

Диагностика острых лейкозов методом проточной цитометрии в соответствии с классификацией ВОЗ 2008 г. опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей (Часть I — острые миелобластные лейкозы)

А. В. Куртова [1, 2], Е. Б. Русанова [1], К. Ю. Слободнюк [1],
М. В. Горчакова [1], Е. Е. Зуева [1]

РЕФЕРАТ

Имунофенотипирование методом проточной цитометрии является важным компонентом в диагностике острых лейкозов. Классификация ВОЗ 2008 г. опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей содержит ряд изменений, касающихся субклассификации острых лейкозов. Первую часть данной работы мы посвятили острым миелобластным лейкозам и представили характерные иммунофенотипические особенности утвержденных обновленной классификацией вариантов острых миелобластных лейкозов.

Ключевые слова

классификация ВОЗ, острые миелобластные лейкозы, проточная цитометрия.

Acute leukemia immunophenotyping by flow cytometry according to the 2008 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues (Part I: Acute myeloid leukemia)

A. V. Kurtova [1, 2], E. B. Rusanova [1],
K. Yu. Slobodnyuk [1], M. V. Gorchakova [1], E. E. Zueva [1]

SUMMARY

Immunophenotyping by flow cytometry is an important component of acute leukemia diagnostics. Revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues incorporates new changes related to acute leukemia subclassification. First part of this article is dedicated to the acute myeloid leukemia and represents a comparison of immunophenotypic features that characterize the subclasses of acute myeloid leukemia recognized by the revised WHO classification.

Keywords:

classification WHO, acute myeloid leukemia, flow cytometry.

[1] Center for Laboratory Diagnostics, Pavlov State Medical University, St-Petersburg, Russia

[2] Leukemia Department, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

Контакты: immunology.spbgmu@gmail.com

Принято в печать: 9 сентября 2009 г.

Алгоритм диагностики острых лейкозов в современной клинике основан на пяти базовых компонентах:

- получение клинических данных;
- морфологический анализ blasts;
- цитохимический анализ blasts;
- иммунофенотипирование методом проточной цитометрии;
- цитогенетическое/молекулярно-генетическое исследование.

Проточная цитометрия — быстрый и надежный метод определения линейной принадлежности blasts, позволяющий получить результат практически в режиме экспресс-диагностики. На момент выдачи заключения по результатам иммунофенотипирования методом проточной цитометрии врачи лабораторной диагностики редко полагаются данными других исследований, особенно цитогенетики. В то же время основой классификации ВОЗ опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей от 2001 г.,¹ в частности разделов, посвященных острым лейкозам, служит именно цитогенетика, что в определенной степени ограничивает возможности интерпретации полученных данных иммунофенотипирования в условиях диагностической

лаборатории. Врачи лабораторной диагностики при описании результатов иммунофенотипирования обычно придерживаются ФАБ-классификации² и рекомендаций Европейской группы по иммунологической классификации лейкозов,³ гораздо реже используя классификацию ВОЗ. На современном уровне организации здравоохранения, когда многие пациенты получают лечение в крупных федеральных центрах, а первичная диагностика проводится в регионах, когда заключения диагностических лабораторий могут быть подвергнуты освидетельствованию со стороны страховых компаний и т.д., максимальная унификация стандартов заключения по данным лабораторных исследований в соответствии с классификацией ВОЗ приобретает особую важность.

Редакция классификации ВОЗ от 2008 г.⁴ содержит ряд значимых изменений, касающихся острых лейкозов. В представленной работе, первая часть которой посвящена острым миелобластным лейкозам (ОМЛ), мы сделали особый акцент на обсуждении фенотипических особенностей различных вариантов ОМЛ, выделенных в новой классификации.

