

급성 림프구성 백혈병 소아에서 골수세포의 세포면역표현형 분석

황현용¹, 김미향¹, 홍유라², 박재선²

고신대학교 의과대학 진단검사의학과학교실¹, 소아과학교실²

Immunophenotypic analysis of Bone Marrow Cells in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Hyun Yong Hwang¹, Mi Hyang Kim¹, Yoo Rha Hong², Jae Sun Park²

Department of Laboratory Medicine¹, and Pediatric², Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background Immunophenotypic analysis of leukemic cells can be used to define specific subgroups of leukemia with different prognoses and, thereby, indicate appropriate treatment for individual cases. In this study, we analysed the immunophenotype of leukemic cells in a group of children diagnosed as acute lymphoblastic leukemia in order to assess the frequency of the different immunologic subtypes. **Methods** From October 1992 to January 1999, 18 patients were enrolled in this study. Conventional immunological markers were used, either associated to or specific for B, T, or myelo-monocytic cell populations. **Results** Among 18 acute lymphoblastic leukemia (ALL), the most predominant immunophenotype was T cell ALL (n=8) followed by early pre-B (n=6), pre-B (n=2) and B cell (n=2). CD10 (CALLA) positive ALL was found in 7 of 17 children, and were not different from CD10 negative ALL in terms of complication and survival. Eight of 12 acute lymphocytic leukemia patients, who were checked for terminal deoxynucleotidyl transferase (Tdt), were Tdt positive, whereas both of two patients with B cell ALL showed least reactivity. Tumor lysis syndrome was developed only in patients with T cell ALL (3/8). **Conclusion** T cell ALL was the most frequent immunophenotype and was occurred predominantly in male sex and older age. Although the number of the patients studied was small, there was no significant difference in survival rates between T cell leukemia and B lineage leukemia. Ongoing studies with large group of patients over longer periods need to be done to explore any difference in biological behavior and prognosis among the subgroups of ALL.

Key words : ALL, Immunophenotype, Children

서론

1970년대 초, 양의 적혈구와 림프구 표면항체 검색으로 백혈병세포를 T cell과 B cell로 구분할 수 있었고, 1980년대 초, CD10 항체 개발로 B cell ALL은 과거 null cell-A

LL로 불렸던 early B cell precursor ALL(CD10 음성), common ALL (CD10 양성), pre B ALL (cytoplasmic μ 양성), mature B ALL (surface immunoglobulin 양성)로 구분할 수 있게 되었다.¹⁾ 그러나, 연구자마다 조금씩 다른 명명법을 사용하고 있어 이런 분류가 완전히 통일되어 있는 것은 아니다.

T cell ALL은 남아에 호발하고 흉선 및 종격동 종대가 특징이며 치료반응이 비교적 불량하다고 알려져 있으며,²⁾ B cell ALL은 거의가 염색체전좌를 동반하고 아세

교신저자 : 박 재 선

주소: 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 소아과학교실
TEL. 051-990-6230 FAX. 051-990-3005
E-mail: pjs@ns.kosinmed.or.kr

포의 증식속도가 빠르며 치료반응이 가장 불량하다고 알려져 있는데, 소아 ALL에서 빈도는 낮다고 한다. 미국의 Pediatric Oncology Group의 항암화학요법에선 B cell ALL치료는 B cell 림프종의 치료 protocol과 동일하다. Pre-B ALL은 세포질내 항체를 가지는 점이 early pre-B ALL과 다르며 치료 반응은 early pre-B ALL보다 떨어진다고 한다.³⁾

미국에서 보고된 소아 ALL의 4 major phenotype의 빈도는, early pre-B cell 67%, pre-B cell 18%, B cell 1%, T cell 14% 정도로 알려져 있다. Pre-B cell ALL의 약 90%는 CD10 양성이다²⁾. 그러나, T cell ALL의 1/4 정도에서도 CD10 항원을 가지고 있으므로 CD10 항원이 B 계열 백혈병 세포에만 표현되는 것은 아니다.²⁾ early pre-B 아형은 일반적으로 CD10 음성이지만, 양성이라도 세포질 내 면역글로불린, 세포표면 면역글로불린이 모두 음성인 경우 early pre-B ALL로 분류할 수 있다.

