

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.12.012

论著 · 临床研究

## 流式细胞术检测微小残留病对儿童急性 B 淋巴细胞白血病预后判断的临床价值

常莉 张鸽 石华 叶蕾 江咏梅

(四川大学华西第二医院检验科, 四川 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 探讨 4 色荧光标记 B 淋巴细胞抗体组合模板用于流式细胞术检测微小残留病 (MRD) 对儿童急性 B 淋巴细胞白血病 (B-ALL) 预后判断的临床价值。**方法** 回顾性分析 2010 年 10 月至 2012 年 3 月间采用流式细胞技术检测 MRD 的初发 B-ALL 患儿的相关临床资料。根据 MRD 检测的时间及检测的结果, 将 183 例患儿分为诱导缓解期 MRD 阴性组 ( $n=37$ ), 诱导缓解期 MRD 阳性组 ( $n=18$ ), 维持治疗期 MRD 阴性组 ( $n=113$ ) 和维持治疗期 MRD 阳性组 ( $n=15$ )。**结果** 诱导缓解期和维持治疗期 MRD 阳性患儿, 其初诊危险分级为中、高危的患者比例较阴性者高 ( $P<0.05$ )。维持治疗期 MRD 阳性组患儿的 3 年累积复发率明显高于阴性组 ( $P=0.04$ )。Cox 分析显示对强的松不敏感 ( $RR=1.005$ , 95%CI: 0.864~1.170,  $P=0.032$ )、第 15 天骨髓象未达 M1 ( $RR=6.454$ , 95%CI: 2.191~19.01,  $P=0.002$ ) 和缓解后 MRD  $\geq 0.01\%$  ( $RR=1.923$ , 95%CI: 0.750~4.933,  $P=0.043$ ) 是儿童 B-ALL 发生复发的高危因素。**结论** 4 色荧光标记 B 淋巴细胞抗体组合模板用于流式细胞术能区分化疗后 MRD 阳性和阴性的 B-ALL 患儿。MRD 水平与强的松反应性、第 15 天骨髓象等指标一样, 是儿童 B-ALL 重要的预后判断因素, 对儿童 B-ALL 具有较好的临床预后判断意义。 [中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1245-1249]

**[关键词]** 急性 B 淋巴细胞白血病; 微小残留病; 流式细胞技术; 预后; 儿童

### Clinical value of minimal residual disease detection by flow cytometry in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia

CHANG Li, ZHANG Ge, SHI Hua, YE Lei, JIANG Yong-Mei. Department of Laboratory Medicine, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Jiang Y-M, Email: jiangyongmei-1@163.com)

**Abstract: Objective** To elevate the prognostic value of minimal residual disease (MRD) detection by four-color flow cytometry with the antibody panel in childhood B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods** The clinical data of 183 children with newly-diagnosed acute B-ALL and who accepted MRD detection between October 2010 and March 2012 was retrospectively reviewed. According to the detection time and result of MRD, the 183 children were classified into four groups: MRD negative ( $n=37$ ) and positive ( $n=18$ ) in the induction chemotherapy and MRD negative ( $n=113$ ) and positive ( $n=15$ ) in the maintenance chemotherapy. **Results** During both induction and maintenance chemotherapy, the percentage of patients at high and median risk in the MRD positive group was higher than in the MRD negative group ( $P<0.05$ ). In the maintenance chemotherapy group, the 3-year cumulative incidence of relapse in MRD positive patients was higher than negative patients ( $P=0.04$ ). The Cox's proportional hazards regression analysis showed that insensitive reaction for prednisone ( $RR=1.005$ , 95%CI: 0.864-1.170,  $P=0.032$ ), bone marrow morphology that did not meet M1 on the 15th day ( $RR=6.454$ , 95%CI: 2.191-19.01,  $P=0.002$ ) and MRD  $\geq 0.01\%$  ( $RR=1.923$ , 95%CI: 0.750-4.933,  $P=0.043$ ) were risk factors for relapse in children with B-ALL. **Conclusions** The four-color flow cytometry with the antibody panel can distinguish from MRD positive patients from negative patients with B-ALL. The result of MRD detection, as prednisone sensitivity and bone marrow morphology on the 15th day, is also a independent prognostic factor in children with B-ALL. [Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(12): 1245-1249]

