

Н.М. Третяк
О.А. Кисельова

Інститут гематології та трансфузіології АМН України, Київ, Україна

НЕЙРОЛЕЙКЕМІЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРІ ЛЕЙКЕМІЇ: ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА, ЛІКУВАННЯ, ПРОГНОЗ

Ключові слова: *гостра лейкемія, нейролейкемія, діагноз, профілактика, лікування, тимідинкіназа, прогноз.*

Резюме. *У статті розглянуто сучасний стан діагностики, профілактики та лікування ураження центральної нервової системи (нейролейкемії (НЛ)) у хворих на гострі лейкемії. Наведено результати дослідження динаміки вмісту тимідинкінази у сироватці крові та спинномозковій рідині 47 пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією. Доведено, що дослідження вмісту тимідинкінази у сироватці крові та спинномозковій рідині є надійним фактором прогнозу перебігу захворювання, що передбачає резистентність до хіміотерапії та вірогідність виникнення ускладнень, зокрема НЛ.*

Термін «нейролейкемія» (НЛ) використовують у літературі, коли мова йде про виникнення проліфератів бластних клітин у оболонках головного та спинного мозку, речовині мозку, нервових стовбурах, а також у гангліях вегетативної нервової системи.

На момент встановлення діагнозу лейкемії НЛ діагностують приблизно у 6% (1–10%) дорослих, хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ) [1, 2] та 0,5–5% пацієнтів із гострою мієлобластною лейкемією (ГМЛ) [3]. За відсутності специфічної профілактики цього ускладнення ГЛЛ у дорослих пацієнтів супроводжується розвитком синдрому в 30% випадків, проте при вчасній та інтенсивній профілактиці кількість нейрорецидивів (НР) зменшується до 5%. Хоча інтенсивна профілактика зумовлює значну кількість побічних проявів, але прогноз для дорослих пацієнтів із НР є абсолютно негативним, тільки у 5% можлива повторна ремісія [1], тривалість якої не перевищує одного року.

Симптоматично НЛ проявляється тоді, коли бластні клітини значною мірою інфільтрують нервову тканину. Там, де лейкемічна інфільтрація вражала лише поверхневі відділи павутинної оболонки, до яких відносять сполучну тканину та судини, у 90% випадків не було жодних клінічних ознак НЛ. Л.А. Дурнов та співавтори описують таку стадію як доклінічний варіант НЛ (29,8% випадків за даними НДІ дитячої онкології та гематології РАМН) [4]. У розгорнутій стадії НЛ може протікати у вигляді менінгоенцефалітичного синдрому (69%), синдрому локального ураження речовини головного мозку — псевдотумору (4,5%), ізольованого ураження функції мозкових нервів (22%) (найчастіше до патологічного процесу залучаються зоровий, ококоруховий, лицевий, трійчастий, переддвірно-завитковий нерв, часто процес локалізується у ділянці хіазми), ураження периферичних нервів (4,5%) (у вигляді полірадикулоневриту) [5].

У 1985 р. на Інтернаціональній конференції з питань НЛ у Римі розроблені наступні критерії, що вважають класичними для встановлення діагнозу: виявлення бластних клітин у цитопрепараті спинномозкової рідини (СМР) при цитозі > 5 в 1 мкл (кл/мкл) та/або неврологічна симптоматика (синдром компресії, ураження черепно-мозкових нервів) [6].

Однак уже у 1993 р. з'явилися роботи, які доводили, що наявність навіть поодиноких бластних клітин при відсутності плеоцитозу у СМР є фактором підвищеного ризику розвитку НР, на підставі чого запропоновано нову класифікацію статусу центральної нервової системи (ЦНС), що базувалася на морфологічному дослідженні ліквору: ЦНС-1 (відсутність ідентифікованих бластних клітин у СМР), ЦНС-2 (наявність бластних клітин у лікворі, який загалом має менше ніж 5 лейкоцитів/мл) та ЦНС-3 (ліквор має більше ніж 5 лейкоцитів/мл з морфологічно ідентифікованими бластами або ознаки лейкемічної інфільтрації ЦНС на КТ і МРТ-знімках та неврологічної симптоматики) [7]. У подальших численних дослідженнях встановлено, що цінність ЦНС-2 статусу для прогнозування тривалої безпідійної виживаності не є беззаперечною та залежною від ефективності системної терапії [8–12].

Отже, успішне лікування пацієнтів з НЛ або підозрою на неї залежить від ретельного та своєчасного виявлення навіть незначної кількості лейкемічних клітин у СМР. На жаль, цитологічне дослідження ліквору у пацієнтів онкогематологічного профілю, що є основним підтвердженням діагнозу, недостатньо надійний метод діагностики та дає приблизно 20–60% хибно негативних результатів [13, 14]. Іншою проблемою діагностики є неспецифічний плеоцитоз, що може бути пов'язаний із контамінацією СМР кров'ю, супутнім арахноїдитом, лікуванням кортикостероїдами [15]. Іноді за патологічні клітини приймають нормальні лімфоцити, які трансформуються

внаслідок ураження вірусною інфекцією (блестодні клітини).

Метод проточної цитометрії є більш об'єктивним та якісним тестом, досить чутливим для виявлення навіть незначної популяції клітин із злоякісним фенотипом у СМР [16–18]. Цінність проведення цитологічного дослідження у комбінації з методом проточної цитометрії для виявлення НЛ у пацієнтів із різними гематологічними захворюваннями (гостра лімфобластна та мієлобластна лейкемія, лімфоми ЦНС), особливо у випадку відсутності плеоцитозу у лікворі, у подальшому опрацювали у своїх роботах інші автори [19–23]. Також встановлено, що залежно від варіанта лейкемії, достовірність діагностики у випадку поєднання цих двох методів підвищується додатково на 25–75%.