백혈병 또는 림프종을 이루는 암세포는 조혈모세포의 성숙과정 중 어느 단계에서 성숙장애를 일으켜 전단계의 세포가 무한정으로 증가된다. 저자는 이들 세포들이 나타내는 각종 면역 표현 항원들을 이용하여 어느 성숙 단계의 세포에서 발생된 암인지 분류를 시도해 보고 이들의 임상적 특징과 치료 반응 및 예후 등을 비교해 보고자 한다.

방 법

1992년부터 1999년까지 고신대학교 복음병원 소아과에서 급성 림프구성 백혈병으로 진단된 환자 중 면역표현형 검사를 시행하고 병력지 분석이 가능했던 18명을 대상으로 하였다. 단핵세포 항체는 골수혈액 또는 말초혈액의 도말표본을 보고 lineage를 예측하여 T-cell계열은 CD2, CD3, CD5, CD7을, B-cell 계열은 CD10, CD19, CD20, CD22, cytoplasmic μ , surface immunoglobulin을, 비 lymphocyte 계열은 CD13, CD14, CD33을, 기타 HLA-DR, CD34, Tdt에서 선택하였다. 세포 면역표지자 항체를 골수세포와 반응시켜 반응 정도를 유세포 분석기(flow cytometry)로 측정하였다. 양성의 기준은 골수 세포에 결합하는 세포 면역표지자 항체의 비율이 20% 이상일 때 (Tdt는 10% 이상)로 하였으며, 각각의 양성반응 세

포들의 조합에 따라 다시 early pre-B cell, pre-B cell, B cell, T cell로 구분하였다. CD10, CD19, CD20, CD22가 양성인 B-cell 계열에서 cytoplasmic μ , surface immunoglobulin이 모두 음성일 경우, early pre-B로, cytoplasmic μ 만 양성인 경우 pre-B로, surface immunoglobulin만 양성인 경우 B-cell로 분류하였다. 이에 따라 각각의 아형 빈도를 조사하였고 각 군의 특징적 임상소견, 검사소견, 치료반응 및 생존율의 차이를 후향적으로 분석하였다. B cell 계열 백혈병 군과 T cell 백혈병 군 및 CD10 양성 군과 CD10 음성 군에서 성, 연령, 진단시 백혈구 수, 생존, 및 FAB 형태에서 차이를 알아보기 위해 통계적 분석방법으로 Mann-Whitney test, T-test, 및 Kaplan-Meier method를 이용하였다.

결 과

1. ALL의 면역 표현형에 따른 분류

ALL의 면역 표현형에 따른 분류는 T cell 8명, early pre-B cell 6명, pre-B cell 2명 그리고 B cell 2명이었다 (table 1).

2. T cell 백혈병의 임상적 특징

T cell 백혈병은 총 8 예로서 남아에서 호발하였고 (6/8), 흉부 종격동 림프절 종대의 동반 빈도가 높았고 (5/8), 진단시 말초혈액 백혈구 수가 $200,000/\mu\text{l}$ 이상이 2명이었으며, 이 중 CD34의 반응이 16.6%로 음성이었으나 상대적으로 높았던 1예에서만 말초 혈액 백혈구 수가 $3000/\mu\text{l}$ 으로 낮았다(table 1).

3. Early pre-B 와 pre-B 백혈병의 임상적 특징

Early pre-B 와 pre-B의 초기 백혈구 수는 8예 중 7예는 $760/\mu\text{l}$ - $37,000/\mu\text{l}$ 의 범위 내에 있었으며, 1예만 $215,000/\mu\text{l}$ 이었다. 초기 백혈구 수가 $215,000/\mu\text{l}$ 으로 높았던 환아는 진단 19.5 개월에 재발하여 사망하였으며, CD34과 CD10 모두 양성이었다. Early pre-B cell 백혈병 2예에서 복부 종괴와 종격동 림프절 종대가 각각 관찰되었으며, 아형별 남녀비는 early pre-B 와 pre-B에서 50 대 50으로 동일하였다(table 1).

