

Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей

М.А. Шервашидзе[✉], Т.Т. Валиев, Н.А. Батманова, Н.Н. Тупицын, И.Н. Серебрякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия
[✉]shervashidze85@gmail.com

Аннотация

Актуальность. Современные программы терапии позволяют достичь высоких показателей выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Однако существует группа пациентов, у которых возникает рецидив заболевания, что делает необходимым поиск оптимальных инструментов для мониторинга ремиссии и наиболее раннего выявления рецидива ОЛЛ. Одним из методов определения опухолевой популяции лейкозных клеток, находящихся за пределами чувствительности светооптического уровня диагностики, является проточная цитометрия, позволяющая определить минимальную остаточную болезнь (МОБ) на основании аберрантного иммунофенотипа опухолевого клона. Согласно клинико-иммунологическим исследованиям, оценка уровня МОБ является одним из ведущих критериев ответа на лечение и может быть основой для риск-стратифицированной терапии.

Цель. Оценить прогностическое значение уровня МОБ на 15-й день терапии индукции у больных ОЛЛ, а также определить возможность выбора уровня МОБ как критерия стратификации больных на группы прогностического риска.

Материалы и методы. В исследование включены 117 детей с впервые установленным диагнозом ОЛЛ из предшественников В-клеток. Все больные получили индукционный курс терапии по протоколу ALL IC BFM 2009. Уровень МОБ определялся методом проточной цитометрии.

Результаты. Учитывая стратификацию, основанную на уровне МОБ, оказалось возможным идентифицировать группу «истинно» стандартного риска, выживаемость которой достигла 100%.

Вывод. Использование МОБ в качестве основного инструмента выбора риск-адаптированной терапии позволило добиться улучшения выживаемости для пациентов стандартной группы риска, а также в дальнейшем поможет оптимизировать терапию для высокой и средней групп риска.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, риск-адаптированная терапия, дети.

Для цитирования: Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Батманова Н.А. и др. Современные иммунологические критерии стратификации групп риска острого лимфобластного лейкоза из предшественников В-клеток у детей. Современная Онкология. 2019; 21 (4): 22–26. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190745

Original Article

Modern immunological criteria for a stratification of risk groups for precursor B cell acute lymphoblastic leukemia in children

Meri A. Shervashidze[✉], Timur T. Valiev, Natalia A. Batmanova, Nikolai N. Tupitsyn, Irina N. Serebryakova

Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

[✉]shervashidze85@gmail.com

Abstract

Background. Modern therapy programs allow achieving high survival rates in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). However, there is a group of patients in whom a relapse occurs, which makes it necessary to search for optimal tools for monitoring remission and the earliest detection of ALL relapse. According to clinical and immunological studies, assessment of minimal residual disease (MRD) levels is one of the leading criteria for response to treatment and can be the basis for risk-stratified therapy.

Aim. Assessment of MRD levels on the 15th day of induction as the main parameter for stratification of patients into prognostic risk groups and the impact of MOB levels on patient survival.

Materials and methods. The study included 117 children with a newly diagnosed precursor B-cell ALL. All patients were given an induction course according to the BFM ALL IC 2009 protocol.

MRD levels were determined by flow cytometry.

Results. Given the MRD –based stratification, a “truly” standard risk group was identified, the survival rate of which reached 100%.

Conclusions. The use of MRD as the main tool for the risk of adapted therapy made it possible to improve survival in patients of the standard risk group, as well as to optimize therapy for high and medium risk groups in the future.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, children, risk-adopted therapy, children.

For citation: Shervashidze M.A., Valiev T.T., Batmanova N.A. et al. Modern immunological criteria for a stratification of risk groups for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (4): 22–26. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190745

