

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.01.027

BCR-ABL 融合基因与免疫表型在急性 B 淋巴细胞白血病中的相关性研究 *

常子维^{1,3} 谈 捷¹ 李秋红² 唐海龙³ 张友山^{1Δ}

(1 长江大学附属第一医院 湖北 荆州 434000; 2 空军军医大学西京医院儿科 陕西 西安 710032;

3 空军军医大学西京医院血液科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:通过回顾性分析急性淋巴细胞白血病的免疫分型结果及融合基因表达情况,研究 BCR-ABL 融合基因与免疫表型的相关性。**方法:**用 SPSS23.0 软件及流式分析软件 KALUZA,分类比较 BCR-ABL 阳性和阴性病例中的免疫表型抗体阳性率及荧光强度,同时分析免疫表型亚型与年龄的关系。**结果:**在阳性率的比较中,CD10、CD34、CD25、TDT、CD38、IgM、CD45、CD303 及免疫球蛋白轻链 $P<0.05$,存在统计学意义。在 BCR-ABL 阴性病例,免疫分型四种不同亚型在以 18 和 40 岁分界的三个年龄段的比较中, <18 和 ≥ 40 的比较在 Pre-B-ALL 和普通 B-ALL 中存在差异, $P<0.05$,有统计学意义;18-39 和 ≥ 40 的比较在普通 B-ALL 中存在差异, $P<0.05$,有统计学意义。CD10、CD34、CD45 的荧光强度在 BCR-ABL 阳性和阴性病例比较中存在差异,具有统计学意义。**结论:**BCR-ABL 与免疫表型存在相关性,BCR-ABL 阳性的急性淋巴细胞白血病免疫分型更倾向于表达幼稚细胞抗体,如 CD10、CD34,BCR-ABL 阴性病例在免疫表型亚型中主要为成熟 B-ALL,更倾向于表达成熟抗体如膜免疫球蛋白 KAPPA、LAMBDA。CD45 荧光强度在 BCR-ABL 阴性病例中比阳性病例表达更强。

关键词:免疫表型;BCR-ABL;免疫分型亚型

中图分类号:R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)01-137-05

Correlation between BCR-ABL and Immunophenotype in Acute B Lymphocytic Leukemia*

CHANG Zi-wei^{1,3}, TAN Jie¹, LI Qiu-hong², TANG Hai-long³, ZHANG You-shan^{1Δ}

(1 The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei, 434000, China; 2 Department of Pediatrics, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China; 3 Department of Hematology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To study the correlation between BCR-ABL fusion gene and immunophenotype by retrospectively analyzing the results of immunophenotyping and fusion gene expression in acute lymphoblastic leukemia. **Methods:** Using SPSS23.0 software and flow analysis software KALUZA, the positive rate and fluorescence intensity of immunophenotype antibody in BCR-ABL positive and negative cases were classified and compared, and the relationship between immunophenotype and age was also analyzed. **Results:** In the comparison of positive rate, CD10, CD34, CD25, TDT, CD38, IgM, CD45, CD303 and immunoglobulin light chain $P<0.05$, there was statistical significance. In BCR-ABL negative cases, immunophenotyping of four different subtypes in three age groups divided by 18 and 40 years, comparison of <18 and ≥ 40 in Pre-B-ALL and Common B-ALL There is difference, $P<0.05$, there is statistical significance; 18-39 and ≥ 40 have differences in Common B-ALL, $P<0.05$, there is statistical significance. The fluorescence intensities of CD10, CD34 and CD45 were significantly different between BCR-ABL positive and negative cases. **Conclusion:** There is a correlation between BCR-ABL and immunophenotype. BCR-ABL positive acute lymphoblastic leukemia immunophenotypes are more inclined to express immature cell antibodies, such as CD10 and CD34, and BCR-ABL-negative cases are in the immunophenotype. Mainly mature B-ALL, more inclined to express mature antibodies such as membrane immunoglobulin KAPPA, LAMBDA. CD45 fluorescence intensity was stronger in BCR-ABL negative cases than in positive cases.

