

• 论 著 •

伴有错译抗原表达的急性白血病患者临床特征研究

钟 凌, 李焱鑫, 黄文芳
(四川省人民医院, 四川成都 610072)

摘 要:目的 研究伴有错译抗原表达的急性白血病(AL)的临床特征。方法 采用流式细胞术检测 AL 白血病细胞免疫表型,根据免疫标记和世界卫生组织分型标准,将错译表达髓系和淋系相关抗原的急性白血病患者进行分组,分析其异质性生物学特征和影响预后的相关因素,以随访观察比较患者生存曲线的差异。结果 320 例伴有错译抗原表达的 AL 患者中,FAB 分型以急性髓细胞白血病(AML)-M₂、急性淋巴细胞白血病(ALL)-L₂、分类不明细胞为主;免疫分型以 B 系、髓系交叉表达最为多见(176 例),其次是 T 系、髓系交叉表达(131 例),B 系、T 系和髓系三系抗原交叉表达仅 10 例。在伴有淋系抗原表达的 AML(Ly⁺ AML)中,B 系抗原以 CD19 最为常见,T 系抗原以 CD7 最为多见;在伴有髓系抗原交叉表达的 ALL(My⁺ ALL)中,以 CD33 最为常见。45 例患者出现髓系抗原与 CD56 交叉表达;CD7、CD34 存在相关性($P<0.05$),CD19、CD34 存在相关性($P<0.05$),9 例患者存在 CD34、CD7、CD19 交叉表达,7 例患者存在 CD34、CD7、CD56 交叉表达。Ly⁺ AML 伴重现性染色体异常 23 例,其中 AML 伴 t(8;21)(q22;q22)、RUNX1-RUNX1T1 11 例,AML 伴 t(15;17)(q22;q11-12)、PML/RAR α 3 例,AML 伴骨髓异常嗜酸粒细胞增多 inv(16)(p13;q22)、CBF β /MYH11 6 例,AML 伴 t(9;11)(p22;q23)、MLLT3-MLL 3 例。My⁺ ALL 伴重现性染色体异常 15 例,其中 B-ALL 伴 t(9;22)(q34;q11.2)、BCR-ABL1 9 例,B-ALL 伴 t(v;11q23)、MLL 重排 3 例,T-ALL 14q11.2 3 例。伴重现性染色体异常的 AL 患者存在错译抗原表达,Ly⁺ AML 患者常错译 CD19、CD56、CD2,My⁺ ALL 患者常错译 CD13、CD33。伴有错译抗原表达的 AL 患者中,与不伴有淋系抗原表达的 AML(Ly⁻ ALL)患者比较,CD7⁺ AML、CD19⁺ AML、CD56⁺ AML 患者生存曲线比较差异有统计学意义(P 值分为 0.01、0.02、0.02),My⁻ ALL 患者与 CD13/33⁺ ALL 患者生存曲线比较差异无统计学意义($P<0.05$);CD34 表达者较多(96 例表达),是对影响患者预后的最主要因素。53 例表达 CD7,且与 CD34 存在相关性($P<0.05$),也是影响患者预后的重要因素。CD34、CD7、CD19 共表达者缓解率更低。结论 伴有错译抗原表达的 AL 属特殊类型的白血病,具有独特的临床特征和预后特点,诊断依赖于流式细胞术免疫分型检测,其错译表达的分化抗原的类型是影响患者预后的重要因素。

关键词:白血病,急性,错译抗原表达; 免疫分型; 临床特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)21-3101-04

Clinical characteristics of acute leukemia patients with cross-lineage expression

