

# ПРИМЕНЕНИЕ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ / КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ХИМИОТЕРАПИЮ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ / ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛИМФОМАМИ

Гаврилина О. А.<sup>\*</sup>, Троицкая В. В., Басхаева Г. А., Лукьянова И. А., Зарубина К. И., Паровичникова Е. Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** В настоящее время не разработаны рекомендации по применению позитронно-эмиссионной томографии / компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) для оценки ответа на химиотерапию у больных острыми лимфобластными лейкозами / лимфобластными лимфомами (ОЛЛ/ЛБЛ).

**Цель** исследования: изучить способность опухолевых клеток накапливать радиофармпрепарат при ПЭТ/КТ у больных ОЛЛ/ЛБЛ и оценить прогностическое значение результатов ПЭТ/КТ, выполненной после завершения консолидирующей терапии с/без трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) у больных с Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ, которым проводилась терапия по протоколам Российской исследовательской группы ОЛЛ-2009/ОЛЛ-2016.

**Материалы и методы.** Выполнено ПЭТ/КТ у 3 больных различными вариантами впервые выявленного ОЛЛ до начала терапии и после окончания индукционной терапии. У 10 больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ выполнено ПЭТ исследование после окончания консолидации по протоколу ОЛЛ-2009/ОЛЛ-2016.

**Результаты.** Проанализированы результаты ПЭТ/КТ у 3 больных с различными вариантами впервые диагностированных ОЛЛ/ЛБЛ. У всех больных выявлена метаболическая активность <sup>18</sup>F-ФДГ во всех морфологически и иммуногистохимически (иммунофенотипически) подтвержденных очагах поражения. Анализ результатов ПЭТ/КТ у 10 больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ после завершения консолидирующей терапии с/без ауто-ТГСК показал, что у всех достигнута ПЭТ-негативная ремиссия заболевания. При медиане наблюдения 20,5 месяцев (от 15 до 44 месяцев) только у одного из 10 больных через 10 месяцев после достижения ремиссии был установлен изолированный нейрорецидив. У остальных 9 больных при медиане безрецидивной выживаемости 19 месяцев (от 14 до 43 месяцев) сохраняется полная клинико-гематологическая ремиссия.

**Заключение.** Специфические медуллярные и экстрамедуллярные очаги поражения при ОЛЛ/ЛБЛ способны накапливать <sup>18</sup>F-ФДГ при ПЭТ, что позволяет использовать метод для оценки полноты ремиссии при экстрамедуллярных очагах поражения. Не изучено значение ПЭТ/КТ при вовлечении центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, лимфобластная лимфома, позитронно-эмиссионная томография, взрослые

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Гаврилина О.А., Троицкая В.В., Басхаева Г.А., Лукьянова И.А., Зарубина К.И., Паровичникова Е.Н. Применение позитронно-эмиссионной томографии / компьютерной томографии для оценки ответа на химиотерапию у больных острыми лимфобластными лейкозами / лимфобластными лимфомами. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(2): 138–149. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-138-149>

# APPLICATION OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY / COMPUTER TOMOGRAPHY FOR EVALUATING THE RESPONSE TO CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA / LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA

Gavrilina O. A.\*, Troitskaya V. V., Baskhaeva G. A., Lukyanova I. A., Zarubina K. I., Parovichnikova E. N.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Introduction.** No recommendations are currently available on the use of positron emission tomography / computer tomography (PET/CT) for evaluating the response to chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukaemia / lymphoblastic lymphoma (ALL/LBL).

**Aim.** The aim of this research was to study the ability of tumour cells to accumulate radiopharmaceuticals during PET/CT in patients with ALL/LBL, as well as to evaluate the prognostic value of PET/CT results performed after completion of consolidation therapy with/without autologous hematopoietic blood stem cell transplantation (auto-HSCT) in patients with Ph-negative ALL/LBL who underwent therapy according to the protocols of a Russian research group ALL-2009/ALL-2016.

**Materials and methods.** PET/CT was performed in 3 patients with various variants of a newly diagnosed ALL before the onset of therapy and after the completion of induction therapy. In 10 patients with Ph-negative ALL/LBL, a PET study was performed after consolidation had been completed according to the ALL-2009/ALL-2016 protocol.

**Results.** The results of PET/CT in 3 patients with different variants of newly detected ALL/LBL were analysed. All patients showed a metabolic activity of 18F-FDG in all morphologically and immunohistochemically (immunophenotypically) confirmed lesions. An analysis of the PET/CT results in 10 patients with Ph-negative ALL/LBL after completion of consolidation therapy with/without auto-HSCT showed that all patients had achieved a PET-negative disease remission. With a median follow-up of 20.5 months (from 15 to 44 months), only one out of 10 patients demonstrated isolated neurorecurrence 10 months after achieving remission. The remaining 9 patients, under a median relapse-free survival rate of 19 months (from 14 to 43 months), demonstrated complete clinical and hematological remission.

**Conclusion.** Specific medullary and extramedullary lesions in ALL/LBL are capable of accumulating 18F-FDG in PET, which allows the method under study to be used for evaluating the completeness of remission in extramedullary lesions. The prognostic feasibility of PET/CT under the involvement of the central nervous system remains to be studied.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukaemia; lymphoblastic lymphoma; positron emission tomography; adults

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**Financial disclosure:** the study had no sponsorship.

**For citation:** Gavrilina O.A., Troitskaya V.V., Baskhaeva G.A., Lukyanova I.A., Zarubina K.I., Parovichnikova E.N. Application of positron emission tomography / computer tomography for evaluating the response to chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia / lymphoblastic lymphoma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2019; 64(2):138–149 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-138-149>

## Введение

Лимфобластные лимфомы (ЛБЛ) являются редкими и агрессивно протекающими формами неходжкинских лимфом [1]. Субстрат опухоли представлен лимфобластами Т-клеточной или В-клеточной дифференцировки, в связи с этим в классификации опухолей гемопоэтической ткани

ВОЗ с 2008 г. эта группа заболеваний объединена с острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ) [2]. Эти заболевания характеризуются экстрамедуллярным опухолевым ростом при отсутствии вовлечения костного мозга, или наличием бластных клеток в миелограмме менее 25 % [2].

Эпидемиологических данных о заболеваемости ЛБЛ нет, что, вероятнее всего, связано с редкостью данного заболевания. Среди неходжкинских лимфом ЛБЛ составляют лишь 1–2 % [2]. По данным популяционного регистра Швеции [3], с 2000 по 2009 г. было зарегистрировано лишь 39 новых случаев ЛБЛ. В отличие от ОЛЛ, при которых соотношение В-клеточных вариантов заболевания к Т-клеточным составляет 80 и 20 % соответственно, при ЛБЛ это соотношение является обратным. При этом отношение Т-ЛБЛ к В-ЛБЛ может достигать 9:1 [4]. ЛБЛ чаще диагностируются у детей подросткового возраста и молодых взрослых, причем чаще у мужчин, соотношение мужчин к женщинам составляет 2:1 [5].

