

Сравнительный анализ эффективности дексаметазона и метилпреднизолона в индукции ремиссии острого лимфобластного лейкоза у детей: результаты мультицентрового исследования ALL-MB 2002

Н.Б.Юдина¹, А.И.Карачунский^{2,3}, Ю.В.Румянцева^{2,3}, С.Н.Лагойко², G.Tallen⁴, О.В.Алейникова⁵, О.И.Быданов^{2,5}, Н.В.Корепанова², Е.Г.Мансурова³, Л.В.Байдун⁶, Т.В.Наседкина², A.von Stackelberg⁴, Г.А.Новичкова^{2,3}, А.А.Масчан^{2,3}, Д.В.Литвинов^{2,3}, Н.В.Мякова², Н.И.Пономарева⁶, К.Л.Кондратчик^{3,7}, Л.Г.Фечина⁸, О.В.Стренева⁸, Г.Р.Шарапова⁹, А.В.Шамардина¹⁰, И.Э.Гербек¹¹, А.П.Шапочник¹², А.Г.Румянцев^{2,3}, G.Henze⁴

¹Воронежская областная детская клиническая больница №1, Воронеж, Российская Федерация;

²Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

⁴Charité-Universitätsmedizin Berlin, Берлин, Германия;

⁵Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь;

⁶Российская детская клиническая больница Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

⁷Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Российская Федерация;

⁸Областная детская клиническая больница №1, Екатеринбург, Российская Федерация;

⁹Нижегородская окружная клиническая детская больница, Нижегородск, Российская Федерация;

¹⁰Нижегородская областная детская клиническая больница, Нижний Новгород, Российская Федерация;

¹¹Томская областная клиническая больница, Томск, Российская Федерация;

¹²Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, Оренбург, Российская Федерация

В статье представлены результаты рандомизированного исследования эффективности использования двух глюкокортикостероидов (ГКС) в индукционной терапии детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). В анализ были включены 1064 первичных пациента с ОЛЛ в возрасте от 1 года до 18 лет, зарегистрированных в период с 18.04.2002 по 15.11.2006 в клиниках России и Республики Беларусь. Перед началом индукционной терапии проводили рандомизацию, согласно которой пациенты получали «рукав» протокола ALL-MB 2002 с дексаметазоном (Dexa) в дозе 6 мг/м² (n = 539) или «рукав» протокола с метилпреднизолоном (MePred) в дозе 60 мг/м² (n = 525). Не обнаружено статистически значимых различий в показателях выживаемости (10-летняя бессобытийная выживаемость при использовании Dexa составила 73 ± 2%, при использовании MePred – 70 ± 2%; p = 0,260, 10-летняя общая выживаемость – 79 ± 2 и 77 ± 2% соответственно; p = 0,232) и частоте рецидивов при использовании различных ГКС в индукции ремиссии у детей с ОЛЛ. Частота изолированных нейрорецидивов (1,7% у пациентов, получавших Dexa, и 3% у пациентов, получавших MePred; p = 0,138) и комбинированных рецидивов с поражением центральной нервной системы (3,2% у пациентов, получавших Dexa, и 3,4% у пациентов, получавших MePred; p = 0,937) в обеих группах различались незначительно. Индукционная летальность была сравнима в двух группах (3,2% у пациентов, получавших Dexa, и 3,8% у пациентов, получавших MePred; p = 0,677). Ретроспективное сравнение в различных возрастных группах выявило преимущественную эффективность Dexa у детей младше 14 лет, что нуждается в дальнейшем изучении в проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, глюкокортикостероиды, дексаметазон, метилпреднизолон, терапия, индукция, токсичность

Comparative analysis of dexamethasone and methylprednisolone efficacy in induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of ALL-MB 2002 multicenter study

N.B.Yudina¹, A.I.Karachunsky^{2,3}, Yu.V.Rumyantseva^{2,3}, S.N.Lagoiko², G.Tallen⁴, O.V.Aleinikova⁵, O.I.Bydanov^{2,5}, N.V.Korepanova², E.G.Mansurova³, L.V.Baidun⁶, T.V.Nasedkina², A.von Stackelberg⁴, G.A.Novichkova^{2,3}, A.A.Maschan^{2,3}, D.V.Litvinov^{2,3}, N.V.Myakova², N.I.Ponomareva⁶, K.L.Kondratchik^{3,7}, L.G.Fechina⁸, O.V.Streneva⁸, G.R.Sharapova⁹, A.V.Shamardina¹⁰, I.E.Gerbek¹¹, A.P.Shapochnik¹², A.G.Rumyantsev^{2,3}, G.Henze⁴

¹Voronezh Regional Pediatric Clinical Hospital No 1, Voronezh, Russian Federation;

²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation;

³Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow, Russian Federation;

⁴Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany;

⁵Republican Center of Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology, Minsk, Belarus Republic;

⁶Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

⁷Morozovskaya Pediatric Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation;

⁸Regional Pediatric Clinical Hospital No 1, Ekaterinburg, Russian Federation;

⁹Nizhnevartovsk Regional Pediatric Clinical Hospital, Nizhnevartovsk, Russian Federation;

¹⁰Nizhny Novgorod Regional Pediatric Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russian Federation;

¹¹Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation;

¹²Orenburg Regional Clinical Oncological Center, Orenburg, Russian Federation

This paper presents the results of randomized study of the efficacy of two glucocorticosteroids (GCS) in induction therapy of children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL). A total of 1064 primary patients with ALL, aged 1–18 years, were registered from 18.04.2002 to 15.11.2006 in Russia and Belarus Republic. Randomization was carried out before induction therapy. The patients received the dexamethasone (Dexa; 6 mg/m²) “sleeve” of ALL-MB 2002 protocol ($n = 539$) or the methylprednisolone (MePred; 60 mg/m²) “sleeve” of the protocol ($n = 525$). The survival rates virtually did not differ: 10-year event-free survival (EFS) was $73 \pm 2\%$ in the Dexa group vs. $70 \pm 2\%$ in MePred group, $p = 0.260$; 10-year overall survival (OS) was 79 ± 2 and $77 \pm 2\%$, respectively; $p = 0.232$; the incidence of relapses after ALL induction therapy by different GCS virtually did not differ. The incidence of isolated central nervous system relapses (1.7% in patients receiving Dexa and 3% in patients treated by MePred; $p = 0.138$) and of combined relapses with central nervous system involvement differed just negligibly (3.2% in Dexa group and 3.4% in MePred group; $p = 0.937$). The induction mortality was also similar (3.2% in Dexa group and 3.8% in MePred group; $p = 0.677$). Retrospective comparison in different age groups showed predominant efficacy of Dexa in children under 14 years of age. This fact deserves further research in prospective randomized multicenter studies.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, glucocorticosteroids, dexamethasone, methylprednisolone, therapy, induction therapy, toxicity

В первом российском мультицентровом исследовании по лечению острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей согласно протоколу ALL-MB 91 в индукции ремиссии использовался дексаметазон (Деха). Основанием для этого выбора стала высокая эффективность последнего в отношении профилактики нейрорелевации [1–3]. Деха имеет меньшую связь с белками плазмы крови, что обеспечивает большее проникновение глюкокортикостероида (ГКС) в центральную нервную систему (ЦНС) и, тем самым, снижает риск развития нейрорецидивов [2–4]. Однако роль Деха как

противолейкемического агента в целом менее ясна. В большинстве исследований, сравнивавших эффективность преднизолона (Пред) и Деха, последний использовался в дозе 6, 10 или 20 мг/м², а первый – в дозе 40, 60 мг/м². Улучшение бессобытийной выживаемости (event-free survival – EFS) при использовании Деха было отмечено при соотношении доз Пред : Деха более 6–7 : 1 [5–9].