급성 림프구성 백혈병 소아에서 골수세포의 세포면역표현형 분석

Table 1. Classification, Immunophenotype and Clinical Manifestation in the Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

Case	Type	Initial				Chromosome	Associated symptoms	FAB type	Survival	Markers																	
		Age	Sex	blast (%)	PB BM					CD2	CD3	CD4	CD5	CD7	CD8	CD10	CD19	CD20	CD22	Cyto μ	Slg	CD13	CD14	CD33	CD34	HLA-DR	Tdt
1	EPB*	8	F	0	90.7	46,XX[2]/46,XX dup(1)(q12-21;q31-32), del(12)(p2)(2)		L2	10mo+	10.8				2		19	88.3	52				0.7		0.4		80.1	PP
2	EPB	15	M	56	95	46,XY		L1	37.4mo+	42	3.9		27	5.4		85.9	78	54.5	43.9	10.6	15.3	2.9	0.8	1.4	0.8	95.2	13.2
3	EPB	13	F	92	95	t(9;22)		L2	19.5mo	5.8		3.7		25.9	42.5							9.4	1.5	2.6	64.5	83.3	
4	EPB	1	F	37	73.5		RUQ mass	L2	68.8mo+	6.6	6	2.6	1.2	5.2	4.2	2.8	85.6	4.3	2.3		3.6	5.9	0.8	2.8	1.4	45.6	13.8
5	EPB	4	M	3	66.7			L1	2.9mo+	4.3	4.9		3.6	3.3	1.6	87.9	65.1			0.7	0.5	0.9		0.1	30.1	80.5	P
6	EPB	9	M	72	94.2	Culture fail	Mediastinal mass	L2	42.8mo+	5.2	4.7					0.2	0.6	0.5				2	0.6	14.6	34.6	3.9	
7	PB†	4	M	8	72.6	Culture fail		L1	20.8mo+	2.8			5.8		73.5	38.3					0.6	0.5	0.1				N#
8	PB	7	F	74	98.6	Culture fail		L1	66.8mo+							95	96									96	
9	B†	11	F	69	97.1	46,XX		L1	45.8mo+	1			6.8	6.7		0.7	27.9	2.4	0.8		39.1	4.3	7.4	3.7		38.5	1.2
10	B	17	M	94	87.5	46,XY		L2	16.7mo+	2.3	3.4			2.3		9	57.6	0.6		18.1	45.2	0.1		0.1	82.5	79.8	0.6
11	T§	14	F	59	90		TLS mediastinal mass	L1	2days	80.1	30	59.5	72.9	64.6	69.2	1.4	1.2	1.4	1.6			17.7	46	10.5	2	13.5	
12	T	15	M	96	86.9		TLS mediastinal mass	L1	25mo+	94.3	49.2	3.4	85.9	91	41	1.3	0.5	0.5	0.5	12	3.9	9.4		1.9	2.9	1.6	22.5
13	T	11	M	0	56		mediastinal mass	L2	29.3mo+	31.2	60.7		8.7	66	12.2	12.5	17.1	13.5	9.7			10.8	2.5	7.2	0.3	71.3	12.2
14	T	14	M	0	60			L2	13mo+		3.4			70.1		18.6	1					4.6		0.9		0.2	P
15	T	8	M	0			mediastinal mass		43.4mo+	21.8	20.9		21.2	17.5		20	22	14.8	3.9							27.5	8.2
16	T	16	F	37	55			L1	69mo+	37			28.5	41.7		20.6	20				21.8				16.6	18.9	
17	T	13	M	97	95		TLS mediastinal mass	L1	28mo+	77.4	59.6		51.6	20.4		0.2	0.8	2.8		8.4	5.8	8.4	3.9	11.9	2	7.2	17.2
18	T	3	M	100	95	Culture fail	mediastinal mass	L2	69mo+	93			95														

* : early Pre B cell ALL, † : pre B cell ALL, ‡ : B cell ALL, § : T cell, || : tumor lysis syndrome, P : positive in gross examination. # : negative in gross examination

4. CD10 양성과 음성에 따른 환자군의 비교

CD10 양성 환자는 총 17명의 ALL 환자 중 7명이었으며, 음성인 환자는 10명이었다. 초기 말초혈액 백혈구 수는 CD10 양성 환자 평균이 $34,070/\mu\text{l}$ ($760-215,000/\mu\text{l}$)로, 음성 환자 평균 $68,511/\mu\text{l}$ ($970-430,800/\mu\text{l}$)보다 낮았으나 유의하지 않았다($p>0.05$). FAB 형태학적 분류에서 CD10 양성 환자에서는 L1 type 4명, L2 type 1명이었고, 음성 환자에서는 L1 type 4명, L2 type 6명으로 L2 type이 더 많았다. CD10 양성 환자와 음성 환자에서 각각 1명이

사망하여 87.5%와 88.9%의 생존율을 나타내었다. 골수세포형 과산화효소(myeloperoxidase) 염색상 음성이고 PAS 염색에서 아주 약한 양성을 보였던 한 환자에서 CD34를 제외한 모든 세포 면역표지자가 음성으로 확인되어 미분화세포성백혈병(undifferentiated leukemia) 또는 무표지세포 백혈병(null cell leukemia)으로 확인할 수 있었다 (table 1).

