

Л.Б. Филатов

ГЛАВА I. ПОРАЖЕНИЕ ЦНС ПРИ ОЛЛ: ДИАГНОСТИКА, ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ

1. ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ЦНС

Выделяют несколько форм поражения ЦНС, наиболее часто встречающейся формой поражения ЦНС при ОЛЛ является менингеальная лейкемия [12]. Для ее диагностики в соответствии с рекомендациями *Римской рабочей группы* требуется морфологическая идентификация лейкоэмических бластов в цитоцентрифугированном препарате ликвора в сочетании с наличием в ликворе более 5 лейкоцитов/мкл [цит. по: 149], по мнению *А.И. Воробьева* с соавторами, – более 10 лейкоцитов/мкл [8].

В.Г. Савченко с соавторами предлагает в качестве критерия поражения ЦНС принимать наличие более 5 мононуклеаров/ мкл [19].

Испанские исследователи (**Programa para el Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas – PETHEMA** – Программа для исследования и лечения злокачественных гемопатий) определяют нейролейкемию как наличие 5 и более бластов/ мкл [167].

Вторая форма нейролейкемии диагностируется при обнаружении образования в головном или спинном мозге при исследовании на компьютерном томографе (КТ) или магнитно-резонансном томографе (МРТ) [49, 126].

Третья форма нейролейкемии диагностируется на основании поражения черепномозговых нервов [42].

В педиатрии больных с нормальным ликвором относят к группе ЦНС 1, пациенты с наличием бластов в ликворе при цитозе менее 5/мкл входят в группу ЦНС 2, больные с нейролейкемией составляют группу ЦНС 3 [126].

Если в 1993 г. в момент диагностики ОЛЛ бласты в ликворе были обнаружены у 17,6% детей [126], то в 1998 г. – уже у 25,5% больных [151]. *С-Н. Руй* с соавторами (1998) такую динамику объясняет улучшением качества приготовления препаратов ликвора. По данным этого же исследования, по крайней мере, 1 бласт в ликворе имели 39% обследованных пациентов [151].

При нормальном цитозе бласты в ликворе были зафиксированы у 29% взрослых больных [105].

В некоторых случаях дифференциация бластов и реактивных лимфоцитов существенно затруднена [9]. Это может быть обусловлено различными причинами:

- предшествующей интратекальной терапией [3],
- облучением,
- инфекцией (энтеровирусы, ВИЧ, цитомегаловирус, туберкулёз, сифилис, боррелиоз, бруцеллёз, лептоспироз, риккетсиоз, токсоплазмоз, микоплазмоз, криптококкоз [170]).

В такой ситуации для диагностики могут быть полезны результаты иммунофенотипирования и полимеразной цепной реакции (ПЦР) [54, 175, 185].

Постановка диагноза осложняется при попадании крови в ликвор и наличии в нем бластов. Существуют различные способы решения проблемы:

- сравнение концентраций [173];
- использование формулы – лейко/эритро ликвора > лейко/эритро крови (Children's Cancer Group – CCG, США) [131];
- подсчёт истинного цитоза спинномозговой жидкости [2].

Специалисты *M.D. ACC (M.D. Anderson Cancer Center, Хьюстон, Техас, США)* не ставят диагноз нейролейкемии, если при наличии бластов в ликворе определяется более 5/мкл эритроцитов и $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$ бластов в периферической крови [188].

Исследователи из *St. Jude Children's Research Hospital (Мемфис, Теннесси, США)* в 2000 году [69] ввели понятие “травматическая люмбальная пункция” (“Traumatic Lumbar Puncture” – TLP – ТЛП), определяемое как наличие 10 и более эритроцитов в мкл ликвора [69] или макроскопически контаминированный ликвор [38]). В случае обнаружения в ликворе бластов используется термин “ТЛП с наличием бластов”, обозначаемый как ТЛП⁺.

Индикаторы поражения ЦНС. Обзор литературы позволил выявить комплекс индикаторов, в той или иной степени свидетельствующих о поражении ЦНС:

- уровень β_2 -микроглобулина;
- растворимый рецептор интерлейкина-2 в ликворе (>10 ЕД/мл);
- CD27⁺;
- CD10⁺, Tdt⁺;
- Т-клеточный рецептор/ цепи тяжелого иммуноглобулина;
- экспрессия гена интерлейкина-15.

Уровень β_2 -микроглобулина. – В работе *G.M. Mavlight* с соавторами (1980) установлена корреляция увеличения β_2 -микроглобулина с нейролейкемией. Был сделан вывод о том, что уровень β_2 -микроглобулина в спинномозговой жидкости может быть полезен для ранней диагностики поражения ЦНС [132]. В более поздней работе, выполненной *P.B. Hansen* с соавторами (1992), была

определена специфичность этого показателя, которая составила 76% [84].

Растворимый рецептор интерлейкина-2 в ликворе (>10 ЕД/мл). – По мнению *E.J. Lee* с соавторами (2005), растворимый рецептор интерлейкина-2 в ликворе >10 ЕД/мл может быть индикатором поражения ЦНС в сочетании с цитологией и количеством лейкоцитов. Установлена чувствительность – 89,5% и специфичность – 89,6% [119].

CD27⁺. – При поражении ЦНС содержание растворимого CD27 в ликворе было увеличено у больных с лимфопролиферативными опухолями. Чувствительность и специфичность CD27, по данным *M.J. Kersten* с соавторами (1996), превзошли соответствующие характеристики β_2 -микроглобулина [110].

CD10⁺, Tdt⁺. – *A.C. Nomans* с соавторами (1990) исследовали ликвор 33 детей с CD10⁺, Tdt⁺ ОЛЛ в момент диагностики. Иммунофенотипические признаки нейролейкемии были у 15 пациентов из 33 человек (45,4%), в то время как цитология была аномальной у 6 человек из этой группы (у 3 больных были обнаружены бласты, у 3 – клетки, подозрительные на бласты) [93].