Zhong Ling, Li Yanxin, Huang Wenfang

(People's Hospital of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610072, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical characteristics of acute leukemia(AL) patients with cross-lineage antigen expression. **Methods** Patients were diagnosed and classified by morphology, cytochemistry and immunology assay, and prognostic acting factor were also analyzed. **Results** According to FAB standards, acute myeloid leukemia(AML)-M₂, acute lymphocytic leukemia (ALL)-L₂ and no-classified type were common in 320 patients with cross-lineage antigen expression. The immunophenotype with B and myeloid mixed expression was the most common(176 cases), followed by cross expression of antigen T and myeloid(131 cases), and the co-expression of B, T and myeloid antigen was found in only 10 cases. In lymphoid antigenpositive AML(Ly⁺ AML), CD19 antigen was the most common among B lineage, CD7 was the most common in T lineage. In myeloid antigen positive ALL(My⁺ ALL), CD33 was the most common myeloid antigen. Forty-five cases were with mixed expression of myeloid antigen and CD56 expression. Correlation existed between CD7 and CD34($P<0.05$), CD19 and CD34($P<0.05$). There were 9 patients with CD34, CD7 and CD19 co-expression, 7 patients with CD34, CD7 and CD56 co-express. In Ly⁺ AML patients, 23 cases were with recurrent chromosome abnormality, including 11 cases with t(8; 21)(q22; q22), RUNX1- RUNX1T1, 3 cases with t(15; 17)(q22; q11-12), PML/RAR, 6 cases with bone marrow eosinophilia inv(16)(p13; q22), CBF beta /MYH11, and 3 cases with t(9; 11)(p22; q23), MLLT3-MLL. In My⁺ ALL, 15 patients were with recurrent chromosome abnormality, including 9 cases of B-ALL with t(9; 22)(q34; q11.2), BCR-ABL1, 3 cases of B-ALL with t(v; 11q23), MLL rearrangement, and 3 cases of T-ALL with 14q11.2. Among the presence of reproducible chromosomal abnormalities in AL, the antigen expression of mistranslation was still with a certain feature: Ly⁺ AML patients often mistranslated CD19, CD56, CD2, and My⁺ ALL patients often mistranslated CD13 and CD33. Compared with the lymphoid antigennegative AML(Ly⁻ ALL) group, CD7⁺ AML group, CD19⁺ AML group and CD56⁺ AML group had significant difference in survival curves(with P value of 0.01, 0.02 and 0.02). There was no significant difference in survival curves between myeloid antigen negative ALL(My⁻ ALL) group and CD13/33⁺ ALL group($P<0.05$). CD7 was also positive commonly(53 cases) and related with CD34($P<0.05$). So it significantly influenced the prognosis. If patients were with co-expression of CD34, CD7 and CD19, the prognosis could be worse. **Conclusion** AL with cross-lineage antigen expression might be a special type and confirmed by immunotype. Furthermore, expression types of differentiation antigen could be critical for prognosis and sur-

vival.

Key words:acute leukemia,cross-lineage expression; immunotype; clinical characteristics

随着白血病细胞免疫分型的研究深入,交叉表达淋系和(或)髓系抗原的急性白血病(AL)不断被发现。依据免疫分型特征可将 AL 分为 3 类:专一性表达型、交叉表达型和裸细胞型。作为一种特殊的免疫分型,交叉表达在 AL 中占 15%~20%,而且具有与专一性表达型明显不同的多样性和异质性。急性髓细胞白血病(AML)伴有淋系抗原异常表达,当淋系抗原积分小于 2.5 时,称为伴淋系抗原异常表达的 AML(Ly⁺AML),而急性淋巴细胞白血病(ALL)伴有髓系抗原异常表达,而积分小于 2.5 时,称为伴髓系抗原异常表达的 ALL(My⁺ALL)。本研究对此类患者临床资料及预后进行分析,

旨在探讨交叉表达型 AL 独特的生物学特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 10 月至 2014 年 12 月于四川省人民医院经流式免疫分型诊断为错译抗原表达的 AL 患者 320 例,男 179 例、女 141 例,年龄 15~66 岁,中位年龄 47 岁。患者诊断标准参照欧洲白血病免疫特性组(EGIL)积分标准(见表 1)^[1]。髓系和淋系抗原(T、B 两系中任何一系)标记各积 2 分以上者诊断为急性混合细胞白血病(MAL),未达此积分标准的分别诊断为 Ly⁺AML 和 My⁺ALL。

