DOI: 10.24287/j.1108

Оценка сопоставимости результатов определения минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе в российских лабораториях группы «Москва–Берлин»

© 2026 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 10.04.2026
Принята к печати 28.07.2026

EDN: ICWLIP

Е.В. Михайлова[1], А.Н. Дагестани[1], Т.Ю. Вержбицкая[2, 3], Ж.В. Пермикин[2, 3], С.А. Кашпор[1], Л.Г. Фечина[3], О.Ю. Михайлова[4], Ю.В. Румянцева[1], А.И. Карачунский[1], А.М. Попов[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
[2]ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург
[3]ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург
[4]ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва

Цель исследования – сопоставление результатов определения минимальной остаточной болезни (МОБ) при В-линейном остром лимфобластном лейкозе в двух российских лабораториях.
Материалы и методы. Круговое исследование было проведено в три раунда: четырем специалистам, отвечающим за определение МОБ в лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва), и двум специалистам лаборатории ГАУЗ СО ОДКБ (Екатеринбург) было предложено проанализировать цитометрические файлы исследования суммарно 70 образцов костного мозга, взятых на разных этапах лечения.
Результаты и обсуждение. Несмотря на то, что в некотором количестве случаев были зафиксированы ложноположительные или ложноотрицательные результаты у отдельных участников исследования, чаще всего это было связано с выявлением или невыявлением крайне низких величин МОБ. Также расхождения отмечались в образцах пациентов с CD10⁻-иммунофенотипом. Однако в каждом из таких образцов большинство специалистов получали правильные результаты. Наличие в каждой лаборатории наиболее опытного специалиста приводило к очень высокой сопоставимости между финальными результатами участвующих лабораторий.
Заключение. Обсуждение сложных случаев с участием наиболее опытных экспертов, централизация диагностического иммунофенотипирования, клиническое применение воспроизводимых пороговых уровней МОБ, равно как и дальнейшие совершенствование и гармонизация методологии цитометрического определения МОБ, позволят добиться максимальной лабораторной воспроизводимости результатов мониторинга МОБ у пациентов с В-линейным острым лимфобластным лейкозом.
Ключевые слова: *острый лимфобластный лейкоз, минимальная остаточная болезнь, проточная цитометрия, внешняя оценка качества*

Для цитирования: Михайлова Е.В., Дагестани А.Н., Вержбицкая Т.Ю., Пермикин Ж.В., Кашпор С.А., Фечина Л.Г. и др. Оценка сопоставимости результатов определения минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе в российских лабораториях группы «Москва–Берлин». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2026;25(3):159–69. DOI: 10.24287/j.1108

Контактная информация:
Попов Александр Михайлович,
д-р мед. наук, заведующий лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: uralcytometry@gmail.com

Results of quality control/quality assurance study for the comparability of the results of flow cytometric minimal residual disease studies in B-lineage acute lymphoblastic leukemia in Russian laboratories of the Moscow–Berlin study group

© 2026 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.04.2026
Accepted 28.07.2026

E.V. Mikhailova[1], A.N. Daghestani[1], T.Yu. Verzhbitskaya[2, 3], Zh.V. Permikin[2, 3], S.A. Kashpor[1], L.G. Fechina[3], O.Yu. Mikhailova[4], Yu.V. Rumyantseva[1], A.I. Karachunskiy[1], A.M. Popov[1]

[1]The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
[2]Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg
[3]Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg
[4]MIREA – Russian Technological University, Moscow

Aim of the study – comparison of results of flow cytometric minimal residual disease (MRD) detection in B-lineage acute lymphoblastic leukemia in two Russian laboratories of the Moscow–Berlin study group.
Materials and methods. Ring trial was performed in three rounds. Four flow cytometry specialist from Dmitry Rogachev Center (Moscow) and two from Regional Children Hospital (Ekaterinburg) were suggested to analyze cytometric files of 70 studies of bone marrow samples obtained at various time-points during different treatment phases.
Results and discussion. Although false-positive and false-negative results were obtained by single specialists in exact cases, the overall comparability of MRD data was very high. Found discrepancies were observed mainly in cases with very low MRD burden (below 0.01%). Also discordant results were observed in patients with CD10-negative immunophenotype. Nevertheless, in all samples the majority of the documented results were right. Presence of the most experienced expert in each laboratory, who is responsible for the final conclusion on MRD samples, led to the high inter-laboratory concordance.
Conclusion. Therefore, discussion of all complicated cases with the most experienced specialists, centralization of the primary

Correspondence:
Alexander M. Popov,
Dr. Med. Sci., Head of Leukemia Immunophenotyping Laboratory at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: uralcytometry@gmail.com

immunophenotyping, clinical application of the most reproducible MRD thresholds, as well as further improvement of flow cytometry methodology and technology harmonization will allow achieving perfect reproducibility of the flow cytometric MRD detection in patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia.
Keywords: *acute lymphoblastic leukemia, minimal residual disease, flow cytometry, quality assurance/quality control*

For citation: Mikhailova E.V., Daghestani A.N., Verzhbitskaya T.Yu., Permikin Zh.V., Kashpor S.A., Fechina L.G. et al. Results of quality control/quality assurance study for the comparability of the results of flow cytometric minimal residual disease studies in B-lineage acute lymphoblastic leukemia in Russian laboratories of the Moscow–Berlin study group. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2026;25(3):159–69. DOI: 10.24287/j.1108

Величина минимальной остаточной болезни (МОБ), определенная на разных этапах терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), является ключевым прогностическим фактором как у детей, так и у взрослых [1]. Как молекулярно-генетические технологии, обладающие несколько большей чувствительностью, так и более воспроизводимый метод многоцветной проточной цитометрии позволяют надежно мониторировать МОБ и применять полученные результаты для стратификации пациентов на группы риска в зависимости от ответа на получаемую терапию [1, 2]. В отличие от определения химерного транскрипта и выявления пациент-специфических перестроек генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, для которого в предыдущие десятилетия был достигнут высокий уровень межлабораторной стандартизации [3, 4], проточная цитометрия по-прежнему остается во многом специалист-зависимой технологией, что может затруднять применение результатов цитометрического определения МОБ в многоцентровых клинических исследованиях. Без уверенности в отсутствии расхождений в методологии проведения иммунофенотипирования или подходах к интерпретации цитометрических данных между лабораториями, которые обеспечивают сопровождения многоцентровых клинических исследований, полноценная интеграция количественных величин МОБ в систему стратификации пациентов на группы риска не представляется возможной. Решением данной проблемы наряду с централизацией проведения диагностических исследований являются проведение обучающих мероприятий [5, 6], разработка методических рекомендаций [7–9] и создание системы внешней оценки качества [5, 6], позволяющей периодически отслеживать возникновение разночтений между результатами, получаемыми в разных лабораториях. Большинство исследований, посвященных оценке воспроизводимости результатов цитометрического определения МОБ, включают образцы пациентов с В-линейным ОЛЛ, поскольку Т-линейный ОЛЛ встречается намного реже, а методология поиска остаточных опухолевых клеток при Т-линейном ОЛЛ в настоящее время разработана гораздо менее детально [10–12].