Key words: Immunophenotype; BCR-ABL; Immunotyping subtype

Chinese Library Classification(CLC): R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)01-137-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82100218)

作者简介:常子维(1986-),男,本科,主治医师,主要研究方向:白血病免疫分型,E-mail: czw287763145@163.com,电话:029-84775205

Δ 通讯作者:张友山,男,硕士,主任医师,主要研究方向:血液病诊断与治疗,E-mail: 1176953570@qq.com

(收稿日期:2022-02-27 接受日期:2022-03-24)

前言

急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)是一种以多种遗传异常为特征的异质性疾病^[1],免疫分型和融合基因对于白血病的诊断必不可少。多参数流式广泛应用于 ALL 的诊断、分型和微小残留病(MRD)监测^[2,3]。免疫表型客观准确,通过大量抗体,针对细胞特异性抗原,快速分析白血病的类型及细胞的恶性程度,区分正常细胞与异常细胞^[4],而融合基因可以反应疾病发生的本质,对治疗和预后有指导意义。费城(Ph)染色体在 30%的 B-ALL 中被发现,是 B-ALL 的一个亚型^[5]。BCR-ABL 融合基因是最常见的遗传基因异常^[6],与儿童及成人不良预后相关^[7,8]。以往关于免疫表型及融合基因与疾病的关系已经研究很多,但有关于免疫表型和融合基因的关联性研究很少,本文将重点研究 BCR-ABL 融合基因与急性 B 淋巴细胞白血病免疫表型的关系,同时分析不同年龄段免疫分型亚型的分布,以对研究疾病所处的细胞阶段及疾病的诊断提供帮助。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2018-2021 年诊断的 B 急性淋巴细胞白血病 120 例,其中 BCR-ABL 阳性 57 例,BCR-ABL 阴性 59 例,通过骨髓或外周血形态学原始细胞大于 20%,过氧化物酶阴性,流式免疫分型诊断为优势表达 B 淋巴系抗原,分子生物学筛查 43 种常见融合基因,荧光原位杂交及染色体 R 带筛查异常染色体,依据 WHO 的 MICM 分型标准及张之南《血液病诊断及疗效标准》第四版诊断。

1.2 仪器与试剂

流式细胞仪及免疫分型抗体均购自美国贝克曼库尔特公司,检测仪器型号为 NAVIOS,白血病抗体包括 CD1a、CD2、CD3、CD7、CD10、CD13、CD14、CD15、CD19、CD20、CD22、CD25、CD33、CD34、CD45、CD38、CD79a、HLA-DR、CD303、CD304、IgM、Kappa、Lambda;检测方案为本实验室 10 色抗体组合。融

合基因的检测试剂为上海源齐公司白血病融合基因筛查试剂盒,仪器为安捷伦 8300 和伯乐 CFX96。

1.3 分析软件

分析软件为 SPSS23 和流式配套软件 KALUZA,抗体阳性为胞膜阳性率大于 20%,胞浆抗体大于 10%。融合基因阳性为 PCR 检测曲线 40 循环前开始指数扩增。

2 结果

2.1 BCR-ABL 融合基因阳性和阴性病例免疫表型差异分析

116 例 BCR-ABL 阳性和阴性病例常见流式免疫抗体表达情况的分析中 CD10、CD34、CD25、TDT、CD38、IgM、CD45、CD303、免疫球蛋白轻链 $P<0.05$,存在统计学意义,在统计的抗体中,CD19 和 CD79a 阳性率最高,在 BCR-ABL 阳性病例中比例为 100%,在 BCR-ABL 阴性中阳性率为 97%和 98%,跨系表达抗体比较中,CD13、CD33、CD117、CD7 无统计学意义,CD15、CD2、CD25 有统计学意义。跨系表达抗体以 CD33 表达最常见,其次为 CD13。(见表 1)。

