

Имунофенотипическая характеристика опухолевых клеток в костном мозге при лимфоме/лейкозе Беркитта: возможности дифференциальной диагностики с острым лимфобластным лейкозом

И.А. Дёмина¹, Т.Ю. Вержбицкая^{2,3}, С.А. Кашпор¹, С.А. Плясунова¹, М.Э. Дубровина¹,
Л.Г. Фечина^{2,3}, Н.В. Мякова¹, Е.В. Самочатова¹, А.А. Масчан¹, А.М. Попов¹

¹ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149 Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

³ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026 Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22, корп. А

Контакты: Александр Михайлович Попов uralscytometry@gmail.com

Имунофенотипирование бластов в костном мозге (КМ) является одним из основных методов дифференциальной диагностики лимфомы/лейкоза Беркитта (ЛБ) и острого лимфобластного лейкоза из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). Однако определение поверхностной экспрессии тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов может быть затруднено. Поэтому целью исследования стало формирование дополнительных иммунофенотипических критериев дифференциальной диагностики ЛБ и ВП-ОЛЛ. Проведено ретроспективное сравнение данных иммунофенотипирования клеток КМ пациентов с верифицированными диагнозами ЛБ и ВП-ОЛЛ. Исследуемую группу составил 21 пациент с ЛБ с наличием бластов в КМ, а группу сравнения – 84 ребенка с ВП-ОЛЛ. Был определен ряд особенностей иммунофенотипа ЛБ, который может помочь при оценке результатов проточной цитометрии КМ при дифференциальной диагностике В-клеточных лейкозов. Было показано, что по экспрессии различных поверхностных маркеров ЛБ существенно отличается от ВП-ОЛЛ, поэтому даже при неоднозначном или негативном результате определения экспрессии поверхностного иммуноглобулина М дифференциальная диагностика этих двух нозологий возможна при комплексной оценке иммунофенотипа. В частности, при ЛБ для опухолевых клеток характерно отсутствие экспрессии миелоидных маркеров и CD34. При обнаружении бластных клеток с таким фенотипом необходимо обратить пристальное внимание на долю CD20-позитивных клеток, которая достоверно выше при ЛБ, чем при ВП-ОЛЛ. Полученный алгоритм анализа данных при использовании порогового уровня в 87 % CD20-позитивных бластов позволил в исследованной нами выборке абсолютно точно отделить все случаи ЛБ от ВП-ОЛЛ.

Ключевые слова: лимфома/лейкоз Беркитта, острый лимфобластный лейкоз, проточная цитометрия

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-55-61

Immunophenotypic features of bone marrow tumor cell in Burkitt lymphoma/leukemia: B-lineage acute lymphoblastic leukemia diagnostics opportunities

I.A. Demina¹, T.Yu. Verzhbitskaya^{2,3}, S.A. Kashpor¹, S.A. Plyasunova¹, M.E. Dubrovina¹,
L.G. Fechina^{2,3}, N.V. Myakova¹, E.V. Samochatova¹, A.A. Maschan¹, A.M. Popov¹

¹National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia;

²Sverdlovsk Regional Clinical Children's Hospital No 1; 32 Serafimy Deryabinoy St., Ekaterinburg 620149, Russia;

³Institute of Medical Cell Technologies; 22A Karla Marksa St., Ekaterinburg 620026, Russia

Bone marrow tumor blasts immunophenotyping is an essential part of Burkitt lymphoma/leukemia (BL) and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) differential diagnostics. Nevertheless immunoglobulin heavy and light chains detection on the cell surface could meet several biological and methodological pitfalls. Thus the aim of the present study was development of additional BL immunophenotypic criteria. Leukemic blasts antigen profile in 21 BL cases and 84 children with BCP-ALL was compared in a retrospective way. Antigen expression patterns in BL and BCP-ALL were significantly different. It was shown that even in cases with weak immunoglobulin M expression these two tumor types could be distinguished well by complex immunophenotype analysis. In present study all cases of CD34-negative B-lineage ALL without myeloid coexpression and with high CD20-positive cells proportion belonged to BL.

