

Л.Б. Филатов

ГЛАВА II. ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ, ЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ВИДОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

Необходимость профилактики нейролейкемии. В начале 70–х годов XX столетия терапия, направленная на ЦНС, стала обязательным компонентом лечения ОЛЛ у детей. Целесообразность профилактики нейролейкемии обусловлена высокой частотой нейролейкемического рецидива, а также выявленной взаимосвязью его с последующим возникновением костномозгового рецидива. Поражение ЦНС было зафиксировано у 50–70% детей (без профилактики нейролейкемии), находившихся в костномозговой ремиссии [1, 62, 98].

В 1967–1968 гг. *D. Pinkel* с соавторами лечили группу из 31 ребёнка краниальным облучением 24 Гр и интратекальным метотрексатом. Нейролейкемический рецидив был зафиксирован у 3 человек, длительная выживаемость – у 50%. [98]. Было доказано, что профилактика нейролейкемии существенно влияет на выживание и излечение ОЛЛ [17].

В то же время, вопрос о необходимости профилактики нейролейкемии у взрослых пациентов дискутировался.

Влияние профилактики нейролейкемии на вероятность развития нейролейкемического рецидива у взрослых больных ОЛЛ было продемонстрировано многоцентровым рандомизированным исследованием *Юго-восточной группы изучения рака (Southeastern Cancer Study Group, США)*, в котором был проведен сравнительный анализ результатов лечения двух групп пациентов:

– в первой группе с профилактической целью использовалось краниальное облучение 24 Гр (2400 рад) в сочетании с интратекальным введением метотрексата, нейролейкемический рецидив развился у 11% пациентов (3 из 28 человек);

– во второй группе больных от осуществления профилактики нейролейкемии отказались, частота нейролейкемического рецидива была значительно выше, он был зафиксирован у 35,3% пациентов (12 из 34 человек).

По данным *G.M. Omura* с соавторами (1980 г., 1994 г.) разница между безрецидивной и общей выживаемостью в исследуемых группах выявлена не была [142, 143].

Аналогичные данные были получены *В.И. Кабасиным* с соавторами (1986), благодаря анализу результатов лечения больных ОЛЛ (с 1969 г. по 1983 г.) в ЦНИИ ГПК (Центральный Научно – Исследовательский Институт Гематологии и Переливания Крови, г. Москва). Профилактика нейролейкемии существенно снизила частоту нейролейкемического рецидива:

– в группе, в которой профилактическая терапия не проводилась, нейролейкемический рецидив развился у 32% больных (57 человек из 178);

– во второй группе после выполнения профилактики нейролейкемия была зарегистрирована у 12,5% пациентов (9 человек из 70) [10].

В 1995 году *J. Cortes* с соавторами опубликовал итоги изучения влияния профилактики нейролейкемии на возникновение нейролейкемического рецидива. В исследование были включены пациенты (391 человек) М.Д. АСС, лечившиеся в период с 1979 года по 1994 год. Частота поражения ЦНС в группе больных ОЛЛ, которым не была проведена профилактика нейролейкемии, составила 32%. Анализ использования различных профилактических режимов выявил значительное снижение величины этого показателя, полученные данные колебались в пределах от 10% до 23% [48].

Итак, выполненный нами анализ данных 3 исследований (259 пациентов) выявил среднюю частоту изолированного нейролейкемического рецидива, она оказалась чрезвычайно высокой, достигнув 30,5%, величина показателя находилась в пределах от 21,3% до 35,3% (таблица 7), что является аргументом за проведение профилактической терапии.

Принципы выбора работ для системного обзора. В мировой литературе используется несколько терминов для обозначения лейкемического поражения ЦНС: “CNS leukemia”, “CNS disease”, “CNS involvement”, “meningeosis leukaemica”, “meningeal leukemia”, “meningoleukemia”, “CNS positive patients”. В отечественной литературе используются термины “нейролейкемия” и “нейролейкоз”. Если поражение ЦНС выявляется в момент диагностики ОЛЛ, “initial CNS involvement”, “CNS leukemia at diagnosis”.

В случаях, когда нейролейкемия выявляется после достижения полной ремиссии – “CNS recurrence”, “CNS relapse”, – в отечественной литературе говорят о нейролейкемии как внекостномозговом рецидиве [5, 8], либо о нейрорецидиве [12, 16, 19], либо ЦНС–рецидиве [16, 17a]. Мы предлагаем ввести термин “нейролейкемический рецидив”.

Таблица 7

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОЛЛ БЕЗ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ/ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (3)
1. Omura G.M. [142, 143] США	1980 1994	99/79/34 ² --	79,8	15-70/ 23 г.	-	-	12/34 35,3	-	12/34 35,3
2. Кабасин В.И. [10] СССР	1986	-/178			-	-	57/178 32,0	-	57/178 32,0
3. Cortes J. [48] США, MDACC	1995/ 1979-1982	73/47	64,4	16-78/ 30 л.	-	-	10/47 21,3	4/47 8,5	14/47 29,8

¹ – нейролейкемические рецидивы (НР): 1. изолированный НР; 2. комбинированный – НР в сочетании с каким-либо другим видом рецидива. 3. суммарный НР = изолированный + комбинированный (1+2), ² - пациенты, не получившие профилактику нейролейкемии

Выделяют несколько терминов, описывающих возникновение рецидива с поражением ЦНС: изолированный нейролейкемический рецидив (“isolated CNS relapse”, “CNS relapse, isolated”), комбинированный (“combined relapse”) – нейролейкемический рецидив в сочетании с каким-либо другим видом рецидива (костномозговым или др.).

D.J. Stewart с соавторами (1981) использовали термин “primary CNS relapse” для обозначения нейролейкемических рецидивов у пациентов без исходного поражения ЦНС, но он не получил широкого распространения в научной литературе [180].

В гематологии используются такие понятия, как риск развития нейролейкемического рецидива (“risk for CNS relapse” или “CNS relapse risk”), факторы риска развития нейролейкемического рецидива (“risk factor for CNS relapse” или “risk factors for the development of CNS relapse”).

Поисковые системы и базы данных: были использованы специализированные базы данных Интернет: PubMed, MD Consult, Medscape и поисковые системы Google, Google Scholar. Кроме того, в качестве дополнительных источников выступили материалы конференций и электронные базы данных EHA, ASH, ASCO, библиографии статей по теме работы.

Ключевые слова: в качестве ключевых слов, использованных для поиска работ для анализа, были выбраны следующие: “acute lymphoblastic leukemia”, “CNS leukemia”, “CNS disease”, “CNS leukemia prophylaxis”, “CNS leukemia prevention”, “CNS relapse risk”, “CNS relapse”, “central nervous system involvement”, “cranial irradiation”, “isolated CNS relapse”, “meningeosis leukaemica”, “meningeal leukemia”, “meningeal relapse”, “neuroleukemia”, “neuroleukemia prevention”, “triple intrathecal therapy”.

Виды профилактики нейролейкемии. Первый результативный режим профилактики нейролейкемии у пациентов с ОЛЛ, ставший впоследствии классическим: сочетание лучевой терапии (ЛТ), в виде краниального облучения, и одной из форм интратекальной терапии (ИТ) – интратекального введения метотрексата. Действенность облучения не вызывает сомнений. Но непосредственные (глубокая и длительная цитопения) и отдалённые осложнения, обусловленные его применением, предопределили поиск новых способов профилактики нейролейкемии [149].

Широко использовалась профилактика только интратекальными введениями от одного до трёх препаратов. В раннем (1982) исследовании

POG (Pediatric Oncology Group – педиатрическая онкологическая группа, США) показано, что:

- трёхкомпонентная интратекальная терапия (ТИТ) может дать результаты, сравнимые с краниальным облучением;
- продолжительность интратекальной терапии может быть сокращена с трёх лет до года у пациентов с хорошим прогнозом [187].

В недавнем исследовании *Y. Matloub* с соавторами (2006), сравнивающим ТИТ и интратекальную терапию метотрексатом, было выявлено, что ТИТ снижала частоту изолированного нейролейкемического рецидива, но неожиданно была ассоциирована с увеличением частоты костномозгового и тестикулярного рецидивов [131].

Единственным объяснением этой парадоксальной находки, по мнению *C.-H. Pui*, может быть то, что изолированный нейролейкемический рецидив – это раннее проявление системного рецидива, и лучшая профилактика нейролейкемии, предупреждая поражение ЦНС, приводит к тому, что лейкоемический рецидив манифестирует в других местах. Если этот тезис справедлив, то для реализации преимущества ТИТ будет необходима более эффективная системная терапия [154].

Кроме того, были попытки ограничиться только высокодозной терапией (ВТ) [48, 211].

Наиболее популярным стал метод, сочетающий ВТ и ИТ (ВТ+ИТ) [22, 30, 48, 50, 52, 63, 95, 107, 112, 122, 128, 129, 161, 181–183].

С целью повышения эффективности терапии практически все современные протоколы лечения ОЛЛ взрослых включают курсы высокодозной терапии (метотрексат, цитозин арабинозид (цитарабин)). Основными режимами профилактики нейролейкемии (за исключением отдельных протоколов для пожилых пациентов), применяемыми в настоящее время, являются ЛТ+ИТ+ВТ (ЛИВТ) [58, 76, 121, 125, 129, 144, 184, 190, 199] и ВТ+ИТ (ВИТ).

Рассмотрим подробнее основные виды профилактики нейролейкемии: одно– (ВТ и ИТ), двух– (ИВТ и ИЛТ) и трёхэлементную (ЛИВТ) профилактику нейролейкемии у взрослых больных ОЛЛ, применявшиеся или применяемые в гематологической практике.

1.1. ВЫСОКОДОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

В некоторых протоколах профилактика нейролейкемии заключалась лишь в проведении высокодозной терапии – таблица 8 [48, 211].

**ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ
В ВИДЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ**

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ/ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1+2)
1. Wiernik P.H. [211] США	1993	55/42	76,4	15-73/ 38 л.	ВТ: ВД Mtx	инд., после инд.	2/42 4,76	2/42 4,76	4/42 9,52
2. Cortes J. [48] США, MDACC	1995/ 1982-1988	112/92	82,1	15-75/ 30 л.	ВТ: ВД Dex/ ВД Mtx, ВД Ara-C	инд. / после инд.	11/92 11,96	4/92 4,34	15/92 16,30

¹ - нейролейкемические рецидивы (НР): 1. изолированный НР; 2. комбинированный – НР в сочетании с каким-либо другим видом рецидива. 3. суммарный НР = изолированный + комбинированный (1+2).

ВТ – высокодозная терапия, **инд.** – индукция, **ВД** – высокие дозы, **Mtx** – метотрексат, **Ara-C** – цитозин арабинозид, **Dex** – дексаметазон

Многие препараты, входящие в курс лечения лейкозов, не могут в необходимых для профилактики нейрорлейкемии концентрациях проникать через гематоэнцефалический барьер. Это обуславливает создание в его пределах "фармакологического убежища" для персистирующих лейкозных клеток, сохраняющих возможность пролиферации и инфильтрации оболочек и вещества мозга [12, 149].

С целью улучшения проникновения препаратов через гематоэнцефалический барьер их используют в высоких дозах (метотрексат, цитарабин, 6-меркаптопурин, этопозид, дексаметазон) [33, 34, 42, 49, 74, 75, 78, 158].

Метотрексат является оптимальным агентом для применения в "сверхвысоких" дозах благодаря лейковорину кальция [34].

Высокие дозы цитарабина лучше проникают в спинномозговую жидкость по сравнению с метотрексатом [34]. Кроме того, низкий уровень в ликворе фермента цитидин дезаминазы, инактивирующего цитарабин, является причиной того, что период полураспада цитарабина в спинномозговой жидкости в 8 раз продолжительнее, чем в плазме [178].

M. Clarke с соавторами (2003), изучив материалы 43 рандомизированных исследований у детей, выявили отсутствие влияния высоких доз метотрексата на возникновение поражения ЦНС при одновременном снижении частоты развития рецидива [46]. По мнению *C.H. Pui* (2006), эти данные можно объяснить изменением дозы метотрексата: раньше метотрексат использовался по 0,5–1 г/м², сейчас во многих современных протоколах применяются более высокие дозы (5 г/м²) препарата [154]. Они должны быть более эффективны для ЦНС контроля.

Недостатки высокодозной терапии. К сожалению, цитарабин в высоких дозах обладает бóльшей общей токсичностью (глубокая миелодепрессия, тошнота, рвота, мукозиты, нейротоксичность) [33, 34].

Терапия высокими дозами цитостатических препаратов сопряжена с риском развития тяжелых инфекционных осложнений. Летальность при консолидации высокими дозами цитарабина (3 г/м²) и митоксантрона может достигать 7% [92].

1.2. ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Инtrateкальное введение препаратов цитостатического действия используется в большинстве схем лечения ОЛЛ – таблица 9 [4, 8, 10, 15, 23, 28, 30, 36, 43, 44, 47, 48, 50, 52, 58, 61, 63, 76, 81, 88, 97, 107, 112, 114, 122, 124, 125, 128, 142, 155, 161, 171, 172, 182, 184, 190, 198, 199].

Таблица 9

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ В ВИДЕ ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1+2)
1. Schauer P. [171] США, L10-L10M	1983	72/61	84,7		ИТ: Mtx №6/ Mtx №8	инд./ после инд.	2/61 3,3	3/61 4,9	5/61 8,2
2. Clarkson B. [75] США	1985	135/111	82,2	25 л.	ИТ: Mtx/ Mtx №>6	инд./ после инд.	9/111 8,1		9/111 8,1
3. Hussein K.K. [97] США, SWOG L10-L10M	1989	168/115	68,5	15-85/ 28 л.	ИТ: Mtx №6/ Mtx №8	инд./ после инд.	8/115 7,0	5/115 4,3	13/115 11,3
4. Llesma-Gonalons M. [124] Аргентина, ALL-79	1991	137/109	79,6		ИТ: (Mtx+Dex) № 6/ (Mtx+Dex) №>10	инд./ после инд.	15/109 13,8	6/109 5,5	21/109 19,3

¹ - нейролейкемические рецидивы (НР): 1. изолированный НР; 2. комбинированный – НР в сочетании с каким-либо другим видом рецидива. 3. суммарный НР = изолированный + комбинированный (1+2).

ИТ – интратекальная терапия, инд. – индукция, Mtx – метотрексат, Dex – дексаметазон, SWOG - Southwestern Oncology Group

Цитотоксическая концентрация в спинномозговой жидкости достигается при минимальной системной токсичности используемых с профилактической целью препаратов [33, 34].

