

گزارش یک مورد لوسمی حاد دو فنوتیپی (BAL) بر اساس معیارهای EGIL

عباس احمدی^۱، دکتر مهناز آقائی پور^۲، دکتر علی اکبر پورفتح الله^۳، دکتر منصور رضائی^۴، مهین نیکوگفتار^۵، دکتر مهرداد پارکی^۶، دکتر بهرام نیکخو^۷، روح الله مولودی^۸، نادر کهن^۸

۱- کارشناس ارشد هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان (مؤلف مسول) abbasahmady@yahoo.com

۲- استادیار گروه پاتولوژی، بخش فلوسیتومتری سازمان انتقال خون ایران

۳- دانشیار گروه هماتولوژی، دانشگاه تربیت مدرس

۴- استادیار گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۵- کارشناس ارشد هماتولوژی، بخش فلوسیتومتری سازمان انتقال خون ایران

۶- استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۷- کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۸- کارشناس ارشد هماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

چکیده

زمینه و هدف: لوسمی‌های حادی که در ایمنوفنوتایپینگ، خصوصیات فنوتیپی بیش از یک رده سلولی را از خود بروز می‌دهند، در طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان لوسمی‌های حاد با رده سلولی مبهم (ambiguous) شناخته می‌شوند. یک زیر نوع از این لوسمی‌ها، لوسمی حاد دو فنوتیپی (BAL) است، که در آن بلاست‌های لوسمیک، مارکرهای دو رده سلولی متفاوت را عرضه می‌کنند. این نوع لوسمی بوسیله گروه EGIL به خوبی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته و برای تشخیص آن یک سیستم امتیازبندی را پیشنهاد نموده است. که طبق آن مواردی از لوسمی‌های حاد که برای رده میلوئیدی و یکی از رده‌های لنفوئیدی (B و یا T) امتیاز بیش از ۲ بگیرند، لوسمی حاد دو فنوتیپی (BAL) شناخته می‌شوند. در اینجا یک مورد نسبتاً نادر از لوسمی حاد با فنوتیپ دو رده سلولی متفاوت و پیش آگهی نامطلوب که جهت ایمنوفنوتایپینگ به بخش فلوسیتومتری سازمان انتقال خون ایران مراجعه کرده بود گزارش می‌شود.

معرفی بیمار: در مهر ماه ۱۳۸۱ نمونه‌های خون محیطی و اسپیراسیون مغزاستخوان مرد ۵۲ ساله‌ای که برای تشخیص و تعیین رده درگیر در روند بدخیمی به آزمایشگاه سازمان انتقال خون ایران، بخش فلوسیتومتری ارجاع شده بود از نظر مورفولوژی، سیتوشیمی، ایمنوفنوتایپینگ مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: بلاستهای خون محیطی و مغز استخوان مریض در زیر میکروسکوپ نوری نسبتاً بزرگ، با نسبت هسته به سیتوپلاسم بالا و اکثراً فاقد گرانول بودند. رنگ‌آمیزیهای سیتوشیمیایی NSE, SBB, MPO و همگی منفی بودند. آنالیز فلوسیتومتری نشان داد که بلاستهای مغز استخوان مریض آنتی‌ژنهای لنفوئیدی CD19, CD20, CD7, CD2, CD13, CD117, CD15 و همچنین مارکرهای استم سل: CD34 و HLA-DR را عرضه کردند. آنالیز سیتوژنتیک کاریوتیپ نرمال را نشان داد. مریض با توجه به مورفولوژی و مثبت شدن CD13, M0-AML تشخیص داده شد. در پیگیریهای بعدی مریض پس از دریافت رژیم شیمی درمانی AML و رفتن به پس رفت بالینی، ۵ ماه بعد بدلیل عود بیماری فوت نمود. در هنگام جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها متوجه شدیم که با توجه به معیارهای EGIL در تعریف و طبقه‌بندی لوسمی‌های حاد این مورد BAL بوده است.