Key words: Burkitt lymphoma/leukemia, acute lymphoblastic leukemia, flow cytometry

Введение

Лимфома/лейкоз Беркитта (ЛБ) – злокачественная, агрессивно протекающая лимфома из зрелых В-клеток, которая выявляется примерно в 2,5 % случаев всех неходжкинских лимфом (НХЛ) [1]. У детей ЛБ составляет около 30–50 % всех лимфом [2]. Чаще всего опухоль, не ограничиваясь локализацией в лимфатических узлах, поражает костный мозг (КМ), надпочечники, челюсть, яичники, почки, поджелудочную железу, кишечник, желудок. Специфическое поражение КМ наблюдается в 25–35 % случаев. Менее чем в 5 % случаев единственной локализацией ЛБ является КМ [3]. Ключевым молекулярным механизмом ЛБ выступает гиперэкспрессия протоонкогена *c-Myc*. Наиболее часто к этому приводит транслокация $t(8;14)(q24;q32)$ с участием в качестве партнера гена *IgH*, которая встречается приблизительно в 80 % случаев [4]. Описаны и другие транслокации: $t(2;8)(p12;q24)$ и $t(8;22)(q24;q11)$, а также случаи активации *c-Myc* в результате соматической мутации [5–7].

В настоящее время диагностика ЛБ основана на комплексе данных молекулярно-генетических, патоморфологических, цитологических, иммуноцитохимических и иммунофенотипических исследований, которые должны проводиться в как можно более сжатые сроки с момента госпитализации пациента. При вовлечении в процесс КМ критически важно разграничить ЛБ не только с другими типами НХЛ, но и провести дифференциальную диагностику с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). Относительно быстрая верификация ЛБ чрезвычайно важна не только из-за очень высокой скорости прогрессирования заболевания, но и из-за риска стремительного возникновения жизнеугрожающих осложнений при вовлечении центральной нервной системы [8]. Однако весь комплекс указанных методов доступен далеко не во всех клинических лабораториях. Кроме того, они относительно дороги, качество их выполнения зависит от квалификации специалистов и они могут иметь ряд технических ограничений. Использование же только части необходимых методик может быть причиной постановки неправильного диагноза и выбора ошибочной тактики лечения, что, учитывая агрессивность заболевания, часто приводит к гибели пациента.

Цитологическое исследование мазков КМ и иммунофенотипирование опухолевых клеток методом проточной цитометрии позволяют получить результат существенно быстрее, чем молекулярно-генетическое и патоморфологическое исследования, поэтому являются крайне важной частью диагностики ЛБ. При этом цитоморфологический вариант бластов L3, наиболее характерный для ЛБ, не является строго специфичным признаком [9]. Изолированное исследование иммунофенотипа клеток КМ при всей своей эффективности также не может гарантировать абсолютно точную постановку диагноза.

При типировании ОЛЛ согласно критериям классификации Европейской группы по иммунологической характеристике лейкозов (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias, EGIL) [10] наиболее частым при ЛБ является ВIV-вариант, так называемый зрелый В-клеточный ОЛЛ, основным признаком которого – поверхностная экспрессия μ -цепи молекулы иммуноглобулина и (или) одной из легких цепей. Однако описаны случаи ЛБ, не экспрессирующих иммуноглобулин М (IgM) [11]. Кроме того, слабая экспрессия IgM иногда определяется на поверхности части бластных клеток при ВП-ОЛЛ. Наконец, цитометрическое выявление тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов может быть затруднено вследствие различных технических нюансов. При этом проточная цитометрия остается одним из самых быстрых, точных и доступных методов исследования. Таким образом, существует необходимость формирования дополнительных критериев оценки иммунофенотипа клеток КМ для более точной дифференциальной диагностики ЛБ и ВП-ОЛЛ.

Цель исследования – формирование дополнительных иммунофенотипических критериев дифференциальной диагностики ЛБ и ВП-ОЛЛ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное сравнение данных иммунофенотипирования клеток КМ пациентов с верифицированными диагнозами ЛБ и ВП-ОЛЛ. Всего в исследование было включено 105 пациентов (55 мальчиков и 50 девочек) в возрасте от 1 года до 16 лет из Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург) и ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва).