**Key words:** Acute B-cell lymphoblastic leukemia; Minimal residual disease; Flow cytometry; Prognosis; Child

[收稿日期] 2014-05-07; [接受日期] 2014-07-18

[作者简介] 常莉, 女, 硕士, 技师。

[通信作者] 江咏梅, 女, 教授。

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种常见的血液系统恶性肿瘤性疾病, 儿童是其主要发病人群, 约占 80%, 对儿童的健康和生命造成了极大的危害。近年来, 儿童 ALL 的治疗取得了显著进步, 治疗后 5 年无事件生存率可达 70%~90%。尽管如此, 仍约有 20% 的 ALL 患儿会发生复发, 复发是导致治疗失败、儿童死亡的一个重要原因<sup>[1]</sup>。研究表明, 部分经治疗后达到形态学完全缓解 (complete remission, CR) 的 ALL 患儿, 体内仍然存在有一定量的 ALL 细胞负荷, 即微小残留病 (minimal residual disease, MRD), 是导致 ALL 复发的主要原因<sup>[2-4]</sup>。流式细胞技术是目前临床 MRD 检测最为常用的方法, 但是需要多抗体联合标记, 方法尚未形成标准化的操作流程, 且因为抗体组合模板呈现多样化, 各临床实验室根据自身需要和研究结果采用了不同的用于区分正常造血细胞和 ALL 细胞的抗体模板。本研究采用回顾性队列研究的方法, 初步评估我院目前应用于流式细胞术分析的 4 色荧光标记抗体组合模板对儿童 B-ALL 治疗后 MRD 的检测价值, 明确现有 MRD 检测结果对儿童 B-ALL 的临床意义和预后判断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2010 年 10 月至 2012 年 3 月期间于我院就诊, 并在治疗达到 CR 后进行 MRD 检测的 B-ALL 患儿为研究对象, 所有患儿均经形态学、免疫分型及分子遗传学确诊, 剔除治疗不完整或在外院接受过化疗的患儿。收集患儿的相关临床资料, 包括人口统计学特征、ALL 初诊时间、治疗方案、治疗结果、骨髓形态学结果、免疫分型结果、分子遗传学结果、MRD 检测结果等。

本研究共纳入 B-ALL 患儿 183 例, 其中男 122 例, 女 61 例; 平均发病年龄为  $5 \pm 4$  岁, 其中 <1 岁 5 例, 1 岁~13 岁 133 例,  $\geq 10$  岁 45 例; 发病时 WBC 计数平均为  $32.4 \times 10^9/L$  ( $0.3 \sim 360.9 \times 10^9/L$ ), 其中  $\geq 50 \times 10^9/L$  的患儿有 27 例; 在 FAB 分型中, L1、L2 和 L3 型的患儿分别为 94、80、9 例; 融合基因阳性者有 46 例, 其中检测出 BCR-ABL 和 MLL-AF4 的分别为 8 例和 6 例; 初诊后进入标危、

中危和高危治疗方案的患儿分别为 98、55 和 30 例。

### 1.2 分组及随访

根据 MRD 检测的时间及检测的结果, 将所有纳入的研究对象分为: (1) 诱导缓解期 MRD 阴性组: 在诱导缓解期末 (第 33 天) 检测 MRD 且  $MRD < 0.01\%$ ; (2) 诱导缓解期 MRD 阳性组: 在诱导缓解期末 (第 33 天) 检测 MRD 且  $MRD \geq 0.01\%$ ; (3) 维持治疗期 MRD 阴性组: 在维持治疗期检测 MRD 且  $MRD < 0.01\%$ ; (4) 维持治疗期 MRD 阳性组: 在维持治疗期检测 MRD 且  $MRD \geq 0.01\%$ 。

