

**Н.Б. Мерзлова, Д.В. Меркурьев,
В.И. Батурин, О.Е. Никонова**

Пермская государственная медицинская академия имени акад. Е.А. Вагнера
Пермская краевая детская клиническая больница

Структура и генетико-иммунологические особенности острых лейкозов у детей в Пермском крае

Изучены возрастно-половая и морфологическая структуры, иммунологические и генетические особенности у 116 детей с острыми лейкозами (ОЛ). В структуре ОЛ преобладали острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 82,8%, острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 14,6%, бифенотипический лейкоз – 2,6%. В целом ОЛ и ОЛЛ достоверно чаще развивались у мальчиков. Выявлены достоверно более ранняя манифестация при ОЛЛ по сравнению с ОМЛ, повышенная частота развития ОЛЛ у детей в возрасте 2–5 лет. Иммунологическая структура ОЛЛ характеризовалась преобладанием В-лейкозов (88,4%) над Т-лейкозами (11,6%). Для В-ОЛЛ типична более ранняя манифестация по сравнению с Т-ОЛЛ. Выявлено достоверное преобладание Т-ОЛЛ над В-ОЛЛ среди пациентов-школьников. В структуре В-ОЛЛ доминировали пре-пре-В (54,1%) и пре-В (44,3%) подварианты. Т-ОЛЛ был представлен пре-Т и кортикальным подвариантами, которые встречались с одинаковой частотой. При ОЛЛ хромосомные перестройки обнаружены у 58,3% больных (чаще гипердиплоидия), генные – у 30% (чаще транслокация $t(12; 21)(p13; q22)$). При ОМЛ aberrantный кариотип (различные числовые, структурные аномалии) зафиксирован в 75% случаев; на молекулярном уровне перестройки выявлены у 40% лиц, у половины из них обнаружена транслокация $t(15; 17)(q22; q21)$.

Ключевые слова: острые лейкозы, дети, возрастно-половая структура, иммунофенотипические и генетические особенности.

Контактная информация: Мерзлова Нина Борисовна, д.м.н., профессор.
Тел.: +7 (342) 221-86-15.

© Коллектив авторов, 2011

N.B. MERZLOVA, D.V. MERKURIEV, V.I. BATURIN, O.E. NIKONOVA

Structure and genetic and immunological features of acute leukemia in children of the Perm region

A study was made into age-gender and morphological structure, immunological and genetic peculiarities of 166 children diagnosed with having acute leukemias (AL). In the structure of AL acute lymphoblastic leukemia (ALL) – 82.8% was found to be predominant, as well as acute myeloblastic leukemia (AML) – 14.6% and acute biphenotypical leukemia – 2.6%.

Overall AL and ALL occurred significantly more frequently among boys. A significantly early manifestation of ALL was revealed in comparison to AML, and also an increased frequency of progression of ALL in children aged 2 to 5 years. Typical for ALL immunological structure was predominance of B-cell leukemia (88.4%) over T-cell leukemia (11.6%). Early manifestation is more common for B-ALL than for T-ALL. A significant prevalence of T-ALL over B-ALL was detected among school-age patients. Dominant in the structure of B-ALL were pre-pre-B (54.1%) and pre-B (44.3%) subvariants. T-ALL was represented by pre-T and cortical subvariants which showed similar frequency rates. During ALL chromosome rearrangements were detected in 58.3% of patients (more often hyperdiploidy), transgenation – in 30% (more commonly translocation $t(12; 21)(p13; q22)$). In patients with AML an aberrant karyotype (various digital, structural anomalies) was recorded in 75% of cases; at the molecular level rearrangements were detected in 40% of patients, half of them were found to have the $t(15; 17)(q22; q21)$ translocation.

Key words: acute leukemias, children, age-gender structure, immunophenotypic and genetic features.