По мнению *S.R. Pine* с соавторами (2005), недостатком иммунофенотипирования является необходимость свежих образцов для проведения исследования [148].

T-клеточный рецептор/ цепи тяжелого иммуноглобулина. – Перестройка T-клеточного рецептора (ТКР – TCR) дельта в исследовании *D.A. Januszkiewicz* с соавторами (1995) была найдена в ликворе у 9 пациентов из 21 (42,9%) и оказалась идентичной изменениям в костном мозге [103].

По данным *V. De Haas* с соавторами (2002), перед цитологическим подтверждением нейролейкемического рецидива при исследовании IGH (цепи тяжелого иммуноглобулина) и TCR в ликворе методом ПЦР результат был положительным у 4 детей из 5 (80%) [51].

Определение IGH/TCR γ методом ПЦР в ликворе в исследовании *C.A. Scrideli* с соавторами (2004) было положительным у 45,9% больных в группе из 37 детей с диагнозом ОЛЛ, но по морфологическим критериям поражение ЦНС было выявлено лишь у 5,4% больных. Четырёхлетняя бессобытийная выживаемость:

– в группе больных с молекулярным определением поражения ЦНС величина показателя составила 41%;

– в группе больных без молекулярного поражения ЦНС его величина была существенно выше и достигла 84% [176].

Анализ ликвора методом количественной ПЦР (с клон-специфическими праймерами, полученными из костного мозга тех же

пациентов) в исследовании *S.R. Pine* с соавторами (2005) был положительный у 6 из 39 детей с ОЛЛ (15,4%) в момент диагноза, у 4 из них не было клинических и морфологических признаков нейрорлейкемии [148].

Экспрессия гена интерлейкина-15. – *G. Cario* с соавторами (2006) изучали профили экспрессии лейкоэмических генов у 17 детей с ОЛЛ с поражением ЦНС (ЦНС⁺) и 26 пациентов без поражения ЦНС (ЦНС⁻). Исследовано свыше 39000 ДНК клонов, у больных с ЦНС⁺ была выявлена более выраженная (до 10-кратного превышения) экспрессия гена интерлейкина-15 (ИЛ-15) [39].

Исследование, проведенное у 13 больных ЦНС⁺ и 26 пациентов ЦНС⁻ методом количественной ПЦР, подтвердило эти данные. Затем, был осуществлён сравнительный анализ экспрессии ИЛ-15 в момент диагностики у больных ЦНС⁻ (22 человека, у которых впоследствии развился нейрорлейкемический рецидив) и в группе пациентов ЦНС⁻ в длительной ремиссии (18 человек): значительно более высокая экспрессия ИЛ-15 была определена у пациентов в первой группе – у больных с последующим нейрорлейкемическим рецидивом [39].

2. НЕЙРОЛЕЙКЕМИЯ В МОМЕНТ ДИАГНОСТИКИ ОЛЛ: ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ, ЧАСТОТА, ИСХОДНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЦНС КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЛЛ

Частота исходного поражения ЦНС. Проведённый нами анализ данных 16 исследований (общее количество пациентов – 9009 (таблица 1)) позволил установить интервал частоты поражения ЦНС при постановке диагноза у больных ОЛЛ – 1,7%–9,5% – и рассчитать среднюю величину показателя – 5,3% [15, 32, 48, 61, 90, 107, 117, 121–123, 145, 167, 184, 190, 195, 196, 199].

Факторы риска исходного поражения ЦНС. Предлагаем следующую классификацию факторов риска исходного поражения ЦНС (таблица 2):

I. *характеристики пациента* (возраст пациента < 1 года [1, 63]);

II. *клинические симптомы* (медиастинальная опухоль [117, 166] в группе пациентов с ЦНС⁺ выявлена у 21% больных, в группе с ЦНС⁻ – у 8%, разница достоверна) [117]);

III. *показатели, отражающие массу опухоли* (высокий лейкоцитоз: больные с исходным поражением ЦНС (77 человек) имели достоверно более высокий лейкоцитоз – $25,6 \times 10^9/\text{л}$ – по сравнению с пациентами без поражения ЦНС (1431 человек) – $13,5 \times 10^9/\text{л}$) [117]);

IV. *биологические особенности болезни:*

Таблица 1

**ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ ЦНС В МОМЕНТ ДИАГНОСТИКИ ОЛЛ, ВЫЯВЛЕННАЯ
В ИССЛЕДОВАНИЯХ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 1987-2002 ГГ.**

Исследование	Год публикации результатов	Возраст пациентов	Общее количество пациентов	Количество пациентов с исходным поражением ЦНС	Частота исходного поражения ЦНС, %
1. Stryckmans P. [184]	1987	16–65	100	6	6,0
2. Ellison R. [61]	1991	15–79	277	22	8,2
3. Linker C. [121]	1991	16–49	109	7	6,4
4. Livraghi A. [123]	1996		168	12	7,1
5. Todeschini G. [199]	1998	14–71	60	1	1,7
6. Cortes J. [48] Kantarjian H. [107]	1995 2000	16–79	503	25	5,0
7. Моисеев С.И. [15]	2001	15–65	145	8	5,5
8. Petersdorf S. [145]	2001	15–84	278	14	5,0
9. Thomas X. [195]	2001	14–89	364	24	6,6
10. Linker C. [122]	2002	16–59	84	8	9,5
11. Hoelzer D. [90]	2002	15–65	3183	162	5,0
12. Takeuchi J. [190]	2002	15–59	263	7	2,7
13. Thomas X. [196]	2004	15–55	922	62	6,7
14. Bassan R. [32]	2005		578	26	4,5
15. Sancho J.M. [167]	2006	>15 медиана – 33	467	18	3,9
16. Lazarus H.M. [117]	2006	медиана – 29	1508	77	5,1
Всего			9009	479	5,3

- Т-клеточный фенотип – 8–9,6% [32, 90, 117] (при общем (common) + пре-В – 4,4%, при других вариантах (бифенотипический, про-В, редкие варианты) – 3,3% [117]),
- В-зрелоклеточный ОЛЛ [90],
- CD56⁺ [157],
- потеря гетерозиготности короткого плеча 9 хромосомы (ПГ3(9p)) [191].