На жаль, метод проточної цитометрії та метод PCR [24] не стали обов'язковими для дослідження ліквору у хворих із злоякісними неоплазіями крові, тому для вирішення питання про призначення профілактики або терапії НР при виникненні складнощів із інтерпретацією лабораторних тестів СМР пропонується проведення повторних люмбальних пункцій (ЛП) у динаміці, а також ретельне врахування клінічних ознак та прогностичних факторів [25].

D. Hoelzer та співавтори, проаналізувавши літературу, у якій наведено дані про більш ніж 4000 дорослих пацієнтів із ГЛЛ, визначили основні підходи до профілактики уражень ЦНС, які застосовують і сьогодні: проведення однієї інтратекальної профілактики — 13% (8–19%), інтратекальна терапія у комплексі з ЦНС-опроміненням 15% (6–22%), високодозова терапія й інтратекальна терапія 8% (2–16%), високодозова терапія, інтратекальна терапія та ЦНС-опромінення 5% (1–12%) [1].

Оприлюднені результати віддзеркалюють діалог, який і досі триває серед гематологів щодо призначення певних методів профілактики НЛ. Серед окреслених тенденцій слід відзначити загальну спробу зменшити кількість показань до застосування краніального або краніоспинального опромінення, незважаючи на його досить високу ефективність [26, 27]. Проте негативним наслідком цього методу лікування є загроза розвитку в майбутньому вторинних пухлин, ендокринопатій, психічних та неврологічних розладів [28–30]. Сучасні педіатричні протоколи пропонують використання ЦНС-опромінення лише у 5–25% пацієнтів із високим ризиком розвитку НР [31]; у випадку проведення ефективної системної хіміотерапії (ХТ) у цієї групи пацієнтів прийнятним є зменшення дози опромінення з 18 до 12 Гр без підвищення ризику виникнення НР, що не стосується пацієнтів з ЦНС-3 статусом за результатами діагностичної ЛП [32]. Опубліковані нещодавно результати роботи двох педіатричних дослідницьких груп та двох груп з вивчення НЛ

серед дорослих пацієнтів з ГЛЛ, посилили думку про недоцільність призначення цієї процедури і підтвердили гіпотезу про те, що виникнення ізольованого НР у пацієнтів із групи високого ризику швидше за все пов'язано із неадекватною системною ХТ [33–36]. С.-Н. Руй також вважає, що виконання ранньої інтенсивної системної терапії та інтратекальної профілактики може зменшити кількість НР до незначної, дозволивши взагалі відмовитися від ЦНС-опромінення в усіх групах пацієнтів із ГЛЛ, використовуючи цей метод лише як сальваж-терапію [31].

Залишається дискусійним питання про режими призначення інтратекальної профілактики НЛ [37, 38]. У ранніх дослідженнях, проведених спеціалістами з Pediatric Oncology Group (1982), доведено, що інтратекальна терапія із введенням трьох препаратів (метотрексат, дексаметазон, цитарабін) за результативністю зіставлена із краніальним опроміненням, її тривалість може бути зменшена із трьох до одного року у пацієнтів із сприятливим прогнозом [37]. Нещодавно в літературі опубліковані результати рандомізованого дослідження, започаткованого фахівцями з Children's Oncology Group (2006), які порівнювали ефективність інтратекальної терапії із введенням трьох вищеназваних препаратів та профілактики із застосуванням одного метотрексату (без додаткового опромінення). За висновками дослідників, трикомпонентна терапія дозволила достовірно скоротити частоту НР, проте при цьому несподівано підвищилась частота кістково-мозкових та тестикулярних рецидивів, що в результаті призвело до зниження загальної виживаності пацієнтів. Автори вважають, що для адекватного контролю за перебігом захворювання в цілому необхідна ефективніша системна терапія [39].

Відомо, що інтенсивна системна ХТ може впливати на контроль за процесами у ЦНС, проте за даними досліджень, опублікованими в літературі, лише високі дози препаратів (наприклад метотрексат у дозі 1–5 г/м² або дексаметазон у дозі 20 мг/м²) здатні запобігти виникненню НЛ [40].

D. Pinkel та S. Woo ще у 1994 р. писали: «Історія вивчення НЛ ілюструє три важливі уроки клінічної терапії: як біологічні бар'єри можуть перешкоджати успішному лікуванню, як ці бар'єри можуть бути усунені та як цей процес може привести до непередбачувано позитивних результатів» [15]. Це оптимістичне твердження, на жаль, справедливе лише для дітей. Загальна 5-річна виживаність серед дорослих хворих з ЦНС-лейкемією на момент встановлення діагнозу ГЛЛ, становить у середньому 29%, пацієнти із Rh-негативною лейкемією мають шанс на тривалу ремісію лише у випадку проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку [41]. Результати лікування НР серед дорослих хворих із ГЛЛ до цього часу є абсолютно незадовільними, а лі-

кувальна тактика залишається неопрацьованою [42]. Так, дані опублікованого звіту багатоцентрового дослідження MRS UKALL12/ECOG 2993 (2007) містять відомості про 22 дорослих хворих із ізольованим НР, з яких лише троє живі на час публікації, однак прогнозована 5-річна виживаність цих пацієнтів близька до нуля [43]. Серед 17 хворих із ізольованим НР, які знаходилися на лікуванні в M.D. Anderson Cancer Center, USA з 1982 по 2000 р. та не отримували профілактичного ЦНС-опромінення під час індукції ремісії, у 12 виник кістково-мозковий рецидив, 1 пацієнт помер у ремісії через 3 роки після лікування НР і лише 1 перейшов рубіж 5-річної виживаності [42]. Оскільки всім пацієнтам з ізольованим НР призначали і/т введення препаратів та ЦНС-опромінення, а лише 5 із 17 отримали курси реіндукції ремісії під час лікування цього ускладнення, можна передбачити, що інтенсифікація системної терапії може покращити прогноз для хворих з ізольованим НР, що однак потребує подальших досліджень.