Хотя в отношении обычной глюкокортикостероидной активности Деха только в 6,25 сильнее Пред, его антилейкемическая активность *in vitro* в 16 раз превышает таковую Пред [10, 11]. В отличие от хорошо известных преимуществ Деха в профилактике нейрорецидивов, уменьшение частоты развития системных рецидивов при его использовании наблюдалось в основном в ранних исследованиях при сравнении Деха в дозе 6 мг/м² с Пред в дозе 40 мг/м². Эти ранние исследования свидетельствуют о недостаточном антилейкемическом эффекте Пред в дозе 40 мг/м², соответствующей

Для корреспонденции:

Юдина Наталья Борисовна, заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии Воронежской областной детской клинической больницы №1

Адрес: 394023, Воронеж, ул. Бурденко, 1

Телефон: (4732) 53-7237

E-mail: uri@comch.ru

Статья поступила 05.03.2015 г., принята к печати 20.03.2015 г.

цели противовоспалительной терапии, но недостаточной для лечения ОЛЛ [6].

Несмотря на многообещающие результаты, полученные в исследовании ALL-MB 91, индукционная летальность была достаточно высокой, вероятно, вследствие токсичности Деха. Одними из важных целей следующей версии протокола (ALL-MB 2002) были повышение EFS, эффективная защита ЦНС и снижение индукционной летальности, что могло быть достигнуто путем использования эквивалентной терапевтической дозы ГКС, обладающего меньшей токсичностью. Наше внимание привлек другой ГКС – метилпреднизолон (MePred). Несмотря на детальный анализ литературы, мы обнаружили только единичные работы по применению MePred для лечения ОЛЛ и лимфом. Из этих исследований, также как и из результатов применения MePred в других областях педиатрии, следует, что в отличие от других ГКС, возможно, MePred меньше влияет на функции нейтрофилов, относительно редко вызывает синдром Кушинга, развитие нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, реже приводит к нарушению психических функций [12, 13]. Поэтому в новом исследовании ALL-MB 2002 было решено сравнить эффективность MePred в дозе 60 мг/м² и Деха в дозе 6 мг/м² в терапии индукции ремиссии у детей с ОЛЛ.

Пациенты и методы

За период с 18.04.2002 по 15.11.2006 в 34 центрах детской онкогематологии России и Республики Беларусь было зарегистрировано 1163 первичных пациента с ОЛЛ в возрасте от 1 года до 19 лет. Из исследования были исключены 26 детей вследствие наличия у них тяжелых сопутствующих заболеваний или смерти до окончательной постановки диагноза. От участия в исследовании отказались 27 пациентов, таким образом, в исследование были включены 1110 пациентов, подлежавших рандомизации.

Обязательным для всех пациентов являлось подписание информированного согласия на участие в исследовании и рандомизации самим пациентом, если это было возможным, или его законными представителями в соответствии с Хельсинской конвенцией. Отказ от рандомизации оформлен у 38 пациентов; 8 пациентов, из зарегистрированных в базе данных, в дальнейшем получали лечение в онкогематологических центрах, не принимавших участие в данном исследовании. Соответственно, терапию с Деха или MePred согласно рандомизации получили 1064 пациента.

Диагностика ОЛЛ и определение событий. Диагноз ОЛЛ ставили на основании наличия 25% и более бластных клеток в костном мозге (КМ), подтвержденных цитоморфологическими исследованиями, согласно критериям Франко – Американо–Британской группы (FAB-классификации), данных цитохимии и иммунофенотипирования [14].

Поражение ЦНС констатировали при наличии более 5 ядросодержащих клеток в 1 мкл ликвора с верифицированными бластными клетками при отсутствии контаминации клетками периферической крови (ПК) или при инфильтрации бластными клетками вещества головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии.

Наличие химерных генов *TEL/AML1*, *BCR/ABL* и *MLL/AF4* определяли цитогенетическими или молекулярно-биологи-

ческими методами. Данное исследование было выполнено у 756 (71,1%) из 1064 пациентов.

Полную ремиссию (ПР) определяли как полное отсутствие клинических проявлений ОЛЛ при наличии менее 5% бластных клеток в КМ и полное их отсутствие в ликворе.

Не ответившими на терапию (non-responder – NR) считали пациентов, у которых ремиссия не достигнута после трех блоков высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) по программе для пациентов группы высокого риска (HRG).

Рецидив ОЛЛ диагностировали при выявлении 25% и более лимфобластов в КМ и/или бластной инфильтрации других органов после достижения ремиссии.

Стратификация на группы риска. Пациентов с инициальным количеством лейкоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$, не Т-клеточным вариантом ОЛЛ, отсутствием поражения ЦНС или других критериев высокого риска, у которых была достигнута клиничко-гематологическая ремиссия после проведения индукции, относили к группе стандартного риска (SRG). К группе промежуточного риска (ImRG) относили пациентов с инициальным количеством лейкоцитов $50,0 \times 10^9/\text{л}$ и более, и/или Т-клеточным вариантом ОЛЛ, и/или поражением ЦНС, а также отсутствием критериев высокого риска, у которых была достигнута клиничко-гематологическая ремиссия на 36-й день терапии. При отсутствии гематологической ремиссии на 36-й день терапии пациентов перераспределяли в HRG. Пациентов с генетическими транслокациями – $t(9;22)$ – *BCR/ABL*, $t(4;11)$ – *MLL/AF4* – инициально относили к HRG.

Терапия. Общая схема протокола ALL-MB 2002, используемые препараты и дозировки были опубликованы ранее [15]. В соответствии с протоколом ALL-MB 2002 все пациенты перед началом индукционной терапии были рандомизированы на два «рукава» протокола: «рукав» с Деха в дозе 6 мг/м² ежедневно перорально или «рукав» с MePred в дозе 60 мг/м² ежедневно перорально (табл. 1, рис. 1). После недельной предварительной фазы терапии ГКС (согласно рандомизации) пациенты продолжали ежедневный прием ГКС в той же дозе, получали еженедельно винкристин – Vcr (всего 5 введений), одно введение рубомицина (DNR) и еженедельные эндолумбальные введения трех препаратов – метотрексата (MTX), цитозара и Деха – TIT (всего 6 введений). DNR на 22-й день терапии вводили всем пациентам ImRG и только тем пациентам SRG, у которых было выявлено более 10% бластных клеток в КМ на 15-й день терапии (см. рис. 1).