5. 아형별 중앙 용해 증후군과 생존율

급성 림프구성 백혈병 환자들 중 T cell과 B cell 계열 및 CD10 양성과 음성 집단으로 나누어 종양 용해 증후군(tumor lysis syndrome)의 빈도와 생존율을 비교하였을 때 의미 있는 차이는 없었다($p>0.05$)(table 1,2).

Table 2. Analysis of Survival According to the Prognostic Factors

Factors	Criteria	Cases	Survival (%)	P*
Age	2-9 yr	7	7 (100)	0.26
	1, ≥ 10 yr	11	9 (81.8)	
Sex	M	11	11 (100)	0.07
	F	7	5 (71.4)	
WBC	$\leq 20,000/\text{mm}^3$	9	9 (100)	0.17
	$>20,000/\text{mm}^3$	9	7 (77.8)	
Hb	$\leq 8.75\text{g/dL}$	9	8 (88.9)	0.96
	$>8.75\text{g/dL}$	9	8 (88.9)	
CD10	$<20\%$	10	9 (90.0)	0.50
	$\geq 20\%$	7	6 (85.7)	
CD19	$<20\%$	8	7 (87.5)	0.87
	$\geq 20\%$	9	8 (88.9)	
HLA-DR	$<20\%$	7	6 (85.7)	0.88
	$\geq 20\%$	9	8 (88.9)	
Leukemic cell lineage	T	8	7 (87.5)	0.89
	B	10	9 (90.0)	

* : log rank test

6. 염색체 검사 결과

염색체 검사는 세포 배양으로 염색체 관찰이 가능하였던 5예 중 2예에서만 비정상 소견이 관찰되었다. 46,XX[2]/46,XX dup(1)(q12-21;q31-32), del(12)(p²)[2]의 이상을 보였던 환아는 early pre-B로 분류되었고 Philadelphia 염색체가 관찰된 환아의 면역표현형도 early pre-B였고 초기 백혈구 수는 $215,000/\mu\text{l}$ 이었다(table 1).

7. 아형별 생존율

T cell 백혈병 군과 B cell 계열 백혈병 군에서 생존율은

각각 87.50%, 90%로서 의미있는 차이는 없었다($p>0.05$)(fig 1).

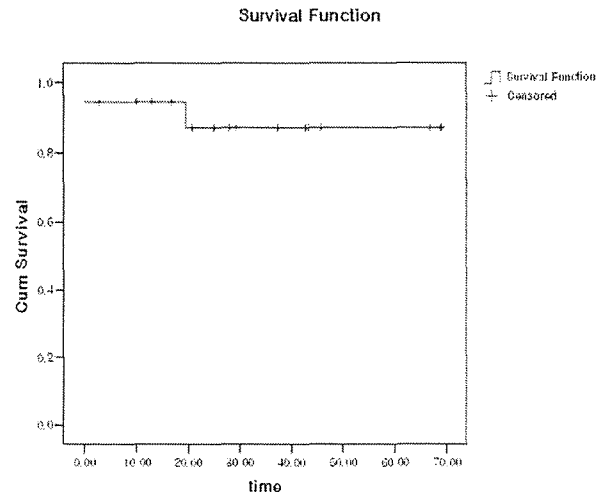


Fig 1. Kaplan-Meier plot of survival of the ALL patients.

고 찰

급성 림프구성 백혈병의 아형 분류에 면역표현형 분석은 필수적이라고 할 수 있다.¹⁾ 그러나 급성 골수성 백혈병의 경우, 적백혈병(erythroleukemia, M6), 거대핵모세포 백혈병(megakaryoblastic leukemia, M7)의 진단에는 도움이 되나, 급성 골수성 백혈병 중, M0-M3, M4, M5 형엔 크게 도움이 되지 않는다.^{1,4)} 영국의 The Medical Research Council UKALLXI 연구(1990-1996)에서는 1세와 18세 사이의 소아 급성 림프구성 백혈병 환자 중, mature B cell type을 제외한 2,090명에게 똑같은 치료를 시행해 면역표현형에 따른 예후를 비교해 보았다.⁵⁾ Immunophenotype 분석으로 분류해 보면 early pre-B ALL 또는 null ALL이 60예(3.1%), common ALL이 1,242예 (64.2%), pre-B가 252예 (13.0%), 'common' or pre-B가 172예 (8.9%), T cell이 207예 (10.7%)였다. 이 중 T cell 백혈병은 10세 이상에 많았고, 진단시 중추신경계 침범이 많았고 면역표지자 검사에서 대부분 stem cell marker라고 할 수 있는 CD34 음성이었다고 보고했다. 이들은 또 초기 말초혈액 백혈구 수가 많았고 French American British (FAB) 형태학적 분류상 L2 아형이 많았다고 한다. 만약 T cell 백혈

