

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Бондаренко В.П., Терещенко Г.В., Андрианов М.М., Жуковская Е.В.

Цель исследования. Оценить роль преморбидных состояний в развитии изолированного рецидива ЦНС у пациента с ОЛЛ в период ремиссии, описать лучевые характеристики лейкоемического поражения зрительного нерва у данного пациента.

Материалы и методы. Было проведено МРТ головного мозга пациенту, мальчику 9 лет, с ОЛЛ, на трех этапах: в период профилактики рецидива, сразу после манифестации симптомов (период ремиссии) и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Исследование проводилось на томографах GE Optima 360 1.5 T и Philips Achieva 3 T. Также был осуществлен анализ отечественной и зарубежной литературы.

Результаты. У пациента с типичной МР-картиной постхимиотерапевтической лейкоэнцефалопатии и внутримозговыми гемorragиями развивается изолированный ЦНС- рецидив. Отмечается поражение сетчатки (диска зрительного нерва). Наличие рецидива было подтверждено клинико-лабораторными данными. После проведенной противорецидивной терапии данных за опухолевое поражение головного мозга не выявлено. Диффузные изменения белого вещества – без динамики.

Выводы. Визуальные МР-феномены у данного пациента с ОЛЛ, осложненного развитием нейрорлейкоза (НЛ), диктуют необходимость изучения роли преморбидных патоморфологических изменений ЦНС в индукции НЛ.

Ключевые слова: нейрорадиология, нейрорлейкоз, онкогематология, ЦНС-рецидив, зрительный нерв, лейкоэнцефалопатия.

Контактный автор: Бондаренко В.П., e-mail: vlad-bondr@yandex.ru

Для цитирования: Бондаренко В.П., Терещенко Г.В., Андрианов М.М., Жуковская Е.В. Визуализация изменений головного мозга у пациента с острым лимфобластным лейкозом. REJR 2017; 7(3):176-182. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-176-182.

Статья получена: 19.05.2017

Статья принята: 17.07.2017

VISUALIZATION OF BRAIN CHANGES IN THE PATIENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Bondarenko V.P., Tereschenko G.V., Andrianov M.M., Zhukovskaya E.V.

Purpose. To evaluate the role of premorbid conditions in development of isolated central nervous system (CNS) relapse in a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in remission, to describe radiologic features of optic nerve leukemic lesion in this patient.

Materials and methods. MRI of the brain was performed in a boy of 9 years, with ALL, at three stages: during the prevention of relapse, immediately after the manifestation of symptoms (remission period) and after transplantation of hematopoietic stem cells. The study was carried out using GE Optima 360 1.5T and Philips Achieva 3T machines. The analysis of domestic and foreign literature was also carried out.

Results. An isolated CNS relapse developed in a patient with typical MR-features of

Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. г. Москва, Россия.

Dmitry Rogachev
National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.
Moscow, Russia.

post-chemotherapeutic leukoencephalopathy and intracerebral hemorrhages. The infiltration of retina (optic disk) was revealed. After the anti-relapse therapy, there was no evidence of the brain tumor. Diffuse changes in white matter - without dynamics.

Conclusion. MR-features of this patients with ALL, complicated by neuroleukemia, dictate the need to study the role of premorbid pathomorphological changes of CNS in development of neuroleukemia.

Keywords: neuroradiology, neuroleukemia, oncohematology, CNS relapse, optic nerve, leukoencephalopathy.

Corresponding author: Bondarenko V.P., e-mail: vlad-bondr@yandex.ru

For citation: Bondarenko V.P., Tereschenko G.V., Andrianov M.M., Zhukovskaya E.V. Visualization of brain changes in the patient with acute lymphoblastic leukemia. REJR. 2017; 7 (3):176-182. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-176-182.

Received: 19.05.2017

Accepted: 17.07.2017

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – самое частое злокачественное новообразование детского возраста и составляет 75% от всей онкогематологической патологии [1]. Первое клиническое наблюдение поражения нервной системы при лейкемии относится к 1824 г., когда Burns в своем «Трактате хирургической анатомии головы и шеи» описал, по-видимому, впервые, случай хлорлейкемии [2]. За последние десятилетия выживаемость детей и подростков достигла 70-80%. Несмотря на существующие меры профилактики, рецидив в виде поражения ЦНС у пациентов ОЛЛ не является редкостью. Согласно разным клиническим исследованиям изолированный нейролейкоз (НЛ) составляет от 30% до 40% всех рецидивов [2].