根据 MRD 检测时间, 对患儿制定不同的随访期: 在诱导缓解期检测 MRD 的患儿, 应自初诊时起随访 1 年; 在维持治疗期检测 MRD 的患儿, 应自初诊时起随访 3 年。以出现以下标准之一者作为 ALL 复发的诊断标准: (1) 骨髓幼稚淋巴细胞 (原始淋巴细胞 + 幼稚淋巴细胞)  $> 5\%$  但  $\leq 20\%$ , 经过有效的抗白血病治疗仍然不能达到骨髓像 CR 者; (2) 骨髓幼稚淋巴细胞 (原始淋巴细胞 + 幼稚淋巴细胞)  $> 20\%$  者; (3) 有骨髓外白血病细胞浸润者。

### 1.3 MRD 检测

所有患儿取 EDTA-K 抗凝骨髓或外周血 2~3 mL, 常规分离有核细胞, 按照抗体模板组合 (表 1) 在 BD FALCON 流式管中加入抗体和 100  $\mu L$  抗凝全血, 充分混匀, 避光 15 min, 离心后加 500 mL PBS 混匀细胞, 利用 FACS Calibur 流式细胞分析仪 (BD 公司, 美国) 进行幼稚细胞 MRD 的检测。

表 1 MRD 检测多抗体组合模板

|      | FITC    | PE      | PerCP | APC  |
|------|---------|---------|-------|------|
| 胞膜抗体 |         |         |       |      |
| 管 1  | PBS     | PBS     | CD45  | CD19 |
| 管 2  | CD10    | CD19    | CD45  | CD20 |
| 管 3  | CD38    | CD34    | CD45  | CD19 |
| 管 4  | CD34    | CD22    | CD45  | CD19 |
| 胞浆抗体 |         |         |       |      |
| 管 5  | PBS     | PBS     | CD45  | CD19 |
| 管 6  | CyTdT   | CD10    | CD45  | CD19 |
| 管 7  | 初次异表达抗体 | 初次异表达抗体 | CD45  | CD19 |

注: FITC 为异硫氰酸荧光素; PE 为藻红蛋白; PerCP 为多甲藻叶绿素蛋白; APC 为别藻青蛋白。初次异表达抗体为初诊时免疫分型检测出现 B 淋巴细胞特异表达抗体之外的抗体。

## 1.4 免疫分型检测

所有患儿取肝素或 EDTA-K 抗凝骨髓 2~3 mL, 常规分离有核细胞, 以 CD19、CD10、CD20、CD22、CD79a、CD38、CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CD56、CD34、CD117、HLA-DR、CyTdT 抗体对有核细胞进行标记, 利用 FACS Calibur 流式细胞分析仪进行幼稚细胞免疫表型的检测。

## 1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对结果进行统计学分析。正态分布计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 非正态分布计量资料用中位数 (四分位间距) [ $P_{50}$  ( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )] 表示。计数资料采用百分率 (%) 表示, 多组比较采用  $\chi^2$  或校正  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。采用生存分析模型对患儿累积复发率进行比较分析。利用 Cox 风险比例回归模型, 对可能的复发相关因素进行多因素分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患儿临床及生物学特征对比分析

183 例患儿中, 55 例 (30.1%) 患儿在诱导缓解期末 (第 33 天) 进行 MRD 检测, 128 例 (69.9%) 患儿在维持治疗期进行 MRD 检测。以  $MRD \geq 0.01\%$  作为阳性界值, 共有 33 例 (18.0%) 患儿 MRD 检测结果为阳性, 其中诱导缓解期末 18 例 (32.7%), 维持治疗期 15 例 (11.7%)。统计分析结果显示, 对于诱导缓解期末和维持治疗期的患儿, MRD 阳性组中高危和中危分级的比例明显高于 MRD 阴性组 ( $P < 0.05$ ); 而对于初诊年龄、性别、初诊 WBC 计数、FAB 分型和融合基因等其他临床特征, 在诱导缓解期末和维持治疗期患儿中, MRD 阳性和阴性组之间差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同 MRD 水平的 B-ALL 患儿临床及生物学特征 [例 (%)]