表 1 EGIL 积分标准

积分	B 系细胞标记	T 系细胞标记	髓系细胞标记
2	cCD79a,CyIgM、CyCD22	CyCD3、mCD3、抗 TCRα/β、抗 TCRγ/δ	抗 MPO
1	CD19、CD10、CD20	CD2、CD5、CD8、CD10	CD117、CD13、CD33、CDw65
0.5	TdT、CD24	TdT、CD1a	CD14、CD15、CD64

TCR:T 细胞受体;MPO:髓过氧化物酶;TdT:末端脱氧核苷酸转移酶。

1.2 方法

1.2.1 细胞分析 (1)骨髓形态学及细胞化学染色检查:患者治疗前采集骨髓标本,制作骨髓涂片,采用常规瑞氏染色,按 FAB 标准分型,同时氧化物酶(POX)、过碘酸-雪夫(PAS)、α-醋酸萘酚酯酶(α-NAE)染色检查及氟化钠(NaF)抑制试验检测。(2)免疫表型分析:采用 Navios 流式细胞仪(美国贝克曼-库尔特公司)进行免疫表型分析。在患者治疗前进行骨髓荧光抗体染色,溶血、洗涤后用 1%磷酸盐缓冲液(PBS)重悬。以 CD45/SSC 设门,识别异常细胞群,以双标记检测。检测抗原包括:CD34,人白细胞抗原(HLA)-DR;髓系抗原(cMPO、CD13、CD33、CD117、CD15、CD14、CD11b/c、CD64),淋系抗原(B 细胞抗体 CD10、CD19、CD20、CD22、cCD79a,T 细胞抗体 cCD3、CD2、CD5、CD7、CD8、CD56)。(3)细胞遗传学及分子生物学分析:采用 G 显带技术分析核型。荧光原位杂交技术检测 AML₁/ETO、PML/RARα、CBFβ/MYH11、MLL 融合基因,检测方法参考文献[2]。

1.2.2 临床治疗方案 采用 DA3+7 方案对 AML 患者进行诱导缓解,达完全缓解(CR)后采用以中剂量 AraC 为主的方案巩固治疗 4~6 个疗程。对早幼粒细胞白血病患者以全反式维甲酸或亚砷酸诱导缓解后,采用化疗、全反式维甲酸及亚砷酸交替维持治疗。对 ALL 患者采用常规 DVLP 方案诱导化疗,DVLP 方案、QVLP 方案等交替巩固治疗,6-巯嘌呤(6-MP)、甲氨蝶呤(MTX)常规维持治疗。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理和统计学分析。计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析;生存曲线分析采用乘积极限法,组间比较采用时序检验。 $P<0.05$ 为比较差异和分析参数有统计学意义。

2 结果

2.1 血常规分析结果 所有患者血常规分析结果为:红细胞 $(1.08\sim3.16)\times10^{12}/L$,中位数 $2.18\times10^{12}/L$;血小板 $(4.00\sim327.00)\times10^9/L$,中位数 $44.00\times10^9/L$;白细胞 $(25.17\sim567.30)\times10^9/L$,中位数 $87.39\times10^9/L$;手工镜检外周血中幼稚细胞 18%~92%,中位数 62%。

2.2 骨髓 FAB 分型结果 320 例 AL 患者中,ALL 117 例(L₁ 39 例、L₂ 45 例、L₃ 33 例),AML 161 例(M₁ 30 例、M₂ 92 例、M₃ 9 例、M₄ 21 例、M₅ 9 例、M₆ 0 例、M₇ 0 例);细胞分类不明 42 例。细胞化学染色结果显示,56 例患者原始细胞 POX 和 PAS 均为阳性,其中 6 例形态学为 ALL-L₂,12 例为 AML-M₂,12 例为 AML-M₄,26 例以分类不明细胞为主。