После проведения терапии индукции ремиссии и достижения ПР пациенты SRG и ImRG получали консолидирующую терапию, краниальное облучение (только пациенты ImRG) и поддерживающую терапию в течение полутора лет. Консолидирующая терапия состояла из трех фаз: S1, S2 и S3. Каждая фаза представляла собой 6-недельную ежедневную терапию 6-меркаптопурином с еженедельными введениями MTX и L-аспарагиназы (L-aspar) с последующей 2-недельной реиндукцией (Деха + Vcr + TIT). Пациенты ImRG также получали дополнительно 5 введений DNR. Все 3 фазы у пациентов SRG были абсолютно одинаковыми, доза L-aspar зависела от «рукава» 2-й рандомизации (перед началом консолидации пациентов рандомизировали еще раз). Доза MTX у пациентов ImRG в течение фазы S1 зависела от «рукава» 2-й рандомизации. Во время фаз S2 и S3 все пациенты получали низкие дозы

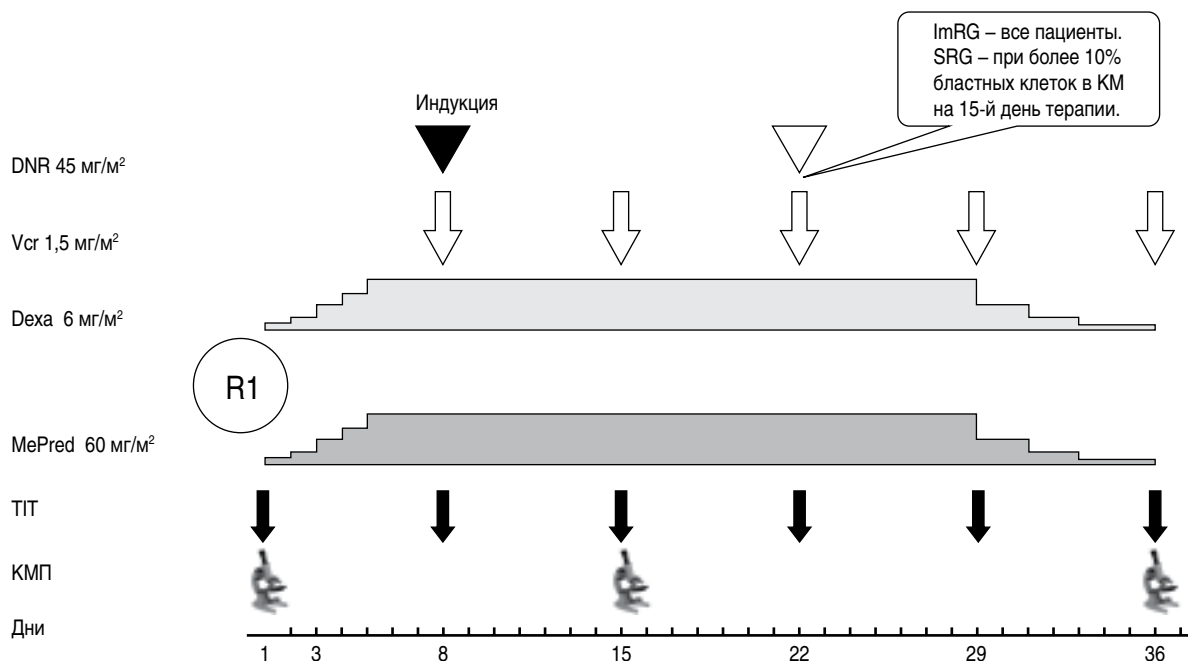


Рис. 1. Схема индукционной терапии согласно протоколу ALL-MB 2002.

КМП – костномозговая пункция.

Таблица 1. Характеристика пациентов с ОЛЛ и результаты терапии в зависимости от использованного в индукции ремиссии ГКС												
Показатель	Dexa (n = 539)	MePred (n = 525)	p	10-летняя EFS, %			10-летняя OS, %			CIR изолированного нейрорецидива, %		
				Dexa (n = 539)	MePred (n = 525)	p	Dexa (n = 539)	MePred (n = 525)	p	Dexa (n = 539)	MePred (n = 525)	p
Возраст, лет:												
все пациенты	539	525	–	73 ± 2	70 ± 2	0,260	79 ± 2	77 ± 2	0,23	1,67 ± 0,02	3,05 ± 0,03	0,136
до 14	471	459	0,944	76 ± 2	71 ± 2	0,049	81 ± 2	77 ± 2	0,046	1,5 ± 0,06	3,5 ± 0,09	0,049
старше 14	68	66		52 ± 6	65 ± 6	0,087	61 ± 6	72 ± 6	0,17	2,92 ± 2,1	0	0,162
SRG:												
все пациенты	370	368	–	76 ± 2	74 ± 2	0,21	82 ± 2	81 ± 2	0,34	1,35 ± 0,03	2,99 ± 0,04	0,124
L-asr 5000 ME/м²	176	168	0,574	80 ± 3	79 ± 3	0,48	85 ± 4	87 ± 3	0,71	1,71 ± 0,07	1,79 ± 0,08	0,946
L-asr 10 000 ME/м²	182	189		77 ± 3	73 ± 3	0,36	83 ± 3	80 ± 3	0,44	1,1 ± 0,07	4,25 ± 0,11	0,062
ImRG:												
все пациенты	68	57	–	77 ± 4	73 ± 4	0,56	82 ± 3	78 ± 4	0,48	1,5 ± 0,16	4,17 ± 0,17	0,195
MTX 30 мг/м²	61	56	0,724	81 ± 5	77 ± 6	0,82	88 ± 4	82 ± 5	0,36	2,94 ± 0,25	7,02 ± 0,45	0,284
MTX 2 г/м² за 24 ч	68	57		77 ± 5	77 ± 6	0,95	79 ± 5	82 ± 5	0,6	0	1,79 ± 0,24	0,297
Пол:												
мужской	310	299	0,853	73 ± 3	67 ± 3	0,14	78 ± 3	76 ± 3	0,45	1,62 ± 0,04	3,34 ± 0,06	0,165
женский	229	226		74 ± 3	75 ± 3	0,98	80 ± 3	78 ± 3	0,35	1,75 ± 0,06	2,67 ± 0,07	0,507
Инициальное количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л:												
менее 10,0	269	269	1,000	74 ± 2	72 ± 3	0,48	80 ± 3	78 ± 3	0,36	1,49 ± 0,05	1,22 ± 0,04	0,709
10,0–50,0	158	159		78 ± 3	73 ± 4	0,24	82 ± 3	80 ± 3	0,5	0,64 ± 0,05	5,66 ± 0,15	0,011
50,0–100,0	54	49		72 ± 6	63 ± 7	0,52	80 ± 5	69 ± 6	0,28	3,7 ± 0,35	2,04 ± 0,29	0,618
более 100,0	58	48		59 ± 6	60 ± 7	0,81	65 ± 6	66 ± 7	0,88	3,45 ± 0,32	6,25 ± 0,51	0,507
Селезенка (на сколько см выступает из-под края реберной дуги):												
менее 4	356	348	0,935	78 ± 2	74 ± 2	0,16	82 ± 2	80 ± 2	0,2	1,13 ± 0,03	1,44 ± 0,03	0,708
4 и более	183	177		65 ± 4	64 ± 4	0,93	72 ± 3	70 ± 3	0,71	2,73 ± 0,09	6,22 ± 0,14	0,107
Поражение ЦНС:												
нет	515	499	0,691	73 ± 2	71 ± 2	0,41	79 ± 2	78 ± 2	0,47	1,75 ± 0,03	3,01 ± 0,03	0,185
есть	21	23		81 ± 9	61 ± 10	0,13	86 ± 8	61 ± 10	0,07	0	4,35 ± 0,91	0,34
Иммунофенотип:												
B-линейный	400	387	0,333	76 ± 2	73 ± 2	0,28	81 ± 2	80 ± 2	0,36	1,5 ± 0,03	3,37 ± 0,05	0,088
T-линейный	64	51		66 ± 6	73 ± 6	0,4	72 ± 6	77 ± 6	0,53	3,13 ± 0,27	1,96 ± 0,27	0,699
Генетические аномалии:												
нет аберраций	332	299	0,651	75 ± 3	73 ± 3	0,55	80 ± 3	82 ± 2	0,94	1,81 ± 0,04	4,36 ± 0,07	0,061
t(12;21)	34	33	0,283	87 ± 6	88 ± 6	0,89	100 ± 0	94 ± 4	0,15	2,94 ± 0,5	0	0,325
t(9;22)	10	10	0,812	40 ± 15	13 ± 12	0,24	40 ± 15	0 ± 0	0,2	0	0	–
t(1;19)	9	6	0,562	89 ± 11	44 ± 22	0,12	89 ± 11	83 ± 15	0,8	0	16,67 ± 6,8	0,222
t(4;11)	2	8	0,083	–	50 ± 18	–	–	50 ± 18	–	–	0	–
Ответ на 8-й день терапии (количество бластных клеток в ПК, × 10 ⁹ /л):												
менее 1,0	456	470	0,026	77 ± 2	73 ± 2	0,15	82 ± 2	79 ± 2	0,14	1,76 ± 0,03	2,98 ± 0,04	0,217
1,0 и более	61	39		52 ± 6	52 ± 9	0,65	58 ± 6	61 ± 8	0,77	1,64 ± 0,21	5,13 ± 0,57	0,328
Ответ на 15-й день терапии (количество бластных клеток в КМ, %):												
менее 10	409	409	0,252	79 ± 2	76 ± 2	0,35	83 ± 2	82 ± 2	0,32	1,23 ± 0,03	2,2 ± 0,04	0,279
10 и более	118	99		60 ± 5	56 ± 5	0,54	67 ± 4	64 ± 5	0,59	3,39 ± 0,15	6,06 ± 0,24	0,344