Незважаючи на розбіжності, котрі існують у схемах проведення профілактики НЛ серед дітей з ГМЛ, педіатричні протоколи передбачають призначення такої профілактики всім хворим групи високого ризику НР [44]. Натомість у доволі обмеженій кількості публікацій, що висвітлюють профілактику НР серед дорослих пацієнтів з ГМЛ, можна відзначити дві протилежні тенденції. Деякі дослідники вважають необхідним проведення інтратекальної профілактики пацієнтам групи високого ризику [45], інші заперечують доцільність профілактики НЛ у дорослих хворих на ГМЛ, посилаючись на результати великого багатоцентрового дослідження, що не встановило переваг такої тактики [3, 46, 47]. P.A Casilleth та співавтори пропонують як компромісне рішення, проведення скринінгової ЛП у період індукції ремісії пацієнтам з ГМЛ, які належать до групи високого ризику НР [48].

Також недостатньо висвітлено питання лікування ініціальної НЛ у дорослих хворих на ГМЛ. У літературі існують посилання на застосування цитарабіну у дозі 50 мг інтратекально три рази на тиждень до повної санації ліквору [3] та комбіноване лікування, що передбачає проведення додатково краніального опромінення [49]. Не існує також консенсусу в лікуванні ізольованого НР. У більшості опублікованих педіатричних протоколів пропонують призначення і/т терапії та/або ЦНС-опромінення, інтенсивної системної ХТ та/або трансплантації кісткового мозку. Існує також думка, що локальна терапія ізольованого НР має переваги над системною ХТ, включаючи трансплантацію кісткового мозку [50, 51]. Лікування ізольованого НР у дорослих пацієнтів з ГМЛ також можливе із застосуванням і/т терапії та ЦНС-опромінення, але така стратегія не за-

побігає виникненню кістково-мозкового рецидиву, який у більшості випадків і є головною причиною смерті серед пацієнтів [52].

Незначна кількість публікацій стосується профілактики НЛ у дорослих хворих із Rh-позитивною ГЛЛ та лімфоїдним (або біфенотипічним) варіантом бластної кризи при ХМЛ, які отримують лікування імаїнібом. Попередні дані, що базувалися на дослідженні невеликих груп пацієнтів, яким не проводили профілактику НЛ під час лікування, свідчать про збільшення кількості НР до 20% [53]. У подальших роботах доведено, що імаїніб погано проникає через ГЕБ, що зумовило збільшення кількості НР та підтвердило необхідність профілактики цього ускладнення серед хворих, які отримують імаїніб як монотерапію [54, 55].

Аналіз даних літератури свідчить, що розробка більш ефективної лікувальної стратегії потрібна для вдосконалення схем профілактики та лікування НР. Із підвищенням безрецидивної виживаності дорослих хворих на лейкемії можна прогнозувати збільшення кількості пацієнтів, які потребують такої терапії, як це відбувається у педіатричній практиці. Серед перспективних напрямків удосконалення пропонують інтратекальне застосування ліпосомального цитарабіну, терапевтична концентрація якого в СМР зберігається протягом двох тижнів, що зумовлює зменшення частоти проведення ЛП та вірогідність вітрогенної контамінації ліквору бластними клітинами в результаті травматичної маніпуляції [56–58]; мінімізація негативних проявів ЦНС-опромінення; інтравентрикулярне введення препаратів безпосередньо в ЦНС; розробка схем проведення системної ХТ та інтенсифікація її дози для запобігання виникнення кістково-мозкових рецидивів [31]; встановлення чітких діагностичних та прогностичних критеріїв, що дали б змогу передбачити виникнення цього ускладнення та своєчасно провести необхідну профілактику і лікування.

Розробку прогностичних критеріїв виникнення НР при онкогематологічних захворюваннях проводять у двох напрямках. З одного боку, вивчають взаємозв'язок між клініко-морфологічними, імунофенотиповими, цитогенетичними характеристиками лейкемії та можливістю залучення у патологічний процес, залежно від цих характеристик, ЦНС.

З другого боку, проводять аналіз СМР та сироватки крові пацієнтів на вміст певних агентів, ферментів, антитіл чи інших субстанцій, кількісні або якісні зміни яких можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком виникнення НР.

