DOI: 10.24287/j.1054

Оптимизация лечения острого миелоидного лейкоза у пациентов с синдромом Дауна: новый протокол для клинической практики

З.А. Абашидзе, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Введение. В России на сегодняшний день нет единого стандарта лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) у детей с синдромом Дауна (СД). Показатели общей выживаемости пациентов с ОМЛ/миелодиспластическим синдромом (МДС) и СД в России не превышают 67%. Основными проблемами у этих пациентов являются высокая токсичность и тяжелые инфекционные осложнения.
Цель исследования: провести ретроспективный анализ результатов лечения детей с ОМЛ/МДС и СД в России с применением различных протоколов, в том числе непрограммной терапии, и разработать единый протокол терапии со сниженной токсичностью.
Материалы и методы. В анализ включены 79 пациентов, из них 65 с ОМЛ и 14 с МДС, получавших терапию в 40 клиниках Российской Федерации с 2018 по 2024 г. Набор пациентов осуществлялся с 2018 г. в рамках мультицентрового протокола ОМЛ-MRD-2018.
Результаты. Специфическую терапию получили 76 пациентов. Терапия по протоколу ML-DS-2006 проведена в 50 (63%) случаях, 11 (14%) пациентов прошли терапию по протоколу AML-BFM-1998/2004 и 15 (19%) получили непрограммную терапию по схемам «7 + 3», «5 + 2», низкие дозы цитарабина. Полной ремиссии достигли 58 (75%) пациентов. Первично-рефрактерное течение зарегистрировано в 3 (4%) случаях, рецидивы отмечены у 6 (8%) пациентов. У 1 ребенка отмечалось развитие ОМЛ спустя полгода после разрешения МДС. Медиана наблюдения за пациентами составила 2 года 4 мес. Показатели общей и бессобытийной выживаемости в течение 3 лет у пациентов с ОМЛ/МДС и СД составили 66% (95% доверительный интервал 56–79) и 62% (95% доверительный интервал 52–75) соответственно. Смертность среди пациентов в исследуемой группе достигла 30%, 16 (70%) смертельных исходов зарегистрировано до ремиссии, из них 12 (75%) были обусловлены инфекционными осложнениями.
Заключение. Протокол AML-DS-2025 со сниженной кумулятивной дозой антрациклинов и, напротив, увеличенной суммарной дозой цитарабина, на наш взгляд, должен привести к увеличению долгосрочной общей и бессобытийной выживаемости у детей с ОМЛ/МДС и СД, а также снижению непосредственной и отдаленной токсичности.
Ключевые слова: *дети, острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром, трисомия 21-й хромосомы, терапия, протокол AML-DS-2025*

Абашидзе З.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025;24(4):95–101. DOI: 10.24287/j.1054

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 14.11.2025
Принята к печати 01.12.2025

EDN: DLPJOR

Контактная информация:
Абашидзе Залина Ахмедовна,
врач-гематолог боксированного отделения гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zalina.abashidze@dgoi.ru

Optimizing treatment of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome: a new clinical protocol

Z.A. Abashidze, A.A. Maschan, G.A. Novichkova

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Introduction. In Russia, there is currently no standard treatment for acute myeloid leukemia (AML) in children with Down syndrome (DS). The overall survival rates of patients with AML/myelodysplastic syndrome (MDS) and DS in Russia do not exceed 67%. The main problems encountered by these patients are high toxicity and severe infectious complications.
Aim: to conduct a retrospective analysis of treatment outcomes in children with AML/MDS and DS in Russia treated according to different protocols, including those who received non-protocol treatment, and to develop of a uniform treatment protocol with reduced toxicity.
Materials and methods. The analysis included 79 patients, 65 of them with AML and 14 with MDS, who received therapy at 40 Russian clinics from 2018 to 2024. Patient recruitment started in 2018 for the multicenter AML-MRD-2018 protocol study.
Results. Seventy-six patients received specific therapy. A total of 50 (63%) patients underwent treatment according to the ML-DS-2006. Eleven patients (14%) were treated according to the AML-BFM-1998/2004 protocol and 15 (19%) patients received non-protocol treatment according to schemes "7 + 3", "5 + 2", low doses of cytarabine. Fifty-eight (75%) patients achieved complete remission. Initially refractory disease was reported in 3 patients (4%), relapses occurred in 6 (8%) patients. One child developed AML six months after the resolution of MDS. The median follow-up was 2 years and 4 months. The overall and event-free survival at 3 years in the patients with AML/MDS and DS were 66% (95% confidence interval 56–79) and 62% (95% confidence interval 52–75), respectively. Mortality among the patients reached 30%; 16 deaths (70%) occurred before remission, 12 (75%) of which were due to infectious complications.
Conclusion. The AML-DS-2025 protocol with a reduced cumulative dose of anthracyclines but an increased total dose of cytarabine, in our opinion, should lead to improved long-term overall and event-free survival rates in children with AML/MDS and DS, as well as to decreased immediate and long-term toxicity.
Keywords: *children, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, trisomy 21, therapy, AML-DS-2025 protocol*