Исследуемую группу составил 21 пациент с ЛБ с наличием бластов в КМ. Диагноз ЛБ был подтвержден патоморфологическим, цитогенетическим и молекулярно-генетическим исследованиями. В группу сравнения были включены 84 ребенка с ВП-ОЛЛ: согласно критериям группы по классификации EGIL [10] у 5 детей был диагностирован VI-вариант, у 78 – VII, а у 1 – VIII.

Имунофенотипирование опухолевых клеток в КМ производили методом 6–8-цветной проточной цитометрии на приборах FACS Canto II (Becton Dickinson & Co (BD), США). Настройка проточных цитометров проводилась с использованием калибровочной системы CompBeads (BD). Мониторинг стабильности работы приборов осуществлялся с помощью частиц Cytometer Setup and Tracking (BD). Использовались моноклональные антитела (МКАТ), меченные флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), R-фикоэритрином (PE), перидининхлорофилл-протеином (PerCP), аллофиоксианином (APC), тандемными конъюгатами: PE с цианином 7 (Cy7), PerCP с цианином 5.5 (Cy5.5) и APC с Cy7, а также с красителями BV421 и BV510. Для иммунофенотипирования применяли МКАТ

к следующим антигенам: CD45, CD19, CD3, CD10, CD34, CD13, CD33, CD117, CD15, CD58, CD38, CD20, CD22, CD79a, CD7, CD5, NG2, IgM, κ, λ, TdT, MPO. Окрашивание первично-мечеными МКАТ выполняли согласно инструкции производителя.

Результаты иммунофенотипирования оценивали с помощью программного обеспечения FACS Diva 6.1 (BD) и Kaluza 1.5a (Beckman Coulter, США). Анализировали не менее 10 тыс. ядросодержащих клеток. Опухолевые клетки выделяли на точечных графиках по экспрессии CD45, значениям параметра бокового светорассеяния и экспрессии линейно-ассоциированного маркера CD19. Популяция клеток считалась позитивной, если более 20 % клеток экспрессировали исследуемый антиген на мембране или более 10 % внутриклеточно [10]. В качестве негативного контроля использовали сохранившиеся в образце нормальные клетки.

Группы сравнивали качественно по количеству позитивных пациентов, а также количественно как по доле позитивных по каждому антигену клеток, так и по экспрессии антигенов, выраженной в виде средней интенсивности флуоресценции. Значения

параметра бокового светорассеяния также сравнивали по интенсивности свечения.

Для статистической обработки результатов применяли программы XLSTAT-2016 и Statistica 7.0. Для сравнения количественных показателей в 2 группах применялся критерий Манна–Уитни, для качественных показателей – критерий χ^2 . Для уточнения пороговых уровней относительного содержания позитивных по каждому антигену клеток, позволяющих наиболее четко дифференцировать ЛБ и ВП-ОЛЛ, применялся метод характеристических кривых (receiver operator characteristic, ROC-кривых) [12, 13]. Для каждого маркера в отдельности и для различных их комбинаций рассчитывали диагностическую чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, а также общую диагностическую эффективность теста для диагностики ЛБ [14].

Результаты

В целом по профилю экспрессии антигенов пациенты с ЛБ существенно отличались от пациентов с ВП-ОЛЛ (табл. 1). Кроме очевидных различий в экспрес-

Таблица 1. Экспрессия антигенов опухолевыми клетками при лимфоме/лейкозе Беркитта (ЛБ) и остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ)

Table 1. Antigen expression in tumor cells in Burkitt's lymphoma/leukemia (BL) and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL)

Антигены Antigens	ЛБ BL		ВП-ОЛЛ BCP-ALL		p
	Число позитивных пациентов / общее число обследованных пациентов Number of positive patients / Total number of tested patients				
	n/N, абс	n/N, %	n/N, абс	n/N, %	
CD10	21/21	100	80/84	95,2	0,579
CD19	21/21	100	84/84	100	0,999
CD20	21/21	100	32/84	38,1	0,006
CD22	16/17	94,1	65/66	98,4	0,873
CD34	0/21	0	62/84	73,8	<0,0001
CD45	21/21	100	66/84	78,6	0,033
CD58	0/7	0	76/81	93,8	<0,0001
CD38	16/16	100	40/42	95,2	0,934
IgM	21/21	100	0/84	0	<0,0001
κ	6 /18	33,3	0/84	0	<0,0001
λ	11/18	61,1	0/84	0	<0,0001
iCD79a	21/21	100	84/84	100	0,464
NG2	0/21	0	2/84	2,4	0,875
Myelo*	0/21	0	47/84	56	0,003

*Myelo – миелоидные маркеры (CD13/CD33/CD117/CD15).

*Myelo – myeloid markers (CD13/CD33/CD117/CD15).

Примечание. Внутриклеточная экспрессия антигенов отмечена буквой i.

Note: Subscript "i" denotes intracellular antigen expression.

сии поверхностных и цитоплазматических легких и тяжелых цепей IgM, число пациентов, позитивных по экспрессии CD20, CD45, CD34, CD58 и миелоидных антигенов, также было неодинаковым. У 47 (56 %) пациентов с ВП-ОЛЛ детектировали коэкспрессию хотя бы одного из миелоидных маркеров на бластных клетках, в то время как у всех пациентов с ЛБ миелоидные маркеры не были выявлены. У всех пациентов с ЛБ также отсутствовала экспрессия CD34 и CD58, при этом экспрессировались CD10, CD38, CD20 и CD45 и по экспрессии каждого из антигенов опухолевая популяция при ЛБ была гомогенна во всех случаях. Несмотря на отсутствие достоверных различий по количеству CD10-позитивных клеток между исследуемой группой и группой сравнения, интенсивность экспрессии данного антигена при ЛБ и ВП-ОЛЛ существенно различалась (рис. 1). Кроме того, опухолевые клетки отличались и по значению параметра бокового светорассеяния, косвенно отражающего степень развитости внутриклеточных структур (рис. 2). Типичные примеры расположения опухолевых клеток при ЛБ и ВП-ОЛЛ на точечных графиках представлены на рис. 3.

При оценке параметров диагностической эффективности для каждого отдельного маркера было

выявлено, что с наибольшей точностью случаи исследуемой группы и группы сравнения могли быть разделены по наличию на мембране CD58 (табл. 2). Однако относительно небольшое количество пациентов с ЛБ, обследованных на предмет экспрессии данного антигена ($n = 7$), не позволяет сделать однозначные выводы о ценности его как одиночного маркера различия ЛБ и ВП-ОЛЛ. Остальные антигены, хоть и имели высокую диагностическую чувствительность, тем не менее за счет низкой специфичности не обладали высокой диагностической эффективностью.

Для разработки алгоритма цитометрической диагностики ЛБ из общей группы (исследуемая группа плюс группа сравнения) пошагово исключали случаи с иммунофенотипическими признаками ВП-ОЛЛ. Так, на первом этапе было учтено отсутствие случаев ЛБ с коэкспрессией миелоидных антигенов. Среди оставшихся 37 пациентов с ВП-ОЛЛ 27 были CD34-позитивны, в то время как данный маркер ни в одном случае не был обнаружен при ЛБ. Поэтому в дальнейшем исследуемая группа сравнивалась с пациентами с ВП-ОЛЛ, не экспрессирующими миелоидные антигены и CD34. Наиболее точное разделение между этими случаями ВП-ОЛЛ

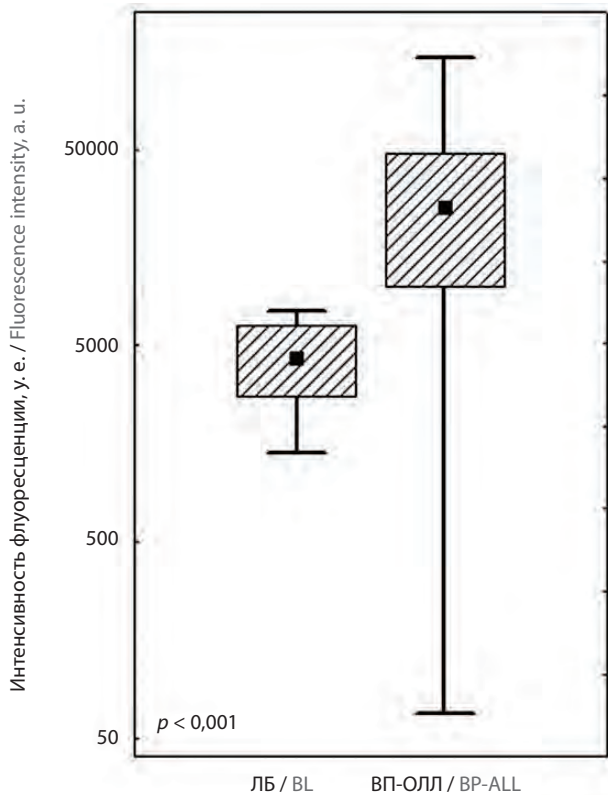


Рис. 1. Различия экспрессии CD10 (HI10a-PE) при лимфоме/лейкозе Беркитта (ЛБ; $n = 13$) и остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ; $n = 59$)

Fig. 1. Differences in CD10 expression (HI10a-PE) in Burkitt's lymphoma/leukemia (BL; $n = 13$) and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL; $n = 59$)

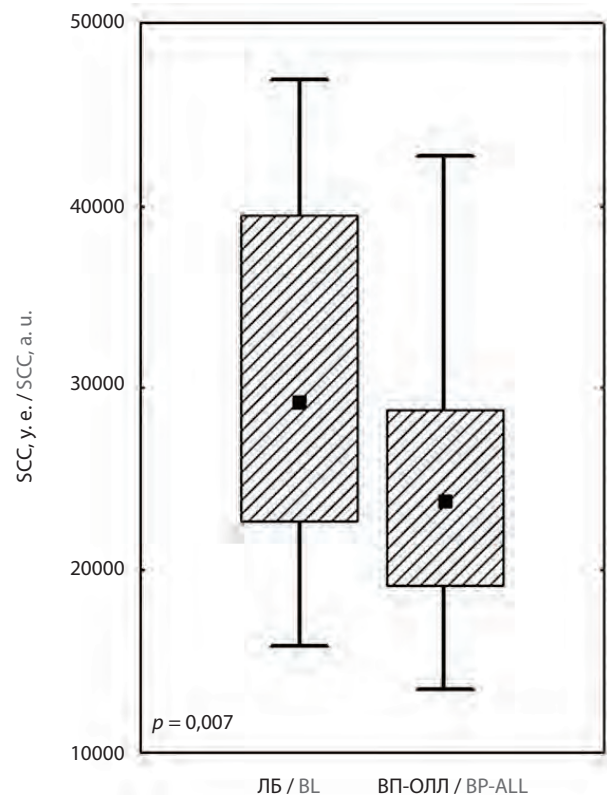


Рис. 2. Различия величины бокового светорассеяния (SSC) при лимфоме/лейкозе Беркитта (ЛБ; $n = 21$) и остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ; $n = 84$)

Fig. 2. Differences in side scatter (SSC) values in Burkitt's lymphoma/leukemia (LB; $n = 21$) and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL; $n = 84$)