Две российские цитометрические лаборатории – в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва) и ГАУЗ СО ОДКБ (Екатеринбург) – входят в российско-белорусскую кооперативную группу по диагностике острых лейкозов у детей (группа «Москва–Берлин») [8, 13–15], осуществляющую лабораторное обеспечение наиболее крупных российских многоцентровых исследований по терапии ОЛЛ у детей. Несмотря на то, что обе лаборатории обладают многолетним опытом проведения иммунофенотипирования, принимали участие как во внутригрупповых [15], так и в международных [5] исследованиях по оценке качества определения МОБ, включение результатов ее оценки в систему выделения групп риска основных российских терапевтических протоколов в качестве одного из ключевых факторов риска [16, 17] определяет необходимость периодической сверки подходов к цитометрическому определению МОБ, в том числе и в условиях применения современных иммунотерапевтических методов лечения ОЛЛ [18].

Целью данной работы стало сопоставление результатов определения МОБ при В-линейном ОЛЛ в двух данных лабораториях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Круговое исследование было проведено в 3 раунда с июля 2025 г. по январь 2026 г. Четырем специалистам, отвечающим за определение МОБ в лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва), и двум специалистам лаборатории ГАУЗ СО ОДКБ (Екатеринбург) было предложено проанализировать цитометрические файлы исследования суммарно 70 образцов костного мозга (КМ) детей с В-линейным ОЛЛ, взятых на разных этапах лечения, в соответствии с задачами каждого раунда. Все исследования были проведены методом 8–11-цветной проточной цитометрии на приборах FACS Canto II (Beckton Dickinson, BD, США), Navios и CytoFlex (оба – Beckman Coulter, BC, США) в соответствии с рекомендациями российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей, опубликованными ранее [8, 9]. Использовались готовые наборы реагентов DuraClone RE-ALB (BC) с возможными дополнениями или LyoTube (BD) (*таблица*). Настройка приборов, мониторинг стабильности их работы, пробоподготовка образцов КМ проводились по методикам, описанным ранее [8, 9, 14].

Исследование было разделено на три раунда. В рамках раунда 1 участникам предоставлялись

Таблица
Комбинации антител, использовавшиеся в исследовании

Table
Antibody combinations used in the study

1	**Флуорохром** Fluorochrome	FITC	PE	PerCP	PE-Cy7	APC	APC-Cy7		BV510			
	Антитело Antibody	CD58	CD10	CD45	CD34	CD19	CD20	Syto41	CD38			
2	**Флуорохром** Fluorochrome	FITC	ECD	PE-Cy5.5	PE-Cy7	APC-Alexa700	APC-Alexa750		KrO			
	Антитело Antibody	CD58	CD34	CD10	CD19	CD38	CD20	Syto41	CD45			
3	**Флуорохром** Fluorochrome	FITC	PE	ECD	PE-Cy5.5	PE-Cy7	APC	APC-Alexa700	APC-Alexa750		KrO	BV650
	Антитело Antibody	CD58	CD22	CD34	CD10	CD19	iCD79a	CD38	CD20	Syto41	CD45	CD24
4	**Флуорохром** Fluorochrome	FITC	PE	PE-CF594	PerCP-Cy5.5	PE-Cy7	APC	Alexa700	APC-Cy7		BV510	BV650
	Антитело Antibody	CD58	CD22	CD10	CD20	CD19	iCD79a	CD34	CD45	Syto41	CD38	CD24

Примечание. *В раундах 1 и 3 применялись комбинации 1 или 2, в раунде 2 – комбинации 3 или 4.*
Note. *In rounds 1 and 3, combinations 1 or 2 were used, in round 2, combinations 3 or 4 were used.*

образцы КМ, взятые на момент окончания индукционной терапии (36-й день терапии), так как данная точка наблюдения является ключевой для определения МОБ и дальнейшей стратификации пациентов на группы риска в большинстве протоколов лечения ОЛЛ [16, 19–21]. В рамках раунда 2 было предложено для анализа 20 образцов КМ пациентов, получивших CD19-направленную иммунотерапию (один или несколько курсов блинатумомаба). Данные образцы были вынесены в отдельный раунд ввиду отличий методологии цитометрического определения МОБ после использования CD19-направленной терапии [9, 22], а также исключительной клинической важности сохранения МОБ или ее появления на любом этапе после терапии блинатумомабом. Наконец, в раунде 3 участникам были предоставлены 25 образцов КМ, взятых во время постиндукционных этапов лечения, проводимых без применения иммунотерапии. Предполагалось, что данные образцы должны были содержать существенные количества нормальных В-линейных предшественников (ВП), поскольку выраженная В-линейная регенерация развивается в КМ именно после окончания индукционной терапии [20, 23–26], что потенциально может осложнять поиск МОБ.

Цитометрические данные анализировали с использованием специализированного программного обеспечения Kaluza 2.1 (BC). Анализ проводился вслепую, без доступа участников к официальным результатам определения МОБ, сформированным по данным образцам ранее. По условиям кругового исследования также запрещалось обсуждение данных между собой до их финального сбора со всех участников. Данные первичного иммунофенотипирования, включающего воспроизведение МОБ-ориентированной комбинации антител, по умолчанию также не были доступны, но предоставлялись по отдельным пациентам каждому участнику по его запросу при возникновении сомнений при анализе тестовых файлов мониторинга МОБ. Величина МОБ рассчитывалась в виде процентного содержания опухолевых бластов среди нормальных ядросодержащих клеток (окрашивающихся ДНК-тропным красителем Syto41) КМ. Минимальной положительной величиной МОБ считался уровень в 0,001% (но не менее 10 клеток на точечном графике). Полученные специалистами результаты (6 результатов исследования каждого образца КМ) сравнивались между собой, а также с медианой всех шести результатов, которая использовалась как усредняющая величина. Кроме получения величин МОБ по каждому образцу КМ от каждого из шести участников исследования, для каждой лаборатории также выбиралось одно референсное значение, полученное специалистом, который отвечает за итоговое формирование заключения по данному виду лабораторного исследования. Эти величины считались официальными результатами каждой из двух лабораторий и использовались для оценки сходимости результатов между лабораториями, а не между отдельными специалистами. Для раунда 1 существенными считались расхождения количественных величин МОБ относительно пороговых уровней в 0,01% и 0,1%, поскольку именно эти величины используются для стратификации пациентов по результатам определения МОБ на 36-й день терапии в основных российских протоколах лечения ОЛЛ у детей [16, 17], в то время как основной клинически важной величиной МОБ для раундов 2 и 3 был выбран порог МОБ-позитивности, т. е. 0,001%. По итогу исследования все образцы обсуждались всеми участниками в онлайн-формате и согласие с правильным результатом по каждому образцу было получено от всех участников.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