В этом варианте профилактики нейролейкемии широкое применение нашёл метотрексат (12 мг/м^2), у взрослых – не более 15 мг [4, 109, 212]. Протоколы, использующие расширенную интратекальную терапию (L10M), предусматривают раннее начало (в первые дни индукции) и продолжительность до конца поддерживающей терапии [97].

Использование в нерандомизированных исследованиях (1980, 1983) длительной интратекальной терапии метотрексатом во время индукции и поддерживающей терапии давало результаты, сопоставимые с профилактикой нейролейкемии в форме краниального облучения в сочетании с коротким курсом метотрексата интратекально [26, 212].

В некоторых протоколах предусмотрено сочетание метотрексата с цитарабином и/или глюкокортикостероидами (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон) [6, 23, 33, 34, 42, 49, 75, 95, 109, 136].

В качестве программы, альтернативной краниальному облучению с метотрексатом, предложено применение метотрексата с цитарабином. Впервые в нашей стране такой режим был использован *А.И. Воробьёвым* с коллегами, по результатам он не уступал заменённой схеме [6].

Одной из форм этого варианта профилактики нейролейкемии является так называемая трёхкомпонентная интратекальная терапия: метотрексат в сочетании с цитарабином и глюкокортикостероидами [7, 24]. Тактика введения цитостатических препаратов может быть различной:

- в одной группе режимов они вводятся в один день [5, 6, 19],
- в другой – предусматривается их отдельное введение (на 2^{-ой} и 8^{-ой} день) [48].

Глюкокортикостероиды используют с целью усиления антилейкемического эффекта и для профилактики развития химического арахноидита [75].

Внутривентрикулярное введение цитостатических препаратов с помощью резервуара Оттауа эффективно, но его установка требует нейрохирургического вмешательства, кроме того, применение катетера сопряжено с риском инфицирования [11, 82, 99]. Этот метод использовался у пациентов на 30^{-ый} день терапии, если исходное количество лейкоцитов было $20 \times 10^9/\text{л}$ и более [97].

Недостатки интратекальной терапии:

1. интратекальное применение препаратов может быть связано с неприятными ощущениями и болью;

2. радиоизотопные исследования показывают: в 10% случаев лекарства вводятся в эпидуральное и субдуральное пространство и не попадают в субарахноидальное пространство;

3. распределение лекарства после интратекальной инфузии может быть неравномерным, оно зависит от потока спинномозговой жидкости (при использовании медикаментов в большом объёме (6 мл и более) достигается лучшее их распределение в ЦНС [154]) и положения пациента (после процедуры пациенты должны оставаться в наклонной позиции, по крайней мере, 30 минут [154]);

4. проникновение лекарств в ткани минимально при наличии лептоменингеального образования или паренхимальной опухоли [109];

5. существует вероятность травматической люмбальной пункции с возможным ятрогенным заносом бластов.

Важно предупреждать ТЛП, особенно при первой люмбальной пункции, когда у многих пациентов циркулируют бласты. ТЛП негативно влияет на последующую интратекальную терапию из-за коллапса интратекального пространства вследствие гематомы, скопления ликвора, рубцевания и сегментации субарахноидальной мембраны [153, 154].

Несмотря на то, что отрицательное прогностическое значение ТЛП может быть предотвращено интенсивной интратекальной терапией, необходимо попытаться избежать этого, так как интратекальная терапия может оказывать отрицательное влияние на нейропсихические и спинальные функции [154].

Токсичность метотрексата:

– острая – связана с химическим арахноидитом (головная боль, ригидность затылочных мышц, боль в спине, рвота, лихорадка, плеоцитоз спинномозговой жидкости);

– подострая – обратимая или необратимая миело– или энцефалопатия (слабость в конечностях, атаксия, паралич краниальных нервов, нарушение зрения, судороги и кома) [33, 34, 109].

Токсичность цитарабина: химический арахноидит, судороги (реже), транзиторная параплегия, периферическая нейропатия, миелопатия и энцефалопатия [33, 34, 109].

Не выявлено увеличение частоты развития острой нейротоксичности в результате проведения ТИТ по сравнению с применением одного метотрексата [77].

1.3. ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ + ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Сочетание интратекальной терапии и лучевой (в виде краниального облучения) с целью профилактики нейролейкемии применялось во многих протоколах – таблица 10 [28, 30, 36, 43, 47, 61, 81, 88, 114, 124, 142, 155, 172, 198].

Следует отметить, что в работах исследователей *CALGB* (Cancer and Leukemia Group B, Чикаго, США) пациенты с В–ОЛЛ не были исключены из исследования [61, 75, 114], в группе из 25 больных с нейролейкемическим рецидивом В–вариант ОЛЛ диагностирован у 5 человек (20%) [114].

Сравнительный анализ (1991) данных двух последовательных аргентинских многоцентровых исследований (*ALL-79* и *ALL-82*) показал, что добавление краниального облучения к интратекальной терапии (метотрексат + дексаметазон), проводимой в индукцию и на протяжении всего курса лечения у больных с количеством лейкоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, позволило снизить частоту изолированного нейролейкемического рецидива с 13,8% до 7,1% [124]. Необходимо подчеркнуть, что второй протокол был более интенсивным.

В более ранних аргентинских исследованиях (1983) – *ALL-72* и *ALL-76* – было показано, что после краниального облучения нарастания частоты нейролейкемического рецидива спустя 36 месяцев не происходит, величина показателя – 9%. В то время как без краниального облучения (только интратекальная терапия – метотрексат + дексаметазон) частота нейролейкемического рецидива с 36^{-ого} по 60^{-ый} месяц увеличивается с 15% до 34% [136].

Выбор места профилактики нейролейкемии в терапевтическом процессе. По данным *A.J. Gottlieb* с соавторами (1984), в исследовании *CALGB* всем больным исходно производилась люмбальная пункция, но интратекальная терапия при отсутствии поражения ЦНС не выполнялась до 36^{-ого} дня. За время индукции нейролейкемия была выявлена у 18 больных из 177 человек (10,16%) [81].

Для изучения влияния времени проведения профилактики нейролейкемии (в форме сочетания интратекальной и лучевой терапии) и её продолжительности на результаты терапии нами проанализировано 15 исследований (таблица 9):

– в одной группе исследований профилактика нейролейкемии начиналась в фазе индукции – 8 исследований (1465 человек) [28, 30, 36, 43, 75, 124, 172, 198];

– в другой она выполнялась после получения полной ремиссии – 7 исследований (807 человек) [47, 61, 81, 88, 114, 142, 155].

Таблица 10

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ В ВИДЕ СОЧЕТАНИЯ ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ/ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1+2)
1. Henderson E. [75] США, CALGB	1979	149/106	71,1	>/=20	ИТ: Мtx №3/ Мtx №6	инд./ после инд.	13/106		13/106
					КО (24 Гр)	после инд.	12,2		12,2
2. Omura G.M. [142] США	1980	99/79/28**	79,8	15-70/ 23 г.	ИТ: Мtx №5	после инд.	3/28		3/28
					КО (24 Гр)	после инд.	10,7		10,7
3. Gotlieb A.J. [81] США, CALGB	1984 1976-1980	177/122/105	68,9	>/=20	ИТ: Мtx №6	С 36-ого дня	5/103	5/103	10/103
					КО (24 Гр)	С 36-ого дня	4,85	4,85	9,7
4. Barnett M.J. [28] Великобритания, OPAL, HEAV'D	1986/ 1972-1982	111/73/64**	65,8	15-69/ 26 л.	ИТ: (Mtx+Ara-C) №1/ (Mtx+Ara-C) №8	инд., после инд.	3/64 4,7		3/64 4,7
					КО (24 Гр)	после инд.			
5. Hoelzer D. [88] Германия, GMALL 01/81	1988 1978-06.1983	368/272	73,9	15-65/ 25 л.	ИТ: Мtx №4	инд. - фаза 2	17/272	4/272	21/272
					КО (24 Гр)	инд. - фаза 2	6,25	1,47	7,72
6. Radford J.E. [155] США, NOP-L	1989	59/44	74,6	15-74/ 37 л.	ИТ: Мtx №4	после инд.	4/44		4/44
					КО (24 Гр)	после инд.	9,1		9,1
7. Ellison R.R. [61] США, CALGB 8011	1991	277/177/ 112**	63,9	15-79/ 33 г.	ИТ: Мtx №1/ Мtx №5	инд./после инд.	18/112		18/112
					КО (24 Гр)	после инд.	16,1		16,1
8. Lluerna-Gonalons M. [124] Аргентина, ALL-82	1991	145/113	77,9	16-67/ 29 л.	ИТ: (Mtx+Dex) №8/ (Mtx+Dex) №>10	инд./ после инд.	8/113 7,1	1/113 0,9	9/113 8,0
					КО (24 Гр)	после инд.			

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ/ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1+2)
9. Bassan R. [30] Великобритания OPAL, HEAV'D	1992/ 1972-1988	269/212	78,8	14-78/ 27 л.	ИТ: Mtx №1/Mtx №8	инд./после инд.	14/212 6,6	20/212 9,4	34/212 16,0
					КО (24 Гр)	после инд.			
10. Todeschini G. [198] Италия	1994/ 1974-1988	86/68	79,1	-/33 г.	ИТ: Mtx №6/Mtx	инд./после инд.	2/68 2,9	3/68 4,4	5/68 7,3
					КО (24 Гр)	после инд.			
11. Scherrer R. [172] Австрия, GMALL	1994	61/52	85,2	14-81/ 29 л.	ИТ: Mtx №4	инд.	4/52 7,7	1/52 1,9	5/52 9,6
					КО (24 Гр)	после инд.			
12. Bosco I. [36] Малайзия, GMALL	1995/ 1986-1990	74/54	72,97	15-69/ 24 г.	ИТ: Mtx №1/Mtx №4	инд./после инд.	2/54 3,7	1/54 1,9	3/54 5,6
					КО (24 Гр)	инд. 2-ая фаза			
13. Larson R.A. [114] США, CALGB 8811	1995/ 1988-06.1991	197/167	84,8	16-80/ 32 г.	ИТ: Mtx №7	после инд.	18/167 10,8	7/167 4,2	25/167 15,0
					КО (24 Гр)	после инд. (12-ая неделя)			
14. Chessells J.M. [43] Великобритания	1998/ 1985-1992	617/543	88,0	15-60+	ИТ: Mtx №2/ Mtx №5	инд./после инд.	28/543 5,2		28/543 5,2
					КО (18-24 Гр)	после инд.			
15. Colović M. [47] Югославия, LALA-87	2003/ 01.1989-07.1995	112/81	72,3	15-65/ 40 л.	ИТ: Mtx №8	после инд.	9/81 11,1		9/81 11,1
					КО (24 Гр)	после инд.			

¹ - нейролейкемические рецидивы (НР): 1. изолированный НР; 2. комбинированный – НР в сочетании с каким-либо другим видом рецидива. 3. суммарный НР = изолированный + комбинированный (1+2).

ИТ – интратекальная терапия, КО – краниальное облучение, инд. – индукция, Mtx – метотрексат, Ara-C – цитозин арабинозид, Dex – дексаметазон

Частота изолированного нейролейкемического рецидива:

– в первой группе больных (профилактика выполнялась в фазе индукции) частота изолированного нейролейкемического рецидива колебалась от 2,9% до 12,2% (средняя частота – 6,1%);

– во второй группе (профилактика осуществлялась после достижения ремиссии) частота изолированного нейролейкемического рецидива была в пределах от 4,85% до 16,1% (средняя частота – 9,16%).

Исследование, направленное на поиск оптимального момента для старта профилактики нейролейкемии, выявило меньшую результативность профилактики в период консолидации по сравнению с профилактикой, проводимой в индукцию [35].

Важно определиться не только со сроками проведения профилактики нейролейкемии в целом, но и каждого ее элемента в отдельности.

Время проведения лучевой терапии:

– в большинстве исследований краниальное облучение проводилось после получения полной ремиссии [28, 30, 36, 43, 47, 81, 88, 124, 142, 155, 172, 198], частота нейролейкемического рецидива в этом случае колебалась от 2,9% до 11,0% (средняя – 6,05%);

– в некоторых режимах (3 исследования [61, 75, 114]) краниальное облучение выполнялось в более поздние сроки, частота нейролейкемического рецидива находилась в пределах от 10,77% до 16,1% (средняя – 12,7%).

Примером попытки переноса краниального облучения на более поздний срок или отказа от него в рамках одного протокола может служить:

– отмена профилактического краниального облучения в период индукционной терапии в группе стандартного риска и проведение его в реиндукции в режиме лечения *GMALL 03/87*;

– отказ от краниального облучения в группе высокого риска с дополнением консолидации высокими дозами цитарабина (1 г/м^2) с митоксантроном в реиндукцию (13^{-ая} неделя).

Модификации режима обусловили рост частоты нейролейкемического рецидива и костномозгового рецидива и ухудшение выживаемости, особенно в группе T–ОЛЛ и В–линейного ОЛЛ с высоким риском [76].

В протоколе *GMALL 05/93* у больных с высоким риском была сделана ещё одна попытка замены краниального облучения на высокодозную терапию – цитарабин 3 г/м^2 с митоксантроном во вторую фазу индукции. Эта модификация не привела к улучшению

результатов, и в следующих протоколах лечения ОЛЛ (06/99 и 07/2001) вернулись к раннему краниальному облучению [76].

Недостатки лучевой терапии. Отдалённые негативные последствия лучевой терапии были выявлены у детей [149]:

– микроангиопатия и энцефалопатия, вызывающая судороги, ограничение интеллектуальных функций, снижение памяти и способности к обучению;

– вторичные опухоли;

– эндокринопатии, обуславливающие задержку роста, ожирение и остеопороз;

– краниофациальные деформации [151, 209].

В рандомизированном исследовании *D.F. Waber* с соавторами (2004) установлено, что гиперфракционированное облучение (два раза в день) не редуцирует поздние негативные нейрокогнитивные эффекты, но может уменьшить антилейкемическую эффективность по сравнению с традиционными дозами [209].

Следует отметить, что столь существенных осложнений у взрослых пациентов обнаружено не было [98]. Большинство современных педиатрических протоколов ограничивают использование краниального облучения до 5–25% пациентов, имеющих особенно высокий риск нейролейкемического рецидива [154].

Исследователи *BFM, M. Schrappe* с соавторами (2000), показали, что у пациентов с высоким риском (без ЦНС3) доза краниального облучения может быть уменьшена до 12 Гр без увеличения риска развития нейролейкемического рецидива при условии использования эффективной системной терапии [174].