В исследовании *H.M. Lazarus* с соавторами (2006) группы пациентов с ЦНС⁺ и ЦНС⁻ не отличались по полу, возрасту, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, наличию Филадельфийской хромосомы (Ph⁺) [117].

Рассмотрим подробнее факторы риска исходного поражения ЦНС.

Возраст пациента. – У детей частота вовлечения ЦНС в момент диагноза находится в пределах от 2% до 5%. В возрастной группе до года величина показателя по разным данным колеблется от 14% до 41% [64, 173].

В результате обзора 19 исследований, проведенного *L. Annino* с коллегами (2002), была выявлена частота поражения ЦНС в момент диагноза у пожилых пациентов, составившая 6,7% [22].

В работе *A. Delannoy* с соавторами (2002) содержатся сведения об исходном поражении ЦНС в зависимости от возраста пациентов:

- в группе больных 55 лет и старше частота исходного поражения ЦНС достигла 6,12%,
- в группе пациентов до 55 лет величина показателя составила 7% [55].

R. Larson (2006) приводит данные о частоте вовлечения ЦНС в момент диагноза в разных возрастных группах:

- от 16 до 29 лет (группа из 318 человек) – 1%;
- от 30 до 59 лет (425 человек) – 2%;
- старше 60 лет (166 человек) – 1% [115].

В-зрелоклеточный вариант ОЛЛ. – Подробнее следует остановиться на характеристике исходной нейрорлейкемии в группе пациентов с В-клеточным ОЛЛ. В результате проведенного нами анализа 7 исследований (192 пациента, таблица 3) обнаружено, что частота поражения ЦНС при диагностике этого варианта ОЛЛ колеблется от 8,3% до 83,3%, средняя частота – 26,6% [65, 72, 89, 118, 120, 179, 193].

Столь существенное расхождение данных, полученных разными исследователями, по мнению *D. Hoelzer* с соавторами (1996), объяснить сложно [89].

Таблица 2

**ФАКТОРЫ РИСКА ИСХОДНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС И
ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА**

ФАКТОРЫ РИСКА ИСХОДНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС	ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА
ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТА	
возраст пациента < 1 года	– возраст < 20 лет, – раса/ этнос
КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ	
медиастинальная опухоль	– экстрамедулярные поражения – медиастинальная опухоль
ПОКАЗАТЕЛИ, ОТРАЖАЮЩИЕ МАССУ ОПУХОЛИ	
высокий лейкоцитоз	– высокий лейкоцитоз – высокий уровень ЛДГ – высокий уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ	
– иммунофенотип: Т–клеточный фенотип В–зрелоклеточный ОЛЛ – CD56 ⁺ – потеря гетерозиготности короткого плеча 9 хромосомы	– морфология: беркитоподобная морфология или L3 по ФАБ классификации ОЛЛ/ В–зрелоклеточный фенотип – иммунофенотип: Т–клеточный фенотип – Ph хромосома – CD56 ⁺
НАЛИЧИЕ БЛАСТОВ В ЛИКВОРЕ В МОМЕНТ ДИАГНОСТИКИ ОЛЛ	
-	– ЦНС2, ЦНС3 – ТЛП ⁺
СОЧЕТАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ПРИЗНАКОВ ОЛЛ, КОРРЕЛИРУЮЩИХСЯ С НЕЙРОЛЕЙКЕМИЕЙ	
-	– ЛДГ+высокий пролиферативный индекс – индекс риска нейролейкемии (возраст <20+лейкоцитоз+ спленомегалия+мужской пол+лимфаденопатия+ увеличение средостения) – Т–ОЛЛ + лейкоцитоз > 100x10 ⁹ /л – Т–ОЛЛ+лейкоцитоз+лимфаденопатия+спленомегалия (лейкемия–лимфома)
ОТСУТСТВИЕ ПРОФИЛАКТИКИ НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ	

Таблица 3

ЧАСТОТА НЕЙРОЛЕЙКЕМИИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ В-ОЛЛ

Исследование (ведущий исследователь, страна)	Год публикации результатов	Общее количество больных/ количество больных с исходным поражением ЦНС	Частота поражения ЦНС в момент диагностики, %
1. Gill P., США [72]	1986	10 / 2	20,0
2. Fenaux P., Франция [65]	1989	18 / 15	83,3
3. Soussain C., Франция [179]	1995	24 / 9	37,5
4. Hoelzer D., Германия [89]	1996	68 / 8	11,8
5. Thomas D., США [193]	1999	26 / 11	42,3
6. Lee E., США [118]	2001	24 / 2	8,3
7. Bassan R., Италия [32]	2005	22 / 4	18,2
Всего		192 / 51	26,6

Однако, *P. Fenaux* с коллегами (2001) в качестве одной из причин этих различий рассматривает “подбородочную нейропатию” [66], часто встречающуюся при В–ОЛЛ и лимфоме Беркита и редко – при других острых лейкозах и лимфомах, возникающую в результате инфильтрации нижних дентальных нервов, которую, следовательно, можно расценивать как признак поражения ЦНС даже в том случае, когда оно изолировано [137].

Этот симптом в исследовании *P. Fenaux* с соавторами (1989) был выявлен у 10 человек из 15 пациентов с В–вариантом ОЛЛ с исходным поражением ЦНС (66,67%) [65], и только у половины из них имелись иные признаки поражения ЦНС [66].

Нейролейкемия при В–ОЛЛ также часто диагностируется при поражении других черепномозговых нервов, в то же время оно не всегда ассоциировано с наличием бластов в ликворе [118, 193].

По данным *C. Soussain* с коллегами (1995), в группе, состоящей из 9 больных с исходной нейролейкемией,:

- поражение черепномозговых нервов было отмечено у 6 больных (у 2 из них – в сочетании с изменением в головном мозге, зарегистрированным при исследовании на МРТ);

- параплегия была выявлена у 1 человека;

- бласты в ликворе были обнаружены у 2 пациентов [179].