MTX. Пациенты HRG после окончания индукции ремиссии получали 5-дневные альтернирующие блоки интенсивной высокодозной ПХТ, краниальное облучение и поддерживающую терапию в течение полутора лет [15].

Статистический анализ. Оценку вероятной EFS и общей выживаемости (overall survival – OS) ± стандартная ошибка проводили с момента постановки диагноза до наступления события (для EFS за события принимали резистентность, рецидив, смерть или развитие второй опухоли, для OS – смерть пациента по любой причине). Полученные данные представлены в виде кривых выживаемости по методу Каплана–Майера и сравнены с помощью log-rank теста. Оценку кумулятивных рисков развития рецидивов (cumulative incidence of relapse – CIR) проводили с помощью специальной программы R согласно методике J.Kalbfleisch, R.Prentice. Для сравнения рисков использовали метод Грея [16–19].

Токсичность в рамках протокола ALL-MB 2002 была оценена у 412 пациентов (все пациенты из нескольких клиник-участниц исследования за определенный промежуток времени). Кроме того, у всех пациентов старше 10 лет через 5 лет после окончания исследования проводили специальное анкетирование с целью выявления аваскулярных некрозов.

Для мультивариантного анализа прогностических факторов использовали модель Кокса. При сравнении групп пациентов по категориальным признакам использовали χ^2 -критерий или точный критерий Фишера. Различия между сравниваемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ GraphPad Prism, версия 3.0 ("GraphPad Software Inc.", США), Statistica, версия 7.0 ("Statsoft Inc.", США) и R, версия 2.4.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди 1064 пациентов, участвовавших в исследовании, согласно рандомизации 539 детей в индукции ремиссии получали Dеха в дозе 6 мг/м² и 525 детей – MePred в дозе 60 мг/м². Статистически значимых различий между двумя группами по полу, возрасту, инициальному количеству лейкоцитов, наличию поражения ЦНС, иммунофенотипу и гене-

тическим аномалиям не выявлено (см. табл. 1). Распределение в зависимости от 2-й рандомизации (пациенты, получавшие L-asr и MTX в различной дозе) также не различалось между сравниваемыми группами (см. табл. 1). Согласно критериям исследования по окончании индукционной терапии в HRG были рестратифицированы 36 (6,7%) из 539 пациентов, получавших Dеха, и 37 (7%) из 525 пациентов, получавших MePred. Медиана наблюдения составила 7,52 года (межквартильный размах – 6,53–8,55 года).

Результаты лечения в зависимости от использованного в индукции ремиссии ГКС

Выживаемость. Результаты лечения через 10 лет наблюдения были сравнимы в исследуемых группах (рис. 2, см. табл. 1). 10-Летняя EFS пациентов с ОЛЛ, получавших Dеха, составила $73 \pm 2\%$, пациентов, получавших MePred, – $70 \pm 2\%$ ($p = 0,260$), 10-летняя OS – 79 ± 2 и $77 \pm 2\%$ соответственно ($p = 0,232$). Статистически значимых различий в частоте индукционной летальности и в количестве рефрактерных пациентов (NR) между группами не выявлено (табл. 2). Летальность в ремиссии у пациентов, получавших MePred в индукционной терапии, была статистически значимо больше (7,4%), чем у пациентов, получавших Dеха (4,3%; $p = 0,038$).

Ответ на ГКС. Данные об ответе на 8-й день терапии доступны у 517 пациентов, получавших Dеха, и у 509 пациентов, получавших MePred. Хороший ответ на ГКС (менее $1,0 \times 10^9$ /л бластных клеток в ПК на 8-й день терапии) статистически значимо чаще отмечался у пациентов, получавших MePred (у 470, или 92,3% пациентов), чем у пациентов, получавших Dеха (у 456, или 88,2% пациентов; $p = 0,026$). Прогноз (EFS, OS) был хуже у пациентов с отсутствием раннего ответа на ГКС, но статистически значимых различий в зависимости от используемого препарата не выявлено (см. табл. 1).

Рецидивы. Среди пациентов, у которых была достигнута клиничко-гематологическая ремиссия, общее количество рецидивов (17,1 против 16,8%; $p = 0,894$; см. табл. 2) и кумулятивный риск развития рецидивов ($17,6 \pm 0,07$ против $16,65 \pm 0,07\%$; $p = 0,826$; рис. 3, а) статистически значимо не отличались у пациентов, получавших Dеха и MePred. Однако кумулятивный риск развития изолированных нейрорециди-