Возникновение НЛ обусловлено метастазированием лейкозных бластов в паутинную и мягкую мозговые оболочки головного и спинного мозга. Может наблюдаться лейкозная инфильтрация черепных и периферических нервов. Поражения нервной системы, обусловленные собственно лейкозом, в свою очередь делятся по характеру изменений на специфические и неспецифические; по локализации на церебральные, спинальные и поражения периферической нервной системы. В зависимости от топика и характера поражения ЦНС выделяют: менингеальную инфильтрацию, интракраниальные опухоли (хлоромы), поражение органов зрения [3].

К специфическим поражениям относятся лейкоэмические инфильтраты и лейкоэмические кровоизлияния (лейкоррагии), к неспецифическим – токсико-аноксемические, геморрагические и компрессионные изменения. Церебральные нарушения могут быть обозначены как лейкозно-токсическая энцефалопатия. Морфологически лейкозно-токсическая энцефалопатия характеризуется отеком мозгового веще-

ства и оболочек, дистоническим и структурными изменениями сосудистой стенки различной степени – от гомогенизации и набухания до полного расплавления с развитием диапедезных экстрavasатов, коагуляционных микроинфарктов, очагов демиелинизации, диффузной и очаговой глиальной реакции, формированием разнообразных узелков и гранул. Эти изменения неспецифичны, они наблюдаются и при других тяжелых интоксикациях, анемиях и инфекциях [4].

Принцип морфологической верификации диагноза в онкологии применительно к нейролейкозу реализуется при проведении цитологического исследования ликвора. Но в настоящее время феноменология результатов КТ, МРТ, УЗИ все чаще находит свое подтверждение при использовании общепринятых клинико-диагностических методик [5, 6].

Краниальное облучение является эффективным, но токсичным методом профилактики нейролейкоза за счет развития функциональных и когнитивных нарушений у пациентов в отдаленные сроки после окончания терапии [7, 8]. Побочные эффекты со стороны ЦНС также характерны и для интратекальной химиотерапии, хотя и в меньшей степени, чем под воздействием лучевой терапии. Поскольку профилактика НЛ остается важной составляющей терапии ОЛЛ, ученые во всем мире занимаются изучением поздних эффектов у реконвалесцентов со стороны ЦНС [9 - 11]. Менее изученными являются преморбидные состояния, предшествующие развитию НЛ.

Симптомы поражения ЦНС по данным визуальных методов обследования у пациентов с гемобластомами.

Лейкоэмическая инфильтрация мозговых оболочек хорошо визуализируется на МРТ с внутривенным введением контрастного препарата. Чаще выявляется лептоменингеальное по-

ражение, чем вовлечение твердой мозговой оболочки. Лучшей последовательностью для визуализации субарахноидальных пространств является FLAIR (fluid attenuated inversion recovery), на которой, до введения контраста, отмечается гиперинтенсивность от цереброспинальной жидкости. На постконтрастных T1-ВИ определяется патологическое линейное или нодулярное усиление субарахноидального пространства, гиперинтенсивность в области цистерн мозга и по ходу мягкой мозговой оболочки, утолщение и гиперинтенсивность корешков нервов. При МРТ на T2-ВИ обнаруживаются очаги усиления сигнала, распространяющиеся на границу между серым и белым веществом. При КТ обнаруживается кальцификация базальных ганглиев, увеличение размеров желудочков и признаки атрофии мозга [12].

Солитные интракраниальные образования (хлоромы, гранулоцитарные саркомы, миеосаркомы) могут быть единичными или множественными, располагаться в паренхиме или на твердой мозговой оболочке. В последнем случае эти образования сложно отличить от менингиомы. Хлоромы могут быть изоденсивны или несколько гиперинтенсивны как на T1-ВИ, так и на T2-ВИ [13]. На постконтрастных изображениях отмечается равномерное контрастное усиление образования.