2.3 流式细胞术免疫分型结果 320 例 AL 患者以 B 系和髓系抗原交叉表达最为常见(176 例,58%),其次是 T 系和髓系抗原交叉表达(131 例,43%),B 系、T 系和髓系三系交叉表达较为少见(10 例,3%)。在 Ly⁺AML 患者中,CD19、CD7 交叉表达最为常见;在 My⁺ALL 患者中,以 CD33 交叉表达最为常见;45 例患者出现髓系抗原与 CD56 的交叉表达,见表 2。CD34 和 HLA-DR 均有较高的阳性表达率,在 Ly⁺AML、My⁺ALL 患者中,CD34 集中出现在 ALL、AML-M₁、AML-M₂ 及分类不明的 AL 患者中,在 AML-M₃ 患者中极少表达;在 Ly⁺AML 患者中,CD7 集中出现在 AML-M₁、AML-M₂ 和分类不明的 AL 患者中;CD19 在 AML-M₁、AML-M₂ 患者中较为常见;在 My⁺ALL 患者中,CD33 交叉表达阳性率较高,见表 3。CD34、CD7 共表达 27 例,二者存在相关性($P<0.05$);CD34、CD19 共表达 41 例,二者存在相关性($P<0.05$)。45 例 CD56 阳性患者同时存在 CD34 的表达。9 例患者存在 CD34、CD7、CD19 共表达,7 例患者存在 CD34、CD7、CD56 共表达。

2.4 细胞遗传学及分子生物学分析结果 在 320 例 AL 患者中,依据世界卫生组织(WHO)分型标准,确诊 AML 伴重现性染色体异常 23 例,其中 AML 伴 t(8;21)(q22;q22)、RUNX1-RUNX1T1 11 例,AML 伴 t(15;17)(q22;q11-12)、PML/RARα 3 例,AML 伴骨髓异常嗜酸粒细胞增多 inv(16)(p13;q22)、CBFβ/MYH11 6 例,AML 伴 t(9;11)(p22;q23)、MLLT3-MLL 3 例。ALL 伴重现性染色体异常 5 例,其中 B-ALL 伴 t(9;22)(q34;q11.2)、BCR-ABL1 3 例,B-ALL 伴 t(v;11q23)、MLL 重排 1 例,T-ALL 14q11.2 1 例(见表 4)。Ly⁺AML 患者中,伴重现性染色体异常的发生率为 15.4%;My⁺ALL 患者中,伴重现性染色体异常的发生率为 12.8%。在伴重现性染色体异常的 AL 患者中,Ly⁺AML 患者常错译

CD19、CD56、CD2、My⁺ ALL 患者常错译 CD13、CD33。

表 2 错译抗原表达 AL 患者分化抗原表达阳性例数

B 系抗原	阳性(n)	T/NK 系抗原	阳性(n)	髓系抗原	阳性(n)	非特异抗原	阳性(n)
CD19	180	CD7	159	CD33	237	CD34	288
cCD79a	135	CD5	24	CD13	216	HLA-DR	279
CD10	102	CD3	12	CD117	171	—	—
CD20	81	CD2	57	cMPO	60	—	—
CyCD22	33	CD8	51	CD64	78	—	—
—	—	CD56	45	CD14	24	—	—
—	—	—	—	CD15	63	—	—

—:无数据。

表 3 交叉表达的分化抗原与 FAB 分型的关系(n)

分化抗原	ALL	AML-M ₁	AML-M ₂	AML-M ₃	AML-M ₄	AML-M ₅	分类不明 AL
CD34	102	21	75	0	15	6	39
CD7	0	21	60	3	15	3	30
CD19	0	15	24	0	9	3	21
CD56	0	9	18	3	6	3	3
CD33	63	0	0	0	0	0	102