Острые лейкозы (ОЛ) – заболевания, которые характеризуются первичным поражением костного мозга морфологически незрелыми бластными клетками с вытеснением ими нормальных элементов гемопоэза и инфильтрацией различных тканей и органов [1–3]. Данная группа заболеваний у детей от рождения до 15 лет – самая обширная среди всех злокачественных новообразований [4, 5]. Ежегодно в ДОГЦ им. Ф.П. Гааза ГУЗ ПКДКБ поступает до 30 детей с впервые выявленным ОЛ. На диспансерном учете у детского онколога на 01.01.2010 г. состоят 112 детей с данной патологией. В Пермском крае вопросам, связанным с изучением острых лейкозов в детском возрасте с научных позиций, внимания практически не уделялось [6]. Не в полной мере изучены возрастная и половая структуры этой патологии, особенности распределения заболевания в детской популяции, совершенно не изучены закономерности иммунофенотипа и биологии бластных клеток, а также многие аспекты, касающиеся лечения, прогностической значимости отдельных факторов, оценки выживаемости и отдаленных результатов лечения.

В настоящее время в диагностике ОЛ наряду с морфоцитохимическим исследованием широко используют иммунологические, цитогенетические и молекулярно-генетические методы, имеющее большое прогностическое значение [7–9]. Эти методы применяют при обследовании и мониторинге эффективности лечения у детей с ОЛ в ДОГЦ им. Ф.П. Гааза ГУЗ ПКДКБ. Тем не менее результаты такой диагностики до сих пор не проанализированы и не сопоставлены с имеющейся мировой и российской научно-информационной базой, поэтому представляют большой интерес как для теоретического осмысления закономерностей лейкозогенеза, так и в прикладном аспекте для улучшения результатов эффективности терапии данной патологии.

Цель работы: изучить структуру острых лейкозов, их иммунологический фенотип и биологические особенности в детской популяции Пермского края.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 116 детей с острым лейкозом в возрасте от 1 года до 17 лет (в среднем $5,7 \pm 0,4$ года; медиана – 5 лет), находившихся на лечении в ДОГЦ им. Ф.П. Гааза ГУЗ ПКДКБ в период с 2001 по 2009 год. Диагноз ОЛ верифицирован на основании морфоцитохимического исследования костного мозга. Случаи недифференцированного ОЛ в данной группе больных не наблюдались.

Имунофенотипирование (ИФТ) бластных клеток выполнено у 75 больных; цитогенетический анализ проведен у 44 детей; молекулярно-генетичес-

кая диагностика – у 40 пациентов. Анализы проводили в лабораториях на базе ГУЗ ПКДКБ, а также в лаборатории цито- и молекулярной генетики ОДКБ №1 (г. Екатеринбург). Дети, имеющие иммунофенотипические маркеры зрелого В-клеточного лейкоза, который в настоящее время относится к группе неходжкинских лимфом [3], в данном исследовании не участвовали. При статистической обработке материала использован *t*-критерий Стьюдента для определения достоверности различий. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре изучаемых гемобластозов значительно преобладал острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 82,8% случаев. Практически у каждого шестого больного (14,6% случаев) регистрировали острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). В единичных случаях наблюдали бифенотипический ОЛ (с экспрессией маркеров миелоидной и лимфоидной линий).

В целом ОЛ достоверно чаще развивались у мальчиков, чем у девочек, – соответственно 60,3 и 39,7% ($p < 0,05$); ОЛЛ чаще встречались у мальчиков – соотношение 1,6:1 (*график 1*); ОМЛ также чаще отмечались у мальчиков – соотношение 1,43:1, но это различие недостоверно. Бифенотипический острый лейкоз регистрировали с одинаковой частотой среди мальчиков и девочек.