Abashidze Z.A. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025;24(4):95–101. DOI: 10.24287/j.1054

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 14.11.2025
Accepted 01.12.2025

Correspondence:
Zalina A. Abashidze,
a hematologist at the Hematology/Oncology Isolation Unit of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: zalina.abashidze@dgoi.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у пациентов с синдромом Дауна (СД) представляет собой особый биологический подтип ОМЛ, характеризующийся высокой чувствительностью к химиотерапии и благоприятным прогнозом [1–3].

Уже в первых систематических исследованиях эффективности химиотерапии ОМЛ у пациентов с СД (ОМЛ-СД) была продемонстрирована плохая переносимость стандартных дозировок химиопрепаратов (мукозиты и инфекционные осложнения), особенно в режимах интенсивного тайминга. Показатели общей выживаемости (ОВ) увеличились после внедрения протоколов со сниженной интенсивностью, этот прогресс был достигнут исключительно за счет снижения токсической летальности [4–8].

Еще в 1996 г. Taub и соавт. продемонстрировали повышенное образование активного метаболита цитарабина – арабинозил-цитозин-трифосфата – в бластных клетках пациентов с ОМЛ-СД, а Zwaan и соавт. показали, что бластные клетки пациентов с ОМЛ-СД в 10 раз более чувствительны к цитарабину по сравнению с клетками пациентов с ОМЛ без СД [9, 10].

Опыт, полученный в ходе исследований кооперативных групп NOPHO и AML-BFM, послужил основанием для разработки протоколов лечения со сниженными дозировками химиопрепаратов для пациентов с ОМЛ-СД [4, 11, 12]. Подход группы BFM предусматривал снижение дозы антрациклинов до 2/3 от стандартной, поскольку ретроспективные исследования показали, что даже уменьшение кумулятивной дозы на 50% не снижает выживаемость, но значительно уменьшает риск кардиотоксичности и инфекционных осложнений [11, 12].

Современные исследования в протоколах со сниженной химиотерапевтической нагрузкой демонстрируют высокие показатели выживаемости: 5-летняя общая ОВ у детей с ОМЛ-СД составляет от 87 до 95%, а бессобытийная выживаемость (БСВ) – от 82 до 90% [4–6]. Эти показатели существенно выше, чем у детей с ОМЛ без СД, получающих стандартную интенсивную химиотерапию [13, 14].

Уровень минимальной остаточной болезни (МОБ), определяемый с помощью многоцветной мультипараметрической цитометрии, является одним из основных показателей ответа на терапию при лечении ОМЛ. Современные исследования, посвященные определению прогностического значения МОБ в постиндукционном периоде терапии детей с ОМЛ-СД, демонстрируют его важность. Очень раннее (после курса индукции) достижение МОБ-негативного статуса ассоциировано с лучшим прогнозом, в то время как персистенция МОБ связана с увеличением риска рецидива ОМЛ. Так, в исследовании Детской онкологической группы (Children's Oncology Group) 146 пациентам в постиндукционном периоде выполнено определение уровня МОБ: 5-летняя БСВ для пациентов с МОБ-негативным статусом составила 93%, с МОБ-позитивным статусом – 76% [15].

Исследование японских коллег демонстрирует 3-летнюю БСВ и ОВ соответственно 95% и 97% для пациентов с МОБ-негативным статусом и 60% и 80% для пациентов с МОБ-позитивным статусом [16].

В России на сегодняшний день нет единого стандарта лечения детей с ОМЛ-СД. В большинстве клиник применяются протоколы AML-BFM-98/2004, ML-DS-2006, а также непрограммная терапия, включающая в себя схемы «7 + 3», «5 + 2». Показатели ОВ не превышают 67%. Основной проблемой у этих пациентов являются высокая токсичность и тяжелые инфекционные осложнения.