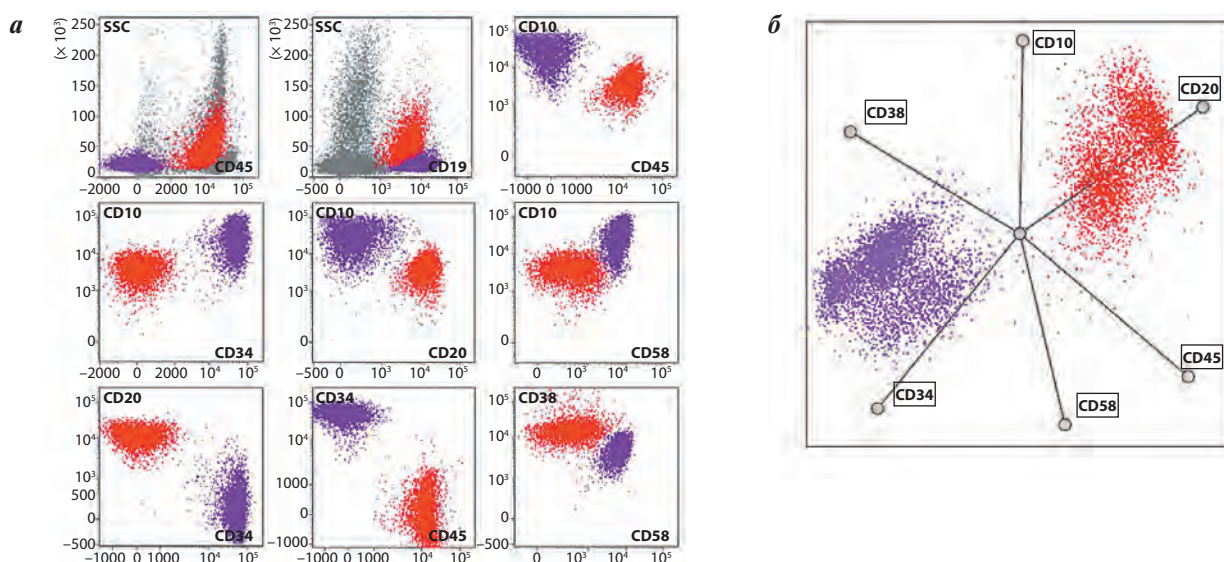


Рис. 3. Пример типичного расположения на точечных графиках опухолевых клеток при лимфоме/лейкозе Беркитта (показано красным) и остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников (показано фиолетовым). Результаты иммунофенотипирования 2 пациентов объединены в один массив данных. Как при двухмерном (а), так и при многомерном (б) анализе видно существенное различие иммунофенотипов опухолевых бластов. Нормальные клетки костного мозга показаны серым

Fig. 3. An example of typical distribution of tumor cells on scatter point plots for Burkitt's lymphoma/leukemia (red) and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (purple). Results of immunophenotyping of 2 patients were combined into a single data set. Both two-dimensional (a) and multidimensional (b) analyses show significant differences between immunophenotypes of tumor blasts. Normal bone marrow cells are shown in grey

Таблица 2. Параметры диагностической информативности определения экспрессии отдельных антигенов для дифференциальной диагностики лимфомы/лейкоза Беркитта и острого лимфобластного лейкоза

Table 2. Parameters of diagnostic information value for determination of antigen expression for Burkitt's lymphoma/leukemia and acute lymphoblastic leukemia differential diagnosis

Антигены Antigens	ДЧ DS	Сп Sp	ПЦПР PVPR	ПЦОР PVNR	ДЭТ DET
CD20	1,00	0,62	0,40	1,00	0,70
CD34	0,95	0,74	0,48	0,98	0,78
CD38	1,00	0,05	0,29	1,00	0,31
CD45	1,00	0,21	0,24	1,00	0,37
CD58	1,00	0,94	0,58	1,00	0,93
Myelo	1,00	0,56	0,36	1,00	0,65

Сокращения: myelo – миелоидные маркеры (CD13/CD33/CD117/CD15), ДЧ – диагностическая чувствительность, Сп – специфичность, ПЦПР и ПЦОР – прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов соответственно, ДЭТ – диагностическая эффективность теста.

Abbreviations: myelo – myeloid markers (CD13/CD33/CD117/CD15), DS – diagnostic sensitivity, Sp – specificity, PVPR and PVNR – prognostic value of positive and negative result respectively, DET – diagnostic effectiveness of the test.

и пациентами с ЛБ было достигнуто при использовании порогового значения в 87 % CD20-положительных клеток, определенного с помощью ROC-анализа (рис. 4). Таким образом, в исследованной выборке случаев ВП-ОЛЛ и ЛБ все пациенты, не имевшие экспрессии миелоидных антигенов и CD34, а также имевшие высокую долю CD20-положительных бластов, принадлежали к исследуемой группе. Для этого алгоритма в данной группе значения всех параметров диагностической эффективности составили 100 %.

Обсуждение

В условиях относительно долгого получения результатов патоморфологического и молекулярно-генетического исследований своевременное и достоверное цитометрическое определение типа гемопоэтической опухоли может играть ключевую роль в выборе тактики лечения и успехе проводимой терапии. ЛБ иммунофенотипически характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, CD10, а также экспрессией поверхностного IgM с рестрикцией по одной из легких

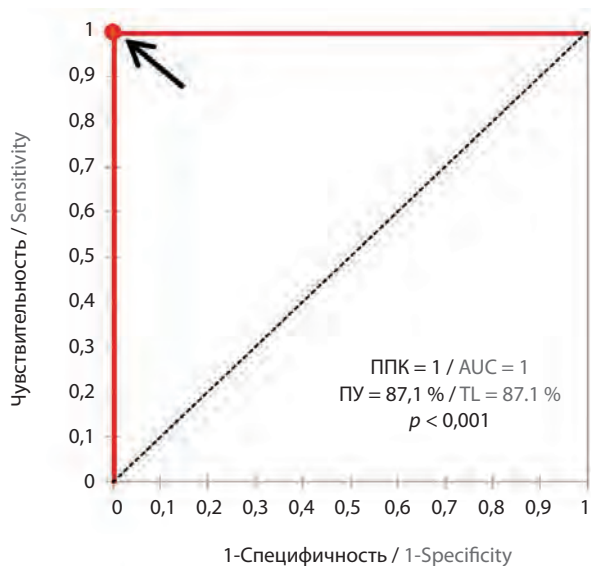


Рис. 4. ROC-кривая (красная линия) определения возможности разделения пациентов с лимфомой/лейкозом Беркитта ($n = 21$) и случаев острого лимфобластного лейкоза из В-линейных предшественников без экспрессии миелоидных антигенов и CD34 ($n = 10$) по доле CD20-позитивных клеток (пояснения даны в тексте).

Сокращения: ППК – площадь под кривой, ПУ – пороговый уровень, обладающий наилучшим разделением (указан стрелкой)

Fig. 4. ROC-curve (red line) for determination of possibility of distinguishing between patients with Burkitt's lymphoma/leukemia ($n = 21$) and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia without myeloid antigens and CD34 expression ($n = 10$) using the fraction of CD20-positive cells (see explanation in the text).

Abbreviations: AUC – area under curve, TL – threshold level with best separation (arrow)

цепей. Однако определение экспрессии IgM зачастую вызывает затруднения из-за недостаточно качественных реагентов и отсутствия опыта персонала. Кроме того, в литературе описаны случаи aberrантной экспрессии или полного отсутствия этих маркеров [10], что существенно осложняет дифференциальную диагностику. При этом важное значение приобретает формирование дополнительных критериев оценки данных проточной цитометрии при иммунофенотипировании образцов КМ. При выявлении патогномичных для ЛБ особенностей иммунофенотипа blasts становится возможным более прицельное определение характерных для ЛБ молекулярно-генетических нарушений.

В результате проведенного нами ретроспективного исследования был определен ряд особенностей иммунофенотипа ЛБ, который может помочь при оценке результатов проточной цитометрии КМ при диффе-

ренциальной диагностике В-клеточных лейкозов. Было показано, что по экспрессии различных поверхностных маркеров ЛБ существенно отличается от ВП-ОЛЛ, поэтому даже при неоднозначном или негативном результате определения экспрессии поверхностного IgM дифференциальная диагностика этих двух нозологий возможна при комплексной оценке иммунофенотипа. В частности, при ЛБ для опухолевых клеток характерно отсутствие экспрессии миелоидных маркеров и CD34. При обнаружении бластных клеток с таким фенотипом необходимо обратить пристальное внимание на долю CD20-позитивных клеток, которая достоверно выше при ЛБ, чем при ВП-ОЛЛ. Приведенный алгоритм анализа данных при использовании порогового уровня в 87 % CD20-позитивных blasts позволил в исследованной нами выборке абсолютно точно отделить все случаи ЛБ от ВП-ОЛЛ. Отдельного внимания заслуживает маркер CD58, выявляющийся на различных клетках кроветворной и некроветворной природы. Многократно было показано, что данный антиген экспрессируется в большинстве случаев ВП-ОЛЛ. Однако данные по его экспрессии при ЛБ редки [15–17]. Как и в работе М. Veltroni и соавт. [15], нами было показано, что он отсутствовал во всех случаях ЛБ. При этом при ВП-ОЛЛ его экспрессия чаще всего была высока и отсутствовала только в 5 % случаев. Однако экспрессию CD58 определяли только у 7 пациентов с ЛБ, что недостаточно для проведения полноценного статистического анализа. Следует, однако, признать, что для окончательного формирования критериев диагностики поражения КМ при ЛБ по иммунофенотипу опухолевых клеток необходимо проведение более крупных исследований.

