

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ МИНИМАЛЬНОЙ ОСТАТОЧНОЙ БОЛЕЗНИ ПРИ В-ЛИНЕЙНЫХ ОСТРЫХ ЛИМФОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗАХ В УСЛОВИЯХ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

О.А. Безнос, Л.Ю. Гривцова, А.В. Попа, М.А. Шервашидзе, И.Н. Серебрякова, Н.Н. Тупицын

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Ольга Алексеевна Безнос beznos.olga@gmail.com

Введение. Проточно-цитометрические (ПЦ) алгоритмы детекции минимальной остаточной болезни (МОБ) хорошо отработаны и близки по чувствительности к молекулярно-биологическим методам. Однако помимо информативных лейкозассоциированных иммунофенотипов, отобранных с учетом фенотипа опухоли на этапе диагностики, необходимо принимать во внимание специфичность проводимой таргетной терапии и ее воздействие на клетку.

Цель работы — отобрать стабильные комбинации антигенов для выявления В-линейных предшественников у больных на терапии блинатумомабом (анти-CD19).

Материалы и методы. Больному Г., 4 лет, с ранним рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) (pre-pre-B иммуно-подварианта) после 3 курсов противорецидивного лечения с учетом сохранения МОБ-положительного статуса был назначен блинатумомаб в режиме монотерапии. Иммунофенотип опухолевых В-лимфоцитов был детально охарактеризован иммунологически методом ПЦ согласно протоколу консорциума EuroFlow как в дебюте заболевания, так и в рецидиве. Мониторинг МОБ в рецидиве проводили методом 8-цветной ПЦ с учетом индивидуально отобранных лейкозассоциированных иммунофенотипов.

Результаты. У больного, получающего лечение блинатумомабом, в курсе терапии В-линейного ОЛЛ была изменена стратегия мониторинга МОБ. С учетом отсутствия экспрессии CD19 основной идентификации В-линейных предшественников стали cyCD22 в сочетании с ядерной TdT и CD10.

Заключение. В случае назначения блинатумомаба в курсе терапии В-линейного ОЛЛ выявление В-линейных предшественников должно основываться на оценке экспрессии других пан-В-клеточных антигенов. В первую очередь это cyCD22 или cyCD79a в сочетании с ядерной TdT и CD10 в пределах яросодержащих клеток образца.

Ключевые слова: минимальная остаточная болезнь, В-линейный острый лимфобластный лейкоз, таргетная терапия, блинатумомаб

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-4-18-24

APPROACHES TO THE ASSESSMENT OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIAS IN CONDITIONS OF TARGET THERAPY

O.A. Beznos, L. Yu. Grivtsova, A.V. Popa, M.A. Shervashidze, I.N. Serebryakova, N.N. Tupitsyn

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia

Background. Flow cytometry (FC) algorithms of detection of minimal residual disease (MRD) are well standardized, and approximate to molecular biologic methods. However, besides informative leukemia-associated aberrant immunophenotype, which are selected taking into account a tumor phenotype at diagnostics stage, it is necessary to consider specificity of the provided target therapy and its influence on a cell.

Objective: to offer stable combinations of antigens to identify B-cell precursors in patients on therapy of blinatumomab.

Materials and methods. Clinical observation of patient G. 4 years old with B-cell precursors acute lymphoblastic leukemia (ALL) (pre-pre-B immunosubtype), whom after 3 blocks of reinduction therapy, taking into account MRD-positive status, blinatumomab was appointed as a monotherapy. Tumor immunophenotype was characterized in details by FC protocol according to EuroFlow in debute and relapse of the disease. MRD monitoring was provided by 8-color FC taking into account personalized leukemia-associated aberrant immunophenotypes.

Results. In patient with B-cell precursors ALL received blinatumomab, the strategy of MRD monitoring was changed. Due to the lack of CD19 expression, identification of B-cell precursors was based on expression of cyCD22 in combination with nuclear TdT and CD10.

Conclusion. In case of blinatumomab's appointment during B-cell precursors ALL therapy, it is necessary to change the strategy of B-cell precursors identification, due to the lack of CD19 expression. Detection of B-cell precursors should be provided by assessment

of other pan-B lineage antigens. First of all, it is cyCD22 or cyCD79a in combination with nuclear TdT and CD10, within the limits of nucleated cells of the sample.