1.4. ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ + ВЫСОКОДОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

С целью поиска более эффективной профилактики нейролейкемии, обладающей большим системным цитостатическим воздействием, было предложено использовать сочетание интратекальной терапии с высокодозной – таблица 11 [23, 30, 48, 50, 52, 62, 107, 112, 122, 128, 129, 161, 182, 181].

Группой специалистов из *M.D. ACC* было последовательно проведено 4 исследования различных режимов терапии.

I режим (1979–1982 гг.): профилактика нейролейкемии не проводилась – частота нейролейкемического рецидива составила 32%.

II режим (1982–1988 гг.): профилактика нейролейкемии – высокодозная терапия (дексаметазон, метотрексат, цитарабин), частота нейролейкемического рецидива: изолированный – 12%, комбинированный – 4%, суммарный – 16%.

Таблица 11

ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ В ВИДЕ СОЧЕТАНИЯ ВЫСОКОДОЗНОЙ И ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ/ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1+2)
1. Cuttner J. [50] США, CALGB 8513	1991	164/128/ 109**	63 65	-/32 г.	ИТ: Mtx №3	после инд.	12/109	-	12/109
					ВТ: CpД Mtx №9	инд., после инд.	11,0		11,0
2. Cassileth P. [49, 74, 75] США	1992	89/57	64	16-65/ 31 г.	ИТ: Mtx №8	после инд.	2/57	-	2/57
					ВТ: ВД Ara-C	после инд.	3,5		3,5
3. Bassan R. [30] Великобритания	1992 1972-1988	57/38	67	14-59/ 32 г.	ИТ: Mtx	инд., после инд.	2/38	2/38	4/38
					ВТ: ВД Ara-C	после инд.	5,26	5,26	10,52
4. Evensen S.A. [63] Норвегия	1994/ 1982-1984	79/65	82,2	15-60	ИТ: Mtx №1/ Mtx №10	инд./после инд.	7/65	-	7/65
					ВТ: ВД Mtx	после инд.	10,8		10,8
5. Cortes J. [48] США, MDACC	1995/ 1988-1992	114/79	69,3	16-80/ 44 г.	ИТ: Ara-C №22-ВР	после инд.	6/79	6/79	12/79
					ВТ: ВД Ara-C, CpД Mtx	после инд.	7,6	7,6	15,2
6. Mandelli F. [128] Италия, GIMEMA 0183	1996/ 1983-1987	358/284	79,3	12-60/ 31 г.	ИТ: (Mtx+P)№5/ (Mtx+P)№12	инд./ после инд.	25/284 8,8	11/284 3,9	36/284 12,7
					ВТ: CpД Mtx, CpД Ara-C	после инд.			
7. Ribera J.-M. [161] Испания, PETHEMA	1998/ 1989-06.1994	108/92	85,2	15-74/ 28 л.	ИТ: ТИТ ¹ №12	инд., после инд.	4/92	2/92	6/92
					ВТ: ВД Mtx №3	инд.	4,3	2,1	6,4
8. Kobayashi T. [112] Япония, JCOG 8702	1999/ 1987-04.1990	46/36	78,3	15-75	ИТ: (Mtx+P) №2/ (Mtx+P) №2	инд./ после инд.	3/36 8,3		3/36 8,3
					ВТ: CpД Mtx №4	после инд.			
9. Kantarjian H.M. [107]	2000/	204/185	90,7	16-79/	ИТ: Mtx, Ara-C/	инд./	6/185	2/185	8/185 4,3

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ/ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1+2)
США, MDACC	1992-01.1998			39,5 г.	(Mtx, Ara-C) №2-14 ²	после инд.	3,2	1,1	
					ВТ: ВД Mtx, ВД Ara-C	после инд.			
10. Stock W. [181-183] США, CALGB 19802	2001, 2003, 2005/ 01.1999-01.2001	163/128	78,5	16-82/ 40 л.	ИТ: Mtx №7	после инд.	10/128		10/128
					ВТ: ВД Mtx №2, ВД Ara-C №2	после инд.			
11. Dekker A.W. [52] Нидерланды	1997	130/95	73,08	16-60/ 33 г.	ИТ: (Mtx+P) №6	инд.	3/95		3/95
					ВТ: ВД Ara-C №3	после инд.			
12. Annino L. [22] Италия, GIMEMA 0288	2002/ 1988-04.1996	769/627	81,5	12-59,9/ 27,5 г.	ИТ: (Mtx + MP) №16	инд.	50/627		50/627
					ВТ: ВД Mtx	после инд.			
13. Linker C.A. [122] США	2002/ 1987-01.1998	84/78	92,9	16-59/ 27 л.	ИТ: Mtx №1/ Mtx №5	инд./после инд.	0/78	2/78	2/78
					ВТ: ВД Ara-C, E, CpD Mtx	после инд.			
14. Mandelli F. [129] Италия, GIMEMA 0394	2002/ 1994-1995	155/119	73	15-60/ 32,6 л.	ИТ: Mtx+MP	инд.	1/119	-	1/119
					ВТ: ВД Dex, ВД Mtx	инд., после инд. после инд.			

¹ – нейролекемические рецидивы (НР): 1. изолированный НР; 2. комбинированный – НР в сочетании с каким-либо другим видом рецидива. 3. суммарный НР = изолированный + комбинированный (1+2), ² – в зависимости от факторов риска.

ВТ – высокодозная терапия, **ИТ** – интратекальная терапия, **ТИТ** – трёхкомпонентная интратекальная терапия; **инд.** – индукция, **ВД** – высокие дозы, **СрД** – средние дозы, **Mtx** – метотрексат, **Ara-C** – цитозин арабинозид, **Dex** – дексаметазон, **E** – этопозид, **MP** – метилпреднизолон, **BP** – высокий риск, **JCOG** – Japan Clinical Oncology Group

III режим (1988–1992 гг.): наряду с высокими дозами дексаметазона осуществлялась консолидация высокими дозами цитарабина, больным из группы высокого риска нейрорлейкемического рецидива после достижения ремиссии назначались 22 интратекальных инъекции цитарабина. Это не привело к уменьшению частоты рецидивов: 7,6%, 7,6% и 15,2%, соответственно.

IV режим (1992–1998 гг.): все больные получили высокодозную терапию (высокие дозы дексаметазона – 4 курса, высокие дозы цитарабина и метотрексата – 4 курса) в сочетании с интратекальной терапией с чередованием цитарабина и метотрексата с началом индукционной терапии. Больные с низким риском развития нейрорлейкемии получили 4 интратекальных введения, с высоким риском – 16, пациенты с неизвестным риском – 8. Это привело к существенному снижению частоты нейрорлейкемического рецидива: 3%, 1% и 4%.

В результате проведения IV варианта терапии значительно возросло количество полных ремиссий и бессобытийная выживаемость (БСВ):

- I режим: полная ремиссия – 64%, БСВ – 10%,
- II режим: полная ремиссия – 82%, БСВ – 26%,
- III режим: полная ремиссия – 69%, БСВ – 14%,
- IV режим: полная ремиссия – 91%, БСВ – 48% [48, 107].

Следует отметить, что частота нейрорлейкемического рецидива в группе низкого риска была 6%, высокого – 2%. Проводимая профилактическая терапия существенно не повлияла на частоту развития нейрорлейкемического рецидива у больных с низким риском. В группе из 35 больных с неизвестным риском нейрорлейкемического рецидива не было [107].

В следующем протоколе *M.D. ACC* (“модифицированный Hyper-CVAD”) больным с низким риском стали проводить 6 интратекальных инъекций, при высоком риске – 8, при исходной нейрорлейкемии и В-ОЛЛ – 16 [193a].

В другом протоколе *M.D. ACC* у 31 больного с впервые выявленным ОЛЛ с целью профилактики нейрорлейкемии использовали интратекально липосомальный цитарабин (ДепоЦит): во время терапии по схеме Hyper-CVAD по 50 мг на 2^{-ой} и 15^{-ый} день курса Hyper-CVAD и на 10^{-ый} день высоких доз метотрексата и цитарабина. Количество введений: 3, 6 или 10, в зависимости от риска развития нейрорлейкемического рецидива. После периода наблюдения с медианой 7 месяцев не отмечено изолированных нейрорлейкемических рецидивов. Серьезная нейротоксичность (включая судороги, отёк

сосочка зрительного нерва, синдром конского хвоста и энцефалит) зафиксирована у 5 больных (16%), медиана развития осложнений – после 4 интратекальных инъекций. Токсичность обычно манифестировала после курсов высокодозной терапии, 1 пациент умер от прогрессирующего энцефалита [102].

Исследовательская группа *CALGB* отказалась от профилактики нейрорлейкемии в форме интратекальной терапии в сочетании с лучевой терапией в пользу комбинации интратекальной терапии с высокодозной, включающей цитарабин (2 курса), метотрексат (2 курса). В результате смены режима профилактики частота изолированного нейрорлейкемического рецидива не изменилась (8,1% и 7,8%). В то же время, это не привело к улучшению выживаемости [114, 183]. Пациенты с уровнем метотрексата в сыворотке через 30 часов < 1 мМ имеют большую вероятность нейрорлейкемического рецидива [183].

В протоколе (1987–1998 гг.) *C.A.Linker* с коллегами было предусмотрено усиление консолидирующей терапии (высокие дозы цитарабина + высокие дозы этопозида (500 мг/м²)), увеличение дозы метотрексата с 0,69 г/м² до 2,4 г/м² одновременно с исключением краниального облучения из профилактики нейрорлейкемии. В результате частота комбинированного рецидива составила 1,6% (1 из 62 человек), показатель БСВ повысился с 36% до 52% [122].

Включение высоких доз дексаметазона (20 мг/м²), являющегося частью высокодозной терапии в рамках профилактической ИВТ, в индукционную и постиндукционную терапию у взрослых больных ОЛЛ привело к снижению частоты нейрорлейкемического рецидива в исследовании *итальянской группы злокачественных гематологических заболеваний взрослых (GIMEMA)* – с 7% до 1%. Но смертность в индукции увеличилась с 7% (в протоколах 0183 и 0288) до 11% (в протоколе 0394) [23, 129].

В то же время, имеются данные о росте количества инфекционных осложнений у больных, получающих этот препарат [101]. В протоколе *GMALL 06/99* было предусмотрено три режима дексаметазона, отличающиеся дозой и продолжительностью приёма. Применение дексаметазона в больших дозах и более продолжительное время в индукции привело к увеличению частоты тяжёлых инфекций с 14% до 30% и росту показателя ранней летальности – с 5% до 16% [79].

Широкое введение в практику интратекальной терапии и высокодозного метотрексата обусловило увеличение острой нейротоксичности, в большинстве случаев, проявляющейся судорогами. Компьютерная и магнитно-резонансная томография выявили лейкоэнцефалит у 75% пациентов с нейротоксичностью.

Курсы внутривенного введения метотрексата вместе с проведением ГИТ привели к увеличению нейротоксичности.

Исследователи *POG* пришли к выводу, что увеличение нейротоксичности связано с использованием метотрексата без лейковорина во время консолидации. Современные протоколы *POG* предусматривают применение лейковорина одновременно с каждым интратекальным введением метотрексата во время консолидации [127].

1.5. ЛУЧЕВАЯ + ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ + ВЫСОКОДОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Данный вариант терапии [44, 58, 76, 121, 125, 129, 184, 190, 199] представляет собой сочетание предыдущих двух видов профилактики нейролейкемии (ИЛТ и ИВТ) – таблица 12. Он возник на основе протоколов с краниальным облучением в результате добавления высокодозной терапии с целью уменьшения костномозговых рецидивов.

S.A.Linker с коллегами проводили профилактику нейролейкемии, включавшую лучевую, интратекальную и высокодозную терапию (где доза метотрексата – $0,69 \text{ г/м}^2$), частота комбинированного нейролейкемического рецидива составила 2,6% (2 из 77 человек) [121].

В протоколе *GMALL* 01/81 использовалась профилактика нейролейкемии, состоящая из краниального облучения и 4 интратекальных введений метотрексата. Добавление 17 интратекальных введений трёх препаратов в консолидацию, реиндукцию и поддерживающую терапию, и высокодозной консолидации метотрексатом или цитарабином в группе высокого риска в протоколе 04/89 привело к снижению частоты нейролейкемического рецидива с 8% до 2% [76].

GIMEMA, одна из первых кооперативных исследовательских групп, использовавших интратекальную терапию в сочетании с высокодозной в качестве профилактики нейролейкемического рецидива, в протоколе 0496 ввела краниальное облучение [129].

Метотрексат в высоких дозах, используемый после краниального облучения, у детей приводил к прогрессирующей лейкоэнцефалопатии, связанной с образованием множественных невоспалительных некротических очагов, демиелинизации белого вещества и микроангиопатии. Эти изменения происходили в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера после облучения и проникновения метотрексата в ткани мозга [16, 75].

Таблица 12

**ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ В ВИДЕ СОЧЕТАНИЯ
ВЫСОКОДОЗНОЙ, ИНТРАТЕКАЛЬНОЙ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ**

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ/ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1+2)
I. ТРЁХЭЛЕМЕНТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ – ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ+ВЫСОКОДОЗНАЯ+ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ									
1. Linker С.А. [121] США	1991/ 1980-05.1987	109/96	88,1	16-49/ 25 л.	ИТ: Мtx №6	после инд.	0/96 0	1/96 1,0	1/96 1,0
					ВТ: Срд Мtx	9 ^{-ый} курс консол.			
					КО (18 Гр)	ПР			
2. Chiu Е.К. [144] Гонконг	1994	50/43	86,0	-/ 28 л.	ИТ: Мtx №18	после инд.	0/43 0	2/43 4,7	2/43 4,7
					ВТ: ВД Мtx	после инд.			
					КО (18 Гр)	инд. - 2 ^{-ая} фаза			
3. Todeschini G. [199] Италия	1998/ 1989-1996	60/55	93	14-71/ 34 г.	ИТ: Мtx №1/ Мtx №16	ПР/после инд.	0/55 0		0/55 0
					ВТ: Ага-С	после инд.			
					КО (18-20)	после инд.			
4. Mandelli F. [129] Италия, GIMEMA 0496	2002/ 1996-2000	498/378	76	15-60/ 32,6 л.	ИТ: Мtx №1/ Мtx №16	ПР/ после инд.	8/378 2,1		8/378 2,1
					ВТ: Ага-С	после инд.			
					КО (18 Гр)	после инд.			
II. ТРЁХЭЛЕМЕНТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ – ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ+/-ВЫСОКОДОЗНАЯ+/-ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ²									
1. Stryckmans P. [184] Европа, EORTC 58791	1987/ 1980-	100/74	74	16-65/ 26,7 г.	ИТ: Мtx №6/ Мtx №6	инд./ после инд.	1/74 1,4	-	1/74 1,4
					ВТ: +/- ВД Ага-С	1 ^{-ый} день инд.			

