haemodynamics in newborn infants investigated by near infrared spectrophotometry[J]. Eur J Pediatr, 1997, 156(4): 305-310

[21] 吕安庆，陈文迪. 右美托咪定联合全麻下老年患者术后认知功能与脑氧代谢的关系[J].河北医科大学学报,2012, 33(3): 299-303
Lv An-qing, Chen Wen-di. Relations the cerebral oxygen metabolism and the cognitive function after combined dexmedetomidine anesthesia operation in elderly patients [J]. Journal of Hebei medical university, 2012, 33(3): 299-303

[22] Maria Wujtewicz1, Dariusz Maciejewski, Hanna Misiołek. Use of dexmedetomidine in the adult intensive care unit[J]. Anaesthesiology Intensive Therapy, 2013, 45(4): 235-240

[23] Oak Z. Chi, Christine Hunter, Xia Liu. et al. The Effects of Dexmedetomidine on Regional Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption During Severe Hemorrhagic Hypotension in Rats [J]. Anesth Analg, 2011, 113(2): 349-355

[24] 王准,边卫,寇党培,等. 右美托咪啶对体外循环心内直视手术患者脑氧代谢和糖代谢的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2011, 31(11): 1293-1297
Wang Huai, Bian Wei, Kou Dang-pei, et al. Effects of dexmedetomidine On cerebral oxygen and glucose metabolism in patients undergoing mitral valve replacement under cardiopulmonary bypass[J]. Chin J Anesthesiol, 2011, 31(11): 1293-1297

[25] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA. The Effects of Increasing Plasma Concentrations of Dexmedetomidine in Humans [J]. Anesthesiology, 2000, 93(2): 382-394

[26] 杨延超,朱俊超. 不同剂量右美托咪定对全麻患者镇静效果和血流动力学的影响[J].中国冶金工业医学杂志, 2013, 30(2): 202-205
Yang Yan-chao, Zhu Jun-chao. Effects of different doses of dexmedetomidine on the sedative efficacy and haemodynamics during general anesthesia [J]. Chinese Medical Journal of Metallurgical Industry, 2013, 30(2): 202-205

[27] Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K et al. Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2003, 15(4): 302-306

[28] 贾宝森,张宏.脑氧饱和度监测在临床的应用进展[J].武警医学, 2004, 15(10): 781-783
Jia Bao-sen, Zhang Hong. The progress about Monitoring of cerebral oxygen saturation in clinical application [J]. Medical Journal of the Chinese People's Armed Police Forces, 2004, 15(10): 781-783

[29] Jun IG, Shin WJ, Park YS, et al. Factors affecting intraoperative changes in regional cerebral oxygen saturation in patients undergoing liver transplantation[J]. Transplant Proc, 2013, 45(1): 245-250

（上接第 86 页）

[18] Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2000, 96(12): 3948-3952

[19] Kern W, Voskova D, Schoch C, et al. Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during completeremission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2004, 104 (10): 3078-3085

[20] Kern W, Haferlach T, Schoch C, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial[J]. Blood, 2003, 101(1): 64-70

[21] Gianfaldoni G, Mannelli F, Bencini S, et al. Peripheral blood blast clearance during induction therapy in acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2008, 111(3): 1746-1747

[22] Elliott MA, Litzow MR, Letendre LL, et al. Early peripheral blood blast clearance during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia predicts superior relapse-free survival [J]. Blood, 2007, 110 (13): 4172-4174

[23] Maurillo L, Buccisano F, Piciocchi A, et al. Minimal residual disease as biomarker for optimal biologic dosing of ARA-C in patients with acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol, 2015, 90(2): 125-131

[24] Köhnke T, Sauter D, Ringel K, et al. Early assessment of minimal residual disease in AML by flow cytometry during aplasia identifies patients at increased risk of relapse [J]. Leukemia, 2015, 29 (2): 377-386

[25] Walter RB. Should acute myeloid leukemia patients with actionable targets be offered investigational treatment after failing one cycle of standard induction therapy? [J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23 (2): 102-107

[26] Geoffrey L. Uy, Eric J. Duncavage, Gue Su Chang, et al. Dynamic Changes in the Clonal Structure of MDS and AML in Response to Epigenetic Therapy [J]. Leukemia, 2017, 31(4): 872-881

