

ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ ИЗ МИЕЛОИДНЫХ/НК-КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ.

Описание случая и обзор литературы

В.Р. Городецкий^{1,2}, Н.А. Пробатова¹, Н.Н. Тупицын¹, А.М. Ковригина¹, Е.Н. Шолохова¹, М.А. Френкель¹, Т.Т. Кондратьева¹, Л.Ю. Гривцова¹, Е.В. Флейшман¹, А.И. Павловская¹

¹РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, Москва; ²Центральная клиническая больница №2 МПС, Москва

В статье описан редкий случай острого лейкоза из миелоидных/НК-клеток-предшественников (MNKL) у женщины 38 лет. У больной наблюдалось опухолевое поражение костного мозга, лимфатических узлов, печени и селезенки. Число бластов в периферической крови достигало 54%. Бласты отличались цитологическим полиморфизмом. Встречались клетки как с округлой, так и с неправильной формой ядра. Опухолевые клетки были негативны при окрашивании на миелопероксидазу, липиды, неспецифическую эстеразу. Бласты экспрессировали пан-миелоидные маркеры (CD13+, CD33+) и имели иммунологические признаки НК-клеточной дифференцировки (CD16+, CD56+, Perforin+). Клинической особенностью нашего случая было лейкоэмное поражение печени, сопровождающееся клиникой острого гепатита с развитием печеночно-клеточной недостаточности. В статье также обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и классификации MNKL.

Ключевые слова: миелоидная/НК-клетка-предшественник, острый лейкоз

MYELOID/NATURAL KILLER CELL PRECURSOR ACUTE LEUKAEMIA. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

V.R. Gorodetsky^{1,2}, N.A. Probatova¹, N.N. Tupitsyn¹, A.M. Kovrigina¹, E.N. Sholokhova¹, M.A. Frenkel¹, T.T. Kondratyeva¹, L.Yu. Grivtsova¹, E.V. Fleishman¹, A.I. Pavlovskaya¹

¹N.N. Blokhin Cancer Research Center, Moscow; ²Central Clinical Hospital №2, Ministry of Railway communications, Moscow

We describe a rare case of myeloid/NK cell precursor acute leukemia (MNKL) in a 38-year-old woman. Upon diagnostic examination, a tumor invasion of bone marrow, lymphatic nodes, liver and spleen was found. The proportion of blasts in peripheral blood reached 54%. The blasts were polymorphic, with round or irregularly shaped nuclei. The tumor cells were negative for myeloperoxidase, non-specific esterase, and lipid staining. The blasts not only expressed CD13+ and CD33+ panmyeloid antigens, but also carried the markers of NK-cell differentiation (CD16+, CD56+, Perforin+). The leukemoid infiltration of liver, acute hepatitis and development of liver cell failure were the distinctive features of the described case. The issues pertaining to differential diagnostics and classification of MNKL are also discussed.

Key words: myeloid/NK cell precursor, acute leukemia

Введение

В 1997 г. R. Suzuki и соавт. [1] выделили и охарактеризовали острый лейкоз из миелоидных/НК-клеток-предшественников (myeloid/NK cell precursor acute leukemia, MNKL). Опухолевые клетки по морфологическим характеристикам соответствовали L2 бластам (по FAB-классификации), экспрессировали CD34, CD7, CD56, миелоидные антигены (CD13 и/или CD33) и были негативны при цитохимическом исследовании на миелопероксидазу. Клинической особенностью этого лейкоза было частое вовлечение в опухолевый процесс периферических лимфатических узлов и/или наличие медиастиальной опухолевой массы.

MNKL клеток-предшественников не выделен как самостоятельная нозологическая единица в FAB-классификации. Однако по формальным признакам он удовлетворяет критериям острого миелобластного лейкоза с минимальной дифференцировкой (AML-M0) [2, 3].

С другой стороны, ряд исследователей включили MNKL в группу НК-клеточных опухолей (см. таблицу) [4–7]. Основанием для этого послужило иммунофенотипическое сходство между MNKL бластами и бипотентной Т/НК-клеткой-предшественником. Согласно современным представлениям, НК-клетка (естественный киллер) происходит из гемопоэтической стволовой клетки. В процессе развития она дифференцируется в бипотентную Т/НК-клетку-предшественницу и далее в комми-

тированную НК-клетку-предшественницу (рис. 1) [6, 8–12]. Полагают, что MNKL происходит в результате опухолевой трансформации бипотентной Т/НК-клетки, которая экспрессирует миелоидные антигены. Однако прямых доказательств возможности дифференцировки MNKL бласта в зрелые НК-клетки не получено [5].