[1] Центр лабораторной диагностики СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

[2] Leukemia Department, M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

В обновленной версии классификации ОМЛ эксперты выделяют семь основных подгрупп:

1. ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями.
2. ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией.
3. Миелоидные новообразования, ассоциированные с предшествующей терапией.
4. ОМЛ, не охарактеризованные иным образом.
5. Миелоидная саркома.
6. Миелоидные пролиферативные заболевания, ассоциированные с синдромом Дауна.
7. Бластное новообразование из плазматоидных дендритных клеток.

Подгруппа «ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями» дополнена ОМЛ, ассоциированными с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214, ОМЛ с inv(3)(q21;q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11, а также ОМЛ с t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1. Условно добавлены ОМЛ с мутацией *NPM1* и ОМЛ с мутацией *CEBPA*. Для всех вновь введенных типов ОМЛ присутствие не менее 20 % бластов в костном мозге является обязательным условием подтверждения диагноза.

Подгруппа «ОМЛ с мультилинейной дисплазией» переименована в «ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией» и включает:

- ОМЛ с предшествующей историей миелодиспластического синдрома (МДС);
- ОМЛ с МДС-ассоциированными цитогенетическими аномалиями;
- ОМЛ, когда более 50 % клеток в двух или более миелоидных ростках демонстрируют признаки дисплазии.

Подгруппа «Миелоидные новообразования, ассоциированные с предшествующей терапией» (t-ОМЛ) теперь объединяет все случаи, связанные с терапией алкилирующими агентами, ингибиторами топоизомеразы II и/или радиационной терапией.

В подгруппу «ОМЛ, не специфицированные иным образом», составляющую 25–30 % всех ОМЛ, по-прежнему включают случаи, которые не удовлетворяют критериям для отнесения в другие группы. Эксперты предлагают продолжать описывать данные случаи в соответствии с ФАБ-классификацией.

Новыми для классификации ВОЗ являются группы, объединяющие редко встречающиеся заболевания: «Миелоидные пролиферативные заболевания, ассоциированные с синдромом Дауна» и «Бластное новообразование из плазматоидных дендритных клеток, известное ранее как “Агранулярное CD4+CD56+ гематодермальное новообразование”».

Одним из значимых дополнений явилась рекомендация не использовать данные проточной цитометрии для оценки содержания бластов по экспрессии CD34 при постановке диагноза ОМЛ и в случае подозрения на трансформацию МДС. По мнению специалистов, разведение образцов, артефакты, связанные с подготовкой пробы, и необязательная экспрессия CD34 на поверхности бластов не позволяют использовать проточную цитометрию в качестве замены стандартного морфологического исследования.⁵

Насколько же проточная цитометрия может быть использована для установления диагноза в соответствии с требованиями классификации ВОЗ? Безусловно, иммунофенотипирование не может заменить цитогенетические или молекулярно-генетические исследования. Тем не менее ряд цитогенетических аномалий и выделенных подгрупп ОМЛ связаны с определенными иммунофенотипическими особенностями, что может помочь дифференцировать различные варианты ОМЛ уже на данном уровне.

В табл. 1 представлена новая классификация ОМЛ с описанием возможных характерных иммунофенотипических и клинико-лабораторных особенностей.

Обновления в классификации ОМЛ касаются прежде всего группы «ОМЛ с повторяющимися генетическими ано-