병에서 CD34 양성인 동반될 경우 백혈구 수가 낮았다고 하였다. 저자의 조사에서도 T cell 백혈병 8예 중 6명이 10세 이상이었으며, 이 중 CD34 표지자 검사가 시행된 5예 모두 CD34 음성이었다. 또한, 초기 백혈구 수도 $26,800/\mu\text{l}$ - $160,000/\mu\text{l}$ 사이에 분포되어, 비 T cell 백혈병 환아와 비교해서 높은 수치를 나타내었다. FAB에 의한 형태학적 분류는 기록이 빠진 1명을 제외한 6명에서 L1가 4명, L2가 3명이었다.

무표지세포 백혈병은 2세 이하나 10세 이상에서 많았고 CD13 과 CD33 양성인 빈도가 높았다고 한다. 저자의 경우에도 과산화효소 염색상 음성이고 PAS 염색상 아주 경미한 반응을 보였던 1예에서 세포면역표지자 검사에서도 CD34를 제외한 모든 항원이 음성이어서, 면역표현형 분류상 early pre-B에 포함시켰으나 더 세분화한다면 무표지세포 백혈병으로 볼 수 있었다. 이 환자의 경우, 진단 당시 나이가 9세이었으며 myeloid marker인 CD13과 CD33은 각각 2%와 13.6%였고, lymphoid marker인 CD10, CD19는 각각 0.2, 0.6%로서 세포 면역표현형 검사가 진단에 도움을 주었다.

CD10 양성 백혈병은 진단시 말초혈액 백혈구 수가 낮고, 어린 나이이며, FAB L1형 이 많았다고 한다. 5년 무질병 생존율(disease free survival, DFS)은 64%로서 CD10 음성 백혈병의 56%에 비해 의미있는 차이를 보였으나 백혈구 수, 나이, 성을 고려하면 독립적 예후인자가 되지 못된다고 한다. Rivera-Luna 등의 보고에서도 ALL 환자군은 CD10 양성 군과 음성 군으로 나누어 생존율을 비교시 의미있는 차이가 없었다고 한다.⁶⁾ 저자의 조사에서도 CD10 양성 환자 군에서 진단시 음성인 환자보다 백혈구 수가 낮았으며, 진단시 연령도 9.4세로 CD10 음성인 환자군의 평균 나이인 11.7세 보다 어리나 유의한 차이는 아니었다. FAB 분류에서도 CD10 양성인 환자에서 L1형이 2배 이상 많이 관찰되어 Hann 등³⁾의 보고와 일치하였다.

Hann 등은 세포질 내 면역글로불린을 가진 pre-B cell 백혈병은 임상적으로나 검사 소견상 별다른 특징을 보이지 않았다고 한다. 진단 후 5년째의 무질병생존율(disease free survival, DFS)을 보면 early pre-B (null cell 포함)의 경우 58%, common 혹은 pre-B 백혈병은 65%, T cell 백혈병은 52%이었다. 그러나 백혈구 수, 나이, 성을 고려하면

면역표현형 역시 독립적인 예후 인자가 아니었다. CD13, CD33 양성도 예후인자로서의 의미는 없었다.