В классификации опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей последнего пересмотра (ВОЗ, 2001) MNKL также не был охарактеризован в качестве самостоятельной нозологической единицы. Возможно, что случаи MNKL могли попасть в категорию «агрессивного НК-клеточного лейкоза» [13]. Это предположение основано на том, что агрессивный НК-клеточный лейкоз описан в классификации ВОЗ как опухоль с цитологическим спектром, охватывающим как НК-клетки зрелого вида, так и бласты. Отсутствуют также указания на возможность экспрессии CD13 и/или CD33 клетками агрессивного НК-клеточного лейкоза.

В более поздних классификациях лейкозов [14] и некоторых современных фундаментальных руководствах

Классификация НК-клеточных опухолей (по R. Suzuki [8])

Опухоли из предшественников НК-клеток	Опухоли из зрелых НК-клеток
MNKL	Агрессивный НК-клеточный лейкоз
Бластная НК-клеточная лимфома/лейкемия	Экстранодальная НК-клеточная лимфома назального типа
	Хронический НК-клеточный лимфоцитоз

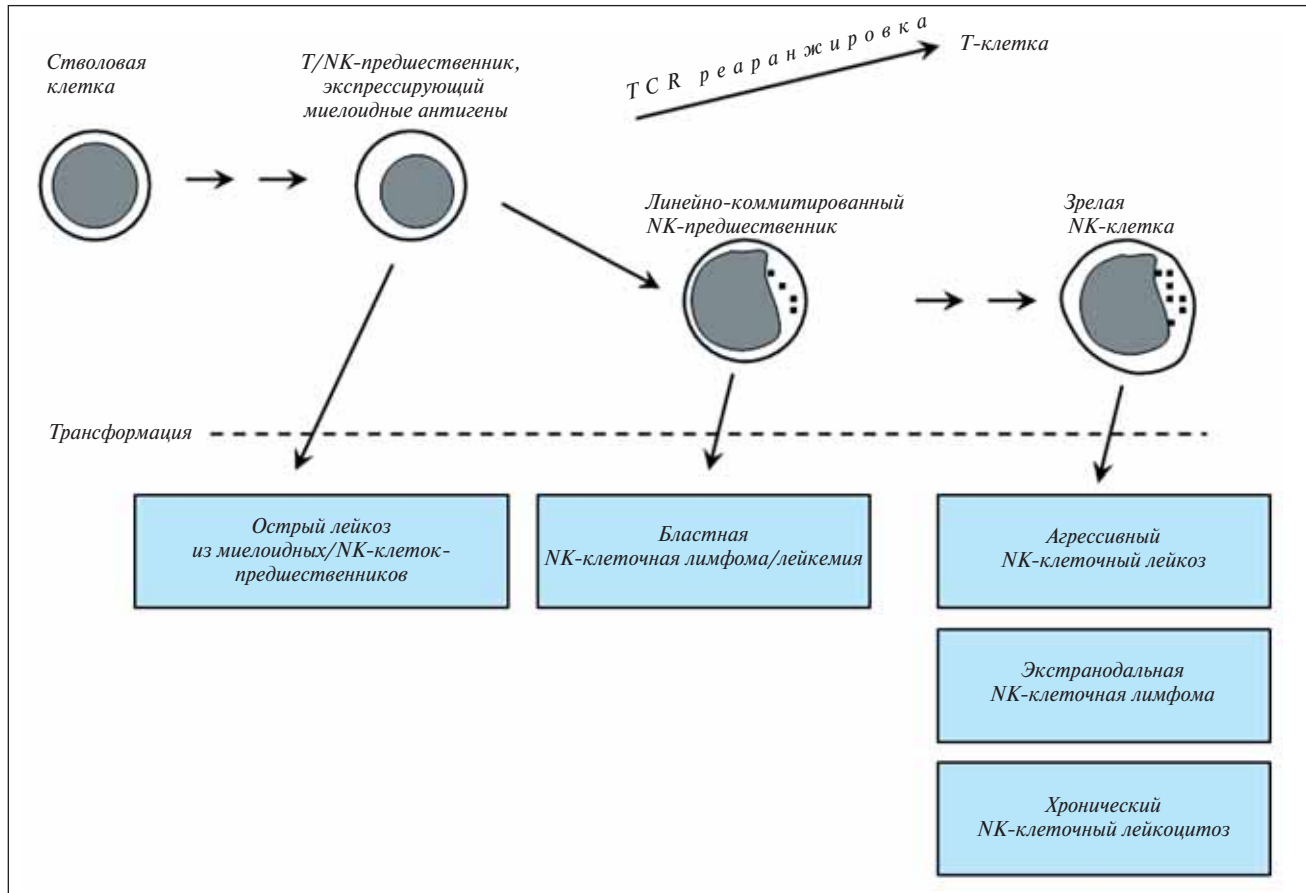


Рис. 1. Схема дифференцировки T/NK-клеток-предшественников

по гематологии [15, 16] MNKL авторы стали выделять как самостоятельную единицу в группе редких вариантов острых лейкозов.