表 4 伴有错译抗原表达的 AL 患者在 WHO 分型中的分布

AL 伴重现性染色体异常	n	错译抗原表达
AML 伴 t(8;21)(q22;q22)、RUNX1-RUNX1T1	11	CD19(7 例)、CD56(4 例)
AML 伴 t(15;17)(q22;q11-12)、PML/RAR α	3	CD2(2 例)、CD56(1 例)
AML 伴骨髓异常嗜酸粒细胞增多 inv(16)(p13;q22)、CBF β /MYH11	6	CD2(5 例)、CD56(1 例)
AML 伴 t(9;11)(p22;q23)、MLLT3-MLL	3	CD56(3 例)
B-ALL 伴 t(9;22)(q34;q11.2)、BCR-ABL1	9	CD13(6 例)、CD33(3 例)
B-ALL 伴 t(v;11q23)、MLL 重排	3	CD33(3 例)
T-ALL 14q11.2	3	CD13(3 例)、CD117(1 例)

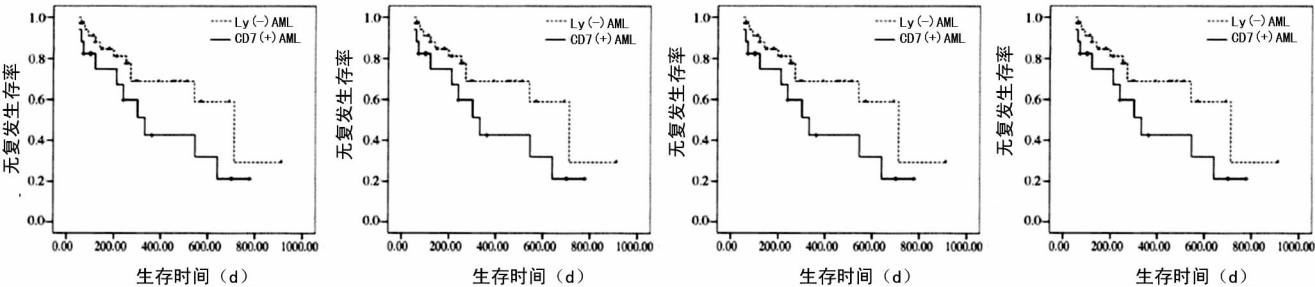


图 1 伴有错译抗原表达 AL 的生存曲线(CD7⁺ AML 组、CD19⁺ AML 组、CD56⁺ AML 组、CD13/33⁺ ALL 组)

2.5 伴疗效与预后分析 320 例患者首次化疗后,缓解 106 例,缓解率为 33%。性别、HLA-DR 表达均对缓解率无影响($P>0.05$)。骨髓细胞形态双系改变(淋巴样/髓样)、CD56 表达、CD34 表达、CD7 表达、CD19 表达均对缓解率有影响(P 值分别是 0.03、0.02、0.02、0.02、0.02)。CD34、CD7、CD19 共表达者缓解率明显低于三者单一表达者($P<0.05$)。非条件 Logistic 回归结果显示 CD34 表达、CD7 表达及 CD34、CD7、CD19 共表达有统计学意义(P 值分为 0.02、0.03、0.03),即 CD34 表达、CD7 表达和 CD34、CD7、CD19 共表达是伴有错译抗原表达的 AL 的主要危险因素,也是影响其预后和疗效的主要因素。依据分析结果将患者分为 CD7⁺ AML 组、CD19⁺ AML 组、

CD56⁺ AML 组、CD13/33⁺ ALL 组,在随访期内分别与不伴错译抗原表达的 AL 患者进行生存曲线比较,结果显示 CD7⁺ AML 组、CD19⁺ AML 组、CD56⁺ AML 组生存曲线差异有统计学意义(P 值分为 0.01、0.02、0.02)。不伴髓系抗原异常表达的 ALL(My⁺ ALL)组与 CD13/33⁺ ALL 组生存曲线差异无统计学意义($P<0.05$),见图 1。