Для ЛБЛ наиболее типичной локализацией опухолевого поражения являются органы средостения, вовлечение которых встречается при ЛБЛ в 75 % случаев. Также могут быть вовлечены лимфатические узлы всех локализаций, кожа, кости, центральная нервная система (ЦНС), почки, желудочно-кишечный тракт и яичники/яички [6].

Для диагностики первичной распространенности при ЛБЛ, так же как при других неходжкинских лимфомах, применяются такие методы диагностики, как исследование костного мозга, спинномозговой жидкости, компьютерная томография (КТ) головного мозга, органов грудной клетки и брюшной полости. Для уточнения поражения позвоночника, черепа, головного мозга или сердца применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) [6]. В последние годы все большую распространенность приобретает такой метод диагностики, как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-флуордезоксиглюкозой при ЛБЛ. ПЭТ/КТ — это радионуклидный томографический метод исследования, основанный на регистрации  $\gamma$ -квантов при аннигиляции (контакте позитрона радионуклида с электронами тканей человека). ПЭТ позволяет измерить выброс меченых метаболитически активных химических веществ, введенных в кровеносное русло. Позитронные бета-лучи, исходящие от введенного радиоизотопа, воздействуют на живые клетки, вызывая эмиссию (освобождение, испускание) электронов. Позитроны, взаимодействуя с освободившимися электронами, образуют пару, которая начинает продуцировать гамма-кванты в виде двух фотонов. Это излучение регистрируется высокочувствительным КТ сканером. Отсюда и название метода — позитронно-эмиссионная томография, двухфотонная томография. Суть использования данного метода в онкологии состоит в том, что опухолевые клетки в большей степени поглощают бета-лучи, значит эмиссия электронов идет активнее, больше образуется протонно-электронных пар, от них больше выделяется фотонов гамма-излучения. В результате в зоне опухоли свечение будет большей интенсивности, и она будет четко отображаться на снимке томографа [7]. ПЭТ дает возможность

не только выявить очаг и распространенность поражения при опухолях, но и с учетом разницы поглощения различными опухолями радиоизотопов можно судить об ее агрессивности. Таким образом, исследование ПЭТ/КТ позволяет за одно исследование максимально определить распространенность процесса и оценить агрессивность опухоли. Кроме того, исследование ПЭТ после лечения позволяет оценить полноту противоопухолевого ответа, что в настоящее время активно применяется при стадировании лимфомы Ходжкина и некоторых типов неходжкинских лимфом [8].

По данным современных рекомендаций [9], при диагностике ОЛЛ/ЛБЛ ПЭТ/КТ следует применять лишь при подозрении на распространенность процесса. Нет рекомендаций о применении ПЭТ/КТ для оценки результатов терапии ОЛЛ/ЛБЛ [9]. Для оценки ответа после химиотерапии применяют критерии В.Д. Cheson. и соавт. [10]. Согласно этим критериям, полная ремиссия может быть подтверждена у больных, у которых отмечается полная регрессия всех экстрамедуллярных поражений, или размеры остаточного образования исходно пораженных лимфатических узлов не превышают 1,5 см в диаметре, или отмечается сокращение размеров образования более чем на 75 % от исходного (табл. 1). В пересмотре критериев ответа при злокачественных лимфомах [10], выполненном в 2007 г., включаются результаты ПЭТ/КТ как критерии ответа на химиотерапию для тех больных, у которых ПЭТ/КТ была выполнена до начала терапии и отмечалось накопление радионуклидного фармпрепарата.

Таким образом, в настоящее время остается неясным, насколько пересмотренные с учетом результатов ПЭТ/КТ критерии В.Д. Cheson и соавт. [10] применимы для оценки результатов терапии у больных ЛБЛ. Целесообразность применения ПЭТ/КТ у этой категории больных определяется тем, насколько интенсивно опухолевые клетки ЛБЛ/ОЛЛ способны накапливать тот или иной радионуклидный фармпрепарат. Работ, в которых изучена активность накопления радионуклидных фармпрепаратов опухолевыми клетками ЛБЛ при ПЭТ/КТ исследовании, опубликовано немного. Крупных исследований с большой когортой таких больных нет, и, в основном, встречаются описания отдельных клинических случаев. Корейские авторы [11] опубликовали результаты исследования, в которое были включены с 2000 по 2009 г. 9 больных (8 мужчин, 1 женщина, медиана возраста  $30 \pm 8,3$  года) с подтвержденным диагнозом Т-ЛБЛ. У 8 из 9 больных исходно было верифицировано вовлечение костного мозга. Медиана индекса пролиферативной активности, по данным иммуногистохимического исследования, в биоптате опухоли составила 55 % (колебался от 30 до 90 %). Всем больным до начала химиотерапии была выполнена с 18-флуордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) ПЭТ/КТ, по данным которой у всех больных было вы-

**Таблица 1.** Критерии ответа для злокачественных лимфом (адаптировано из [10])  
**Table 1.** Response criteria for malignant lymphoma (adapted from [10])

Полнота ответа Completeness of response	Определение Definition	Экстрамедуллярные очаги поражения Extramedullary lesions	Селезенка, печень Spleen, liver	Костный мозг Bone marrow
<b>Полная ремиссия</b> Complete remission	<b>Отсутствие всех проявлений заболевания</b> No disease manifestations	<b>Нормализация размеров по данным КТ (менее 1,5 см в большем диаметре, если до терапии они были более 1,5 см)</b> Size normalisation according to CT data (less than 1.5 cm in larger diameter, if they were more than 1.5 cm before therapy)	<b>Не пальпируется, отсутствуют узлы</b> Not palpable, missing nodes	<b>Отсутствие инфильтрации или небольшая инфильтрация, но при ИГХ негативные клетки</b> No infiltration, or slight infiltration, but negative cells during IHC
<b>Частичная ремиссия</b> Partial remission	<b>Регрессия выявляемых признаков заболевания и отсутствие новых очагов поражения</b> Regression of detected signs of the disease and the absence of new lesions	<b>Сокращение более чем на 50 % площади образований, отсутствие увеличения образований</b> Reduction of more than 50 % of the mass area, no increase in masses	<b>Сокращение более чем на 50 % очагов (в наибольшем диаметре), отсутствие увеличения размеров печени и селезенки</b> Reduction of more than 50 % of lesions (in the largest diameter), no increase in the liver and spleen size	<b>Может определяться, если по другим критериям достигнута ПР</b> Can be determined if CR is achieved according to the other criteria
<b>Стабилизация заболевания</b> Disease stabilisation	<b>Отсутствие признаков ПР, ЧР или прогрессии заболевания</b> No signs of CR, PR, or disease progression	<b>Сохраняются очаги, выявленные до начала заболевания. Но отсутствуют новые очаги поражения</b> Lesions remain identified before the beginning of the disease. No new lesions		
<b>Прогрессия заболевания</b> Disease progression	<b>Появление новых очагов поражения или увеличение размеров выявленных ранее очагов поражения</b> New lesion appearance or an increase in the size of previously detected lesions	<b>Появление новых очагов поражения более 1,5 см, увеличение более чем на 50 % площади ранее выявленных очагов поражения</b> The appearance of new lesions of more than 1.5 cm, an increase of more than 50 % in the area of previously identified lesions	<b>Увеличение очагов более чем на 50 %</b> An increase in lesions by more than 50 %	<b>Появление признаков поражения при отсутствии поражения до терапии</b> The appearance of signs of damage in the absence of damage before therapy

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, ПР — полная ремиссия, ЧР — частичная ремиссия.  
 Abbreviations: CT — computer tomography, IHC — immunohistochemical study, CR — complete remission, PR — partial remission.