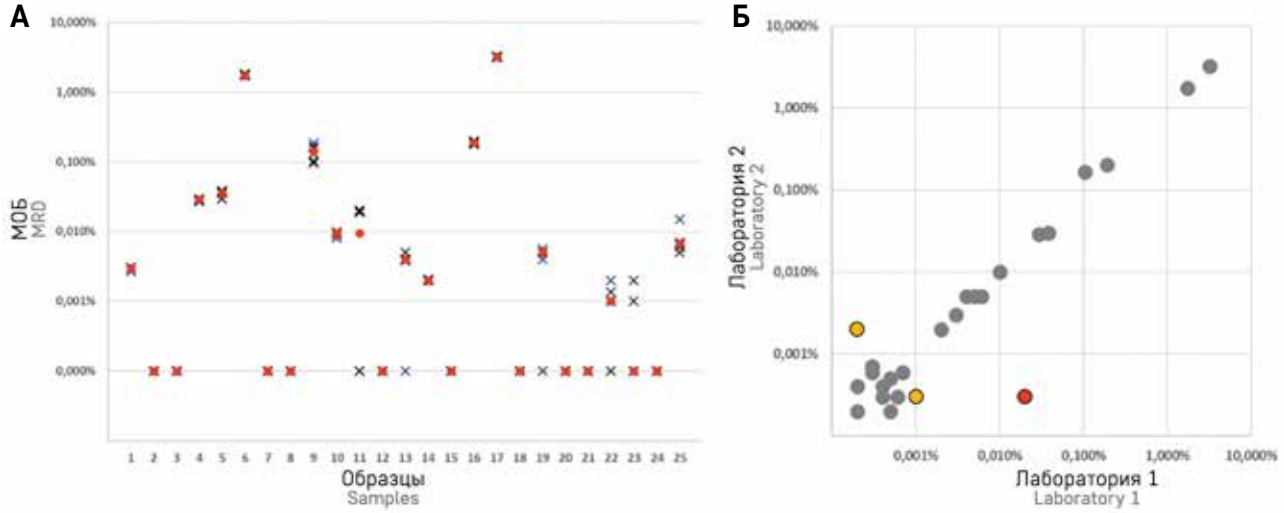
Раунд 1

В раунд 1 кругового исследования были включены 11 МОБ-негативных образцов и 14 образцов с диапазоном величин МОБ от 0,001 до 3,190% (медиана – 0,015%). Распределение величин МОБ, полученных всеми участниками в 25 образцах КМ, включенных в раунд 1, показано на *рисунке1А*. Расхождения относительно определения МОБ-позитивности/МОБ-негативности хотя бы для одного участника были выявлены в пяти образцах (образцы 11, 13, 19, 22, 23). В то же время во всех этих образцах медиана результатов всех шести участников относилась к верной категории, т. е. ошибочные результаты не просто были в каждом случае более редкими, но и не влияли существенно на общее распределение полученных результатов определения МОБ. Относительно клинически значимых пороговых величин МОБ в 0,1% и 0,01% расхождения хотя бы для одного участника были зафиксированы в четырех случаях (образцы 9, 10, 11, 25). Таким образом, в четырех из пяти образцов КМ, ошибочно классифицированных хотя бы одним участником как МОБ-негативные или МОБ-позитивные, уровень МОБ был крайне низким, т. е. менее 0,01%, либо такой уровень МОБ был выявлен ошибочно. Всего же из восьми образцов, в которых были зафиксированы качественные или количественные расхождения результатов определения МОБ, в шести образцах ложноположительные или ложноотрицательные результаты находились в диапазоне крайне низких величин (между 0,001% и менее 0,01%). С точки зрения иммунофенотипа остаточных опухолевых клеток важно отметить, что в трех расходящихся образцах бласты имели слабую экспрессию CD10 или были CD10-негативны, в одном случае имели нетипично яркую экспрессию CD20, а в еще двух случаях антигенный профиль МОБ существенно затруднял дифференцирование опухолевых клеток от нормальных ВП. Наличие в образце КМ нормальных ВП существенно не влияло на сопоставимость результатов определения МОБ, достаточно хорошо известно, что по сравнению с высокоинтенсивными западными протоколами при терапии ОЛЛ в рамках отечественных протоколов со сниженной интенсивностью химиотерапии начало В-линейной регенерации может быть выявлено уже к окончанию индукционной терапии [25, 26].

Однако, несмотря на существенное число количественных или качественных расхождений результатов, полученных отдельными специалистами, финальные результаты двух лабораторий (см. раздел «Методы и методы исследования») продемонстрировали крайне высокую сопоставимость (*рисунок 1Б*). Только в трех образцах были выявлены качественные расхождения (МОБ-позитивность/МОБ-негативность), при этом в двух из них величины МОБ были близки к минимальному детектируемому уровню в 0,001%. Количественное расхождение относительно клинически важного порогового уровня МОБ в 0,01% было зафиксировано в одном образце, в котором остаточные опухолевые клетки были CD10-негативными,

Рисунок 1
Сопоставление результатов определения МОБ в 25 образцах КМ в рамках раунда 1
На графике А показано распределение величин МОБ, полученных всеми участниками. Каждое значение отмечено знаком (×). Медиана полученных значений показана знаком (●); на графике Б представлены финальные результаты (●) двух лабораторий, полученные специалистами, отвечающими за итоговое формирование заключения по данному виду лабораторного исследования. Расхождения относительно клинически важных пороговых величин МОБ показаны знаком (●), а расхождения, не влияющие на принятие клинически-значимых решений, представлены знаком (●)

Figure 1
A comparison of minimal residual disease (MRD) assessment results for 25 bone marrow (BM) samples in round 1
Graph A shows the distribution of MRD values obtained by all participants. Each value is marked with a cross (×). The median is shown as (●). Graph B shows the final results (●) from the two laboratories, obtained by the specialists responsible for the final MRD report. Discrepancies in clinically significant MRD threshold values are shown as (●), discrepancies that do not impact clinical decision-making are presented as (●)



а экспрессия других маркеров существенно не отличалась от антигенного профиля нормальных В-клеток КМ (*рисунок 2*).

Раунд 2

При анализе цитометрических данных исследования образцов КМ, взятых от пациентов, получавших CD19-направленную терапию, использовался модифицированный подход к определению МОБ [9, 22], учитывающий возможную потерю опухолевыми клетками таргетируемого антигена. При этом наряду с возможным появлением CD19-отрицательной МОБ основными факторами, усложняющими анализ и интерпретацию цитометрических данных, было возможное появление нормальных CD19-негативных ВП [27, 28], а также слабая экспрессия опухолевыми клетками антигенов [29], призванных заменить CD19 в качестве общего В-линейного маркера.

В раунд 2 кругового исследования были включены пять МОБ-негативных образцов и 15 образцов с диапазоном величин МОБ от 0,003 до 37,341% (медиана – 0,373%). Распределение величин МОБ, полученных всеми участниками в 20 образцах КМ, включенных в раунд 2, показано на *рисунке 3А*. Расхождения относительно определения МОБ-позитивности/МОБ-негативности хотя бы для одного участника были выявлены в пяти образцах (образцы 8, 10, 12, 16, 19). Как и в раунде 1 кругового исследования, медиана всех шести результатов во всех пяти указанных образцах соответствовала верной качественной категории (МОБ-позитивности или МОБ-негативности). В трех расходящихся образцах величина МОБ относилась к крайне низкому уровню, в одном – опухолевые клетки имели крайне сложный для мониторинга CD10-негативный иммунофенотип (характерный для наличия перестроек гена *KMT2A*), а еще в одном образце за опухолевые клетки одним из специалистов были приняты нормальные CD19-негативные ВП. В трех образцах, в которых были получены ложноотрицательные результаты, остаточные бласты сохраняли тотальную экспрессию CD19.

Финальные результаты двух лабораторий вновь продемонстрировали лучшую сопоставимость (*рисунок 3Б*). Однако в трех образцах КМ в одной из лабораторий были получены ложноотрицательные результаты. И если в двух из этих образцов величины МОБ были крайне низкими (между 0,001% и менее 0,01%), то более существенные расхождения были получены в упомянутом выше образце (образец 10) с крайне сложным для мониторинга CD10-отрицательным иммунофенотипом.

Раунд 3

В раунд 3 кругового исследования были включены 13 МОБ-негативных образцов и 12 образцов с диапазоном величин МОБ от 0,002 до 1,143% (медиана – 0,048%). Распределение величин МОБ, полученных всеми участниками в 25 образцах КМ, включенных в

Рисунок 2

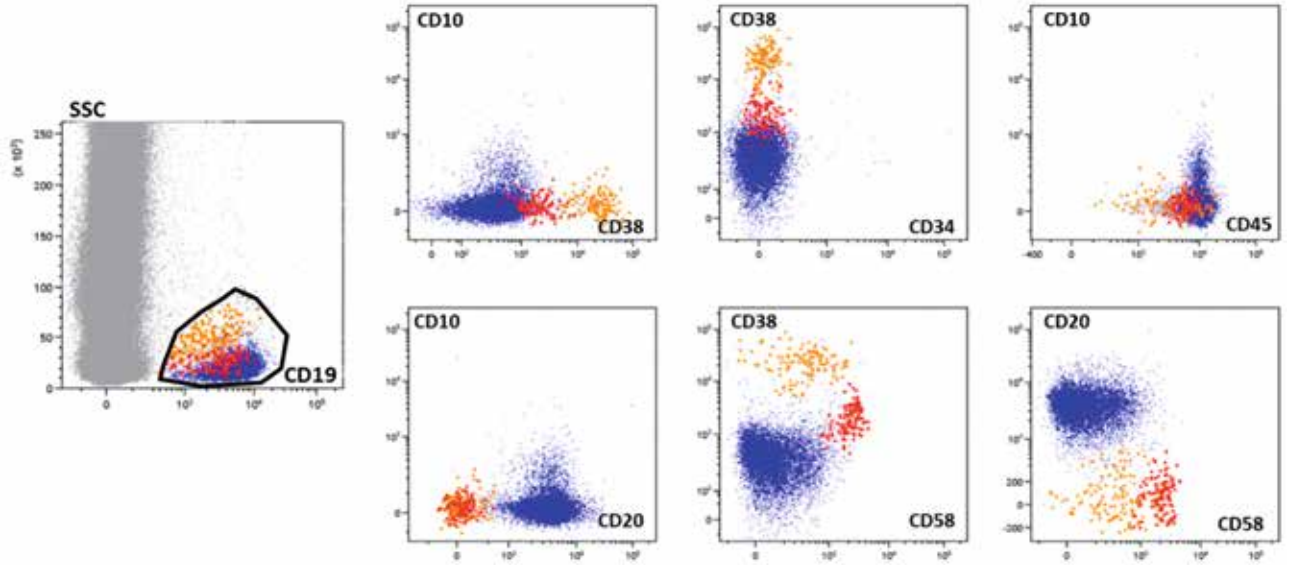
Пример сложного для определения МОБ антигенного профиля опухолевых клеток: образец 11 раунда 1

Опухолевые клетки (отмечены красным) не экспрессируют CD10, а экспрессия других маркеров, за исключением CD58, не позволяет четко отличить МОБ от зрелых В-лимфоцитов (показаны синим) и плазмоцитов (показаны оранжевым). На графике CD19/SSC показаны все ядросодержащие клетки КМ, на остальных графиках – только CD19-положительные клетки. Размеры точек МОБ и плазмоцитов увеличены относительно В-лимфоцитов для дополнительного улучшения визуализации популяций клеток

Figure 2

An example of an antigenic profile of tumor cells that is complex for MRD assessment: sample 11, round 1

Tumor cells (marked red) do not express CD10, while expression of other markers, except for CD58, does not allow reliable distinction between MRD and mature B lymphocytes (blue) and plasma cells (orange). A CD19/SSC plot shows all nucleated cells of the BM, the remaining plots show only CD19-positive cells. The sizes of the dots representing MRD and plasma cells are enlarged compared to those for B lymphocytes to improve visualization of these cell populations



раунд 3, показано на *рисунке 4А*. Расхождения в определении МОБ-позитивности/МОБ-негативности хотя бы для одного участника выявлены в трех образцах (образцы 8, 13, 19). В двух расходящихся образцах величины МОБ зафиксированы менее 0,01%, а ошибочными были ложноотрицательные результаты, в то время как в одном МОБ-негативном образце зафиксировано три ложноположительных результата, однако один из них был больше 0,01%, что в итоге привело к ложноположительному значению медианы результатов всех шести участников.

Финальные результаты двух лабораторий вновь продемонстрировали лучшую сопоставимость (*рисунок 4Б*): только в одном образце были выявлены расхождения при определении МОБ-позитивности.

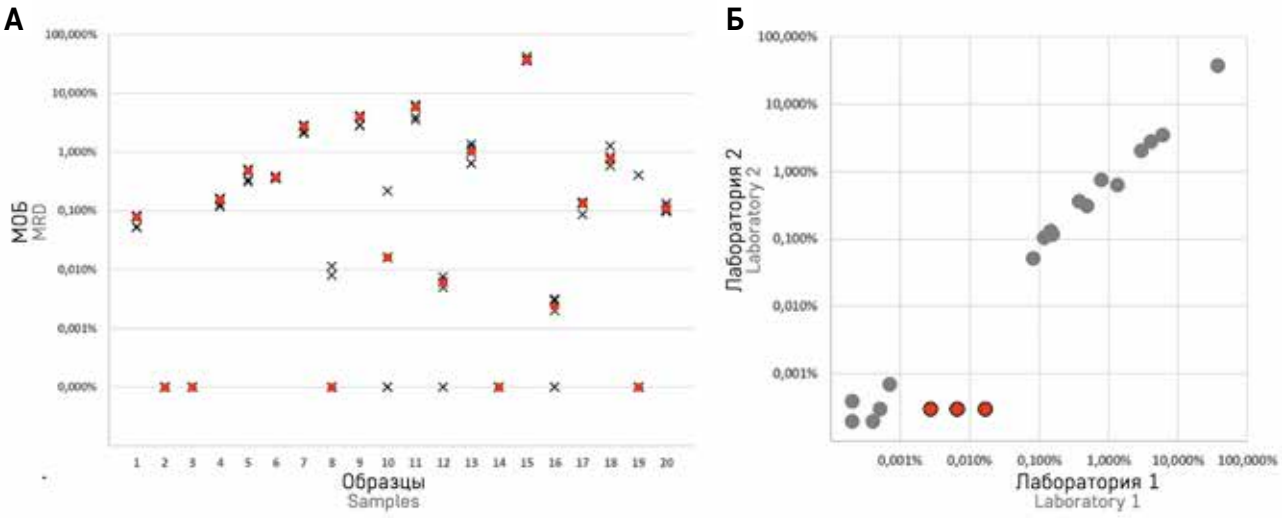
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании сопоставимость результатов цитометрического определения МОБ была оценена на относительно большом количестве образцов КМ, взятых в условиях применения разных видов терапии и на разных этапах лечения. Также исследование было сфокусировано исключительно на анализе и интерпретации цитометрических данных: все образцы были исследованы в одной лаборатории в условиях одинаковой методики преаналитического и аналитического этапов иммунофенотипирования. Это позволило избежать возможной вариабельности результатов, вызванной различиями в пробоподготовке и настройке проточных цитометров. Отличительной чертой данного исследования также является включение большого количества образцов с CD10-негативным В-линейным ОЛЛ и образцов с крайне низким содержанием опухолевых клеток (менее 0,01%). Наряду с включением большого количества образцов КМ, взятых после применения CD19-направленной иммунотерапии, это серьезно усложнило работу участников исследования. Тем не менее сопоставимость результатов определения МОБ оказалась достаточно высокой. Несмотря на то, что в некотором количестве случаев были зафиксированы ложноположительные или ложноотрицательные результаты у отдельных участников исследования, чаще всего это было связано с выявлением или невыявлением крайне низких величин МОБ. Также расхождения отмечались в образцах пациентов с CD10-негативным иммунофенотипом. Однако в каждом из таких образцов большинство специалистов получали правильные результаты.

Следует отметить, что расхождения отмечались не только между лабораториями, но и внутри групп каждой из лабораторий. Таким образом, ложноотрицательные и ложноположительные результаты были не следствием разницы подходов, практикующихся в каждой лаборатории, а скорее особенностями анализа и интерпретации цитометрических данных отдельными специалистами. Тем не менее наличие в каждой лаборатории наиболее опытного специалиста приводило к очень высокой сопоставимости между финальными результатами участвующих лабораторий. То есть предпочтительным является анализ цитометрических исследований, важных для стратификации пациентов, с участием нескольких специалистов лаборатории.

Рисунок 3
Сопоставление результатов определения МОБ в 20 образцах КМ в рамках раунда 2
На графике А показано распределение величин МОБ, полученных всеми участниками. Каждое значение отмечено знаком (×). Медиана полученных значений показана знаком (●); на графике Б представлены финальные результаты (●) двух лабораторий, полученные специалистами, отвечающими за итоговое формирование заключения по данному виду лабораторного исследования. Расхождения результатов определения МОБ показаны знаком (●)

Figure 3
A comparison of MRD assessment results for 20 BM samples in round 2
Graph A shows the distribution of MRD values obtained by all participants. Each value is marked with a cross (×). The median is shown as (●). Graph B shows final the results (●) from the two laboratories, obtained by the specialists responsible for the final MRD report. Discrepancies between MRD assessment results are shown as (●)



Несмотря на широкое применение проточной цитометрии для диагностики и мониторинга онкогематологических заболеваний, иммунофенотипирование по-прежнему является специалист-зависимой технологией, а возможности ее стандартизации весьма ограничены [3, 4]. Наибольших успехов в стандартизации цитометрического определения МОБ при ОЛЛ достигла группа EuroFlow [30], однако разработанные данным консорциумом подходы достаточно сложны для внедрения в повседневную практику и очень жестко регламентируют перечень используемых приборов и реагентов. Кроме того, используемое для автоматического анализа данных программное обеспечение также имеет ограничения, связанные с правильным формированием обучающей базы данных [27]. Другие исследовательские группы пошли по пути гармонизации [5], а не жесткой стандартизации методики исследования, добиваясь успехов обучением менее опытных лабораторий и введением систем внешней оценки качества вместо максимально строгого регламентирования всех этапов проведения иммунофенотипирования [5, 6].

Так как в нашу группу включены всего 2 российские лаборатории, оказалось относительно несложно регламентировать панель используемых антител, правила настройки проточных цитометров и алгоритмы анализа и интерпретации цитометрических данных. Тем не менее отсутствие абсолютной сходимости результатов определения МОБ даже внутри одной лаборатории указывает на необходимость дальнейшей гармонизации применяемой методологии.

Очень важно отметить, что наименее воспроизводимыми оказались крайне низкие величины МОБ (менее 0,01%). Поэтому в рамках многоцентровых клинических исследований следует избегать применения таких величин МОБ для стратификации пациентов на группы риска, несмотря на существование определенного прогностического значения сохранения МОБ даже на столь низком уровне на ранних этапах терапии [31]. Внедрение максимального уровня стандартизации технологии мониторинга МОБ и применения вычислительных алгоритмов для анализа цитометрических данных в теории могут решать данную проблему и повышать воспроизводимость крайне низких величин МОБ [30], но требующийся для этого анализ нескольких миллионов клеток может быть невыполнимым условием по причине отсутствия нужного количества клеток в образце КМ (низкая клеточность, малый объем материала). Применение более высоких пороговых уровней (0,1% или 0,01%) для решения клинических задач представляется более эффективным как с лабораторной, так и с клинической точки зрения [16]. На этапе постиндукционной терапии появление МОБ после периода МОБ-негативности или сохранение МОБ по окончании курса иммунотерапии являются крайне негативными признаками даже при очень низких величинах МОБ, поэтому выявленные в раундах 2 и 3 исследования расхождения представляют определенную проблему для клинического применения МОБ. Возможных решений данной проблемы несколько. Появление или сохранение МОБ после индукционной терапии должно

Рисунок 4

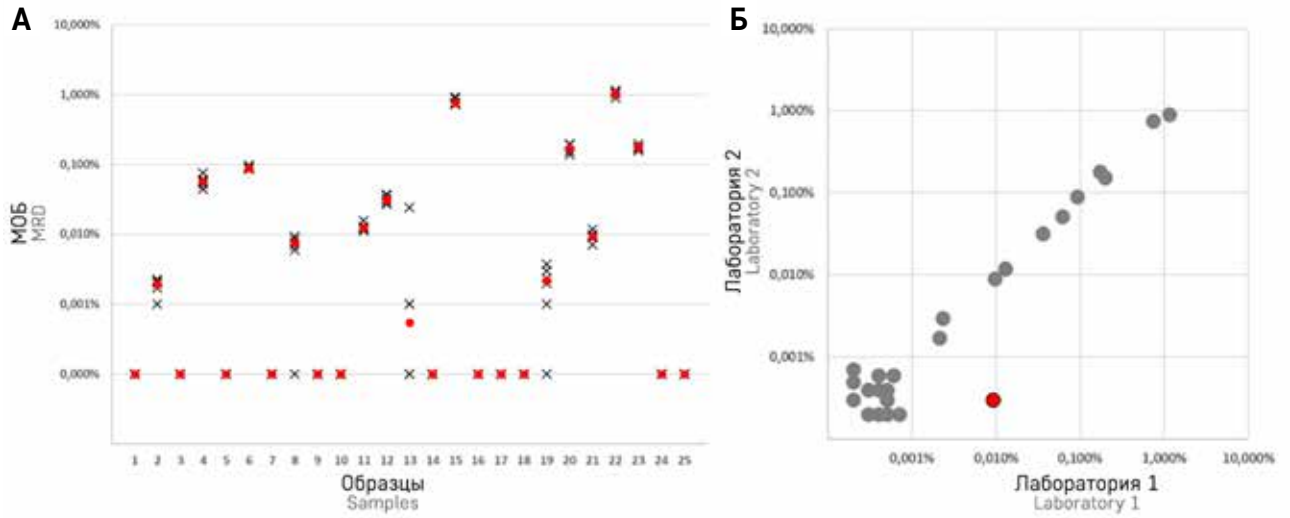
Сопоставление результатов определения МОБ в 25 образцах КМ в рамках раунда 3

На графике А показано распределение величин МОБ, полученных всеми участниками. Каждое значение отмечено знаком (×). Медиана полученных значений показана знаком (●); на графике Б представлены финальные результаты (●) двух лабораторий, полученные специалистами, отвечающими за итоговое формирование заключения по данному виду лабораторного исследования. Расхождения результатов определения МОБ показаны знаком (●)

Figure 4

A comparison of MRD assessment results for 25 BM samples in round 3

Graph A shows the distribution of MRD values obtained by all participants. Each value is marked with a cross (×). The median is shown as (●). Graph B shows final the results (●) from the two laboratories, obtained by the specialists responsible for the final MRD report. Discrepancies between MRD assessment results are shown as (●)



обязательно обсуждаться как всеми специалистами внутри лаборатории, включая наиболее опытных, так и выноситься на обсуждение со специалистами другой лаборатории. Данные инициального иммунофенотипирования, как и иммунофенотипирования перед началом иммунотерапии, должны быть доступны для проводящей определение МОБ лаборатории. Наиболее правильным является проведение последовательных цитометрических исследований в одной и той же референсной лаборатории, т. е. централизация не только определения МОБ, но и первичного иммунофенотипирования с обязательным воспроизведением на этапе первичной диагностики и комбинации антител, которые в дальнейшем будут применяться для определения МОБ [8, 9, 14]. Кроме того, при возможности сопоставления результатов цитометрического определения МОБ с данными молекулярно-генетического исследования, это должно быть обязательно сделано [32]. Наконец, наличие МОБ в любых сомнительных случаях может подтверждаться выделением чистых популяций клеток методом проточной сортировки с дальнейшим молекулярно-генетическим исследованием [33–36]. При остающихся сомнениях должно быть рекомендовано наблюдение в динамике с повторным определением МОБ. В тех случаях, когда сложный для мониторинга иммунофенотип ассоциирован с определенными генетическими перестройками [29, 37], их выявление должно стать альтернативным путем мониторинга МОБ [38], как это было сделано, например, для ОЛЛ у детей первого года жизни с перестройками гена *KMT2A* в рамках исследований MLL-Baby и ALL-Baby 2021 [17, 32, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большой опыт каждой из участвующих лабораторий в определении МОБ при В-линейном ОЛЛ, расхождения результатов цитометрического исследования по-прежнему фиксируются как между отдельными специалистами, так и между лабораториями. И хотя сопоставимость между лабораториями оказалась крайне высокой, особенно в пределах клинически применимых диапазонов количественных значений МОБ, существующие расхождения осложняют возможности интеграции мониторинга МОБ в многоцентровые клинические исследования. Обсуждение сложных случаев с участием наиболее опытных экспертов, централизация диагностического иммунофенотипирования, клиническое применение воспроизводимых пороговых уровней МОБ, сопоставление цитометрических данных с результатами других высокочувствительных методов оценки МОБ, проточная сортировка с дальнейшим молекулярно-генетическим исследованием выделенных сомнительных клеточных популяций, равно как и совершенствование методологии цитометрического определения МОБ, дальнейшая гармонизация и периодическое проведение круговых исследований, подобных данному, могут позволить добиться максимальной лабораторной воспроизводимости и наиболее эффективного клинического применения результатов мониторинга МОБ у пациентов с В-линейным ОЛЛ.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Михайлова: создание концепции исследования, анализ данных, статистическая обработка данных, написание статьи;
А.Н. Дагестани, Т.Ю. Вержбицкая, Ж.В. Пермикин, С.А. Кашпор: анализ данных, редактирование статьи;
Л.Г. Фечина: администрирование проекта, редактирование статьи;
О.Ю. Михайлова: статистическая обработка данных, редактирование статьи;
Ю.В. Румянцева, А.И. Карачунский: администрирование проекта, клинические данные, редактирование статьи;
А.М. Попов: создание концепции исследования, статистическая обработка данных, администрирование проекта, анализ данных, написание статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

E.V. Mikhailova: study conception, data analysis, statistical data processing, manuscript writing;
A.N. Daghestani, T.Yu. Verzhbitskaya, Zh.V. Permikin, S.A. Kashpor: data analysis, manuscript editing;
L.G. Fechina: project administration, manuscript editing;
O.Yu. Mikhailova: statistical data processing, manuscript editing;
Yu.V. Rumyantseva, A.I. Karachunskiy: project administration, clinical data, manuscript editing;
A.M. Popov: study conception, statistical data processing, project administration, data analysis, manuscript writing.

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Данная работа представляет собой ретроспективное лабораторное исследование, авторами представлена деперсонифицированная информация, в связи с чем одобрения этического комитета не требовалось.

ETHICS REVIEW

Ethical approval was not required for this retrospective laboratory study, as only anonymized patient data were used.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

FUNDING

No funding was received for this study.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that there is no conflict of interest to declare.

ORCID

E.V. Mikhailova: https://orcid.org/0000-0002-3450-0498
A.N. Daghestani: https://orcid.org/0009-0004-4303-1250
T.Yu. Verzhbitskaya: https://orcid.org/0000-0001-9329-1828
Zh.V. Permikin: https://orcid.org/0000-0003-1904-4989
S.A. Kashpor: https://orcid.org/0000-0002-5220-7412
L.G. Fechina: https://orcid.org/0000-0002-1885-3912
O.Yu. Mikhailova: https://orcid.org/0009-0002-6588-0232
Yu.V. Rumyantseva: https://orcid.org/0000-0001-9670-3728
A.I. Karachunskiy: https://orcid.org/0000-0002-9300-198X
A.M. Popov: https://orcid.org/0000-0002-0889-6986

Литература / References

1. Berry D.A., Zhou S., Higley H., Mukundan L., Fu S., Reaman G.H. et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. JAMA Oncol 2017;3(7):e170580.
2. Chen X., Wood B.L. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. Re: Treatment and prognosis? Best Pract Res Clin Haematol 2017;30(3):237–48.
3. Bruggemann M., Schrauder A., Raff T., Pfeifer H., Dworzak M., Ottmann O.G. 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.
4. van Dongen J.J., van der Velden V.H., Bruggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. Blood 2015;125(26):3996–4009.
5. Maurer-Granofszky M., Schumich A., Buldini B., Gaipa G., Kappelmayer J., Mejstrikova E. et al. An Extensive quality control and quality assurance (QC/QA) program significantly improves inter-laboratory concordance rates of flow-cytometric minimal residual disease assessment in acute lymphoblastic leukemia: an I-BFM-FLOW-Network report. Cancers (Basel) 2021;13(23).
6. Keeney M., Wood B.L., Hedley B.D., DiGiuseppe J.A., Stetler-Stevenson M., Paietta E. et al. A QA program for MRD Testing demonstrates that systematic education can reduce discordance among experienced interpreters. Cytometry B Clin Cytom 2018;94(2):239–49.
7. Borowitz M.J., Wood B.L., Keeney M., Hedley B.D. Measurable residual disease detection in B-acute lymphoblastic leukemia: the Children's Oncology Group (COG) method. Curr Protoc 2022;2(3):e383.
8. Попов А.М., Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Пермикин Ж.В., Шман Т.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе методом проточной цитометрии. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023;22(3):199–209. [Popov A.M., Mikhailova E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Permikin Zh.V., Shman T.V. et al. Minimal residual disease monitoring in B-lineage acute lymphoblastic leukemia using flow cytometry. Guidelines of the Russian-Belarusian multicenter group for pediatric acute leukemia studies. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023;22(3):199–209. (In Russ.)].
9. Михайлова Е.В., Илларионова О.И., Масчан М.А., Новичкова Г.А., Карачунский А.И., Попов А.М. Рекомендации по определению минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при остром В-лимфобластном лейкозе в условиях применения CD19-направленной терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023;22(2):175–84. [Mikhailova E.V., Illarionova O.I., Maschan M.A., Novichkova G.A., Karachunskiy A.I., Popov A.M. Guidelines for the flow cytometric minimal residual disease monitoring in B-lineage acute lymphoblastic leukemia after CD19-directed immunotherapy. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023;22(2):175–84. (In Russ.)].
10. Kowarsch F., Maurer-Granofszky M., Weijler L., Wodlinger M., Reiter M., Schumich A. et al. FCM marker importance for MRD assessment in T-cell acute lymphoblastic leukemia: an AIEOP-BFM-ALL-FLOW study group report. Cytometry A 2023.
11. Tembhare P.R., Chatterjee G., Khanka T., Ghogale S., Badrinath Y., Deshpande N. et al. Eleven-marker 10-color flow cytometric assessment of measurable residual disease for T-cell acute lymphoblastic leukemia using an approach of exclusion. Cytometry B Clin Cytom 2021;100(4):421–33.
12. Semchenkova A., Mikhailova E., Demina I., Roumiantseva J., Karachunskiy A., Novichkova G. et al. Analysis of antigen expression in T-cell acute lymphoblastic leukemia by multicolor flow cytometry: implications for the detection of measurable residual disease. Int J Mol Sci 2025;26(5).
13. Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. Онкогематология 2018;13(1):73–82. [Novikova I.A., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Tsaur G.A., Belevtsev M.V., Popov A.M. et al. Russian-belarusian multicenter group standard guidelines for childhood acute lymphoblastic leukemia flow cytometric diagnostics. Oncohematology 2018;13(1):73–82. (In Russ.)].
14. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023;22(1):165–77. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Demina I.A., Mikhailova E.V., Semchenkova A.A. et al. Flow cytometry in acute leukemia diagnostics. Guidelines of Russian-Belarusian multicenter group for pediatric leu-

