

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 04.02.2022
Принята к печати 21.02.2022

Контактная информация:

Михайлова Екатерина Валерьевна,
врач клинической лабораторной
диагностики лаборатории
иммунофенотипирования гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: katmikhailova1805@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-42-48

Низкая специфичность маркера HLA-DR для диагностики острого промиелоцитарного лейкоза

Е.В. Михайлова, Н.С. Мочалова, С.А. Кашпор, Е.А. Зеркаленкова, Т.В. Конюхова,
С.А. Плясунова, Ю.В. Олшанская, И.И. Калинина, М.А. Масчан, А.А. Масчан,
Г.А. Новичкова, А.М. Попов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В основе терапии острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) лежат препараты транс-ретиновой кислоты, эффективные только в отношении клеток с перестройками гена *RARα* (наиболее часто встречающаяся – *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*). В ряде исследований авторы предлагают использовать некоторые особенности иммунофенотипа опухолевых клеток, прежде всего HLA-DR-негативность, для предсказания наличия перестройки гена *RARα*. Целью данной работы являлось изучение спектра генетических перестроек опухолевых клеток острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), негативных по мембранному маркеру HLA-DR. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Среди 806 случаев ОМЛ у детей отсутствие экспрессии HLA-DR было выявлено в 253 образцах. Из них 45,4% имели характерную для ОПЛ перестройку гена *RARα* (*t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*), у 54,6% она отсутствовала, при этом выявлялись другие различные генетические аномалии и хромосомные aberrации. Частота встречаемости «характерных» для ОПЛ особенностей иммунофенотипа, таких как тотальная экспрессия CD117, MPO, CD33 и отсутствие экспрессии CD34, оказалась значительно выше при наличии перестройки гена *RARα*, однако одновременно все данные характеристики были отмечены лишь в 66,7% случаев ОПЛ с *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*. При этом доля позитивных клеток по маркерам CD117, CD34, MPO варьировала в широком диапазоне значений. Все исследованные «характерные» для ОПЛ особенности иммунофенотипа, такие как негативность по HLA-DR, CD34 и тотальная позитивность по CD117, CD33, MPO, а также профиль коэкспрессий лимфоидных маркеров, не являются строго специфичными для одной конкретной генетической группы ОМЛ и не могут использоваться для предсказания наличия перестройки гена *RARα* и постановки диагноза ОПЛ.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, проточная цитометрия, дети

Михайлова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 42–48. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-42-48

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 04.02.2022
Accepted 21.02.2022

Low specificity of HLA-DR expression for diagnosis of acute promyelocytic leukemia

E.V. Mikhailova, N.S. Mochalova, S.A. Kashpor, E.A. Zerkalenskova, T.V. Konyukhova, S.A. Plyasunova,
Yu.V. Olshanskaya, I.I. Kalinina, M.A. Maschan, A.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.M. Popov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow

Contemporary therapy of acute promyelocytic leukemia (APL) is based on the use of all-trans retinoic acid, which is effective against tumor cells harboring *RARα* gene rearrangements (most common – *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*). In several studies, it was suggested to use typical immunophenotypic features of APL (HLA-DR-negativity, etc) for prediction of *RARα* rearrangements presence. In this study, we aimed to evaluate the range of genetic aberrations that could be found in the HLA-DR-negative acute myeloid leukemia (AML). Our study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Among studied 806 pediatric AML patients, HLA-DR-negativity was found in 253 cases. Only in 45.4% of them *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα* was found, while in remaining 54.6% normal karyotype or other genetic aberrations without *RARα* involvement. Frequency of the most common immunophenotypic features of APL, such as total CD117, CD33 and MPO expression with the lack of CD34, was higher in patients with *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*, although only two thirds of APL cases were found to have all these signs. Moreover, the percentage of cells positive or negative for mentioned antigens varied significantly in APL group. Thus we can conclude, that all "typical" immunophenotypic characteristics of APL including HLA-DR-negativity, are very unspecific and cannot be used for reliable prediction of presence of *t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα*.

Key words: acute myeloid leukemia, acute promyelocytic leukemia, flow cytometry, children

Mikhailova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (1): 42–48.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-42-48

Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) с перестройкой гена *RARα* является подтипом острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), который характеризуется агрессивным течением заболевания. Пациенты с ОПЛ подвержены развитию угрожающих жизни состояний на фоне быстро развиваю-

щейся коагулопатии, требующей незамедлительного начала специфической терапии. В основе такой терапии лежат препараты полностью транс-ретиновой кислоты (АТРА), которые не только драматически снижают раннюю летальность, но и столь же драматически улучшают долгосрочные результаты

терапии. При этом ATRA эффективна только в отношении клеток с $t(15;17)(q24;q21)/PML::RAR\alpha$ или $t(5;17)(q35;q21)/NPM::RAR\alpha$ [1]. В связи с этим постановка диагноза ОПЛ с назначением специфической для этого варианта лейкоза терапии возможна только при выявлении данных генетических аномалий при проведении кариотипирования, флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) и/или полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [2].