До описаних у літературі негативних факторів, що підвищують ризик виникнення НЛ, належать: високий ініціальний лейкоцитоз п/к на момент встановлення діагнозу, чоловіча стать, виявлення бластних клітин у лікворі при діагностичній ЛП,

T-клітинний з лейкоцитами $> 50 \times 10^9$ або B-клітинний з лейкоцитами $> 100 \times 10^9$ імунофенотип пухлини, M5 і M4 варіант відповідно до ФАБ-класифікації, діагностування Ph-хромосоми, інверсія 16 хромосоми, транслокація (4; 11) [15, 28, 59, 60]. У той же час виявлення поодиноких бластних клітин у СМР поряд із нормальними клітинами ліквору під час підтримувальної терапії у ремісії у пацієнтів із групи середнього ризику ГЛЛ не є прогностично несприятливим фактором [61], проте вимагає повторних досліджень ліквору, можливо, із проведенням додаткових лабораторних тестів (імунофенотипування, terminal deoxynucleotidyl transferase test тощо) [50, 62].

До несприятливих факторів належить також наявність екстрамедулярних проявів захворювання [63], збільшення периферичних лімфовузлів, гепато- та спленомегалія [4], короткий термін перед виникненням повторного НР (у дітей з ГЛЛ, які досягли ремісії після лікування ізольованого НР) [64].

Поліморфізм генів, що ініціюють синтез протеїнів, які відповідають за фармакокінетику антилейкемічних препаратів, також може бути фактором ризику НР. Встановлено (J.C.S. Rocha і співав., 2005), що порушення регулювання експресії цитохрому P450 3a4 і P-глікопротеїну в локусі рецептора вітаміну D зумовлює підвищення активності тимідилат синтетази 3/3 генотипу, що знижує чутливість лейкемічних клітин до метотрексату, погіршуючи ефективність профілактики НЛ та негативно впливаючи на прогноз захворювання [65].

Опубліковані результати дослідження D.L. Johnson та співавторів підтвердили, що пацієнти із M5 варіантом ГМЛ мають підвищений ризик розвитку ЦНС-рецидиву, в той же час такої закономірності не встановлено серед пацієнтів з варіантом M4 (за ФАБ-класифікацією) [51]. Також цитогенетичні порушення у 11 хромосомі визнані такими, що достовірно збільшують частоту виникнення НР. Встановлено чіткі кореляції між високим рівнем лейкоцитів, M5 варіантом лейкемії, віком пацієнтів 0–2 роки, цитогенетичним порушенням 11q23 та підвищеним ризиком виникнення цього ускладнення у дітей з ГМЛ.

У. Ravindranath та співавтори стверджували, що НЛ, яку діагностовано в першій гострій період ГМЛ, є фактором несприятливого прогнозу розвитку в майбутньому ізольованого НР [66]. Натомість фахівці St. Jude Children's Research Hospital, USA визнали цей фактор таким, що не має клінічного значення [9]. Дискусія не завершена і досі, оскільки, спираючись на результати вищезгаданих досліджень, D.L. Johnson та співавтори дотримуються думки, що ініціальна ЦНС-лейкемія є додатковим фактором ризику розвитку НР [51].

Достовірно підвищений ризик розвитку НР існує також у хворих, котрим провели так звану трав-

матичну (> 10 ер/мл СМР) ЛП з ідентифікованими бластними клітинами. Цей ризик пов'язаний не тільки з можливістю ятрогенного заносу бластних клітин у ЦНС при проведенні маніпуляції, а також із подальшим погіршенням якості профілактичної інтратекальної терапії внаслідок можливої гематоми у епідуральному або субарахноїдальному просторах або через порушення субарахноїдальної мембрани [11, 12, 67, 68].

У літературі існують описи значної кількості біохімічних, імунологічних речовин та субстанцій, вивчення динаміки вмісту яких у СМР та сироватці крові пацієнтів із лейкеміями та лімфомами вважається перспективним для прогнозування виникнення та перебігу НЛ.

До досліджуваних речовин, що потенційно можуть мати прогностичне значення, належить онкофетальний ензим тимідинкіназа (ТК). Її рівень значно підвищується при безпосередньому контакті ракових клітин із біологічними рідинами, як це відбувається, наприклад при злоякісних захворюваннях крові або пухлинах ЦНС [69, 70].

За своєю біологічною сутністю ТК є внутрішньоклітинним ферментом, що каталізує перетворення тимідину у тимідинмонофосфат (ТМФ) у присутності аденозинтрифосфату (АТФ). У подальшому відбувається перетворення ТМФ у трифосфат, що включається до складу ДНК. Оскільки тимідин може включатися в ДНК лише у фосфорильованій формі, ТК відіграє ключову роль у процесі метаболізму тимідину у клітині [71, 72].

Прогностичне значення має оцінка виявлення в біологічних рідинах ТК1 ізоензиму, відомого як фетальна ТК чи цитозольна ТК [73]. Цей фермент присутній у цитоплазмі клітин, що діляться у фазах G1-S і його не відзначають у клітинах у стані спокою. У здоровому організмі ТК1 присутня в незначних кількостях (Н25) (0–6 Од/л).

S. Doi та співавтори (1990) визначали рівні ТК у сироватці крові 127 хворих на різні злоякісні захворювання системи крові. Встановлено, що значення ТК у стадії прогресування захворювання значно більше, ніж у латентній стадії або у стадії стабілізації процесу. Порівняльний аналіз активності ТК, що виділена із культури нормальних клітин та клінічних екземплярів клітин встановив, що лейкемічні клітини містять більш активну ТК порівняно з нормальними клітинами [74].

Значення ТК при гострих та хронічних лімфоцитарних та мієлоїдних лейкеміях у десятки разів перевищувало норму. Це дає підставу стверджувати, що рівень ТК відповідає агресивності пухлинного клону та може слугувати критерієм відповіді на терапію і прогнозувати тривалість ремісії [74–79].