ИССЛЕДОВАНИЕ (ВЕДУЩИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ, СТРАНА, ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА/ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ)	ГОД ПУБЛИКАЦИИ/ РЕЗУЛЬТАТОВ/ ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ/ КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ В РЕМИССИИ	ПОКАЗАТЕЛЬ РЕМИССИИ, %	ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ/ МЕДИАНА	ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ		НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ ¹ , (количество больных с нейро- лейкемическим рецидивом/ общее количество больных, %)		
					ЭЛЕМЕНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	ИЗОЛИРОВАННЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1)	КОМБИНИРОВАННЫЙ РЕЦИДИВ (2)	СУММАРНЫЙ НЕЙРО- ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВ (1+2)
2. Finnish Leukemia Group [125] Финляндия	1992/ 11.1983-01.1987	51/42	82,4	16-65/ 29 л.	ИТ: Мtx/ Мtx №15	43 ^{-ий} -58 ^{-ий} день	3/42 7,1	2/42 4,8	5/42 11,9
					ВТ: ВД Мtx	после инд.			
					КО (24) – ВР	после инд.			
3. Durrant L.J. [58] Великобритания, UKALL IX	1993/ 1980-05.1985	266/232	87,2	>14 л.	ИТ: Мtx №4	после инд.	19/232 8,2		19/232 8,2
					ВТ: +/- ВД Мtx	11 ^{-ая} неделя			
					КО (18 Гр)	6 ^{-ая} -10 ^{-ая} неделя			
4. Takeuchi J. [190] Япония, JALSG-ALL93	2002/ 1993-02.1997	263/205	77,9	15-59/ 31 г.	ИТ: ТИТ №6	после инд.	16/205 7,8		16/205 7,8
					ВТ: СрД Мtx	после инд.			
					КО (20 Гр) при L>100	после инд.			
5. Gökbuget N. [76] Германия, GMALL 04/89	2000/ 1989-1993	310/260	83,9	15-65	ИТ: Мtx №6	инд.	5/260 1,9		5/260 1,9
					КО (24 Гр)	инд.			
					ВТ: ВД Ara-C или ВД Мtx – ВР	после инд.			
					ИТ: ТИТ №17	после инд.			

¹ - нейролекемические рецидивы (НР): 1. изолированный НР; 2. комбинированный – НР в сочетании с каким-либо другим видом рецидива. 3. суммарный НР = изолированный + комбинированный (1+2), ² – ЛИВТ проводилась у части больных инд. – индукция, ИТ – интратекальная терапия, ТИТ – трёхкомпонентная интратекальная терапия, КО – краниальное облучение, ВД – высокие дозы, СрД – средние дозы, ПР – полная ремиссия, Мtx – метотрексат, Ara-C – цитозин арабинозид, ВР – высокий риск, JALSG – Japan Adult Leukemia Study Group

Принимая во внимание эти данные, в протоколах *GMALL* курсы высокодозной консолидации метотрексатом и цитарабином:

во-первых, проводятся не ранее, чем через 6 недель после краниального облучения,

во-вторых, не осуществляются параллельно с интратекальной терапией [77].

Эта исследовательская группа в ходе реализации протоколов 04/89 и 05/93 изучала переносимость интратекальной терапии у 159 пациентов, которым было сделано 479 введений метотрексата и 764 – метотрексата, цитарабина, дексаметазона. После введения метотрексата побочные эффекты имели место в 14% случаев, после трёхкомпонентной интратекальной терапии – в 18% (головная боль – 7,7%, боль в месте пункции – 6,4%, нарушение координации, чувствительности, психики, слуха, памяти, моторные нарушения, бессонница – < 1%). Пациенты, у которых были побочные эффекты на метотрексат в индукции, значительно чаще имели побочные эффекты и на ТИТ – 62%, чем пациенты без побочных эффектов на метотрексат – 27% [77].

Применение метотрексата с параллельным облучением было связано с бóльшей частотой побочных эффектов по сравнению с осложнениями, вызванными использованием метотрексата в первую фазу индукции – 19% и 12%, соответственно. Токсичность ТИТ снижалась в процессе лечения, с увеличением времени после краниального облучения: в первую консолидацию – 27%, в реиндукцию – 11%, во вторую консолидацию – 9%. Предшествующее краниальное облучение и высокодозная терапия не влияли на токсичность ТИТ. При проведении ТИТ во время поддерживающей терапии у больных старше 40 лет побочных эффектов было существенно больше – 26%, чем у молодых пациентов – 13% [77].

Опубликовано несколько работ (5 исследований – 813 пациентов), посвященных анализу неоднородных с точки зрения выполняемой профилактики нейрорлейкемии групп пациентов, так как профилактика в форме ЛИВТ проводилась лишь у части больных:

– высокодозная терапия проводилась лишь у половины больных (2 исследования [58, 184]);

– лучевая терапия осуществлялась у части больных (2 исследования: в одном случае облучение выполнялось в группе высокого риска [125], в другом – при высоком лейкоцитозе [190]);

– высокодозная терапия выполнялась в группе высокого риска (1 исследование [76]).

Кроме того, данные о рецидивах в перечисленных работах приведены не только для пациентов, получавших трёхэлементную профилактику, а в целом по группе. В связи с этим мы рассмотрели перечисленные исследования отдельно: частота изолированного нейролейкемического рецидива находилась в пределах от 1,4% до 8,2% (средняя частота – 5,4%).

1.6. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Дифференцированную профилактику нейролейкемии, в зависимости от степени вероятности развития нейролейкемического рецидива, предусматривают многие программы, например:

– больным с высоким лейкоцитозом в дополнение к получаемой всеми пациентами терапии назначается краниальное облучение [124, 190];

– пациентам с высоким риском нейролейкемического рецидива (высокий уровень ЛДГ, высокий пролиферативный индекс, В–ОЛЛ) до 16 инъекций увеличивается количество интратекальных введений (при низком риске – 4 инъекции [48, 107]).

Существуют режимы терапии ОЛЛ, включающие *унифицированную схему профилактики нейролейкемии* [43, 47, 61, 88, 114, 128, 161].

Однако, в протоколе *GMALL 04/89* для больных с высоким риском предполагается консолидация, включающая высокие дозы метотрексата или цитарабина, что трансформирует профилактику нейролейкемии в *дифференцированный профилактический режим* [76].

В последние годы в протоколах, предусматривающих трансплантацию костного мозга (ТКМ):

– всем больным с высоким риском перед трансплантацией с профилактической целью осуществляется интратекальная терапия в сочетании с высокодозной (ИВТ), консолидирующий курс включает тотальное облучение тела (12–13,2 Гр),

– пациентам (группа стандартного риска и пожилые), которым не планируется ТКМ, дополнительно выполняется краниальное облучение.

Частота изолированного нейролейкемического рецидива после проведения дифференцированной профилактики нейролейкемии – от 1,5% до 3% (2 исследования, 1366 пациентов [31, 45]).

1.7. РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА/ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ И ТРАДИЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

Трансплантация костного мозга/ стволовых клеток крови.

Следует подробнее остановиться на значении ТКМ для предотвращения развития нейролейкемического рецидива. Возникновение изолированного нейролейкемического рецидива после проведения алло– и аутоТКМ описано, например, в исследованиях *C.V. Thompson* с соавторами (1986) [197] и *G. Ganem* с соавторами (1989) [70].

По данным *C.V. Thompson* с соавторами:

- частота нейролейкемического рецидива при ОЛЛ (разные стадии) после аллоТКМ составила 13%;
- выявлена высокая вероятность возникновения нейролейкемического рецидива при поражении ЦНС до ТКМ;
- проведение посттрансплантационной интратекальной терапии метотрексатом снизило частоту нейролейкемического рецидива с 38% до 7 % [197].

Результаты исследования *G. Ganem* с соавторами свидетельствуют:

- вероятность нейролейкемического рецидива после алло– и аутоТКМ в первой полной ремиссии без последующей профилактики у больных без признаков нейролейкемии до начала лечения составляет 5,5%, при наличии поражения ЦНС – 27,5% (преимущественно у больных после аутоТКМ);
- при использовании тотального облучения тела риск нейролейкемического рецидива после ТКМ составляет 3,4% [70].

V.M. Alexander с коллегами (2005) исследовали значение дополнительной краниальной фракции к тотальному облучению тела для профилактики нейролейкемии у 67 больных с высоким риском ОЛЛ (40 человек – с костномозговым рецидивом):

- в группе больных, не получивших дополнительное краниальное облучение, нейролейкемический рецидив после трансплантации развился у 4,9% пациентов (2 человека из 41);
- в группе с дополнительным краниальным облучением – у 3,8% (1 человек из 26 пациентов) [21].

Исследователи сделали вывод о том, что дополнительная краниальная фракция к тотальному облучению тела не редуцирует частоту нейролейкемического рецидива после трансплантации стволовых клеток крови [21].

S. Singhal с соавторами (1996) при анализе результатов алло– и аутоТКМ (487 трансплантаций), проведенных у больных в первой

полной ремиссии с использованием лучевой терапии (краниальное облучение у пациентов с исходной нейролейкемией), изолированных нейролейкемических рецидивов не выявили, частота поражения ЦНС после ТКМ составила 2,9% [177].

Аналогичные результаты получены *Голландско–Бельгийской Онкогематологической Кооперативной группой (Dutch–Belgian Haemato-Oncology Co-operative Group, HOVON, Нидерланды и Бельгия)*, нейролейкемический рецидив развился у 3 человек из 122 пациентов (2,4%) после ТКМ в первой полной ремиссии [53].

Исследовательская группа *GOELAMS (Groupe Ouest-Est des Leucémies Aiguës et Maladies du Sang – Западно–Восточная Группа Острых Лейкозов и Болезней Крови, Франция)* в 2004 году опубликовала следующие данные: у больных из группы высокого риска в качестве профилактики нейролейкемии осуществлялась интратекальная терапия (метотрексат + метилпреднизолон №6) в сочетании с высокодозной терапией (метотрексат 3 г/м² №2), всем проводилась ауто– или аллоТКМ с консолидацией – тотальное облучение тела (12 Гр) + циклофосфамид + этопозид. Комбинированный нейролейкемический рецидив возник у 1 из 156 пациентов [95].

Анализ, выполненный *T.G. Martin* и *J.L. Gajewski* (2001), позволил сделать вывод о необходимости интратекальной профилактической терапии, которая может проводиться до, во время и после трансплантации [130].

Традиционная системная терапия. В работе *F.M. Balis* с соавторами (1987) отмечено, что дексаметазон лучше, чем преднизолон проникает через гематоэнцефалический барьер [27]. Выполненный в ходе рандомизированных исследований сравнительный анализ результатов применения обычных доз преднизолона (40 мг/м²) и дексаметазона (6-6,5 мг/м²) в индукции у детей с ОЛЛ выявил снижение частоты нейролейкемического рецидива [37, 104, 205] и увеличение бессобытийной выживаемости во второй группе пациентов [37].

Однако, недавнее исследование *S. Igarashi* с соавторами (2005), сравнивающее дексаметазон (8 мг/м²) и преднизолон (60 мг/м²), установило одинаковую их результативность [100]. Это позволило *C.H. Pui* (2006) предположить, что в предыдущих исследованиях использовались неадекватные дозировки преднизолона [154].

L–аспарагиназа после внутримышечного применения приводит к снижению уровня аспарагина в спинномозговой жидкости и может ингибировать рост лейкемических клеток [56].

Этопозид достигает цитотоксического уровня в спинномозговой жидкости у детей, особенно при нейрорлейкемии [158].

В исследовании *CCG* (2002) детей с ОЛЛ лечили тиогуанином в относительно высоких дозах. В результате был получен лучший системный и ЦНС контроль, по сравнению с обычными дозами 6-меркаптопурина [183a].

По данным *A. Vora* с соавторами (2006), в рандомизированном исследовании тиогуанин вызвал существенное сокращение риска нейрорлейкемического рецидива по сравнению с 6-меркаптопурином, но увеличил риск смерти в ремиссии, в основном из-за инфекции во время поддерживающей терапии. Кроме того, у 11% больных, получавших тиогуанин, развилась вено-окклюзионная болезнь печени. По мнению исследователей, 6-меркаптопурин остаётся основным препаратом поддерживающей терапии у детей с ОЛЛ [208].

2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

В исследовании *NIJG* за период с 1979 по 2004 год проанализированы результаты профилактики нейрорлейкемии у 687 пациентов. *R. Bassan* с соавторами (2005) приводит данные о частоте нейрорлейкемического рецидива в группах с различными вариантами профилактики нейрорлейкемии:

– интратекальная терапия (один препарат) + облучение – частота нейрорлейкемического рецидива – 5,2% (10 из 192 пациентов);

– интратекальная терапия (ТИТ) + облучение – частота нейрорлейкемического рецидива – 4,7% (3 из 63);

– интратекальная терапия + облучение + высокодозная терапия (цитарабин – 2 г/м², метотрексат – 1,5 г/м²) – частота нейрорлейкемического рецидива – 4,7% (13 из 275);

– интратекальная терапия (один препарат) + высокодозная терапия (цитарабин) – частота нейрорлейкемического рецидива – 13% (3 из 23) [32].

Критерии отбора литературы для системного обзора:

1. взрослые больные с впервые выявленным ОЛЛ или острым недифференцированным лейкозом (без включения больных с лимфоидным бластным кризом хронического миелолейкоза и лимфобластной лимфомой),

2. лечение больных по единому протоколу,

3. наличие данных о полных ремиссиях, частоте нейролейкемических рецидивов (изолированного, комбинированного, суммарного).

Терапевтическая эффективность профилактики нейролейкемии характеризуется такими показателями, как частота изолированного и суммарного нейролейкемического рецидива.

Для выявления наиболее результативного режима профилактики нейролейкемии нами выполнен системный обзор данных 45 исследований (5856 пациентов), посвящённых изучению различных видов профилактики нейролейкемии. Предварительно исследования были сгруппированы по видам профилактики:

- высокодозная терапия – 2 исследования (134 пациента);
- интратекальная терапия – 4 исследования (396 пациентов);
- интратекальная и высокодозная терапия – 14 исследований (1922 пациента);
- интратекальная и лучевая терапия – 15 исследований (2019 пациентов);
- интратекальная, высокодозная и лучевая терапия – 9 исследований (1385 пациентов).

В каждой группе, объединяющей исследования по конкретному виду профилактики нейролейкемии, была рассчитана средняя частота возникновения нейролейкемического рецидива после определённого вида профилактики нейролейкемии. В результате сравнительного анализа полученных данных, выявлен наиболее эффективный профилактический режим.