Таким образом, совершенно очевидна необходимость стандартизации терапии ОМЛ-СД в России путем внедрения единого протокола лечения с редукцией интенсивности химиотерапии и единых стандартов сопроводительной терапии, профилактики и лечения инфекционных осложнений.

Цель исследования – провести ретроспективный анализ результатов лечения детей с ОМЛ/МДС-СД в России с применением различных протоколов, в том числе непрограммной терапии, и разработать единый протокол терапии со сниженной токсичностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены 79 пациентов, из них 65 с ОМЛ и 14 с МДС, получавших терапию в 40 клиниках Российской Федерации с 2018 по 2024 г. Набор пациентов осуществлялся с 2018 г. в рамках мультицентрового протокола ОМЛ-MRD-2018. Пациенты с ОМЛ/МДС-СД составили 12% среди всех детей с ОМЛ, включенных в протокол, исключая пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом. Все дети проходили регистрацию, референсное обследование, также осуществлялся сбор катамнеза и результатов обследования. Протокол терапии ОМЛ-ДС оставался на усмотрение клиники по месту жительства.

ОМЛ диагностировался при наличии более 20% бластных клеток в костном мозге. Более чем у половины пациентов (n = 45; 69%) был диагностирован M7-вариант по FAB-классификации, M2-вариант был выявлен в 2 (3%) случаях, M4-вариант – в 1 (2%). У 17 (26%) пациентов морфологически диагноз соответствовал M7-варианту, но ввиду недостаточной экспрессии мегакариоцитарных маркеров диагноз определен как Mx-вариант по FAB-классификации.

МДС устанавливался в случае наличия цитопении и дисплазии в одной клеточной линии или более и был представлен 2 формами: МДС с низким (<5%) и высоким (5–19%) количеством бластных клеток в костном мозге.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Специфическую терапию получили 76 пациентов (мальчики:девочки – 1:1,2), медиана возраста – 1 год 9 месяцев (8 месяцев – 13 лет 5 месяцев). Два пациента умерли от инфекционных осложнений до начала химиотерапии, 1 ребенку терапия не проведена в связи с отсутствием согласия родителей. Терапия по протоколу ML-DS-2006 проведена 50 (63%) пациентам, 11 (14%) детей прошли терапию по протоколу AML-BFM-1998/2004 и в 15 (19%) случаях применяли непрограммную терапию по схемам «7 + 3», «5 + 2», низкие дозы цитарабина.

Протоколы группы BFM и ML-DS-2006 включали 4 блока химиотерапии. В протоколе группы BFM была также предусмотрена поддерживающая терапия в течение 1 года (*рисунок 1*). В схемы «7 + 3» и «5 + 2» входили цитарабин – длительность 7 или 5 дней и даунорубицин – 3 или 2 введения.

Полной ремиссии достигли 58 (75%) пациентов. Первично-рефрактерное течение зарегистрировано в 3 (4%) случаях, рецидивы – в 6 (8%). У 1 ребенка отмечалось развитие ОМЛ спустя полгода после разрешения МДС. Медиана наблюдения за пациентами составила 2 года 4 мес.

Показатели ОВ и БСВ в течение 3 лет у пациентов с ОМЛ/МДС-СД составили 66% (95% доверительный интервал 56–79) и 62% (95% доверительный интервал 52–75) соответственно (*таблица*).

Показатели выживаемости пациентов с ОМЛ/МДС-СД в России оказались ниже международных. Смертность среди пациентов в исследуемой группе достигла 30%, 16 (70%) смертельных исходов зарегистрировано до ремиссии, из них 12 (75%) были обусловлены инфекционными осложнениями (*рисунок 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таким образом, по данным ретроспективного исследования очевидной стала необходимость редукции доз химиотерапевтических агентов, стандартизации терапии ОМЛ-СД, сопроводительной терапии, профилактики и лечения инфекционных осложнений в России с разработкой и внедрением единого протокола лечения.