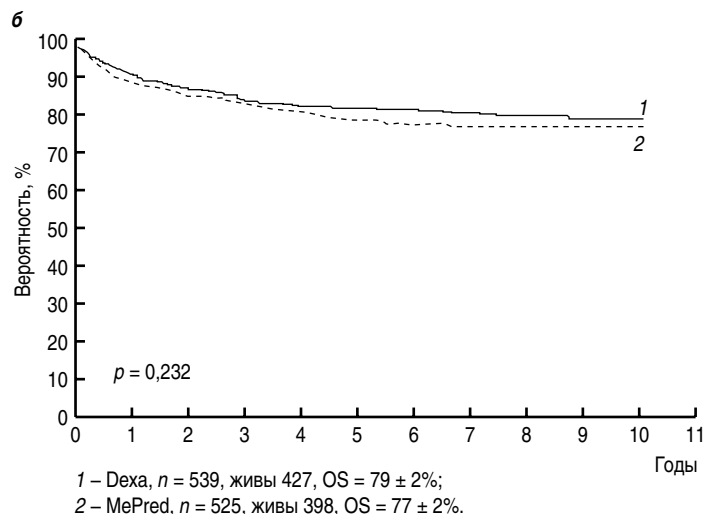
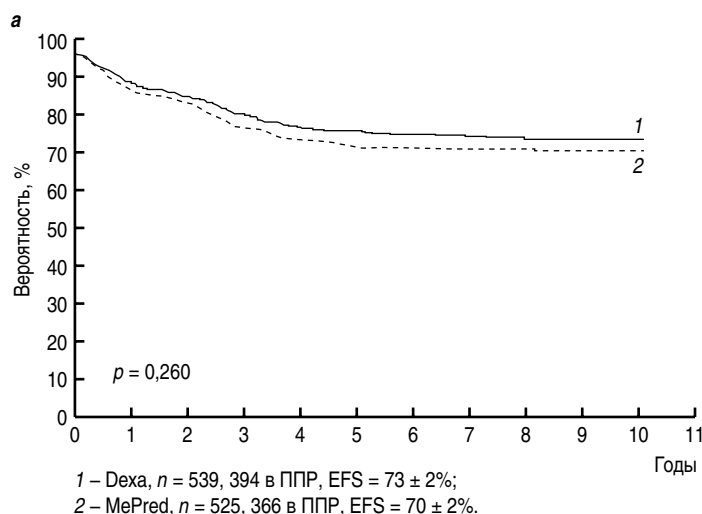


Рис. 2. **Выживаемость** пациентов с ОЛЛ в зависимости от использованного в индукции ремиссии ГКС: а – бессобытийная; б – общая. Здесь и в табл. 2: ППР – полная продолжительная ремиссия.

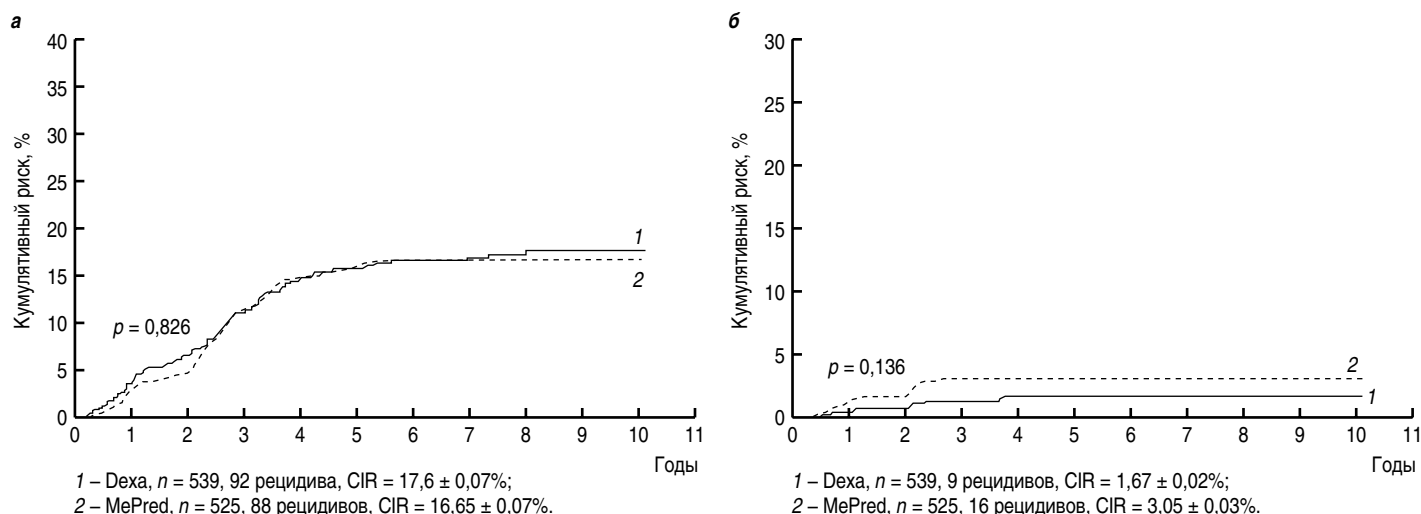


Рис. 3. Кумулятивный риск развития рецидивов у пациентов с ОЛЛ в зависимости от использованного в индукции ремиссии ГКС: а – всех рецидивов; б – изолированных нейрорецидивов.

вов был меньше после индукционной терапии с использованием Dexa ($1,67 \pm 0,02\%$), чем после индукционной терапии с использованием MePred ($3,05 \pm 0,03\%$; $p = 0,136$; см. табл. 1, рис. 3, б). У пациентов младше 14 лет и у пациентов с инициальным количеством лейкоцитов от $10,0$ до $50,0 \times 10^9/\text{л}$ эти различия оказались статистически значимыми ($1,5 \pm 0,06$ против $3,5 \pm 0,09\%$; $p = 0,049$ и $0,64 \pm 0,05$ против $5,66 \pm 0,15\%$; $p = 0,011$, соответственно; см. табл. 1). У пациентов, получавших MePred, костномозговые рецидивы отмечались реже ($8,2$ против $11,1\%$; $p = 0,105$), однако изолированные тестикулярные рецидивы зарегистрированы только в этой группе (1 против 0% ; $p = 0,068$; см. табл. 2). Мультивариантный анализ (регрессионный анализ Кокса), в который были включены пол, возраст, инициальный лейкоцитоз, иммунофенотип, инициальные размеры селезенки и тип ГКС в индукции ремиссии, выявил влияние на EFS толь-

ко инициальных размеров селезенки ($p = 0,0003$), возраста пациента ($p = 0,0001$) и иммунофенотипа бластных клеток ($p = 0,003$), но не используемого в индукции ГКС.

Токсичность

Частота развития тяжелых и среднетяжелых инфекций, а также другой острой токсичности была идентична в двух сравниваемых группах (табл. 3), тогда как летальность в ремиссии, ассоциированная в основном с инфекцией, оказалась статистически значимо больше у пациентов, получавших MePred ($7,4\%$), чем у пациентов, получавших Dexa ($4,3\%$; $p = 0,038$; см. табл. 2). Длительность индукции ремиссии была одинаковой для обоих «рукавов» протокола: Dexa – медиана 36 дней (межквартильный размах 36,5–37,5 дня); MePred – медиана 36 дней (межквартильный размах 36,4–37,7 дня; $p = 0,98$). Различий в частоте развития другой, в том числе и тяжелой, токсичности, ассоциированной с лечением, включая стероидную гипергликемию или панкреатит, не отмечалось. Частота регистрации аваскулярных некрозов была достаточно низкой, несмотря на высокую кумулятивную дозу Dexa ($894 \text{ мг}/\text{м}^2$). Аваскулярный некроз развился у 4 ($2,8\%$) из 144 пациентов старше 10 лет (у 3 мальчиков и 1 девочки), получавших Dexa, и у 4 ($2,7\%$) из 148 пациентов (у двух мальчиков и двух девочек), получавших MePred.