نتیجه‌گیری: BAL یکی از موارد نادر لوسمی‌های حاد است که با مورفولوژی و سیتوشیمی به هیچ وجه قابل تشخیص نبوده و دارای پیش آگهی نامطلوب است. هر چند اهمیت بیولوژیک و بالینی شناسایی این نوع بدخیمی چندان روشن نیست، اما تشخیص صحیح و گزارش چنین مواردی بر اساس معیارهای استاندارد و پذیرفته شده، همانند معیارهای EGIL، می‌تواند در دستیابی به این امر، بهبود پروگنوز و انتخاب یک درمان اختصاصی کمک کند.

کلیدواژه‌ها: لوسمی حاد دو فنوتیپی، فلوسیتومتری، ایمنوفنوتایپینگ، پیش آگهی

وصول مقاله: ۸۵/۶/۲۶ اصلاح نهایی: ۸۶/۱/۲۳ پذیرش نهایی: ۸۶/۳/۱

مقدمه

لوسمی‌های حاد بر طبق معیارهای FAB^۱، بر اساس مورفولوژی سلولهای لوسمیک و رنگ‌آمیزیهای سیتوشیمیایی، به دو زیر گروه اصلی: لوسمی حاد میلوئیدی (AML) و لوسمی حاد لنفوئیدی (ALL) تقسیم می‌شوند (۱). هر کدام از این گروهها از نظر عرضه سطحی و یا سیتوپلاسمیک آنتی‌ژنهای میلوئیدی و یا لنفوئیدی خصوصیات ویژه‌ای را دارا هستند. طبق گزارشهای اخیر، حدود ۴۶٪ موارد ALL و ۴۸٪ موارد AML، بطور نابجا آنتی‌ژن مربوط به رده سلولی دیگر را عرضه می‌کنند. این آنتی‌ژنها در AML عمدتاً CD20 و CD7 بوده و در ALL، مارکر CD33 است (۴-۲).

گاهی رده سلولی منشأ بدخیمی چندان روشن نیست. یا اینکه دو جمعیت بلاستی مجزا (یکی دارای شواهد تمایز ایمنوفنوتیپی میلوئیدی و دیگری لنفوئیدی) درگیر در روند بدخیمی هستند. و یا اینکه جمعیت سلولهای بلاست همزمان دارای شواهد ایمنوفنوتیپی دو رده سلولی هستند.

در طبقه‌بندی سابق WHO، مواردی از لوسمی‌های حاد که دو جمعیت بلاستی مجزا، درگیر در روند بدخیمی بودند را لوسمی حاد دو رده‌ای^۲، و مواردی که بلاستها فنوتیپ دو رده متفاوت را بروز می‌دادند، لوسمی حاد با رده مبهم نامگذاری می‌شدند (۵،۲). اعتقاد بر این است که این نوع لوسمی‌ها از استم سل‌های دارای توانائی عرضه آنتی‌ژنهای بیش از یک رده سلولی منشأ می‌گیرند (۵،۳،۲).

در تلاش جهت افتراق لوسمی‌های حاد دو فنوتیپی (BAL) از مواردی از AML و ALL با عرضه نابجای

مارکرهای رده دیگر، گروه EGIL^۳ یک سیستم امتیازبندی را پیشنهاد نمود (جدول ۱) (۶). در این سیستم بر اساس اختصاصیت هر مارکر برای رده مربوطه، به ترتیب امتیازهای ۲، ۱ و ۰/۵ منظور شده است. مواردی از لوسمی‌های حاد که نتایج ایمنوفنوتیپینگ آنها به گونه‌ای باشد که برای رده میلوئیدی و یکی از رده‌های لنفوئیدی B یا T دارای امتیاز بیش از ۲ باشند، BAL شناسائی می‌شوند (۶-۳،۲).