2.2 免疫表型亚型病例数与 BCR-ABL 阴阳性的相关性分析

在按免疫分型亚型的分类比较中,四种不同亚型在 BCR-ABL 阳性和阴性病例中的表达比较,均存在统计学意义, $P<0.05$,普通 B-ALL 的发病率最高,分别占 93%和 44%,在 BCR-ABL 阳性病例中,成熟 B-ALL 未检出。(见图 2)。

2.3 BCR-ABL 阴阳性病例中 CD45、CD34、CD10 的表达差异性分析

在 CD45、CD34、CD10 平均荧光强度的分析中,BCR-ABL 阳性病例和阴性病例三者均 $P<0.05$,存在统计学意义。(见表 3)。

2.4 不同年龄段 ALL 免疫分型亚型的分布差异分析

在年龄段分组的比较中,≥40 岁和<18 岁病例数的比较在 Pre-B-ALL 和普通 B-ALL 中存在差异, $P<0.05$,存在统计学意义;在 18-39 和≥40 岁病例数比较中,普通 B-ALL 存在差异, $P<0.05$,存在统计学意义。(见表 4)。

表 1 BCR-ABL 阳性病例与阴性病例的抗体表达比较

Table 1 Comparison of antibody expression between bcr-abl positive and negative cases

	BCR-ABL+	BCR-ABL-	P
cases	57	59	
CD10	55	35	0
CD19	57	57	0.161
CD20	19	19	0.897
CD34	55	31	0
CD22	27	23	0.362
CD79	57	58	0.324
CD7	1	3	0.317
CD2	0	4	0.045
CD56	2	2	0.976
CD1A	0	0	
CD33	15	13	0.59
CD13	5	6	0.797

CD117	1	2	0.579
CD25	9	1	0.007
CD15	0	4	0.045
TDT	49	38	0.007
HLA-DR	3	10	0.046
CD38	40	59	0
CD123	22	18	0.395
CD303	25	7	0
CD304	3	5	0.511
IgM	1	11	0.003
CD45	35	53	0
K/L*	2	20	0.004

Note: *KAPPA/LAMBDA.

CD 分子代表免疫分型抗体,BCR-ABL 代表淋巴细胞白血病 BCR-ABL 阴性和阳性病例中的阳性例数比较,用运卡病中的融合基因,上表列出常见免疫分型抗体在急性淋巴细胞白血病方检验进行统计学分析。

表 2 急性 B 淋巴细胞白血病免疫表型亚型与 BCR-ABL 相关性

Table 2 Correlation between immunophenotypic subtypes and bcr-abl in acute B-lymphoblastic leukemia

		Pro-B-ALL	Com-B-ALL	Pre-B-ALL	B-ALL
BCR-ABL+	+	2	53	2	0
	-	55	4	55	57
BCR-ABL-	+	13	18	17	11
	-	46	41	42	48
<i>P</i>		0.003	0	0	0.001

Pro-B-ALL 代表早前 B- ALL (CD19+CD10-CD34+ (CD19+CD10+/-CD34-CyIgM μ +SIgM μ -);B-ALL 代表成熟 CylgM μ -SIgM μ -);Com-B-ALL 代表普通 B- ALL (CD19+ B-ALL (CD19+CD10+/-CD34-SIgM μ +),*P* 值为卡方统计学 CD10+CD34+CyIgM μ -SIgM μ -);Pre-B-ALL 代表前 B-ALL 差异。

表 3 CD45 荧光强度中位数与 BCR-ABL 相关性比较

Table 3 Correlation between median fluorescence intensity of CD45 and bcr-abl

	CD45 MFI*		CD34 MFI		CD10 MFI	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
BCR-ABL+	4.016	5.128	43.654	32.984	11.986	9.744
BCR-ABL-	21.934	29.906	22.483	31.788	5.759	8.539
<i>P</i>	0		0.001		0	

Note: *mean fluorescence intensities; x: mean value; s:variance.