Дополнительные исследования

В литературе не так много сообщений об эффективности ГКС в зависимости от возраста пациентов. Опубликованные данные противоречивы [20, 21]. Мы ретроспективно проана-

Таблица 2. Результаты терапии в зависимости от использованного в индукции ремиссии ГКС

Показатель	Dexa ($n = 539$)		MePred ($n = 525$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Смерть в индукции ремиссии	17	3,2	20	3,8	0,677
NR	6	1,1	4	0,8	0,783
ПР	516	95,7	501	95,4	0,926
Смерть в ремиссии	23	4,3	39	7,4	0,038
Рецидив:	92	17,1	88	16,8	0,894
костномозговой	60	11,1	43	8,2	0,105
изолированный нейрорецидив	9	1,7	16	3	0,138
изолированный тестикулярный	0	0	5	1	0,068
экстрамедуллярный с поражением других органов	2	0,4	1	0	0,492
комбинированный с поражением ЦНС	17	3,2	18	3,4	0,937
комбинированный с поражением яичек	4	0,7	5	1	0,708
комбинированный с поражением других органов	0	0	1	0,2	0,989
Вторая опухоль	3	0,6	2	0,4	0,976
Потерины из-под наблюдения	4	0,7	6	1,1	0,719
ППР	394	73,1	366	69,7	0,249

Таблица 3. Токсичность терапии в течение первых 50 дней в зависимости от использованного в индукции ремиссии ГКС

Показатель	Dexa ($n = 216$)		MePred ($n = 196$)		p
	абс.	%	абс.	%	
Тяжелые бактериальные инфекции	21	9,7	24	12,2	0,43
Септический шок	7	3,2	14	7,1	0,08
Грибковые инфекции	26	12	27	13,8	0,66
Вирусные инфекции	15	6,9	11	5,6	0,69
Мукозит 3–4-й степени	3	1,4	4	2	0,71
Неврологические осложнения	2	0,9	5	2,6	0,26

лизировали, зависит ли эффективность Dexa и MePred от возраста пациентов. Статистически значимо более высокие показатели выживаемости были зарегистрированы у детей младше 14 лет, получавших Dexa: 10-летняя EFS у детей, получавших Dexa, составила $76 \pm 2\%$, у детей, получавших MePred, – $71 \pm 2\%$ ($p = 0,049$), 10-летняя OS – 81 ± 2 и $77 \pm 2\%$ соответственно ($p = 0,046$). Напротив, у подростков старше 14 лет прогноз был лучше у пациентов, получавших MePred: 10-летняя EFS, у подростков, получавших Dexa, составила $52 \pm 6\%$, а у подростков, получавших MePred, – $65 \pm 6\%$ ($p = 0,087$), 10-летняя OS – 61 ± 6 и $72 \pm 6\%$ соответственно ($p = 0,17$; см. табл. 1).

Результаты проведенного нами исследования, включавшего большое число пациентов, показали отсутствие статистически значимых различий в показателях выживаемости при использовании MePred и Dexa в соотношении доз 10 : 1. Эти данные аналогичны опубликованным ранее результатам исследований, в которых соотношение доз Pred и Dexa было более 7 : 1 [7, 8, 22]. В то же время наши результаты отличаются в отношении выявленного преимущества MePred в достижении раннего противолейкемического ответа и в отношении более низкой летальности в ремиссии при применении Dexa.

Интерес представляет тот факт, что частота развития аваскулярных некрозов у детей старше 10 лет была низкой при применении обоих «рукавов» терапии, несмотря на высокую кумулятивную дозу Dexa, ассоциированную, по данным литературы [23], с развитием асептических некрозов. Это может быть объяснено более низкой интенсивностью протокола ALL-MB 2002, в котором используются не только более низкие дозы Dexa, но также более низкие дозы MTX и антрациклинов по сравнению с широко используемым протоколом группы BFM (Berlin–Frankfurt–Münster) [5, 24].

Более высокие показатели EFS и OS при использовании Dexa отмечались у детей младше 14 лет, в частности, у пациентов SRG и ImRG в основном за счет уменьшения количества экстрамедуллярных рецидивов. При применении в индукции ремиссии Dexa кумулятивный риск развития изолированного нейрорецидива в этой возрастной группе был статистически значимо меньше, чем у детей, получавших MePred в качестве индукционного ГКС (см. табл. 1). Уменьшение частоты изолированных нейро- и других экстрамедуллярных рецидивов после терапии Dexa также отмечалось в других исследованиях. В частности, в одном из больших метаанализов было показано преимущество Dexa для профилактики нейро- и тестикулярных рецидивов, как при соотношении активности Dexa : Pred менее 7 : 1, так и более 7 : 1. Однако для профилактики развития костномозговых рецидивов преимущество Dexa по сравнению с Pred до конца не ясно, даже при соотношении активности 7 и более : 1 [6].

Если данные, полученные *in vitro*, о 16-кратном превосходстве Dexa по противолейкемической активности по сравнению с Pred действительны и *in vivo*, то уменьшение количества изолированных нейрорецидивов и комбинированных рецидивов при использовании Dexa по сравнению с Pred следует ожидать и при более низком дозовом соотношении [11]. В отличие от хорошо известных преимуществ Dexa в профилактике нейрорецидивов, уменьшение частоты развития комбинированных рецидивов при его использовании

наблюдалось в основном в ранних исследованиях при сравнении Dexa в дозе 6 мг/м² с Pred в дозе 40 мг/м². Эти ранние исследования свидетельствуют о недостаточном противолейкемическом эффекте Pred в дозе 40 мг/м², которая является адекватной с точки зрения противовоспалительной активности, но оказалась недостаточной с точки зрения противолейкемического эффекта при лечении ОЛЛ.

Различная эффективность ГКС в лечении ОЛЛ зависит не только от соотношения доз, но и от абсолютной дозы препарата. В исследовании Dana Farber Cancer Institute (DFCI) показано, что противолейкемический эффект Dexa усиливается с увеличением дозы препарата [25]. В исследовании группы BFM в индукции ремиссии использовали Dexa в дозе 10 мг/м², что привело к уменьшению частоты рецидивов в целом и, особенно нейрорецидивов, но такая терапия ассоциирована с высокой токсичностью. Опубликованные ранее и наши данные предполагают, что эквивалентную противолейкемическую активность *in vivo* можно ожидать при соотношении доз Pred : Dexa, равном 10 : 1. Токсичность Dexa была выше при сравнении Dexa в дозе 6 мг/м² и Pred в дозе 40 мг/м² (соотношение активности 7,5 : 1) [26]. Эффективность Dexa в дозе 10 мг/м², используемой в протоколе группы BFM, может быть эквивалентна таковой Pred, если бы последний использовался в дозе 100 мг/м² (соотношение активности 10 : 1), вместо использованной дозы 60 мг/м².

Более медленный клиренс бластных клеток (ранний ответ) при использовании Dexa и его преимущество только в профилактике экстрамедуллярных рецидивов при сопоставимых показателях EFS и OS в проведенном нами исследовании свидетельствуют о невысокой противолейкемической активности Dexa *in vivo* даже при соотношении активности Dexa : MePred, равной 10 : 1. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что MePred и Dexa могут проявлять различную противолейкемическую активность в зависимости от точки приложения.