BAL گروه ناهمگونی از لوسمی‌های حاد را در برمی‌گیرد که درگیرکننده استم سل چندقوه‌ای بوده و دارای پیش‌آگهی نامطلوب هستند (۸-۴). اهمیت بالینی این نوع لوسمی چندان مشخص نیست. هماهنگی در درمان آن نیز وجود ندارد. یعنی توافقی مبنی بر اینکه آیا درمان القائی باید با داروهای لنفوئیدی و یا میلوئیدی، و اینکه به دنبال شیمی درمانی پیوند استم سل مغز استخوان یا خون محیطی انجام شود یا نه، وجود ندارد. Killick و همکارانش (۷) نشان دادند که درمان القائی با ترکیبی از داروهای AML و ALL منجر به نسبت بالائی از مرگ و میرهای زودرس می‌شود. در حالیکه در مریض‌های دریافت‌کننده درمان القائی AML یا ALL به تنهایی، چنین مواردی گزارش نشده است (۷).

معرفی بیمار

یک مرد ۵۲ ساله بدون سابقه بیماری مشخصی، بدلیل خون دماغ نسبتاً شدید در فروردین سال ۱۳۸۱ به بخش اورژانس بیمارستان رازی قائم شهر مراجعه می‌کند. مریض از کسالت و تنگی نفس حرکتی شکایت می‌کند. در معاینه بالینی در چند جای بدن، به خصوص

3. European Group for Immunological Characterization of acute Leukemia

1. French American British Cooperative group
2. Bilineal acute leukemia

نتایج شهرستان، ولی با درصد بلاست بالاتر بود (در خون محیطی ۶۹٪ و در مغز استخوان ۹۱٪).

بر روی نمونه آسپیره مغز استخوان با پانل وسیعی از منوکلونال آنتی بادی‌هایی که از شرکت DAKO دانمارک تهیه شده بودند، آنالیز ایمنوفنوتایپی انجام شد. حد نصاب مثبت تلقی نمودن یک مارکر ۲۰٪ در نظر گرفته شد. نتایج ایمنوفنوتایپینگ مریض در جدول ۲ خلاصه شده است.

در آنالیز سیتوژنتیک که در آزمایشگاه ژنتیک دکتر کریمی نژاد تهران انجام شده بود کاربوتیپ نرمال (46XY) گزارش شده بود. در هنگام جمع‌آوری داده‌ها برای طرح تحقیقاتی مؤلف که در بخش فلوسیتومتری سازمان انتقال خون ایران تحت عنوان بررسی ارزش تشخیصی CD117 در افتراق لوسمی‌های حاد میلوئیدی پیشنهادی EGIL در تعریف لوسمی حاد دو فنوتیپی بوده است. بنابراین تشخیص BAL برای مریض داده شد (جدول ۲ و ۱) (۲، ۸، ۱۱، ۱۲).

در پیگیری‌های به عمل آمده، مریض با رژیم شیمی درمانی AML، درمان و به پس رفت بالینی رسیده بود. متأسفانه ۵ ماه بعد از شروع درمان به دلیل عود بیماری مریض فوت نمود.

اندام تحتانی، پتشی، پورپورا و کبودی، بدون سابقه ضربه مشخص، و عدم ارگانومگالی دیده می‌شود. نتایج اولیه CBC مریض نشاندهنده آنمی نورموکرومیک نورموسیتیک (Hb: 9.2 gr/dl)، اندکس‌های RBC طبیعی، لکوسیتوز شدید (WBC: 189,000 / μ l) و ترومبوسیتوپنی نسبتاً شدید (Plt C: 32,000) بود. در شمارش افتراقی اولیه، نوتروفیل ۲۵٪، لنفوسیت ۳۵٪، منوسیت ۲٪، و بلاست ۳۸٪ گزارش شده بود. نتایج آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان مریض که در شهرستان انجام شده بود بیانگر هیپرسلولاریته مغز استخوان با ارتشاح ۸۲٪ بلاست بود. رنگ‌آمیزی‌های سیتوشیمی میلوپراکسیداز، سودان بلاک B، استراز غیراختصاصی و پرئودیک اسید شیف همگی منفی بودند. مریض با تشخیص اولیه AML به تهران مراجعه می‌کند.