По данным исследователей *M.D. ACC* (1999), из 11 больных В–ОЛЛ с нейролейкемией в момент диагноза 6 человек имели поражение краниальных нервов или другие неврологические нарушения (54,55%), в то же время у 5 пациентов без клинических проявлений была выявлена патология ликвора [193].

Т-клеточный вариант ОЛЛ. – *D. Hoelzer* с соавторами (2002) обнаружил исходное поражение ЦНС при Т–клеточном варианте ОЛЛ у 8% больных [91].

В исследовании, выполненном *R. Bassan* с коллегами (2005), нейролейкемия исходно была диагностирована:

- при Т–ОЛЛ – у 10 человек из 124 пациентов (8,1%);

- при В–линейном ОЛЛ – у 12 человек из 422 (2,8%) [32].

По данным (2006) исследовательской *итальянской группы злокачественных гематологических заболеваний взрослых, ОЛЛ (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell’Adulto – GIMEMA, Leucemia Acuta Limfoide – LAL)* в группе из 90 пациентов с Т–ОЛЛ частота исходного поражения ЦНС составила 4,4% (4/90) [207].

CD56⁺. – В результате исследования *F. Ravandi* с соавторами (2002) было установлено, что нейролейкемия в период диагностики

ОЛЛ отмечается у 19% больных ОЛЛ, имеющих CD56⁺ на бластах [157].

ПГЗ(9p). – В исследовании *S. Takeuchi* с соавторами (2003) было выявлено, что у детей с потерей гетерозиготности короткого плеча 9 хромосомы (ПГЗ(9p)) Т-вариант ОЛЛ и исходное поражение ЦНС развивается чаще – 6,8% (6 человек из 88) –, чем в группе в целом – 3,1% (7 человек из 228). Частота ПГЗ(9p) составила 40% [191].

Филадельфийская (Ph⁺) хромосома. – Наличие Филадельфийской (Ph⁺) хромосомы, являясь фактором риска развития нейрорлейкемического рецидива (подробнее см. ниже), вероятно, не влияет на возникновение исходного поражения ЦНС (таблица 4).

Таблица 4

ЧАСТОТА ПОРАЖЕНИЯ ЦНС ПРИ Ph⁺ ОЛЛ

Исследование	Год публикации результатов	Количество больных	Возраст	Частота поражения ЦНС, %
Thomas D. с соавт. [193]	1999	70	16–78	5,7
Dombret H. с соавт. [57]	2002	157	15–55	4,5
Pfeifer H. с соавт. [147]	2003	65	18–76 медиана–49	3,0
Ohno R. с соавт. [141]	2006	80	15–64	3,75

D. Thomas с коллегами (1999) опубликовала следующие данные: поражение ЦНС в диагнозе у больных ОЛЛ с Ph⁺ зафиксировано у 4 человек в группе, состоящей из 70 пациентов (5,7%) в возрасте от 16 до 78 лет [193].

В работе *H. Dombret* с соавторами (2002) признаки нейрорлейкемии в момент диагноза были выявлены у 4,5% больных (в возрасте от 15 до 55 лет) с Филадельфийской хромосомой [57].

По данным *H. Pfeifer* с соавторами (2003), частота исходного поражения ЦНС в группе из 65 пациентов с Ph⁺ ОЛЛ (возраст от 18 до 76 лет, медиана 49 лет) составила 3% [147].

В исследовании (2006) японской группы исследования лейкоза взрослых (*Japan Adult Leukemia Study Group – JALSG*) в группе из 80 пациентов с Ph⁺ ОЛЛ (возраст от 15 до 64 лет) частота нейрорлейкемии в момент постановки диагноза достигла 3,75% [141].

H.M. Lazarus с коллегами в своей работе, опубликованной в 2006 году, приводит данные о доле больных с Ph⁺ в группе пациентов с исходным поражением ЦНС: Филадельфийская хромосома была обнаружена у 13 человек из 77 больных с поражением ЦНС в момент диагноза (16,9%) [117].

В исследовании *H.M. Lazarus* с соавторами изучены факторы риска развития нейрорлейкемии в двух группах пациентов: с поражением ЦНС (ЦНС⁺) в момент диагностики ОЛЛ и без поражения ЦНС (ЦНС⁻):

– в группе больных ЦНС⁺ достоверно выше был лейкоцитоз – $25,6 \times 10^9/\text{л}$ (в группе ЦНС⁻ – $13,5 \times 10^9/\text{л}$);

– в группе пациентов ЦНС⁺ чаще выявлялся Т-фенотип и медиастинальная опухоль по сравнению с группой больных ЦНС⁻ [117].

Исходное поражение ЦНС как фактор прогноза результативности лечения ОЛЛ.

Влияние исходного поражения ЦНС на достижение ремиссии.

– В литературе нет единого мнения о роли исходного поражения ЦНС в достижении ремиссии при ОЛЛ.

С одной стороны, некоторые авторы, изучавшие этот вопрос, отмечают, что в группе больных с признаками поражения ЦНС показатель полной ремиссии несколько меньше, чем в группе без нейрорлейкемии [26, 49, 88].

В сообщении *S.H Petersdorf* с соавторами (2001) – исследователей из *Юго-западной Онкологической Группы (Southwestern Oncology Group – SWOG, США)*, из 14 больных, имевших признаки нейрорлейкемии в момент диагностики, ремиссия была получена только у 4 человек (29%) [145].

С другой стороны, результаты исследования *D. Hoelzer* с соавторами (1988) свидетельствуют об отсутствии влияния исходного поражения ЦНС на показатель достижения ремиссии при использовании дополнительной интратекальной терапии [88].

По данным *группы лейкемии северной Италии (Northern Italy Leukaemia Group – NILG, 2005)* за двадцатипятилетний период (1979–2004 гг.) частота ремиссий у больных с исходным поражением ЦНС – 80,7% (21 из 26 человек) – не отличалась от соответствующего показателя в группе больных без нейрорлейкемии в момент диагноза – 80,49% (553 из 687 человек) [32].