Для підтвердження генералізації злоякісного клону у межах ЦНС доцільним є дослідження вмісту ТК у СМР.

ТК не виявляють у лікворі здорових людей, також її рівень майже не підвищений у СМР пацієнтів з органічними ураженнями ЦНС незлоякісного характеру. Серед пацієнтів зі злоякісними пухлинами ЦНС, найвищий рівень ТК у СМР відзначають при астроцитоммах III–IV стадії, у той час при менш злоякісних пухлинах ТК у лікворі взагалі не виявлять [80–82]. Слід зазначити, що у всіх хворих із вторинним (метастатичним) ураженням мозку, вміст ТК у лікворі підвищений, хоч іноді незначно. Результати дослідження рівня ТК у СМР хворих на ГЛЛ можуть використовувати для оцінки ризику розвитку НЛ [82]. Повторні дослідження лейкоцитних інфільтратів у ЦНС використовують для контролю за ходом терапії при інтратекальному способі введення хіміопрепаратів.

Отже, дані літератури свідчать, що визначення вмісту ТК у сироватці крові та СМР при неоплазіях крові є цінним прогностичним методом, який при тій чи іншій патології сприятиме вибору оптимальної тактики лікування для конкретного пацієнта, що дасть змогу передбачити відповідь на ХТ, визначити строки завершення або поновлення ХТ, променевої терапії або інтратекальної профілактики. Також це дає можливість запобігти невиправданому підвищенню токсичності терапії, що запобігає прогнозованим ускладненням як гематологічного, так і негематологічного характеру. Більш того, точна оцінка прогнозу дозволяє звільнити хворого від непевності та забезпечити гуманістичні аспекти лікування.

Мета даної роботи — вивчення динаміки вмісту ТК у сироватці крові та СМР хворих на ГЛЛ, розробка додаткових прогностичних критеріїв перебігу захворювання та його ускладнень, зокрема НЛ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включені 47 пацієнтів із встановленим діагнозом ГЛЛ. Усі хворі перебували на лікуванні в гематологічному відділенні № 19 клінічної лікарні Києва, що є клінічною базою відділення захворювань системи крові Інституту гематології та трансфузіології АМН України. Відповідно до клінічних особливостей перебігу захворювання та результатів лікування сформовані дві групи: 1-ша група — 36 пацієнтів з ГЛЛ, у яких не виявлено жодних клінічних та лабораторних ознак НЛ (підгрупа IA — 11 пацієнтів з тривалістю повної клініко-гематологічної ремісії > 2 років; підгрупа IB — 10 пацієнтів, які виявилися резистентними до лікування та померли на етапі індукції ремісії; підгрупа IB — 15 пацієнтів, у яких після періоду ремісії виник кістково-мозковий рецидив захворювання) та 2-га група — 11 пацієнтів з діагнозом ГЛЛ, у яких діагностовано лейкоцитне ураження ЦНС (підгрупа IIA — 5 осіб з ініціальною НЛ; підгрупа IIB — 6 осіб з НР).

Пацієнти отримували стандартну ХТ за схемою D. Hoelzer та співавторів [83]. У хворих до почат-

ку лікування, а також у динаміці перебігу захворювання реєстрували скарги, дані об'єктивного статусу, неврологічного обстеження, результати клініко-лабораторних та інструментальних тестів; вміст ТК у сироватці крові та СМР вимірювали методом радіоензиматичного аналізу з використанням 5-125I-дезоксиуридину [84]. Дослідження проводили в Київському міському центрі радіонуклідної діагностики, розташованому на базі кафедри радіології НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що підвищення ініціального вмісту ТК у сироватці крові пацієнтів із ГЛЛ > 20 Од/л є ознакою несприятливого прогнозу та свідчить про високу вірогідність розвитку первинної резистентності до індукційної ХТ. Напротивагу цьому, зниження вмісту ТК у сироватці крові пацієнтів із ГЛЛ після завершення курсу індукції ремісії до значень, що не перевищують граничні (6–9 Од/л) з подальшою його нормалізацією (< 6 Од/л) у період ремісії, дає підстави віднести таких пацієнтів до групи із сприятливим прогнозом перебігу захворювання; вміст ТК у сироватці крові пацієнтів із ГЛЛ, що має стійку тенденцію до зниження весь період індукційної ХТ, проте залишається досить високим (> 9 Од/л) після її завершення, дає підстави віднести таких хворих, які досягли клініко-гематологічної ремісії, до групи середнього ризику та рекомендувати їм інтенсивнішу консолідувальну ХТ; стабільне підвищення вмісту ТК у сироватці крові хворих на ГЛЛ у період ремісії < 6 Од/л прогнозує розвиток рецидиву захворювання (однак не дає підстав прогнозувати його характер — кістково-мозковий рецидив, НР, комбінований рецидив тощо).

Проведений аналіз динаміки вмісту ТК у СМР дозволяє стверджувати, що збільшення вмісту ТК у СМР на початку захворювання (> 20 Од/л) є додатковим підтвердженням діагнозу НЛ (разом із цитологічним дослідженням ліквору та КТ/МРТ головного мозку).

Підвищення ініціального вмісту ТК у СМР пацієнтів із ГЛЛ (> 15 Од/л) може свідчити про існування клону лейкоцитних клітин у ЦНС, що у подальшому при відсутності адекватної профілактики НЛ (наприклад призначення таким пацієнтам додатково краніального опромінення в період ремісії), може призвести до виникнення НР; стабільне підвищення вмісту ТК у СМР пацієнтів у період ремісії (> 10 Од/л) дає підстави прогнозувати високу вірогідність виникнення НР.