Таблица 1. Иммунофенотипические и клинико-лабораторные особенности ОМЛ

Классификация ВОЗ	Иммунофенотипические и клинико-лабораторные особенности
ОМЛ с повторяющимися генетическими аномалиями	
ОМЛ с t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	Фенотипические особенности соответствуют ОМЛ-М2. Обычно позитивны по панмиелоидным маркерам (CD13/CD33), а также CD34 и CD117. Характерной особенностью является коэкспрессия CD19/CD56 . Высокий процент случаев с экспрессией CD34, TdT и сниженной интенсивностью флюоресценции CD13/CD33 ⁶
ОМЛ с inv(16)(p13.1;q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CPFB-MYH11	Фенотипические особенности соответствуют ОМЛ-М4. Возможно присутствие нескольких популяций бластов; характерна экспрессия CD34+CD117+. На гистограммах проточной цитометрии отчетливо можно выделить популяцию эозинофилов ⁷
Острый промиелоцитарный лейкоз с t(15;17)(q22;q12); PML-RARA	Фенотипические особенности соответствуют ОМЛ-М3. Выделяют два варианта: гипергранулярный (характерные особенности бокового светорассеяния SSC ^{high} на гистограммах проточной цитометрии) и гипогранулярный (SSC ^{low} , высокий лейкоцитоз). Обычно позитивны по CD33, CD117 и негативны по CD15. Экспрессия CD34 и CD13, а также CD2 характерна для гипогранулярного варианта. Все варианты негативны по HLA-DR . Возможна коэкспрессия CD4 ^{dim} ⁸
ОМЛ с t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	Фенотипические особенности чаще соответствуют ОМЛ-М5а или ОМЛ-М4. HLA-DR, CD4, CD11b, CD15, CD33, CD38 и CD64 экспрессируются в 80–100% случаев, реже — CD34, CD13, CD34, CD14. Коэкспрессия лимфоидных маркеров (CD2, CD7) не является отличительной особенностью ⁹
ОМЛ с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	Фенотипические особенности чаще соответствуют ОМЛ-М2, реже — М1 или М4. На гистограммах проточной цитометрии в 44–62% случаев присутствуют базофилы (FSC^{low}SSC^{low}CD63-IgE) . Бласты в дебюте заболевания чаще позитивны по CD45, CD13, CD33, HLA-DR, миелопероксидазе и негативны по CD34. Дисплазия гранулоцитарного и эритроидного ростков ¹⁰
ОМЛ с inv(3)(q21;q26.2) или t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11	Фенотипические особенности могут соответствовать любому ФАБ-подтипу, за исключением ОМЛ-М3. Во многих случаях — сопутствующий тромбоцитоз . Фенотип бластов: CD13, CD33, CD34, CD38, HLA-DR. Часто аберрантная экспрессия CD7 , в редких случаях — CD41 или CD61 ¹¹
ОМЛ (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	Фенотипические особенности соответствуют ОМЛ-М7 и/или недифференцированным бластам. Лейкозы детского возраста . Низкое содержание бластов в дебюте. Фенотип бластов чаще CD41+, CD61+, CD34-, CD45-, HLA-DR ¹²
Условная подгруппа: ОМЛ с мутацией гена нуклеофозмина <i>NPM1</i>	Фенотипические особенности могут соответствовать любому ФАБ-подтипу, за исключением ОМЛ-М3. Преимущественно ОМЛ-М4, М5а и особенно М5b (до 90%). Бласты обычно негативны по CD34 и демонстрируют яркий уровень экспрессии CD33 . ¹³ В случае ОМЛ-М1/М2 — сочетанное отсутствие экспрессии HLA-DR и CD34 ¹⁴
Условная подгруппа: ОМЛ с мутацией гена <i>CEBPA</i>	Фенотипические особенности соответствуют преимущественно ОМЛ-М1/М2. Бласты обычно позитивны по CD7 (73%), CD15 (100%), CD34 (93%), HLA-DR (93%) . Характерный суммарный фенотип: HLA-DR+, CD7+, CD13+, CD14-, CD15+, CD33+, CD34+ ¹⁵

Продолжение Таблицы 1.