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является не только самым частым из всех детских онкологических заболеваний (до 80%) [1], но и, несомненно, самым изученным из них. Для ОЛЛ охарактеризованы цитологические, цитохимические и иммунофенотипические особенности опухолевого клона. Определены цитогенетические основы лейкозогенеза: доказано неблагоприятное влияние на прогноз таких транслокаций, как t (9;22) [BCR/ABL] или t (4;11) [MLL/AF4] [2]. Десятилетиями ОЛЛ использовался как модель для разработки новых научных подходов к программной противоопухолевой терапии. В настоящий момент достигнуты значительные успехи в лечении ОЛЛ у детей. По данным исследовательской группы BFM, общая 5-летняя выживаемость составила 87–90%, по данным COG – 90–95%, EORTC-CLG – 85–90%, MB-2002 – 80–85% [3–5]. С учетом высоких показателей выживаемости больных ОЛЛ дальнейшее совершенствование протоколов лечения направлено на разработку дополнительных критериев стратификации пациентов на группы прогностического риска и выделение когорты больных, для которых возможны деэскалация и уменьшение осложнений полихимиотерапии.

Определение минимальной остаточной болезни (МОБ) выявляет популяции опухолевых клеток, находящихся за пределами возможностей цитологических методов исследования. МОБ – это наличие в организме опухолевых клеток, которые невозможно выявить морфологическими методами. Оценка МОБ – это мировой стандарт при определении ответа на лечение и прогноза течения заболевания. Уровень МОБ в костном мозге (КМ) на 15-й день лечения достоверно коррелирует с риском рецидива, а также позволяет выявить пациентов с субоптимальным ответом на индукционную терапию [6–9]. В данной группе больных возможны интенсификация полихимиотерапии и добавление таргетных препаратов, таких как блинantomумаб (анти-CD19/анти-CD3-моноклональное антитело). Оценка уровня МОБ на этапе индукции входит в большинство современных протоколов терапии ОЛЛ у детей [10–13]. Известно, что существуют спорные вопросы с идентификацией бластных клеток на поздних этапах терапии из-за иммунологического сходства с нормальными В-линейными предшественниками (клетки опухоли экспрессируют антигены дифференцировки, характерные для нормального развития В-клеточной линии). В этой ситуации необходимы использование многоцветной проточной цитометрии и выявление аберрантного иммунофенотипа. Оценка МОБ на 15–19-й дни индукционной программы позволяет получать наиболее достоверный результат при использовании 3- и 4-цветной проточной цитометрии [14], что оптимизирует проведение анализа. Следовательно, определение МОБ на 15-е сутки индукции наиболее точно отражает первичный ответ опухолевого клона на основные компоненты терапии (кортикостероиды, антрациклины, винкристин) [15]. Следует также отметить, что важным преимуществом контроля МОБ яв-

ляется факт ее высокой информативности, так как уровень МОБ отражает комплексное влияние биологических и генетических характеристик лейкозных клеток, их микроокружения (внеклеточный матрикс, белки, протеолитические ферменты, факторы роста и цитокины), а также метаболизм противоопухолевых препаратов и реакцию организма больного на эффективность лечения [16]. Максимально детальная и комплексная оценка раннего ответа на терапию позволит улучшить качество жизни больных с хорошим ответом путем уменьшения для них интенсивности терапии без снижения результатов выживаемости, а у больных с неудовлетворительным ответом в ранние сроки интенсифицировать программную терапию. ОЛЛ из В-линейных предшественников встречается наиболее часто (до 85% случаев) среди всей группы острых лимфобластных лейкозов [17–19]. Именно для этого варианта ОЛЛ отработаны и отобраны оптимальные иммунологические панели и алгоритмы определения МОБ [20]. Т-клеточные лейкозы ввиду неспецифичности большинства антигенов, как мембранных, так и цитоплазматических, а также общей гетерогенности цитогенетической картины представляют большие сложности в адекватной оценке МОБ.

Материалы и методы

В исследование включены 117 детей (с 01.02.2010 по 01.01.2019) с впервые установленным диагнозом ОЛЛ и предшественников В-клеток. Все больные получили индукционный курс по протоколу ALL IC BFM 2009. Оценка МОБ и миелограммы проводилась на 15-й день индукционного курса.

Стратификация по группам риска изначально соответствовала критериям протокола ALL IC BFM 2009.

Группа стандартного риска:

- менее 1 тыс. бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день лечения;
- возраст от 1 года до 6 лет;
- первичный лейкоцитоз менее $20 \times 10^9/\text{л}$;
- ответ по КМ М1/М2 на 15-й день;
- ответ по КМ М1 на 33-й день;
- уровень МОБ на 15-й день менее 0,1%.