В международном исследовании *MRC UKALL XII/ECOG E2993 (Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia (Великобритания)/ Eastern Cooperative Oncology Group (США), 2006)* ремиссия была получена у 89,6% больных с исходным поражением ЦНС (69 человек из 77), в группе без поражения ЦНС величина этого показателя составила 88,2% [117].

Некоторые протоколы предполагают проведение дополнительной терапии с учетом наличия поражения ЦНС в момент диагностики. Результаты в разных исследованиях существенно различаются. В ряде

протоколов исходное поражение ЦНС, рассматривается как критерий, по которому больные исключаются из протокола [23].

Исходное поражение ЦНС и нейролейкемический рецидив. – *H.M. Lazarus* с соавторами (2006) приводит следующие данные:

– у больных без поражения ЦНС (ЦНС⁻) в момент диагноза частота изолированного и комбинированного нейролейкемического рецидива составила 5,6%;

– у больных с исходным поражением ЦНС (ЦНС⁺) частота изолированного и комбинированного нейролейкемического рецидива достигла 11,9%, ($p=0,04$), несмотря на проведение краниоспинального облучения (24 и 12 Гр) или тотальное облучение тела (13,2 Гр) [117].

J.-M. Sancho и соавторы (2005) не выявили корреляции между поражением ЦНС в момент диагноза и нейролейкемическим рецидивом [166].

Исходное поражение ЦНС и выживаемость. – Есть данные, указывающие на то, что при назначении адекватной дополнительной терапии (интратекальная терапия + краниальное облучение [88, 121, 122, 190]) исходная нейролейкемия не оказывает отрицательного влияния на безрецидивную выживаемость [145].

В исследовании *NILG* не было выявлено различий в долгосрочной выживаемости у больных с исходной нейролейкемией и без поражения ЦНС в момент диагноза:

– медиана составила 16 и 20 месяцев, соответственно;

– пятилетняя выживаемость – 30% в каждой группе [32].

Но существуют данные, подтверждающие негативное влияние исходного поражения ЦНС на выживаемость больных ОЛЛ. К исследованиям, в которых были получены такие результаты, можно отнести работы *M. Vaccarani* с соавторами (1982), *I.J. Durrant* и *S.M. Richards* (1993) и *H.M Lazarus* с соавторами (2006).

По свидетельству *M. Vaccarani* с соавторами (1982), все больные с исходным поражением ЦНС, достигшие ремиссии рецидивировали в течение 15 месяцев [26].

По данным *I.J. Durrant* (2000), полученным исследователями *UKALL-группы*, 5-летняя безрецидивная выживаемость была значительно ниже среди пациентов с исходной нейролейкемией:

– группа больных с исходным поражением ЦНС – 18%;

– группа пациентов без поражения ЦНС в момент диагноза – 28% [59].

Результаты международного исследования *MRC UKALL XII/ECOG E2993* показали, что 5-летняя общая выживаемость при

наличии исходной нейролейкемии составила 29%, без поражения ЦНС – 38%, $p=0,03$ [117].

В ряде работ отстаивается тезис о том, что наличие поражения ЦНС не оказывает неблагоприятного влияния на результаты терапии и не требует её изменения. Этот подход часто реализуется при лечении В–ОЛЛ [89, 193].

X. Thomas с соавторами (2004) опубликовал данные о роли аллогенной трансплантации костного мозга в лечении пациентов с исходной нейролейкемией. В протоколе *французской группы по изучению и лечению ОЛЛ у взрослых LALA-94 (Groupe d'Etude et de Traitement de la Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte)* больные с исходным поражением ЦНС выделяются в особую группу риска. После применения родственной аллогенной трансплантации костного мозга в этой группе пациентов безрецидивная выживаемость составила 44% [196].

3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА

Одним из основных направлений исследований проблем, связанных с предотвращением рецидивов, в том числе и нейролейкемического рецидива, является выявление и изучение факторов риска их возникновения. Результаты анализа факторов риска, дают основание для группировки больных, позволяющей осуществлять поиск эффективных режимов терапии и профилактики.

Классификация факторов риска развития нейролейкемического рецидива. Существует несколько подходов к выделению факторов и дальнейшей группировке больных (таблица 5). В ходе развития гематологии в качестве факторов, влияющих на поражение ЦНС при ОЛЛ, предлагалось рассматривать (таблица 2):

I. *характеристики пациента* (возраст [49, 144, 149], раса/ этнос [143]);

II. *клинические симптомы* (экстрамедулярные поражения) [144];

III. *показатели, отражающие массу опухоли:*

– лактатдегидрогеназа (ЛДГ) [74, 106, 123, 167, 180],

– высокий лейкоцитоз [144],

– высокий уровень β_2 –микроглобулина в сыворотке крови [49];

IV. *биологические особенности болезни:*

– беркитоподобная морфология или L3 по Франко–Американо–Британской (ФАБ) классификации ОЛЛ/ В–зрелоклеточный фенотип [74,106,114,123],

Таблица 5

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЙРОЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА

Исследователь, год	Stewart D.J., 1981	Кабасин В.И., 1986	Kantarjian H., 1988	Larson R.A., 1995	Livarghi A., 1996	Suncho J.-M., 2006	Goekbuget N., 2006
Характеристика							
Лейкоцитоз ($\times 10^9$ г/л)	> 25	+		> 30	> 12		+
ЛДГ (ЕД/л)	> 600		> 600		> 450	> 1000	+
Медиастинальная опухоль		+			+		
Экстрамедулярное поражение	+	+			Bulky disease		
Морфология	ОНЛ ¹		L3	L3			
Иммунофенотип			B	T	T-ОЛЛ B-ОЛЛ HLA-DR ⁺ CD34 ⁺		T-ОЛЛ B-ОЛЛ
Ph хромосома				+			
Пролиферативный индекс			>= 14%				
Травматическая люмбальная пункция							+
ЩФ (ЕД/л)	> 85		> 80				
Гемоглобин (г/л)			> 100				
Креатинин			>1,4				
Фибриноген			> 10				
Клеточность костного мозга	> 95%						
Мужской пол		+					
Возраст	< 20 лет	+					