Насколько нам известно, имеется не так много публикаций, касающихся различного метаболизма и тканевого распределения различных ГКС. Как и натуральный ГКС гидрокортизон, синтетические ГКС метаболизируются 11 β -гидроксистероид дегидрогеназами (11 β -HSD1 и 11 β -HSD2), которые по-разному экспрессируются в различных тканях [27]. В одном из исследований изучалась потенциальная роль 11 β -HSD в метаболизме ГКС при лейкозе. Было показано, что Dexa повышает экспрессию 11 β -HSD мПНК в чувствительных к ГКС лейкемических клетках, тогда как в резистентных к терапии клетках экспрессия снижалась. Этот факт говорит о том, что различная активация 11 β -HSD1 может вносить вклад в чувствительность лейкемических клеток к ГКС [28]. Недавно было показано, что ингибирование 11 β -HSD2 в Jurkat-клетках (линия лейкемических Т-лимфобластов) приводит к увеличению чувствительности клеток к ГКС, что свидетельствует о том, что 11 β -HSD2 частично отвечает за резистентность к ГКС [29]. Сообщения о регуляции активности 11 β -HSD2 в ГКС-чувствительных CEM-C7 клетках (лейкемическая клеточная линия) наводят на мысль о том, что Dexa действует через ГКС-рецептор, приводя к подавлению активности 11 β -HSD2 путем супрессии транскрипции генов, посттранскрипционного уменьшения периода полураспада 11 β -HSD2 мПНК или посттрансля-

ционной модификации, результатом которой является уменьшение периода полураспада белка 11 β -HSD2. Эти находки могут пролить свет на основные механизмы различной эффективности ГСК в терапии ОЛЛ.

Таким образом, требуется дальнейшее изучение различной противолейкемической эффективности Деха и Pred/МеPred и участвующих в этом процессе механизмов, что является сложной задачей из-за существующих в настоящий момент противоречий данных, полученных *in vivo* и *in vitro*. Токсичность Деха имеет решающее значение при использовании высоких доз, но может быть сравнимой с токсичностью Pred/МеPred в эквивалентных дозах. Потенциально возможные возрастные различия эффективности ГКС, полученные в проведенном нами исследовании, нуждаются в дальнейшем изучении в проспективных рандомизированных многоцентровых исследованиях.

Литература

1. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakow A, Mahortih T, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia*. 2008;22(6):1144-53.
2. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, Jacquillat C, Weil M, Pochedly C, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(4):269-75.
3. Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack DG. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol*. 1987;5(2):202-7.
4. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003;101(10):3809-17.
5. Sary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174-84.
6. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, Conter V, Hitzler J, Ethier MC, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25(8):1232-8.
7. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1096-106.
8. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6489-98.
9. McNeer JL, Nachman JB. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br J Haematol*. 2010;149(5):638-52.
10. Ito C, Evans WE, McNinch L, Coustan-Smith E, Mahmoud H, Pui CH, et al. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2370-6.
11. Kaspers GJ, Veerman AJ, Popp-Snijders C, Lomecky M, Van Zantwijk CH, Swinkels LM, et al. Comparison of the antileukemic activity in vitro of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27(2):114-21.
12. Ryalls MR, Pinkerton CR, Meller ST, Talbot D, McElwain TJ. High-dose methylprednisolone sodium succinate as a single agent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(2):119-23.
13. Yetgin S, Gürgey A, Tuncer AM, Cetin M, Ozbek N, Sayli T, et al. A comparison of the effect of high-dose methylprednisolone with conventional-dose prednisolone in acute lymphoblastic leukemia patients with randomization. *Leuk Res*. 1998;22(6):485-93.
14. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9(10):1783-6.
15. Румянцева ЮВ, Карачунский АИ, Алейникова ОВ, Фечина ЛГ, Шамардина АВ, Литвинов ДВ и др. Эффективность протокола ALL-MB-2002 у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Терапевтический архив*. 2010;82(7):11-19.
16. Machin D, Gardner MJ. Calculating confidence intervals for survival time analyses. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6633):1369-71.
17. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308(24):2594-604.
18. Foody G.M. Classification accuracy comparison: hypothesis tests and the use of confidence intervals in evaluations of difference, equivalence and non-inferiority. *Remote Sens Environ*. 2009;113(8):1658-63.
19. Song JX. Sample size for simultaneous testing of rate differences in non-inferiority trials with multiple endpoints. *Comput Stat Data Anal*. 2009;53(4):1201-7.
20. Labar B, Suci S, Willemze R, Muus P, Marie JP, Fillet G, et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica*. 2010;95(9):1489-95.
21. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griškevičius L, Hallböök H, et al. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *Eur J Haematol*. 2013;90(5):404-12.
22. Bertrand Y, Suci S, Benoit Y, Robert A, Nelken B, Uytendaele A, et al. Dexamethasone (DEX) (6mg/sm/d) and prednisolone (PRED) (60mg/sm/d) in induction therapy of childhood ALL are equally effective: results of the 2nd interim analysis of EORTC trial 58951. *Blood* (50th ASH Annual Meeting Abstracts. 6-9 December, San Francisco). 2008;112(11):A-8.
23. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(18):3262-72.
24. Schrappe M, Zimmermann M, Moricke A, Mann G, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Dexamethasone in induction can eliminate one third of all relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of an international randomized trial in 3655 patients (trial AIEOP-BFM ALL 2000). *Blood* (50th ASH Annual Meeting Abstracts. 6-9 December, San Francisco). 2008;112(11):A-7.
25. Schwartz CL, Thompson EB, Gelber RD, Young ML, Chilton D, Cohen HJ, et al. Improved response with higher corticosteroid dose in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1040-6.
26. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2000;88(8):1964-9.
27. Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, Quinkler M, Bumke-Vogt C, Rochel M, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5695-701.
28. Sai S, Nakagawa Y, Sakaguchi K, Okada S, Takahashi H, Hongo T, et al. Differential regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 by dexamethasone in glucocorticoid-sensitive and -resistant childhood lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(12):1696-8.
29. Tao Y, Shi JM, Zhang YX, Gao L, Zhan FH. Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in lymphoblastic cells and its relationship with glucocorticoid sensitivity. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2011;19(1):109-13.