kemia studies. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023;22(1):165–77. (In Russ.)].
15. Попов А.М., Белевцев М.В., Боякова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Е.В., Фадеева М.И. и др. Стандартизация определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Опыт работы российско-белорусской кооперативной группы. Онкогематология 2016;11(4):64–73. [Popov A.M., Belevtsev M.V., Boyakova E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan E.V., Fadeeva M.I. et al. Standardization of flow cytometric minimal residual disease monitoring in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Russia–Belarus multicenter group experience. Oncohematology 2016;11(4):64–73. (In Russ.)].
16. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T. et al. A simple procedure to identify children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia who can be successfully treated with low or moderate intensity: Sequential versus single-point minimal residual disease measurement. Pediatr Blood Cancer 2023:e30295.
17. Popov A., Fominikh V., Mikhailova E., Shelikhova L., Tsaur G., Abugova Y. et al. Blinatumomab following haematopoietic stem cell transplantation - a novel approach for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in infants. Br J Haematol 2021;194(1):174–8.
18. Mikhailova E., Gluhanyuk E., Illarionova O., Zerkalenkova E., Kashpor S., Miakova N. et al. Immunophenotypic changes of leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, who have been treated with Blinatumomab. Haematologica 2021;106(7):2009–12.
19. Coustan-Smith E., Sancho J., Hancock M.L., Boyett J.M., Behm F.G., Raimondi S.C. et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2000;96(8): 2691–6.
20. Dworzak M.N., Froschl G., Printz D., Mann G., Potschger U., Muhlegger N. et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2002;99(6):1952–8.
21. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., Bowman W.P., Carroll A.J., Carroll W.L. et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. Blood 2008;111(12):5477–85.
22. Mikhailova E., Illarionova O., Komkov A., Zerkalenkova E., Mamedov I., Shelikhova L. et al. Reliable Flow-cytometric approach for minimal residual disease monitoring in patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia after CD19-targeted therapy. Cancers (Basel) 2022;14(21).
23. Dworzak M.N., Fritsch G., Froschl G., Printz D., Gadner H. Four-color flow cytometric investigation of terminal deoxynucleotidyl transferase-positive lymphoid precursors in pediatric bone marrow: CD79a expression precedes CD19 in early B-cell ontogeny. Blood 1998;92(9):3203–9.
24. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Фечина Л.Г., Шестопалов А.В., Плясунова С.А. Острые лейкозы: различия иммунофенотипа бластных клеток и их неопухолевых аналогов в костном мозге. Клиническая онкогематология 2016;9(3):302–13. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Fechina L.G., Shestopalov A.V., Plyasunova S.A.. Acute leukemia: differences in immunophenotype of blast cells and their non-neoplastic counterparts in the bone marrow. Clinical Oncohematology 2016;(3):302–13. (In Russ.)].
25. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А., Шориков Е.В., Цвиренко С.В., Савельев Л.И. и др. Ограниченная возможность применения упрощенного подхода для определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников. Клиническая лабораторная диагностика. 2011;(3):25–9. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Tsaur G.A., Shorikov E.V., Tsvirenko S.V., Saveliev L.I. et al. The limited possibility of using a simplified approach to detect minimal residual disease by the flow cytometry technique in children with precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Clinical Laboratory Diagnosis 2011;(3):25–9. (In Russ.)].
26. Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Румянцева Ю.В., Илларионова О.И., Семченкова А.А., Фечина Л.Г. и др. Влияние режима приема дексаметазона на выявление нормальных В-клеточных предшественников в костном мозге у детей с острым лимфобластным лейкозом на момент окончания индукционной терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020;19(1):53–7. [Mikhailova E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Rumyantseva Yu.V., Illarionova O.I., Semchenkova A.A., Fechina L.G. et al. The influence of a dosage regimen of dexamethasone on detection of normal B-cell precursors in the bone marrow of children with BCP-ALL at the end of induction therapy. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020;19(1):53–7. (In Russ.)].
27. Mikhailova E., Semchenkova A., Illarionova O., Kashpor S., Brilliantova V., Zakharova E. et al. Relative expansion of CD19-negative very-early normal B-cell precursors in children with acute lymphoblastic leukaemia after CD19 targeting by blinatumomab and CAR-T cell therapy: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease. Br J Haematol 2021;193(3):602–12.
28. Mikhailova E., Roumiantseva J., Illarionova O., Lagoyko S., Miakova N., Zerkalenkova E. et al. Strong expansion of normal CD19-negative B-cell precursors after the use of blinatumomab in the first-line therapy of acute lymphoblastic leu-

kaemia in children. Br J Haematol 2022;196(1):e6–9.
29. Mikhailova E., Itov A., Zerkalenkova E., Roumiantseva J., Olshanskaya Y., Karachunskiy A. et al. B-lineage antigens that are useful to substitute CD19 for minimal residual disease monitoring in B cell precursor acute lymphoblastic leukemia after CD19 targeting. Cytometry B Clin Cytom 2022.
30. Theunissen P., Mejstrikova E., Sedek L., van der Sluijs-Gelling A.J., Gaipa G., Bartels M. et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 2017;129(3):347–57.
31. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Mikhailova E., Lavrova P. et al. Prognostic impact and clinical value of low levels of flow cytometric MRD at the end of induction in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia: Results of study ALL-MB 2015. Hemasphere 2025;9(7):e70162.
32. Popov A., Tsaur G., Verzhbitskaya T., Riger T., Permikin Z., Demina A. et al. Comparison of minimal residual disease measurement by multicolour flow cytometry and PCR for fusion gene transcripts in infants with acute lymphoblastic leukaemia with *KMT2A* gene rearrangements. Br J Haematol 2023;201(3):510–9.
33. Semchenkova A., Brilliantova V., Shelikhova L., Zhogov V., Illarionova O., Mikhailova E. et al. Chimerism evaluation in measurable residual disease-suspected cells isolated by flow cell sorting as a reliable tool for measurable residual disease verification in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Cytometry B Clin Cytom 2021;100(5):568–73.
34. Semchenkova A., Zerkalenkova E., Demina I., Kashpor S., Volchkov E., Zakharova E. et al. Recognizing minor leukemic populations with monocytic features in mixed-phenotype acute leukemia by flow cell sorting followed by cytogenetic and molecular studies: report of five exemplary cases. Int J Mol Sci 2023;24(6).
35. Semchenkova A., Zhogov V., Zakharova E., Mikhailova E., Illarionova O., Larin S. et al. Flow cell sorting followed by PCR-based clonality testing may assist in questionable diagnosis and monitoring of acute lymphoblastic leukemia. Int J Lab Hematol 2023;45(4):506–15.
36. Семченкова А.А., Илларионова О.И., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Зеркаленкова Е.А., Захарова Е.С. и др. Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023;22(4):186–205. [Semchenkova A.A., Illarionova O.I., Demina I.A., Mikhailova E.V., Zerkalenkova E.A., Zakharova E.S. et al. Guidelines for the use of flow cell sorting in diagnosis and monitoring of acute leukemia. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023;22(4):186–205. (In Russ.)].
37. De Zen L., Bicciato S., te Kronnie G., Basso G. Computational analysis of flow-cytometry antigen expression profiles in childhood acute lymphoblastic leukemia: an MLL/AF4 identification. Leukemia 2003;17(8): 1557–65.
38. Tsaur G., Popov A., Riger T., Kustanovich A., Solodovnikov A., Shorikov E. et al. Prognostic value of minimal residual disease measured by fusion-gene transcript in infants with *KMT2A*-rearranged acute lymphoblastic leukaemia treated according to the MLL-Baby protocol. Br J Haematol 2021.