ОЛЛ развивался у детей в возрасте от 8 мес до 12 лет (в среднем $4,7 \pm 0,3$ года, медиана – 2 года); ОМЛ – у больных более старшего возраста ($p < 0,001$) – от 1 года 7 мес до 14 лет (в среднем $7,5 \pm 0,9$ года, медиана – 5 лет). Для ОЛЛ характерен возрастной пик заболеваемости, приходящийся на 2–5 лет (*график 2*); при ОМЛ такой возрастной закономерности не обнаружено.

Изучение структуры ОЛ у детей различных возрастных групп позволило выделить следующие

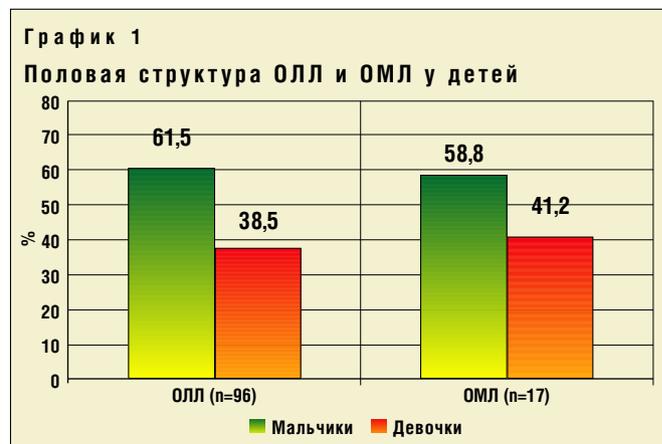


График 2
Возрастная динамика частоты ОЛЛ и ОМЛ у детей



График 3
Частота ОЛЛ и ОМЛ у детей разных возрастных групп

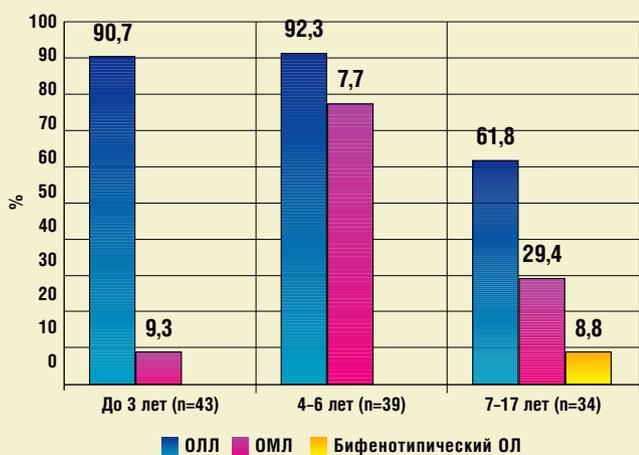
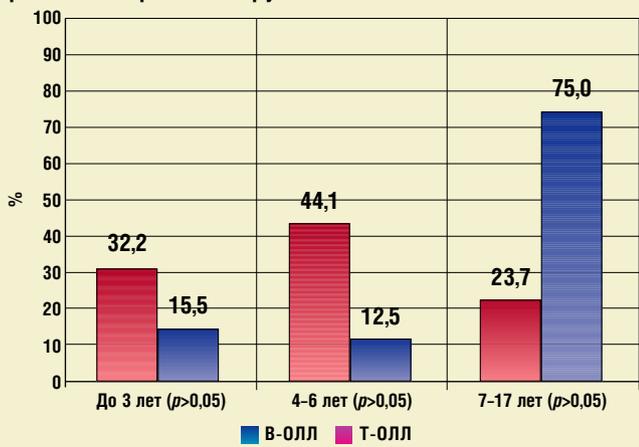


График 4
Иммунологическая структура ОЛЛ у детей разных возрастных групп



особенности. Структура ОЛ у детей младших возрастных групп (до 3 лет и 4–6 лет) схожа (график 3) и характеризуется значительным преобладанием ОЛЛ над ОМЛ (соотношение 9,7:1–12:1). У детей данных возрастных групп ОЛЛ в 1,6 раза чаще наблюдался у мальчиков, чем у девочек. Что касается ОМЛ, то среди детей в возрасте до 3 лет этот вариант лейкоза наблюдали одинаково часто и у мальчиков, и у девочек, тогда как среди детей, заболевших в возрасте 4–6 лет, его в два раза чаще регистрировали у мальчиков.