3 讨论

依据 EGIL 积分标准,仅异常表达个别、次要非本系列相关抗原的 AL 诊断为 Ly⁺ AML 或 My⁺ ALL,因此必须与 MAL 相鉴别。交叉表达型 AL 是淋系、髓系共同涉及的 AL,占 AL 总数的 15%~20%,因研究方法、使用的单抗及阳性判

断标准不同,不同研究结果略有差异。

本研究中,伴有错译抗原表达的 AL 以 B 系和髓系抗原交叉表达最为常见,其次是 T 系和髓系抗原交叉表达,B 系、T 系和髓系三系分化抗原交叉表达较为少见,与类似研究结果基本一致^[3-4]。

本研究中,CD34 表达率高达 91.4%,且在 AML-M₁、AML-M₂、分类不明 AL 中表达率较高,而在白血病细胞较成熟的亚型,如 M₃ 中表达较少,提示 CD34 与低分化型 AL 相关。CD34 阳性表达的患者生存期较短,因此是影响患者预后的重要因素。CD34 是早期造血干、祖细胞的重要标志,同时也是阶段特异性而非系特异性抗原,多能造血干细胞、定向造血干细胞及 T、B 祖细胞都表达 CD34。CD34 高表达提示白血病细胞处于较原始的发育阶段,属于不成熟的异常细胞^[5-6]。

CD7 在 AML-M₁、AML-M₂ 及分类不明 AL 中的表达率较高,为 24%,提示细胞越幼稚,其表达率越高。与此同时,CD34 在上述类型 AL 中的表达率也较高,说明与 CD7 存在相关性,与类似研究报道的 CD7⁺ AML 多见于分化较差的亚型,且常与 TdT、CD34 共表达一致^[7-8]。生存曲线分析结果显示,CD7⁺ AML 患者生存曲线低于不伴淋系抗原异常表达的 AML(Ly⁻ ALL),预后较差,因此 CD7 是影响患者预后的重要因素之一,与文献报道一致^[8]。CD7 是最早出现的 T 细胞标志,且所有 T 细胞在整个分化、发育阶段均表达 CD7。CD7⁺ AML 细胞可能为多能干细胞,属早期细胞恶性转化所致,是 AL 的独特临床亚型之一^[5]。部分患者存在多种淋系抗原,如 CD34、CD7、CD19 共表达的情况。此类患者治疗后缓解率明显低于单一抗原交叉表达患者的缓解率,提示其异常细胞可能起源于更早阶段的原始细胞。

本研究中,45 例 AML 患者白血病细胞错译表达 CD56,主要是 AML-M₁、AML-M₂、AML-M₃,表达阳性率为 15%~40%。CD56 是与髓外浸润密切相关的表面抗原^[9],在 AML 患者中的表达与髓外疾病和疗效不佳有关,且与耐药蛋白表达相关,是疾病的独立预后因素之一^[10-11]。本研究中,CD56⁺ AML 患者病情进展快,CR 率和生存期均较低,预后差,3 例患者因中枢神经系统白血病细胞浸润而死亡。CD56⁺ AML 独特的临床特征可能是表达髓系抗原的自然杀伤细胞(NK)前体细胞恶性增殖所致^[6]。

本研究中,CD13/33⁺ ALL 患者生存曲线略低,但与 My⁻ ALL 比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与本研究纳入的患者例数较少、未考虑年龄等因素的影响有关。有学者认为,My⁺ ALL 患者疗效较差^[12]。也有研究认为,采用诱导化疗和巩固治疗方案可达到与 My⁻ ALL 相同的疗效,且 CD13、CD33 的表达对 ALL 患者生存期无明显影响^[13]。

本研究发现,部分伴有错译抗原表达的 AL 患者存在重现性染色体异常。有研究显示,My⁻ ALL 患者伴重现性染色体异常的发生率为 50.5%,在 Ly⁺ AML 患者中的发生率为 23.1%^[14]。本研究中,My⁺ AML 伴重现性染色体异常的发生率为 15.4%,与文献报道相似。有研究发现,My⁺ AML 患者中,CD2 阳性者占 21%,CD19 阳性者占 14%^[13]。在本研究中,CD2、CD19 是伴重现性染色体异常的 Ly⁺ AML 患者中较常出现的错译抗原,且同时存在 CD56 的错译表达,提示 AL 是高度异质性的恶性疾病,可联合采用白血病细胞免疫分型与染色体异常分析评价患者疗效及预后。