MNKL является редкой патологией. Немногочисленные сообщения в англоязычной литературе представляют собой описания либо единичных случаев, либо небольших групп больных [7, 17–25]. В отечественной литературе нам не встречались описания этой гематологической опухоли. Ввиду редкости данного варианта лейкоза и трудностей дифференциальной диагностики этой патологии целесообразно представить собственное наблюдение MNKL.

Описание случая

Больная И., 38 лет, была госпитализирована в январе 1998 г. в гематологическое отделение ЦКБ №2 МПС (Мо-

сква). Из анамнеза известно, что с сентября 1997 г. стала отмечать нарастающую слабость, потливость, увеличение шейных лимфатических узлов. В январе 1998 г. — повышение температуры до фебрильных значений (максимум до 40°C), появилась болезненность при глотании. Статус при поступлении: состояние средней тяжести, индекс Карновского 60%. Кожные покровы бледные, единичные геморрагические высыпания на слизистой рта, губах, коже ног. В глотке — явления гнойно-некротической ангины. Пальпируются шейные, надключичные и подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон. Лимфатические узлы размерами до 3,0–4,0 см, безболезненны при пальпации, не спаяны с кожей, сливаются в конгломераты, плотно-эластичной консистенции. Печень, селезенка не увеличены.

Анализ периферической крови: Hb — 80 г/л, эр. — $2500 \times 10^{12}/л$, тр. — $30 \times 10^9/л$, л. — $3,6 \times 10^9/л$, бласты — 54%, лимфоциты — 20%, п/я — 2%, с/я — 24%.

При компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости выявлено увеличение лимфатических узлов передневерхнего средостения (до 2,0 см), подмышечных областей (до 3,0 см), в воротах печени (до 2,0 см), по малой кривизне желудка (до 3,4 см), в брыжейке тонкой кишки (до 1,7 см), забрюшинных лимфатических узлов (до 1,5 см) и очаговое мягкотканное образование в 8-м сегменте левого легкого.

Морфологическое и цитохимическое исследование костного мозга (рис. 2): бласты составляют 90,6%, характеризуются некоторым полиморфизмом. Клетки различаются по размеру, встречаются как макро-, так и мезоформы. Очертания клеток неправильные. Ядерно-цитоплазматическое отношение умеренное. Форма ядер либо округлая, либо неправильная, складчатая. Структура хроматина нежная, в некоторых ядрах определяются 2–3 ну-

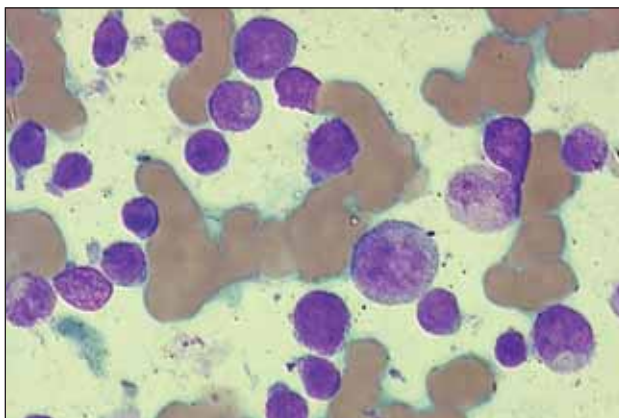


Рис. 2. Опухолевые клетки среди элементов костномозгового кроветворения. Окраска по Романовскому — Гимзе, × 1000