Группировка исследований, посвящённых профилактике нейролейкемии, в соответствии с видом профилактической терапии (таблицы 7–12), позволила нам рассчитать среднюю частоту возникновения нейролейкемического рецидива после реализации различных стратегий профилактики нейролейкемии (таблица 13).

Высокодозная терапия. – Проведённый нами анализ итогов одного из вариантов одноэлементной профилактики нейролейкемии – высокодозной терапии (2 исследования – 134 пациента [48, 211]) позволил получить следующие данные: частота изолированного нейролейкемического рецидива колебалась от 4,8 до 12,0%, средняя частота изолированного нейролейкемического рецидива составила 9,7%.

Интратекальная терапия. – Нами изучены результаты второго варианта одноэлементной профилактики нейролейкемии –

Таблица 13

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ОСНОВНЫХ ВИДОВ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ (ПН)

Вид ПН	Количество исследований	Количество больных в ремиссии	Частота изолированного НР¹ (%)	Средняя частота изолированного НР (%)	Частота суммарного НР (%)	Средняя частота суммарного НР (%)
Без ПН	3	259	21,3–35,3	30,5	29,8–35,3	32,0
Одноэлементная ПН:						
ИТ	4	396	3,3–13,8	8,6	8,1–19,3	12,1
ВТ	2	134	4,8–12,0	9,7	9,5–16,0	14,2
Двухэлементная ПН:						
ИЛТ	15	2019	2,9–16,1	7,3	4,7–16,1	9,4
ИВТ	14	1922	0–11,0	6,6	0,8–15,2	7,8
Трёхэлементная ПН:						
ЛИВТ	4	572	0–2,1	1,4	0–4,7	1,9
ЛИВТ ²	5	813	1,4–8,2	5,4	1,4–11,9	5,7

¹ – НР – нейролейкемический рецидив

² – ЛИВТ проводилась не всем больным, см. подробнее в тексте

интратекальной терапии (4 исследования – 396 пациентов [75, 97, 124, 171]): частота изолированного нейролейкемического рецидива находилась в пределах от 3,3% до 13,8%, средняя частота достигла 8,6%.

Интратекальная + лучевая терапия. – Выполненный нами анализ результатов двухэлементной профилактики нейролейкемии в форме сочетания интратекальной терапии и лучевой – в виде краниального облучения (15 исследований – 1959 пациента [28, 30, 36, 43, 47, 61, 75, 88, 114, 124, 142, 155, 172, 198]) – показал, что частота изолированного нейролейкемического рецидива находилась в пределах от 2,9% до 16,1%, средняя частота – 8,9%.

Интратекальная + высокодозная терапия. При изучении результатов данного варианта двухэлементной профилактики нейролейкемии (14 исследований – 2149 пациентов [23, 30, 48, 50, 52, 62, 75, 107, 112, 122, 128, 129, 161, 182]) нами были получены следующие результаты: частота изолированного нейролейкемического рецидива была в интервале от 0,8% до 11,4%, средняя частота – 6,2%.

Лучевая+Интратекальная+Высокодозная Терапия. – Результат трёхэлементной профилактики нейролейкемии (4 исследования – 572 пациента [41, 121, 129, 199]): частота изолированного нейролейкемического рецидива – от 0% до 2,1%, средняя частота – 1,4%.

Таким образом, средняя расчётная частота изолированного нейролейкемического рецидива при проведении различных вариантов профилактики нейролейкемии была следующей:

- высокодозная терапия – 9,7%;
- интратекальная терапия – 8,6%;
- интратекальная + лучевая терапия – 8,9%;
- интратекальная + высокодозная терапия – 6,2%;
- лучевая + интратекальная + высокодозная терапия – 1,4%.

Полученные данные (рисунок 1) свидетельствуют о некотором преимуществе трёхэлементной профилактической терапии.

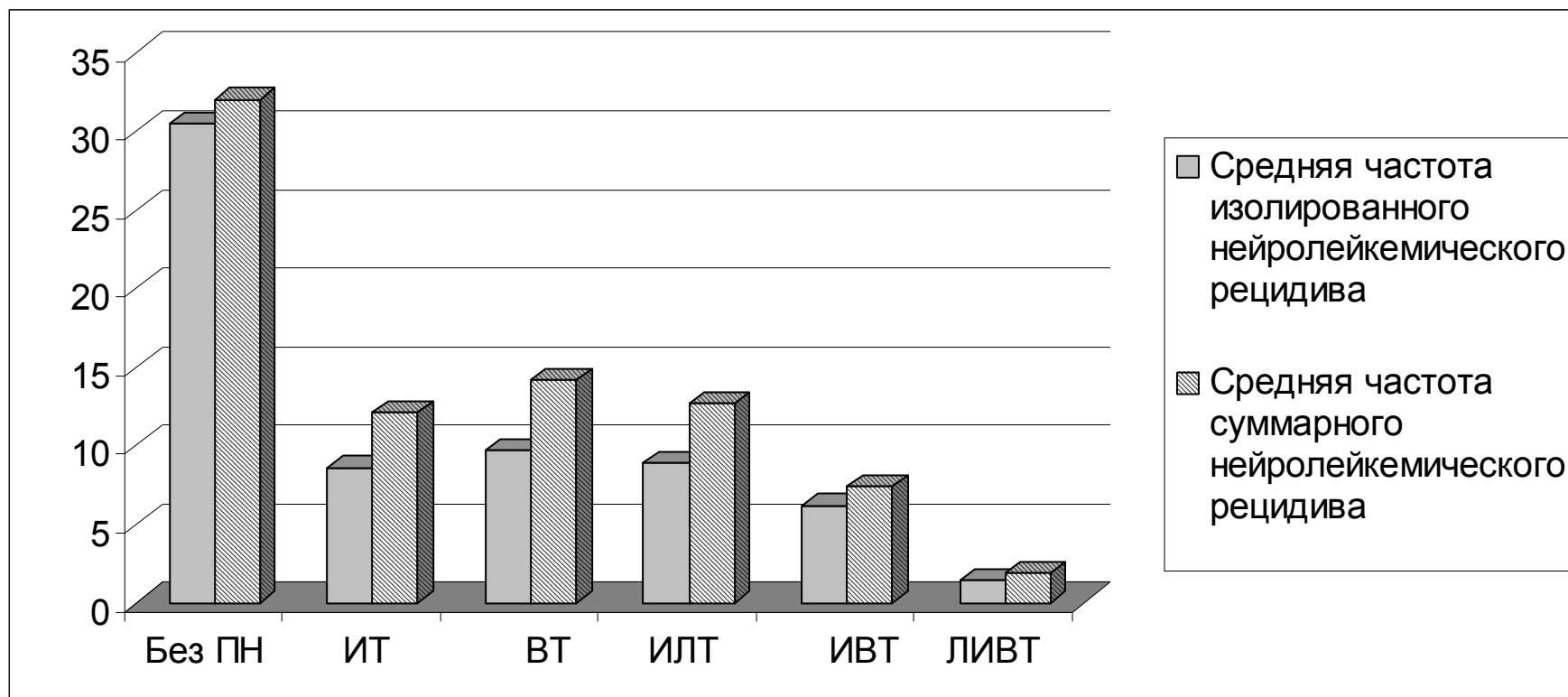


Рисунок 1. Средняя частота изолированного и суммарного нейролейкемического рецидива при реализации основных видов профилактики нейролейкемии

3. ВРЕМЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА, РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Необходимо кратко остановиться на данных, касающихся времени возникновения нейролейкемического рецидива. При анализе результатов лечения всех режимов терапии ОЛЛ, включая протоколы без профилактики нейролейкемии, проведенном специалистами *M.D.ACC*, было установлено, что изолированный нейролейкемический рецидив возникал через 4–118 недель (медиана – 21 неделя) с момента получения ремиссии [188].

Изучение результатов проведения профилактики нейролейкемии после достижения ремиссии, включая отсроченное краниальное облучение (*CALGB, R.A. Larson, 1995*), показало, что у 76% больных с нейролейкемическим рецидивом (19 из 25 человек) он развился в течение года после получения полной ремиссии, у 8% (2 из 25 человек) – после 2 лет ремиссии [114].

По данным другого многоцентрового исследования (*GIMEMA 0288, L. Annino, 2002*), в котором профилактика нейролейкемии включала раннюю интратекальную терапию и высокие дозы метотрексата, изолированный нейролейкемический рецидив развился у 50 пациентов в период от 1 месяца до 6,6 лет (медиана – 14 месяцев) с момента достижения ремиссии. Рецидив в 17 случаях из 50 имел место при длительности полной ремиссии более двух лет [23].

Для сравнения, медиана длительности полной ремиссии перед нейролейкемией у детей составляет 2 года [164].

В многоцентровом исследовании (*MRC UKALL XII/ ECOG 2993, R. Chopra, 2003*), нейролейкемический рецидив был зарегистрирован у 49 человек из 1264 пациентов, медиана его возникновения составила 33 недели [45].

Результаты лечения изолированной нейролейкемии у детей в последние годы значительно улучшились [29, 85, 164, 213].

Четырехлетняя выживаемость пациентов с изолированным нейролейкемическим рецидивом, леченных интенсивной системной терапией в сочетании с интратекальной терапией и отсроченным облучением (краниоспинальным – у пациентов с длительностью ремиссии менее 18 месяцев и краниальным – у больных с продолжительностью ремиссии более 18 месяцев) составила 70,1%. Четырехлетняя бессобытийная выживаемость:

– при продолжительности ремиссии до возникновения изолированного нейролейкемического рецидива менее 18 месяцев составила 51,6%,

– у пациентов с длительностью ремиссии 18 месяцев и более – 77,7% [29, 164].

Необходимо отметить, что эти результаты получены только у детей с В-линейным ОЛЛ, которым исходно не проводили краниальное облучение [154].

В то же время, результаты лечения нейролейкемии у взрослых остаются крайне неудовлетворительными.

Для лечения нейролейкемии используют интратекальную и системную терапию [6, 128, 135, 188]. На фоне интратекальной терапии ремиссия достигается у 94% больных [188]. Нейроремиссия определяется как два последовательных анализа ликвора без бластов [160, 164].

В группе больных с нейролейкемическим рецидивом, получавших интравентрикулярную терапию, были отмечены более высокий показатель полных ремиссий и меньшая частота рецидивов, чем при лечении традиционной интратекальной терапией [99]. Осложнения, связанные с самим методом, были зафиксированы в 22% случаев (2 человека из 9) [99].

Применение (каждые 2–3 недели) пролонгированно действующей формы цитозина арабинозида (ДепоЦит) может быть эффективным:

– у больных, не ответивших на традиционную интратекальную терапию [73, 109];

– в качестве препарата первой линии [168].

Имеются данные о предотвращении возникновения повторного нейролейкемического рецидива благодаря высокодозной терапии [135] и лучевой терапии [169], но, к сожалению, на развитие костномозгового рецидива такая терапия подобного влияния не оказывает.

По свидетельству *K. Van Besien* с коллегами (1997), трансплантация костного мозга неэффективна при лечении нейролейкемии у взрослых пациентов: несмотря на интратекальные инъекции метотрексата, все больные с активной нейролейкемией (4 человека) и 80% пациентов с нейроремиссией (16 человек из 20) рецидивировали в течение 9 месяцев после ТКМ [204].

По данным *U.R. Surapaneni* с соавторами (2002), четырёхлетняя выживаемость в группе больных с нейролейкемией (32 человека) составила 6,25% (2 человека из 32), в том числе: с изолированным нейролейкемическим рецидивом – 11,8% (те же 2 человека из 17 больных). Только один был жив через 5 лет [188].

Аналогичные данные были получены в исследовании *MRC/ECOG* – выживаемость в группе из 49 больных с нейролейкемическим рецидивом была лишь 4% [45].

По данным *A.K. Fielding* с коллегами (2006), из 22 пациентов с изолированным нейролейкемическим рецидивом только 3 человека были живы на момент публикации данных (вероятная пятилетняя общая выживаемость – 0%) [цит. по: 154].

J.-M. Sancho с соавторами (2006) исследовали группу из 22 человек с нейролейкемическим рецидивом: 14 пациентов с изолированным нейролейкемическим рецидивом, 8 – с комбинированным. Лечение состояло из системной терапии в сочетании с интратекальной терапией, в одном случае было добавлено краниальное облучение. Полная ремиссия была получена у 7 больных из 22 человек (31,8%). Трансплантация стволовых клеток крови была выполнена у 4 пациентов. Медиана общей выживаемости после рецидива составила:

- изолированный нейролейкемический рецидив – 0,7 года;
- комбинированный нейролейкемический рецидив – 0,13 года;
- костномозговой рецидив – 0,41 года, $p=0,11$ [167].

Только двое больных выжили после трансплантации [167].

R. Bassan с соавторами (2005) опубликовал данные о продолжительности жизни в группе больных с нейролейкемическим рецидивом: комбинированный нейролейкемический рецидив – из 10 больных никто не прожил и года, изолированный нейролейкемический рецидив – из 20 человек 1 больной жив в течение 14,5 лет, выживаемость составила 5%. В течение 2 лет погибли 18 человек из 19 пациентов [32].

Современные данные, к сожалению, свидетельствуют о чрезвычайно низкой эффективности лечения нейролейкемического рецидива.

Системный обзор результатов реализации различных стратегий профилактики нейролейкемии (одноэлементной (интратекальная терапия, высокодозная терапия), двухэлементной (интратекальная и высокодозная терапия, интратекальная и лучевая терапия) и трёхэлементной профилактики нейролейкемии (интратекальная, высокодозная и лучевая терапия)) на основе исследования и группировки научной литературы, посвящённой данной проблеме, выявил более эффективный вариант профилактики нейролейкемии.

ВЫВОДЫ

Во-первых, сделан вывод о некотором преимуществе трёхэлементной профилактики нейролейкемии.

Во–вторых, определено оптимальное время проведения для профилактики нейролейкемии в форме сочетания интратекальной и лучевой терапии: интратекальная терапия должна начинаться во время индукционной терапии и продолжаться в период поддерживающей.

В–третьих, выявлено повышение результативности профилактики нейролейкемии при включении высокодозной терапии в современные режимы лечения ОЛЛ.

В–четвёртых, главный принцип профилактики нейролейкемии - принцип дифференцированности профилактики -, устанавливая зависимость профилактической терапии от группы риска, определяет выбор стратегии профилактической терапии, минимизирует побочные действия агрессивной терапии и повышает эффективность профилактической терапии.