在本研究纳入的 320 例患者,骨髓细胞以分类不明细胞为主者 42 例,细胞化学染色检出 56 例患者原始细胞 POX、PAS 均有较高的阳性率。由此可见,传统的骨髓涂片细胞分类和细

胞化学染色对诊断伴有错译抗原表达的 AL 有一定的提示作用,但灵敏度和特异性低于流式细胞术免疫分型检测。

Ly⁺ AML、My⁺ ALL 存在着多样性和异质性,具有独特的临床生物学特征,对化疗的敏感性低于 Ly⁻ ALL、My⁻ ALL,预后较差。采用流式细胞术对 Ly⁺ AML、My⁺ ALL 进行免疫分型,能够客观反映细胞来源及分化、发育阶段,比细胞形态学分型更能做出明确的诊断,能够为合理制定治疗方案和判断患者预后提供重要依据。

参考文献

- [1] Bene MC, Castoldi G, Knappe W, et al. Proposal for the classification of acute leukemias: European group for the immunological characterization of leukemias [J]. *Leukemia*, 1995, 9 (10): 1783-1788.
- [2] van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action; investigation of minimal residual disease in acute leukemia [J]. *Leukemia*, 1999, 13 (12): 1901-1928.
- [3] Legrand O, Perror JY, Simonin G, et al. Adult biphenotypic acute leukemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavourable cytogenetics and P-glycoprotein over-expression [J]. *Bri J Haematol*, 2012, 100(1): 147-155.
- [4] Matutes E, Morilla R, Farahat N, et al. Definition of acute biphenotypic leukemia [J]. *Hematology*, 1997, 82(1): 64-66.
- [5] Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD, et al. Acute myeloid Leukemia expressing lymphoid associated antigens: diagnostic incidence and prognostic significance [J]. *Leukemia*, 2013, 27(4): 489-493.
- [6] 肖志坚, 郝玉书. 免疫表型与急性白血病的诊断 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 18(1): 53-55.
- [7] 李耀华, 徐娟. CD7 在成人急性髓细胞白血病的表达及在微小残留病检测中的应用 [J]. *首都医科大学学报*, 2012, 27(2): 233-234.
- [8] Venditti A, DelPoeta G, Buccisano F, et al. Prognostic relevance of the expression of TdT and CD7 in 335 cases of acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25(7): 1056-1063.
- [9] Suzuki R, Nakamura S. Malignancies of natural killer cell precursor: myeloid/NK cell precursor acute leukemia and blastic NK cell lymphoma/leukemia [J]. *Leukemia Res*, 2012, 23(7): 615-618.
- [10] Damels JT, Davis BJ, Houde-McGrad L, et al. Colon selection of CD56⁺ t(8,21) AML blast: further suggestion of the adverse clinical significance of this biological marker [J]. *Bri J Haematol*, 2012, 107(2): 381-383.
- [11] Raspadori D, Damiani D, Michiell M, et al. CD56 and PGP expression in acute myeloid leukemia: impact on clinical outcome [J]. *Haematologica*, 2012, 87(11): 1135-1140.
- [12] Sobol RE, Mick R, Royston I, et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 316(18): 1111-1117.
- [13] Vitale A, Guarini A, Ariola C, et al. Absence of prognostic impact of CD13 and/or CD33 antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of the GIMEMA ALL 0496 trial [J]. *Haematologica*, 2012, 88(3): 342-348.
- [14] Salem DA, Abd El-Aziz SM. Flowcytometric immunophenotypic profile of acute leukemia: mansoura experience [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2012, 28(2): 89-96.