| 临床特征                    | 诱导缓解期末 (n=55) |            |            |       | 维持治疗期 (n=128) |            |            |       |
|-------------------------|---------------|------------|------------|-------|---------------|------------|------------|-------|
|                         | 阴性组 (n=37)    | 阳性组 (n=18) | $\chi^2$ 值 | P 值   | 阴性组 (n=113)   | 阳性组 (n=15) | $\chi^2$ 值 | P 值   |
| 初诊年龄                    |               |            |            |       |               |            |            |       |
| <1 岁                    | 1(2.7)        | 0(0)       |            |       | 4(35.4)       | 0(0)       |            |       |
| 1 岁 ~                   | 29(78.4)      | 15(83.3)   | -          | 1.0   | 79(69.9)      | 10(66.7)   | -          | 0.855 |
| $\geq 10$ 岁             | 7(18.9)       | 3(16.7)    |            |       | 30(26.5)      | 5(33.3)    |            |       |
| 性别                      |               |            |            |       |               |            |            |       |
| 男                       | 25(67.6)      | 10(55.6)   | 0.755      | 0.551 | 78(69.0)      | 9(60.0)    | 0.496      | 0.559 |
| 女                       | 12(32.4)      | 8(44.4)    |            |       | 35(31.0)      | 6(40.0)    |            |       |
| WBC ( $\times 10^9/L$ ) |               |            |            |       |               |            |            |       |
| <50                     | 33(89.2)      | 16(88.9)   | 0.001      | 1.0   | 97(85.8)      | 10(66.7)   | 3.550      | 0.072 |
| $\geq 50$               | 4(10.8)       | 2(11.1)    |            |       | 16(14.2)      | 5(33.3)    |            |       |
| FAB 分型                  |               |            |            |       |               |            |            |       |
| L1                      | 19(51.3)      | 9(50.0)    |            |       | 57(50.4)      | 9(60.0)    |            |       |
| L2                      | 16(43.2)      | 8(44.4)    | -          | 1.0   | 50(44.2)      | 6(40.0)    | -          | 0.581 |
| L3                      | 2(5.5)        | 1(5.6)     |            |       | 6(5.3)        | 0(0)       |            |       |
| 危险分级                    |               |            |            |       |               |            |            |       |
| 标危                      | 26(70.3)      | 4(22.2)    |            |       | 64(56.6)      | 4(26.7)    |            |       |
| 中危                      | 7(18.9)       | 9(50.0)    | 11.277     | 0.003 | 34(30.1)      | 5(33.3)    | 7.268      | 0.021 |
| 高危                      | 4(10.8)       | 5(27.8)    |            |       | 15(13.3)      | 6(40.0)    |            |       |
| BCR-ABL1                |               |            |            |       |               |            |            |       |
| 阴性                      | 36(97.3)      | 16(88.9)   | -          | 0.247 | 110(97.3)     | 13(86.7)   | -          | 0.104 |
| 阳性                      | 1(2.7)        | 2(11.1)    |            |       | 3(2.7)        | 2(13.3)    |            |       |
| ETV6-RUNX1              |               |            |            |       |               |            |            |       |
| 阴性                      | 34(91.9)      | 16(88.9)   | 0.132      | 1.0   | 107(97.7)     | 15(100)    | -          | 1.0   |
| 阳性                      | 3(8.1)        | 2(11.1)    |            |       | 6(5.3)        | 0(0)       |            |       |
| MLL-AF4                 |               |            |            |       |               |            |            |       |
| 阴性                      | 36(97.3)      | 17(94.4)   | -          | 1.0   | 109(96.5)     | 15(100)    | -          | 1.0   |
| 阳性                      | 1(2.7)        | 1(5.6)     |            |       | 4(3.4)        | 0(0)       |            |       |
| TEL-AML1                |               |            |            |       |               |            |            |       |
| 阴性                      | 32(86.5)      | 16(88.9)   | 0.063      | 1.0   | 102(90.3)     | 12(80.0)   | 1.433      | 0.213 |
| 阳性                      | 5(13.5)       | 2(11.1)    |            |       | 11(9.7)       | 3(20.0)    |            |       |