Существует множество вариантов офтальмологического поражения. Выделяют поражение стенок глазницы, глазных мышц, инфильтрацию глазного нерва и внутриглазное поражение передней камеры глаза, цилиарного тела, хориоидальной оболочки или сетчатки [14].

Лейкоэнцефалопатия – типичная находка у пациентов, получавших лучевую и интракраниальную химиотерапию. По распространению и топике она вариабельна, как правило, не вызывает интеллектуальных нарушений. Геморрагии весьма характерны для пациентов с ОЛЛ и имеют многофакторную этиологию [15].

В представленном клиническом наблюдении описывается изолированный ЦНС рецидив у пациента с ОЛЛ, стандартной группы риска, на фоне выявленных изменений вещества головного мозга.

Клиническое наблюдение.

Пациент, мальчик Б., возраст – 9 лет, заболел в марте 2014 года, когда родители стали отмечать бледность кожных покровов с геморрагическими высыпаниями, одышку при физической нагрузке, субфебрильную лихорадку и увеличение живота. С конца марта 2014 года был госпитализирован в детскую краевую больницу, где по данным обследования был выставлен диагноз – ОЛЛ. Пациент был отнесен к стандартной группе риска, клинико-лабораторного подтверждения поражения ЦНС

не отмечено. Проведена терапия по протоколу МВ-ОЛЛ-2008 с дополнительными интракраниальными введениями цитостатиков без проведения лучевой профилактики нейролейкоза. Пациент был включен в клиническое исследование по оценке когнитивных функций у пациентов с ОЛЛ.

В рамках этого исследования больному было проведено МРТ головного мозга в конце декабря 2014 года с целью оценки возможных токсических поражений ЦНС. По данным МРТ от 23.12.2014 г. выявлены множественные участки постгеморрагических изменений в полушариях, мозжечке, подкорковых структурах, стволе мозга, обширные диффузные изменения в белом веществе, расположенные субкортикально и перивентрикулярно (рис. 1).

Выявленные изменения были самыми выраженными по сравнению с другими 47 пациентами из этой группы. Лечение было завершено в соответствии с таймингом протокола, окончание поддерживающей терапии в июне 2016 года.

В июле появились боли в области правого глаза, головные боли. Во второй половине июля пациент находился в стационаре по месту жительства, где был диагностирован ранний рецидив, изолированный нейролейкоз. В конце июля в ННПЦ ДГОИ, где на основании ликворограммы: цитоз 8,7 клеток/мм³, бластные клетки – 84%, а также проведенной миелограммы – данных за поражение костного мозга получено не было, поставлен диагноз ОЛЛ, рецидив. По данным МРТ с контрастированием от 20.07.2016 г.: множественные участки постгеморрагических изменений – без динамики. Обширные диффузные изменения в белом веществе – без динамики. Объемное образование задней камеры глаза (лейкемическая инфильтрация сетчатки) (рис. 2).

По итогам обследования был поставлен диагноз: «Острый лимфобластный лейкоз, Т3-иммуновариант, первый ранний ЦНС-рецидив». Начата противорецидивная терапия по протоколу ОЛЛ-РЕЦ-МВ-2013. После окончания первой фазы второго протокола была проведена контрольная флуоресцентная ангиография глазного дна с внутривенным контрастированием. Данных за активный лейкемический процесс не получено, изменения обусловлены фиброзом.

В ноябре 2016 г. была проведена гаплогенетическая трансплантация от матери с проведением TCR αβ/ CD19-деплеции. Трансплантация прошла успешно. В раннем посттрансплантационном периоде осложнений не выявлено. При проведении контрольной МРТ от 28.12.2016 г. выявлено: постгеморрагические изменения головного мозга, участки изменения белого вещества головного мозга – без динамики

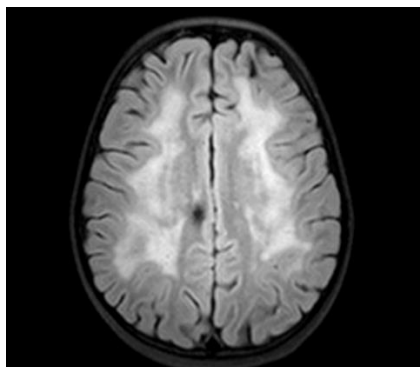


Рис. 1 а (Fig. 1 а).