явлено накопление фармпрепарата в подтвержденных другими методами исследования (патоморфологические исследования, ультразвуковые исследования (УЗИ), КТ) очагах поражения, в том числе в костном мозге. Однако интенсивность накопления отличалась. Суммарная интенсивность накопления (SUV) составила  $6,4 \pm 3,3$  (3,7–12,2). Авторы [11] сделали заключение, что все очаги поражения при ЛБЛ/ОЛЛ могут накапливать 18-флуордезоксиглюкозу, и, таким образом, ПЭТ/КТ может быть использована для оценки ответа после терапии.

В настоящее время имеются 3 крупных исследования [12–14], в которых была оценена диагностическая и прогностическая значимость выполнения ПЭТ/КТ у больных ЛБЛ. Наиболее важное из них выполнено во Франции и Бельгии исследовательской группой

GRAALL-LYSA [12]. С 2004 по 2011 г. в исследование было включено 36 больных Т-ЛБЛ в возрасте от 18 до 59 лет. Одной из целей данного исследования являлась оценка прогностической значимости раннего ответа на терапию (после окончания индукционной химиотерапии), подтвержденного КТ и ПЭТ/КТ. Всем больным до начала терапии и после окончания индукции произведена 18F-ФДГ ПЭТ/КТ. У всех больных до начала терапии были выявлены ПЭТ-позитивные очаги поражения, однако интенсивность накопления фармпрепарата отличалась. Медиана суммарной интенсивности накопления фармпрепарата (SUV) до начала терапии составила 11,5 (4–29,95). После терапии медиана суммарной интенсивности накопления (SUV) была оценена у 27 больных, достигших полной ремиссии, и составила 1,99 (1–4,96). По окончании индукции



около 85 % больных имели ПЭТ-негативный статус и по шкале Deauville  $\leq 3$  [10].

Исследователями была проанализирована прогностическая значимость таких показателей, как максимальная интенсивность накопления фармпрепарата до начала терапии, разница между максимальной интенсивностью накопления исходно и после окончания индукционной терапии и ПЭТ-негативный статус согласно шкале оценки Deauville (1–3 против 4–5) [12]. Была продемонстрирована прогностическая значимость показателя суммарной интенсивности накопления до начала химиотерапии более 8,76. В группе больных с исходной SUV более 8,76 общая и бессобытийная выживаемость была лучше, чем в группе больных с SUV менее или равной 8,76 (80,4 против 31,6 % ( $p = 0,013$ ) и 83,7 против 35 % ( $p = 0,028$ ) соответственно). При этом ПЭТ-негативный статус после индукционной терапии, подтвержденный согласно шкале Deauville [10], не имел прогностической значимости для оценки 3-летней выживаемости (3-летняя общая и бессобытийная выживаемость составили 62,9 против 57,1 % ( $p = 0,617$ ) и 67,9 против 83,3 % ( $p = 0,582$ ) соответственно) [12].

Немецкой исследовательской группой GMALL были представлены результаты [13] лечения 45 больных Т-ЛБЛ. Результаты терапии оценивали после окончания консолидации-I методом КТ, а больным, достигшим частичной или полной неподтвержденной ремиссии, выполняли ПЭТ. Было показано, что у всех больных с полной неподтвержденной ремиссией, по данным ПЭТ/КТ, не получено данных за наличие «активной» опухолевой ткани (21 больной), а у 10 из 22 больных с частичной ремиссией был подтвержден ПЭТ-позитивный статус. Таким образом, исследователями был сформулирован вывод о том, что при частичной ремиссии по данным КТ ПЭТ/КТ помогает выделить группу больных, нуждающихся в смене тактики терапии [13].

По результатам ретроспективного анализа Шведского регистра лимфом [14] было показано, что данные ПЭТ/КТ исследований у 39 больных, выполненных после окончания индукции ремиссии у больных Т-ЛБЛ, не имели прогностического значения. Кроме того, 7 (54 %) из 13 больных был констатирован рецидив заболевания, хотя после индукции у них была подтверждена ПЭТ-негативная ремиссия. Но при обсуждении полученных результатов исследователи предположили, что различные режимы химиотерапии, использованные у больных, стали более важным фактором прогноза, нежели результаты ПЭТ/КТ исследования [14].

Таким образом, в литературе мало исследований о значении ПЭТ/КТ в диагностике ЛБЛ и ОЛЛ с экстрамедуллярными поражениями, хотя эта проблема является актуальной. При ОЛЛ доказана прогностическая значимость исследований минимальной резидуальной болезни (МРБ) в костном мозге различными

исследовательскими группами [15–18]. Однако подобные исследования при экстрамедуллярных очагах поражения не разработаны к настоящему времени. Возможно, ПЭТ/КТ является более чувствительным методом подтверждения резидуальной опухолевой ткани в экстрамедуллярных очагах поражения, чем применяющиеся в настоящее время методы КТ, МРТ, УЗИ. В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнено пилотное исследование по изучению диагностической значимости ПЭТ/КТ в диагностике у больных с ЛБЛ и ОЛЛ.

**Целью исследования** было изучить способность опухолевыми клетками накапливать  $^{18}\text{F}$ -ФДГ радиофармпрепарат (РФП) при ПЭТ/КТ у больных ОЛЛ/ЛБЛ и оценить прогностическую значимость результатов ПЭТ/КТ, выполненной после завершения консолидирующей терапии с/без трансплантации аутологичных стволовых клеток крови (ауто-ТГСК) у больных с Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ, которым проводилась терапия по протоколам «ОЛЛ-2009» / «ОЛЛ-2016».