Key words: minimal residual disease, B-lineage acute lymphoblastic leukemia, target therapy, blinatumomab

Введение

Оценка минимальной остаточной болезни (МОБ) является неотъемлемой частью современных протоколов лечения В-линейных острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) у детей [1, 2]. Многопараметровая проточная цитометрия (ПЦ) дает возможности детальной иммунофенотипической характеристики опухоли на этапе диагностики с последующим отбором индивидуальных лейкозассоциированных иммунофенотипов и персонализации мониторинга МОБ [3]. Протоколы детекции МОБ при ОЛЛ хорошо отработаны и близки по чувствительности к молекулярно-биологическим методам [4]. С применением углубленной риск-стратификации больных с учетом данных МОБ достигнуты значительные успехи терапии, отражением которых стало увеличение общей выживаемости до 80–90 %. Однако стандартная терапия остается неэффективной у 10–20 % детей с впервые диагностированным ОЛЛ [5, 6].

Ежегодно в клиническую практику входят новые таргетные препараты, призванные на молекулярном уровне воздействовать на болезнь, и целый ряд находится на разных стадиях клинических испытаний [7].

Новый виток развития таргетных препаратов произошел с разработкой биспецифических антител, представляющих новый класс препаратов на основе моноклональных антител, связывающихся с таргетным поверхностным антигеном с одной стороны и с Т-клеточным рецептором с другой, привлекая таким образом эффекторные Т-клетки и усиливая противоопухолевый эффект. Первым лекарственным средством в данном классе стал блинатумомаб, одобренный Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США для лечения Ph-отрицательного рефрактерного/рецидивирующего В-линейного ОЛЛ. Поводом для одобрения стали результаты II фазы клинических исследований, в которой 43 % из 189 взрослых пациентов достигли полной ремиссии. МОБ-отрицательный статус был зарегистрирован в 82 % случаев [8–11].

Блинатумомаб — моноклональное антитело с молекулярным весом 50 кДа, которое состоит из ветви анти-CD3, прикрепляется к CD3⁺ Т-клеткам и соединяется посредством линкера с ветвью анти-CD19, связывающейся с CD19⁺ В-клетками [12].

Антиген CD19 выбран в качестве целевой молекулы не случайно, это трансмембранный белок, появляющийся на ранних стадиях нормального

В-клеточного онтогенеза и сохраняющийся на всех этапах дифференцировки [13]. Его обязательное присутствие на клетках ОЛЛ В-линейной принадлежности обуславливает выбор данной детерминанты в качестве иммунотерапевтической мишени.

Несмотря на многообещающие начальные результаты лечения, некоторые пациенты не отвечают на терапию блинатумомабом или же после хорошего начального эффекта все же имеют прогрессирование заболевания. Рецидив болезни развивается в 30 % случаев [14].

При характеристике иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве на фоне лечения блинатумомабом установлен факт отсутствия экспрессии CD19 на клетках опухоли. Это затрудняет идентификацию В-линейных предшественников и требует поиска новых методологических подходов к оценке количества клеток МОБ.

В данной статье рассматривается возможность оценки количества клеток МОБ с использованием многоцветной ПЦ у пациентов в ходе лечения блинатумомабом на примере больного с ранним рецидивом ОЛЛ (пре-пре-В иммуноподвариант).

Материалы и методы

Материалом исследования явились образцы костного мозга больного с ОЛЛ (пре-пре-В иммуноподвариант) в дебюте и рецидиве заболевания. Морфоцитохимическое исследование проводили в лаборатории гематоцитологии НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (к.м.н. И.Н. Серебрякова). Подробная иммунофенотипическая характеристика бластов выполнена в лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (руководитель, профессор Н.Н. Тупицын) методом 8-цветной ПЦ в соответствии с протоколами консорциума EuroFlow: проба ALOT (acute leukemia orientation tube) и уточняющая панель В-линейного ОЛЛ (см. таблицу).

Мониторинг МОБ в рецидиве проводили после каждого блока противорецидивной терапии, а также по окончании курса блинатумомаба методом 8-цветной ПЦ с учетом индивидуально отобранных лейкозассоциированных иммунофенотипов.