ALL 환자에서 염색체 이상은 Petkovic 등⁷⁾은 63.6%의 빈도로 보고하면서 특정 면역표현형에 따른 구조적 이상은 발견되지 않았다고 하였다. 저자의 경우, 골수세포가 배양되어 염색체를 관찰할 수 있었던 B 세포계열 백혈병 5예 중 2예에서 1번 염색체 장완의 중복 (dup(1)(q12-21;q31-32)) 및 12번 염색체의 결손(del(12)(p?))과 9번 염색체와 22번 염색체 사이의 전좌(t(9;22))가 각각 발견되었으나, T cell의 경우 제대로 검사가 이루어지지 못했다. 또 Coustan-Smith 등⁸⁾은 백혈병 환자에서 6주간의 관해도입 치료 후 정상 골수세포에는 없지만 백혈병 세포에서만 관찰되는 백혈병 연관 면역표지자들(CD3, cytoplasmic IgM, CD13, CD33, CD65, CD21, CD56)의 검색으로 백혈병 잔존 군에서 평균 0.1% (0.01-19% 범위)의 백혈병 세포를 발견하였다고 하였다. Griesinger 등⁹⁾은 ALL 환자의 골수를 2번 검사해 leukaemia-associated immunophenotype이 1% 이상 발견될 때 대부분 재발을 보였다고 하는 바, 면역표현형 검사는 백혈병의 미세 잔존세포의 확인에도 도움을 줄 수 있다고 생각된다.

저자들의 연구와 선행 연구들의 결과를 볼 때, 백혈병 세포의 면역표지자 검사는 기존 염색법에 의한 형태학적 진단을 보완하여 성숙단계에 따른 백혈병의 아형 분류를 가능하게 하였다. 저자의 경우 급성 림프구성 백혈병에 있어 일반적으로 보고된 빈도와 달리 T cell 백혈병이 다수를 차지하였는데 이는 환자 수가 적은 이유로 생각된다. 다른 보고들과 마찬가지로 T cell 백혈병은 나이, 백혈구 수 등에서 사춘기 남아에 빈발하고 사망률도 많았으나 비 T cell 백혈병과 비교해 통계학적으로 유의한 차이는 아니었다.

향후, 면역표지자에 따른 아형별 임상 특징과 치료 합병증, 예후의 차이점을 알기 위해서는 더 많은 수의 환아들을 대상으로 보다 장기간에 걸쳐 조사되어야 할 것으로 생각된다.

결론

급성 림프구성 백혈병 18 예의 면역 표현형에 따른 아형 분류에서 early pre-B, pre-B, B, T 백혈병은 각각 6예,

2예, 2예, 8예로서 T cell 아형의 빈도가 가장 높았다. T cell은 진단 초기에 많은 말초혈액 백혈구 수를 가지고, 남아에 호발하며, 종격동 림프절 종대와 중앙 융해 증후군을 흔히 동반하였으나 비 T cell 백혈병과 비교해 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. B cell과 T cell 환자의 생존율도 유의한 차이가 없었다. 향후 백혈병 세포의 면역표현형에 따른 주된 임상 형태와 예후를 알기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 보다 장기적인 추적관찰이 요망된다고 생각된다.

참고문헌

1. Matutes E : Contribution of immunophenotype in the diagnosis and classification of haemopoietic malignancies. *J Clin Pathol*. 48(3): 194-7, 1995
2. Arber DA, Weiss LM. CD10 : A review. *Appl Immunohistochem*. 5 (3):125- 40, 1997
3. Crist WM, Grosse CE, Pullen J : Immunologic markers in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol*. 12(2): 105- 21, 1985
4. Liesner RJ, Goldstone AH : ABC of clinical haematology :The acute leukemia. *BMJ*. 314 (7082): 733-, 1997
5. Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FG : Analysis of the immunophenotype of children treated on the medical research council United Kingdom acute lymphoblastic leukemia trial XI (MRC UKALLXI). *Leukemia*. 12(8): 1249-55, 1998
6. Rivera-Luna R, Cardenas-Cardos R, Leal-Leal C, Navarro-Alegria I, Meza-Coria C, Gomez-Martinez R, Vega-Vega L : B-lineage acute lymphoblastic leukemia of childhood. An institutional experience. *Arch Med Res*. 28(2):233-9, 1997
7. Petkovic I, Josip K, Nakic M, Kastelan M : Cytogenetic, cytomorphologic, and immunologic analysis in 55 children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 88(1): 57-65, 1996
8. Coustan-Smith E, Behm FG, Sanchez J, Boyett JM, Hancock ML, Raimondi SC, Retl : Immunological detection of minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 351(9102): 550-4, 1998
9. Griesinger F, Piro-Noack M, Kaib N, Falk M, Renziehausen A, Troff C, Grove D, Schnittger S, Büchner T, Ritter J, Hiddemann W, Wörmann B : Leukaemia-associated immunophenotypes (LAIP) are observed in 90% of adult and childhood acute lymphoblastic leukaemia: detection in remission marrow predicts outcome. *Br J Haematol*. 105 (1):241-55, 1999