Таблица
Результаты терапии пациентов с ОМЛ/МДС-СД

Table
Treatment results in the patients with acute myeloid leukemia (AML)/myelodysplastic syndrome (MDS) and Down syndrome (DS)

Параметр Parameter	**Число пациентов (*n* = 79), *n* (%)** Number of patients (*n* = 79), *n* (%)
Достижение полной ремиссии Complete remission	58 (74)
Рецидив Relapse	7 (9)
Первично-рефрактерное течение Initially refractory disease	3 (4)
Вторая опухоль Second tumor	2 (3)
Живы Alive	54 (68)
Умерли Died	23 (29)
Потеряны из-под наблюдения Lost to follow-up	2 (3)

Рисунок 1
Протоколы терапии AML-BFM-98 и ML-DS-2006

Figure 1
The AML-BFM-98 and ML-DS-2006 treatment protocols

AML-BFM-98

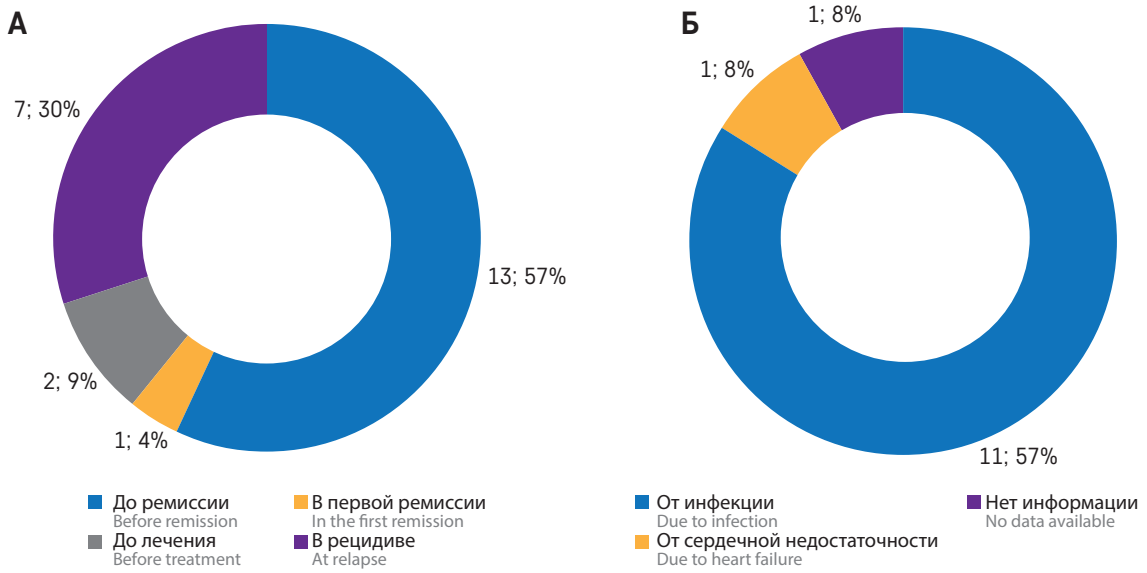
AIE: цитарабин 100 мг/м²/день – 1-й и 2-й дни, 100 мг/м²/12 ч – 3–8-й дни, идарубицин 8 мг/м²/день – 3, 5, 7-й дни, этопозид 150 мг/м²/день – 6–8-й дни
AIE: cytarabine 100 mg/m²/d – days 1–2, 100 mg/m²/12 h – days 3–8, idarubicin 8 mg/m²/d – days 3, 5 and 7, etoposide 150 mg/m²/d – days 6–8
AI: цитарабин 500 мг/м²/день – 1–4-й дни, идарубицин 5 мг/м²/день – 3-й и 5-й дни
AI: cytarabine 500 mg/m²/d – days 1–4, idarubicin 5 mg/m²/d – days 3 and 5
HAM: цитарабин 1 г/м²/12 ч – 1–3-й дни, митоксантрон 7 мг/м²/день – 3-й и 4-й дни
HAM: cytarabine 1 g/m²/12 h – days 1–3, mitoxantrone 7 mg/m²/d – days 3–4
HAE: цитарабин 3 г/м²/12 ч – 1–3-й дни, этопозид 125 мг/м²/день – 2–5-й дни
HAE: cytarabine 3 g/m²/12 h – days 1–3, etoposide 125 mg/m²/d – days 2–5
Поддерживающая терапия в течение 1,5 года от начала лечения: тиогуанин 40 мг/м², цитарабин 40 мг/м²/день – в течение 4 дней каждые 4 нед
Maintenance therapy for 1.5 years from the start of treatment: thioguanine 40 mg/m², cytarabine 40 mg/m²/d – for 4 days every 4 weeks