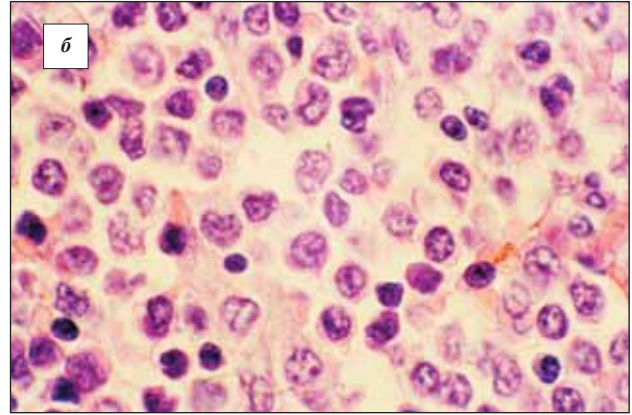
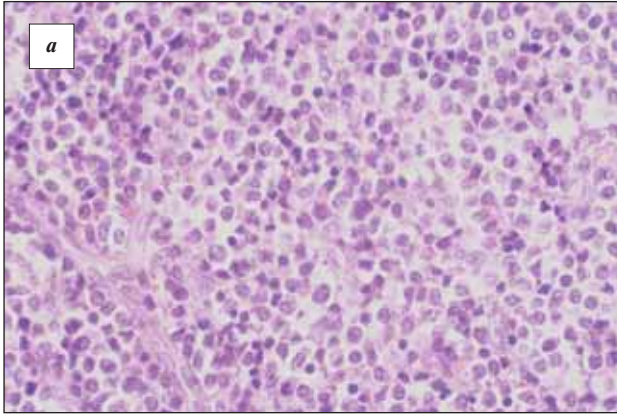


Рис. 3. Лимфатический узел. Диффузное разрастание небольших лимфоидных клеток с округлой и неправильной формой ядер, мелкогранулярным хроматином, мелкими ядрышками, узким ободком цитоплазмы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$ (а), $\times 1000$ (б)

клеолы. Цитоплазма светлая, не содержит включений. Цитохимически в бластах отсутствуют миелопероксидаза, липиды, неспецифическая эстераза. PAS-положительное вещество в диффузной форме выявляется в отдельных клетках (7%). При оценке остаточных ростков гемопоэза обращает на себя внимание выраженная дисплазия элементов гранулоцитарного ряда: встречаются гигантские формы нейтрофилов, псевдопельгеровские формы, в части миелоцитов выражена патологическая зернистость.

Гистологическое исследование трепанобиоптата костного мозга: в межбалочных полостях пластинчатой кости гиперклеточный костный мозг с единичными жировыми клетками, массивным диффузным разрастанием клеток небольшой величины с гиперхромным, неправильной формы ядром, широкой «пустой» цитоплазмой. Среди этих клеток встречаются фигуры деления. Нормальная гемопоэтическая ткань редуцирована.

Гистологическое исследование ткани надключичного лимфатического узла (рис. 3): рисунок строения лимфатического узла тотально стерт за счет диффузного разрастания небольших клеток, в 1,5 раза превышающих по размеру малый лимфоцит. Ядра клеток округлой и несколько неправильной формы: с неровными очертаниями, небольшой выемкой, овальные. Хроматин большинства ядер мелкогранулярный, однако имеются ядра и с более плотным хроматином, гиперхромные. Ядрышки мелкие, в количестве 1–2, просматриваются не во всех ядрах. Ободок цитоплазмы неширокий, слабоокисильный, хорошо контурируется. Встречаются фигуры митозов. Вены в опухольевой ткани со светлым эндотелием.

Исследование отпечатков биопсии лимфатического узла (рис. 4): опухолевые клетки, преимущественно среднего размера, с бластной структурой хроматина. Часть клеток имеют моноцитоподобный вид. Ядра клеток расположены как центрально, так и эксцентрично. Форма ядер округлая, неправильная, бобовидная, складчатая. Цитоплазма разной степени базофилии, более выраженной по периферии клеток. В части клеток отмечается вакуолизация цитоплазмы. Цитохимически опухолевые клетки были идентичны бластам костного мозга.

Иммунофенотипическое исследование ткани лимфатического узла на свежемороженых срезах: CD13+ (пласты антигенположительных клеток), CD33+ (пласты антигенположительных клеток), CD7+ (слабоположительная реакция большинства клеток), HLA-DR+ (слабоположительная реакция большинства клеток). Опухолевые клетки не экспрессировали CD3 (цитоплазматический и мембранный), CD4, CD5, CD8, CD14, CD19. Исследование NK-антигенов не проводилось. В опухолевой ткани присутствовали отдельные Т-лимфоциты

(CD3+, CD5+, CD4+ или CD8+) и небольшие скопления В-клеток (CD19+, CD20+).

Иммунофенотипическое исследование бластных клеток костного мозга и периферической крови методом проточной цитофлюорометрии: sCD3-, CD4-, CD7+, CD8-, CD10-, CD13+, CD19-, sCD22-, CD33+, CD34-, CD38+, HLA-DR-.