荧光强度为荧光抗体在流式细胞仪分析软件上表达强度 是流式分析最常用的方法,CD10 和 CD34 是急性 B 淋巴细胞中位数,CD45 在流式分析软件上与侧向值 SS 组成的散点图 白血病幼稚细胞的标志。

表 4 BCR-ABL 阴性病例各年龄段免疫分型亚型比较

Table 4 Comparison of immunotyping subtypes of BCR-ABL negative cases at different ages

	Pro-B-ALL	Com-B-ALL	Pre-B-ALL	B-ALL
<18	4/13	7/18	2/17	1/11
18-39	4/13	8/18	7/17	2/11
>40*	5/13	3/18	8/17	8/11

Note:* cases age.

表 4 BCR-ABL 阴性的 59 例样本在三个年龄段中,急性淋巴细胞白血病免疫分型四亚型的病例数比较。

3 讨论

免疫表型和融合基因是急性淋巴细胞白血病诊断、预后分层,治疗不可缺少的部分,研究融合基因和免疫表型的关系,可以更好了解疾病本质,精准诊断^[9]。ALL 的融合基因通常可以由免疫表型反映出来,但是,这些基因型 - 表型相关性的程度在不同的亚型之间有很大的差异。免疫表型通常为多基因异常的综合反应^[10]。通过对抗体表达率的统计,发现在急性 B 淋巴细胞白血病中,CD19、CD79a 的表达分别为 100%、98%,是表达最特异且持续表达稳定的抗体,与文献报道基本一致,是我们研究 B 淋巴细胞的系列特异性的基础^[11],CD34、CD10、CD38 为常见系列幼稚细胞表达抗体,阳性率在融合基因阴阳性中分别为 53%、59%、100%与 96%、96%、70%,以上抗体表达稳定且阳性率高,可以作为急性淋巴细胞白血病及微小残留病灶检测的骨架抗体,B 系列成熟标志 CD20 阳性率为 33%和 32%,可以作为肿瘤细胞时象错误的依据。CD33、CD13 作为最主要的跨系表达抗体,阳性率在融合基因阳性和阴性病例中分别为 26%、9%和 22%、10%,与文献基本一致^[12]。有文献认为有跨系表达是急淋预后更差标志^[13],可以作为肿瘤细胞及 MRD 检测中的异常指标。

在本文 BCR-ABL 阴性和阳性免疫表型比较中发现了显著差异,CD34、CD10 作为幼稚淋巴细胞的特异抗体^[14],在基因阳性病例中表达更多,提示了可能 BCR-ABL 融合基因出现于更早期的幼稚细胞,甚至干细胞阶段,称为干细胞白血病,关于 BCR-ABL 融合基因与免疫表型 CD10、CD34 的关系在以往文献报道较少,我们研究的相关性可以协助分析肿瘤细胞所处的阶段。CD45 表达阴性或弱阳性也同样多出现于 BCR-ABL 阳性的病例中,即在细胞出现 CD45 表达之前就出现 BCR-ABL 融合基因的存在,推测可能为多能干细胞,这还需要进一步研究证实,CD45 是流式细胞术免疫分型的关键设门抗体,根据 CD45 的表达情况可以评估是否存在 BCR-ABL 融合基因。CD303 也存在显著性差异,CD303 多出现在肥大巨噬细胞,同时为树突状细胞的特异抗体,在 BCR-ABL 阳性急性淋巴细胞白血病中的表达有关研究较少,还有待于需要更多数据分析,我们推测可能为肿瘤细胞蛋白表达多样性结果,可以作为白血病微小残留病灶检测的标志。IgM 是 Pre-B-ALL 的特异蛋白,轻链 Kappa 或 Lambda 的限制性表达代表肿瘤细胞的单克隆性,是肿瘤浸润的明确指标^[15],且绝大部分存在于成熟 B 淋巴细胞,在 BCR-ABL 阴阳性比较中存在显著差异,也支持 BCR-ABL 阴性的病例细胞可能更偏向于成熟淋巴细胞,这在以往文献报道较少,可以对疾病的治疗及转归提供帮助。