ML-DS-2006

AIE: цитарабин 100 мг/м²/день – 1-й и 2-й дни, 100 мг/м²/12 ч – 3–8-й дни, идарубицин 8 мг/м²/день – 3, 5, 7-й дни, этопозид 150 мг/м²/день – 6–8-й дни
AIE: cytarabine 100 mg/m²/d – days 1–2, 100 mg/m²/12 h – days 3–8, idarubicin 8 mg/m²/d – days 3, 5, 7, etoposide 150 mg/m²/d – days 6–8
AI: цитарабин 500 мг/м²/день – 1–4-й дни, идарубицин 5 мг/м²/день – 3-й и 5-й дни
AI: cytarabine 500 mg/m²/d – days 1–4, idarubicin 5 mg/m²/d – days 3, 5
HAM: цитарабин 1 г/м²/12 ч – 1–3-й дни, митоксантрон 7 мг/м²/день – 3-й и 4-й дни
HAM: cytarabine 1 g/m²/12 h – days 1–3, mitoxantrone 7 mg/m²/d – days 3, 4
HA: цитарабин 3 г/м²/12 ч – 1–3-й дни
HA: cytarabine 3 g/m²/12 h – days 1–3

Рисунок 2
Структура летальности пациентов с МДС/ОМЛ-СД
А – период наступления летального исхода; Б – причины летального исхода до ремиссии

Figure 2
The timing and causes of mortality among the patients with MDS/AML-DS
А – the timing of mortality; Б – the causes of death before remission



В ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 2025 г. разработан протокол лечения детей с ОМЛ-СД в России – AML-DS-2025 (NCHPOI-2025-8), основанный на принципах исследования ML-DS-2006, в который внесен ряд модификаций (снижение дозы антрациклинов в индукционном курсе, а также увеличение суммарной дозы цитарабина).

Терапия по протоколу исследования для всех пациентов включает 4 блока химиотерапии (*рисунок 3*):

- AIE (цитарабин/идарубицин/этопозид);
- AI (цитарабин/идарубицин);
- HAD (средние дозы цитарабина/даунорубицин);
- HA (высокодозный цитарабин).

Предполагается, что уменьшение разовых и кумулятивных дозировок антрациклинов приведет к снижению летальности, связанной с острой и отсроченной токсичностью химиотерапии, и реализуется в финальное увеличение долгосрочной ОВ и БСВ. Использование идарубицина как основного антрациклина в схемах полихимиотерапии ассоциировано с более высокими показателями ранней полной ремиссии, сниженной частотой резистентности, увеличения ОВ и БСВ [17–19]. Также идарубицин, возможно, обладает меньшей кардиотоксичностью в сравнении с даунорубицином, что очень важно для пациентов с СД ввиду высокой частоты врожденных пороков сердца [17, 18]. Миелосупрессия, развивающаяся при проведении схем терапии с эквимиелотоксическими дозами идарубицина сопоставима со схемами терапии, содержащими даунорубицин и митоксантрон [19].

В индукции ремиссии (AIE) в сравнении с протоколом ML-DS-2006 снижена доза идарубицина с 8 до 6 мг/м^2 за введение. Редукция дозы идарубицина обусловлена потенциально тяжелой миелотоксичностью и высокой инфекционной летальностью после курса индукции до точки оценки достижения ремиссии. Доза цитарабина стандартная и составляет 100 мг/м^2/12 ч в течение 7 дней.

В блоке AI доза идарубицина соответствует таковой в индукционном курсе. Цитарабин назначается в дозе 500 мг/м^2/12 ч в течение 3 дней.

Кумулятивная доза цитарабина увеличена с 2 г/м^2/сут (ML-DS-2006) до 3 г/м^2/сут.

В блоке HAD идарубицин заменен на даунорубицин 35 мг/м^2 в течение 2 последовательных дней ввиду предполагаемого большего повреждающего действия идарубицина на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта с учетом накопленной в предыдущих блоках химиотерапии токсичности. Доза цитарабина составляет 1 г/м^2/12 ч в течение 3 дней.

Блок HA, как и в протоколе ML-DS-2006, состоит из цитарабина 3 г/м^2/12 ч в течение 3 последовательных дней, кумулятивная доза – 18 г/м^2.