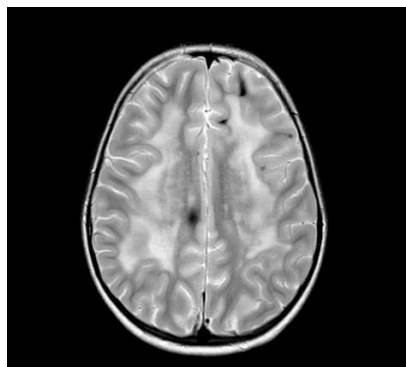


Рис. 1 б (Fig. 1 в).

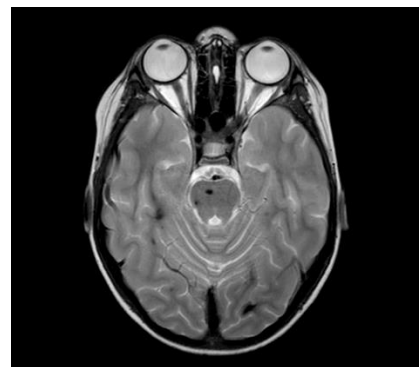


Рис. 1 в (Fig. 1 с).

Рис. 1. МРТ головного мозга, аксиальные T2 (б, в) и T2 FLAIR (а) взвешенные изображения.

В центральном, субкортикальном белом веществе больших полушарий определяются симметричные диффузные гиперинтенсивные изменения. Также определяются множественные гипоинтенсивные участки в коре больших полушарий, субкортикальном белом веществе и стволе мозга различной величины.

Fig. 1. MRI of brain, axial T2 (б, в) and T2 FLAIR (а) images.

Symmetric diffuse hyperintensive changes are determined in the central, subcortical white matter of the cerebral hemispheres. Multiple hypointense sites in the cortex of the cerebral hemispheres, subcortical white matter and the brain stem of various sizes are also determined.

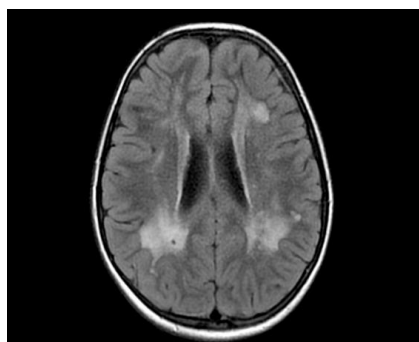


Рис. 2 а (Fig. 2 а).

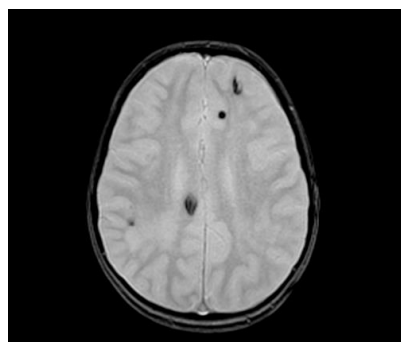


Рис. 2 б (Fig. 2 в).



Рис. 2 в (Fig. 2 с).

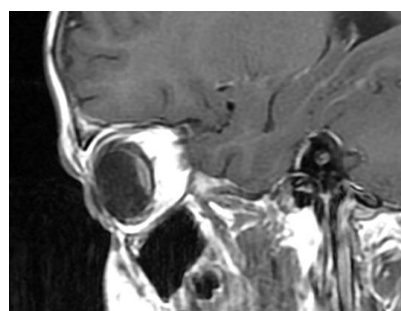


Рис. 2 г (Fig. 2 д).

Рис. 2. МРТ головного мозга.

а, б – Аксиальные T2-FLAIR и T2-ВИ. Диффузные изменения в белом веществе и гемorragии без динамики.

в, г – Аксиальное T2-ВИ и сагиттальное T1-ВИ после внутривенного введения контрастного препарата. Отмечается равномерное утолщение сетчатки (диск зрительного нерва), равномерно накапливающее контрастный препарат.

Fig. 2. MRI of brain.

а, б – Axial T2-FLAIR and T2* images. Diffuse changes in white matter and hemorrhages without dynamics.

с, d - A uniform thickening of retina (optic disk), evenly accumulating contrast medium, is detected.