在按照免疫表型亚型进行的比较中,全部存在差异性,BCR-ABL 阳性的病例为 Pro-B-ALL、Pre-B-ALL 的病例数明显多于 BCR-ABL 阴性的病例,在成熟 B-ALL 中,没有一例 BCR-ABL 阳性,与文献报道不一致,可能与我们是把 BCR-ABL 阴阳性分开统计有关,也验证了 BCR-ABL 阳性出现于更早期的幼稚细胞,由于 Pro-B-ALL 免疫表型特点为 CD34+CD10-,CD10 阴性被认为是不良因素,有文献认为

Pro-B-ALL 和 CD10 阴性的 Pre-B-ALL 虽然免疫表型不同,但生物学特性相似,易合并 KMT2A 基因的表达^[16,17],KMT2A 被证实是发生在白血病干细胞的异常基因,所以 Pro-B-ALL 被分为高危组^[18]。

流式细胞术分析中,主要使用 CD45/SS 散点图来寻找异常细胞,人类白细胞均表达 CD45 抗体,所以不同细胞的 CD45 荧光强度研究有重要意义^[19]。幼稚或异常淋巴细胞大多数情况下比正常淋巴细胞 CD45 荧光弱,方便精准获取异常细胞群^[20,3],这和研究一致。我们进一步分析认为 CD45 的荧光在融合基因的阴阳性中存在显著差异,在流式细胞分析软件中 CD45/SS 散点图中,BCR-ABL 阳性的病例肿瘤细胞群 CD45 倾向于阴性或弱表达,BCR-ABL 阴性的 CD45 荧光强度更接近成熟淋巴细胞或与淋巴瘤细胞位置重合,这为我们直观准确判断细胞的发育阶段及初步判断融合基因的存在提供帮助,CD34 和 CD10 的荧光强度对比与阳性率对比一致。

在年龄段分组比较中发现,大于 40 岁的病例更多的是成熟细胞亚型,而 40 岁以下的病例,尤其是小于 18 岁的病例有更多的幼稚细胞抗体表达,我们认为,老年患者的肿瘤细胞可能更加成熟,年龄是一个疾病判断的主要指标,老年患者的急淋要注意与淋巴瘤骨髓浸润相区别,淋巴瘤细胞浸润骨髓是四期及预后不良的指标^[21,22],骨髓受累的检测对于淋巴瘤预后判断及治疗有重要意义。淋巴瘤是常见的恶性肿瘤之一,是一组原发于淋巴结和 / 或结外部位淋巴组织的恶性肿瘤,浸润骨髓发生率从高到低依次为套细胞淋巴瘤(88%)、滤泡细胞淋巴瘤(38.5%)、弥漫大 B 淋巴瘤(21.8%)^[23]。有文献报道淋巴瘤细胞比 B-ALL 细胞更加成熟^[24],这与我们的结果一致,我们研究中 BCR-ABL 阴性细胞比阳性的细胞免疫表型更加成熟。除了通过骨髓检测判断淋巴瘤骨髓浸润外,也可以结合外周血的血红蛋白、血小板、血小板数量等作为辅助诊断^[25,26]。有文献对比分析了流式细胞术和骨髓活检形态学对淋巴瘤浸润骨髓的诊断,两者一致性高达 88.3%,敏感性最高的为流式细胞术,可以检测出微小克隆^[27,28]。按照 WHO2016 年分类标准,急性淋巴细胞白血病和淋巴瘤因为有相似的生物学性状而归为同一疾病,但是骨髓和淋巴结的肿瘤微环境的差异可能对肿瘤细胞产生不同的影响^[29,30],进而影响疾病的发展,导致两者的治疗存在差异,文献报道,急性淋巴细胞白血病比淋巴瘤细胞的基因稳定性更差,还有更多的基因突变类型^[31,32]。