نمونه خون محیطی و آسپیره مغز استخوان مریض از بیمارستان شهدای تجریش به بخش فلوسیتومتری سازمان انتقال خون ایران ارسال گردید. اسمیرهای خون محیطی و مغز استخوان وی با رنگ رایت رنگ‌آمیزی شدند. بلاستها نسبتاً بزرگ، حدود ۱۸-۲۲ میکرون قطر، دارای نسبت هسته به سیتوپلاسم بالا و غالباً فاقد گرانول بودند. نتایج CBC، دیف و میلوگرام تقریباً نزدیک به

جدول ۱: سیستم امتیاز بندی تعریف BAL^a بر اساس EGIL

Points ^b	B lineage	T lineage	Myeloid lineage
2	CD79a (mb-1) cyt IgM cyt CD22	CD3 (cyt/m) anti-TCR α/β anti-TCR γ/δ	anti-MPO (anti-lysozyme) ^c
1	CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD117 CD13 CD33 CD _w 65
0.5	TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64

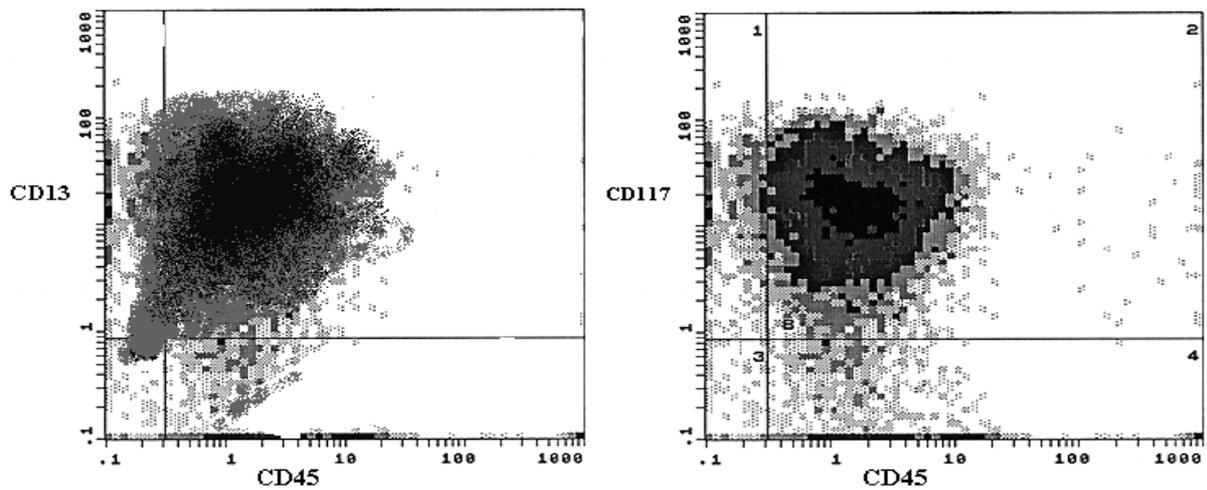
^a BAL is defined when scores are over 2 for the myeloid and one of the lymphoid lineages.

^b Each omarker scores the correspondent point.

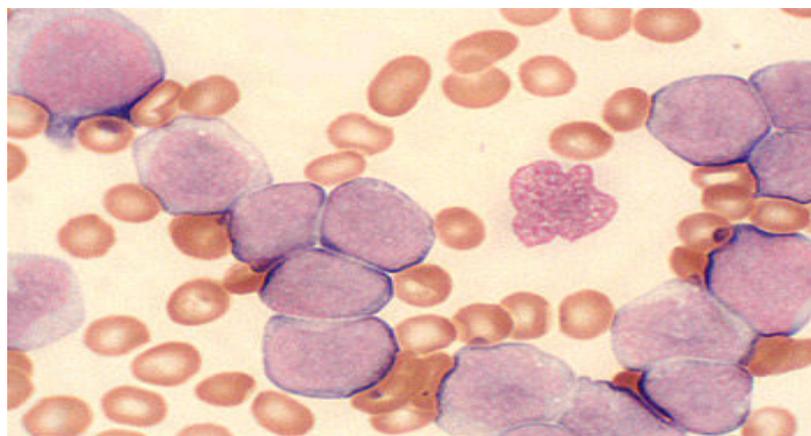
^c Specificity being assessed.