ки. Объемных образований исследование не выявило (рис. 3).

Таким образом, у данного пациента определяется объемное плоское утолщение в области сетчатки правого глаза, гипоинтенсивное на T2-ВИ и равномерно гиперинтенсивное на T1-ВИ после введения контрастного препарата. Учитывая клиничко-анамнестические данные, можно считать, что такая МР-картина соответствует лейкоемическому поражению сетчатки [16].

Заключение.

Представленный клинический случай является примером изолированного ЦНС-рецидива у пациента с ОЛЛ. Использование МРТ на различных этапах заболевания позволяет объективизировать исходное состояние ЦНС и, в случае необходимости, корректировать терапию. МРТ с контрастом и использованием функциональных режимов является необходимой составляющей оценки токсических эффек-

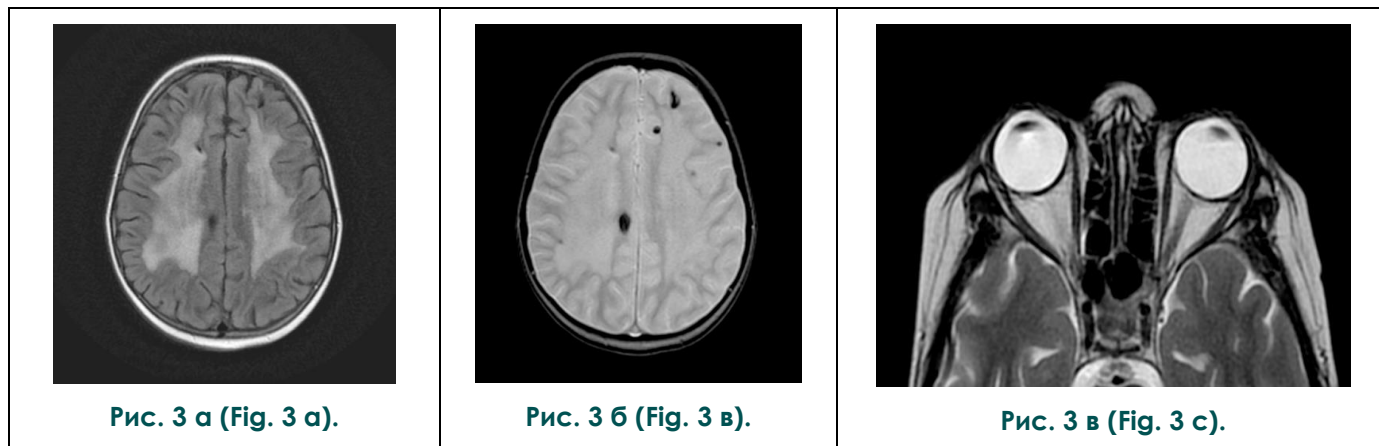


Рис. 3. а, б – МРТ головного мозга, аксиальные T2-FLAIR и T2-ВИ.

Диффузные изменения в белом веществе и геморрагии без динамики.

в – Объемных образований на уровне исследования не выявлено.

Fig. 3. а, б – MRI of brain. Axial T2-FLAIR and T2- images.

Diffuse changes in white matter and hemorrhages without dynamics.

в – No tumor are determined at the level of the study.

Помимо этого, у данного пациента были отмечены характерные изменения белого вещества после интратекального введения цитостатиков. Эти изменения представляют собой двустороннее симметричное диффузное поражение центрального, перивентрикулярного и субкортикального белого вещества головного мозга, гиперинтенсивное на T2-ВИ и FLAIR. Также у больного имеются МР-признаки внутримозговых кровоизлияний (разнокалиберные гипоинтенсивные участки на T2-ВИ) в различные отделы головного мозга. Данные изменения могут быть временными и подвергаться обратному развитию. Однако, в некоторых случаях, сохраняются на всю жизнь, как у данного пациента. Изменения в головном мозге (множественные участки постгеморрагических изменений в полушариях, мозжечке, подкорковых структурах, стволе мозга, обширные диффузные изменения в белом веществе) были выявлены у ребенка в периоде, предшествующем развитию нейролейкоза. После санации ликвора, ликвидации солидного лейкоемического очага в задней камере глаза изменения в веществе головного мозга сохраняются.