## 2.2 各组 B-ALL 患儿累积复发率分析

183例患儿中,共有21例在随访期内发生复发,包括骨髓复发16例,髓外(中枢神经系统、睾丸)复发5例。诱导缓解期末MRD阴性和阳性组患儿中,各有3例患儿在1年内复发,其1年累积复发率分别为 $8\% \pm 5\%$ 和 $13\% \pm 9\%$ ,利用生存分析模型对两组患儿进行累积复发率的比较,结果显示差异无统计学意义( $\chi^2=1.090$ ,  $P=0.296$ )。维持治疗期MRD阴性和阳性组患儿中,各有11例和4例在3年内复发,其3年累积复发率分别为 $11\% \pm 3\%$ 和

$28\% \pm 11\%$ ,经生存分析比较后MRD阳性组累积复发率明显高于阴性组( $\chi^2=4.226$ ,  $P=0.04$ )。见图1。

## 2.3 复发高危因素分析

Cox风险比例回归模型用于分析患儿初诊时性别、年龄、外周血WBC计数、形态学FAB分型、融合基因、强的松诱导窗口反应、第15天骨髓象和缓解后MRD水平等因素对复发预后的影响。结果显示对强的松不敏感、第15天骨髓象未达M1和缓解后MRD水平阳性( $\geq 0.01\%$ )是儿童B-ALL发生复发的高危因素,见表3。

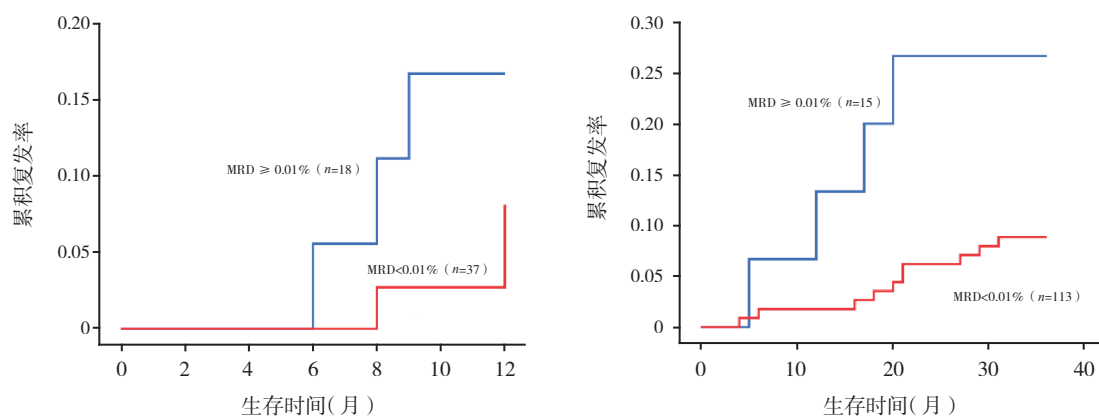


图1 各组 B-ALL 患儿的累积复发率 左图为诱导缓解期末不同 MRD 水平患儿的累积复发率;右图为维持治疗期不同 MRD 水平患儿的累积复发率。

表3 儿童 B-ALL 复发高危因素的 Cox 风险比例回归模型

| 变量                    | RR 值  | 95%CI          | P 值   |
|-----------------------|-------|----------------|-------|
| 性别(男)                 | 0.790 | (0.036, 1.855) | 0.589 |
| 年龄 $\geq 10$ 岁        | 1.378 | (0.570, 3.745) | 0.530 |
| FAB 分型                | 0.570 | (0.227, 1.440) | 0.235 |
| WBC $>50 \times 10^9$ | 0.674 | (0.233, 1.951) | 0.467 |
| 恶性融合基因                | 2.439 | (0.683, 8.718) | 0.170 |
| 强的松不敏感                | 1.005 | (0.864, 1.170) | 0.032 |
| 第15天骨髓象未达M1           | 6.454 | (2.191, 19.01) | 0.002 |
| 缓解后MRD $\geq 0.01\%$  | 1.923 | (0.750, 4.933) | 0.043 |