Таким образом, в протоколе AML-DS-2025 снижена суммарная доза антрациклинов до 220 мг/м^2 (с 240 мг/м^2 в протоколе ML-DS-2006). Суммарная доза цитарабина увеличена до 28 400 мг/м^2 (с 27 400 мг/м^2 в протоколе ML-DS-2006). Повышение дозы цитарабина в настоящем протоколе обосновано

Рисунок 3
Общая схема протокола AML-DS-2025

Figure 3
An overall scheme of treatment according to the AML-DS-2025 protocol

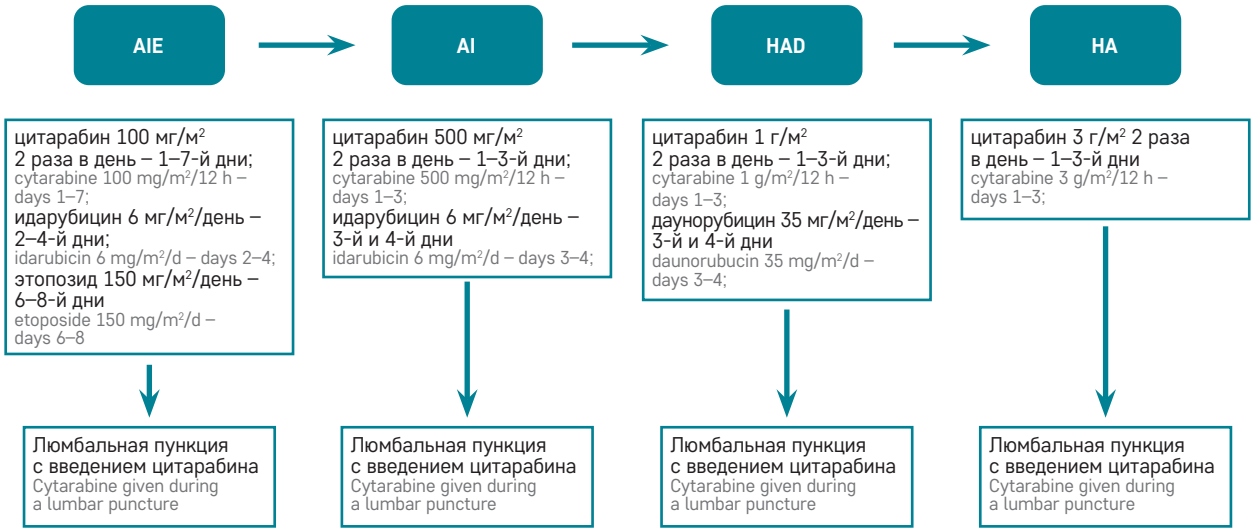
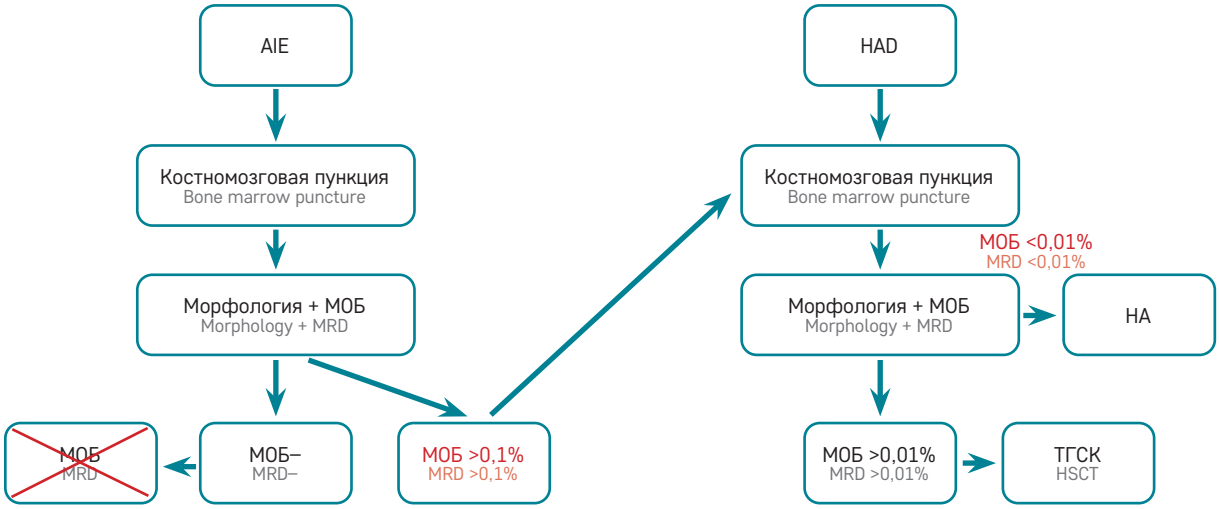


Рисунок 4
Схема мониторинга МОБ
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Figure 4
A scheme of minimal residual disease (MRD) monitoring
HSCT – hematopoietic stem cell transplantation



данными литературы по увеличению БСВ при применении высоких доз цитарабина, а также довольно высоким количеством рецидивов – 9%, по данным анализа результатов терапии ОМЛ/МДС-СД в России [5, 20].