тов противоопухолевой терапии [17].

У этого больного, единственного из группы, был обнаружен нейролейкоз менее чем через 2 года после первого МРТ. Визуальные МР-феномены у данного пациента с ОЛЛ, осложненного развитием НЛ, диктуют необходимость изучения роли преморбидных патоморфологических изменений ЦНС в индукции НЛ.

Применение методов нейровизуализации при ОЛ не только способствует выявлению специфического поражения структур центральной нервной системы наравне с цитологическим исследованием цереброспинальной жидкости, но и позволяет визуализировать сопутствующие бессимптомные патологические процессы в области сканирования, которые в некоторых случаях могут повлиять на тактику дальнейшего ведения пациентов [18].

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Steliarova-Foucher E., Stiller C., Colombet M., Kaatsch P., Zanetti R., Peris-Bonet R. Registration of childhood cancer: Moving towards pan-European coverage? *European Journal of Cancer*. 2015; 9: 1064-79.
2. Синдром нейролейкоза. Электронный источник <http://www.blackpantera.ru/useful/health/sickness/36335/> (Дата обращения 05.05.2017).
3. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. Москва, 2015.
4. Barkovich A.J. *Pediatric neuroimaging*, 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 300.
5. Vasquez E., Lucaya J., Castellote A., Piqueras J., Sainz P., Olivé T. et al. Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis *RadioGraphics* 2002; 22: 1411-28.
6. Делягин В.М., Тихомирова Е.А., Демидова Ю.В., Горбылев П.М. Опухоли сердца у детей. *SonoAce-Ultrasound*. 2012; 24: 70-74.
7. Сметанина Н.С., Терещенко Г.В., Красильникова М.В., Гвоздев А.А., Ибрагимова Д.И., Митрофанова А.М., Лохматова М.Е., Новичкова Г.А. Оценка степени накопления железа у детей с трансфузионнозависимой β -талассемией. *Гем. и трансф.* 2016; 61 (1): 42-48.
8. Семочкин С.В., Лория С.С., Карачунский А.И., Тимаков А.М., Румянцев А.Г. Острый лимфобластный лейкоз у подростков и лиц молодого возраста: результаты терапии по протоколам ALL-BFM-90M И ALL-MB-91. *Вопр. гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2005; 4 (3-4): 25-31.
9. Rughjerg K., Olsen J. H. Long-term Risk of Hospitalization for Somatic Diseases in Survivors of Adolescent or Young Adult Cancer. *JAMA Oncol*. 2016; 2 (2): 193-200.
10. Смирнов Д.С., Спичак И.И., Шарипова М.Г., Жуковская Е.В. Химиоиндуцированные полинейропатии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. *Педиатрический вест-*

- ник Южного Урала*. 2015; 2: 66-69.
11. Stackelberg A., Karatchunsky A., Kudrjashova J., Miakova N., Belikova L., Rumiantzev A. et al. Toxicity, supportive care and costs of two chemotherapy protocols for treatment of childhood ALL in Russia - a report from the Children's Cancer study group. *European Journal of Cancer*. 1999; 35 (9): 1349-55.
12. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России и Белоруссии: стратегия Москва-Берлин. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2007; 6 (4): 13-21.
13. Chung E.M., Murphey M.D. Pediatric Orbit Tumors and Tumorlike Lesions: Osseous Lesions of the Orbit *RadioGraphics*, 2008; 28: 1193-1214.
14. Пономарева Н.И., Румянцева Ю.В., Фечина Л.Г., Алейникова О.В., Шамардина А.В., Горошкова М.Ю. и др. Профилактика нейролейкемии у больных острым лимфобластным лейкозом повышенного риска. *Онкогематология*. 2008; 4: 67-68.
15. Hinchey J., Chaves C., Appignani B., Breen J., Pao L., Wang A. et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 334: 494-500.
16. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of clinical neuropsychology*. 2000; 15 (7): 603-630.
17. Hudson M.M., Ehrhardt M.J., Bhakta N., Baassiri M., Eissa H., Chemaitilly W. et al. Approach for Classification and Severity-grading of Long-term and Late-onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2016; 26 (5): 1-9.
18. Готман Л.Н., Яцык Г.А., Гуттис М.К. Опыт применения магнитнорезонансной томографии в диагностике нейролейкоза. Электронный источник <http://healthblogfree.livejournal.com/262832.html> (Дата обращения 11.05.2017).