References

1. Karachunskiy A, Herold R, von Stackelberg A, Miakova N, Timakow A, Mahorth T, et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia*. 2008;22(6):1144-53.
2. Jones B, Freeman AI, Shuster JJ, Jacquillat C, Weil M, Pochedly C, et al. Lower incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1991; 19(4):269-75.
3. Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, Heideman RL, Poplack DG. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia. *J Clin Oncol*. 1987;5(2):202-7.
4. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2003;101(10):3809-17.
5. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174-84.
6. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, Conter V, Hitzler J, Ethier MC, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25(8):1232-8.
7. Inaba H, Pui CH. Glucocorticoid use in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1096-106.
8. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, Kumagai M, Saito T, Okimoto Y, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6489-98.
9. McNeer JL, Nachman JB. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *Br J Haematol*. 2010;149(5): 638-52.
10. Ito C, Evans WE, McNinch L, Coustan-Smith E, Mahmoud H, Pui CH, et al. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2370-6.
11. Kaspers GJ, Veerman AJ, Popp-Snijders C, Lomecky M, Van Zantwijk CH, Swinkels LM, et al. Comparison of the antileukemic activity in vitro of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27(2):114-21.
12. Ryalls MR, Pinkerton CR, Meller ST, Talbot D, McElwain TJ. High-dose methylprednisolone sodium succinate as a single agent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(2):119-23.
13. Yetgin S, Gürgüç A, Tuncer AM, Cetin M, Ozbek N, Sayli T, et al. A comparison of the effect of high-dose methylprednisolone with conventional-dose prednisolone in acute lymphoblastic leukemia patients with randomization. *Leuk Res*. 1998;22(6):485-93.
14. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995; 9(10):1783-6.
15. Romyantseva YuV, Karachunsky A, Aleinikova OV, Fechina LG, Shamardina AV, Litvinov DV, et al. Efficiency of the ALL-MB-2002 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(7):11-19. (In Russian).
16. Machin D, Gardner MJ. Calculating confidence intervals for survival time analyses. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6633):1369-71.
17. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308(24):2594-604.
18. Foody GM. Classification accuracy comparison: hypothesis tests and the use of confidence intervals in evaluations of difference, equivalence and non-inferiority. *Remote Sens Environ*. 2009;113(8):1658-63.
19. Song JX. Sample size for simultaneous testing of rate differences in non-inferiority trials with multiple endpoints. *Comput Stat Data Anal*. 2009;53(4):1201-7.
20. Labar B, Suci S, Willemze R, Muus P, Marie JP, Fillet G, et al. Dexamethasone compared to prednisolone for adults with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: final results of the ALL-4 randomized, phase III trial of the EORTC Leukemia Group. *Haematologica*. 2010;95(9):1489-95.
21. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Bernell P, Griškevičius L, Hallböök H, et al. Risk group assignment differs for children and adults 1-45 yr with acute lymphoblastic leukemia treated by the NOPHO ALL-2008 protocol. *Eur J Haematol*. 2013; 90(5):404-12.
22. Bertrand Y, Suci S, Benoit Y, Robert A, Nelken B, Uyttebroeck A, et al. Dexamethasone (DEX) (6mg/sm/d) and prednisolone (PRED) (60mg/sm/d) in induction therapy of childhood ALL are equally effective: results of the 2nd interim analysis of EORTC trial 58951. *Blood* (50th ASH Annual Meeting Abstracts. 6-9 December, San Francisco). 2008;112(11):A-8.
23. Mattano LA Jr, Sather HN, Trigg ME, Nachman JB. Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(18):3262-72.
24. Schrappe M, Zimmermann M, Moricke A, Mann G, Valsecchi MG, Bartram CR, et al. Dexamethasone in induction can eliminate one third of all relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of an international randomized trial in 3655 patients (trial AIEOP-BFM ALL 2000). *Blood* (50th ASH Annual Meeting Abstracts. 6-9 December, San Francisco). 2008;112(11):A-7.
25. Schwartz CL, Thompson EB, Gelber RD, Young ML, Chilton D, Cohen HJ, et al. Improved response with higher corticosteroid dose in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(4):1040-6.
26. Hurwitz CA, Silverman LB, Schorin MA, Clavell LA, Dalton VK, Glick KM, et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2000;88(8):1964-9.
27. Diederich S, Eigendorff E, Burkhardt P, Quinkler M, Bumke-Vogt C, Rochel M, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2: an important pharmacokinetic determinant for the activity of synthetic mineralo- and glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5695-701.
28. Sai S, Nakagawa Y, Sakaguchi K, Okada S, Takahashi H, Hongo T, et al. Differential regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 by dexamethasone in glucocorticoid-sensitive and -resistant childhood lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(12):1696-8.
29. Tao Y, Shi JM, Zhang YX, Gao L, Zhan FH. Expression of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in lymphoblastic cells and its relationship with glucocorticoid sensitivity. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2011;19(1):109-13.

Информация о соавторах:

Карачунский Александр Исаакович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, 5507
E-mail: aikarat@mail.ru

Румянцев Юлиа Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5513
E-mail: j.roumiantseva@mail.ru

Лагойко Светлана Николаевна, научный сотрудник отдела оптимизации лечения онкологических заболеваний у детей Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5529
E-mail: lagoiko80@mail.ru

Tallen Gesche, MD, PhD, adj. Associate Professor of Pediatrics, отделение детской онкологии/гематологии, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Адрес: Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Телефон: 001-403-246-1114
E-mail: gesche.tallen@charite.de

Алейникова Ольга Витальевна, член-корреспондент Национальной академии наук Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: +375 17 265-4988
E-mail: Aleinikova2004@mail.ru

Бьданов Олег Иванович, инженер-программист отдела автоматизированных систем управления Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Минздрава Республики Беларусь, заведующий отделом планирования клинических исследований Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минская область, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Телефон: +375 17 265-4863
E-mail: budanov@oncology.by

Корепанова Наталья Владимировна, младший научный сотрудник отдела планирования клинических исследований Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5590
E-mail: korepanova.natalia@gmail.com

Мансурова Екатерина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 287-6570, 5507
E-mail: mansurova2003@mail.ru

Байдун Людмила Васильевна, кандидат медицинских наук, заведующая цитологической лабораторией Российской детской клинической больницы Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 936-9463
E-mail: baidunlv@gmail.com

Наседкина Татьяна Васильевна, доктор биологических наук, заведующая лабораторией биологических микрочипов Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5405
E-mail: korepanova.natalia@gmail.com

von Stackelberg Arend, заведующий отделением детской онкологии/гематологии, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Адрес: Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Телефон: +49-30-450-666833
E-mail: arend.stackelberg@charite.de

Новичкова Галина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, улица Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6109
E-mail: Galina.Novichkova@fccho-moscow.ru

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, улица Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 2309
E-mail: amaschan@mail.ru

Литвинов Дмитрий Витальевич, главный врач Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, улица Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 664-7082
E-mail: litvinov_d_v@mail.ru

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7330
E-mail: nmiakova@mail.ru

Пономарева Наталья Игоревна, заведующая отделением гематологии №2 Российской детской клинической больницы Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, Ленинский проспект, 117
Телефон: (495) 935-2577
E-mail: iga007@post.ru

Кондратчик Константин Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы, доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1/9
Телефон: (499) 237-0809
E-mail: Morozov-14@yandex.ru

Фечина Лариса Геннадьевна, кандидат медицинских наук, руководитель Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы №1
Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. С.Дерябиной, 32
Телефон/Факс: (343) 216-6877
E-mail: childrens_oncology@mail.ru

Стренева Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением дневного стационара Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы №1
Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. С.Дерябиной, 32
Телефон: (343) 216-6897
E-mail: strenevaov@odkb.ru

Шарапова Гюзель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением Нижневартонской окружной клинической детской больницы
Адрес: 628609, Нижневартонск, ул. Северная, 30
Телефон: (3466) 49-2672
E-mail: sharapova.okdb@mail.ru

Шамардина Анастасия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая гематологическим отделением Нижегородской областной детской клинической больницы
Адрес: 603136, Нижний Новгород, ул. Ванеева, 211
Телефон: (8314) 68-1457
E-mail: shav@gem.nnov.ru

Гербек Инна Эмильевна, врач-гематолог отделения гематологии Томской областной клинической больницы
Адрес: 634063, Томск, ул. Ивана Черных, 96
Телефон: (3822) 64-4830
E-mail: Gerinna70@mail.ru

Шапоchnik Александр Петрович, кандидат медицинских наук, заведующий детским стационарным отделением противоопухолевой лекарственной терапии гемобластозов Детского онкологического центра Оренбургского областного клинического онкологического диспансера
Адрес: 460021, Оренбург, проспект Гагарина, 11
Телефон: (3532) 99-83-60
E-mail: shapochnik@mail.ru

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, улица Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 937-5024
E-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru

Henze Günter, Univ.-Prof. (em.) Dr. med. Dr. h.c., отделение детской онкологии/гематологии, Charité-Universitätsmedizin Berlin
Адрес: Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
Телефон: +49 30 450 566032
E-mail: guenter.henze@charite.de