¹ – острый недифференцированный лейкоз; ЩФ – щелочная фосфатаза

- Т-клеточный фенотип [74, 114, 123],
- наличие Филадельфийской (Ph⁺) хромосомы [114, 147],
- экспрессия CD56 на бластах (CD56⁺) [157];

V. наличие бластов в ликворе в момент диагностики:

- ЦНС2, ЦНС3 [38, 117, 126, 206];
- ТЛП⁺ [38, 69, 74];

VI. сочетание нескольких признаков ОЛЛ, у которых существует корреляция с возникновением нейролейкемии:

- ЛДГ + высокий пролиферативный индекс [106];
- индекс риска нейролейкемии (возраст менее 20 + лейкоцитоз + спленомегалия + мужской пол + лимфаденопатия + увеличение средостения) [10];
- Т-ОЛЛ + лейкоцитоз > 100x10⁹/л [153];
- Т-ОЛЛ + лейкоцитоз + лимфаденопатия + спленомегалия (лейкемия–лимфома) [71];

VII. отсутствие профилактики нейролейкемии [143].

При однофакторном анализе с риском поражения ЦНС ассоциируются такие факторы, как:

- высокий уровень мочевого кислоты;
- высокий уровень фибриногена;
- высокий уровень билирубина;
- высокий уровень щелочной фосфатазы;
- клеточность костного мозга более 95% [106, 180].

Корреляция высокого креатинина и щелочной фосфатазы с ЦНС болезнью может отражать субклиническое поражение печени и почек и, соответственно, предрасположенность к экстрамедулярному поражению [106].

При многофакторном анализе в качестве факторов риска вовлечения ЦНС квалифицируются:

- высокий уровень ЛДГ (>600 ЕД/л [106], > 1000 ЕД/л [167]);
- высокий лейкоцитоз крови;
- высокий пролиферативный индекс;
- экстрамедулярные поражения [106, 180].

Остановимся подробнее на конкретных факторах риска развития нейролейкемического рецидива.

Возраст пациента. – Считается одним из важнейших факторов риска развития нейролейкемии [49, 144, 149]. Отмечается более высокая частота возникновения нейролейкемического рецидива у детей, чем у взрослых. В некоторых исследованиях показано, что частота развития нейролейкемического рецидива у больных моложе 20

лет без профилактики нейролейкемии выше, чем в других возрастных группах [180].

Исследование *MRC UKALL X* и *XA* установило, что при лечении пациентов от года до 60+ по одному протоколу в разных возрастных группах существенных различий в частоте нейролейкемического рецидива нет. Были получены следующие данные о частоте нейролейкемического рецидива в зависимости от возраста:

- от 1 года до 9 лет – 7%;
- от 10 лет до 14 лет – 6%;
- от 15 лет до 19 лет – 5%;
- от 20 до 39 лет – 4%;
- от 40 лет и старше – 7% [43].

Этническая принадлежность. – Роль этнической принадлежности в возникновении нейролейкемического рецидива изучалась в многоцентровом исследовании, проведенном *G.A. Omura* с коллегами (1994). Частота нейролейкемического рецидива у евроамериканцев составила 17,6% (9 человек из 51), у неевроамериканцев – 54,6% (6 человек из 11) [143].

Наличие бластов в ликворе при цитозе менее 5/мкл в момент диагностики. – Имеются противоречивые данные относительно значения обнаружения бластов в ликворе при цитозе менее 5/мкл. При обследовании 1544 детей с ОЛЛ из группы промежуточного риска в момент диагностики бласты в ликворе при цитозе < 5/мкл были зафиксированы у 6% больных. В исследовании не было установлено различий в частоте нейролейкемического рецидива и выживаемости между этой группой пациентов и группой детей, не имевших бластов в ликворе [201].

Аналогичные данные представлены *Голландской детской онкологической группой (Dutch Childhood Oncology Group – DCOG)*:

- кумулятивная частота нейролейкемического рецидива при ЦНС1 – 5%, при ЦНС2 – 7%;
- бессобытийная выживаемость при ЦНС1 – 70,3%, при ЦНС2 – 66,7%, (разница статистически не достоверна).

В этом исследовании не было выявлено негативное влияние ЦНС2 на частоту нейролейкемического рецидива и бессобытийную выживаемость [192].

По данным *Н.Н. Mahmoud* с соавторами (1993), наличие у пациентов бластов в ликворе при цитозе менее 5/мкл увеличивает риск нейролейкемического рецидива и требует проведения дополнительной терапии [126].

Исследование *BFMG* (*Berlin–Frankfurt–Münster Group*, Германия) не выявило у детей влияния наличия бластов в ликворе при количестве лейкоцитов менее 5/мкл на общую бессобытийную выживаемость по сравнению с группой пациентов без бластов в ликворе, при условии проведения двух дополнительных интратекальных инъекций метотрексата в первой группе. В то же время кумулятивная частота нейролейкемического рецидива в этой группе пациентов была выше [38].

E. Vilmer с соавторами (2000) опубликовали результаты исследования *EORTC*, подтвердившие влияние ЦНС2 на выживаемость и частоту нейролейкемического рецидива [206].

Данных о значении наличия бластов в ликворе при цитозе менее 5/мкл у взрослых больных ОЛЛ в изученной нами научной литературе нет.

Высокий лейкоцитоз крови. – Некоторыми авторами, например *S.Pavlovsky* с коллегами [144], высокий лейкоцитоз рассматривается как основной фактор риска возникновения нейролейкемии:

- количество лейкоцитов $> 12,5 \times 10^9/\text{л}$ [123];
- количество лейкоцитов $> 25 \times 10^9/\text{л}$ [180];
- количество лейкоцитов $> 30 \times 10^9/\text{л}$ [114];
- количество лейкоцитов $> 50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ [41];
- количество лейкоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$ [190].