Классификация ВОЗ	Имунофенотипические и клинико-лабораторные особенности
<p>ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ОМЛ после трансформации МДС ● ОМЛ с МДС-ассоциированными цитогенетическими аномалиями ● ОМЛ с мультилинейной дисплазией 	<p>Данная группа гетерогенна и может включать различные варианты по ФАБ. Бласти чаще экспрессируют CD14, CD4^{dim}, CD34.¹⁶</p> <p>Необходимо подтверждение истории МДС, присутствие более 20 % бластов, исключение предшествующей цитотоксической или лучевой терапии. Характерны цитогенетические особенности: -5/del(5q); -7/(del7q) или t(1;16); t(3;21); t(1;3); t(2;11); t(5;7); t(5;17); t(5;10); t(3;5). Дифференциальный диагноз проводят с рефрактерной анемией с избытком бластов и ОМЛ-M6/M7¹⁶</p>
<p>Миелоидные новообразования, ассоциированные с предшествующей терапией</p>	<p>Фенотипические особенности могут соответствовать любому ФАБ-подтипу, специфический иммунофенотип не выявлен. Необходимо подтверждение предшествующей цитотоксической терапии алкилирующими агентами и/или лучевой терапии (5–10 лет), или терапии ингибиторами топоизомеразы II (1–5 лет)¹⁷</p>
<p>ОМЛ, не охарактеризованные иным образом</p>	
ОМЛ с минимальной дифференцировкой	Фенотип соответствует ОМЛ-M0. Бласти обычно экспрессируют CD34+, HLA-DR+, TdT+. Из миелоидных маркеров может присутствовать: миелопероксидаза, CD13, CD33 и CD117, часто коэкспрессия CD7 ¹⁸
ОМЛ без созревания	Фенотип соответствует ОМЛ-M1. Бласти в большинстве случаев позитивны по CD34 и HLA-DR и экспрессируют минимум два из миелоассоциированных маркеров: миелопероксидаза, CD13, CD33 и CD117 ¹⁹
ОМЛ с созреванием	Фенотип соответствует ОМЛ-M2. Характерна экспрессия двух и более миелоассоциированных маркеров: CD13, CD15 , CD33, миелопероксидаза. Во многих случаях сохраняется экспрессия CD34, CD117, HLA-DR. Возможна коэкспрессия CD4 ^{dim 20}
Острый миеломонобластный лейкоз	Фенотип соответствует ОМЛ-M4. Сочетанное присутствие миелобластов (CD45 ^{moderate+} , CD13+, CD33+, CD34+, CD117+, HLA-DR+) и монобластов (CD45 ^{bright+} , CD11c+, CD13+, CD14+, CD33+, CD64+, HLA-DR+) ²¹
Острый монобластный лейкоз	Фенотип соответствует ОМЛ-M5. Бласти с характерной экспрессией CD4, CD11c , CD13, CD33, CD56, CD64 и HLA-DR в отсутствии миелопероксидазы . CD34 и CD14 чаще отсутствуют ²¹
Острый эритробластный лейкоз:	Фенотип соответствует ОМЛ-M6. В случае острого эритролейкоза бласты позитивны по гликофору А (CD235a), CD36, CD71 , в ряде случаев по CD33, и негативны по CD34, CD45, HLA-DR и миелопероксидазе. В случае эритромиелоза не менее 30 % (среди незритроидных клеток) составляют миелобласты с фенотипом CD13+, CD33+, CD34+ , позитивные по миелопероксидазе ²²
<ul style="list-style-type: none"> ● Острый эритролейкоз ● Острый эритромиелоз 	
Острый мегакариобластный лейкоз	Фенотип соответствует ОМЛ-M7. Не менее 50 % бластов должны демонстрировать принадлежность к мегакариоцитарному росту. Суммарный фенотип: CD45^{dim}- с экспрессией CD41a/b+, CD42b+, CD61+ , возможна экспрессия CD34, CD13, CD33, HLA-DR, миелопероксидаза отрицательна ²²
Острый базофильный лейкоз	Бласти обычно экспрессируют маркеры миелоидной дифференцировки CD13 или CD33 в отсутствие экспрессии миелопероксидазы и CD117. Часто позитивны по CD11b, CD34, HLA-DR. Характерной особенностью является экспрессия бластами неспецифических для базофилов молекул — CD9 и CD25 ²³
Острый панмиелоз с миелофиброзом	Необходима дифференциальная диагностика с ОМЛ-M7 за счет присутствия атипичных мегакариоцитарных предшественников. Бласти CD34+, CD33+, CD117+, часто CD7+ , в некоторых случаях позитивны по миелопероксидазе, практически не экспрессируют мегакариоцитарные антигены (прежде всего, CD42b). Количество бластов редко превышает 25 % от всех ядросодержащих клеток ²⁴
Миелоидная саркома	Протоочная цитометрия не является методом выбора для диагностики. Опухолевые массы обычно локализованы экстрамедуллярно. По данным иммуногистохимии трансформированные клетки обычно экспрессируют CD68, CD34, CD117, CD99, CD56, TdT и миелопероксидазу ²⁵
<p>Миелоидные пролиферативные заболевания, ассоциированные с синдромом Дауна</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ● Временный аномальный миелопоз (транзиторная лейкомоидная реакция по миелоидному типу) ● ОМЛ, ассоциированный с синдромом Дауна 	<p>Фенотипические особенности соответствуют преимущественно ОМЛ-M6/M7. При обеих патологиях бласты позитивны по CD45, CD38 и CD33, негативны по CD15 и миелопероксидазе. В большинстве случаев суммарный фенотип бластов: CD33+, CD13+/-, CD38+, CD117+, CD34+/-, CD7+, CD56+/-, CD36+, CD71+, CD42b+, CD4^{dim}+, TPO-R+, EPO-R-, IL-3-, Rcc-, IL-6-, Rcc-. Экспрессия CD13, CD11b чаще характеризует ОМЛ; экспрессия CD34 и отсутствие экспрессии HLA-DR — временный аномальный миелопоз^{26,27}</p>
<p>Бластное новообразование из плазмцитогидных дендритных клеток (острый лейкоз из дендритных клеток DC)</p>	<p>Фенотип трансформированных клеток соответствует CD4+, CD56+, CD45RA+, CD123+, HLA-DR+. В редких случаях возможна коэкспрессия CD7 или CD33 в отсутствие миелопероксидазы (химерный вариант)²⁸</p>

малиями», которая дополнена тремя новыми подгруппами. Использование молекулярно-генетических aberrаций для классификации ОМЛ показало свою эффективность при выделении таких подгрупп, как ОМЛ с t(15;17), ОМЛ с inv16 или ОМЛ с t(8;21). Дополнительное выделение подгрупп для чрезвычайно редко (около 1 %) встречающихся вариантов ОМЛ представляется в определенной степени избыточным, но, с учетом данных об их неблагоприятной прогностической значимости, может быть полезно для стратификации больных из группы высокого риска. Для всех трех новых подгрупп данные иммунофенотипирования (ОМЛ с t(6;9) — выявление базофилов и указанного фенотипа бластов; ОМЛ с inv3 — присутствие тромбоцитоза и коэкспрессия бластами CD7; ОМЛ с t(1;22) — низкое содержание бластов, выраженный мегакариобластный фенотип при отсутствии экспрессии CD45 и CD34 [у пациентов раннего детского возраста]) могут быть использованы для обоснования рекомендаций к проведению дополнительных молекулярно-генетических исследований.

Выделение условных подгрупп ОМЛ с мутацией гена нуклеофозмина *NPM1* и ОМЛ с мутацией гена *CEBPA* представляет особый интерес с учетом их благоприятной прогностической значимости для пациентов с нормальным кариотипом. Так, обнаружение при иммунофенотипировании CD34-негативных случаев ОМЛ M4/M5 может служить показанием для дополнительного исследования мутации гена нуклеофозмина. При выявлении ОМЛ M1/M2 с сочетанным

отсутствием экспрессии CD34 и HLA-DR дополнительно к исследованию мутации гена *NPM1* можно рекомендовать исследование на наличие мутации *FLT3-ITD*, которая связана с неблагоприятным прогнозом.

Диагностика ОМЛ с изменениями, связанными с миелодисплазией, в большей степени основана на данных морфологического и цитогенетического исследований. Тем не менее низкое содержание бластов в большинстве случаев делает проточную цитометрию незаменимым методом для установления фенотипа бластов и последующего дифференциального диагноза. Сочетанная экспрессия бластами CD34 и CD7 в таких случаях может указывать на наличие aberrаций в хромосоме 5 или 7.

Протоочная цитометрия является методом выбора для дифференциальной диагностики подтипов внутри вновь выделенной подгруппы «Миелоидные пролиферативные заболевания, ассоциированные с синдромом Дауна», а также для подтверждения диагноза «Бластное новообразование из плазмцитогидных дендритных клеток» при наличии поражения костного мозга.

Важно отметить, что для возможности проведения диагностики на таком уровне панель используемых моноклональных антител должна быть расширена. При диагностике ОМЛ обязательным является исследование экспрессии таких антигенов, как CD2, CD4, CD7, CD9, CD11b/c, CD19, CD25, CD56. Особое внимание необходимо также уделять сопутствующей информации, поступающей с направлением

от лечащего врача. Возраст пациента, наличие данных о предшествующей миелодисплазии, предшествующей терапии, результаты клинического анализа крови, миелограммы могут в значительной степени помочь в установлении верного диагноза. Безусловным преимуществом для лаборатории может быть создание единого бланка направления, который будет содержать не только информацию о заказываемом исследовании, но и известные на момент забора биологического материала важные клинико-лабораторные данные.

В крупных лабораториях, обслуживающих значительное число пациентов, это поможет формированию базы данных, куда при согласованной работе врачей-гематологов и врачей клинической лабораторной диагностики можно вносить результаты других исследований (цитогенетика, цитохимия, морфология) и конечный диагноз в соответствии с классификацией ВОЗ. Это позволит провести в будущем корреляционный анализ наличия иммунофенотипических особенностей с определенным подтипом ОМЛ для пациентов в России.

В качестве обязательных компонентов анализа данных проточной цитометрии перед выдачей заключения следует рассматривать:

1. Предварительный анализ данных клинического анализа крови на наличие тромбоцитоза, моноцитоза, эозинофилии, базофилии.
2. Сопоставление данных проточной цитометрии и морфологического исследования.

3. Анализ данных анамнеза, прежде всего возраста, предшествующей терапии и миелодисплазии, а также клинических данных (например, при подозрении на промиелоцитарный лейкоз).

4. Детальный анализ данных иммунофенотипирования:

- выявление aberrантной коэкспрессии лимфоидных маркеров (прежде всего, CD7, CD19/CD56, CD2, CD9, CD25) и других значимых комбинаций — CD4/CD56, сочетанное отсутствие экспрессии HLA-DR и CD34 и т.д.;
- присутствие нескольких популяций бластов с различным иммунофенотипическим профилем;
- особое внимание к случаям с низким содержанием бластов, случаям с подозрением на эритробластный и мегакариобластный лейкозы.

При оформлении заключения с описанием суммарного фенотипа бластов необходимо указать на любые выявленные фенотипические особенности, которые могут быть сопряжены с определенным подтипом ОМЛ, с рекомендацией уточнить наличие предполагаемых генетических aberrаций (например, рекомендация к исследованию t(6;9) при обнаружении характерной популяции базофилов в костном мозге). Развернутая форма заключения по данным проточной цитометрии позволит значительно расширить его информативность и привести в максимально возможное соответствие с требованиями классификации ВОЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (eds.) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2001.
2. Bennett J., Catovsky D., Daniel M. et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br. J. Haematol. 1976; 33(4): 451–8.
3. Bene M., Castoldi G., Knapp W. 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.
4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. (eds.) World Health Organization Classification of Tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC, 2008.
5. Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114(5): 937–51.
6. Ferrara F., Del Vecchio L. Acute myeloid leukemia with t(8;21)/AML1/ETO: a distinct biological and clinical entity. Haematologica 2002; 87(3): 306–19.
7. Loffler H., Gassmann W., Haferlach T. AML M1 and M2 with eosinophilia and AML M4Eo: diagnostic and clinical aspects. Leuk. Lymph. 1995; 18(3)S1: 61–3.
8. Paietta E. Expression of cell surface antigens in acute promyelocytic leukaemia. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2003; 16(3): 369–85.
9. Baer M., Stuart C., Lawrence D. et al. Acute myeloid leukemia with 11q23 translocations: myelomonocytic immunophenotype by multiparameter flow cytometry. Leukemia 1998; 12(3): 317–25.
10. Alsabeh R., Brynes R.K., Slovak M.L., Arber D.A. Acute myeloid leukemia with t(6;9)

(p23;q34): association with myelodysplasia, basophilia, and initial CD34 negative immunophenotype. Am. J. Clin. Pathol. 1997; 107(4): 430–7.