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 4 лет, болен ОЛЛ, L2, пре-пре-В (ВII) иммуноподвариант с июня 2015 г. С признаками

Протокол консорциума EuroFlow

№/флуорохром	Антиген							
	FITC	PE	PerCP-су5.5	Pe-су7	APC	APC-H7	V450	V500
<i>Проба ALOT</i>								
1	суMPO	CD79a	CD34	CD19	CD7	SmCD3	CyCD3	CD45
<i>Уточняющая панель В-линейного ОЛЛ</i>								
1	CD58	CD66с	CD34	CD19	CD10	CD38	CD20	CD45
2	суIgM	CD33	CD34	CD19	CD117 + sIgM	sIg-λ	sIg-κ	CD45
3	нуTdT	CD13	CD34	CD19	CD22	CD24	CD9	CD45
4	CD15 + CD65	NG2	CD34	CD19	CD123	CD81	CD21	CD45

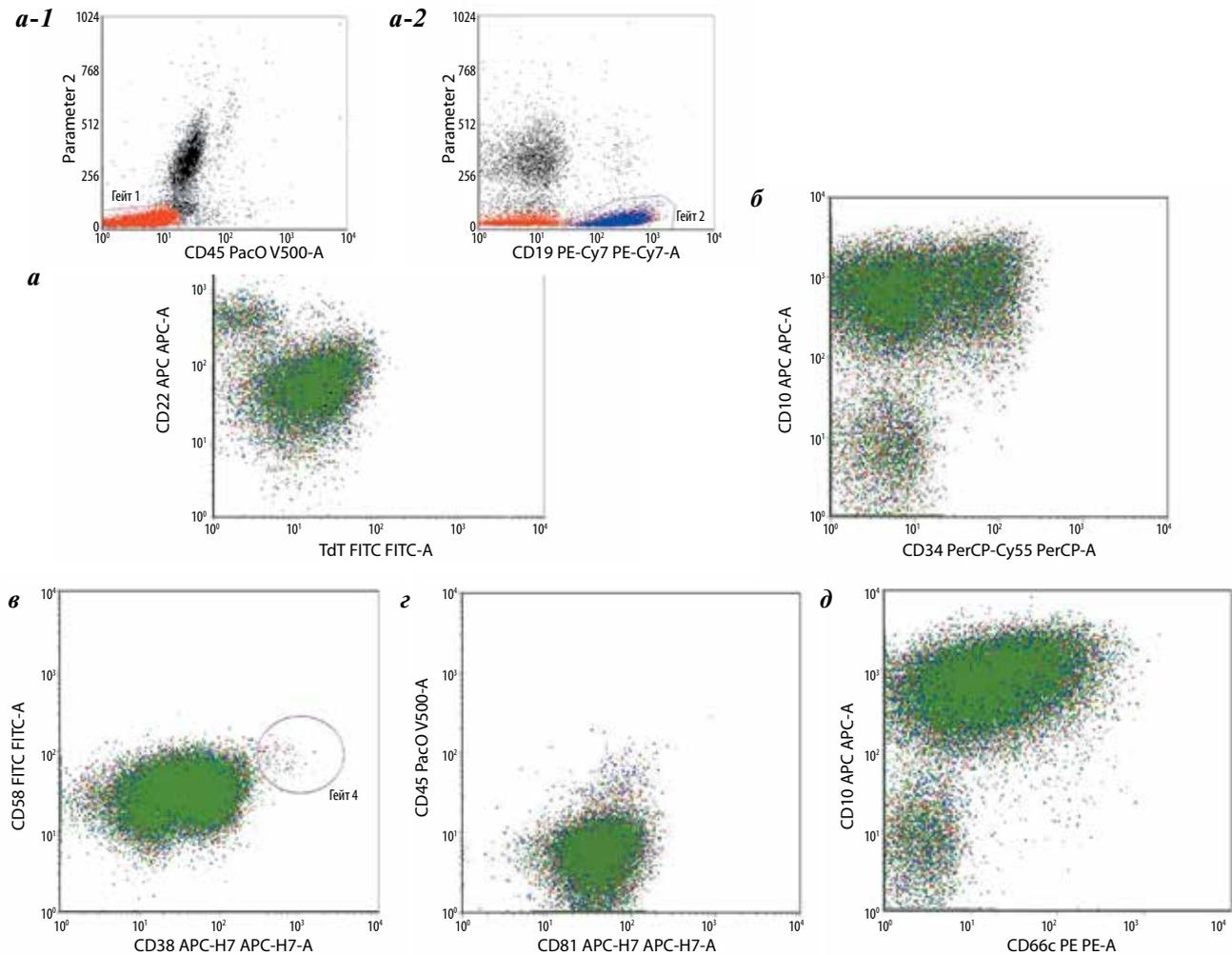


Рис. 1. Иммунофенотип бластных клеток в дебюте заболевания (пре-пре-В иммуноподвариант ОЛЛ): а – бластные клетки, выявленные на основании слабой экспрессии CD45 (цитограмма а-1; CD45 (ось x) vs SSC (ось y) – гейт 1 (красный цвет)), мономорфно экспрессирующие CD19 (цитограмма а-2; CD19 (ось x) vs SSC (ось y) – гейт 2 (синий цвет)), а также ниTdT (ось x) в сочетании со слабой экспрессией sCD22 (ось y); б – В-лимфоциты характеризуются яркой экспрессией CD10 (ось y), часть бластов CD34⁺ (CD34 – ось x); в – оценка экспрессии антигенов aberrantности CD58 (ось y) vs CD38 (ось x); при сопоставлении с остаточными нормальными В-линейными предшественниками (гейт 4) бластные клетки имеют фенотип CD58⁺CD38^{low}; г – В-лимфоциты aberrantны в отношении молекулы CD81 (ось x) vs CD45 (ось y); д – оценка экспрессии CD66c (ось x) vs CD10 (ось y), часть бластов CD66c⁺

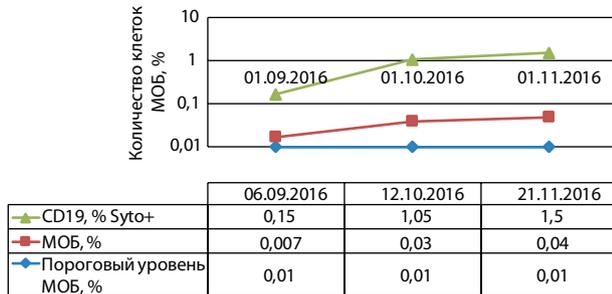


Рис. 2. Динамика уровня МОБ на фоне противорецидивной терапии рецидива 01.08.2016 больной поступил в отделение НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, где была проведена первичная диагностика (руководитель, профессор А.В. Попа).

Бласты в дебюте заболевания характеризовались мономорфной экспрессией CD19 и ядерной TdT (*nuTdT*) в сочетании со слабой экспрессией sCD22 (рис. 1а). Ярко экспрессировали CD10, часть бластов была CD34⁺ (рис. 1б). Обращает на себя внимание отсутствие

аберрантности по CD58 (антиген экспрессирован на уровне остаточных нормальных В-линейных предшественников) в сочетании со слабой (аберрантной) экспрессией CD38 (рис. 1в). Клетки опухоли были аберрантны в отношении молекулы CD81 (рис. 1г), что служило одним из основных критериев в дальнейшем мониторинге МОБ. Часть бластов была CD66c⁺ (рис. 1д).

В условиях отделения гематологии областной больницы в период с 17.07.2015 по 09.03.2016 было проведено лечение по протоколу ALL IC-BFM 2002 для средней группы риска. На 15-й день лечения достигнут хороший морфологический ответ – содержание бластов в миелограмме составляло <5 %. Мониторинг МОБ не выполняли. С 02.03.2016 начато проведение поддерживающей терапии.

При очередном плановом обследовании 20.07.2016 в общем анализе крови обнаружены бластные клетки – 42 %, в миелограмме – 80 %. Диагностирован рецидив заболевания. Больной госпитализирован в НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава

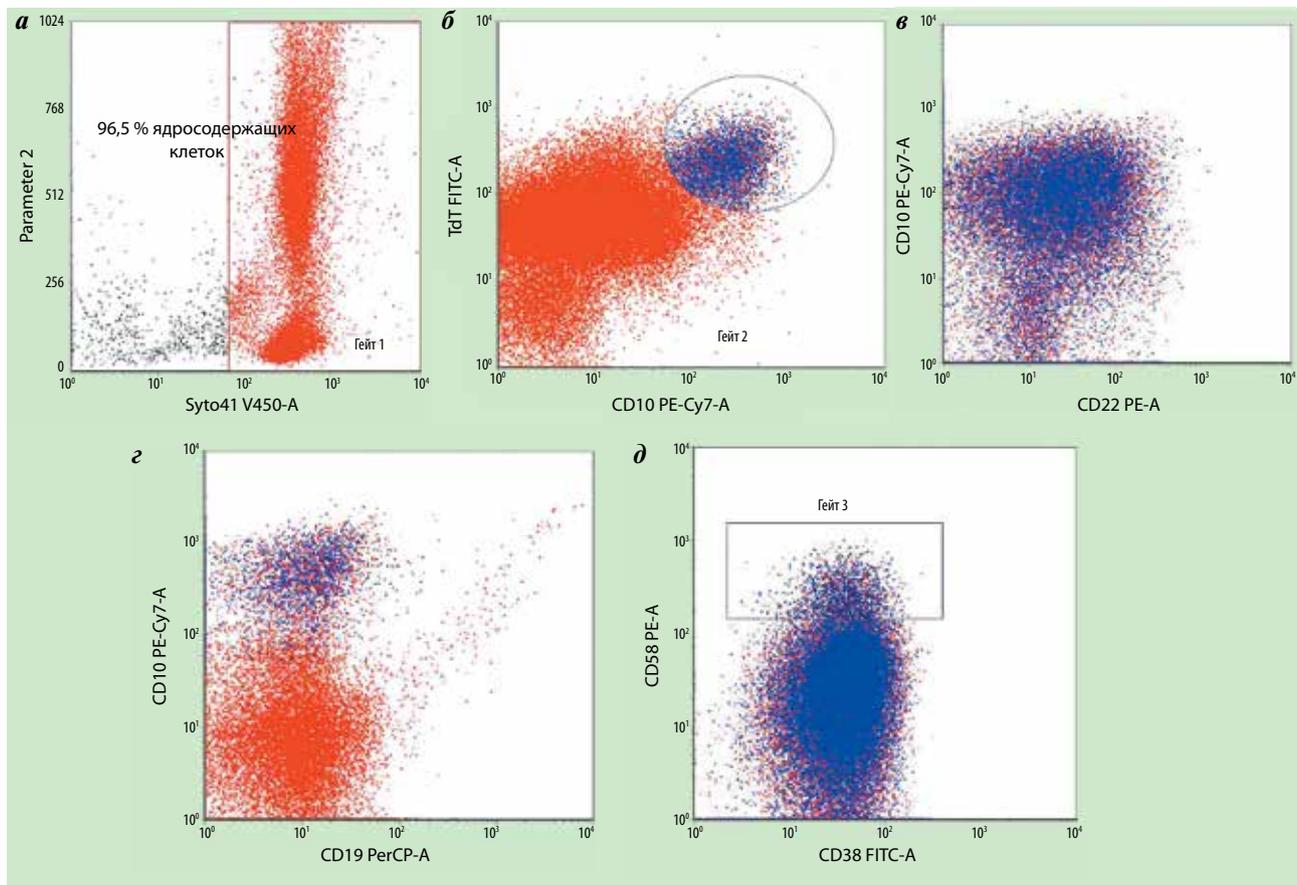


Рис. 3. Оценка МОБ по окончании курса блинатумомаба: а – количество ядросодержащих клеток составляет 96,5 % на основании экспрессии Syto41 (ось x) vs SSC (ось y) – гейт 1 (красный цвет); б – выявлено 9,4 % клеток-предшественников на основании экспрессии *nuTdT* (ось y) vs CD10 (ось x) в пределах ядросодержащих клеток – гейт 2 (синий цвет); в – *nuTdT*⁺CD10⁺ клетки характеризовались отчетливой экспрессией sCD22; г – экспрессия CD19 на *nuTdT*⁺CD10⁺ клетках отсутствовала (CD19 (ось x) vs CD10 (ось y)); д – большинство В-линейных предшественников были CD58⁺CD38^{low} (CD38 (ось x) vs CD58 (ось y)); наряду с этим 0,12 % В-линейных предшественников демонстрировали фенотип CD58⁺CD38^{low} – гейт 3 (темно-синий цвет)