У пациентов школьного возраста (7–17 лет) структура ОЛ выглядела иначе. Обращает на себя внимание высокий удельный вес ОМЛ (29,4%) среди общего числа заболевших – он в 3,1–3,8 раза превышает частоту в других возрастных группах. Кроме того, только для больных школьного возраста был характерен бифенотипический вариант ОЛ. В этой возрастной группе мальчики чаще, чем девочки, болели ОЛЛ (1,61:1) и ОМЛ (2,33:1). Среди общего числа обследованных больных с ОЛ более 2/3 (69%) проживали в городе, остальные – в сельской местности. Практически 1/3 заболевших (31%) – жители г. Перми.

Таким образом, лимфобластный вариант преобладает в структуре острой лейкемии у детей разного возраста. На долю ОМЛ приходится не более 1/6 части всех ОЛ, причем данный вид лейкоза встречается с большей частотой у пациентов школьного возраста. Для ОЛЛ типична достоверно более ранняя манифестация по сравнению с ОМЛ. При ОЛЛ заболевание достоверно чаще развивается у мальчиков. При ОМЛ достоверные отличия по полу не определяются, хотя имеется тенденция к более частому развитию патологии среди лиц мужского пола. Развитие ОЛ более характерно для детей, проживающих в городах.

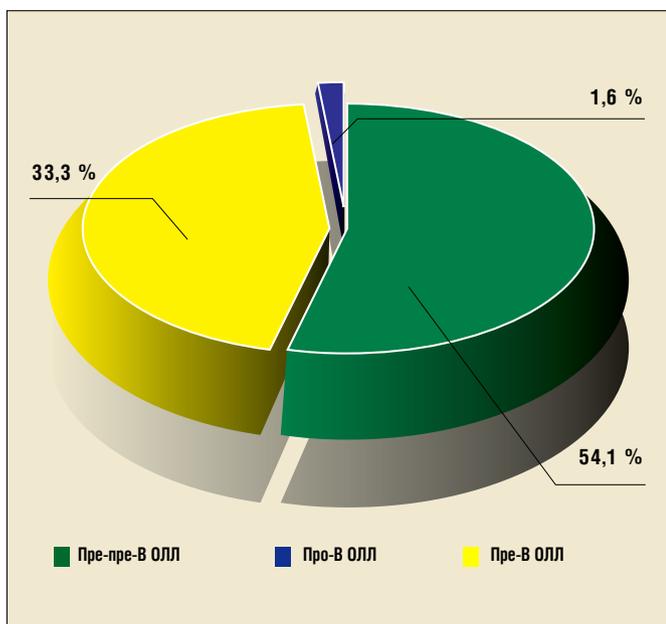
При морфологическом исследовании костного мозга у больных ОЛЛ были диагностированы L1 и L2 варианты заболевания, которые характеризовались наличием бластных клеток мелких (L1) или средних (L2) размеров.

У детей с ОМЛ согласно FAB-классификации были выделены шесть вариантов лейкоза: M0 – минимально дифференцированный; M1 – миелобластный без созревания; M2 – миелобластный с созреванием; M3 – промиелоцитарный; M4 – миеломонобластный; M5 – монобластный. С наибольшей частотой регистрировали варианты M0 и M5 (по 29,4%); несколько реже – M3 (17,6%). Не было отмечено ни одного случая развития острого эритробластного (M6) и острого мегакариобластного (M7) лейкозов.