ВИСНОВКИ

Прогностичні фактори відіграють важливу роль у розумінні патогенезу та оцінці перебігу онкологічних захворювань, плануванні подальшого лікування. Ефективна і сучасна діагностика та профілактика НЛ не тільки знижує ризик виникнення ізольованого НР, але також впливає на загальну виживаність

пацієнтів. З метою покращання лікувальної стратегії пацієнтів із ГЛЛ у комплекс обстежень доцільно включати паралельне визначення рівня ТК у сироватці крові та СМР за допомогою радіоімунного аналізу (PIA) як достовірного, надійного та незалежного способу прогнозу перебігу захворювання та його ускладнень (НЛ).

ЛІТЕРАТУРА

1. **Gökbuğet N, Hoelzer DJ.** Meningeal leukemia in adult acute lymphoblastic leukemia. *Neurooncol* 1998; **38** (2–3): 167–80.
2. **Cortes J.** Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol North Am* 2001; (15): 145–62.
3. **Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, et al.** Guidelines on the management of acute myeloid leukemia in adults. *Brit J Haematol* 2006; **135**: 450–74.
4. Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей. Руководство для врачей / Под ред ЛА Дурнова / М: Медицина, 2001. 272 с.
5. Острые лейкозы / Под ред ЛГ Ковалёвой / М: Медицина, 1990. 272 с.
6. **Mastrangelo R, Poplak DA, Riccardi R, et al.** Report and recommendation of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: Biologic bases for staging, stratification and treatment. *Med Pediatr Oncol* 1986; (14): 191.
7. **Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al.** Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed leukemia. *New Eng J Med* 1993; (329): 314–9.
8. **Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al.** Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from MRS UKALL12/ECOG E2993 study. *Blood* 2006; **108** (2): 465–72.
9. **Nachman J, Cherlow J, Sather HN, et al.** Effect of initial central nervous system (CNS) status on event-free survival (EFS) in children and adolescent with acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Med Pediatr Oncol* 2002; (39): 277 (abstract).
10. **Burger B, Zimmerman 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): 184–8.
11. **te Loo MWM, Kamps WA, 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; (15): 2332–36.
12. **Schiff D, Feske SK, Wen PY.** Deceptive normal ventricular fluid in lymphomatous meningitis. *Arch Intern Med* 1993; (31): 382–92.
13. **Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB.** Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of positive CSF cytology. *Neurology* 1979; (29): 1369–75.
14. **Pinkel D, Woo S.** Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* 1994; (84): 355–66.
15. **Wards MS.** The use of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of malignant hematological disorders. *Pathology* 1999; (31): 382–92.
16. **French CA, Dorfman DM, Shaheen G, Cibas EC.** Diagnosing lymphoproliferative disorders involving the cerebrospinal fluid: increasing sensitivity using flow cytometric analysis. *Diagn Cytopathol* 2000; (6): 369–74.
17. **Hedge U, Filie A, Little RF, et al.** High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* 2005; **105** (2): 496–502.
18. **Nuckel H, Novotny JR, Noppeney R, et al.** Detection of malignant haematopoietic cells in the cerebrospinal fluid by conventional cytology and flow cytometry. *Clin Lab Haematol* 2006; **28** (1): 22–9.
19. **Roma AA, Garcia A, Avagnina A, et al.** Lymphoid and myeloid neoplasms involving cerebrospinal fluid: comparison of morphologic examination and immunophenotyping by flow cytometry. *Diagn Cytopathol* 2002; **27** (5): 271–5.
20. **Babusikova O, Zeleznicova T.** The value of multiparameter flow cytometry of cerebrospinal fluid involved by leukaemia/lymphoma cells. *Neoplasma* 2004; **51** (5): 345–51.
21. **French CA, Dorfman DM, Shaheen G, Cibas ES.** Diagnosing lymphoproliferative disorders involving the cerebrospinal fluid: increased sensitivity using flow cytometric analysis. *Diagn Cytopathol* 2000; (6): 369–74.
22. **Subira D, Gorgolas M, Castanon S, et al.** Advantages of flow cytometry for the diagnosis of central nervous system non-Hodgkin's lymphoma in AIDS patients. *HIV Med* 2005; **6** (1): 21–6.
23. **Scrideli CA, Queiroz RP, Takayangui OM, et al.** Polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid cells in suspected leptomeningeal involvement in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Diagn Mol Pathol* 2003; **12** (3): 124–7.
24. **Мякова НВ, Карачунский АИ.** Нейролейкемия: проблемы диагностики, профилактики и лечения. *Гематол и трансфузиол* 2000; (45): 37–40.
25. **Ritchev AK, Pollok BH, Lauer SJ, 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): 3745–52.
26. **Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, 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): 3142–9.
27. **Pui C-H, Cheng C, Leung W, et al.** Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *New Engl J Med* 2003; (349): 640–9.
28. **Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK.** High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; (354): 34–9.
29. **Вильчевская ЕВ.** Поздние осложнения профилактики нейролейкемии для нервной системы детей с острым лимфобластным лейкозом. *Укр журн гематол та трансфузиол* 2002; **2** (4): 25–9.
30. **Pui C-H.** Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukaemia: prophylaxis and treatment. *Hematology* 2006; (1): 142–6.
31. **Schappe M, Peiter A, Ludwig W-D, et al.** Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukaemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: result of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000; (95): 3310–22.
32. **Vilmer E, Suciu S, Ferster A, et al.** Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58833) in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a CLLG-EORTC report. *Leukemia* 2000; (14): 2257–66.
33. **Manera R, Ramirez I, Mullions J, Pinkel D.** Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia* 2000; (14): 1354–61.
34. **Annino L, Vegna M, Camera A, et al.** Treatment of adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL): long-term follow-up of the GIMMEA ALL 0288 randomised study. *Blood* 2002; (99): 863–71.
35. **Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al.** Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen in adult acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol* 2000; (18): 547–61.
36. **Cortes J, O'Brien SM, 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): 2091–7.