جدول ۲: مارکرهای عرضه شده بر روی بلاستهای مریض که بصورت ضخیم نمایش داده شده‌اند. مارکرهای عرضه نشده بصورت ایتالیک دیده می‌شوند.

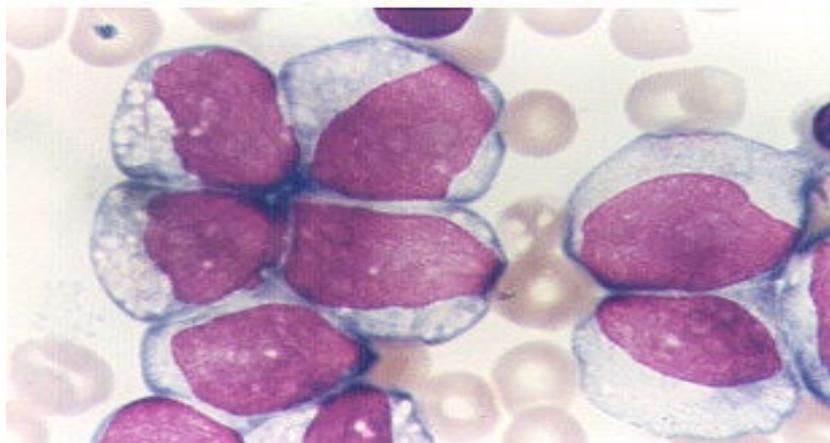
Points ^b	B lineage	T lineage	Myeloid lineage
2	CD79a (mb-1) <i>cyt IgM</i> <i>cyt CD22</i>	<i>CD3 (cyt/m)</i> <i>anti-TCRα/β</i> <i>anti-TCRγ/δ</i>	<i>anti-MPO</i> <i>(anti-lysozyme)^c</i>
21	<i>CD19</i> <i>CD10</i> <i>CD20</i>	<i>CD2</i> <i>CD5</i> <i>CD8</i> <i>CD10</i>	<i>CD117</i> <i>CD13</i> <i>CD33</i> <i>CD_w65</i>
0.5	<i>TdT</i> <i>CD24</i>	<i>TdT</i> <i>CD7</i> <i>CD1a</i>	<i>CD14</i> <i>CD15</i> <i>CD64</i>
	محاسبه امتیازهای هر رده	۲/۵	۱
			۲/۵



تصاویری از آنالیز فلوسیتومتریک با فلوسیتومتر مدل Coulter Epics profile II



رنگ آمیزی سیتوشیمی MPO بلاستهای مغز استخوان مریض



اسمیر مغز استخوان رنگ آمیزی شده با رنگ رایت

بحث

مرتبط با این نوع لوسمی باشد شناخته نشده است (۲۲). با این وجود باید گفت که اختلالات ساختمانی کروموزم‌ها شایع بوده و شیوع بالای کروموزم فیلادلفیا (11q23;q34;q11)(9;22)t و درگیری کروموزم ۱۱، (11q23) شایع هستند. همچنین ممکن است کروموزم فیلادلفیا دارای کاریوتیپ مخلوط باشد. وجود این اختلالات کروموزومی حاکی از پیش‌آگهی نامطلوب است (۲،۳،۲۲). در این مطالعه آنالیز کروموزومی کاریوتیپ نرمال را نشان داد.

خصوصیات ایمنوفنوتیپی مطرح‌کننده تشخیص BAL بود. تشخیص BAL باید مطابق معیارهای پیشنهادی EGIL باشد. در سیستم امتیازبندی پیشنهاد شده بوسیله EGIL، درجه اختصاصیت آنتی‌ژنهای میلوئیدی و لنفوئیدی عرضه شده بوسیله بلاستهای لوسمیک، در نظر گرفته شده و براساس آن به هر مارکر امتیازی (۲، ۱ یا ۰/۵) تعلق گرفته است (۶). اعتقاد بر این است که CD79a سیتوپلاسمیک برای رده B بسیار اختصاصی است. به گونه‌ای که بعضی از

لوسمی‌های حاد دارای مشخصه‌های ایمنوفنوتیپی بیش از یک رده سلولی، در طبقه‌بندی سابق WHO تحت عنوان لوسمی‌های حاد با رده مبهم acute leukemia of ambiguous lineage طبقه‌بندی شده‌اند (۲،۳). یعنی رده درگیر در روند بدخیمی به وضوح روشن نیست و نمی‌توان آنرا به یکی از رده‌های AML یا ALL نسبت داد. یک زیر نوع از این لوسمی‌ها بوسیله بلاستهایی که بطور همزمان آنتی‌ژنهای اختصاصی میلوئیدی و لنفوئیدی B یا T را عرضه می‌کنند، مشخص می‌شوند. این گروه لوسمی حاد دو فنوتیپی BAL نامیده می‌شوند (۲،۳،۱۲،۱۶). این زیر نوع، یک لوسمی حاد غیر شایع است، که حدود ۱-۳٪ موارد لوسمی‌های حاد را تشکیل می‌دهد. مطالعات اخیر از درگیری استم سل چند قوه‌ای با دارا بودن عرضه مشخصه‌های ایمنوفنوتیپی چند رده سلولی حمایت می‌کنند (۲،۳،۲۴). به دلیل اینکه بلاستها دارای ظاهر متغیر هستند، مورفولوژی در تشخیص آنها نمی‌تواند کمک‌کننده باشد. هیچ اختلال کروموزومی مشخصی که

پس مواردی از لوسمی‌های حاد که بطور همزمان آنتی‌ژنهای اختصاصی رده میلوئیدی را با آنتی‌ژنهای اختصاصی یکی از رده‌های لنفوئیدی B یا T عرضه کرده و واجد معیارهای EGIL باشند باید لوسمی حاد دو فنوتیپی (BAL) گزارش شوند. هر چند اهمیت بیولوژیک و بالینی شناسائی چنین مواردی هنوز زیاد مشخص نیست، اما تشخیص و گزارش آنها می‌تواند در دستیابی به شناسائی ماهیت بیولوژیک این بدخیمی‌ها کمک کرده و منجر به اتخاذ یک روش درمانی اختصاصی و بهبود پروگنوز گردد.

محققین پیشنهاد نموده‌اند که مثبت شدن آن برای تشخیص B-lineage ALL ضروری است (۱۵،۲۴،۲۵). در این مطالعه چندین آنتی‌ژن لنفوئیدی B : TdT, CD22, CD79a و آنتی‌ژنهای میلوئیدی CD13, CD15, CD117 مثبت بودند. این الگوی عرضه آنتی‌ژنی مبین هیبرید بودن منشأ این نوع لوسمی است. نکته مهم این است که همه این آنتی‌ژنها بر روی همان جمعیت بلاستی عرضه شدند. ماهیت استم سل بودن این لوسمی بوسیله حضور مارکرهای مرتبط با سلولهای پیش ساز مثل CD34 و HLA-DR مشخص گردید. بر اساس سیستم امتیازبندی EGIL شکی در BAL بودن لوسمی باقی نماند.

References

1. Bennett JM, Catav osky D, Danel M.T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, and et al. Proposals for the classification of acute leukemias, French-Amrican-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976; 33: 451-462.
2. Matutes E, Morilla R, Farahet N, Carbonell F, Swansbury J, Dyer M,nd et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. Haematologica 1997; 82: 64-66
3. Sulak LE, Clare CN, Morale BA, Hansen KL, Montiel MM. Biphenotypic acute leukemia in adults. Am J Clin Pathol 1990; 94: 54-58.
4. Brunning RD, Matutes E, Borowitz MJ. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Vardiman JW, ed. Pathology and genetics of tumors of the haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC press; 2001: p. 106-7.
5. Buccheri V, Mihalijevec B, Mateutes E, Dyer MJ, Mason DY, Catovsky D. Mb-1: a new marker for B-lineage lymphoblastic leukemia. Blood 1993; 82: 853-857.
6. Bene MC, Castolid G, Knapp W, Ludwing WD, Mateus E, Orfao A, and 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.
7. Killick S, Matutes E, Powles RL, Hamblin M, Swansbury J, Treleaven J, and et al. Outcome of biphenotypic acute leukemia. Haematologica 1999; 84: 699-706.
8. Legrand O, Perrot JY, Simonin G, Baudard M, Cadiou M, Blanc C, and et al. Adult biphenotypic acute leukemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavourable cytogenetics and P-glycoprotein over-expression. Brit J Haematol 1998; 100: 147-155.
9. Drexler HG, Thiel E, Ludwing W-D. Acute myeloid leukemias expressing lymphoid associated antigens: diagnostic incidence. Leukemia 1993; 7: 489-498.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton AG, Gralnick HR, et al. Proposals for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia. Br J Haematol 1991; 78: 325-329.
11. Hanson CA, Abaza M. Sheldson S, Ross CW, Schnitzer B, LM. Acute biphenotypic leukemia: immunophenotypic and cytogenetic analysis. Br J Haematol 1993; 84: 49-55.
12. Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO, Castolid G, Knapp W, Lanza F, and et al. The value of c-kit in the diagnosis of bipnphenotypic acute leukemia. European group for the immunological classification of leukemias (EGIL). Leukemia. 1998; 12(12): 203-39.

13. Buccheri V, Matutes E, Dyer MJ, Catovsky D. Lineage commitment in biphenotypic acute leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 919-27.
14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton AG, Gralnick HR, et al. Criteria for diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7): a report from the French American British Cooperative Group. Proposals for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1991; 78: 325-329.
15. Lai R, Juco J, Lee SF, Nahiriak S, Etches WS. Flow cytometric detection of CD79a expression in T-cell acute lymphoblastic leukemias. *Am J Clin Pathol.* 2000; 113: 823-30.
16. Campana D, Behm FG. Immunophenotyping of Leukemia. *J Immunol Methods* 2000; 243: 59-75.
17. Bene MC, Bernier M, Castolid G, Faure GC, Knapp W, Ludwig WD, and et al. Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. *Haematologica* 1999; 84(11): 1024-34.
18. Bene MC, Bernier M, Casasnovas RO, Castolid G, Knapp W, Lanza F, and et al. The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL). *Blood* 1998; 92(2): 596-9.
19. Janossy G, Coustan-Smith E, Campana D. The reliability of cytoplasmic CD3 and CD22 antigen expression in the immunodiagnosis of acute leukemia: a study of 500 cases. *Leukemia* 1989; 3: 170-181.
20. Saxena A, Sheridan DP, Card RT, McPeck AM, Mewdell CC, Skinnider LF. Biologic and clinical significance of CD7 expression in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998; 58: 278-284.
21. Khalidi HS, Medeiros LJ, Chang KL, Brynes RK, Slovak ML, Arber DA. The immunophenotype of adult acute myeloid leukemia: high frequency of lymphoid antigen expression and comparison of immunophenotype, French- American- British classification, and karyotypic abnormalities. *Am J Clin Pathol.* 1998; 109: 211-220
22. Carbonell F, Swansbury J, Min T, Matutes E, Farahat N, Buccheri V, and et al. Cytogenetic findings in acute biphenotypic leukaemia. *Leukemia* 1996; 10: 1283-7.
23. Zucchini A, Fattori PP, Lanza F, Ferrari L, Bagli L, Imola M, and et al. Biphenotypic acute leukemia. *J Biol Regul Homeost Agents* 2004; 18: 387-91.
24. Frater JL, Nabeel RY, LoAnn CP, Martin ST, Charles LG. Biphenotypic acute myeloid leukemia with coexpression of CD79a and markers of myeloid lineage. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 356-9.
25. Carbonell F, Swansbury J, Min T, Matutes E, Farahat N, Buccheri V, and et al. Karyotypic findings in biphenotypic acute leukemia. *Br J Haematol* 1995; 89 (suppl.1): 57-58.