综上所述,急性淋巴细胞白血病免疫表型特点和 BCR-ABL 是否表达是密切相关的,同时与年龄分布也存在关联,免疫表型分析对疾病的诊断极为主要,可以弥补形态学和融合基因的不足,为精准确证肿瘤细胞的发育阶段及来源提供帮助,并通过免疫表型抗体的表达和荧光强度,可以为进一步的基因检查提供参考指导。免疫表型只表达成熟抗体的肿瘤细胞可能来源于淋巴结,为淋巴瘤白血病或淋巴瘤骨髓浸润,而不能笼统归入骨髓来源的急性淋巴细胞白血病,急性白血病和淋巴瘤可能为同一种疾病的不同阶段的连续体,而表现出不同的临床特征,这方面的基因及免疫分型特点还需要大数据研究。

参考文献(References)

- [1] Kentaro Ohki, Nobutaka Kiyokawa, Yuya Saito, et al. Clinical and molecular characteristics of MEF2D fusion-positive B-cell precursor

- acute lymphoblastic leukemia in childhood, including a novel translocation resulting in MEF2D-HNRNP1 gene fusion [J]. *Haematologica*, 2019, 104(1): 128-137
- [2] Maria Gabelli, Silvia Disarò, Pamela Scarparo, et al. Cerebrospinal fluid analysis by 8-color flow cytometry in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(11): 2825-2828
- [3] SD Jalal, NASAI Allawi, AASAI Doski. Immunophenotypic aberrancies in acute lymphoblastic leukemia from 282 Iraqi patients[J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(6): 625-632
- [4] Ouyang G, Xu Z, Jiang D, et al. Clinically useful flow cytometry approach to identify immunophenotype in acute leukemia [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(4): 1483-1492
- [5] Stefania Stella, Michele Massimino, Elena Tirrò, et al. B-ALL Relapses After Autologous Stem Cell Transplantation Associated With a Shift from e1a2 to e14a2 BCR-ABL Transcripts: A Case Report[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(1): 431-435
- [6] Yuanxin Ye, Yanhong Zhou, Qin Zheng. Pak1 gene functioned differentially in different BCR-ABL subtypes in leukemogenesis and treatment response through STAT5 pathway [J]. *Leuk Res*, 2019, 79: 6-16
- [7] Wenbin Cao, Jianfeng Yao, Sizhou Feng, et al. BCR-ABL enhances the prolyl isomerase activity of Pin 1 by interacting with DAPK1 in Philadelphia ALL[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(6): 2530-2540
- [8] L Jakl, M Skorvaga, K Beresova, et al. BCR/ABL preleukemic fusion gene in subpopulations of hematopoietic stem and progenitor cells from human UCB[J]. *Neoplasma*, 2020, 67(1): 158-163
- [9] Manujasari Wimalachandra, Manurie Prabashika, Medhavini Disanayake, et al. Immunophenotypic characterization of acute lymphoblastic leukemia in a flowcytometry reference centre in Sri Lanka [J]. *Ceylon Med J*, 2020, 65(1&2): 23-27
- [10] Marketa Zaliova, Michaela Kotrova, Silvia Bresolin. ETV6/RUNX1-like acute lymphoblastic leukemia: A novel B-cell precursor leukemia subtype associated with the CD27/CD44 immunophenotype [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017, 56(8): 608-616
- [11] Mitra Sadat Rezaei, Najmeh Esfandiari, Sandra Refoua, et al. Characterization of Immunophenotypic Aberrancies in Adult and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Lessons from Regional Variation [J]. *Iran J Pathol*, 2020, 15(1): 1-7
- [12] Cuéllar-Mendoza ME, Chávez-Sánchez FR, Dorantes-Acosta E, et al. Aberrant immune phenotypes in acute lymphoblastic leukemia[J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2020, 77(6): 287-292
- [13] Gatavizadeh Z, Faranoush M, Shokouhian M, et al. Flow cytometric Immunophenotyping and Hematological Findings at Diagnosis and Relapse of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients [J]. *Clin Lab*, 2020, 66(12): 2527-2535
- [14] Shaver AC, Seegmiller AC. B Lymphoblastic Leukemia Minimal Residual Disease Assessment by Flow Cytometric Analysis [J]. *Clin Lab Med*, 2017, 37(4): 771-785