При цитогенетическом исследовании 20 митозов клеток костного мозга и крови (G-band) обнаружен кариотип 48XX, +10, +13, нормальных метафаз не было.

На основании вышеприведенных исследований согласно критериям FAB-классификации был установлен диагноз острого миелобластного лейкоза с минимальной дифференцировкой (M0-вариант).

Вскоре после госпитализации у больной развился острый гепатит с холестатическим компонентом, что не позволило начать цитостатическую терапию. Наблюдалось 20-кратное повышение уровня билирубина (преимущественно за счет конъюгированной фракции), 10-кратное повышение активности трансаминаз, нарастание печеночно-клеточной недостаточности. С целью исключения вирусного гепатита были исследованы HBs-антиген, анти-Hbcore IgM, анти-HAV IgM и анти-HCV, которые были отрицательными. Исследование крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С, ДНК цитомегаловируса также дало отрицательные результаты. Несмотря на отсутствие антител к EBV (IgM, IgG к ранним белкам вируса Эпштейна – Барр – EBV, IgG), в крови (методом ПЦР) была выявлена ДНК EBV в титре 1:10 (2+).

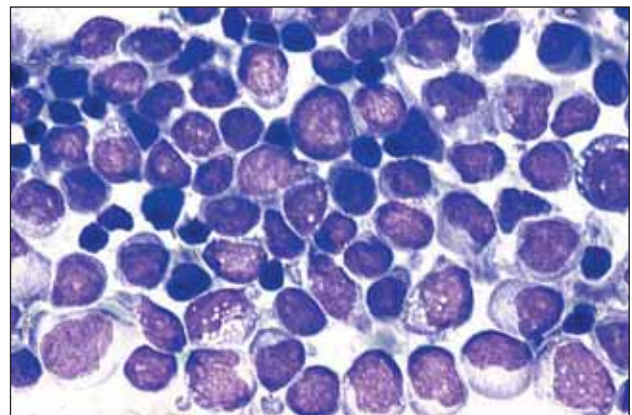


Рис. 4. Отпечаток лимфатического узла. Опухолевые клетки преимущественно среднего размера, с бластной структурой хроматина, часть из них — моноцитоподобного вида

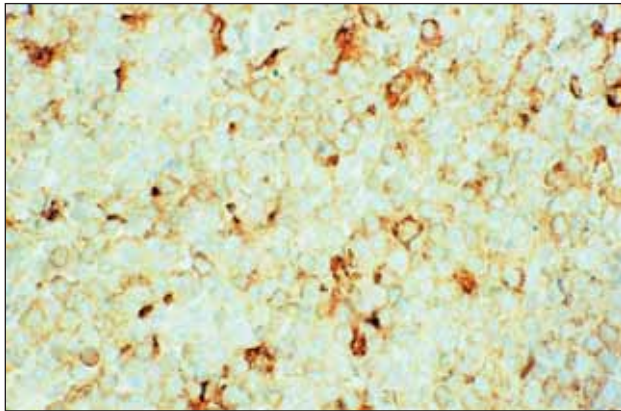


Рис. 5. Лимфатический узел. Экспрессия опухолевыми клетками CD16 (мембранная реакция). Авидин-биотин-пероксидазный метод, $\times 400$

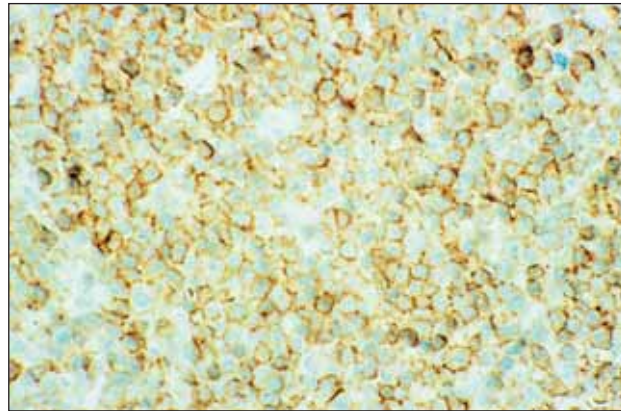


Рис. 6. Лимфатический узел. Экспрессия опухолевыми клетками Perforin (гранулярная реакция). Авидин-биотин-пероксидазный метод, $\times 400$

Больная умерла через 1 мес после госпитализации от сепсиса.