В–пятых, выживаемость после нейролейкемического рецидива остается чрезвычайно низкой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексеев Н.А., Воронцов И.М.* Лейкозы у детей. – Л.: Медицина, 1988. – 248 с.
2. *Байдун Л.В., Данелян С.О., Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б.* Нейролейкемия в рецидиве острого лейкоза у детей// Гематол. и трансф. 1993; 38(3): 46–48.
- 2а. *Бене М.К., Кастолди Г., Нанн В. и др.* Предложения для иммунологической классификации острых лейкозов// Гематол. и трансф. 1996; 41(6): 43–45.
3. *Берлинер Г.Б., Борисова Г.В., Полежаев Ю.Н.* Неврологические изменения при остром лейкозе (с позиций врача–гематолога)// Тер. архив 1983; 55(8): 23–26.
4. *Бриллиант М.Д., Воробьев Ю.И., Гарбузов М.И. и др.* Нейролейкемия// Тер. архив 1974; 46(8): 35–41.
5. *Воробьев А.И., Бриллиант М.Д.* Патогенез и терапия лейкозов. – М.: Медицина, 1976. – 342 с.
6. *Воробьев А.И., Бриллиант М.Д.* Лечение острого лимфобластного лейкоза// Пробл. гематол. 1976; 21(7): 3–9.
7. *Воробьев А.И., Бриллиант М.Д.* Программное лечение острых лейкозов// Тер. архив 1990; 62(7): 3–11.
8. *Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Савченко В.Г.* Острые лейкозы // Руководство по гематологии: в 3–х томах. Т.1/ Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002.

9. Воробьев В.Г., Пугина С.А., Корбман В.П. Нейролейкемия у взрослых (клиника, диагностика, профилактика, лечение): Нижний Новгород, 1991. – 30 с.

10. Кабасин В.И., Исаев В.Г., Файнштейн Ф.Э. Риск развития нейролейкоза у взрослых больных острыми лейкозами// Гематол. и трансф. 1986; 31(9): 53–55.

11. Карачунский А.И., Данелян С.О., Байдун Л.В. и др. Опыт использования резервуара Оттауа в лечении рецидивирующей нейролейкемии// Гематол. и трансф. 1993; 38(7): 44–47.

12. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. – М.: Медицина, 1978. – 208 с.

13. Курмашов В.И. Результаты лечения и профилактики нейролейкоза у детей// Гематол. и трансф. 1985; 30(4): 19–23.

14. Маякова С.А., Моисеенко Е.И., Цыганкин В.И. и др. Результаты профилактики нейролейкоза у детей с острым лимфобластным лейкозом// Педиатрия 1991; 11: 67–70.

15. Моисеев С.И., Абдулкадыров К.М., Мартынкевич И.С. Возможности химиотерапии острых лимфобластных лейкозов взрослых// Гематол. и трансф. 2001; 46(2): 9–14.

16. Мякова Н.В., Карачунский А.И. Нейролейкемия: проблемы диагностики, профилактики и лечения// Гематол. и трансфуз. 2000; 45(6): 37–40.

17. Пинкель Д. Лечение детей, больных острым лимфобластным лейкозом// Гематол. и трансфуз. 1991; 36(1): 12–16.

17а. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 912 с.

18. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др. Лечение острых лимфобластных лейкозов взрослых// Тер. архив 1997; 69(7): 5–11.

19. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. Программное лечение лейкозов. – М.: ГНЦ РАМН, 2002. – 238 с.

20. Филатов Л. Б., Бедерак Н. В. Лечение острых лимфобластных лейкозов в гематологическом отделении Городского гематологического центра города Екатеринбурга// Пробл. гематол. и переливания крови 1996; 3: 34–35.

20а. Филатов Л.Б., Юбкин В.И. Краниальное облучение как элемент профилактики нейролейкемии у взрослых больных острым лимфобластным лейкозом// Гематол. и трансфуз. 2006; 51(2): 10–17.

21. Alexander B.M., Wechsler D., Braun T.M. et al. Utility of cranial boost in addition to total body irradiation in the treatment of high risk acute

lymphoblastic leukemia// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63(4): 1191–1196.

22. *Annino L., Goekbuget N., Delannoy A.* Acute lymphoblastic leukemia in the elderly// *Hematol. J.* 2002; 3(5): 219–223.

23. *Annino L., Vegna M. L., Camera A.* et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study// *Blood* 2002; 99(3): 863–871.

24. *Asfour I., Misset J.L., Mathe G., Sabbour M.S.* CNS prophylaxis using a triple intrathecal drug therapy without cranial irradiation in acute lymphoblastic leukaemia// *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1988; 8(1): 47–54.

25. *Aytaç S., Yetgin S., Tavil B.* Acute and long-term neurologic complications in children with acute lymphoblastic leukemia// *Turkish J. Pediatrics* 2006; 48: 1–7.

26. *Baccarani M., Corbelli G., Amadori S.* et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients// *Blood* 1982; 60(3): 677–684.

27. *Balis F.M., Lester C.M., Chrousos G.P.* et al. Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: possible relationship to the prevention of meningeal leukemia// *J. Clin. Oncol.* 1987; 5(2): 202–207.

28. *Barnett M.J., Greaves M.F., Amess J.A.* et al. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia in adults// *Br. J. Haematol.* 1986; 64(3): 455–468.

29. *Barredo J.C., Devidas M., Lauer S.J.* et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: A Pediatric Oncology Group Study// *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(19): 3142–3149.

30. *Bassan R., Battista R., Rohatiner A.Z.* et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL) over a 16 year period// *Leukemia* 1992; 6, Suppl. 2: 186–190.

31. *Bassan R., Pogliani E., Casula P.* et al. Risk-oriented postremission strategies in adult acute lymphoblastic leukemia: prospective confirmation of anthracycline activity in standard-risk class and role of hematopoietic stem cell transplants in high-risk groups// *Hematol. J.* 2001; 2(2): 117–126.

32. *Bassan R., Intermesoli T., Di Bona E.* et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukaemia: retrospective analysis from Northern Italy Leukaemia Group (NILG) on 687 total patients (1979–2004)// *Hematologica/ Hematol. J.* 2005; 90, Suppl. 2, abstract 418.

33. *Berg S.L., Poplack D.G.* Treatment of meningeal malignancy// *Oncologist* 1996; 1(1 & 2): 56–61.

34. *Blaney S.M., Poplack D.G.* Pharmacologic strategies for the treatment of meningeal malignancy// *Invest. New Drugs* 1996; 14(1): 69–85.

35. *Bleyer W.A., Coccia P.F., Sather H.N.* et al. Reduction in central nervous system leukemia with a pharmacokinetically derived intrathecal methotrexate dosage regimen// *J. Clin. Oncol.* 1983; 1(5): 317–325.

36. *Bosco I., Teh A.* Outcome of treatment in adult acute lymphoblastic leukaemia in an Asian population: comparison with previous multicentre German study// *Leukemia* 1995; 9(6): 951–954.

37. *Bostrom B.C., Sensel M.R., Sather H.N.* 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): 3809–3817.

38. *Bürger B., Zimmermann M., Mann G.* et al. Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture// *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(2): 184–188.

39. *Cario G., Teichert A., Rhein P.* et al. High interleukin 15 expression characterizes childhood acute lymphoblastic leukemia with involvement on the central nervous system// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 2270.

40. *Castagnola C., Lunghi M., Caberlon S.* et al. Long-term outcome of Ph-negative acute lymphoblastic leukaemia in adults: a single centre experience// *Acta Haematologica* 2005; 113(4), 234–240.

41. *Champlin R., Gale R.P.* Acute lymphoblastic leukemia: recent advances in biology and therapy// *Blood* 1989; 73(8): 2051–2066.

42. *Chessells J.M.* Central nervous system directed therapy in acute lymphoblastic leukemia// *Baillière's Clinical Haematology* 1994; 7(2): 349–363.

43. *Chessells J.M., Hall E., Prentice H.G.* et al. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC paediatric and adult working parties// *Leukemia* 1998; 12(4): 463–473.

44. *Chiu E.K., Chan L.C., Liang R.* et al. Poor outcome of intensive chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia: a possible dose effect// *Leukemia* 1994; 8(9): 1469–1473.

45. *Chopra R., Goldstone A.H., Buck G.* et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) who relapse have a dismal outlook: results from MRC UKALL XII/ ECOG 2993 trial// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2003; 102(11), abstract 3275.

46. *Clarke M., Gaynon P., Hann I.* et al. CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: childhood ALL collaborative group overview of 43 randomized trials// *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(9): 1798–1809.

47. Čolović M., Bogdanović A., Janković G. et al. Long-term survival in acute lymphoblastic leukaemia in adults treated according to the LALA 87 protocol// *Chemotherapy* 2003; 49(3): 138–145.

48. Cortes J., O'Brien S.M., Pierce S. et al. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia// *Blood* 1995; 86(6): 2091–2097.

49. Cortes J. Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia// *Hematol./Oncol. Clin. North Am.* 2001; 15(1): 145–162.

50. Cuttner J., Mick R., Budman D.R. et al. Phase III trial of brief intensive treatment of adult acute lymphocytic leukemia comparing daunorubicin and mitoxantrone: a CALGB study// *Leukemia* 1991; 5(5): 425–431.

51. De Haas V., Vet R.J., Verhagen O.J. et al. Early detection of central nervous system relapse by polymerase chain reaction in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia// *Ann. Hematol.* 2002; 81(1): 59–61.

52. Dekker A.W., Van Veer M.B., Sizoo W. et al. Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group// *J. Clin. Oncol.* 1997; 15(2): 476–482.

53. Dekker A.W., Van Veer M.B., Van der Holt B. et al. Postremission treatment with autologous stem cell transplantation (Auto-SCT) or allogeneic stem cell transplantation (Allo-SCT) in adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). A phase II clinical trial (HOVON 18 ALL)// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2001; 98(11), abstract 3567.

54. Del Amo A., Subira D., Leal A. et al. Flow cytometry in diagnosis of central nervous system leukemic involvement// *J. Pediatr.* 1996; 129(5): 775–776.

55. Delannoy A., Cazin B., Thomas X. et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly: an evaluation of interferon alpha given as a single agent after complete remission// *Leuk. & Lymphoma* 2002; 43(1): 75–81.

56. Dibenedetto S.P., Di Cataldo A., Ragusa R. et al. Levels of L-asparagine in CSF after intramuscular administration of asparaginase from *Erwinia* in children with acute lymphoblastic leukemia// *J. Clin. Oncol.* 1995; 13(2): 339–344.

57. Dombret H., Gabert J., Boiron J.M. et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial// *Blood* 2002; 100(7): 2357–2366.

58. *Durrant I.J., Richards S.M.* Results of Medical Research Council trial UKALL IX in acute lymphoblastic leukaemia in adults: report from the Medical Research Council working party on adult leukaemia// *Br. J. Haematol.* 1993; 85(1): 84–92.

59. *Durrant I.J., Richards S.M., Prentice H.G., Goldstone A.H.* The Medical Research Council trials in adult acute lymphocytic leukemia// *Hematol/ Oncol. Clin. North Am.* 2000; 14(6): 1327–1352.

60. *El-Mahallawy H.A., Akl S.Y., Rizk S.H.* et al. Assessment of soluble interleukin-2 receptor in CSF for the diagnosis of CNS disease in acute lymphocytic leukemia// *J. Egyptian Nat. Cancer Inst.* 2003; 15(1): 43–48.

61. *Ellison R.R., Mick R., Cuttner J.* et al. The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized clinical trial by Cancer and Leukemia Group B// *J. Clin. Oncol.* 1991; 9(11): 2002–2015.

62. *Evans A.E., Gilbert E.S., Zandstra R.* The increasing incidence of central nervous system leukemia in children (Children's Cancer Study Group A)// *Cancer* 1970; 26(2): 404–409.

63. *Evensen S.A., Brinch L., Tjonnfjord G.* et al. Estimated 8-year survival of more than 40% in a population-based study of 79 adult patients with acute lymphoblastic leukaemia// *Br. J. Haematol.* 1994; 88(1): 88–93.

64. *Felix C.A., Lange B.J.* Leukemia in infants// *Oncologist* 1999; 4(3): 225–240.

65. *Fenaux P., Lai J.L., Miaux O.* Burkitt cell acute leukaemia (L3 ALL) in adults: a report of 18 cases// *Br. J. Haematol.* 1989; 71(3): 371–376.

66. *Fenaux P., Bourhis J.H., Ribrag V.* Burkitt's acute lymphocytic leukemia (L3 ALL) in adults// *Hematol./ Oncol. Clin. North Am.* 2001; 15(1): 37–50.

67. *Filatov L.B., Yubkin V.I., Konstantinova T.S., Savchenko V.G.* Cranial irradiation value for central nervous system relapse prophylaxis in high-risk acute lymphoblastic leukemia adults// *Hematol. J.* 2003; 4, Suppl. 1, abstract 373: 116.

68. *Filatov L.B., Maximov V.A.* Acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults: long-term results of treatment by the modified GMALL-O4/89// *Hematol. J.* 2004; 5, Suppl.1, abstract 774: S260.

69. *Gajjar A., Harrison P.L., Sandlund J.T.* et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia// *Blood* 2000; 96(10): 3381–3384.

70. *Ganem G., Kuentz M., Bernaudin F.* et al. Central nervous system relapses after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission// *Cancer* 1989; 64(9): 1796–1804.

71. *Gaynon P.S., Trigg M.E., Heerema N.A.* et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983–1995// *Leukemia* 2000; 14(12): 2223–2233.

72. *Gill P.S., Meyer P.R., Pavlova Z., Levine A.M.* B cell acute lymphocytic leukemia in adults. Clinical, morphologic, and immunologic findings// *J. Clin. Oncol.* 1986; 4(5): 737–743.

73. *Glantz M.J., LaFollette S., Jaeckle K.A.* et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis// *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(10): 3110–3116.

74. *Gökbuget N., Hoelzer D.* High-dose methotrexate in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia// *Ann. Hematol.* 1996; 72(4): 194–201.

75. *Gökbuget N., Hoelzer D.* Meningeosis leukaemica in adult acute lymphoblastic leukemia// *J. Neuro-oncol.* 1998; 38(2–3): 167–180.

76. *Gokbuget N., Hoelzer D., Arnold R.* et al. Advances in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia// *Hematol./ Oncol. Clin. North Am.* 2000; 14(6): 1307–1325.

77. *Goekbuget N., Arnold R., Eggeline B.* et al. Prospective evaluation of neurotoxicity of prophylactic intrathecal therapy in adult acute lymphoblastic leukemia// *Hematology J.* 2000; 1, suppl. 1, abstract 591: 152.