11. Shi G., Weh H.J., Duhrsen U. et al. Chromosomal abnormality inv(3)(q21q26) associated with multilineage hematopoietic progenitor cells in hematopoietic malignancies. Cancer Genet. Cytogenet. 1997; 96(1): 58–63.

12. Duchayne E., Fenneteau O., Pages M.P. et al. Acute megakaryoblastic leukaemia: a national clinical and biological study of 53 adult and childhood cases by the Groupe Francais d'Haematologie Cellulaire (GFHC). Leuk. Lymphoma. 2003; 44(1): 49–58.

13. Chen W., Rassidakis G.Z., Medeiros L.J. Nucleophosmin gene mutations in acute myeloid leukemia. Arch. Pathol. Lab. Med. 2006; 130(11): 1687–92.

14. Syampurnawati M., Tatsumi E., Ardianto B. et al. DR negativity is a distinctive feature of M1/M2 AML cases with NPM1 mutation. Leuk. Res. 2007; 32(7): 1141–3.

15. Lin L.I., Chen C.Y., Lin D.T. et al. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells. Clin. Cancer Res. 2005; 11: 1372–9.

16. Weinberg O., Seetharam M., Ren L. et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood 2009; 113(9): 1906–8.

17. Larson R.A. Therapy-related myeloid neoplasms. Haematologica 2009; 94(4): 454–9.

18. Vallamor N., Zorco M.A., Rogman M. et al. Acute myeloblastic leukemia with minimal differentiation: phenotypical and ultrastructural characteristics. Leukemia 1998; 12: 1071.

19. Kaleem Z., Crawford E., Pathan M.H. et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias.

Diagnostic utility and critical analysis of data. Arch. Pathol. Lab. Med. 2003; 127(1): 42–8.

20. Craig F.E., Foon K.A. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood 2008; 111: 3941–67.

21. Gorczyca W., Weisberger J., Emmons F.M. Atlas of differential diagnosis in neoplastic hematopathology. Taylor & Francis, 2004: 424.

22. Ansell S.M. Rare hematological malignancies. Cancer Treat. Res. 2008; 142: 433.

23. Lichtman M.A., Segel G.B. Uncommon phenotypes of acute myelogenous leukemia: basophilic, mast cells, eosinophilic, and myeloid dendritic cells subtypes. A review. Blood Cells Mol. Diseases 2005; 35: 370–83.

24. Orazi A., O'Malley D.P., Jiang J. et al. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia. Mod. Pathol. 2005; 18: 603–14.

25. Auduin J., Comperat E., Le Tourneau A. et al. Myeloid sarcoma: clinical and morphologic criteria useful for diagnosis. Int. J. Sur. Pathol. 2003; 11(4): 271–82.

26. Karandikar N.J., Aquino D.B., McKenna R.W., Kroft S.H. Transient myeloproliferative disorder and acute myeloid leukemia in Down syndrome. An immunophenotypic analysis. Am. J. Clin. Pathol. 2001; 116(2): 204–10.

27. Langebrake C., Creutzig U., Reinhardt D. Immunophenotype of Down syndrome acute myeloid leukemia and transient myeloproliferative disease differs significantly from other diseases with morphologically identical or similar blasts. Klin. Padiatr. 2005; 217: 126–34.

28. Petrella T., Comeau M.R., Maynadie M. et al. Agranular CD4+CD56+ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56+ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. Am. J. Surg. Pathol. 2002; 26: 852–62.