В протоколе предусмотрены 2 точки мониторинга МОБ:

- точка 1 – оценка достижения ремиссии проводится после курса индукции AIE. В случае достижения МОБ-негативности (<0,1%) дальнейший мониторинг не проводится;
- точка 2 – после курса HAD, в случае недостижения МОБ-негативного статуса после первого курса.

При превышении МОБ >0,01% пациенты переводятся в группу высокого риска с необходимостью дальнейшего проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

На момент написания статьи в протокол AML-DS-2025 включены 8 пациентов с ОМЛ-СД. У 3 пациентов достигнута полная ремиссия, тяжелых токсических осложнений не наблюдалось. Остальные 5 пациентов находятся на ранних этапах терапии.

Ограничения работы

Клиническая гетерогенность пациентов с СД, включая сопутствующие состояния, может влиять на переносимость терапии и итоговые результаты.

Протокол находится на начальной стадии внедрения, поэтому в настоящий момент отсутствуют данные о переносимости, профиле токсичности и частоте ранних и поздних нежелательных явлений.

Возможные различия в подходах между клиническими центрами могут влиять на воспроизводимость данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели ОВ пациентов с ОМЛ/МДС-СД в России не превышают 67%. Основной проблемой у этих пациентов являются высокая токсичность и тяжелые инфекционные осложнения.

Протокол AML-DS-2025 со сниженной кумулятивной дозой антрациклинов и, напротив, увеличенной суммарной дозой цитарабина, на наш взгляд, должен привести к увеличению долгосрочной ОВ и БСВ у детей с ОМЛ/МДС-СД, а также снижению непосредственной и отдаленной токсичности.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА
Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (22.07.2025; NCHPOI-2025-8) и зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/study/NCT07232134?tab=table).

ETHICS REVIEW
The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI (22.07.2025; NCHPOI-2025-8) and registered at ClinicalTrials.gov (https://clinicaltrials.gov/study/NCT07232134?tab=table).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.
FUNDING
Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
CONFLICT OF INTEREST
The authors declare that there is no conflict of interest.

ВКЛАД АВТОРОВ
З.А. Абашидзе: определение концепции, анализ данных, написание черновика рукописи;
А.А. Масчан: определение концепции, контроль методологии, научное консультирование, пересмотр и редактирование текста рукописи;
Г.А. Новичкова: определение концепции, контроль методологии, пересмотр и редактирование текста рукописи, руководство проектом.
AUTHOR CONTRIBUTIONS
Z.A. Abashidze: article conception, data analysis, drafting of the manuscript;
A.A. Maschan: article conception, methodology, scientific consulting, manuscript revision and editing;
G.A. Novichkova: article conception, methodology, manuscript revision and editing, administration.

ORCID
Z.A. Abashidze: https://orcid.org/0000-0002-6314-2132
A.A. Maschan: https://orcid.org/0000-0002-0016-6698
G.A. Novichkova: https://orcid.org/0000-0002-2322-5734

Литература / References

1. Khan I., Malinge S., Crispino J. Myeloid leukemia in Down syndrome. Crit Rev Oncog 2011;16(1–2):25–36. DOI: 10.1615/critrevoncog.v16.i1-2.40
2. Marlow E.C., Ducore J., Kwan M.L., Cheng S.Y., Bowles E.J.A., Greenlee R.T. et al. Leukemia risk in a cohort of 3.9 million children with and without down syndrome. J Pediatr 2021;234:172–80.e3.
3. Khoury J.D., Solary E., Abla O., Akkari Y., Alaggio R., Apperley J.F. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022;36:1703–19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1
4. Uffmann M., Rasche M., Zimmermann M., von Neuhoff C., Creutzig U., Dworzak M. et al.; Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. Blood 2017;129(25):3314–21.
5. Taga T., Watanabe T., Tomizawa D., Kudo K., Terui K., Moritake H. et al. Preserved high probability of overall survival with significant reduction of chemotherapy for myeloid leukemia in down syndrome: a nationwide prospective study in Japan. Pediatr Blood Cancer 2016;63(2):248–54. DOI: 10.1002/pbc.25789
6. Sorrell A.D., Alonzo T.A., Hilden J.M., Gerbing R.B., Loew T.W., Hathaway L. et al. Favorable survival maintained in children who have myeloid leukemia associated with Down syndrome using reduced-dose chemotherapy on Children's Oncology Group trial A2971: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 2012;118(19):4806–14. DOI: 10.1002/cncr.27484
7. Creutzig U., Zimmermann M., Reinhardt D., Dworzak M., Stary J., Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. J Clin Oncol. 2004;22(21):4384–93. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.191
8. Gamis A.S. Acute myeloid leukemia and Down syndrome evolution of modern therapy – state of the art review. Pediatr Blood Cancer 2005;44(1):13–20. DOI: 10.1002/pbc.20207
9. Zwaan C.M., Kaspers G.J., Pieters R., Hählen K., Janka-Schaub G.E., van Zantwijk C.H. et al. Different drug sensitivity profiles