[27] Hartmut Döhner, Elihu Estey, David Grimwade, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017, 129(4): 424-447

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.01.017

流式细胞术动态监测微小残留病灶在急性髓系白血病中的意义 *

孙丽丽 李慧波 孔德胜 陈文佳 徐秉岐 李英花△

（哈尔滨医科大学附属第一医院 血液内科 黑龙江 哈尔滨 150001）

摘要 目的：探讨急性髓系白血病(AML)在治疗过程中应用多参数流式细胞术(MFC)动态微小残留病灶(MRD)的意义。**方法**：选择 2015 年 1 月至 2017 年 2 月在我院血液科收治的 60 例 AML 患者，在诱导治疗第 8 天，第 21 天，每次巩固治疗前 1 天，结束化疗随访过程中，检测骨髓形态学变化和应用 MFC 监测患者骨髓 MRD，并动态随访。定义未发现异常表型细胞(MRD<10^{-4})为阴性，其余为阳性。**结果**：平均随访时间为 11 个月(3 到 16 个月)，早期 MRD(诱导化疗第 8 天)阴性的患者占 58.33%，MRD 阳性的患者占 41.67%。MRD 阴性的患者在诱导治疗接受第 21 天 100%达到 CR，MRD 阳性的患者 80%达到 CR。第一次巩固治疗结束后，MRD 阴性的患者预后明显较 MRD 阳性的患者好。**结论**：动态监测 MRD 对预测 AML 患者对治疗的反应和预测复发有重要意义。

关键词：急性髓系白血病；微小残留病灶；流式细胞术；完全缓解；复发

中图分类号：R733.71 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273(2019)01-83-04

Flow Cytometry Dynamic Monitoring of Minimal Residual Lesions in Acute Myeloid Leukemia*

SUN Li-li, LI Hui-bo, KONG De-sheng, CHEN Wen-jia, XU Bing-qi, LI Ying-hua△

(First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Hematology, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the dynamically monitoring minimal residual disease (MRD) by multiparameter flow cytomety (MFC) in patients with acute myeloid leukemia (AML) after complete remission and its correlation with prognosis. **Methods:** From January 2015 to February 2017, 60 cases of patients with AML were regularly monitored for MRD in bone marrow by MFC and their bone marrow morphology was observed by light microscopy at the same time which continued to relapse or to follow-up deadline in the Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Haerbin Medical University. MRD <10^{-4} was defined as negative, otherwise, as negative. **Results:** Through average follow up for 11 months (3-61 months), the average MRD level of patients with CR was got. And the prognostic value of MRD level at different time points in AML patients after CR was analyzed and summarized. The results showed that maximum and minimum MRD levels of AML patients were % and 0.001%, respectively, the average was 0.99%. In most patients, MRD decreased gradually with treatment, and MRD increased and finally relapsed in 6 patients. **Conclusion:** Dynamic monitoring of MRD is important in predicting the response of AML patients to treatment and predicting recurrence.

Key words: Acute myeloid leukemia; Minimal residual disease; Flow cytometry; Complete remission; Relapse

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2019)01-83-04

前言

急性髓系白血病(Acute myeloid leukemia, AML)以骨髓，外周血或者其他组织内大量异常的髓系原始细胞浸润为特点。AML 对化疗的反应的异质性很大，达到完全缓解(Complete remisssion, CR)的比率为 50%到 80%[1]，不同的研究报道的复发的比例差别也很多大，从 10%到 95%[2,3]。监测微小残留病(Minimal residual disease, MRD)的一个重要原因就是监测复发的可能性或者评估复发的时间。多参数流式细胞术(Multiparameter flow cytomery, MFC）是依赖于细胞表面的抗原表达特点来标记不同谱系的造血干细胞的方法。AML 原始细胞的抗原表达与正常人的骨髓细胞表面的抗原表达是不同的。这种不同的免疫表型特点被称为白血病相关的免疫表型(Leukemia-associated immunophenotyp, LAIP)[4]。截止目前为止，应用 MFC 检测 LAIP 被认为有预测疾病复发的意义。然而，AML 患者从治疗的第 8 天开始至长期随访过程中连续动态检测 MRD 及意义的报道仍较少。本研究应用 MFC 对 60 例 AML 患者共 260 份骨髓样本进行 MRD 检测，探讨连续动态监测 MRD 的临床意义。

1 材料和方法

1.1 研究对象

* 基金项目：黑龙江省医学科学院基金项目(201708)；黑龙江省留学归国基金项目(LC07C22)；黑龙江省教育厅海外学人基金项目(1153h12)

△通讯作者：李英花，女，博士生导师，教授，主要研究方向：分子生物学，电话：13796025809，

E-mail: yinghualihmu@126.com; liyinghua1965@aliyun.com

（收稿日期：2018-03-23 接受日期：2018-04-18）

2015 年 1 月至 2017 年 2 月，在我院血液科经国际 MICM 标准[5]诊断并接受化疗的 AML 患者 60 例，其中 M3 型 AML 共 15 例，非 M3 型 AML 共 45 例。其中男性患者 33 例，女性患者 27 例，中位年龄 43 岁（17-72 岁），平均随访时间 11 个月（3-61 个月），其中 M0 为 3 例，M1 为 5 例，M2 为 20 例，M3 为 15 例，M4 为 8 例，M5 为 6 例，M6 为 3 例。疗效判断标准按照张之南[6]等主编的《血液病诊断及疗效标准》第三版。

1.2 材料和试剂

淋巴细胞分离液购自天津中国科学院血研所，改变细胞膜渗透性试剂盒（IntraPrep Permeabilization Reagent, IM2389）购自苏州基因有限公司。红细胞裂解液及全部单克隆抗体均购自 Sigma 公司。

1.3 MRD 检测

将标记不同荧光色素的单抗 20 μL 加入 100 μL 骨髓标本中，避光室温下反应 15 min 后，加入红细胞裂解液混匀，10 min 后上机检测。胞浆内抗原 MPO 取标本 2-5 mL，采用淋巴细胞分离液密度铁路离心获得单个核细胞，再按照说明书改变细胞膜渗透性，最后加入 MPO-FITC 单抗孵育 15 min 后上机检测。根据每名患者的初始免疫分型结果确定 LAIP 作为 MRD 检测的标志，于诱导缓解第 8 天，结束诱导或者巩固治疗的 3 周后，结束化疗的定期复查时抽取骨髓进行 MRD 检测，同时进行骨髓细胞形态学检测。

1.4 统计学处理

使用 SPSS19.0 软件，样本均数的比较采用 t 检验，采用 x^2 检验组间率的比较，$p<0.05$ 差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 早期检测 AML 患者的一般资料

此项研究共包含 60 例 AML 患者，其中 12 例患者在诱导治疗的第 8 天，第 21 天应用流式细胞仪检测 MRD。12 例 AML 患者的临床资料及 MRD 检测结果列于表 1。诱导化疗后第 8 天，流式细胞数检测外周血 MRD，其中 MRD<0.01%定义为阴性，共 7 例，占 58.33%，MRD>0.01%定义为 MRD 阳性，共 5 例，占 41.67%。

2.2 早期 MRD 阴性组与阳性组 CR 率的比较

12 例患者在诱导的第 8 天，即停用化疗的第 1 天检测了 MRD，这些患者的形态学均提示原始细胞 <10%。其中 7 例患者的 MRD 为阴性，5 例为阳性。早期 MRD 阴性的 7 例患者在诱导治疗的第 21 天检测 MRD，均小于 5%。早期 MRD 阳性的 5 例患者中有 4 例在诱导治疗的第 21 天检测 MRD，数值小于 5%，1 例大于 5%，提示 NR。综上所述，早期检测 MRD 阴性组均获得 CR（100%），MRD 阳性组 4 例达到 CR（80%），MRD 阴性组 CR 率明显高于 MRD 阳性组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见图 1。

2.3 动态检测 MRD 的结果及变化趋势

本研究纳入 60 例患者，其中 56 例患者至少接受一个疗程的巩固治疗，所有患者在巩固治疗前一天检测 MRD。在 MRD 持续阴性后巩固 4 个疗程后结束化疗开始长期随访。从第一次巩固治疗结束开始算随访时间，最短随访时间为 1 个月，最长随访时间为 16 个月。在第一次巩固治疗结束时根据 MRD 分为 MRD 阴性组和 MRD 阳性组，见表 3。其中 36 例患者为 MRD 阴性（占 64.29%），20 例患者为 MRD 阳性（占 35.71%）。MRD 阴性组有 2 例患者复发（占 5.56%），MRD 阳性组有 6 例患者复发（占 30%），具有统计学差异。用 Kaplan Meier 法分析两组的无复发生存时间，存在明显差异（$P<0.01$），见图 2。