При исследовании секционного материала в печени по ходу порталных трактов и в красной пульпе селезенки обнаружены инфильтраты из опухолевых клеток.

Ввиду необычности клинической картины (генерализованное поражение лимфатических узлов) в 2006 г. было проведено иммуногистохимическое исследование лимфатического узла на парафиновых срезах с помощью авидин-биотин-пероксидазного метода (по стандартной методике). При реакции с антителами: к антигенам естественных киллеров CD56+ (слабая мономорфная реакция в большинстве опухолевых клеток), CD16+ (до 20% опухолевых клеток; рис. 5), CD57+ (в единичных клетках); к цитолитическим белкам: Perforin (позитивная гранулярная реакция в большей части клеток; рис. 6), Granzyme B (позитивен в отдельных клетках). Латентный мембранный протеин EBV (LMP1 EBV) был выявлен в большинстве опухолевых клеток (в виде цитоплазматической реакции); миелопероксидаза была позитивна в отдельных опухолевых клетках. Опухолевые клетки были CD3(ε клон)-, CD4-, CD5-, CD7+ (до 20% опухолевых клеток), CD10-, CD34-, CD43+, CD45-, CD68-, CD79α-, CD117-, TCR(клон βF1)-, TdT-, HLA-DR+. Среди опухолевого инфильтрата определялись дискретно расположенные немногочисленные B(CD20+) и T(CD3+) лимфоциты.

Таким образом, на основании критериев, предложенных R.Suzuki с соавт.[1], диагноз ретроспективно был изменен на MNKL.

Обсуждение

Группа заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальный диагноз MNKL, включает в себя бластную NK-клеточную лимфому/лейкемию, В-клеточную лимфобластную лейкемию/лимфобластную лимфому (B-ALL/LBL), Т-клеточную лимфобластную лейкемию/лимфобластную лимфому (Т-ALL/LBL) и острый миелобластный лейкоз с минимальной дифференцировкой (M0-вариант; AML-M0).

Бластная NK-клеточная лимфома/лейкемия представляет собой опухоль из бластных клеток с иммунофенотипом sCD3-, CD4+/-, CD56+, миелоидные антигены (CD13 и CD33)-, В-клеточные антигены (CD19 и CD20)-. Опухоль поражает кожу, костный мозг, лимфатические узлы [5, 6, 8, 26, 27]. Отличие бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии от MNKL основано, в первую очередь, на иммунофенотипических различиях опухолевых клеток и на некоторых клинических особенностях этих нозологий. Поражение кожи считается характерным для бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии (64–67%

случаев) и часто выступает в качестве первого проявления болезни [5, 6, 26], в то время как при MNKL вовлечение кожи наблюдалось только в 10–13% случаев [5, 6]. Опухолевые клетки бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии, в отличие от бластов MNKL, не экспрессируют миелоидные маркеры CD13 и CD33. Экспрессия CD4 наблюдается в 62% случаев бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии и лишь в 13% случаев MNKL [6].

Дифференциальный диагноз Т-ALL/LBL и В-ALL/LBL и MNKL основан на иммунофенотипических различиях опухолевых клеток.

Опухолевые клетки В-ALL/LBL экспрессируют, в отличие от бластов MNKL, В-клеточные антигены: CD19+, CD79α+, CD22+, CD10+/- [28, 29]. В литературе нам не встретились данные об экспрессии CD56 опухолевыми клетками В-ALL/LBL.

Опухолевые клетки Т-ALL/LBL экспрессируют, в отличие от бластов MNKL, мембранный CD3 и часто CD5 позитивны [30, 31]. Экспрессия CD56 нехарактерна для Т-ALL/LBL. В литературе нам встретился единственный случай CD56+ Т-ALL [32]. Случай CD56+ Т-LBL, описанный R. Ichinohasama и соавт. [23], впоследствии на основании совокупности клинико-иммуноморфологических данных был охарактеризован как MNKL [6].

В описанном нами случае опухолевые клетки не экспрессировали Т-клеточные маркеры (sCD3, CD5) и В-клеточные маркеры (CD19, CD79α, CD22) и, таким образом, не могли быть отнесены к бластам с Т- или В-клеточной дифференцировкой. Наряду с этим наличие миелоидных маркеров на опухолевых бластах, отсутствие экспрессии CD4 и кожных поражений противоречило диагнозу бластной NK-клеточной лимфомы/лейкемии.