Должны быть соблюдены все критерии.

Группа среднего риска:

- менее 1 тыс. бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день лечения;
- и возраст до 1 года или старше 6 лет и/или первичный лейкоцитоз равен или более $20 \times 10^9/\text{л}$;
- и ответ по костному мозгу М1 или М2 на 15-й день;
- и ответ по костному мозгу М1 на 33-й день;
- и уровень МОБ на 15-й день от более 0,1 до менее 10%; или
- критерии стандартного риска;
- но ответ по костному мозгу М3 на 15-й день;
- и ответ по костному мозгу М1 на 33-й день.
- уровень МОБ на 15-й день от более 0,1 до менее 10%.

Рис. 1. Инициальные группы риска больных ОЛЛ.
Fig. 1. Initial risk groups of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL).

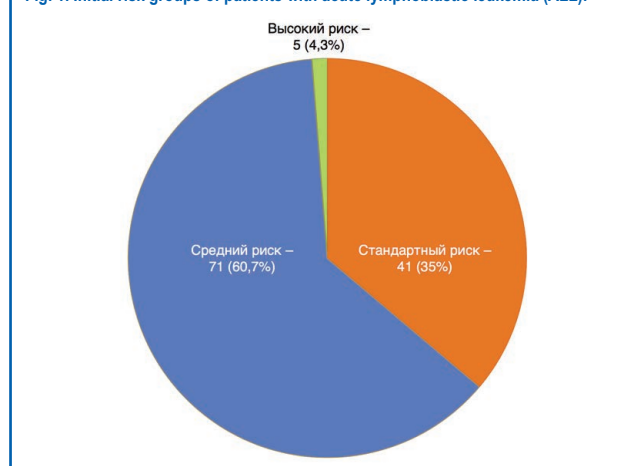


Рис. 2. Распределение больных на группы риска в зависимости от ответа на 8-й день терапии.
Fig. 2. The distribution of patients into risk groups depending on response to therapy on the 8th day.

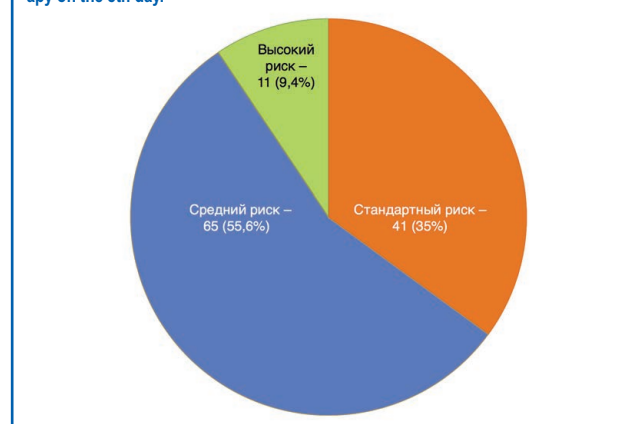


Рис. 3. Распределение больных ОЛЛ по МОБ-статусу на 15-й день терапии.
Fig. 3. The distribution of patients with ALL according to the MRD status on the 15th day of therapy.

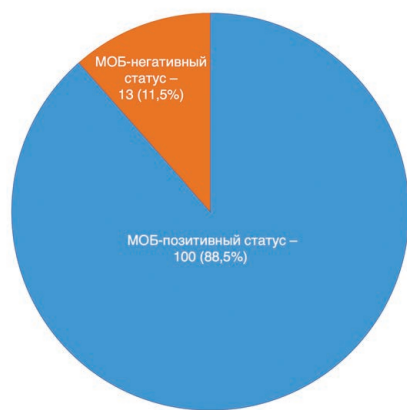


Рис. 4. Распределение пациентов ОЛЛ по группам риска на 15-й день терапии после стратификации, с учетом МОБ-статуса и цитологического ответа по КМ.
Fig. 4. The distribution of patients with ALL into risk groups on the 15th day of therapy after stratification, given the MRD status and cytological response by the BM.