78. *Gökbuget N., Hoelzer D.* The role of high-dose cytarabine in induction therapy for adult ALL// *Leukemia Research* 2002; 26(5): 473–476.

79. *Goekbuget N., Baur K.-H., Beck J.* et al. Dexamethasone dose and schedule significantly influences remission rate and toxicity of induction therapy in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of the GMALL pilot trial 06/99// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106(11): abstract 1832.

80. *Gökbuget N., Hoelzer D.* Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia// *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 2006: 133–141.

81. *Gottlieb A.J., Weinberg V., Ellison R.R.* et al. Efficacy of daunorubicin in therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B// *Blood* 1984; 64(1): 267–274.

82. *Haaxma-Reiche H, Daenen S.* Acute lymphoblastic leukemia in adults: results of intraventricular maintenance chemotherapy for central nervous system prophylaxis and treatment// *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1988; 24(4): 615–620.

83. *Hallböök H.* Acute lymphoblastic leukemia in adult patients. Studies of prognostic factors, treatment results and in vitro cellular drug resistance. *Acta Universitatis Upsaliensis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala from the Faculty of Medicine* 30. 54 pp. ISBN 91–554–6229–4.

84. *Hansen P.B., Kjeldsen L., Dalhoff K., Olesen B.* Cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin in adult patients with acute leukemia or lymphoma: a useful marker in early diagnosis and monitoring of CNS-involvement// *Acta Neurol. Scand.* 1992; 85(3): 224–227.

85. *Harker-Murray P. D., Verneris M.R., Thomas A.J.* et al. Hematopoietic cell transplantation as therapy for pediatric patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia with and without CNS involvement// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 3110.

86. *Hill F.G., Richards S., Gibson B.* et al. Successful treatment without cranial radiotherapy of children receiving intensified chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: results of the risk-stratified randomized central nervous system treatment trial MRC UKALL XI (ISRC TN 16757172)// *Br. J. Haematol.* 2004; 124(1): 33–46.

87. *Hoelzer D., Gale R.P.* Acute lymphoblastic leukemia in adults: recent progress, future directions// *Semin. Hematol.* 1987; 24(1): 27–39.

88. *Hoelzer D., Thiel E., Loffler H.* et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults// *Blood* 1988; 71(1): 123–131.

89. *Hoelzer D., Ludwig W.-D., Thiel E.* et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia// *Blood* 1996; 87(2): 495–508.

90. *Hoelzer D., Gökbüget N.* Diagnostik und Therapie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen// *Onkologie* 2002; 8(7): 672–685.

91. *Hoelzer D., Gökbüget N., Ottmann O.* et al. Acute lymphoblastic leukemia// *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 2002: 162–192.

92. *Hofmann W.K., Seipelt G., Langenhan S.* et al. Prospective randomized trial to evaluate two delayed granulocyte colony stimulating factor administration schedules after high-dose cytarabine therapy in adult patients with acute lymphoblastic leukemia// *Ann. Hematol.* 2002; 81(10): 570–574.

93. *Homans A.C., Barcer B.E., Forman Ed. N.* et al. Immunophenotypic characteristics of cerebrospinal fluid cells in children with acute lymphoblastic leukemia at diagnosis// *Blood* 1990; 75(9): 1807–1811.

94. *Howard S.C., Gajjar A.J., Cheng Ch.* et al. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia// *JAMA* 2002; 288(16): 2001–2007.

95. *Hunault M., Harousseau J.-L., Delain M.* et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial// *Blood* 2004; 104(10): 3028–3037.

96. *Hurwitz Cr.A., Silverman L.B., Schorin M.A.* et al. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia// *Cancer* 2000; 88(8): 1964–1969.

97. *Hussein K.K., Dahlberg S., Head D.* et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation, and maintenance chemotherapy// *Blood* 1989; 73(1): 57–63.

98. *Hustu H.O., Aur R.J., Verzosa M.S.* et al. Prevention of central nervous system leukemia by irradiation// *Cancer* 1973; 32(3): 585–597.

99. *Iacoangeli M., Roselli R., Pagano L.* et al. Intrathecal chemotherapy for treatment of overt meningeal leukemia: comparison between intraventricular and traditional intralumbar route// *Ann. Oncol.* 1995; 6(4): 377–382.

100. *Igarashi S., Manabe A., Ohara A.* 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): 6489–6498.

101. *Ito C., Evans W.E., McNinch L.* et al. Comparative cytotoxicity of dexamethasone and prednisolone in childhood acute lymphoblastic leukemia// *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(8): 2370–2376.

102. *Jabbour E., O'Brein S., Kantarjian H.* et al. Neurological complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia// *Blood* 2007; 109(8): 3214–3218.

102a. *Janssen J.W., Ludwig W.D., Borkhardt A.* et al. Pre-pre-B acute lymphoblastic leukemia: high frequency of alternatively spliced ALL1–AF4 transcripts and absence of minimal residual disease during complete remission // *Blood* 1994; 84(11): 3835–3842.

103. *Januszkiewicz D.A., Nowak J.S.* Molecular evidence for central nervous system involvement in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia// *Hematol. Oncol.* 1995; 13(4): 201–206.

104. *Jones B., Freeman A.I., Shuster J.J.* 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): 269–275.

105. *Kaplan J.G., De Souza T.G., Farkash A.* et al. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas and leukemias// *J. Neuro-oncol.* 1990; 9(3): 225–229.

106. *Kantarjian H.M., Walters R.S., Smith T.L.* et al. Identification of risk groups for development of central nervous system leukemia in adults with acute lymphoblastic leukemia// *Blood* 1988; 72(5): 1784–1789.

107. *Kantarjian H., O'Brien S. M., Smith T.L.* et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult lymphocytic leukemia// *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(3): 547–561.

108. *Kantarjian H., Thomas D., O'Brien S.* et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia// *Cancer* 2004; 101(12): 2788–2801.

109. *Kerr J.Z., Berg S., Blaney S.M.* Intrathecal chemotherapy// *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001; 37(3): 227–236.

110. *Kersten M.J., Evers L.M., Dellemijn P.L.I.* et al. Elevation of cerebrospinal fluid soluble CD27 levels in patients with meningeal localization of lymphoid malignancies// *Blood* 1996; 87(5): 1985–1989.

111. *Ko B.S., Tang J.L., Tsai W.* et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in Taiwan// *Ann. Hematol.* 2001; 80(9): 510–515.

112. *Kobayashi T., Tobinai K., Shimoyama M.* et al. Long-term follow-up results of adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma treated with short-term, alternating non-cross-resistant chemotherapy: Japan Clinical Oncology Group Study 8702// *Japanese J. of Clin. Oncol.* 1999; 29(7): 340–348.

113. *Laport G.F., Larson R.A.* Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia// *Semin. Oncol.* 1997; 24(1): 70–82.

114. *Larson R.A., Dodge R.K., Burns C.P.* et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811// *Blood* 1995; 85(8): 2025–2037.

115. *Larson R.A.* Treatment of older patients with acute lymphoblastic leukemia// *Annals Hematol.* 2006; 85, S13: 79-81.

116. *Law I.P., Blom J.* Adult acute leukemia frequency of central nervous system involvement in long term survivors// *Cancer* 1977; 40(3): 1304–1306.

117. *Lazarus H.M., Susan M. Richards S.M., Chopra R.* et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ ECOG E2993// *Blood* 2006; 108(2): 465-472.

118. *Lee E.J., Petroni G.R., Schiffer C.A.* et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or

FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251// *J. Clin. Oncol.* 2001; 19(20): 4014–4022.

119. *Lee W., Kim S.J., Lee S.* et al. Significance of cerebrospinal fluid sIL-2R level as a marker of CNS involvement in acute lymphoblastic leukemia// *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2005; 35(4): 407–412.

120. *Lerede T., Bassan R., Rossi A.* et al. Therapeutic impact of adult-type acute lymphoblastic leukemia regimens in B-cell/ L3 acute leukemia and advanced-stage Burkitt's lymphoma// *Haematologica* 1996; 81(5): 442–449.

121. *Linker C.A., Levitt L.J., O'Donnell M.* et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive chemotherapy: a follow-up report// *Blood* 1991; 78(11): 2814–2822.

122. *Linker C., Damon L., Ries C., Navarro W.* Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia// *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(10): 2464–2471.

123. *Livraghi A., Pagnucco G., Santagostino A.* et al. Risk of central nervous system (CNS) involvement in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the importance of immunophenotype in 168 cases// *Haematologica* 1996; 81: 34.

<http://biotec.casaccia.enea.it/GIC/GIConf/GIConf-95/Emat.html>

124. *Lluesma-Gonalons M., Pavlovsky S., Santarelli M.T.* Improved results of an intensified therapy in adult acute lymphocytic leukemia// *Ann. Oncol.* 1991; 2(1): 33–39.

125. Long-term survival in acute lymphoblastic leukaemia in adults: a prospective study of 51 patients. Finnish Leukaemia Group// *Eur. J. Haematol.* 1992; 48(2): 75–82.

126. *Mahmoud H.H., Rivera G.K., Hancock M.L.* et al. Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia// *N. Engl. J. Med.* 1993; 329(5): 314–319.

127. *Maloney K.W., Shuser J.J., Murphy S.* et al. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986–1994// *Leukemia* 2000; 14(12): 2276–2285.

128. *Mandelli F., Annino L., Rotoli B.* The GIMEMA ALL 0813 trial: analysis of 10-year follow-up. GIMEMA Cooperative Group, Italy// *Br. J. Haematol.* 1996; 92(3): 665–672.

129. *Mandelli F., Annino L., Vegna M.L.* et al. The GIMEMA trials for adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL): analysis of prognostic factors// *Hematol. J.* 2002; 3, Suppl. 1, abstract 1164: 345.

130. *Martin T.G., Gajewski J.L.* Allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults// *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2001; 15(1): 97–120.

131. *Matloub Y., Lindemulder S., Gaynon P.S.* et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology Group// *Blood* 2006; 108(4): 1165–1173.

132. *Mavlight G.M., Stuckey S.E., Cabanillas F.F.* et al. Diagnosis of leukemia or lymphoma in the central nervous system by beta 2-microglobulin determination// *N. Engl. J. Med.* 1980; 303(13): 718–722.

133. *Mauer A.M.* Acute lymphocytic leukemia// *Williams Hematology/* Editors Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kipps T.J. – 5th ed. – McGraw–Hill, Inc. – 1995.

134. *Moghrabi A., Levy D.E., Asselin B.* et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95–01 for children with acute lymphoblastic leukemia// *Blood* 2007; 109(3): 896–904.

135. *Morra E., Lazzarino M., Brusamolino E.* et al. The role of systemic high-dose cytarabine in the treatment of central nervous system leukemia. Clinical results in 46 patients// *Cancer* 1993; 72(2): 439–445.

136. *Muriel F.S., Svarch E., Pavlovsky S.* et al. Comparison of central nervous system prophylaxis with cranial radiation and intrathecal methotrexate versus intrathecal methotrexate alone in acute lymphoblastic leukemia// *Blood* 1983; 62(2): 241–250.

137. *Murphy S.B., Bowman W.P., Abromowitch M.* Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine// *J. Clin. Oncol.* 1986; 4(12): 1732–1739.

138. *Normand Ch., Thébaud-Léculée E., Mazingue F.* et al. Impact of traumatic lumbar puncture on CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106(11): abstract 879.

139. *Nathan P.C., Whitcomb T., Wolters PL.* et al. Very high-dose methotrexate (33.6 g/m²) as central nervous system preventive therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of National Cancer Institute/Children's Cancer Group trials CCG–191P, CCG–134P and CCG–144P// *Leuk. & Lymphoma* 2006; 47(12): 2488–2504.

140. *Odom L.F., Wilson H., Cullen J.* et al. Significance of blasts in low-cell-count cerebrospinal fluid specimens from children with acute lymphoblastic leukemia// *Cancer* 1990; 66(8): 1748–1754.

141. *Ohno R., Yanada M., Naoe T.* For Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) imatinib in combination with chemotherapy for newly

diagnosed BCR/ ABL–positive acute lymphoblastic leukemia in adults// *Ann. Hematol.* 2006; 85, S13: 84–86.

142. *Omura G.A., Moffit S., Vogler W.R., Salter M.M.* Combination chemotherapy of adult lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis// *Blood* 1980; 55(2): 199–204.

143. *Omura G.A., Bass D.* Prognostic factor analysis of central nervous system relapse in adult acute lymphoblastic leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Report// *Am. J. Clin. Oncol.* 1994; 17(2): 93–96.

144. *Pavlovsky S., Epinger-Helft M., Muriel F.S.* Factors that influence the appearance of central nervous system leukemia// *Blood* 1973; 42(6): 935–938.

145. *Petersdorf S.H., Kopecky K.J., Head D.R.* et al. Comparison of the L10M consolidation regimen to an alternative regimen including escalating methotrexate/ L–asparaginase for adult acute lymphoblastic leukemia: a Southwest Oncology Group Study// *Leukemia* 2001; 15(2): 208–216.

146. *Pfeifer H., Wassmann B., Hofmann W.K.* et al. Leptomeningeal leukemia in the treatment of Philadelphia chromosome positive (Ph⁺) acute leukemia with imatinib is highly associated with a lymphoid phenotype and no prior CNS radiation// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2002; 100(11), abstract 3025.

147. *Pfeifer H., Wassmann B., Hofmann W.K.* et al. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate// *Clin. Cancer. Res.* 2003; 9(13): 4674–4681.

148. *Pine S.R., Yin Ch., Matloub Y.H.* et al. Detection of central nervous system leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia by real–time polymerase chain reaction// *J. Molecular Diagnostics* 2005; 7(1): 127–132.

149. *Pinkel D., Woo S.* Prevention and treatment of meningeal leukemia in children// *Blood* 1994; 84(2): 355–366.

150. *Pochedly C.* Prevention of meningeal leukemia. Review of 20 years of research and current recommendations// *Hematol./Oncol. Clin. North Am.* 1990; 4(5): 951–969.

151. *Pui C.–H., Mahmoud H.H., Rivera G.K.* et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia// *Blood* 1998; 92(2): 411–415.

152. *Pui C.H., Sandlund J.T., Pei D.* et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children// *JAMA* 2003; 290(15): 2001–2007.

153. *Pui C.H., Pei D., Sandlund J.T.* et al. Central–nervous–systemic–directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia// *Ann. Hematol.* 2006; 85, S13: 91–92.

154. *Pui C.H.* Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment// *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)*, 2006: 142–146.