Значительные трудности возникают при проведении дифференциального диагноза между MNKL и AML-M0. Оба лейкоза происходят из ранних, близких по морфологии и иммунофенотипу клеток. Отсутствие цитохимически выявляемой миелопероксидазы, маркеров Т- и В-клеточной дифференцировки наряду с экспрессией панмиелоидных маркеров CD13 и CD33 не позволяет дифференцировать эти лейкозы иммунологическими и цитохимическими методами. Кроме того, известно, что M0-бласты могут экспрессировать CD56 и CD7, что еще больше затрудняет разграничение этих патологий. R. Suzuki и соавт. [33] продемонстрировали, что у больных с AML-M0 с коэкспрессией CD56 и CD7 часто наблюдается опухолевое поражение лимфатических узлов [33]. Таким образом, ввиду отсутствия четких дифференциально-диагностических критериев между CD7+CD56+ AML-M0 и MNKL решение об отнесении конкретного случая к той или иной

группе зависит от точки зрения исследователей.

В описанном нами случае опухолевые бласты демонстрировали четкие иммунологические признаки НК-клеточной дифференцировки (CD16+, CD56+, Perforin+). Наряду с этим экспрессия опухолевыми клетками панмиелоидных маркеров CD13 и CD33, присутствие миелопероксидазы в отдельных опухолевых клетках (по данным иммуногистохимического исследования) и выраженная дисплазия элементов гранулоцитарного ряда свидетельствовали в пользу миелоидного происхождения бластов. Нам представляется оправданным введение термина «острый лейкоз из миелоидных/НК-клеток-предшественников» и выделение его в самостоятельную нозологическую единицу согласно критериям, предложенным R. Suzuki и соавт. [1].

Опухолевые клетки в нашем случае, по-видимому, происходили из более зрелой клетки-предшественницы, чем в случаях, приводимых в литературе. Они не экспрессировали CD34, что характерно для M0-лейкоза

[2, 33–35], но при этом экспрессировали CD16 и Perforin, что свидетельствовало о дифференцировке в сторону зрелой НК-клетки.

Интересной клинической особенностью, наблюдаемой у нашей пациентки, было развитие острого гепатита с синдромом холестаза. Генез гепатита оставался неясным. Проводилась дифференциальная диагностика между специфическим поражением печени и острым гепатитом, вызванным EBV. Принимая во внимание данные исследования секционного материала, а также то, что агрессивные зрелоклеточные НК-клеточные лейкозии сопровождаются поражением печени и желтухой [36], лейкоэмическое поражение печени кажется нам более вероятным.

MNKL имеет агрессивное течение и плохой прогноз [1, 7, 33]. Наиболее эффективными являются схемы, используемые для лечения острого миелобластного лейкоза [7, 33], однако общая выживаемость низкая и составляет в среднем лишь 12–21 мес [1, 6, 7], что требует разработки новых схем терапии этой гематологической опухоли.