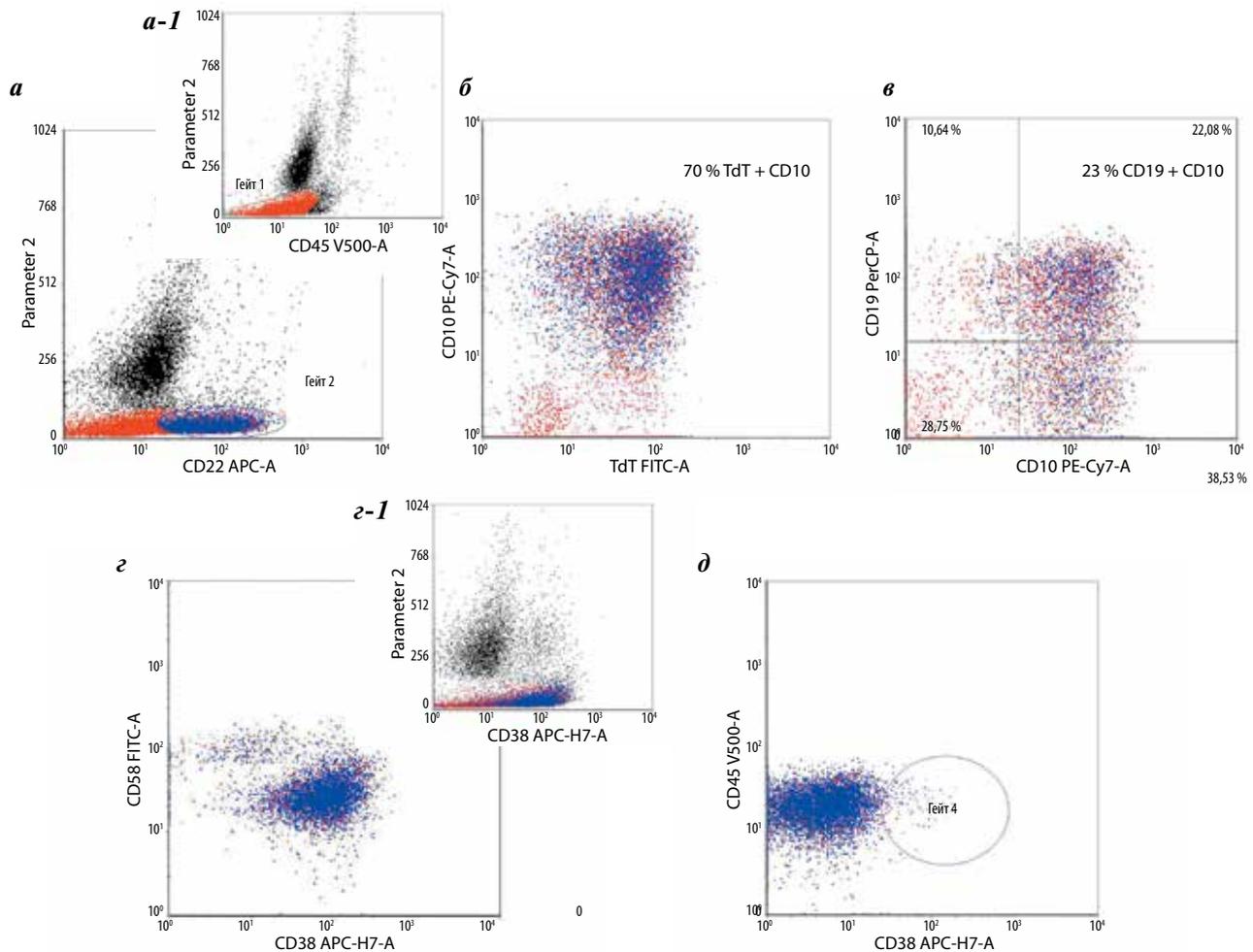


Рис. 4. Иммунофенотип опухолевых В-лимфобластов во 2-м рецидиве болезни (пре-пре-В иммуноподвариант ОЛЛ): а – бластные клетки, выявленные на основании слабой экспрессии CD45 (цитограмма а-1; CD45 (ось x) vs SSC (ось y) – гейт 1 (красный цвет)), характеризовались отчетливой экспрессией суCD22 (ось x) vs SSC (ось y) – гейт 2 (синий цвет); б – В-лимфобласты ярко экспрессировали CD10 (ось y) в сочетании с пиTdT (ось x); в – только 23 % бластов экспрессировали CD19 (CD10 (ось x) vs CD19 (ось y)); г – бластные клетки отчетливо экспрессируют антиген CD38 (ось x) в сочетании со слабой экспрессией CD58 (ось y); присутствует 4 % CD58⁺⁺CD38^{low} клеток; д – экспрессия CD81 соответствует таковой как в дебюте, так и в рецидиве заболевания, т.е. аберрантна (CD81 (ось x) vs CD45 (ось y)) в сопоставлении с остаточными нормальными В-линейными предшественниками (гейт 4)

России. Иммунофенотип бластных клеток соответствовал таковому при первичной диагностике (CD19⁺CD10⁺суCD22⁺TdT⁺CD58⁺CD38^{low}CD81^{low}), особенностью было отсутствие экспрессии CD34.