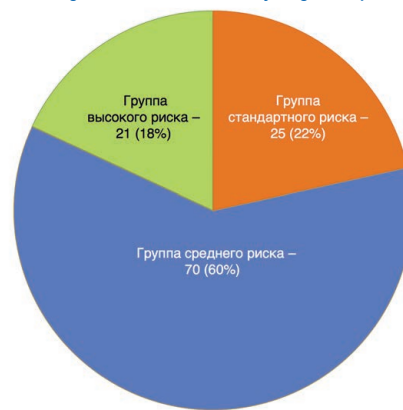


Таблица 1. Распределение больных ОЛЛ на группы риска в зависимости от уровня МОБ на 15-й день терапии
Table 1. The distribution of patients with ALL into risk groups depending on the MRD levels on the 15th day of therapy.

Уровень МОБ, %	Стандартный риск		Средний риск		Высокий риск	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<0,1	26	66,7	25	39	3	33,4
0,1–10	12	30,8	30	46,9	6	66,6
≥10	1	2,6	9	14,1	0	0

Таблица 2. Распределение больных ОЛЛ на группы риска в зависимости от цитологического ответа на 15-й день терапии
Table 2. The distribution of patients with ALL into risk groups depending on the cytological response on the 15th day of therapy

Цитологический ответ (КМ)	Стандартный риск		Средний риск		Высокий риск	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
M1	36	90	49	75,4	5	45,5
M2	4	10	13	20	3	27,3
M3	0	0	3	4,6	3	27,3

Таблица 3. Соотношение цитологического ответа по КМ и МОБ-статуса
Table 3. The ratio of the cytological response by the bone marrow (BM) and the MRD status

МОБ-статус	МОБ<0,1%		МОБ от 0,1 до 10%		МОБ>10%	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
M-ответ						
M1	52	96	35	73	1	8,3
M2	2	4	11	23	7	58,4
M3	0	0	2	4	4	33,3

Группа высокого риска:

- средняя группа риска и ответ по КМ M3 на 15-й день;
- более 1 тыс. бластных клеток в 1 мкл периферической крови на 8-й день лечения;
- ответ по КМ M2 или M3 на 33-й день лечения;
- транслокация t(9;22) [BCR/ABL] или t(4;11) [MLL/AF4];
- гиподиплоидия менее 45;
- уровень МОБ на 15-й день более/равно 10%.

Достаточно одного из перечисленных критериев.

При оценке ответа на 15-й день терапии, если отмечалось расхождение в данных между уровнем МОБ и количеством бластов при цитологическом исследовании КМ, уровень МОБ считался превалирующим фактором.

Цитологические критерии ответа по КМ:

- M1 – <5% бластов в КМ;
- M2 – 5–<25%;
- M3 – 25% и более.

Средний возраст пациентов составил 5,2 года (от 1 до 16 лет). Мальчики – 54 (46%), девочки – 63 (54%). Диагноз установлен с помощью стандартного морфологического, цитохимического анализа КМ и иммунофенотипирования методом проточной цитометрии.

В соответствии с критериями BFM в группу стандартного риска вошли 41 (35%), в группу среднего риска – 71 (60,7%) и в группу высокого риска – 5 (4,3%) пациентов (рис. 1).

После оценки ответа на кортикостероиды на 8-й день терапии группы риска поменялись: группа стандартного риска осталась без изменения – 41 (35%), группа среднего риска сократилась до 65 (55,6%) и в группу высокого риска вошли 11 (9,4%) пациентов (рис. 2).

На 15-й день терапии оценка уровня МОБ проводилась в соответствии с критериями группы BFM (табл. 1), при этом МОБ-негативный статус определялся при числе бластных клеток в КМ<0,01% среди миелокариоцитов, а МОБ-позитивный статус, соответственно, при числе бластных клеток в КМ более 0,01% – среди миелокариоцитов.

Оценка МОБ на 15-й день проводилась у 113 (96,6%) из 117 пациентов, включенных в исследование (1 больной умер до достижения этого периода, у 3 пациентов уровень МОБ не определялся). Согласно критериям BFM для стратификации по группам риска достаточно определить МОБ в диапазоне от 0,1 до 10%.

В группе среднего риска 26 (66,7%) детей были с МОБ<0,1%; 12 (30,8%) – от 0,1 и до 10% и 1 (2,6%) пациент

Рис. 5. БСВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии.
Fig. 5. Event-free survival of patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy.

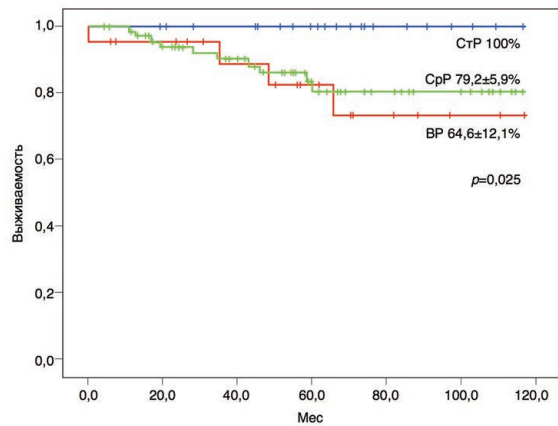
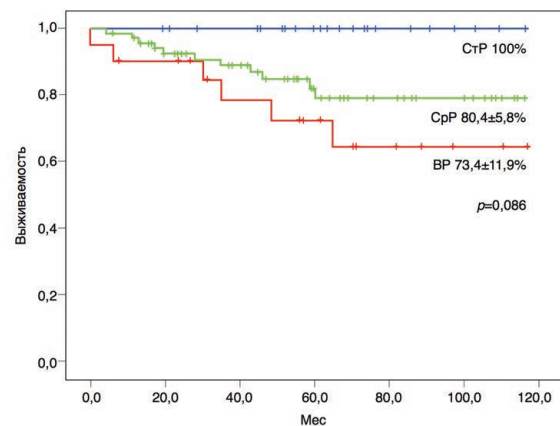


Рис. 6. БРВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии.
Fig. 6. The relapse-free survival of patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy.



имел МОБ 10% и более. В группе высокого риска уровень МОБ < 0,1% отмечался у 3 (33,4%) больных, от 0,1 до 10% – 6 (66,6%). В группе среднего риска 25 (39%) детей были с МОБ < 0,1%; 30 (46,9%) – от 0,1 и до 10% и 9 (14,1%) пациентов имели МОБ 10% и более (табл. 1).

Всего 13 (11,5%) больных достигли МОБ-негативного статуса к 15-му дню лечения, у 100 (88,5%) пациентов определялся МОБ-положительный статус (рис. 3).

При оценке ответа на 15-й день терапии методом цитологического анализа пунктата КМ выявлено следующее: в группе стандартного риска ответ М1 зафиксирован у 36 (90%), у 4 (10%) – М2, М3-ответа не было. В группе среднего риска у 49 (75,4%) пациентов отмечен ответ М1, у 13 (20%) – М2 и у 3 (4,6%) – достигнут ответ М3. В группе высокого риска у 5 (45,5%) больных отмечен ответ М1, у 3 (27,3%) – М2 и 3 (27,3%) – М3 (табл. 2).

Цитологический и иммунологический ответ по КМ на 15-й день терапии представлены в табл. 3.

Следовательно, исходя из уровня МОБ нам удалось выявить 8 пациентов из группы стандартного риска с ответом М1 и уровнями МОБ от 0,1 до 10%, которые рестратифицированы в группу среднего риска. В группе среднего риска выделены 7 пациентов с ответом М2 и 1 больной с ответом М1, у которых уровень МОБ составлял 10% и более, эти 8 пациентов рестратифицированы в группу высокого риска (см. табл. 3).

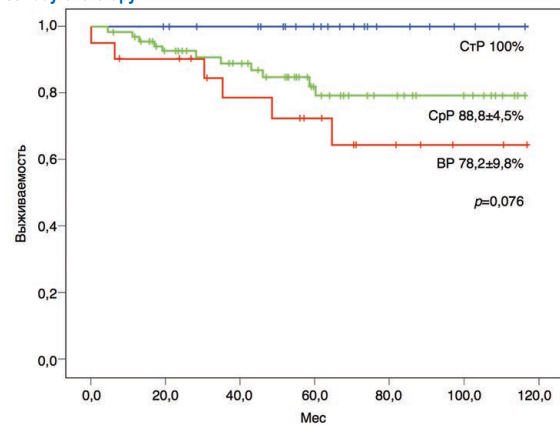
В результате больные на 15-й день терапии стратифицированы следующим образом: в группу стандартного риска вошли 25 (22%) пациентов, среднего риска – 70 (60%) и высокого риска – 21 (18%); рис. 4.

При анализе общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) больных с учетом их распределения по группам риска на 15-й день терапии оказалось, что БРВ, БСВ и ОВ для группы стандартного риска (СтР) составили 100%. Среди пациентов группы среднего риска (СрР) БСВ – 79,2±5,9% (медиана наблюдения 76,5±2,7 мес), БРВ – 80,4±5,8% (медиана наблюдения 78,2±2,3 мес); ОВ – 88,8±4,5% (медиана наблюдения 79,8±2,3 мес). У больных из группы высокого риска (ВР) 6-летняя БСВ – 64,6±12,1%, БРВ – 73,4±11,9%, ОВ – 78,2±9,8% (рис. 5–7).

Среди 117 пациентов, включенных в исследование, отмечено 13 (11,1%) случаев рецидива, из которых 1 (0,85%) очень ранний, 6 (5,12%) ранних и 6 (5,12%) поздних.

Отмечалось 11 (9,4%) летальных исходов, из которых 7 (5,9%) – смерть от прогрессирования ОЛЛ, 3 (2,6%) – инфекционные осложнения и 1 (0,85%) – вторая опухоль.

Рис. 7. ОВ больных ОЛЛ в зависимости от ответа на 15-й день терапии.
Fig. 7. The overall survival of patients with ALL depending on the response on the 15th day of therapy.



Заключение

Комплексный подход к стратификации больных ОЛЛ, основанный на морфоиммунологических данных КМ, позволяет оптимизировать выделение групп риска. Оценка МОБ, проводимая методом проточной цитометрии, дает возможность рестратификации больных на 15-й день лечения и выделения группы «истинно» стандартного риска, выживаемость которой достигла 100%. Все пациенты этой группы, получив менее токсичное лечение, соответственно, с меньшим количеством осложнений, живы без рецидива (время наблюдения – 55,04±2,8 мес). Так как малое число больных достигают МОБ-негативного статуса к 15-му дню терапии, предположительно, анализируя скорость и уровень снижения МОБ, в дальнейшем можно будет выделить группу «истинно» неблагоприятного риска, для которой необходимо значительное и раннее усиление терапии. Таким образом, определение МОБ при ОЛЛ позволяет более точно по сравнению с цитологическим методом охарактеризовать ответ на лечение и выбрать оптимальную по интенсивности тактику терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015.

[Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Moscow, 2015 (in Russian)]

2. Garcia-Manero G, Yang H, Kuang S-Q et al. Epigenetics of Acute Lymphocytic Leukemia. *Semin Hematol* 2009; 46 (1): 24–32.
3. Бойченко Э.Г., Румянцев Ю.В., Пономарева Н.И. и др. Сравнительный анализ результатов химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-2002 и soall-st. Petersburg-92. *Онкогематология*. 2010; 2. [Boichenko E.G., Rumiantseva Yu.V., Ponomareva N.I. et al. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov khimioterapii ostrogo limfoblastnogo leikozu u detei po programam ALL-MB-2002 i soall-st. Petersburg-92. *Onkogematologiya*. 2010; 2 (in Russian).]
4. Dejean D, Krahn H, Giacomini M et al. Health Technology Assessment at Health Quality Ontario. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016; 16 (16): 1–22.
5. Volejnikova J, Jarosova M, Pospisilova D et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma* 2016; 63 (3): 456–61.
6. Савва Н.Н., Красько О.В., Белевцев М.В. и др. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни для безрецидивной выживаемости детей с острым лимфобластным лейкозом на протоколе ОЛЛ-МБ-2002 (однофакторный и многофакторный анализ). *Онкогематология*. 2009; 2. [Savva N.N., Kras'ko O.V., Belevtsev M.V. et al. Prognosticheskoe znachenie minimal'noi ostatocnoi bolezni dlia bezretsivnoi vyzhivaemosti detei s ostrym limfoblastnym leikozom na protokole OLL-MB-2002 (odnofaktornyy i mnogofaktornyy analiz). *Onkogematologiya*. 2009; 2 (in Russian).]
7. 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.
8. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24 (3): 521–35.
9. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011; 118 (8): 2077–84.
10. Fronkova E, Mejstrikova E, Avigad S et al. Minimal residual disease (MRD) analysis in the non-MRD-based ALL IC-BFM 2002 protocol for childhood ALL: is it possible to avoid MRD testing? *Leukemia* 2008; 22 (5): 989–97.
11. An F-Y, Zhang S-H, Kong L-J et al. Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Risk Stratification and Prognosis of Childhood B-lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2017; 25 (3): 729–35.
12. Attarbaschi A, Mann G, Panzer-Grümayer R et al. Minimal Residual Disease Values Discriminate Between Low and High Relapse Risk in Children With B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia and an Intrachromosomal Amplification of Chromosome 21: The Austrian and German Acute Lymphoblastic Leukemia Berlin-Frankfurt-Münster (ALL-BFM) Trials. *J Clin Oncol* 2008; 26 (18): 3046–50.
13. Pui C-H, Pei D, Coustan-Smith E et al. Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (4): 465–74.
14. Тупицын Н.Н., Гривцова Л.Ю., Курьяшина Н.А. Проточная цитометрия в онкогематологии. Ч. I. Основы и нововведения в диагностике острых лейкозов. *Клин. онкогематология*. 2012; 5 (1). [Tupitsyn N.N., Grivtsova L.Yu., Kuryshina N.A. Protocnnaia tsitometriya v onkogematologii. Ch. I. Osnovy i novovvedeniya v diagnostike ostryykh leikozov. *Klin. onkogematologiya*. 2012; 5 (1) (in Russian).]
15. Brüggemann M. Standardized mrd monitoring in european all trials. *Ann Hematol* 2013; 92: S33–S36.
16. Campana D. Minimal residual disease monitoring in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol* 2012; 19 (4): 313–8.
17. Зуховицкая Е.В., Фиясь А.Т. Острые лимфобластные лейкозы. *Журн. Гродненского государственного медицинского университета*. 2015; 3 (51). [Zukhovitskaia E.V., Fiias' A.T. Ostrye limfoblastnye leikozy. *Zhurn. Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2015; 3 (51) (in Russian).]
18. Менткевич Г.Л., Маякова С.А. Лейкозы у детей. *Практическая медицина*. М., 2009. [Mentkevich G.L., Maiakova S.A. Leukemia in children. *Practical medicine*. Moscow, 2009 (in Russian).]
19. Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P et al. Acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2012; 10 (7): 858–914.
20. Безнос О.А., Гривцова Л.Ю., Попа А.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов Euroflow. *Клин. Онкогематология*. 2017; 10 (2): 158–68. [Beznos O.A., Grivtsova L.Yu., Popa A.V. et al. Evaluation of Minimal Residual Disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia using euro flow approaches. *Clin Oncobematology*. 2017; 10 (2): 158–68 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Шервашидзе Мери Алексеевна – науч. сотр. детского отделения химиотерапии гемобластозов отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: shervashidze85@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Валиев Тимур Теймуразович – д-р мед. наук, зав. детским отделением химиотерапии гемобластозов отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Батманова Наталья Андреевна – канд. мед. наук, врач детского отделения химиотерапии гемобластозов отд. гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2243>

Тупицын Николай Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. иммунологии гемопоэза централизованного клинико-лабораторного отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Серебрякова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, врач лаб. клинико-диагностической ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8389-4737>

Meri A. Shervashidze – Res. Officer, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: shervashidze85@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8350-4153>

Timur T. Valiev – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: timurvaliev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Natalia A. Batmanova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5728-2243>

Nikolai N. Tupitsyn – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3966-128X>

Irina N. Serebryakova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8389-4737>

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.12.2019