Авторы ряда исследований предлагают использовать некоторые особенности иммунофенотипа опухолевых клеток для предсказания наличия перестройки гена $RAR\alpha$. В первую очередь это касается маркера HLA-DR, который часто экспрессируется опухолевыми клетками при разных подтипах ОМЛ, но не при ОПЛ [3]. Кроме того, ОПЛ от других субвариантов ОМЛ отличает яркая экспрессия CD117, CD33, MPO, а также отсутствие экспрессии маркера ранних гемопоэтических предшественников CD34 [4, 5]. Тем не менее вопрос, насколько данные иммунофенотипические характеристики опухолевой популяции (в частности негативность по HLA-DR) специфичны именно для ОПЛ и могут ли они являться надежными индикаторами наличия перестройки гена $RAR\alpha$, остается открытым.

Целью настоящего исследования являлось изучение спектра генетических аномалий HLA-DR-негативных ОМЛ у детей, а также сопоставление частоты встречаемости «характерных» для ОПЛ иммунофенотипических особенностей при ОМЛ с перестройкой гена $RAR\alpha$ и без нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были проанализированы образцы костного мозга (КМ) 806 детей в возрасте от 3 дней до 18 лет с диагнозом ОМЛ, проходивших иммунофенотипическую диагностику в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с января 2018 г. по октябрь 2021 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Иммунофенотипирование опухолевой популяции производили на проточных цитометрах Navios (3 лазера, 10 цветов; Beckman Coulter, США) и FACS Canto II (3 лазера, 8 цветов; Becton Dickinson, США). Панель для определения иммунофенотипа популяции опухолевых клеток содержала меченные флюорохромами антитела, указанные в таблице 1.

Анализ данных иммунофенотипического исследования проводили с использованием программного обеспечения Kaluza 2.1 (Beckman Coulter, США). Анализировали не менее 10 000 ядросодержащих клеток. Выделение опухолевых клеток на точечных графиках производили по экспрессии маркера CD45 и значениям

Таблица 1

Перечень антител, использованных в исследовании

Table 1

A list of antibodies used in the study

Флуорохромы Fluorochromes	Моноклональные антитела Monoclonal antibodies
FITC	CD56, CD66b, Lys, CD4, CD61, CD38, CD15, CD34, CD4
PE	CD117, NG2, MPO, CD11a, CD99, CD371, CD2, CD7, CD19, CD13, HLA-DR, CD123, CD65
PerCP/ PerCP-Cy5.5	CD7, CD14, CD3, HLA-DR, CD123, CD22, CD14, CD117, CD45
PE-Cy7	CD19, CD11b, CD22, CD64, CD41a, CD33, CD3, CD11b, CD5
APC	CD34, CD2, CD303, CD99, CD371, CD13, CD79a, CD11c, CD5, CD7, CD19, CD56
APC-Cy7/APC-Alexa 750	CD45, CD45RA, CD11b, CD3
Pacific Blue/BV421	CD33, CD13, CD79a, CD5, HLA-DR, CD10, CD235a, CD2, CD7, CD13
Krome Orange/BV510	CD3, CD11c, CD15, CD203c, CD45, CD3, CD4, CD11b
ECD	CD34, CD56
APC-Alexa 700	CD123, CD14, CD4

параметра бокового светорассеяния (SSC). Популяцию клеток ОМЛ считали позитивной, если 20% опухолевых клеток и более экспрессировали мембранный маркер или 10% – внутриклеточный [6].

В каждом образце КМ проводили оценку уровня экспрессии маркеров CD117, CD34, CD33, MPO, а также наиболее часто коэкспрессируемых при ОМЛ лимфоидных маркеров CD19, CD7, CD2, CD56. За количественный показатель уровня экспрессии была принята доля позитивных по конкретному маркеру клеток опухолевой популяции (в процентах). За тотальную экспрессию маркера опухолевыми клетками была принята величина 80% позитивных клеток опухолевой популяции и более.

Стандартное кариотипирование образцов КМ проводили методом G-дифференциального окрашивания хромосом после культивирования без митогенной стимуляции [7]. Наличие перестройки гена $RAR\alpha$ определяли методом FISH с транслокационной пробой Kreatech ON $PML::RAR\alpha$ (Leica Biosystems, Нидерланды) и пробой Vysis LSI $RAR\alpha$ (Abbott Molecular, США) на разрыв гена $RAR\alpha$. Для исключения криптических перестроек хромосомных регионов 15q22–24 и 17q21.1 проводили анализ экспрессии химерного транскрипта $PML::RAR\alpha$ методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени [8]. Другие значимые хромосомные транслокации определяли методом FISH с соответствующими пробами. Мутационный статус генов, участвующих в патогенезе ОМЛ, определяли методами прямого секвенирования по Сэнгеру, фрагментного анализа и высокопроизводительного секвенирования (QIaseq Human Myeloid Neoplasms Panel, Qiagen, Германия) на платформе Illumina MiSeq (Illumina, США) в соответствии с классификацией и диагностическими

критериями миелоидных неоплазий Всемирной организации здравоохранения [9]. Для исключения редких перестроек гена *RARα* у 3 пациентов с HLA-DR-негативным ОМЛ, имеющим морфологические признаки М3-варианта по классификации FAB, было проведено секвенирование полного транскриптома (NEBNext Ultra II Directional RNA, NEB, США) на платформе Illumina NextSeq (Illumina, США).

Для сравнения частоты встречаемости иммунофенотипических характеристик в разных генетических подгруппах использовался критерий χ^2 с уровнем статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди исследованных пациентов с ОМЛ HLA-DR-негативными оказались 253 (31,4%) случая, которые и были выбраны для дальнейшего анализа. Цитогенетическое исследование было проведено у 218 (86,2%) из 253 пациентов. Характерная для ОПЛ перестройка гена *RARα* (а именно $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα$) была выявлена лишь в 99 (45,4%) случаях HLA-DR-негативного ОМЛ, остальные 119 (54,6%) случаев относились к другим генетическим группам (рисунк 1). Все 78 случаев с перестройкой гена *RARα*, для которых выполнили цитоморфологическое исследование, были отнесены к варианту М3 по FAB. При этом только 5 случаев (6,3%) HLA-DR-негативных ОМЛ без перестройки гена *RARα* имели морфологические признаки М3-варианта, в остальных 75 случаях опухолевые клетки были отнесены к другим вариантам по классификации FAB (рисунк 2).

Из 99 случаев ОМЛ с $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα$ яркая экспрессия маркера ранних миелоидных пред-

шественников CD117 на 80% опухолевых клеток и более была выявлена в 84 (84,8%) случаях, МРО – в 93 (93,9%) случаях, CD33 – во всех 99 (100%) случаях. При этом отсутствие экспрессии CD34 отмечалось у 82 (82,8%) пациентов. Среди случаев ОПЛ менее всего отличался процент опухолевых клеток, позитивных по CD33: данная величина в выборке пациентов варьировала от 90 до 100%. Доля позитивных клеток по остальным 3 маркерам отличалась значительно: CD117 – 23–100%, МРО – 41–100%, CD34 – 0–99%. Примеры графиков, отображающих различные уровни экспрессии CD117, CD34 и МРО при ОПЛ, изображены на рисунке 3. Сочетание в опухолевой популяции высокого уровня экспрессии CD117, CD33, МРО и негативности по CD34 наблюдалось лишь у 66 (61,1%) пациентов с данной цитогенетической перестройкой (таблица 2).

Среди 119 пациентов с HLA-DR-негативным ОМЛ без перестройки гена *RARα* CD117 тотально экспрессировался в 71 (59,7%) случае, CD33 – в 97 (81,5%) случаях, МРО – в 20 (16,9%) случаях. Отсутствие экспрессии на опухолевых клетках CD34 наблюдалось в 60 (50,4%) случаях. При этом доля позитивных опухолевых клеток по всем 4 маркерам внутри данной группы варьировала от 0 до 100%. Сочетание всех 4 характеристик было выявлено всего у 4 (3,4%) пациентов с HLA-DR-негативным ОМЛ без перестройки гена *RARα*. Следует отметить, что доля больных с данными характеристиками экспрессии 4 маркеров достоверно различается в группах HLA-DR-негативных ОМЛ с перестройкой гена *RARα* и без нее (таблица 2).

В 35 (38,9%) из 90 случаев ОПЛ на опухолевой популяции выявлялась экспрессия хотя бы одного

Рисунок 1

Спектр генетических aberrаций опухолевых клеток при HLA-DR-негативных ОМЛ у детей ($n = 218$)

Figure 1

The spectrum of genetic aberrations of tumor cells in children with HLA-DR-negative AML ($n = 218$)

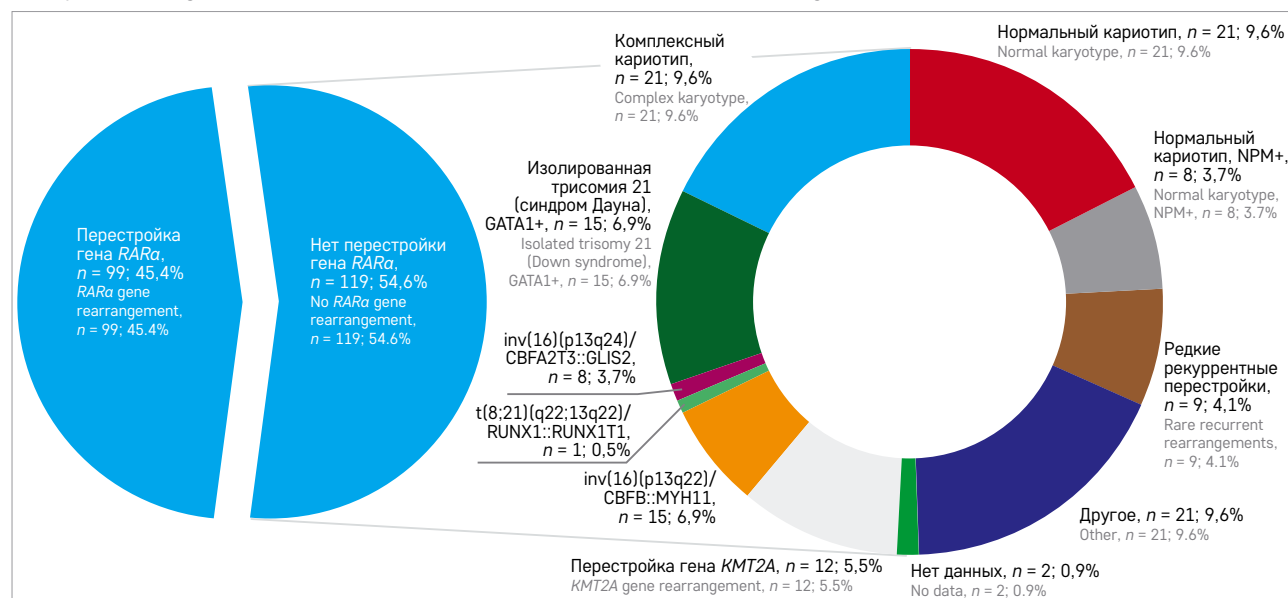
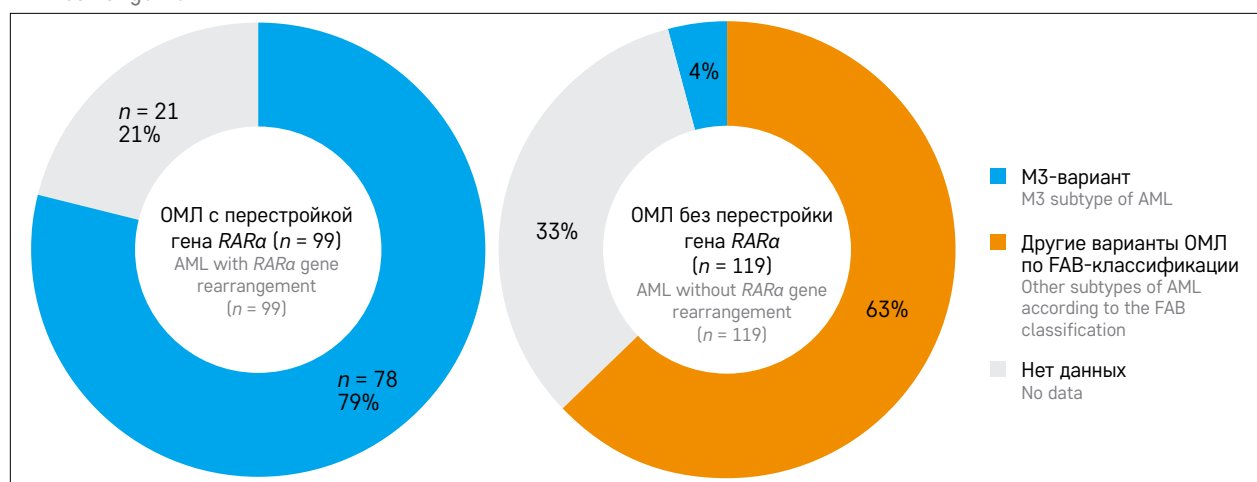


Рисунок 2

Доля случаев HLA-DR-негативных ОМЛ с М3-вариантом по FAB-классификации в зависимости от наличия перестройки гена *RARα*

Figure 2

The percentage of HLA-DR-negative AML M3 cases (according to the FAB classification) based on the presence or absence of *RARα* rearrangement



из наиболее часто встречающихся при ОМЛ лимфоидных маркеров – CD7, CD19, CD56, CD2. Чаше других при ОПЛ отмечалось наличие CD2 – 24 (26,7%) из 90 случаев, CD7 экспрессировался у 2 (2,0%) из 99 пациентов, CD19 – у 12 (12,1%) из 99 пациентов, CD56 – у 6 (26,7%) из 99 пациентов (таблица 3). Для ОМЛ без перестройки гена *RARα* доля случаев с наличием хотя бы 1 из 4 коэкспрессируемых молекул оказалась значительно выше, чем при ОПЛ, – 88 (77,9%) из 113 случаев ($p < 0,0001$). Самым часто встречаемым лимфоидным маркером в данной группе ОМЛ являлся CD7 – экспрессия в 59 (49,6%) из 119 случаев, экспрессия CD56 была выявлена в 48 (40,3%) из 119 случаев, CD2 – в 22 (19,5%) из 113 случаев, CD19 – в 2 (1,7%) из 119 случаев (таблица 3). Частота встречаемости экспрессии маркеров CD7, CD19 и CD56 при этом статистически отличалась у пациентов с ОПЛ и ОМЛ без перестройки гена *RARα*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный нами анализ случаев HLA-DR-негативного ОМЛ у детей показал, что данная группа лейкозов является крайне гетерогенной. Характерная для ОПЛ перестройка гена *RARα* выявлена лишь в 45,4% случаев, в то время как остальные случаи ОМЛ относились к разнообразным генетическим подгруппам (рисунок 1). Подобное распределение случаев ОПЛ и иных ОМЛ в группе HLA-DR-негативных ОМЛ было получено М. Wetzler: среди 43 HLA-DR-негативных ОМЛ лишь в 20 наблюдениях была выявлена перестройка гена *RARα* [3]. Кроме того, имеются данные о редких случаях ОПЛ, клетки которых экспрессируют HLA-DR [10–12]. Данные факты говорят о низкой специфичности отсутствия экспрессии антигена HLA-DR для ОПЛ и невозмож-

ности использования его в качестве диагностического критерия для предсказания наличия $t(15;17)(q24;q21)/PML::RARα$ в опухолевых клетках.

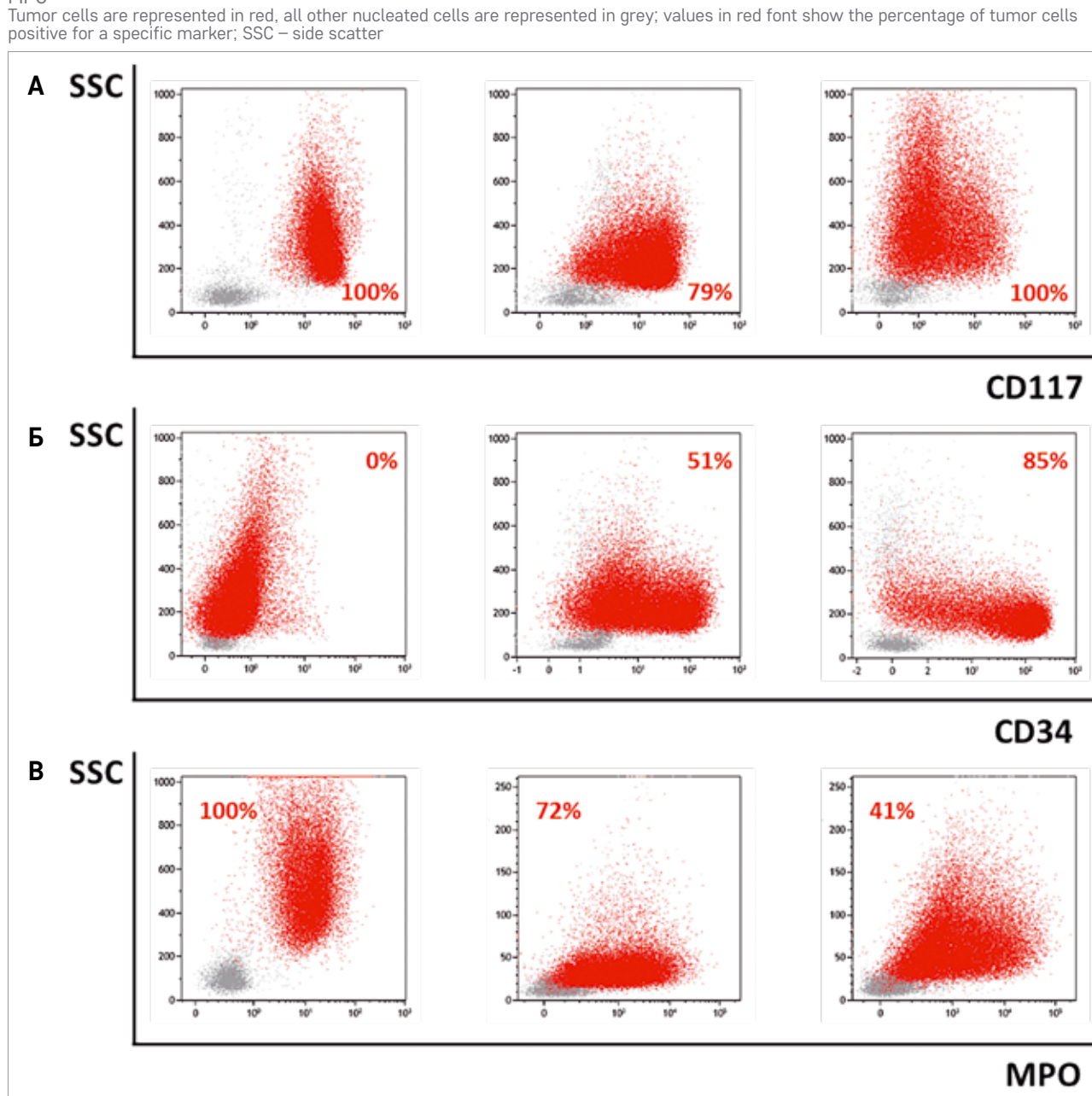
Высокий уровень экспрессии CD117, CD33, MPO и отсутствие экспрессии CD34, как и HLA-DR-негативность, считаются некоторыми исследователями особенностями, которые отличают ОПЛ от других типов ОМЛ [4]. В нашем исследовании данные иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток по отдельности достоверно более часто выявлялись при ОПЛ, чем при других формах HLA-DR-негативных ОМЛ (таблица 2), тем не менее речь идет лишь о более высокой частоте встречаемости, а не о наличии данных характеристик исключительно у пациентов с ОПЛ. Добавление к негативности по HLA-DR одновременно всех 4 особенностей действительно создает более характерную для ОПЛ картину иммунофенотипа, тем не менее в нашей выборке ОПЛ всем этим характеристикам соответствовало всего 66,7% случаев, что говорит о наличии гетерогенности профиля экспрессии данных маркеров в этой генетической группе. W. Gorszcusa и соавт. показали наличие нескольких иммунофенотипических паттернов, характерных для разных вариантов ОПЛ: классический, характерный для гипергранулярной формы ОПЛ (высокий показатель SSC, $CD117^+ CD34^- CD33^{++}$), гипогранулярный (низкий показатель SSC, $CD34^+ CD2^+$), а также вариант сочетания опухолевых клеток (низкий показатель SSC, $CD13^+ CD33^+ CD34^+ CD117^+ CD2^+$) с нормальными миелоидными предшественниками [13]. Помимо наличия иммунофенотипической гетерогенности внутри группы ОПЛ, в нашем исследовании в 3,4% случаев ОМЛ без перестройки гена *RARα* были одновременно выявлены характерные для ОПЛ позитивность опухолевых клеток по CD117, CD33, MPO и негативность по CD34 (рисунок 4),

Рисунок 3

Примеры различных вариантов экспрессии характерных антигенов на клетках ОПЛ: А – CD117; Б – CD34; В – МРО. Опухолевые клетки обозначены красным цветом, все остальные ядросодержащие клетки – серым; красным шрифтом обозначена доля опухолевых клеток, позитивных по конкретному маркеру

Figure 3

Examples of various expression patterns of typical antigens on acute promyelocytic leukemia cells: А – CD117, Б – CD34, В – МРО. Tumor cells are represented in red, all other nucleated cells are represented in grey; values in red font show the percentage of tumor cells positive for a specific marker; SSC – side scatter



что указывает на отсутствие уникальной ценности данных параметров для дифференциальной диагностики ОПЛ от иных форм ОМЛ.

Профиль коэкспрессируемых молекул лимфоидной линии дифференцировки также не оказался уникальным для ОПЛ: несмотря на то, что экспрессия CD2 при данном заболевании встречается несколько чаще, чем при других вариантах HLA-DR-негативного ОМЛ, этот антиген не является строго специфичным для данной генетической группы: в нашем исследовании CD2-позитивными оказались некоторые случаи ОМЛ с нормальным кариотипом, изоли-

рованной трисомией по хромосоме 21, перестройкой гена *KMT2A* и другими генетическими аномалиями.

Постановка диагноза ОПЛ должна основываться на выявлении в опухолевых клетках перестройки гена *RARα*, так как применяемые для лечения данного заболевания препараты полностью транс-ретиновой кислоты эффективны только в отношении клеток с данным генетическим дефектом. Несмотря на то, что довольно часто опухолевые клетки ОПЛ имеют характерные особенности иммунофенотипа, внутри нозологической группы существуют иммунофенотипические вариации опухолевых клеток, что не

Рисунок 4

Пример одинаковой экспрессии маркеров HLA-DR, CD117, CD33, CD34, MPO, CD45 на клетках ОМЛ с перестройкой (А) и без перестройки (Б) гена *RARα*

Figure 4

An example of similar expression of HLA-DR, CD117, CD33, CD34, MPO, CD45 markers on AML cells with *RARα* gene rearrangements (A) and without *RARα* gene rearrangements (B)

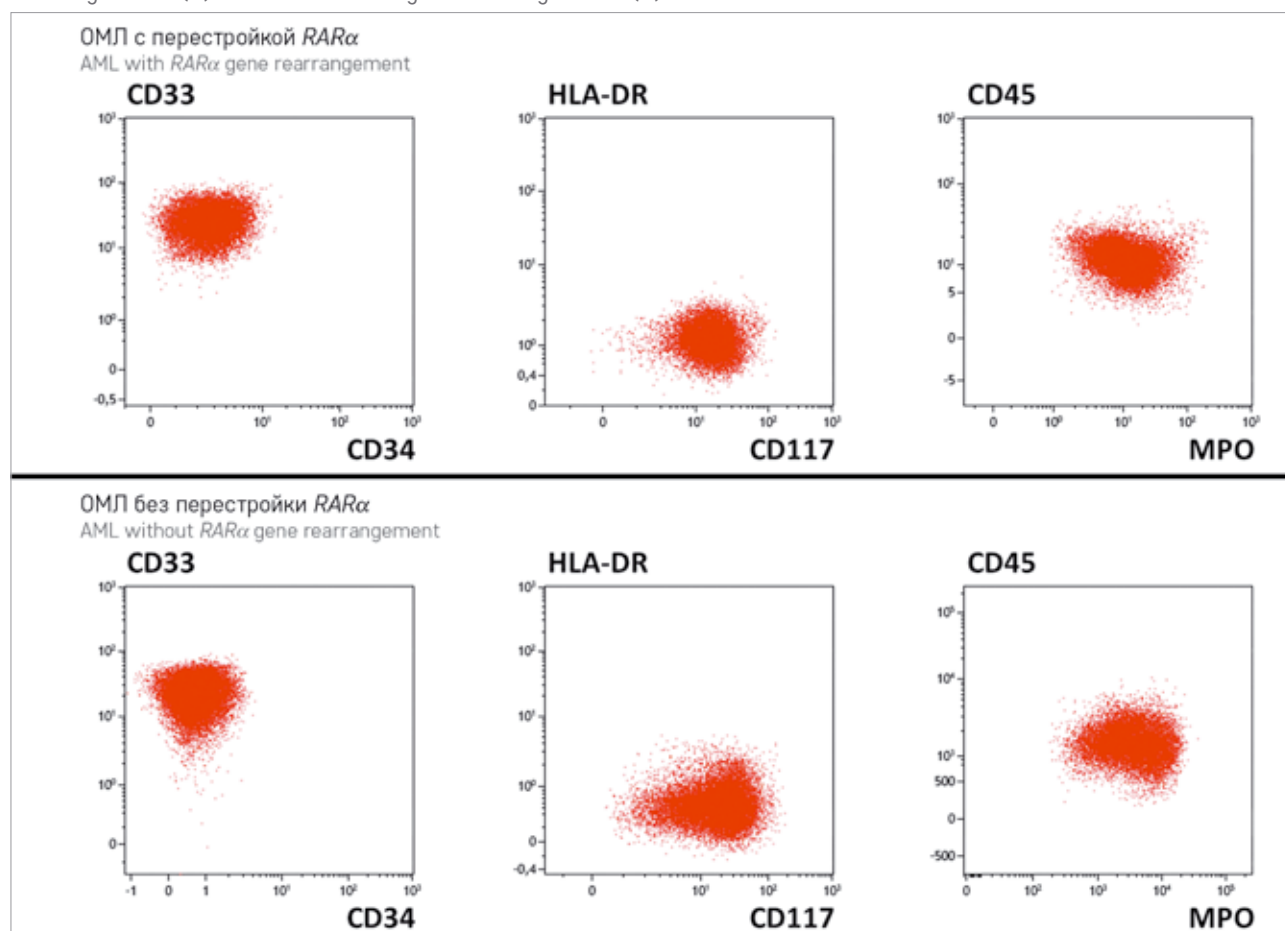


Таблица 2

Частота встречаемости высокого уровня экспрессии CD117, CD33, MPO и отсутствия экспрессии CD34 на опухолевых клетках HLA-DR-негативных ОМЛ в зависимости от наличия или отсутствия перестройки гена *RARα*

Table 2

The frequency of high expression of CD117, CD33, MPO and the absence of CD34 expression on tumor cells in patients with HLA-DR-negative acute myeloid leukemia (AML) according to the presence or absence of the *RARα* gene rearrangement

Параметр Parameter	CD117 ≥ 80%	CD33 ≥ 80%	MPO ≥ 80%	CD34 < 20%	Наличие всех характеристик The presence of all characteristics
PML:: <i>RARα</i> (+)	84/99 (84,8%)	99/99 (100,0%)	93/99 (93,9%)	82/99 (82,8%)	66/99 (66,7%)
PML:: <i>RARα</i> (-)	71/119 (59,7%)	97/119 (81,5%)	20/118 (16,9%)	60/119 (50,4%)	4/118 (3,4%)
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Таблица 3

Частота встречаемости экспрессии лимфоидных маркеров CD7, CD19, CD56 и CD2 на опухолевых клетках HLA-DR-негативных ОМЛ в зависимости от наличия или отсутствия перестройки гена *RARα*

Table 3

The frequency of expression of lymphoid markers such as CD7, CD19, CD56 and CD2 on tumor cells in patients with HLA-DR-negative AML according to the presence or absence of the *RARα* gene rearrangement

Параметр Parameter	CD7	CD19	CD56	CD2	Наличие хотя бы одного из маркеров The presence of at least one marker
PML:: <i>RARα</i> (+)	2/99 (2,0%)	12/99 (12,1%)	6/99 (6,1%)	24/90 (26,7%)	35/90 (38,9%)
PML:: <i>RARα</i> (-)	59/119 (49,6%)	2/119 (1,7%)	48/119 (40,3%)	22/113 (19,5%)	88/113 (22,1%)
<i>p</i>	< 0,0001	0,001	< 0,0001	0,225	< 0,0001

позволяет использовать иммунофенотипирование как скрининговый метод для выявления $t(15;17)(q24;q21)/PML::RAR\alpha$.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при спонсорской поддержке фонда «Наука – Детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
Mochalova N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9473-6398>
Kashpor S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-7412>
Zerkalnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
Konyukhova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>
Plyasunova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-0735>
Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Литература

1. Grimwade D., Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002; 16 (10): 1959–73.
2. Zhao J., Liang J.W., Xue H.L., Shen S.H., Chen J., Tang Y.J., et al. The genetics and clinical characteristics of children morphologically diagnosed as acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2019; 33 (6): 1387–99.
3. Wetzler M., McElwain B.K., Stewart C.C., Blumenson L., Mortazavi A., Ford L.A., et al. HLA-DR antigen-negative acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2003; 17 (4): 707–15.
4. Mosleh M., Mehrpour M., Ghaffari S., Saei Z., Agaeipoor M., Jadali F., et al. Report of a new six-panel flow cytometry marker for early differential diagnosis of APL from HLA-DR negative Non-APL leukemia. *Scand J Clin Lab Invest* 2020; 80 (2): 87–92.
5. Chen Z., Li Y., Tong Y., Gao Q., Mao X., Zhang W., et al. Stepwise discriminant function analysis for rapid identification of acute promyelocytic leukemia from acute myeloid leukemia with multiparameter flow cytometry. *Int J Hematol* 2016; 103 (3): 306–15.
6. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9 (10): 1783–6.
7. Den Nijs J.I., Gonggrijp H.S., Augustinus E., Leeksa C.H. Hot bands: a simple G-banding method for leukemic metaphases. *Cancer Genet Cytogenet* 1985; 15 (3–4): 373–4.
8. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H., Bi W., Grimwade D., Pallisaard N., et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003; 17 (12): 2318–57.
9. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405.
10. Mendoza A.S., Qing X., Dongo M., Lasky J., Panosyan E., Cai J. HLA-DR antigen-positive acute promyelocytic leukemia. *Exp Mol Pathol* 2016; 101 (2): 197–200.
11. Patteet L., Vermeulen K., Pieters K., Van Assche E., Vrelust I., Gaddisseur A., et al. A hypogranular variant of acute promyelocytic leukaemia showing a heterogenic immunophenotype with CD34, CD2, HLA-DR positivity: a case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2012; 67 (1): 34–8.
12. Devi K., Ali N. The curious case of HLA-DR-positive APL. *Clin Case Rep* 2021; 9 (2): 825–9.
13. Gorczyca W. Acute promyelocytic leukemia: four distinct patterns by flow cytometry immunophenotyping. *Pol J Pathol* 2012; 63 (1): 8–17.