Проведено 3 блока противорецидивной терапии. После каждого блока определяли количество клеток МОБ. Сохранялся МОБ-положительный статус (рис. 2).

Таким образом, у ребенка с ранним рецидивом ОЛЛ после 3-го курса противорецидивной терапии отмечалось в динамике нарастание количества клеток МОБ. В целях достижения МОБ-отрицательного статуса перед планируемой аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) было решено провести курс лечения блинатумомабом в режиме монотерапии с последующим контролем ответа и решением вопроса о сроках выполнения алло-ТГСК.

По окончании курса блинатумомаба (22.12.2016) состояние пациента было удовлетворительным, клинические признаки прогрессирования заболевания отсутствовали. Оценен статус МОБ. Морфологически в пунктате костного мозга выявлено 4,4 % бластов. Иммунологически, в пределах ядросодержащих клеток (рис. 3а) на основании экспрессии пиTdT в сочетании с CD10 (рис. 3б) и суCD22 (рис. 3в) обнаружено 9,4 % В-линейных предшественников с закономерным отсутствием экспрессии CD19 (рис. 3г). Экспрессия маркеров аберрантности была такой же, как в дебюте и в рецидиве заболевания. Обращает на себя внимание появление популяции В-линейных предшественников с фенотипом CD58⁺⁺CD38⁻ (рис. 3д) в количестве 0,12 %. Иммунологически было высказано предположение о начале 2-го рецидива заболевания.

Спустя 2 нед развилась клиническая картина рецидива заболевания. Морфологически в пунктате костного мозга выявлено 47 % бластов. Иммунологически бласты были мономорфны по экспрессии суCD22 (рис. 4а) и nuTdT, ярко экспрессируя CD10 (рис. 4б). Экспрессия CD19 отмечалась только на части (23 %) бластов (рис. 4в). При оценке aberrантности наблюдались изменения в иммунофенотипе опухолевых клеток. Так, при сохранении отсутствия aberrантности по CD58 экспрессия CD38 стала более выраженной. Обращает на себя внимание увеличение популяции бластных клеток с фенотипом CD58⁺CD38⁻ (т.е. типичных aberrантных) до 4 % (рис. 4г). В-лимфобласты сохраняли свою aberrантность в отношении молекулы семейства тетраспонаина CD81 (рис. 4д).

Больному был проведен курс высокодозной химиотерапии по схеме FLA + бортезомиб, после чего принята попытка алло-ТГСК от матери.

Обсуждение

Таким образом, у больного с ранним рецидивом В-линейного ОЛЛ мониторинг МОБ был сопряжен с некоторыми трудностями. Наиболее часто используемым критерием aberrантности В-линейных предшественников при определении клеток МОБ считается гиперэкспрессия антигена CD58 в сочетании со слабой экспрессией либо отсутствием антигена CD38. Нормальные же В-линейные предшественники имеют иммунофенотип CD58⁺CD38^{low/-} [15, 16]. Однако у данного пациента aberrантность по CD58/CD38 (как в дебюте, так и в рецидиве болезни) отсутствовала, и детекция МОБ базировалась на оценке экспрессии альтернативных маркеров [3]. В данном случае были использованы антигены CD81 и CD66c.

Стандартный цитометрический протокол детекции МОБ подразумевает оценку В-линейных предшественников в гейте CD19⁺ в пределах ядродержащих клеток [17–19]. Это невозможно в случае терапии блинатумомабом, так как на большинстве бластов антиген CD19 утрачивается [14]. По окончании курса блинатумомаба с учетом его специфичности была выбрана альтернативная стратегия выявления В-линейных предшественников. Показано, что nuTdT определяется на самых ранних этапах костномозговых В-линейных предшественников наряду с цитоплазматическими CD22 и CD79 [13], и основой детекции МОБ у данного пациента стала оценка этих маркеров в сочетании с CD10. При обращении внимания на количество В-линейных предшественников (9,4 %) и их полное соответствие первичному иммунофенотипу опухоли (CD58⁺CD38^{low}CD81^{low}) было высказано предположение о начале развития 2-го рецидива заболевания, которое позже подтвердилось.

Показано, что зачастую в рецидиве ОЛЛ на фоне блинатумомаба бластные клетки демонстрируют иммунофенотип CD19⁻ [14]. В данном случае в рецидиве заболевания после терапии блинатумомабом только 23 % бластов были CD19⁺.