References:

1. Steliarova-Foucher E., Stiller C., Colombet M., Kaatsch P., Zanetti R., Peris-Bonet R. Registration of childhood cancer: Moving towards pan-European coverage? *European Journal of Cancer*. 2015; 9: 1064-79.
2. Syndrome of neuroleukemia. Electronic source <http://www.blackpantera.ru/useful/health/sickness/36335/>. (Date of circulation 05/05/2017) (in Russian).
3. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Moscow, 2015 (in Russian).
4. Barkovich A.J. *Pediatric neuroimaging*, 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 300.
5. Vasquez E., Lucaya J., Castellote A., Piqueras J., Sainz P., Olivé T. et al. Neuroimaging in Pediatric Leukemia and Lymphoma: Differential Diagnosis *RadioGraphics* 2002; 22: 1411-28.
6. Delyagin V.M., Tikhomirova E.A., Demidova Yu.V., Gorbylev P.M. Tumors of the heart in children. *SonoAce-Ultrasound*. 2012;

- 24: 70-74 (in Russian).
7. Smetanina N.S., Tereshchenko G.V., Krasilnikova M.V., Gvozdev A.A., Ibragimova D.I., Mitrofanova A.M., Lokhmatova M.E., Novichkova G.A. Evaluation of the degree of iron accumulation in children with transfusion-dependent β -thalassemia. *Hem. And transf.* 2016; 61.1: 42-48 (in Russian).
8. Semochkin S.V., Loria S.S., Karachunsky A.I., Timakov A.M., Rumyantsev A.G. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents according to ALL-BFM-90M И ALL-MB-91. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2005; 4 (3-4): 25-31 (in Russian).
9. Rughjerg K., Olsen J. H. Long-term Risk of Hospitalization for Somatic Diseases in Survivors of Adolescent or Young Adult Cancer. *JAMA Oncol*. 2016; 2 (2): 193-200.
10. Smirnov D.S., Spichak I.I., Sharipova M.G., Zhukovskaya E.V. Chemioinductive polyneuropathies in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric bulletin of the South Ural*. 2015; 2: 66-69 (in Russian).
11. Stackelberg A., Karatchunsky A., Kudrjashova J., Miakova

- N., Belikova L., Rumiantzev A. et al. Toxicity, supportive care and costs of two chemotherapy protocols for treatment of childhood ALL in Russia - a report from the Children's Cancer study group. *European Journal of Cancer*. 1999; 35 (9): 1349-55.
12. Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I. Therapy optimization of acute lymphoblastic leukemia in children in Russia and Belarus: strategy Moscow-Berlin. *Pediatric Hematology/ Oncology and Immunopathology*. 2007; 6 (4): 13-21 (in Russian).
13. Chung E.M., Murphey M.D., Specht C.S., Cube R., Smirniotopoulos J.G. Pediatric Orbit Tumors and Tumorlike Lesions: Osseous Lesions of the Orbit. *RadioGraphics*, 2008; 28:1193–1214.
14. Ponomareva N.I., Rumyantseva Yu.V., Fechina L.G., Aleynikova O.V., Shamardina A.V., Gorshkova M.Yu. et al. Prevention of neuroleukemia in patients with acute lymphoblastic leukemia of advanced group of risk. *Oncohematology*. 2008; 4: 67-68 (in Russian).
15. Hinchey J., Chaves C., Appignani B., Breen J., Pao L., Wang A. et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996; 334:494–500.
16. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Archives of clinical neuropsychology*. 2000; 15 (7): 603-630.
17. Hudson M.M., Ehrhardt M.J., Bhakta N., Baassiri M., Eissa H., Chemaitilly W. et al. Approach for Classification and Severity-grading of Long-term and Late-onset Health Events among Childhood Cancer Survivors in the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2016; 26 (5): 1-9.
18. Gotman L.N., Yatsyk G.A., Gittis M.K. Experience in the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of neuroleukemia. *Electronic source* <http://healthblogfree.livejournal.com/262832.html> (Date of circulation 11.05.2017) (in Russian).