Л и т е р а т у р а

1. Suzuki R., Yamamoto K., Seto M. et al. CD7+ and CD56+ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia: a distinct hematolymphoid disease entity. *Blood* 1997;90:2417–28.
2. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.-T. et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991;78:325–9.
3. Bene M.-C., Bernier M., Casasnovas R.O. et al. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. *Br J Haematol* 2001;113:737–45.
4. Oshimi K. Leukemia and lymphoma of natural killer lineage cells. *Int J Hematol* 2003;78:18–23.
5. Oshimi K., Kawa K., Nakamura S. et al. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology* 2005;10:237–45.
6. Suzuki R., Nakamura S. Malignancies of natural killer (NK) cell precursor: myeloid/NK cell precursor acute leukemia and blastic NK cell lymphoma/leukemia. *Leuk Res* 1999;23:615–24.
7. Chen V.M.Y., McIlroy K., Loul J.P.Y. et al. Extramedullary presentation of acute leukaemia: a case of myeloid/natural killer cell precursor leukaemia. *Pathology* 2003;35:325–9.
8. Suzuki R. Leukemia and lymphoma of natural killer cells. *J Clin Exp Hematopathol* 2005;45:51–70.
9. Lanier L.L., Spits H., Phillips J.H. The developmental relationship between NK cells and T cells. *Immunol Today* 1992;13:392–5.
10. Sanchez M.J., Muench M.O., Roncarolo M.G. et al. Identification of a common T/natural killer cell progenitor in human fetal thymus. *J Exp Med* 1994;180:569–76.
11. Spits H., Lanier L.L., Phillips J.H. Development of human T and natural killer cells. *Blood* 1995;85:2654–70.
12. Spits H., Blom B., Jaleco A.C. et al. Early stages in the development of human T, natural killer and thymic dendritic cell. *Immunol Rev* 1998;165:75–86.
13. Chan J.K.C., Wong K.F., Jaffe E.S., Ralfkiaer E. Aggressive NK-cell leukaemia. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 198–200.
14. Szczepanski T., van der Velden V.H.J., van Dongen J.J.M. Classification systems for acute and chronic leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:561–82.
15. Хоффбранд В., Петтит Дж. Атлас-справочник. Гематология. М., Практика; 2007. с. 173; 180.
16. van Dongen J.J.M., Szczepanski T., Adriaansen H.J. Immunobiology of leukemia. In: *Leukemia*. E.S. Henderson et al. (eds). 7th ed. Philadelphia, Saunders; 2002. p. 85–129.
17. Nagai M., Bandoh S., Tasaka T. et al. Secondary myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia following essential thrombocytopoenia. *Hum Pathol* 1999;30:868–71.
18. Inaba H., Shimazaki C., Sumikuma T. et al. Clinicopathological features of myeloid/natural killer (NK) cell precursor acute leukemia. *Leuk Res* 2001;25:109–13.
19. Handa H., Motohashi S., Isozumi K. et al. CD7+ and CD56+ myeloid/natural killer cell precursor acute leukemia treated with idarubicin and cytosine arabinoside. *Acta Haematologica* 2002;108:47–52.
20. Ikewaki J., Otsuka E., Satou J. et al. Myeloid/natural killer cell precursor acute leukaemia with minor bcr/abl mRNA transcript. *Br J Haematol* 2002;118:684–5.
21. Tezuka K., Nakayama H., Honda K. et al. Treatment of a child with myeloid/NK cell precursor acute leukemia with L-asparaginase and unrelated cord blood transplantation. *Int J Hematol* 2002;75:201–6.
22. Ogura K., Kimura F., Kobayashi S. et al. Myeloid/NK cell precursor acute leukemia lost both CD13 and CD33 at first diagnosis. *Leuk Res* 2006;30:761–3.
23. Ichinohasama R., Endoh K., Ishizawa K. et al. Thymic lymphoblastic lymphoma of committed natural killer cell precursor origin. *Cancer* 1996;77:2593–603.
24. Chan J.K.C., Sin V.C., Wong K.F. et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: A clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm. *Blood* 1997;89:4501–13.
25. Kawano S., Tatsumi E., Yoneda N. et al. Novel leukemic lymphoma with probable derivation from immature stage of natural killer (NK) lineage in an aged patient. *Hematol Oncol* 1995;13:1–11.
26. Chan J.K.C., Jaffe E.S., Ralfkiaer E. Blastic NK-cell lymphoma. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 214–5.
27. Suzuki R., Nakamura S., Suzumiya J. et al. Blastic natural killer cell lymphoma/leukemia (CD56-positive blastic tumor). Prognostication and categorization according to anatomic sites of involvement. *Cancer* 2005;104:1022–31.
28. Brunning R.D., Borowitz M., Matutes E. et al. Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 111–4.
29. Ferry J.A., Harris N.L. Precursor B-cell neoplasm. In: *Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma*. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1997. p. 68–70.
30. Ferry J.A., Harris N.L. Precursor T-cell neoplasm. In: *Atlas of lymphoid hyperplasia and lymphoma*. Philadelphia, W.B. Saunders Company; 1997. p. 141–3.
31. Brunning R.D., Borowitz M., Matutes E. et al. Precursor T lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 115–7.
32. Paietta E., Neuberg D., Richards S. et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Rare adult acute lymphocytic leukemia with CD56 expression in the ECOG experience shows unexpected phenotypic and genotypic heterogeneity. *Am J Hematol* 2001;66:189–96.
33. Suzuki R., Murata M., Kami M. et al. Prognostic significance of CD7+ CD56+ phenotype and chromosome 5 abnormalities for acute myeloid leukemia M0. *Int J Hematology* 2003;77:482–9.
34. Kupryshina N.A., Frenkel M.A., Tupitsyn N.N. Immunophenotyping and morphocytochemical characterization of acute myeloid leukemia's with expression of stem cell antigen CD34. *Haematopoiesis Immunol* 2006;3:5–21.
35. Brunning R.D., Matutes E., Flandrin G. et al. Acute myeloid leukemia not otherwise categorized. In: *Pathology and genetics tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. E.S. Jaffe et al. (eds). Lyon, IARC Press; 2001. p. 91–2.
36. Loughran T.P. Jr. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993;82:1–14.