Заключение

Таким образом, нами был выявлен ряд особенностей иммунофенотипа опухолевых blasts при ЛБ. Анализируя данные проточной цитометрии комплексно, можно с высокой точностью дифференцировать данную опухоль от случаев В-линейного ОЛЛ. В свою очередь, это позволяет проводить более прицельные патоморфологические и генетические исследования для верификации диагноза ЛБ. В нашем исследовании все случаи В-линейного ОЛЛ при отсутствии экспрессии миелоидных маркеров и CD34, а также высокой (более 87 %) доле CD20-позитивных клеток относились к пациентам с ЛБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kelemen K., Brazier R.M., Gatter K. et al. Immunophenotypic variations of Burkitt lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2010; 134:127–38. DOI: 10.1309/AJCP93LJPTRQPKR.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы Беркитта. II Конгресс гематологов России, 2014. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. II Hematology Congress in Russia, 2014. (In Russ.)].
- Martinez A., Ponzoni M., Agostinelli C. et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. Primary bone marrow

- lymphoma: an uncommon extranodal presentation of aggressive non-Hodgkin lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2012;36(2):296–304.
DOI: 10.1097/PAS.0b013e31823ea106.
4. Dalla-Favera R., Bregni M., Erikson J. et al. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79(24):7824–7.
PMID: 6961453.
5. Schmitz R., Young R.M., Ceribelli M. et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature* 2012;490(7418):116–20.
DOI: 10.1038/nature11378.
6. Love C., Sun Z., Jima D. et al. The genetic landscape of mutations in Burkitt lymphoma. *Nat Genet* 2012;44(12):1321–5.
DOI: 10.1038/ng.2468.
7. Richter J., Schlesner M., Hoffmann S. et al. Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nat Genet* 2012;44(12):1316–20.
DOI: 10.1038/ng.2469.
8. McGowan P., Nelles N., Wimmer J. et al. Chang Differentiating between Burkitt lymphoma and CD10+ diffuse large B-cell lymphoma: the role of commonly used flow cytometry cell markers and the application of a multiparameter scoring system. *Am J Clin Pathol* 2012;137(4):665–70.
DOI: 10.1309/AJCP3FEPX5BEEKGX.
9. Coche D., Bergues B., Harrivel V., Guillaume N. Biphenotypic acute leukaemia with Burkitt-like cytology. *Ann Biol Clin (Paris)* 2009;67:437–40.
DOI: 10.1684/abc.2009.0337.
10. 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.
PMID: 7564526.
11. Kelemen K., Braziel R.M., Gatter K. et al. Immunophenotypic Variations of Burkitt Lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2010;134:127–38.
DOI: 10.1309/AJCP93LJPTRQPKR.
12. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;31:561–77.
PMID: 8472349.
13. Obuchowski N.A. ROC analysis. *Am J Roentgenol* 2005;184:364–72.
DOI: 10.2214/ajr.184.2.01840364.
14. Weinstein S., Obuchowski N.A., Lieber M.L. Clinical evaluation of diagnostic tests. *Am J Roentgenol* 2005;184:14–9.
DOI: 10.2214/ajr.184.1.01840014.
15. Veltroni M., De Zen L., Sanzari M.C. et al. Expression of CD58 in normal, regenerating and leukemic bone marrow B cells: implications for the detection of minimal residual disease in acute lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2003;88(11):1245–52.
PMID: 14607753.
16. Lee R.V., Braylan R.C., Rimsza L.M. A CD58 expression decrease as nonmalignant B cells mature in bone marrow and is frequently overexpressed in adult and pediatric precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Pathol* 2005;123(1):119–24.
PMID: 15762287.
17. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А. и др. Аберрации иммунофенотипа, применимые для мониторинга минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при CD10-положительном остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников. *Иммунология* 2010;6:299–304. [Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Tsauro G.A. et al. Immunophenotype aberrations useful for minimal residual disease monitoring by flow cytometry in CD10-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Immunologiya = Immunology* 2010;6:299–304. (In Russ.)].