Заключение

В случае назначения блинатумомаба в курсе терапии В-линейного ОЛЛ необходимо изменить стратегию поиска В-линейных предшественников ввиду отсутствия экспрессии антигена CD19. Выявление В-линейных предшественников должно основываться на оценке экспрессии других пан-В-клеточных антигенов. В первую очередь это цитоплазматические CD22 или CD79a в сочетании с экспрессией nuTdT и мембранного CD10 в пределах ядродержащих клеток образца.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P. et al. Clinical significance of minimal residual disease in children acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111(12):5477–85. DOI: 10.1182/blood-2008-01-132837. PMID: 18388178.
- Dworzak M.N., Froschl G., Printz D. et al. Prognostic significance and modalities of flow cytometric minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002;99(6):1952–8. DOI: 10.1182/blood.V99.6.1952. PMID: 11877265.
- 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. *Клиническая онкогематология* 2017;10(2):158–68.
- 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;126(12):3996–4009. DOI: 10.1182/blood-2015-03-580027. PMID: 25999452.
- Litzow M.R. Antigen-based immunotherapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of blinatumomab. *Immunotargets Ther* 2014;3:79–89. DOI: 10.2147/ITT.S37292. PMID: 27471701.
- Hoffman L.M., Gore L. Blinatumomab, a bi-specific anti-CD19/CD3 BiTE[®] antibody for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: perspectives and current pediatric applications. *Front Oncol* 2014;4:63. DOI: 10.3389/fonc.2014.00063. PMID: 24744989.
- Wolach O., Stone R.M. Blinatumomab for the treatment of Philadelphia chromosome-negative, precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21(19):4262–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0125. PMID: 26283683.
- Przepiorka D., Ko C.W., Deisseroth A. et al. FDA approval: Blinatumomab. *Clin*

- Cancer Res 2015;21(18):4035–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0612. PMID: 26374073.
8. Gokburget N., Zugmaier G., Klinger M. et al. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologia* 2017;102(4):132–5. DOI: 10.3324/haematol.2016.153957. PMID: 28082340.
9. Klinger M., Brandl C., Zugmaier G. et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* 2012;119(26):6226–33. DOI: 10.1182/blood-2012-01-400515. PMID: 22592608.
10. Topp M.S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 2012;120(26):5185–7. DOI: 10.1182/blood-2012-07-441030. PMID: 23024237.
11. Lee K.J., Chow V., Weissman A. et al. Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1301–10. DOI: 10.2147/TCRM.S84261. PMID: 27601914.
12. Dworzak M.N., Fritsch G., Froschl G. et al. 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. PMID: 9787156.
13. Ruella M., Barrett D.M., Kenderian S.S. et al. Dual CD19 and CD123 targeting prevents antigen-loss relapses after CD19-directed immunotherapies. *J Clin Invest* 2016;126(10):3814–26. DOI: 10.1172/JCI87366. PMID: 27571406.
14. Véltroni M., De Zen L., Sanzari M.C. et al. Expression of CD58 in normal, regenerating and leukemic bone marrow B-cells: implications for the detection of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. *J Hematol* 2003;88(11):1245–52. PMID: 14607753.
15. Romero-Ramirez H., Morales-Guadarrama M.T., Pelayo R. et al. CD38 expression in early B-cell precursors contributes to extracellular signal-regulated kinasemediated apoptosis. *Immunology* 2014;144(2):271–81. DOI: 10.1111/imm.12370. PMID: 25155483.
16. Гривцова Л.Ю., Попа А.В., Купрышина Н.А. и др. Оценка минимальной резидуальной болезни при острых лимфобластных лейкозах из В-линейных предшественников у детей методом трехцветной проточной цитометрии. *Иммунология гемопоэза* 2008;5(2):8–33.
17. Гривцова Л.Ю., Попа А.В., Серебрякова И.Н., Тупицын Н.Н. К дальнейшей стандартизации определения остаточных бластных клеток в костном мозге детей с В-линейными острыми лимфобластными лейкозами на 15-й день индукционной терапии. *Иммунология гемопоэза* 2011;8(1):35–54.
18. Гривцова Л.Ю., Тупицын Н.Н. Иммунологическая оценка гемодиллюции костного мозга при лабораторных исследованиях (на основании теста М. Локен). *Медицинский алфавит* 2015;18(259):67–70.