3 讨论

在过去的半个世纪中，非 M3 的 AML 治疗几乎没有太大进展，且预测预后的方法仍然比较匮乏。AML 患者预后的传统疗效评价标准是基于骨髓形态学侵袭百分比的变化，可能不能准确反映患者的肿瘤负荷动态变化[7]。AML 病人细胞遗传学或遗传学特征的治疗前评估一直被证实对预后有重要作用，但是其也不能单独预测预后，即使在低风险的 AML 中也是如此。因此，我们需要更精确的方法来改善患者的预后评估标准，更有效地区分那些可能复发的人和没有复发的人。在这个观点中，现在有证据表明 MRD 可以作为一个独立的，额外的生物标志物来帮助识别复发风险较高的患者[8]。开发并完善 MRD 检测技术，已经被医生和研究者广泛接受并用于评估 AML 患者的治疗。最近 MRD 检测技术进展促使国际小组更新了 AML 病人的预后分类以及进行性疾病的评价标准[9]。预测预后的信息仍建立在细胞遗传学的异常，特殊的融合基因或者遗传学或者表观遗传学的基因突变[10-12]。接受规律治疗的 AML 患者体内的微小残留病（MRD）仍然被认为是促使疾病复发的重要原因，因此，检测 MRD 的手段就显得至关重要了。虽然融合基因或

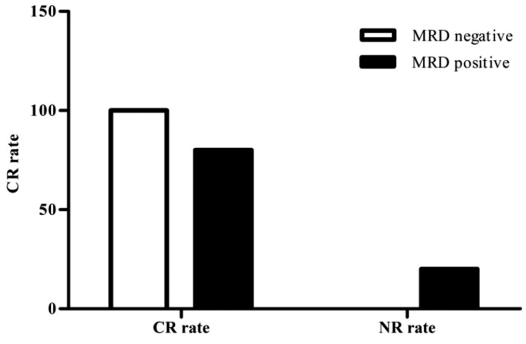

图 1 MRD 阳性组与阴性组的 CR 率的比较

Fig. 1 Comparison of CR rates between MRD positive and negative groups

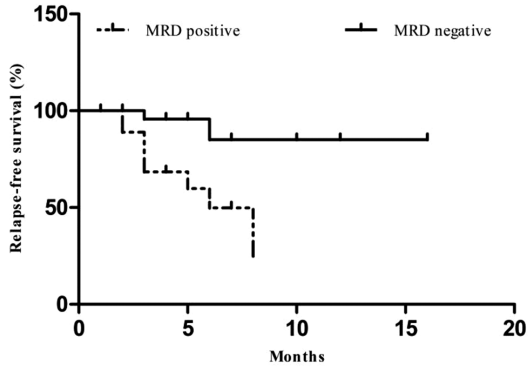

图 2 MRD 阳性组与阴性组的长期生存率的比较

Fig. 2 Comparison of Long-term Survival Rates between MRD Positive and Negative Groups

表 1 12 名 AML 患者的最小残留病(MRD)的临床特征和水平

Table 1 Clinical characteristics and levels of minimal residual disease (MRD) of 12 AML patients

No.	Age (years)	FAB type	WBC at diagnosis (× 10^9/L)	bone marrow blast at diagnosis	Chemotherapy regimen	MRD (%)	Out come
1	59	M5a	14.75	70%	Decitabine+MA	6%	NR
2	64	M2a	25.51	61.20%	Decitabine+MA	4.60%	CR
3	25	M4EO	194	91%	Decitabine+MA	Negative	CR
4	26	M2a	83.12	89.30%	Decitabine+MA	Negative	CR
5	45	M2b	1.64	46%	Decitabine+MA	1.60%	CR
6	44	M2b	6.13	25.60%	Decitabine+MA	Negative	CR
7	45	M2a	53.8	89.90%	Decitabine+MA	Negative	CR
8	53	M2b	14.22	72.50%	Decitabine+MA	Negative	CR
9	36	M2a	24.86	72%	DA	2.30%	CR
10	56	M2a	82.7	81.70%	MA	Negative	CR
11	33	M2a	27.5	70%	Decitabine+MA	1.09%	CR
12	44	M2a	15.4	41.90%	Decitabine+MA	Negative	CR

MRD levels were detected at day 8 after chemotherapy.

表 2 MRD 阴性和阳性组之间临床特征的比较

Table 2 Comparision of clinical characteristics between MRD negative and positive groups

Variable	MRD negative	MRD positive	*P* value
Age (years)	41.85± 12.10	47.40± 13.72	0.476
Sex (male/female)	6/1	4/1	0.793
WBC at diagnosis (× 10^9/L)	64.20± 65.71	18.85± 10.82	0.163
Hb at diagnosis (g/L)	81.85± 23.34	84.06± 18.89	0.865
Platelet at diagnosis (× 10^9/L)	32.26± 24.09	37.21± 44.55	0.808
LDH at diagnosis (U/L)	760.23± 242.83	526.56± 466.83	0.281
Bone marrow blasts at diagnosis (%)	70.27± 26.18	63.84± 10.81	0.620

表 3 MRD 和 AML 复发的关系

Table 3 Relationship of MRD and AML relapsed

	No.	Relapsed	MRD negative	MRD positive
Sex				
male	3	4	16	17
female	27	2	12	15
Years				
<65	54	1	26	28
>65	6	5	4	2
Risk				
high risk	11	1	6	5
low risk	49	5	29	20

者基因突变的检测可以用来检测 MRD，但仍有部分患者没有特征性的可以用来检测 MRD 的融合基因。

而 MFC 的方法是建立在 LAIP 的基础上的，80-100%的 AML 患者都存在 LAIP[13]。LAIP 的表达有四种不同的特征：(1) 过表达——正常细胞表面抗原过表达（CD33，CD34，CD45，CD123）；(2) 表达缺失——正常的细胞表面抗原缺失

(HLA-DR);(3) 跨谱系表达——当 T 细胞(CD2,CD3,CD5,CD7),B 细胞(CD19),或者自然杀伤细胞(CD56)的标记表达在髓系原始细胞表面;(4) 抗原表达不同步——当非成熟抗原(CD34,CD117)和成熟髓系抗原(CD13,CD38,CD15,CD11c,CD14 或者 CD65)在细胞表面共同表达。比如,CD11b,CD14,CD65 或者 CD56 抗原在正常 $CD34^+$ 骨髓细胞表面不能同步表达[14]。MFC 可以检测 0.1%到 0.01%的残留白血病细胞[15]。为了增强 MFC 的敏感性,Kern [15] 等人建议应用泛白血病抗原,CD45 来检测白血病原始细胞。我们的研究也应用 CD45 抗原结合患者初治时的 LAIP 特点来检测 MRD。

目前为止,研究认为可以通过检测 MFC 来预测预后。之前的一项报道认为 3.5×10^{-4} 个细胞可以作为预后良好和不良的临界点[16,17]。另一项纳入 126 例 AML 患者的研究显示根据诱导治疗后的 MRD 水平分为四个危险组 [18],非常低风险($<10^{-4}$ 个细胞),低风险(10^{-4} 到 10^{-3} 个细胞),中等危险($>10^{-3}$ 到 10^{-2} 个细胞)和高风险($>10^{-2}$ 个细胞),中等危险组有 50%的复发风险,高风险组有 84%的复发风险。我们的研究采用 10^{-4} 个细胞为分界点,小于 10^{-4} 个细胞被认为 MRD 阴性,大于 10^{-4} 个细胞被认为 MRD 阳性,我们的研究提示早期获得 MRD 阴性或者在治疗过程中 MRD 逐渐降低的患者预后良好,逐渐升高的患者复发风险较高,MRD 一直不能转阴的患者预后较差。与我们的研究得出一样结论的一项研究认为早期检测 MRD,比如诱导的第 14-16 日[12,19],具有评估预后的作用。德国 AML 协作组的研究也得出相似结果,在诱导治疗的第 16 天 MRD 持续存在是影响 CR,无事件生存率,总体生存率和 RFS 的独立预后因素[20-23]。我们的部分数据来自诱导的第 8 天,结果提示,早期获得 MRD 阴性可能预示患者的预后良好。但仍需要大量的数据证实早期 MRD 阴性与阳性的患者的长期生存是否存在差异。然而,无论是我们的数据还是之前的研究[16,17]都提示在第一次巩固治疗之后的 MRD 具有更强的预测复发的意义,我们的研究也发现在获得 MRD 阴性又转为阳性的患者平均半年内都会复发。另外有两项研究也提示在骨髓内原始细胞的清除与外周血象的恢复有显著的关系,在诱导治疗的第 14 天检测 MRD 水平,提示在治疗后 MRD 的水平与骨髓外周血血象的恢复有关[24,25]。除此之外,早期的检测 MRD 可以提示患者对化疗药物的敏感性,在诱导治疗的第 16-18 天检测 MRD 水平,MRD 的水平与预后显著相关,早期 MRD 阴性患者的与预后显著好于 MRD 阳性的患者[26-28]。

综上所述,MFC 检测 MRD 的敏感性高,尤其是第一次巩固治疗之后的 MRD 具有明显预测预后的作用。尤其是 MRD 由阴性转为阳性后,应尽早开始治疗,以获得更好的长期生存率。AML 病人的传统预后疗效评价标准,不能准确反映患者的肿瘤负荷动态变化,而动态检测 MFC 可以作为一个比较好的判断预后和抢先治疗的指标。

参 考 文 献(References)

[1] Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management[J]. Am J Hematol, 2013, 88(4): 318-327

[2] Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults [J]. Lancet, 2013, 381(9865): 484-495

[3] Chen X, Xie H, Wood BL, et al. Appelbaum FR, Estey EH.Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(11): 1258-1264

[4] Chatterjee T, Mallhi RS, Venkatesan S. Minimal residual disease detection using flow cytometry: Applications in acute leukemia [J]. Med J Armed Forces India, 2016, 72(2): 152-156

[5] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. Blood, 2009, 114: 937-951

[6] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准(第三版)[M].北京科学出版社, 2007:131-133
Zhang Zhi-nan, Shen Ti. Blood disease diagnosis and efficacy standards (third edition) [M]. Beijing: Science Press, 2007: 131-133

[7] D?hner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet [J]. Blood, 2010, 115(3): 453-474

[8] Kayser S, Walter RB, Stock W, et al. Minimal residual disease in acute myeloid leukemia—current status and future perspectives [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2015, 10(2): 132-144

[9] Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia:which platforms are ready for "primetime"? [J]. Blood, 2014, 124(23): 3345-3355

[10] Vidriales B, Coustan-smith E, Campana D, et al. Minimal residual disease monitoring by flow cytometry [J]. Best Pract ResClin Haematol, 2003, 16: 599-612

[11] Ommen HB. Monitoring minimal residual disease in acute myeloidleukaemia: a review of the current evolving strategies [J]. Ther AdvHematol, 2016, 7: 3-16

[12] Kern W, Bacher U, Haferlach C, et al. The role ofmultiparameter flow cytometry for disease monitoring in AML[J]. BestPract Res Clin Haematol, 2010, 23: 379-390

[13] Buccisano F, Maurillo L, Gattei V, et al. The kinetics of reduction of minimalresidual disease impacts on duration of response and survival of patients with acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2006, 20: 1783-1789

[14] Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, et al. Level of minimal residualdisease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2000, 96: 3948-3952

[15] San Miguel JF, Vidriales MB, López-Berges C, et al. Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloidleukemia identifies different patient risk groups and may contribute topostinduction treatment stratification [J]. Blood, 2001, 98: 1746-1751

[16] Gianfaldoni G, Mannelli F, Baccini M, et al. Clearance of leukaemic blasts from peripheral blood during standardinduction treatment predicts the bone marrow response in acute myeloidleukaemia: a pilot study[J]. Br J Haematol, 2006, 134: 54-57

[17] Kern W, Schnittger S. Monitoring of acute myeloid leukemia by flow cytometry[J]. Curr Oncol Rep, 2003, 5(5): 405-412

(下转第 67 页)