В то же время, существуют исследования [106, 143], не подтверждающие влияния этого показателя на нейролейкемический рецидив при ОЛЛ.

Уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови. – Некоторые исследователи считают, что уровень β_2 -микроглобулина в сыворотке крови может свидетельствовать о вероятности поражения ЦНС:

- в группе с уровнем β_2 -микроглобулина в сыворотке выше 4 мг/л поражение ЦНС возникло у 34% больных (10 человек из 29);
- в группе с уровнем β_2 -микроглобулина в сыворотке ниже 4 мг/л нейролейкемия зафиксирована у 17% пациентов (20 человек из 115) [49].

В-зрелоклеточный ОЛЛ. – Пациенты с *В-зрелоклеточным ОЛЛ* имеют высокую вероятность нейролейкемического рецидива (развития изолированного нейролейкемического рецидива или в сочетании с костномозговым рецидивом), частота нейролейкемического рецидива без профилактики нейролейкемии – 100%, при проведении профилактики нейролейкемии величина показателя находится в пределах от 17% до 57% [66, 89, 193].

T-клеточный ОЛЛ. – Нейролейкемический рецидив, по данным *D. Hoelzer* (2002), возникает у 10% пациентов с этим вариантом ОЛЛ, несмотря на проводимую профилактику ЦНС поражения [90].

R. Bassan с соавторами (2005) приводит следующие данные о частоте поражения ЦНС при T-ОЛЛ: частота изолированного нейролейкемического рецидива составляет 8%, частота комбинированного рецидива достигает 10% [32].

Данные о зависимости частоты поражения ЦНС в момент диагноза от варианта ОЛЛ приведены в таблице 6.

Филадельфийская хромосома (Ph^+). – Наличие Филадельфийской хромосомы некоторые авторы расценивают как фактор высокого риска возникновения нейролейкемии [106, 111, 114, 156]. Вероятность появления “ЦНС-болезни” в течение года у взрослых больных ОЛЛ с Ph^+ хромосомой, по сведениям *H.M. Kantarjian* с соавторами (1988), составляет 21% [106].

В ходе анализа результатов лечения больных ОЛЛ иматинибом, выполненного *H. Pfeifer* с соавторами (2002, 2003), обнаружена высокая частота развития нейролейкемического рецидива – 24% (12 человек из 50) – у пациентов с Ph^+ , которым не проводилась профилактическая лучевая терапия, в то время как в группе из 29 пациентов с Ph^+ хромосомой, получивших краниальное облучение, нейролейкемия зафиксирована не была [146, 147].

Анализ уровня иматиниба мезилата в ликворе у пациентов, получавших монотерапию по поводу Ph^+ ОЛЛ, показал субтерапевтические уровни препарата. Концентрация иматиниба в ликворе составила 1,1-1,5% от концентрации в сыворотке. Это свидетельствует о плохом проникновении препарата через гематоэнцефалический барьер [147, 189].

$CD56^+$. – По данным *F. Ravandi* с соавторами (2002), “ЦНС лейкемия в течение болезни” возникает у 31% пациентов с $CD56^+$ [157].

Высокий пролиферативный индекс. – В качестве фактора риска *H. Kantarjian* с соавторами (1988) рассматривает *высокий пролиферативный индекс* $S+G_2M \geq 14\%$ [106], к сожалению, у большинства пациентов нет возможности его определить [75].

Травматическая люмбальная пункция. – В педиатрии в последние годы (*A. Gajjar* с соавторами, 2000) *ТЛП* рассматривается как фактор риска [69]. В качестве самостоятельного фактора риска рецидива у взрослых пациентов *ТЛП* была признана на конференции Американского общества гематологии (American Society of Hematology, ASH) в 2006 году [80].

Таблица 6

ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТА ОЛЛ НА ЧАСТОТУ ПОРАЖЕНИЯ ЦНС

Исследование (ведущий исследователь)	Год публикации результатов	Частота нейролейкемии в момент диагностики (%)			Частота нейролейкемического рецидива (%)		
		Precursor-B	В-ОЛЛ	Т-ОЛЛ	Precursor-B	В-ОЛЛ	Т-ОЛЛ
Hoelzer D., Gökbuget N. [90]	2002	НД	13,0	8,0	НД	10	10
Bassan R. [32]	2005	3,0	18,0	8,0	1,6	20	8
Sancho J.-M. [167]	2006	про-B – 1,5 общий (common) – 0,48	11,3	7,3			
Lazarus H.M. ¹ [117]	2006	общий (common)+пре-B – 4,4	6,9	9,6			

¹ – при других вариантах (бифенотипический, про-B, редкие варианты) – 3,3%

Проведенный специалистами из Мемфиса исторический анализ (2000) продемонстрировал негативное влияние ТЛП в сочетании с наличием бластов в ликворе (ТЛП⁺) на бессобытийную выживаемость и риск нейролейкемического рецидива [69]:

– пятилетняя кумулятивная частота нейролейкемического рецидива больных с ЦНС1 – 11%, у больных с ТЛП⁺ – 32 %;

– пятилетняя бессобытийная выживаемость при ЦНС1 – 77%, при ТЛП⁺ – 60%.

Эти данные были подтверждены исследователями *BFMG* (2003). В группе пациентов с ТЛП⁺ величина бессобытийной выживаемости была ниже (73%), чем в группе пациентов ЦНС1 (80%) и ЦНС2 (80%). Это обусловлено более высокой частотой нейролейкемического рецидива. В то же время, величина бессобытийной выживаемости в группе ТЛП⁺ оказалась выше, чем у больных с исходной нейролейкемией (50%) [38].

Негативное влияние ТЛП⁺ на бессобытийную выживаемость подтверждена данными *голландской детской онкологической группы*:

– бессобытийная выживаемость в группе ТЛП⁺ составила 58%,

– в группе ТЛП⁻ величина показателя достигла 82% [192].