У 69 из 96 детей с ОЛЛ проведено иммунофенотипирование (ИФТ) костного мозга, которое позволило выделить два иммунологических варианта: ОЛЛ, происходящий из клеток-предшественников В-лимфоцитов (или В-лейкоз) и ОЛЛ из клеток-предшественников Т-лимфоцитов (Т-лейкоз). На долю В-клеточных лейкозов приходилось 88,4% всех случаев этой патологии; Т-клеточные лейкозы составили 11,6% (соотношение 7,62:1). При этом Т-лейкозы у мальчиков встречались в 7 раз чаще, чем у девочек. При В-лейкозах такое преобладание было менее выраженным (1,3:1).

Средний возраст пациентов с В-ОЛЛ ($5,1 \pm 0,4$ года) и Т-ОЛЛ ($8,0 \pm 1,0$ год) достоверно отличались ($p < 0,05$). При сопоставлении частоты встречаемости этих двух вариантов ОЛЛ у детей разных возрастных

Диаграмма. Структура ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов



групп (график 4) оказалось, что изучаемые величины среди детей до 3 лет, равно как и 4–6 лет, достоверно не отличаются, однако доля В-ОЛЛ в этих двух группах превышала число случаев Т-ОЛЛ в 2,5 раза среди детей до 3 лет и в 3,5 раза – среди пациентов 4–6 лет. С другой стороны, 3/4 больных среди лиц школьного возраста (7–17 лет) составляли дети с Т-лейкозами, тогда как удельный вес пациентов с Т-ОЛЛ в других возрастных группах – по 12,5%.

Группа детей, страдающих В-лейкозами, оказалась иммунологически гетерогенной (диаграмма). В этой группе определялись три иммунологических подварианта В-ОЛЛ: про-В, пре-В и пре-пре-В лейкозы. С наибольшей частотой регистрировали пре-пре-В лейкоз (common-вариант), имеющий фенотип $CD10^+$, $CD19^+$, cIg , sIg , и пре-В лейкоз ($CD10^+$, $CD19^+$, cIg^+ , sIg). Лишь у одного пациента был верифицирован про-В-клеточный ОЛЛ ($CD10^+$, $CD19^+$, cIg , sIg). Отмечено, что у 25,4% больных с лейкозами из В-клеточной линии выявлена умеренная коэкспрессия миелоидных или Т-лимфоидных маркеров. Наиболее часто регистрировали коэкспрессию $CD33^+$ (9,1%), а также $CD13^+$ в сочетании с $CD33^+$ (также 9,1%). У единичных больных наблюдали коэкспрессию $CD15^+$, $CD13^+$ (миелоидные антигены), а также $CD56^+$ (натуральные киллеры) в сочетании с $CD2^+$ (Т-лимфоциты).

Т-лейкоз, подтвержденный с помощью ИФТ у 8 больных, по совокупности антигенных маркеров, экспрессируемых бластами, также был неоднороден. Однако в отличие от В-ОЛЛ при этом виде лейкоза наблюдалось только два иммунологических подварианта: пре-Т-лейкоз с фенотипом $CD7^+$, TDT^+ , $CD3^+$, $CD2$, $CD1a^+$ (50% детей) и кортикальный подвариант с фенотипом бластов $CD7^+$, TDT^+ , $CD3$, $CD2^+$, $CD1a^+$, $CD4^+$ или $CD8^+$ (50% детей). У 62,5% больных с Т-ОЛЛ регистрировали коэкспрессию других маркеров, наиболее часто – миелоидного маркера $CD33$ (50%), реже – В-лимфоидного маркера $CD10$ (12,5%).

Таким образом, иммунофенотипирование клеток костного мозга выявило, что наиболее часто (почти в 90% случаев) у детей ОЛЛ имеет место В-клеточное происхождение, при этом самые распространенные иммунологические подварианты – пре-пре-В и пре-В-лейкозы. Развитие лейкоза из клеток-предшественников В-лимфоцитов более характерно для детей раннего и дошкольного возраста. Т-лейкозы, встречаясь преимущественно у детей школьного возраста, были значительно более редким событием. Иммунологически они были представлены пре-Т и кортикальным вариантами, которые определяли с одинаковой частотой.