155. *Radford J.E., Jr., Burns C.P., Jones M.P.* et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: results of the Iowa HOP–L protocol// *J. Clin. Oncol.* 1989; 7(1): 58–66.

156. *Radich J.P.* Philadelphia chromosome–positive acute lymphocytic leukemia// *Hematol./Oncol. Clin. North Am.* 2001; 15(1): 21–36.

157. *Ravandi F., Cortes J., Estrov Z.* et al. CD56 expression predict occurrence of CNS disease in acute lymphoblastic leukemia// *Leukemia Research* 2002; 26(7): 643–649.

158. *Relling M.V., Mahmoud H.H., Pui C.H.* et al. Etoposide achieves potentially cytotoxic concentrations in CSF of children with acute lymphoblastic leukemia// *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(2): 399–404.

159. *Reman O., Buzyn A., Lheritier V.* et al. Rescue therapy combining intermediate-dose cytarabine with amsacrine and etoposide in relapsed adult acute lymphoblastic leukemia// *Hematol. J.* 2004; 5(2): 123–129.

160. *Ribeiro R.C., Rivera G.K., Hudson M.* et al. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia// *J. Clin. Oncol.* 1995; 13(2): 333–338.

161. *Ribera J.–M., Ortega J.J., Oriol A.* et al. Late intensification chemotherapy has not improved the results of intensive chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of a prospective multicenter randomized trial (PETHEMA ALL–89)// *Haematologica* 1998; 83(3): 222–230.

162. *Ribera J.–M., Oriol A., Bethencourt C.* et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high–risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL–93 trial// *Haematologica* 2005; 90(10): 1346–1356.

163. *Ribera J.–M., Sancho J.M., Romero M.J.* et al. Compassionate use of intrathecal depot cytarabine (DepoCyte®) as treatment of central nervous system (CNS) involvement in acute leukemia (AL) in Spain: report of 5 cases// *Haematologica/ Hematol. J.* 2005; 90, Suppl. 2, abstract 423.

164. *Ritchey A.K., Pollock B.H., Lauer S.J.* et al. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study// *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(12): 3745–3752.

165. *Sallan St. E.* Myths and lessons from the adult/pediatric interface in acute lymphoblastic leukemia// *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 2006; 128–132.

166. *Sancho J.-M., Ribera J.M., Oriol A.* et al. Central nervous system (CNS) relapse in adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL): frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for CNS prophylaxis// *Haematologica/ Hematol. J.* 2005; 90, Suppl. 2, abstract 420.

167. *Sancho J.-M., Ribera J.M., Oriol A.* et al. Central nervous system relapse in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: frequency and prognosis in 467 patients without cranial irradiation for CNS prophylaxis// *Cancer* 2006; 106(12): 2540–2546.

168. *Sancho J.-M., Giraldo P., Maria-Jose Romero M.-J.* et al. Compassionate use of intrathecal Depot Cytarabine (DepoCyte) in central nervous system (CNS) involvement in acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma in Spain: report of 10 cases// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2006; 108(11), abstract 4518.

169. *Sanders K.E., Ha C.S., Cortes-Franco J.E.* et al. The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukemia// *Cancer* 2004; 100(10): 2176–2180.

170. *Schattner A., Kozack N., Sandler A., Shtalrid M.* Facial diplegia as the presenting manifestation of acute lymphoblastic leukemia// *Mt. Sinai. J. Med.* 2001; 68(6): 406–409.

171. *Schauer P., Arlin Z.A., Mertelsmann R.* et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: results of the L-10 and L-10M protocols// *J. Clin. Oncol.* 1983; 1(8): 462–470.

172. *Scherrer R., Bettelheim P., Geissler K.* et al. High efficacy of the German Multicenter ALL (GMALL) protocol for treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) – a single-institution study// *Ann. Hematol.* 1994; 69(4): 181–188.

173. *Schrapppe M., Reiter A., Riehm H.* Prophylaxis and treatment of neoplastic meningeosis in childhood acute lymphoblastic leukemia// *J. Neuro-oncol.* 1998; 38(2–3): 159–165.

174. *Schrapppe M., Reiter A., Ludwig W.-D.* et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90// *Blood* 2000; 95(11): 3310–3322.

175. *Scrideli C.A., Queiroz R.P., Takayanagui O.M.* et al. Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid cells in suspected leptomeningeal involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison to cytomorphological analysis// *Diagn. Mol. Pathol.* 2003; 12(3): 124–127.

176. *Scrideli C.A., Queiroz R.P., Takayanagui O.M.* et al. Molecular diagnosis of leukemic cerebrospinal fluid cells in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia// *Haematologica* 2004; 89(8): 1013–1015.

177. *Singhal S., Powles R., Treleaven J.* et al. Central nervous system relapse after bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission// *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17(4): 637–641.

178. *Slevin M.L., Pfall E.M., Aherne G.W.* et al. Effect of dose and schedule on pharmacokinetics of high-dose cytosine arabinoside in plasma and cerebrospinal fluid// *J. Clin. Oncol.* 1983; 1(9): 546–551.

179. *Soussain C., Patte C., Ostronoff M.* et al. Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols// *Blood* 1995; 85(3): 664–674.

180. *Stewart D.J., Keating M.J., McCredie K.B.* et al. Natural history of central nervous system acute leukemia in adults// *Cancer* 1981; 47(1): 184–196.

181. *Stock W., Dodge R.K., Vardiman J.W.* et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Phase II trial of dose intensification of daunorubicin and cytarabine followed by high-dose methotrexate and intrathecal methotrexate in place of cranial irradiation (CALGB 19802)// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2001; 98(11), abstract 2472.

182. *Stock W., Yu D., Johnson J.* et al. Intensified daunorubicin during induction and post-remission therapy of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of CALGB 19802// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2003; 102(11), abstract 1375.

183. *Stock W., Johnson J., Yu D.* et al. Daunorubicin dose intensification during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): final results from Cancer and Leukemia Group B Study 19802// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106(11): abstract 1833.

183a. *Stork L.C., Sather H., Hutchinson R.J.* et al. Comparison of mercaptopurine with thioguanine and IT methotrexate with IT “triples” in children with SR-ALL results of CCG-1952// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2002; 100(11), abstract 585.

184. *Stryckmans P., Marie J.P., Suciú S.* et al. Therapy for adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: randomization of induction and consolidation therapies (Preliminary results of EORTC study 58791). Acute leukemias prognostic factors and treatment strategies// Edited by T. Buchner, G. Schellong, W. Hiddemann, D. Urbanitz, J. Ritter// *Haemathology and Blood Transfusion*; Vol.30. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag; 1987. – PP.130–136.

185. *Subirá D., Castañón S., Román A.* et al. Flow cytometry and study of central nervous disease in patients with acute leukaemia// *Br. J. Hematol.* 2001; 112(2): 381–384.

186. *Subirá D., Castañón S., Aceituno E.* et al. Flow cytometric analysis of cerebrospinal fluid samples and its usefulness in routine clinical practice// *Am. J. Clin. Pathol.* 2002; 117(6): 952–958.

187. *Sullivan M.P., Chen T., Dymont P.G.* et al. Equivalence of intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphatic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study// *Blood* 1982; 60(4): 948–958.

188. *Surapaneni U.R., Cortes J., Thomas D.* et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia// *Cancer* 2002; 94(3): 773–779.

189. *Takayama N., Sato N., O'Brien St.* et al. Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid// *Br. J. Haematol.* 2002; 119(1): 106–108.

190. *Takeuchi J., Kyo T., Naito K.* et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG - ALL93 study// *Leukemia* 2002; 16(7): 1259–1266.

191. *Takeuchi S., Tsukasaki K., Bartram C.R.* et al. Long-term study of the clinical significance of loss of heterozygosity in childhood acute lymphoblastic leukemia// *Leukemia* 2003; 17(1): 149–154.

192. *te Loo D. M.W.M., Kamps W.A., van der Does-van den Berg A.* et al. Prognostic significance of blasts in the cerebrospinal fluid without pleiocytosis or a traumatic lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia: experience of the Dutch Childhood Oncology Group// *J. Clin. Oncol.* 2006; 24(15): 2332–2336.

193. *Thomas D.A., Cortes J., O'Brien S.* et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia// *J. Clin. Oncol.* 1999; 17(8): 2461–2470.

193a. *Thomas D.A., Cortes J., Giles F.J.* et al. The modified Hyper-CVAD regimen in newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)// *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2001; 98(11), abstract 2474.

194. *Thomas D. A., Faderl St., O'Brien S.* et al. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia// *Cancer* 2006; 106(7): 1569–1580.

195. *Thomas X., Danaila C., Le Q.H.* et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: a single

institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period// *Leukemia* 2001; 15(12): 1811–1822.

196. *Thomas X., Boiron J.M., Huguet F.* et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA–94 trial// *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(20): 4075–4086.

197. *Thompson C.B., Sanders J.E., Flournoy N.* et al. The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia// *Blood* 1986; 67(1): 195–199.

198. *Todeschini G., Meneghini V., Pizzolo G.* et al. Relationship between daunorubicin dosage delivered during induction therapy and outcome in adult acute lymphoblastic leukemia// *Leukemia* 1994; 8(3): 376–81.

199. *Todeschini G., Tecchio C., Meneghini V.* et al. Estimated 6-year event-free survival of 55% in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with an intensive phase II protocol based on high induction dose of daunorubicin// *Leukemia* 1998; 12(2): 144–149.

200. *Treatment of acute leukemias: new directions for clinical research/* By C.–H. Pui, Humana Press 2003: p. 562.

201. *Tubergen D.G., Cullen J.W., Boyett J.M.* et al. Blasts in CSF with a normal cell count do not justify alteration of therapy for acute lymphoblastic leukemia in remission: a Children's Cancer Group// *J. Clin. Oncol.* 1994; 12(2): 273–278.

202. *Tubergen D.G., Gilchrist G.S., O'Brien R.T.* et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Children's Cancer Group report// *J. Clin. Oncol.* 1993; 11(3): 520–526.

203. *Unal S., Yetgin S., Cetin M.* et al. The prognosis and survival of childhood acute lymphoblastic leukemia with central nervous system relapse// *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 21(3): 279–289.

204. *Van Besien K., Forman A., Champlin R.* Central nervous system relapse of lymphoid malignancies in adults: the role of high-dose chemotherapy// *Ann. Oncol.* 1997; 8(6): 515–524.

205. *Veerman A.J., Hahlen K., Kamps W.A.* et al. High cure rate with a moderately intensive treatment regimen in non-high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. Results of protocol ALL VI from the Dutch Childhood Leukemia Study Group// *J. Clin. Oncol.* 1996; 14(3): 911–918.

206. *Vilmer E., Suciú S., Ferster A.* et al Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG–EORTC report // *Leukemia* 2000; 14(12): 2257–2266.

207. *Vitale A., Guarini A., Ariola Cr.* et al. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with

response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol// *Blood* 2006; 107(2): 473–479.

208. *Vora A., Mitchell C.D., Lennard L.* et al. Toxicity and efficacy of 6-thioguanine versus 6-mercaptopurine in childhood lymphoblastic leukaemia: a randomised trial// *Lancet* 2006; 368(9544): 1339–1348.

209. *Waber D.F., Silverman L.B., Catania L.* et al. Outcomes of a randomized trial of hyperfractionated cranial radiation therapy for treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia: therapeutic efficacy and neurotoxicity// *J. Clin. Oncol.* 2004; 22(13): 2701–2707.

210. *Wolk R. W., Masse S.R., Conklin R., Freireich E.J.* The incidence of central nervous system leukemia in adults with acute leukemia// *Cancer* 1974; 33(3): 863–869.

211. *Wiernik P.H., Dutcher J.P., Paietta E.* et al. Long-term follow-up of treatment and potential cure of adult acute lymphocytic leukemia with MOAD: a non-anthracycline containing regimen// *Leukemia* 1993; 7(8): 1236–1241.

212. *Willemze R., Drenthe-Schonk A.M., Van Rossum J., Haanen C.* Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults: comparison of two schedules for CNS leukemia prophylaxis// *Scand. J. Haemathol.* 1980; 24(5): 421–426.

213. *Yoshihara T., Morimoto A., Kuroda H.* et al. Allogeneic stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia after isolated central nervous system relapse: our experiences and review of the literature// *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37(1): 25–31.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БСВ** – бессобытийная выживаемость
ВР НР – высокий риск нейролейкемического рецидива
ВД – высокие дозы
ВТ – высокодозная терапия
Гр – Грэй
ИВТ – сочетание интратекальной и высокодозной терапии
ИЛТ – сочетание интратекальной и лучевой терапии
ИТ – интратекальная терапия
КО – краниальное облучение
КТ – компьютерный томограф
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛИВТ – сочетание интратекальной, высокодозной и лучевой терапии
МРТ – магнитно-резонансный томограф
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ПН – профилактика нейролейкемии
ПР – полная ремиссия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СрД – средние дозы
ТИТ – трёхкомпонентная интратекальная терапия
ТЛП – травматическая люмбальная пункция
ТКМ – трансплантация костного мозга
ФАБ – франко-американо-британская
ЦНС – центральная нервная система
ЦНС⁺ – исходное поражение центральной нервной системы
ЦНС⁻ – без исходного поражения центральной нервной системы
Ara-C – цитозин арабинозид
ASCO – American Society of Clinical Oncology
ASH – American Society of Hematology
BFMG – Berlin–Frankfurt–Münster Group
CALGB - Cancer and Leukemia Group B, США
CCG - Children’s Cancer Group, США
DCOG – Dutch Childhood Oncology
del – делеция
der – дериват
Dex – дексаметазон
E – этопозид
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, США
EHA – European Hematology Association
EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer
inv – инверсия

GIMEMA - Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto –
Итальянская группа злокачественных гематологических заболеваний взрослых

GMALL - German Multicenter Study Group for Adult ALL

JALSG – Japan Adult Leukemia Study Group

JCOG – Japan Clinical Oncology Group

LALA - Groupe d'Etude et de Traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte -
Группа по изучению и лечению ОЛЛ у взрослых, Франция

MDACC - M.D. Anderson Cancer Center, США

MP – метилпреднизолон

Mtx – метотрексат

MRC - Medical Research Council, Великобритания

NILG - Northern Italy Leukaemia Group

P – преднизолон

PETHEMA - Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatias Malignas –
Программа для исследования и лечения злокачественных гемопатий, Испания

Ph – Филадельфийская хромосома

SWOG - Southwestern Oncology Group, США

t – транслокация

TCR – T Cell Receptor

Tdt – Terminal Deoxynucleotidyl Transferase

UKALL - United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia