

УДК: 616-006.446.8-036.11-036.8-053.2

ЎТКИР МИЕЛОБЛАСТЛИ ЛЕЙКОЗЛАРНИНГ ЭНГ КЎП УЧРАЙДИГАН ТУРЛАРИНИ ИММУНОФЕНОТИПИК ТЕКШИРИШ ТАҲЛИЛИ

¹Ташбаев Алишер Бахриддинович

²Мамажонов Баходир Солижонович

¹ Андижон давлат тиббиёт институти

alisher_tashbayev0195@mail.ru ORCID: 009-006-5627-132X

² Андижон давлат тиббиёт институти.

e-mail: mamajonovb1972@mail.ru ORCID: 0009-0006-5053-8978

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18363172>

Аннотация. Ўткир миелобластли лейкозларни иммунофенотипик текшириш орқали миелоид қатор ҳужайраларнинг аниқ синфи ва туруни аниқлашда, FAB таснифи бўйича, аниқ бир тури орқали таххислаш ва даволаш тактикаси белгиланади.

Иммунофенотипик усул орқали текширишни иқтисодий самарадорлигини яъна бир моҳияти энг кўп учрайдиган M1, M2, M3, M4 типдаги миелолейкозларни аниқ иммуномаркерлар панели орқали текшириш ва таххислаш мумкинлиги, поликимётерапияни белгилашда асос бўлади. Бу эса, морфологик, цитологик ва иммуногистокимёвий текширишлардан кўра анча арзон ва самарали текшириш усули эканлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: ўткир миелобластли лейкоз, иммунофенотипик усул, иммуномаркерлар.

АНАЛИЗ ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЁННЫХ ФОРМ ОСТРЫХ МИЕЛОБЛАСТНЫХ ЛЕЙКОЗОВ

Аннотация. Иммунофенотипическое исследование острых миелобластных лейкозов позволяет определить точный класс и тип клеток миелоидного ряда, а также установить диагноз и тактику лечения на основании конкретного варианта по классификации FAB.

Одним из важных аспектов экономической эффективности иммунофенотипического метода является возможность диагностики наиболее часто встречающихся типов миелолейкозов M1, M2, M3, M4 с использованием панели специфических иммуномаркеров, что служит основанием для назначения полихимиотерапии. Это подтверждает, что данный метод исследования является более доступным и эффективным по сравнению с морфологическими, цитологическими и иммуногистохимическими методами.

Ключевые слова: острый миелобластный лейкоз, иммунофенотипический метод, иммуномаркеры.

ANALYSIS OF IMMUNOPHENOTYPIC EXAMINATION OF THE MOST COMMON TYPES OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKEMIA

Abstract. Immunophenotypic examination of acute myeloblastic leukemias enables the identification of the exact class and type of myeloid lineage cells, as well as diagnosis and determination of treatment strategy based on a specific subtype according to the FAB classification. An important aspect of the economic efficiency of the immunophenotypic method is

the possibility of diagnosing the most common types of myeloleukemia (M1, M2, M3, and M4) using a panel of specific immunomarkers, which serves as a basis for initiating polychemotherapy.

This confirms that immunophenotypic analysis is a more cost-effective and efficient diagnostic method compared to morphological, cytological, and immunohistochemical examinations.

Keywords: acute myeloblastic leukemia, immunophenotypic method, immunomarkers.

Муаммонинг долзарблиги: Дунёда болалар лейкомия касаллигининг аксарияти лимфоид хужайралардан ривожланади, улардан 80 % В-лимфоцит, 15 % Т-лимфоцит ва 5% ноаник бўлган хужайралардан ривожланади. Лейкемик хужайралар ҳар қандай аъзода инфильтрат пайдо қилиши, дастлабки морфологик ўзгаришлар суяк кўмиги, талок, лимфа тугунлар ва жигарда пайдо бўлади. Бирламчи лейкомик инфильтратлар кон томирлар атрофида, кейин эса аъзо интерстицийсининг барча қисмида пайдо бўлади ва иккиламчи патоморфологик ўзгаришлар билан асоратланади. Миелобластли лейкозларни аксарияти, хромосома касалликлари сабабли ривожланиб, ҳомиладорлик пайтидаги скрининг текширувларни тўлиқ амалга оширмаган ёки регуляр текширувлардан ўтмаган давлат фуқароларида кўп учрайди. Мамлакатимизда болалардаги гемабластозларни даволаш учун йилига давлат бюджетидан ўртача, 230 млрд сўм ажратилади. Бу эса, беморларни тўлиқ тузалишини кафолатламайди, беморлар миелолейкозни турли босқичларида касаллик асоратларидан вафот этади. 2023 йил маълумотлари бўйича мамлакатимизда ўртача 1784 та ўткир лейкознинг турли фенотипик кўринишларидан 9 ёшгача бўлган болалар вафоти қайд этилган [1,4,7,8,12].

Мақсад: болаларда ўткир миелобластли лейкозларни иммунофено-типик усулда текшириш ва даволаш самарадорлигини оширишдан иборат.

Материал ва усуллар. Республика патологик анатомия маркази оналар ва болалар патологияси бўлимида 2018-2023 йилларда ўткир миелобластли лейкоз билан касалланиб нобуд бўлган 59 нафар болалар аутопсиясида лимфа тугуни, талок, жигар, суяк кўмиги тўқималари олинган.

Клиник анамнестик; Статистик таҳлил; Морфологик: гематоксилин -эозин билан бўялди.

Натижалар ва муҳокама: Болаларда ўткир миелобластли лейкоз бошқа онкологик касалликларга нисбатан кўп учрайдиган хасталик ҳисобланади. Бундай касалликларда клиник-анамнестик таҳлил ўтказиш учун беморларда қуйидагича текширув режаси тузилади: бунга қоннинг умумий таҳлили, тўш суягини пункция қилиш, миелоид хужайралар популяциясини аниқлаш бўйича иммунофенотиплаш усулини амалга ошириш, бластли хужайраларни ташхислаш учун иммуногистохимёвий текшируви ўтказишни тақозо этади. Нобуд бўлган болаларнинг ёш гуруҳлари бўйича тақсимоти 3.1- жадвалда ва 3.1 расмда келтирилган. Ўғил болаларнинг ёш бўйича гуруҳлари қуйидагича бўлиб, улар орасида 3-4 ёшли болаларда кўпчиликни ташкил қилди, яъни 3 ёшлиларда 9 нафар, 4 ёшлиларда 11 нафар, бошқа ёшлиларда нисбатан кам бўлиб, яъни 1 ёшгача бўлганлар 2 нафар, 2 ёшгача бўлганлар— 4 нафар, 5-10 ёшгача 3 нафар ва 11-14 ёшлиларда 4 нафарни ташкил қилди.

Ўткир миелобластли лейкоз билан хаста беморларда клиник-лаборатор белгилари бўйича касалликни башоратлаш шуни кўрсатдики, ўткир миелобластли лейкозлар, 3-7 ёшли болаларда кўп учраши, 30 % ҳолатда, полиорган етишмовчиликка олиб келувчи қон кетиш ёки эҳтимоз 18 (54,5%) билан якунлаши аниқланди.

Касалларнинг ўртача ёши бўйича $4,54 \pm 1,01$ ёшни ташкил этди, клиник морфологик жиҳатдан специфик белгилар эмас, балки сепсис септицемияга олиб келувчи инфекцион омилларга турғунликни пасайиши билан намоён бўлиб, 3-6 ой муддатда болаларда ўткир иммунодефицит кўринишида намоён бўлади, патологонатомик текширишларда 48,3 % да ўткир миелобластли лейкозлар тўсатдан аниқланади, иккиламчи иммун аъзоларнинг кескин катталашиши каби ўзгаришлар аниқланмайди, бу эса, беморларнинг 48,3 % да ташхислашни амалга оширилмаганлиги ва даволаш тактикасини нотўғри танланишига олиб келади. Энг кўп белгиларидан бири тромбоцитопенияни бўлиши ва эритроцитларни сон жиҳатдан 30-40 % га камайиши билан намоён бўлади. Гемоглобин меъёрида 160 г/л гача кўрсаткичда бўладиган бўлса, ўткир лейкозда 100-120 г/л гача, сурункали шаклида эса 110 г/л дан ҳам пастлиги аниқланади. Периферик қонда бластли ҳужайралар 20% дан ошиб кетади, эритроцитларни ранг кўрсаткичи кам даражада ўзгаради.

Ретикулоцитлар миқдори ўткир лейкозда меърий кўрсаткичда қисман яъни ошганлиги кузатилган бўлса, сурункали лейкозда 10 % дан ҳам ошиб кетганлиги аниқланди.

1-жадвал

Ўткир ва сурункали миелолейкозларни таққослама прогнозлаш учун зарур
клиник морфологик бегилар

№	Башоратлаш омили	ўткир	сурункали
1	Касалликнинг давомийлиги	3 ой 15 кун	8 йил 6 ой
2	Бемор болалар ўртача ёши	4 ёш бой	16 йил 6 ой
3	Лимфа тугунлар катталашиши	1,5-3 мм	30-60 мм
4	Жигарнинг катталашиши	1,8 см	15-20 см
5	Талоқнинг катталашиши	1,1 см	7,8 см
6	Бош мия шикастланиши	йўқ	21,2%да
7	Лейкоцитоз	$31,7 \times 10^9 / \text{л}$	$14,2 \times 10^9 / \text{л}$
8	Гемоглобин	120 г/л	90,51 г/л
9	Тромбоцит	$21-33,0 \times 10^9 / \text{л}$	$131,0 \times 10^9 / \text{л}$
10	Иммуноглобулинлар	Ошган	Камайган
11	Иммунофенотиплаш	CD- маркерларга	CD- маркерларга

Клиник-морфологик жиҳатдан лимфа тугунларининг биров катталашиши, кўпинча бўйин соҳа лимфа тугунлари катталашган бўлади. Лимфа тугунлар катталашган бўлсада бу даврда юмшоқ, хамирсимон консистенцияли, оғримайдиган, тери остида эркин ҳаракатланадиган кўринишда аниқланади. Бу даражадаги клиник-морфологик белгиларнинг сустиги одатда узок вақт сақланиб қолади. Ушбу ҳолат касалликни кескин ривожланишига шароит яратади.

Касаллик клиник белгиларнинг авж олиш даври бошланганда, болалар сезиларли даражадаги умумий ҳолсизликка, ҳаракатланишнинг чегараланишига, кечаси кўп терлашга,

озиб кетишга, вақти-вақти билан ҳароратнинг кўтарилишига шикоят қилади. Обьектив кўрилганда касал болада умумий лимфоаденопатия кузатилади. Касал болада одатда деярлик барча гуруҳ лимфа тугунлар катталашганлиги аниқланади. Лимфа тугунларнинг катталашиши ҳар хил даражада бўлиши мумкин, энг кичиги нўхатдай катталиқдан товук тухумидай даражада катталашганлиги аниқланади. Касалликнинг бу даврида ҳам катталашган лимфа тугунлар юмшоқ ва оғриксиз ҳолатда сақланиб қолади.

Касалликнинг терминал даври бошлангандан кейин хасталанган болалар умумий аҳволи кескин оғирлашади, озиб кетади, кучли интоксикация кузатилади, иштаҳа йўқолади, тана ҳарорати кескин кўтарилади.

Ҳарорат кўтарилиши нафақат лейкозга боғлиқлиги, балки иккиламчи ҳолда кўшилган инфекцияларга боғлиқ ҳолда амалга ошади.

Юқумли касаллик нафақат ўпкада, балки меъда-ичак ва пешоб йўлларида ҳам ривожланади. Шунинг учун бу касалликнинг терминал даврида пневмония, меъда-ичак йўли инфекцияси, буйрак касалликлари авж олишидан оғир даражадаги асоратлар ривожланганлиги кузатилади.

Касалликнинг бу даврида тарқоқ лимфоид инфильтрация оқибатида юракда кардиомиопатия, нафас етишмовчилиги синдроми, экссудатив плеврит, кучли даражадаги камқонлик аниқланади.

Оғир даражадаги тромбоцитопения оқибатида геморрагик синдром ривожланиб, тери, шиллиқ пардалар ва ички аъзоларга тарқоқ ҳолда қон қуйилади, хатто бош миёга ҳам қон қуйилиб касал нобуд бўлиши мумкин.

2-Жадвал. Ўткир миелобластли лейкозларни учраши бўйича FAB таснифи

FAB таснифи	Беморлар сони	Учраши
M0	8	8,33
M1	20	20,83
M2	26	27,1
M3	12	12,5
M4	14	14,58
M5	10	10,42
M6	2	2,08
бифенотипик варианти	4	4,16
ЖАМИ	96	100%

4.4-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра тадқиқотда энг кўп учраган миелобластли лейкозлар орасида, **M1** (Етилмаган ўткир миелоид лейкомия), **M2** (Етилган ўткир миелоид лейкомия), **M3** (Промиелоцитик ёки ўткир промиелоцитик лейкомия) ва **M4** (Ўткир миеломоноцитик лейкомия) типдаги миелобластли лейкозларни кўп учрагани аниқланди, бу эса, иммунофенотипик жиҳатдан, CD4, CD64, CD36, CD33, CD11c, CD11b, CD15, CD14 иммуномаркерни позитив реакцияси ёки ўсма ҳужайралари таркибидаги специфик миелопероксидаза ферментини кўпайиши билан намоён бўлиб, фенотипик жиҳатдан ўсма ҳужайраларини гемопозз босқичини турли даражасидаги полипатент ҳужайралар дифференциациясини ўзгариши билан намоён бўлади.

Бу кўрсаткичлар асосан иммунофенотиплаш жараёнида беморларни антибиотик терапия ва гормонал терапия қилинмаган ҳолдагина тўғри чиқишини тасдиқлайди, акс

холда иммунодепрессантлар таъсирида юқорида келтирилган фенотипдаги ўсма хужайраларини массив апоптози миелобластли лейкозни қайси синфга хослигини аниқлашда хатоликлар юзага келишини кўрсатади.

Миелопероксидаза ферментини аниқланмаслиги, билакс клиник жиҳатдан миелобластли лейкозларни манзарасини бериши, иммунофено-типлашда кўшимча СД маркерлар панели кўшимча маркерларидан фойдаланишни тақозо этиб, иқтисодий жиҳатдан анча қимматга тушишини инобатга олиш керак. Шунинг учун ҳам аутопсия амалиётида 48,3 % да миелобластли лейкозлар илк аниқланиб, даволовчи врачлар томонидан турли хил ноадювант терапиядан кейинги даврда қонни миелограммасини кескин ўзгаришига олиб келиши билан тушунтирилади.

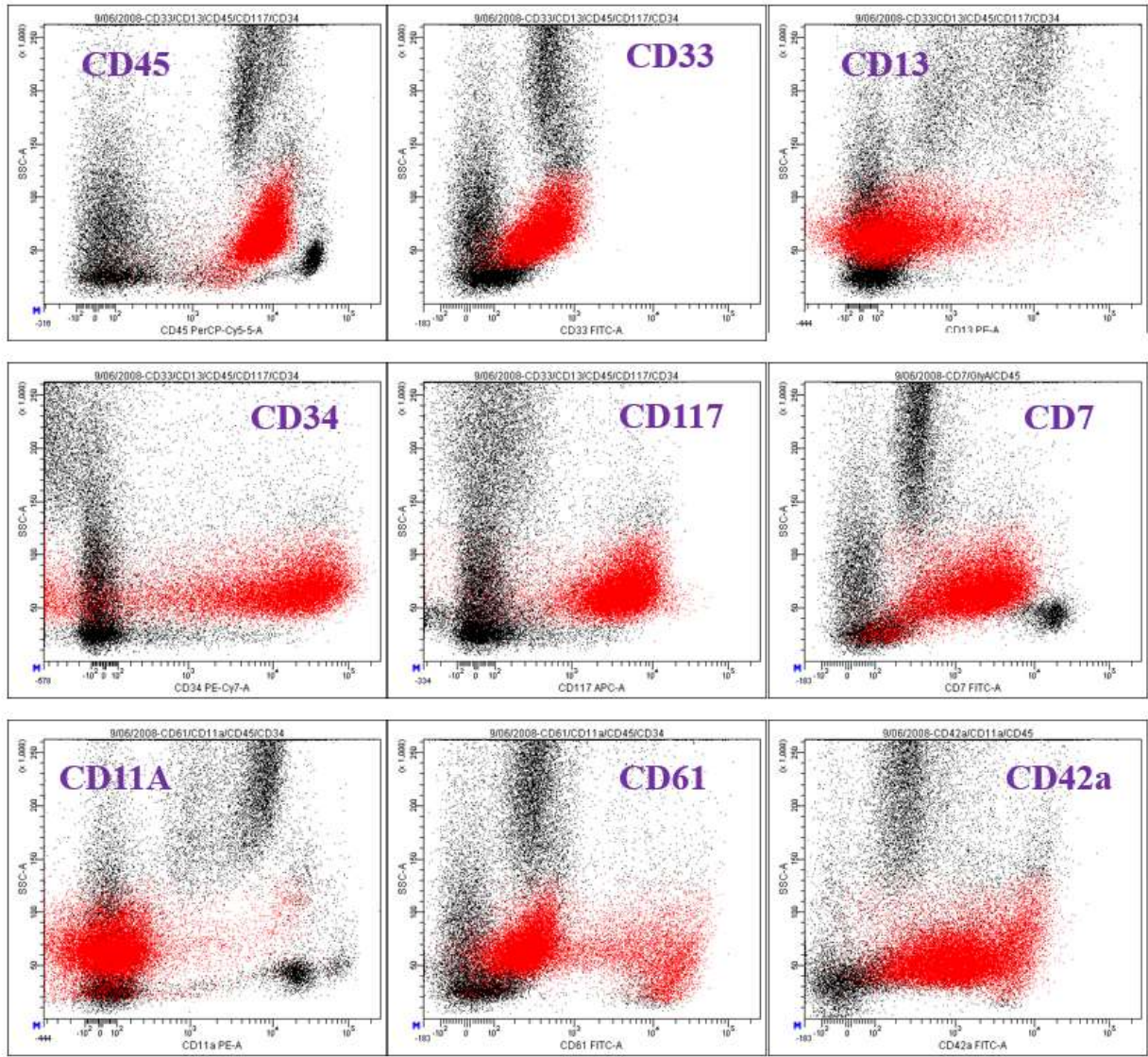
3-Жадвал FAB таснифи M1 (Етилмаган ўткир миелоид лейкозия), M2 (Етилган ўткир миелоид лейкозия), M3 (Промиелоцитик ёки ўткир промиелоцитик лейкозия) ва M4 (Ўткир миеломоноцитик лейкозия) типдаги миелобластли лейкозларида иммунофенотипик натижалари.

FAB таснифи	Юза маркерлар	таққослама маркерлар	Коэкспрессия
M1 Носпецифик бластлар ўртача ва катта ўлчамдаги	CD117 + CD34 + CD38 + cytMPO +	HLA-DR +/- CD13 +/- CD33 +/-	TdT + CD7 ++ CD2 + CD4 ++ CD10 +
M2 (Етилган ўткир миелоид лейкозия)	CD117+ CD65 + cMPO + HLADR + CD38+	CD11b +/- CD15 +/- CD13 +/- CD33 +/- CD34 +/-	CD4+
M3 (Промиелоцитик ёки ўткир промиелоцитик лейкозия)	CD33 + CD13+ CD117+ CD65 + cMPO+ CD38+	HLADR- CD34- CD11b++ CD15++ CD65+	CD2++ CD7++ CD10++
M4 (Ўткир миеломоноцитик лейкозия)	CD33+ CD13+ CD117+ CD65+ cMPO+ CD38 +	CD34+/- CD11b+ CD15+ HLADR-	CD2+

Бу эса, тадқиқотимизда миелобластли лейкозларни иммунофенотиплаш амалиётидаги нозик нуқталар беморларда шубҳа уйғотиши билан ҳар қандай даво терапиясидан олдин иммунофенотиплаш, агар даволаш ностандарт кўринишида симптоматик амалга оширилган бўлса, кам учрайдиган миелобластли лейкозларни деярлик барча СД панелларини ишлатишга зарурат туғилишини инобатга олиш керак бўлади.

Ҳозирги пайтда, халқаро экспертлар уюшмаси (ELN) тавсияси ва Европанинг лейкозиянинг иммунологик тавсифи (EGIL) бўйича миелоид қаторга мансуб бўлган лейкозларни дифференциаллаш бўйича, миелоид антигенлар экспрессиясини тўлақонли аниқлаш бўйича, CD34, CD117, HLA-DR ларни текшириш тавсия этилади. юқоридагиларга қўшимча равишда дезоксинуклеотидил трансфераза-TdT (Terminal deoxynucleotidyl Transferase) ферментини аниқлаш муҳим прогностик аҳамиятга эгалиги белгиланган. Бу текширувларга қўшимча тарзда CD7 маркерини 30 % миелобластли лейкозларда учрашини инобатга олган ҳолда текшириш талаб этилади.

4.3-жадвалида келтирилган энг кўп учрайдиган ўткир миелобластли лейкозларни иммунофенотиплашда муҳим бўлган маркерлар панелидан асосийси миелоид қатор CD34, CD117, HLA-DR ва дезоксинуклеотидил трансфераза-TdT ферментини аниқланиши миелоид лейкоз эканлигини 99,9 % аниқликда тасдиқлайди.



1-Расм. Ўткир миелобластли лейкоз ва Даун синдромида келтирилган цитофлуорометрия натижалари

Бу эса, M1, M2, M3, M4 типдаги миелобластли лейкозларни аниқлашда юқорида келтирилган маркерлардан ташқари юза маркерлар ва коэкспрессияланувчи маркерларни аниқлаш муҳим ҳисобланиб, миллий клиник протокол стандартида поликимётерапияни белгилашда муҳим ҳисобланади. Тадқиқотимизнинг асосий мақсади юқорида келтирилган маркерлар тўплами орқали энг кўп учрайдиган миелобластли лейкозларни иммунофенотиплашда ортиқча сарф харажатларни олдини олиш ва текширишда асосан ўткир лейкозларни синфини аниқлаш ва FAB таснифи бўйича, миелоид лейкозларни тури асосида ўткир лейкозга ташхис қўйишни белгилаш ва услубий тавсиянома ишлаб чиқишдан иборатдир.

Ўткир миелобластли лейкозларни идентификациялашда M1 да CD34 + маркерини 43% га M2 вариантдан кўра юқори бўлиши ўзак хужайралари юза адгезив оксигенига бойлигини ва кечиши бўйича юқори даража хавфлигини тасдиқлайди. M3 вариантида эса, CD34 ни негатив реакциясини 10,1% дан кам бўлиши M1 ва M2 вариантга нисбатан идентификациялашган шакли бўлиб хизмат қилади. Бу эса, иммунофенотиплашда энг кўп реакция берадиган иммуномаркерларни қўллаш имконини беради.

M1 гуруҳдаги ўткир миелобластли лейкозда HLA-DR +/- экспрессияси 36,3 % гача бўлиб, M2 вариантдаги лейкозга нисбатан 27,5 % га камайганлиги MсytMPO+, M2 синфдаги ўткир миелобластли лейкозни идентификация қилишда муҳим ҳисобланади. M3 ва M4 вариантдаги ўткир миелобластли лейкозларда HLADR- ни манфий реакцияси айнаи ушбу гуруҳни спецификациясини белгилаши билан бирга, ўзаро фарқларда иммуномаркерлар панелига CD7++, CD10++ қўшиш билан M3 га хос бўлган позитив реакция билан намоён бўлади.

Эътиборли жиҳатларидан бири бўлган айнан, FAB таснифи энг кўп учрайдиган миелобластли лейкозлардан M1, M2, M3, M4 вариантларини бир биридан фарқлашда асосан 4 та иммуномаркерларни бир бирига нисбатан специфик деб белгилаш орқали тадқиқотимизнинг асосий моҳияти очиқ берилади. Бу эса, ўткир миелобластли лейкозларни бир биридан фарқлашда дифференциал маркерлар сифатида тақдим этиш имконини беради.

Хулоса

M1 вариантдаги миелобластли лейкоз учун хос бўлган маркер бу TdT +, HLA-DR +/- 36,3 % гача бўлиши, M2 синфида эса, MсytMPO+, CD4+ бўлиши билан изоҳланса, M3 да бу асосан, CD34- бўлиши, CD10++ бўлиши, CD2++ ҳам бўлиши билан идентификацияланади. Бу ерда асосий жиҳатлар позитив реакцияларни 1-балл, 2-балл, кўринишида баҳолаш билан ҳам аниқлашни кўрсатади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. Jayavelu AK, Wolf S, Buettner F, Alexe G, The proteogenomic subtypes of acute myeloid leukemia. //Cancer Cell. 2022 Mar 14;40(3):301-317.e12.
2. Shi X, Feng M, Nakada D. Metabolic dependencies of acute myeloid leukemia stem cells. //Int J Hematol. 2024 May 15.
3. Tamamy G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. //Crit Rev Oncol Hematol. 2017;110:20–34. -

4. Thol F, Ganser A. Treatment of relapsed acute myeloid leukemia.// Curr Treat Options Oncol. 2020;21(8):66.
5. Mumme H, Thomas BE, Bhasin SS, Krishnan U, Dwivedi B, Summers RJ, Castellino SM, Wechsler DS, Porter CC, Graham DK, Bhasin M. Single-cell analysis reveals altered tumor microenvironments of relapse- and remission-associated pediatric acute myeloid leukemia. //Nat Commun. 2023 Oct 5;14(1):6209.
6. Abulimiti M, Jia ZY, Wu Y, Yu J, Gong YH, Guan N, Xiong DQ, Ding N, Uddin N, Wang J. Exploring and clinical validation of prognostic significance and therapeutic implications of copper homeostasis-related gene dysregulation in acute myeloid leukemia.// Ann Hematol. 2024 Aug;103(8):2797-2826.
7. Zhu Y, He J, Li Z, Yang W. Cuproptosis-related lncRNA signature for prognostic prediction in patients with acute myeloid leukemia. //BMC Bioinformatics. 2023 Feb 3;24(1):37.
8. Ge F, Wang Y, Sharma A, Jaehde U, Essler M, Schmid M, Schmidt-Wolf IGH. Computational analysis of heat shock proteins and ferroptosis-associated lncRNAs to predict prognosis in acute myeloid leukemia patients. //Front Genet. 2023 Aug 1;14:1218276.
9. Dai Y., Hu L. (2022). HSPB1 overexpression improves hypoxic-ischemic brain damage by attenuating ferroptosis in rats through promoting G6PD expression. //J. Neurophysiol. 128, 1507–1517.
10. Deng C, Zeng T, Zhu P, Zhao S, Huang Z, Huang W, Zhang W, Huang X, Fu L. A novel 5-gene prognostic signature to improve risk stratification of cytogenetically normal acute myeloid leukemia. //J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Sep;149(12):10015-10025.
11. Lin CC, Hsu YC, Li YH, Kuo YY, Hou HA, Lan KH, Chen TC, Tzeng YS, Kuo YY, Kao CJ, Chuang PH, Tseng MH, Chiu YC, Chou WC, Tien HF. Higher HOPX expression is associated with distinct clinical and biological features and predicts poor prognosis in de novo acute myeloid leukemia. //Haematologica. 2017 Jun;102(6):1044-1053
12. Chen C, Chen Z, Chio CL, Zhao Y, Li Y, Liu Z, Jin Z, Wu X, Wei W, Zhao Q, Li Y. Higher Expression of WT1 With Lower CD58 Expression may be Biomarkers for Risk Stratification of Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. //Technol Cancer Res Treat. 2021 Jan-Dec;20
13. Chen TQ, Huang HJ, Zhu SX, Chen XT, Pu KJ, Wang D, An Y, Lian JY, Sun YM, Chen YQ, Wang WT. Blockade of the lncRNA-DOT1L-LAMP5 axis enhances autophagy and promotes degradation of MLL fusion proteins. //Exp Hematol Oncol. 2024 Feb 19;13(1):18.
14. Elsayed AH, Rafiee R, Cao X, Raimondi S, Downing JR, Ribeiro R, Fan Y, Gruber TA, Baker S, Klco J, Rubnitz JE, Pounds S, Lamba JK. A six-gene leukemic stem cell score identifies high risk pediatric acute myeloid leukemia.// Leukemia. 2020 Mar;34(3):735-745.
15. Duployez N, Marceau-Renaut A, Villenet C, Petit A, Wang JCY, Preudhomme C, Cheok M. The stem cell-associated gene expression signature allows risk stratification in pediatric acute myeloid leukemia. //Leukemia. 2019 Feb;33(2):348-357.
16. Ling RE, Cross JW, Roy A. Aberrant stem cell and developmental programs in pediatric leukemia.// Front Cell Dev Biol. 2024 Mar 27;