Результаты цитогенетического исследования костного мозга при ОЛЛ были изучены у 36 больных: нормальный кариотип обнаружен у 41,7%, патологи-

ческий – у 58,3%. В структуре aberrантного кариотипа преобладала гипердиплоидия (23,8%), в двух случаях сопровождавшаяся структурными перестройками – инвертированной дубликацией участка длинного плеча хромосомы 1 – *dup(1)(q32; q21)* и делецией хромосомы 6 – *del(6)(q15; q22)*. Реже регистрировали неслучайную сбалансированную транслокацию *t(11; 14)(p13–15; q11)*, которую обнаруживали у детей с Т-клеточным ОЛЛ. У одного пациента данная транслокация сочеталась с транслокацией *t(X; 7)(q22; q32)*, у другого – с транслокацией *t(8; 11)(p22; q13)*. В единичных случаях обнаруживали транслокации *t(6; 14)(q27; q12)*, *t(1; 4)(q21; p15)*, *t(12; 21)(p13; q22)* и *t(9; 22)(q34; q22)*; делецию хромосомы 11 – *del(11)(q23)*, перестройки длинного плеча хромосомы 12. У двоих пациентов был выявлен сложный кариотип. В одном случае обнаружили сочетание транслокаций *t(1; 12)(q21; p13)* и *t(9; 12)(p12; p13)* с делецией *del(9)(q22)* при диплоидном количестве хромосом. У другого пациента обнаружен опухолевый клон, состоящий из 48 хромосом, содержащий дисомию X-хромосомы, трисомию хромосомы 21, моносомию хромосомы 20 и маркерную хромосому.

При молекулярно-генетическом исследовании, проведенном у 30 детей с ОЛЛ, генные реаранжировки обнаружены в 30% случаев. Наиболее часто выявляли транслокацию *t(12; 21)(p13; q22)* и ее химерный транскрипт *TEL/AML1* (20%). У единичных больных выявлены транслокации *t(9; 22)BCR/ABL*; *t(4; 11)MLL/AF4*; *t(1; 19)E2A/PBX*, а также делеция *del(1)(p32)SIL–TAL*.

При сопоставлении иммунологического и биологического фенотипов у пациентов с ОЛЛ отмечено, что при лейкозах В-клеточного происхождения наиболее частыми генетическими находками были гипердиплоидия хромосом и транслокация *t(12; 21)(p13; q22)*, обнаруженные соответственно у 33,3 и 20% обследованных. Для Т-клеточного ОЛЛ более свойственна транслокация *t(11; 14)(p13–15; q11)*, зарегистрированная в 25% случаев.

При ОМЛ инициальное цитогенетическое исследование проведено у 8 больных. Аберрантный кариотип зафиксирован в 75% случаев (6 детей); сложные изменения кариотипа – у 3 пациентов. У одного из них обнаружен мозаицизм гиподиплоидия/диплоидия/околотетрапloidия при наличии транслокаций *t(6; 22)(p24; q11)*, *t(7; 14)(p13; q31)*, делеций *del(1)(p35)* и *del(11)(q23)*, моносомии Y-хромосомы; у второго – делеция хромосомы 17 – *del(17)(p11)* в сочетании с моносомией хромосомы 9 и конституциональной инверсией хромосомы 9 (*9ph*); у третьего – конституциональная трисомия хромосомы 21 в сочетании с транслокацией *t(12; 17)(p13; p13)* и делецией *del(11)(q23)*. У троих детей диагностировали числовые нарушения кариотипа (трисомия хромосомы 8,

моносомия хромосомы 21, маркерная хромосома).

При молекулярно-генетическом исследовании, проведенном у 10 человек, специфические хромосомные аномалии обнаружены у 40% обследованных: транслокации *t(15; 17)(q22; q21)PML/RAR α* (20%), *t(9; 11)(p22; q23)MLL/AF9* (10%) и инверсия *inv(16)(p13; q22)CBFB/MYH11* (10%).

Таким образом, цитогенетическое исследование позволило обнаружить аномальный кариотип у 58,3% детей с ОЛЛ и у 75% – с ОМЛ. Наиболее частыми находками при цито- и молекулярно-генетическом анализе при ОЛЛ у детей были гипердиплоидия бластных клеток и транслокация *t(12; 19)*. ОМЛ – генетически более гетерогенное заболевание, при котором регистрировали большое количество разнообразных числовых и структурных аномалий.

Сведения, полученные нами в отношении эпидемиологии острых лейкозов, в общем сходны с литературными данными: как отечественные, так и зарубежные авторы, характеризуя данную патологию, подчеркивают значительное преобладание лимфобластного варианта острого лейкоза над миелобластным; более частое развитие заболевания у мальчиков, чем у девочек; наличие при ОЛЛ возрастного пика заболеваемости, приходящегося на ранний и дошкольный возраст [10, 11]. В проведенном исследовании мы, однако, не выявили повышенной частоты заболеваемости ОМЛ детей в возрасте до 1 года, на что указывает ряд авторов [12].

Результаты иммунофенотипического, а также цитогенетического и молекулярно-генетического исследований у обследованных больных также сопоставимы с данными отечественных и зарубежных исследователей [13–15]. Следует, однако, заметить, что в популяции детей Пермского края по сравнению с общероссийскими и мировыми данными [5, 13] на долю пре-В-варианта ОЛЛ приходится несколько большая часть всех В-клеточных лейкозов.

При изучении кариотипа детей с ОЛ мы обратили внимание на то, что у многих больных обнаружено несколько лейкозных клонов, что подтверждает современные представления о клональной эволюции лейкозов [16]. У части больных выявлены неслучайные хромосомные aberrации, наличие которых характерно для тех или иных морфологических или иммунологических вариантов ОЛ, их специфика подробно изложена в литературе [17–19]. С другой стороны, нередко выявляли неспецифические перестройки, упоминание о которых в литературных источниках мы не нашли, например, транслокация *t(X; 7)(q22; q32)* у больного с Т-клеточным ОЛЛ или транслокация *t(1; 4)(q21; p15)* у пациента с пре-пре-В ОЛЛ.

Выводы

1. В детской популяции Пермского края преобладает лимфобластный вариант острой лейкемии (82,8%), сохраняющий ведущую роль в структуре ОЛ у детей разного возраста. На долю ОМЛ приходится 14,6% всех ОЛ, причем данный вид лейкоза встречается с большей частотой у пациентов школьного возраста. При ОЛЛ заболевание достоверно чаще развивается у мальчиков. При ОМЛ достоверные отличия по полу не определяются, хотя имеется тенденция к более частому развитию патологии среди лиц мужского пола.

2. Для ОЛЛ по сравнению с ОМЛ типична достоверно более ранняя манифестация, при этом отчетливо прослеживается пик заболеваемости в возрасте 2–5 лет. При ОМЛ возрастная трендовая модель заболеваемости носит прямолинейный характер, свидетельствуя об отсутствии возрастных пиков развития этого варианта лейкоза.

3. Иммунологическая структура ОЛЛ характерна выраженным преобладанием В-лейкозов (88,4%) над Т-лейкозами (11,6%); соотношение В-ОЛЛ/Т-ОЛЛ – 7,62:1. Для В-ОЛЛ типична достоверно более ранняя манифестация по сравнению с Т-ОЛЛ. Выявлены достоверное преобладание Т-ОЛЛ над В-ОЛЛ среди пациентов-школьников и тенденция к увеличению частоты В-ОЛЛ среди пациентов возрастных групп до 3 лет и 4–6 лет.