of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. Blood 2002;99(1):245–51. DOI: 10.1182/blood.v99.1.245
10. Taub J.W., Matherly L.H., Stout M.L., Buck S.A., Gurney J.G., Ravindranath Y. Enhanced metabolism of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in Down syndrome cells: a contributing factor to the superior event free survival of Down syndrome children with acute myeloid leukemia. Blood 1996;87(8):3395–403.
11. Abildgaard L., Ellebaek E., Gustafsson G., Abrahamsson J., Hovi L., Jonmundsson G. et al. Optimal treatment intensity in children with Down syndrome and myeloid leukaemia: data from 56 children treated on NOPHO-AML protocols and a review of the literature. Ann Hematol 2006;85(5):275–80. DOI: 10.1007/s00277-005-0045-5
12. Creutzig U., Reinhardt D., Diekamp S., Dworzak M., Stary J., Zimmermann M. AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. Leukemia 2005;19(8):1355–60. DOI: 10.1038/sj.leu.2403814
13. Калинина И.И., Венёв Д.А., Ольшанская Ю.В., Садовская М.Н., Горонкова О.В., Салимова Т.Ю. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом, получивших терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2022;21(1):20–35. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-20-35 [Kalinina I.I., Venyov D.A., Olshanskaya Yu.V., Sadovskaya M.N., Goronkova O.V., Salimova T.Yu. et al. The outcomes of children with acute myeloid leukemia treated in accordance with the AML-MM-2006 protocol. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2022;21(1):20–35. (In Russ.)].
14. Reinhardt D., Antoniou E., Waack K. Pediatric acute myeloid leukemia – past, present, and future. J Clin Med 2022;11(3):504. DOI: 10.3390/jcm11030504
15. Taub J.W., Berman J.N., Hitzler J.K., Sorrell A.D., Lacayo N.J., Mast K. et al. Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. Blood 2017;129(25):3304–13. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764324
16. Taga T., Tanaka S., Hasegawa D., Terui K., Toki T., Iwamoto S. et al. Post-induction MRD by FCM and GATA1-PCR are significant prognostic factors for myeloid leukemia of Down syndrome. Leukemia 2021;35(9):2508–16. DOI: 10.1038/s41375-021-01157-w. Erratum in: Leukemia 2021;35(12):3622–4. DOI: 10.1038/s41375-021-01397-w
17. Li X., Xu S., Tan Y., Chen J. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukaemia. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015(6):CD010432. DOI: 10.1002/14651858.CD010432.pub2
18. Wang H., Xiao X., Xiao Q., Lu Y., Wu Y. The efficacy and safety of daunorubicin versus idarubicin combined with cytarabine for induction therapy in acute myeloid leukemia: A meta-analysis of randomized clinical trials. Medicine (Baltimore) 2020;99(24):e20094. DOI: 10.1097/MD.0000000000020094
19. Mandelli F., Vignetti M., Suciu S., Stasi R., Petti M.C., Meloni G. et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. J Clin Oncol 2009;27(32):5397–403. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6490. Erratum in: J Clin Oncol 2010;28(8):1438.
20. Hitzler J., Alonzo T., Gerbing R., Beckman A., Hirsch B., Raimondi S. et al. High-dose AraC is essential for the treatment of ML-DS independent of postinduction MRD: results of the COG AAML1531 trial. Blood 2021;138(23):2337–46. DOI: 10.1182/blood.2021012206