37. **Филатов ЛБ, Константинова ТС, Шалаев ВА.** Профилактика нейрорлейкемии интратекальными введениями цитозара и метотрексата при остром лимфобластном лейкозе у взрослых. Тер архив 1999; (10): 38–40.
38. **Matloub Y, Lindemulder S, Gaynon PS.** Intrathecal triple therapy decreased central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared to intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. A report from the Children's Oncology Group. Blood 2006; (108): 3381–4.
39. **Clarke M, Gaynon P, Hann I, et al.** CNS-directed therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Childhood ALL Collaborative Group overview of 43 randomized trials. J Clin Oncol 2003; (21): 1098–809.
40. **Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al.** Central nervous involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from MRS UKALL12/ECOG E2993 study. Blood 2006; 108 (2): 465–72.
41. **Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, et al.** Central acute nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2002; 94 (3): 773–9.
42. **Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al.** Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRS UKALL12/ECOG 2993 study. Blood 2007; (3): 944–50.
43. **Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, et al.** Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2003; (25): 760–8.
44. **Клиническая онкогематология.** Руководство для врачей / Под ред МА Волковой / М: Медицина, 2001. 576 с.
45. **Rees JK, Gray RG, Swirsky D.** Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial. Lancet 1986; (2): 1236–41.
46. **Ballen K, Hasserjian RP.** Case 2-2005 — A 39-year-old woman with headache, stiff neck and photophobia. New Engl J Med 2005; (3): 274–83.
47. **Cassileth PA, Sylvester LS, Bennet JM.** High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia. J Clin Oncol 1988; 6: 495–8.
48. **Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C.** The value of combination therapy in adult myeloid leukemia with central nervous system involvement. Haematologica 1997; (82): 577–80.
49. **Ginsberg JP, Orudjev E, Bunin N, et al.** Isolated extramedullary relapse in acute myeloid leukemia: a retrospective analysis. Med Pediatr Oncol 2002; (38): 387–90.
50. **Johnson DL, Alonzo TD, Gerbing RB, et al.** Risk factors and therapy for isolated central nervous system relapse of pediatric acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2005; (36): 9172–8.
51. **Sanders KE, Ha CS, Cortes-Franco JE, et al.** The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukaemia. Cancer 2004; (10): 2176–80.
52. **Howard, SC, Gajjar AJ, Cheng C, et al.** Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2002; (288): 2001–7.
53. **Petzer AL, Günsilius E, Hayes M, et al.** Low concentration of STI 571 in the cerebrospinal fluid: a case report. Br J Haematol 2002; (117): 623–5.
54. **Takayama N, Sato N, O'Brien SG, et al.** Imatinib mesylate has limited activity against the central nervous system involvement of Philadelphia chromosome positive lymphoblastic leukemia due to poor penetration into cerebrospinal fluid. Br J Haematol 2002; (119): 106–8.
55. **Bomgaars L, Cortes JE, Thomas D, et al.** Phase I trial of intrathecal liposomal cytarabine in children with neoplastic meningitis. J Clin Oncol 2004; (22): 3916–21.
56. **Glantz M, LaFollette S, Jaeckle K, et al.** Randomized trial of slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. J Clin Oncol 1999; (10): 3110–6.
57. **Bleyer WA.** Intrathecal depot cytarabine therapy: a welcome addition to a limited armamentarium. Clin Cancer Res 1999; (5): 3349–51.
58. **Kreuger A, Garwitz S, Hertz H, et al.** Central nervous system disease in childhood acute lymphoblastic leukemia: Prognostic factors and results of treatment. Pediatr Hemat Oncol 1991; (8): 291–302.
59. **Grier HE, Gelber RD, Camitta BM, et al.** Prognostic factors in childhood acute myelogenous leukemia. J Clin Oncol 1987; (5): 1026.
60. **Tubergen DG, Cullen JW, Boyett JM, 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 study. J Clin Oncol 1991; (12): 273–8.
61. **Desai K, Fallon MA, Willard-Smith D, Wilbur DC.** Improving the diagnostic accuracy of cytologic cerebrospinal fluid examinations in acute lymphoblastic leukemia using high-power microscopy and terminal deoxynucleotidyl transferase determinations. Diagn Cytopathol 1997; (5): 413–9.
62. **Pfeifer H, Wassman 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: 4674–81.
63. **Rocha JCC, Cheng C, Liu W, et al.** Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2005; (105): 4752–8.
64. **Morris EC, Harrison G, Bailey CC, et al.** Prognostic factor and outcome for children after second central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 2003; 120 (5): 787–9.
65. **Ravindranath Y, Steuber CP, Krischer J, et al.** High dose cytarabine for intensification of early therapy of childhood acute myeloid leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1991; (9): 572–80.
66. **Schwarz MK.** Enzymes as prognostic markers and therapeutic indicators in patients with cancer. Clin Ch Acta 1992; (206): 77–82.
67. **Pui C-H, Pei D, Sandlund JT, et al.** Central-nervous-system-directed treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol 2006; 85 (1): 91–2.
68. **Leis JF, Stepan D, Curtin PT, et al.** Low penetration of imatinib (STI 571) into CSF indicates the need for standard CNS prophylaxis in patients with CML lymphoid blast crisis and Philadelphia chromosome positive ALL (abstract). Blood 2001; (98): 140a.
69. **Hallek M, Wanders L, Strohmeyer S, Emmerich B.** Thymidine kinase: a tumor marker with prognostic value for non-Hodgkin's lymphoma and a broad range of potential clinical applications. Ann Hematol 1992; (65): 1–5.
70. **He Q, Skog S, Welander I, Tribukait B.** X-irradiation effects on thymidine kinase (TK):I. TK1 and 2 in normal and malignant cell. Cell Prolif 2002; 35 (2): 69–81.
71. **Hengstschlager M, Pfeistocker M, Wawra E.** Thymidine kinase expression. A marker malignant cells. Adv Exp Med Biol 1998; (431): 455–60.
72. **Doi S, Naito K, Yamada K, Nagoya J.** Serum deoxythymidine kinase as a progressive marker of haematological malignancy. Med Sci 1990; (52): 19–26.
73. **Sadamori N, Ichiba M, Mine M, et al.** Clinical significance of serum thymidine kinase in adult T-cell leukaemia and acute myeloid leukaemia. Br J Haematol 1995; (90): 100–5.
74. **Горяїнова НВ, Миронова ОВ, Третяк НМ.** Радіоензиматичний аналіз в гематології: визначення тимідинкінази при гострій мієлобластній лейкемії. Променева діагностика, променева терапія. Актуальні питання ядерної медицини. 2006: 59–63.
75. **Горяїнова НВ, Третяк НМ.** Ферментативна активність тимідинкінази у сироватці крові в різні періоди перебігу гострої мієлобластної лейкемії. Укр журн гематол та