A. Gajjar с коллегами (2000) сделали предположение о ятрогенном заносе опухолевых клеток в ликвор [69]. *C.H. Pui* с соавторами (2006) выдвинули дополнительное объяснение негативного влияния ТЛП на эффективность последующей интратекальной терапии. Оно связывалось с плохим распределением лекарств в ЦНС, обусловленном: гематомами в эпидуральном и субарахноидальном пространстве, рубцами, сегментацией субарахноидальной мембраны [153].

Выживаемость у больных с повторной (через 24–48 часов) ТЛП⁺ – ТЛП⁺⁺ оказалась еще хуже (цитостатические препараты во время первой люмбальной пункции не вводились) и была аналогична соответствующему показателю в группе больных с исходной нейролейкемией [69].

Выявлена взаимосвязь ТЛП⁺ с исходно высоким лейкоцитозом, который был обнаружен у 7–11% детей с ОЛЛ [38, 69].

Режим терапии *BFMG* предусматривает проведение трансфузии тромбоцитарной массы перед первой люмбальной пункцией всем детям при количестве тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ [38].

При лечении по протоколу *Total Therapy XV* (Мемфис, США) люмбальная пункция выполняется только наиболее опытными врачами и на фоне седативных препаратов или под общей анестезией. В случае тромбоцитопении предусмотрена трансфузия тромбоцитов [153]. По мнению *S.G. Howard*, неопытность врача и тромбоцитопения – важные факторы возникновения ТЛП [94].

Пересмотр подхода к проведению люмбальной пункции позволил существенно снизить травматичность процедуры. В группе, состоящей из первых 274 пациентов, пролеченных по новым правилам проведения пункции (июль 2000 г. – август 2005 г.), частота ТЛП была 7,5%, ТЛП⁺ – 4,8% [153], что значительно ниже данных, полученных в результате исторического анализа – 29% и 11% соответственно [69, 94].

Многофакторный анализ. – Обобщение данных *многофакторного анализа* 153 больных, не получавших профилактики нейролейкемии, проведенного *H. Kantarjian* с коллегами из *M.D. ACC* (1988), позволило выделить две группы взрослых больных ОЛЛ:

– с *низким риском* возникновения нейролейкемии (ЛДГ < 600 (ЕД/л), пролиферативный индекс (S+G₂M) ≤ 14%), вероятность поражения ЦНС – 4%;

– с *высоким риском* развития нейролейкемии (ЛДГ > 600 (ЕД/л), пролиферативный индекс ≥ 14%), в группу включаются пациенты с одним или двумя признаками [106], вероятность развития нейролейкемии в первом случае – 13–29%, во втором – 56% [106].

По данным *C.-H. Pui* с соавторами (2006), дети с Т–ОЛЛ и лейкоцитами >100x10⁹/л имеют относительно высокий показатель четырёхлетнего кумулятивного нейролейкемического рецидива – 16,3% по сравнению с 11,7% [153].

Факторы риска нейролейкемического рецидива в основном совпадают с факторами риска костномозгового рецидива, поэтому в большинстве протоколов используется группировка больных по факторам риска костномозгового рецидива, которые являются признаками агрессивного течения болезни. *Gökbüget N.* и *Hoelzer D.* отмечают, что именно эти факторы выступают в качестве критериев выбора стратегии профилактики нейролейкемии, что обеспечивает адаптацию лечения различных биологических подтипов ОЛЛ к риску [75].

По данным *H. Kantarjian* (2000), из 204 пациентов, леченных по схеме Нупер–CVAD, низкий риск ЦНС болезни имели 26% пациентов, а низкий риск системного рецидива по *D. Hoelzer* в этой же группе пациентов – 22% [107].

ВЫВОДЫ

Во–первых, в результате системного обзора литературы разработана классификация факторов риска исходного поражения ЦНС при ОЛЛ, систематизирован комплекс индикаторов поражения ЦНС.

Во–вторых, системый обзор данных 16 исследований (общее количество пациентов – 9009) позволил рассчитать среднюю частоту

поражения ЦНС в момент диагноза, а также на основе анализа материалов 7 исследований (192 пациента) рассчитана величина показателя при В–ОЛЛ.

В–третьих, исходное поражение ЦНС является неблагоприятным фактором прогноза результативности лечения и требует дополнительной терапии (интратекальная терапия +/- лучевая терапия).

В–четвёртых, системный анализ научной литературы позволил разработать классификацию факторов риска развития нейролейкемического рецидива.

В–пятых, существует необходимость в выявлении факторов, безусловно требующих “ударного” набора действий, направленных на предотвращение развития нейролейкемии, и в определении групп пациентов, потенциально способных ответить на более “мягкие” профилактические мероприятия. Целесообразно рассматривать данные факторы в качестве критериев выделения групп, включающих:

1. больных, нуждающихся в проведении “усиленной” профилактической терапии;

2. пациентов, у которых (реализуя принцип “не навреди”) можно ограничиться “облегченной” профилактикой нейролейкемии.

Такая стратификация больных способствует предотвращению тяжёлых осложнений, сопряженных с агрессивными формами профилактической терапии, ограничивая число пациентов, для которых усиленная профилактика нейролейкемии является объективно (жизненно) необходимой.

В–шестых, дифференцированная профилактика нейролейкемии является реализацией системного подхода к решению проблемы предотвращения нейролейкемического рецидива. Это обусловлено значительно большей возможностью, по сравнению с другими способами профилактики, учёта особенностей отдельного больного, конкретизирующихся в совокупности факторов риска.

В–седьмых, целесообразно варьирование структуры профилактики нейролейкемии в зависимости от факторов риска у конкретного больного:

- отказ от отдельных элементов (двухэлементная профилактическая терапия) при стандартном риске,

- назначение максимально возможного набора (трёхэлементная профилактическая терапия) при высоком риске оптимизирует профилактический режим.

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., Tavit 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., Tjonmfjord 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 Hemathol.* 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–system–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., Suci 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