## Больные и методы

В первую часть исследования были включены 3 больных с различными типами ОЛЛ. Первый больной, мужчина 55 лет, которому был установлен диагноз «острый В-ОЛЛ (ВII, t(6;11))» в феврале 2017 г. Заболевание дебютировало с болей в пояснице и грудной клетке. Наблюдался у невролога, проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами без эффекта. В мае 2017 г. при МРТ позвоночника была выявлена патологическая инфильтрация всех грудных позвонков и ребер. По данным сцинтиграфии костей выявлена гиперфиксация радиофармпрепарата в черепе, позвонках, ребрах, ключицах, лопатках, тазовых и бедренных костях. Больной был направлен к онкологу с подозрением на первично метастатический рак. При обследовании в июне 2017 г. выполнена ПЭТ/КТ, при которой обнаружена специфическая инфильтрация практически всех костных структур, некоторые из них с очагами костной деструкции, с SUVmax 3,9. В миелограмме было выявлено 30 % бластных клеток, иммунофенотипически соответствовавших В-ОЛЛ (ВII с экспрессией CD56). При стандартном цитогенетическом исследовании (СЦИ) выявлена транслокация t(6;11). Больному в июне 2017 г. была начата химиотерапия согласно протоколу «ОЛЛ-2016».

Вторая больная, включенная в исследование — женщина 33 лет с подтвержденным диагнозом «Rh-позитивный В-ОЛЛ (ВII)». Заболевание у нее дебютировало в мае 2017 г. с оссалгического синдрома и повышения температуры тела до субфебрильных значений, по поводу чего наблюдалась у терапевта и невролога, проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами без эффекта. В октябре 2017 г. впервые были выявлены изменения в гемограмме: тромбоцитопения  $80 \times 10^9/\text{л}$ , нейтропения  $2,3 \times 10^9/\text{л}$ ,

и больная была направлена на консультацию к гематологу. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в миелограмме было выявлено 31,6 % бластных клеток, по данным иммунофенотипического исследования подтвержден ВП вариант ОЛЛ с коэкспрессией CD33+/CD13+. По данным СЦИ был получен нормальный кариотип 46XX [9]. Однако при исследовании *fluorescence in situ hybridization* (FISH) была выявлена t(9;22), и таким образом подтвержден Ph-позитивный вариант заболевания. По данным дополнительного обследования (УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов, КТ органов грудной клетки и головного мозга), экстрамедуллярных очагов поражения не выявлено. Больной выполнена ПЭТ/КТ. По данным ПЭТ/КТ отмечалось диффузное накопление радиофармпрепарата 18F-ФДГ всеми костными структурами с SUVmax 3,6, а экстрамедуллярные очаги поражения не выявлены. Больной в октябре 2017 г. была начата химиотерапия согласно протоколу «Ph+ ОЛЛ-2012m» [19].

Третья больная, включенная в исследование, — женщина 28 лет с диагностированным Т-ОЛЛ (ТIII, с реаранжировкой цепей альфа/дельта Т-клеточного рецептора). Заболевание дебютировало у нее в январе 2018 г. кашлем и увеличением шейных лимфатических узлов. Проводилась антибактериальная терапия без эффекта. Отмечалось дальнейшее увеличение лимфатических узлов, появились одышка и субфебрильная температура тела. В феврале 2018 г. при рентгенографии органов грудной клетки было выявлено объемное образование средостения, подтвержденное данными КТ органов грудной клетки, при которой выявлено объемное образование средостения до 15 см в диаметре, правосторонний гидроторакс, ограниченные пневмофиброзные изменения в правом легком. Больная была направлена на обследование в онкологический диспансер, где после выполнения биопсии надключичного лимфатического узла по данным гистологического и иммуногистохимического исследований была диагностирована Т-ЛБЛ, и больная была направлена в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где при обследовании в марте 2018 г. в миелограмме было выявлено 70 % бластных клеток. По данным иммунофенотипирования, бластная популяция соответствовала ТIII ОЛЛ с коэкспрессией CD10+. При СЦИ в 77 % митозов выявлена транслокация TCR A/D/14q11 (из них 20 % с трисомией по локусу гена TCR A/D/14q11). При УЗИ обнаружена генерализованная лимфаденопатия, увеличение размеров яичников с двух сторон, что подтверждено данными МРТ, на основании чего заподозрено опухолевое вовлечение яичников. При ПЭТ/КТ исследовании была выявлена метаболическая активность в левых отделах ротоглотки, лимфоузлах шеи, в лимфоидном конгломерате в средостении, в аксиллярных лимфатических узлах справа, по ходу костальной плевры правого легкого, в обеих почках и обоих яич-

никах, в забрюшинных лимфатических узлах, а также обнаружена диффузная гиперфиксация 18F-ФДГ в костях на всем уровне исследования. SUVmax составила 3,7–6,27.

Для решения задач второй части цели исследования выполнен ретроспективный анализ результатов лечения больных ОЛЛ/ЛБЛ с вовлечением экстрамедуллярных очагов, которым по окончании консолидации ± ауто-ТГСК была выполнена ПЭТ/КТ. Всем больным была проведена терапия по протоколам Российской научно-исследовательской группы по изучению ОЛЛ «ОЛЛ-2009» или «ОЛЛ-2016» [19]. В исследование включены 10 больных: медиана возраста составила 28 лет (19–59 лет), 7 мужчин и 3 женщины, у 7 (70 %) больных был вариант ТIII ОЛЛ, у 1 (10 %) — ТII вариант, у 1 (10 %) — TIV вариант и 1 (10 %) — ВП вариант ОЛЛ. У 8 (80 %) больных диагностировано массивное поражение средостения исходно, у 1 больного — генерализованная лимфаденопатия и у 1 — вовлечение почек и яичников. ОЛЛ диагностирован у 4 (40 %) больных, остальные 6 больных, учитывая отсутствие вовлечения костного мозга, были расценены как ЛБЛ. Нейролейкемия исходно не была подтверждена ни у одного больного. У всех, кроме одного больного, отмечалось увеличение активности сывороточной лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в дебюте заболевания. У всех больных по окончании индукции ремиссии по протоколам «ОЛЛ-2009»/«ОЛЛ-2016» подтверждена клинико-гематологическая ремиссия согласно критериям полной ремиссии В.Д. Cheson и соавт. [10]. Ауто-ТГСК после консолидации по протоколам «ОЛЛ-2009»/«ОЛЛ-2016» выполнена 5 (50 %) больным. Основные клинико-лабораторные характеристики больных представлены в таблице 2.

## Результаты

В первой части исследования у всех трех больных при ПЭТ/КТ выявлена метаболическая активность 18F-ФДГ во всех морфологически и иммуногистохимически (иммунофенотипически) подтвержденных очагах, что свидетельствует о возможности использовать ПЭТ/КТ в комплексе диагностических исследований при ОЛЛ/ЛБЛ. Кроме того, в третьем случае при помощи ПЭТ/КТ удалось выявить специфическое вовлечение яичников и почек. После обнаружения поражения при ПЭТ/КТ было выполнено УЗИ почек и яичников, при котором также подтверждено их опухолевое вовлечение. Ни у одного из этих больных не была диагностирована нейролейкемия, поэтому судить о показаниях ПЭТ/КТ в диагностике опухолевого поражения ЦНС нет возможности. Данные исследований представлены на рисунке 1.

Всем этим больным после окончания программы индукции ремиссии (70-й день по протоколу «ОЛЛ-2016» или «Ph+ОЛЛ-2012m») [19] было выполнено повторное ПЭТ/КТ исследование, по данным которого

**Таблица 2.** Клинико-лабораторная характеристика больных ОЛЛ/ЛБЛ с экстрамедуллярным вовлечением, которым выполнена ПЭТ/КТ после окончания консолидации по протоколам «ОЛЛ-2009»/«ОЛЛ-2016»**Table 2.** Clinical and laboratory characteristics of ALL/LBL patients with extramedullary involvement who underwent PET/CT after consolidation according to the ALL-2009/ALL-2016 protocols

Тип ОЛЛ/ ЛБЛ ALL/LBL type	Возраст Age	Пол Sex	Экстрамедуллярное поражение Extramedullary lesion	КМ BM	ЦНС CNS	ЛДГ LDH	Ауто-ТГСК Auto-TGSC	ПЭТ статус после консолидации PET status after consolidation	ЛТ RT	БРВ RFS
<b>ТIII ЛБЛ</b> TIII LBL	26	Ж F	<b>Средостение</b> Mediastinum	Нет No	Нет No	↑	Да Yes	<b>Негативный</b> negative	Да Yes	24+
<b>ТII ОЛЛ</b> TII ALL	20	М M	<b>Средостение</b> Mediastinum	Да Yes	Нет No	↑	Да Yes	<b>Негативный</b> negative	Нет No	23+
<b>ТIII ЛБЛ</b> TIII LBL	19	М M	<b>Средостение</b> Mediastinum	Нет No	Нет No	↑	Да Yes	<b>Негативный</b> negative	Да Yes	14+
<b>ТIII ЛБЛ</b> TIII LBL	29	Ж F	<b>Средостение</b> Mediastinum	Нет No	Нет No	↑	Да Yes	<b>Негативный</b> negative	Нет No	17+
<b>ТIII ЛБЛ</b> TIII LBL	38	М M	<b>Средостение</b> Mediastinum	Нет No	Нет No	↑	Нет No	<b>Негативный</b> negative	Да Yes	19+
<b>ВII ОЛЛ</b> BII ALL	27	Ж F	<b>Яичники и почки</b> Ovaries and kidneys	Да Yes	Нет No	↑	Нет No	<b>Негативный</b> negative	Нет No	18+
<b>ТIV ЛБЛ</b> TIV LBL	45	М M	<b>Средостение</b> Mediastinum	Нет No	Нет No	↑	Нет No	<b>Негативный</b> negative	Нет No	17+
<b>ТIII ОЛЛ</b> TIII ALL	59	М M	<b>Лимфатические узлы</b> Lymph nodes	Да Yes	Нет No	норма	Нет No	<b>Негативный</b> negative	Нет No	19+
<b>ТIII ЛБЛ</b> TIII LBL	32	М M	<b>Средостение</b> Mediastinum	Нет No	Нет No	↑	Да Yes	<b>Негативный</b> negative	Да Yes	10 (ЦНС рецидив) (CNS relapse)
<b>ТIII ОЛЛ</b> TIII ALL	26	М	<b>Средостение</b> Mediastinum	Да Yes	Нет No	↑	Нет No	<b>Негативный</b> negative	Нет No	43+

Сокращения: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз, ЛБЛ — лимфобластная лимфома, М — мужчина, Ж — женщина, КМ — костный мозг, КТ — компьютерная томография, ЦНС — центральная нервная система, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ауто-ТГСК — трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток крови, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ЛТ — лучевая терапия, БРВ — безрецидивная выживаемость. ↑ — повышенный уровень, БРВ+ — не было рецидива.

Abbreviations: ALL — acute lymphoblastic leukemia, LBL — lymphoblastic lymphoma, M — man, F — female, BM — bone marrow, CT — computer tomography, CNS — central nervous system, LDH — lactate dehydrogenase, auto-HSCT — autologous stem hematopoietic cell transplantation, PET — positron emission tomography, RT — radiation therapy, RFS — relapse-free survival. ↑ — elevated level, RFS+ — no relapse.

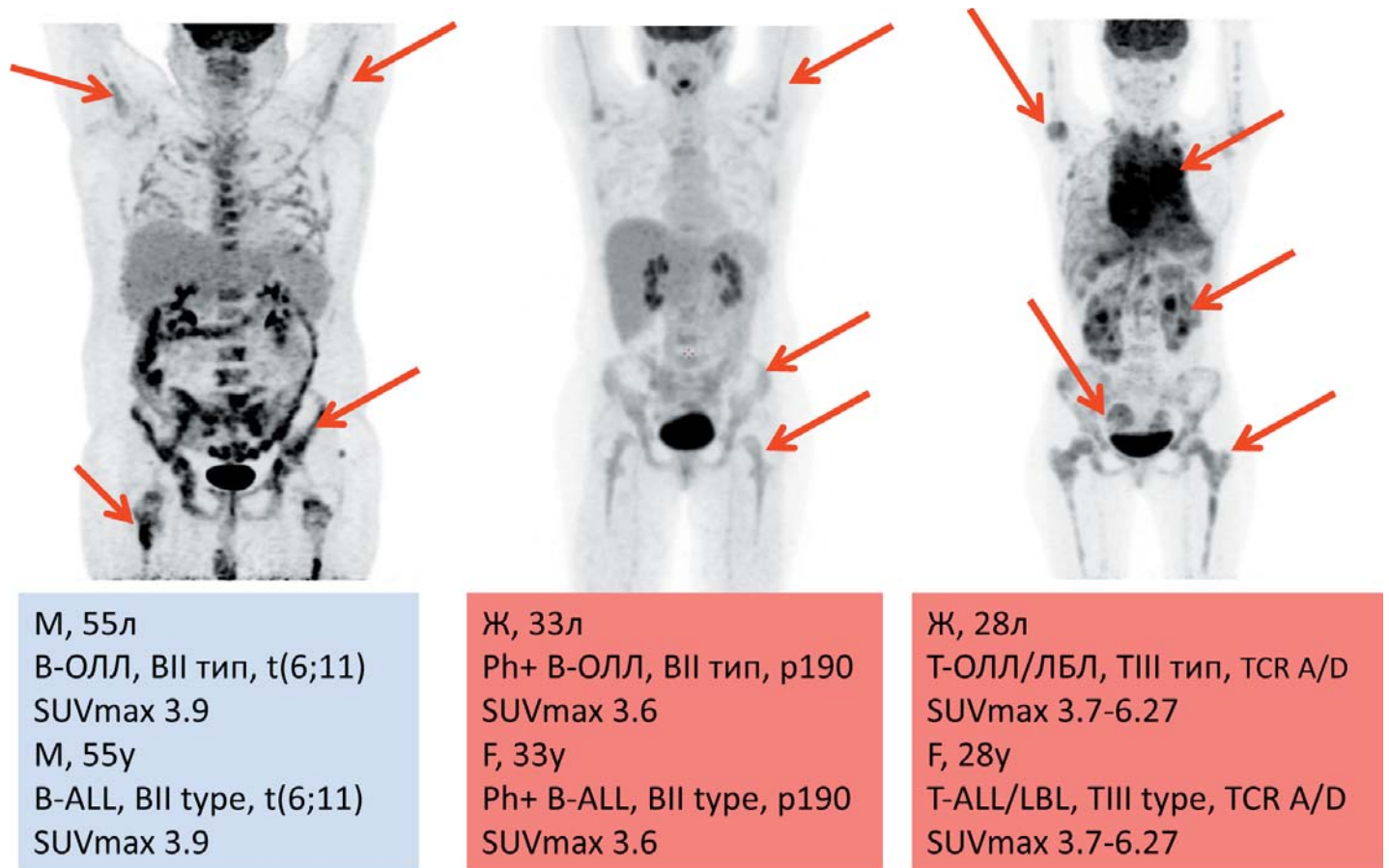
метаболическая активность в ранее выявляемых или новых очагах не выявлена. Результаты ПЭТ/КТ были сопоставлены с рутинным (патоморфологические исследования, КТ, УЗИ, МРТ) обследованием в контрольные точки согласно протоколам ОЛЛ-2016 и Ph+ОЛЛ-2012m [19], по данным которого у всех больных была подтверждена клинико-гематологическая ремиссия ОЛЛ. У больной Ж, 28 лет, с массивным поражением средостения, вовлечением почек и яичников подтверждена ремиссия согласно критериям В. D. Cheson и соавт. [10], при выполнении КТ органов грудной клетки и МРТ органов брюшинного пространства и малого таза. Всем больным выполнено исследование минимальной резидуальной болезни (МРБ) методом иммунофенотипирования, данных за персистенцию МРБ не получено. При СЦИ и FISH исследованиях изменения кариотипа не обнаружены. Однако у больной с Ph-позитивным ОЛЛ, по данным молекулярного исследования, подтверждена персистенция транскрипта p190 0,025 %.

Таким образом, результаты контрольного обследования (цитологические, иммунофенотипические, цитогенетические исследования костного мозга и инструмен-

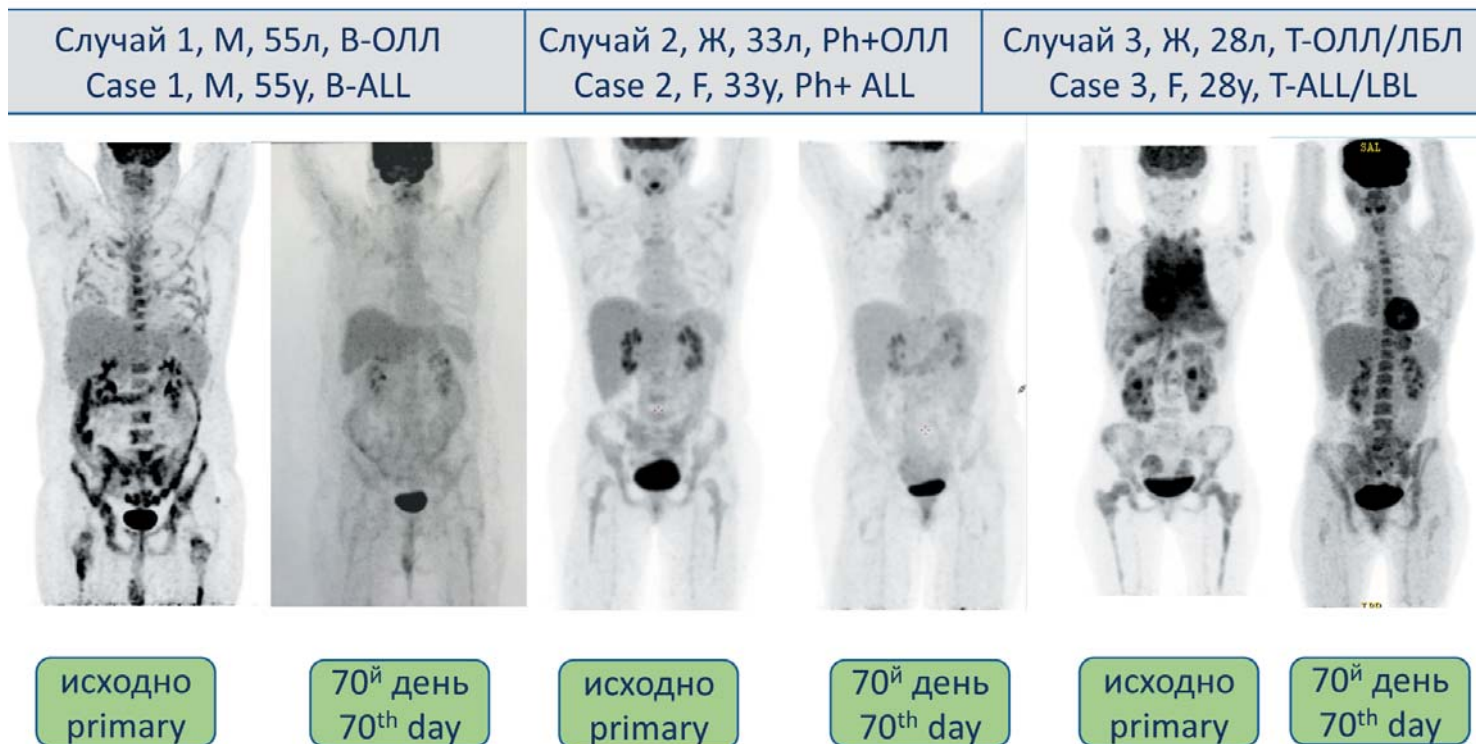
тальные методы КТ и УЗИ) сопоставимы с результатами ПЭТ/КТ (рис. 2). Однако персистенция МРБ, по данным молекулярного исследования транскрипта BCR-ABL, была выявлена у больной Ph-позитивным ОЛЛ при отсутствии признаков метаболической активности ФДГ в костях по данным ПЭТ, что свидетельствует о том, что молекулярное исследование необходимо выполнять больным даже при ПЭТ-негативном статусе, так как молекулярный метод является наиболее чувствительным (чувствительность  $1 \times 10^{-4}$  — обнаружение 1 опухолевой клетки на 10 000 исследуемых).

Все описанные больные на момент публикации находятся в полной ремиссии, сроки наблюдения составили 24 месяца, 21 месяц и 13 месяцев соответственно. Больной с Ph-позитивным ОЛЛ была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга от неродственного полностью совместимого донора в июле 2018 г., остальные двое больных с Ph-негативным ОЛЛ получают поддерживающую терапию по протоколу «ОЛЛ-2016».





**Рисунок 1.** ПЭТ/КТ у больных с впервые выявленным ОЛЛ/ЛБЛ  
**Figure 1.** PET/CT in patients with newly diagnosed ALL/LBL



**Рисунок 2.** ПЭТ/КТ у больных с ОЛЛ/ЛБЛ в дебюте заболевания и после окончания индукционной терапии по протоколу ОЛЛ-2016/Ph+ОЛЛ-2012  
**Figure 2.** PET/CT in patients with ALL/LBL at the onset of the disease and after completion of induction therapy according to the ALL-2016/Ph+ALL-2012 protocol



По результатам второй части исследования, у 10 больных ОЛЛ/ЛБЛ, включенных в исследование, после окончания консолидации (консолидации ± ауто-ТГСК) по протоколу «ОЛЛ-2009»/«ОЛЛ-2016» подтверждена ПЭТ-негативная ремиссия заболевания. 4 (40 %) больным после этого этапа перед поддерживающей терапией выполнена лучевая терапия на область остаточного образования средостения, лучевая терапия проводилась всем больным при размерах остаточного образования более 3 см в наибольшем диаметре. При медиане наблюдения 20,5 месяцев (от 15 до 44 месяцев) только у одного из 10 больных через 10 месяцев после достижения ремиссии был зарегистрирован изолированный нейрорецидив. Остальные 9 больных остаются под наблюдением, у всех сохраняется ремиссия заболевания, медиана БРВ — 19 мес. (от 14 до 43 мес.).

## Обсуждение

Протоколы лечения ОЛЛ, применяемые в настоящее время, позволяют достичь достаточно высокой эффективности лечения [15–20]. По данным, представленным Российской научно-исследовательской группой по изучению ОЛЛ, эффективность терапии по протоколу «ОЛЛ-2009» Т-ОЛЛ сопоставима с другими международными протоколами (GMALL, GIMEMA) [14]. Из 58 больных Т-ОЛЛ у 49 (84,5 %) в результате индукционной терапии была достигнута полная ремиссия. Рефрактерное течение заболевания было зарегистрировано в 5 (8,6 %) случаях, ранняя летальность — в 4 (6,9 %). 2-летняя общая выживаемость у больных Т-ОЛЛ составила 67,2 %, а БРВ — 76,2 %. Достоверных различий в эффективности терапии в зависимости от опухолевого вовлечения костного мозга (ОЛЛ против ЛБЛ) не было выявлено. У 30 % больных в исследовании была выполнена трансплантация стволовых клеток (12 больным — ауто-ТГСК и 3 из 49 больным, у которых достигнута ремиссия, трансплантация аллогенного костного мозга). Трансплантационная летальность после ауто-ТГСК не наблюдалась, случаев рецидивов заболевания не зарегистрировано. Среди 34 больных, которым продолжена поддерживающая терапия после окончания курсов консолидации по протоколу, было зарегистрировано 6 случаев рецидива. Все рецидивы были ранние, возникли на сроках от 2,5 до 20 месяцев (медиана 6,5 месяца). Однако различие в эффективности между группами больных, которым была выполнена ауто-ТГСК и которым продолжали химиотерапию, не может расценено как достоверное, так как авторами указано, что исследование не было рандомизированным, и селекция больных в группу ауто-ТГСК могла сыграть роль в эффективности [20].

При этом современные исследования направлены на поиск маркеров ответа на химиотерапию [15–20]. Доказана неблагоприятная прогностическая значи-

мость выявления МРБ после окончания индукции ремиссии в различных исследованиях [15–18]. Однако не существует методов выявления минимальных признаков болезни при вовлечении в опухолевый процесс экстрамедуллярных очагов у больных ОЛЛ. Кроме того, критерии достижения ремиссии при наличии исходного вовлечения в опухолевый процесс экстрамедуллярных очагов при ОЛЛ/ЛБЛ, как и при других лимфомах, базируются на таких суррогатных показателях, как размеры остаточных образований при отсутствии их полного регресса. Однако сохранение минимальной опухолевой популяции в остаточном образовании может не зависеть от его размера, и степень уменьшения его может не столь достоверно отражать скорость редукции опухоли. Поэтому, гипотетически, ПЭТ/КТ при наличии экстрамедуллярных очагов поражения при ОЛЛ/ЛБЛ может играть огромную роль в оценке полноты ремиссии, так как метаболическая активность РФП в остаточном образовании информативнее других инструментальных методик, применяемых для рутинной оценки ответа.

Выполненное исследование, несмотря на небольшую выборку, является одним из немногих, посвященных этой теме. Полученные результаты продемонстрировали, что все специфические очаги поражения при ОЛЛ, как медуллярные, так и экстрамедуллярные, способны накапливать 18F-ФДГ РФП. Полученные результаты могут послужить основанием для дальнейших исследований данного метода в оценке полноты ремиссии при экстрамедуллярных очагах поражения.

Исследование прогностической значимости ПЭТ/КТ показало, что его результаты сопоставимы с другими методами рутинной диагностики, используемыми для оценки ремиссии, однако не сопоставимы по чувствительности с молекулярными исследованиями. С учетом небольшой когорты и отсутствия в представленном исследовании больных, не достигших ПЭТ-негативного статуса на момент завершения консолидации, не получено достоверных данных о необходимости всем больным с ОЛЛ/ЛБЛ рутинно выполнять ПЭТ/КТ при доказанной клинко-гематологической ремиссии с помощью других лабораторных и инструментальных методов, которые в настоящее время рутинно применяются. На этот вопрос, возможно, смогут ответить последующие исследования.

В проведенном исследовании у всех больных после окончания консолидации по протоколам «ОЛЛ-2009»/«ОЛЛ2016» достигнута ПЭТ-негативная ремиссия, что также отражает высокую эффективность протокола у больных с Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Отсутствие рецидивов у больных с ПЭТ-негативным статусом подтверждает диагностическую значимость данного метода. Однако случай изолированного нейрорецидива у больного с ПЭТ-негативной ремиссией, при отсутствии исходного вовлечения оболочек спинного мозга, позволяет говорить об ограничении данного метода

диагностики поражения ЦНС при ОЛЛ. Возможно, для диагностики поражения ЦНС необходимо применение другого РФП.

Таким образом, исследование значения ПЭТ при ЛБЛ и ОЛЛ с экстрамедуллярными очагами поражения является актуальным. Возможно, дальнейшие исследования значения ПЭТ-диагностики при ОЛЛ позволят получить ответ на такие вопросы: как, в какие сроки

оптимально выполнять ПЭТ для оценки эффективности терапии, нужно ли всем больным с экстрамедуллярными очагами при ОЛЛ рутинно выполнять его, при каких размерах остаточного образования необходима лучевая терапия и имеет ли вообще значение размер остаточного образования для необходимости выполнения лучевой терапии, какой РФП оптимально применять при ОЛЛ/ЛБЛ.