- [15] Teodora Statuto, Luciana Valvano, Giovanni Calice. Cytofluorimetric and immunohistochemical comparison for detecting bone marrow infiltration in non-Hodgkin lymphomas: a study of 354 patients [J]. *Leuk Res*, 2020, 88: 1-5
- [16] 弓晓媛,王迎,刘兵城,等. CD10 阴性的前 B 急性淋巴细胞白血病的临床特征以及预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(1): 17-21
- [17] Sindhu Cherian, Lorinda A Soma. How I Diagnose Minimal/Measurable Residual Disease in B Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma by Flow Cytometry[J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 155(1): 38-54
- [18] Virginia Knez, Xin Liu, Jeffrey Schowinsky, et al. Clinicopathologic and genetic spectrum of infantile B-lymphoblastic leukemia: a multi-institutional study[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(4): 1006-1013
- [19] Michael N Dworzak, Barbara Buldini, Giuseppe Gaipa, et al. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of Pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018, 94(1): 82-93
- [20] Joseph A DiGiuseppe, Brent L Wood. Applications of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis and Posttreatment Monitoring of B and T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2019, 96(4): 256-265
- [21] Sara Alonso-Álvarez, Miguel Alcoceba, María García-Álvarez, et al. Biological Features and Prognostic Impact of Bone Marrow Infiltration in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(2): 474
- [22] Büyüksimşek M, Kolsuz J, Yetişir AE, et al. Performance of Positron Emission Tomography-Computed Tomography and Bone Marrow Biopsy in Detecting Bone Marrow Infiltration in Lymphoma Cases[J]. *Turk J Haematol*, 2020, 37(4): 220-225
- [23] 陈青,朱璐婷,岑溪南,等.不同病理类型淋巴瘤骨髓侵犯的发生率[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(3): 765-771
- [24] Julia A Meyer, Delu Zhou, Clinton C Mason, et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(7): 1-7
- [25] Sreejesh Sreedharanunni, Ram V Nampoothiri, Sweta Rajpal, et al. Can peripheral blood findings predict bone marrow infiltration in Hodgkin lymphoma? [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2020, 63 (1): 156-158
- [26] 朱太岗,李月红,张飞虎,等.实验室指标对恶性淋巴瘤患者骨髓浸润的预测价值分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(3): 763-771
- [27] 高帆,王晶,克晓燕.非霍奇金淋巴瘤骨髓受累的诊断技术与预后评估[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(8): 598-603
- [28] 高帆,克晓燕,王晶,等.骨髓穿刺物的检测对非霍奇金淋巴瘤患者骨髓受累的诊断和患者预后评估的价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(2): 488-494
- [29] Höpken UE, Rehm A. Targeting the Tumor Microenvironment of Leukemia and Lymphoma[J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(6): 351-364
- [30] Sharma A, Boise LH, Shanmugam M. Cancer Metabolism and the Evasion of Apoptotic Cell Death [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1144
- [31] Virginia Knez, Liming Bao, Billie Carstens, et al. Analysis of clinicopathological and cytogenetic differences between B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia in childhood [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(9): 2129-2135
- [32] Kathryn A F Kline, Michael E Kallen, Vu H Duong. Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Lymphoblastic Lymphoma: Same Disease Spectrum but Two Distinct Diagnoses [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2021, 16(5): 384-393