трансфузіол. Матер науково-практ конференції «Актуальні проблеми гематології та трансфузійної медицини». Львів, 2005, С 12.

76. **Кисельова ОА, Горяїнова НВ.** Динаміка вмісту тимідинкінази (ТК) у лікворі та сироватці крові хворих на гостру лейкемію. Матер наук праць VII-ї Міжнародної конференції молодих онкологів, 2–3 лютого 2006. К, 2006, С. 15.

77. **Kyselova OA, Tretyak NM, Goryainova NV, Mironova EV.** Monitoring the beginnings and course of central nervous system leukemia to thymidine kinase content in cerebro-spinal fluid and blood serum in patients with acute leukemia. *The Hematol J* 2006; **91** (1): 427.

78. **Goryainova N, Tretyak N, Kyselova O, Mironova O.** Prognosis of Induction Hemotherapy Results to Thymidine Kinase (TK) Content in Blood Serum at Diagnosis in the Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). *Ann of Hematol* 2006; **85** (1): 22.

79. **Kyselova O, Tretyak N, Goryainova N, Mironova O.** The Clinical Application of Thymidine Kynase (TK) Activity in Cerebro-Spinal Fluid (CSF) in Patients with Acute Leukemia (AL). *Ann of Hematol* 2006; **85** (1): 15.

80. **Gronowitz JS, Kallander CFR, Hagberg H, Persson L.** Deoxythymidine-kinase in cerebrospinal fluid: a new potential «marker» for brain tumors. *Acta Neurochir (Wien)* 1984; (73): 1–12.

81. **Gronowitz JS, Persson L.** Deoxythymidine-kinase — a marker in brain tumor disease / In: Staal GEJ, van Veelen CVM., eds. *Markers of human neuroectodermal tumors*. CRC Press. 1986: 155–72.

82. **Boiardi A, Munari L, Silvani A, et al.** Neuron specific enolase (NSE) and thymidine kinase (TK) as markers in biological fluids of brain tumor patients. *Ital J Neurol Sci* 1990; **11** (4): 359–66.

83. **Musto P, Modoni S, Ladogna S, et al.** Increased risk of neurological relapse in acute lymphoblastic leukemias with high

levels of cerebrospinal fluid thymidine kinase at diagnosis. *Leuk Lymphoma* 1993; **9** (1–2): 121–4.

84. *Leukemithérapie / D Hoelzer, G Seipelt/ Bremen: Uni-Med Verlag AG, 1998. 529 p.*

85. Прогностическая значимость тимидинкиназы в онкологии и онконематологии: Методические рекомендации для врачей / ЕМ Миронова, ВЮ Кундин, НВ Горяїнова, НН Третьак / К: Імола, 2006. 15 с.

CNS-LEUKEMIA IN ACUTE LEUKEMIA PATIENTS: DIAGNOSIS, PROPHYLACTIC, TREATMENT, PROGNOSIS

N.M. Tretyak, O.A. Kyselova

Summary. *The modern problem's condition in diagnosis, prophylaxis and treatment of central nervous system lesion (CNS-leukemia) in acute leukemia patients are observed in the article. Investigation results of 47 acute lymphoblastic leukemia patients' blood serum and liquor thymidine kinase content are presented in the article. It was proved, that blood serum and liquor thymidine kinase content is reliable prognostic factor of course of decease. It can predict chemotherapy resistant formation and complications arising, in particularly, CNS-leukemia.*

Key Words: acute leukemia, CNS-leukemia, diagnosis, prophylactic, treatment, thymidine kinase, prognosis.