## Литература

1. Portell C.A., Sweetenham J.W. Adult lymphoblastic lymphoma. *Cancer J.* 2012; 18: 432–8.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of tumors of haemopoietic tissues. France: IARC; 2008.
3. Ellin F., Jerkeman M., Hagberg H., Relander T. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults — a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Acta Oncol.* 2014; 53: 927–34.
4. Dores G.M., Devesa S.S., Curtis R.E., et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood.* 2010; 119: 34–43.
5. Sant M., Allemani C., Tereanu C., et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010; 116: 3724–34.
6. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an update review on biology, diagnosis, and treatment. *European journal of Haematology.* 2015; 96: 447–60.
7. Thompson C.J. Instrumentation. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:48–64.
8. Abdulqadhr G., Molin D., Astrum G., et al. Whole-body diffusion-weighted imaging compared with FDG-PET/CT in staging of lymphoma patients. *Acta Radiol.* 2011; 52(2): 173–80.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic leukemia. 2018.
10. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25(5): 579–86.
11. Park J.H., Pahn K., Kim S., et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of T-lymphoblastic lymphoma patients. *Oncology letters.* 2016; 12: 1620–22.
12. Becker S., Vermeulin T., Cottreau A-S., et al. Predictive value of 18F-FDG PET/CT in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma: post hoc analysis of results from the GRAALL-LYSA L03 trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017. DOI: 10.1007/s00259-017-3776-3
13. Gokbuget N., Wolf A., Stelljes M., et al. Favorable outcome in a large cohort of prospectively treated adult patients with T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) despite slowly evolving complete remission assessed by conventional radiography. *Blood.* 2014; 124: 370.
14. Ellin F., Jerkeman M., Hagberg H., Relander T. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults — a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Acta Oncol.* 2014; 53: 927–34.
15. Gokbuget N., Kneba M., Raff T., et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012; 120(9): 1868–76.
16. Beldjord K., Chevret S., Asnafi V., et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014; 123(24): 3739–49.

## References

1. Portell C.A., Sweetenham J.W. Adult lymphoblastic lymphoma. *Cancer J.* 2012; 18: 432–8.
2. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al. WHO Classification of tumors of haemopoietic tissues. France: IARC; 2008.
3. Ellin F., Jerkeman M., Hagberg H., Relander T. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults — a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Acta Oncol.* 2014; 53: 927–34.
4. Dores G.M., Devesa S.S., Curtis R.E., et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood.* 2010; 119: 34–43.
5. Sant M., Allemani C., Tereanu C., et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010; 116: 3724–34.
6. Bassan R., Maino E., Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an update review on biology, diagnosis, and treatment. *European journal of Haematology.* 2015; 96: 447–60.
7. Thompson C.J. Instrumentation. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:48–64.
8. Abdulqadhr G., Molin D., Astrum G., et al. Whole-body diffusion-weighted imaging compared with FDG-PET/CT in staging of lymphoma patients. *Acta Radiol.* 2011; 52(2): 173–80.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic leukemia. 2018.
10. Cheson B.D., Pfistner B., Juweid M.E., et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25(5): 579–86.
11. Park J.H., Pahn K., Kim S., et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging of T-lymphoblastic lymphoma patients. *Oncology letters.* 2016; 12: 1620–22.
12. Becker S., Vermeulin T., Cottreau A-S., et al. Predictive value of 18F-FDG PET/CT in adults with T-cell lymphoblastic lymphoma: post hoc analysis of results from the GRAALL-LYSA L03 trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017. DOI: 10.1007/s00259-017-3776-3
13. Gokbuget N., Wolf A., Stelljes M., et al. Favorable outcome in a large cohort of prospectively treated adult patients with T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) despite slowly evolving complete remission assessed by conventional radiography. *Blood.* 2014; 124: 370.
14. Ellin F., Jerkeman M., Hagberg H., Relander T. Treatment outcome in T-cell lymphoblastic lymphoma in adults — a population-based study from the Swedish Lymphoma Registry. *Acta Oncol.* 2014; 53: 927–34.
15. Gokbuget N., Kneba M., Raff T., et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012; 120(9): 1868–76.
16. Beldjord K., Chevret S., Asnafi V., et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014; 123(24): 3739–49.

17. Bassan R., Spinelli O., Oldani E., et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009; 113(18): 4153–62.
18. Ribera J.-M., Oriol A., Morgades M., et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(15): 1595–604.
19. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Савченко В.Г.М.: Практика; 2018(2):571–617, 619–664, 887–959.
20. Паровичникова Е.Н., Клясова Г.А., Троицкая В.В. и др. Эффективность лечения взрослых больных острым Т-лимфобластным лейкозом по протоколу ОЛЛ-2009 Российской научно-исследовательской группы по изучению острых лейкозов. *Терапевтический архив*. 2013; (85)8: 29–34.

## Информация об авторах

**Гаврилина Ольга Александровна\***, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru, тел. +7(495) 612-45-92; 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

**Троицкая Вера Витальевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: verat@blood.ru ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

**Басхаева Галина Александровна**, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: rara4v1s@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

**Лукьянова Ирина Анатольевна**, врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: irina.donskova99@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

**Зарубина Ксения Игоревна**, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: ksenijazarubina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>

17. Bassan R., Spinelli O., Oldani E., et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood*. 2009; 113(18): 4153–62.
18. Ribera J.-M., Oriol A., Morgades M., et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32(15): 1595–604.
19. Savchenko V.G. Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolevanij sistemy krovi. Moscow, 2018(2): 571–617, 619–664, 887–959 (In Russian).
20. Parovichnikova E.N., Klyasova G.A., Troitskaia V.V., et al. Efficiency of treatment of adult patients with acute T-lymphoblastic leukemia according to the ALL-2009 protocol of the Russian Acute Leukemia Study Group. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; (85)8: 29–34 (In Russian).

## Information about the authors

**Olga A. Gavrilina\***, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of the High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Bone Marrow Transplantation; Hematologist, Department of the High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoiesis Depressions with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru, тел. +7(495) 612-45-92; 125167, Moscow, Novyy Zykovskiy proezd, 4. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

**Vera V. Troitskaya**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Intensive High-Dose Chemotherapy Department for patients with Hematological malignancies and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology, e-mail: verat@blood.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

**Galina A. Baskhaeva**, Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hemoblastoses and Hemopoiesis Depression with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: rara4v1s@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-5391>

**Irina A. Lukyanova**, Hematologist at the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hemoblastoses and Hemopoiesis Depression with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: irina.donskova99@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8337-2242>

**Kseniya I. Zarubina.**, Hematologist, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hemoblastoses and Hemopoiesis Depression with a 24-hour Hospital, National Research Centre for Hematology, e-mail: ksenijazarubina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2947-6398>



**Паровичникова Елена Николаевна**, доктор медицинских наук, руководитель отдела интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
e-mail: parovichnikova@gmail.com;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**Elena N. Parovichnikova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of Hemoblastoses and Bone Marrow Transplantation, National Research Centre for Hematology,  
e-mail: parovichnikova@gmail.com;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

**\* Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 18.02.2019

Принята к печати: 14.05.2019

**\* Corresponding author**

Received 18 Feb 2019

Accepted 14 May 2019