4. В структуре В-ОЛЛ значительно преобладают пре-пре-В и пре-В иммунологические подварианты. Т-ОЛЛ иммунологически представлен пре-Т и кортикальным подвариантами, которые имеют одинаковую частоту встречаемости.

5. Частота выявления генетических перестроек при ОЛЛ в ходе цитогенетического исследования составила 58,3%; при этом наиболее частая находка – гипердиплоидия хромосом в бластных клетках. Молекулярно-генетическое исследование выявило наличие реаранжировок в 30% случаев, причем с большей регулярностью обнаруживали транслокацию $t(12; 21)(p13; q22)$. При ОМЛ аберрантный кариотип зафиксирован в 75% случаев, он характерен различными числовыми и структурными аномалиями. Молекулярная диагностика позволила выявить генетические перестройки у 40% лиц, у половины из них обнаружена транслокация $t(15; 17)(q22; q21)$.

Литература

1. Ланцковский Ф. Детская гематология и онкология. – М.: Лори, 2005, 766 с.

2. Павлова М.П. Семиотика гематологических болезней у детей. – Минск: Белорусская наука, 2004, 191 с.
3. Гематология/онкология детского возраста (Под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой). – М.: Медпрактика, 2004, 792 с.
4. Детская онкология: Руководство для врачей (Под ред. М.Б. Белогуровой). – СПб.: СпецЛит, 2002, 351 с.
5. Voule P.A., Kalifa C., Barret A. Cancer in children: clinical management Oxford; 1998. p. 359.
6. Борисова Т.Н. Особенности острого лимфобластного лейкоза у детей Пермского региона / Автореф. ... дисс. к.м.н. – М., 1996, 25 с.
7. Зуева Е.Е. Иммунофенотипирование в диагностике острых лейкозов // Российский биомедицинский журнал, 2003, т. 4, с. 471–478.
8. Воробьев И.А., Худолеева О.А., Роцупкина Т.Д. и др. Иммунофенотипирование опухолей системы крови и лимфатических опухолей // Гематол. и трансфузиол., 2005, т. 50, №3, с. 8–14.
9. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы / В кн: Клиническая онкогематология. Рук-во для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2007, с. 409–501.
10. Заридзе Д.Г. Эпидемиология детских лейкозов // Арх. пат., 1997, №5, с. 65–70.
11. Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., et al. Cancer in five continents. IARC Sci Publicat 1992; 120: 826–70.
12. Parkin D.M., Stiller S.A., Draper G.J., et al. International incidence of childhood cancer. IARC Sci Publicat 1988; 84: 25–71.
13. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. – М.: Медицина, 2005, 176 с.
14. Hamouda F., El-Sissy A.H., Radwan A.K., et al. Correlation of karyotype and immunophenotype in childhood acute lymphoblastic leukemia; experience at the National Cancer Institute, Cairo University Egypt. J Egypt Natl Canc Inst 2007; 19 (2): 87–95.
15. Сергеев А.Г., Иванов Р.А., Фечина Л.Г. Диагностическое и прогностическое значение генетических аномалий опухолевых клеток при лейкозах // Гематол. и трансфузиол., 2000, т. 45, №1, с. 28–34.
16. Владимирская Е.Б., Сторожаков Г.И., Румянцев А.Г. Биология опухолевого роста при остром нелимфобластном лейкозе у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2004, т. 3, №2, с. 5–10.
17. Ольшанская Ю.В., Домрачева Е.В. Хромосомные перестройки при острых лейкозах. Справочное пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2006, 112 с.
18. Gmidene A., Sennana H., Elghezal H., et al. Cytogenetic analysis of 298 newly diagnosed cases of acute lymphoblastic leukaemia in Tunisia. Hematol Oncol 2008; 26 (2): 91–7.
19. Paulsson K., Johansson B. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Genes Chromosomes Cancer 2009; 48 (8): 637–60.