注:恶性融合基因包括 BCR-ABL1 和 MLL-AF4。

## 3 讨论

本研究以我院近3年内收治的B-ALL患儿为研究对象,分析了现有的FCM荧光标记抗体组合模板对B-ALL患儿治疗后MRD检测的临床价值。研究表明,我院目前应用于FCM-MRD检测的4色荧光标记抗体组合模板能够较好的区分化疗后MRD阳性和阴性的患儿。治疗后,应用该方法检测为MRD阳性的患儿,其白血病长期累积复发率

明显高于MRD阴性的患儿。在现有治疗方案下,MRD检测结果、早期强的松反应性及第15天骨髓象等指标,是儿童B-ALL重要的治疗评价和预后判断指标,具有重要的临床检测价值。

ALL是儿童最为常见的血液系统肿瘤,近年来逐渐形成并完善的依据患儿个体情况所进行的个体化治疗,尤其是依据早期治疗反应来调整治疗方案是提高治疗效果,避免复发、死亡等不良结局的有效手段,随着研究的深入,越来越多的评价指标被引入评估体系。基于药物治疗或干细胞移植达到CR后体内残存白血病细胞数量的MRD检测自1975年首次研究证实以来,受到了广泛的关注,被多个研究证实是儿童ALL预后判断的独立、重要的指标<sup>[5-7]</sup>。本研究分析了183例诱导缓解后应用多参数FCM进行MRD检测的B-ALL患儿,研究结果显示在诱导缓解期组和维持治疗期组中,危险分级定为高危的患儿在治疗后较中危和标危的患儿更易出现MRD阳性( $\geq 0.01\%$ ),提示MRD与危险度存在一定的相关性,因此对于高危组的患儿应当适

时的调整和优化其治疗方案,降低MRD的阳性率,减少今后的复发。同时,本研究显示对于初诊年龄、性别、WBC计数、FAB分型及融合基因等临床、生物学特征,阳性组和阴性组之间没有差异,这与陈静等<sup>[8]</sup>的结果类似,但St.Jude儿童医院2000年的总结资料显示MRD阳性的婴儿与>10岁的儿童较1~10岁的儿童高<sup>[9]</sup>,Jacquy等<sup>[10]</sup>和Nyvold等<sup>[11]</sup>的研究也显示MRD的水平与上述因素有一定的相关性,这可能与研究的样本量不同有关。

MRD作为一个预后监测指标,已被多个研究证实能够有效评价白血病的治疗效果及预后。有研究发现MRD阳性组5年累积复发率约是阴性组的2倍(28.6% vs 11.8%)<sup>[12]</sup>;德国BFM协作组的资料显示,MRD阳性组的3年累积复发率较阴性组高出5~10倍(39%~86% vs 3%~15%)<sup>[8]</sup>。本研究资料显示,对于在诱导缓解期末检测MRD的患儿,其1年累积复发率在MRD阳性组和阴性组之间差异无统计学意义(8% vs 13%),而对于在维持治疗期检测MRD的患儿,MRD阳性组的3年累积复发率是MRD阴性组的约2.5倍(28% vs 11%)。由于本研究所纳入的诱导缓解期末检测MRD的患儿只有1年随访期,MRD阳性和阴性组各有3例患儿复发,且ALL的复发多发生于疾病强化治疗后的维持期,因此研究人数相对较少以及随访时间较短可能是造成诱导缓解期末MRD阳性组和阴性组复发率无明显差别的主要原因。尽管如此,通过Cox风险比例回归模型分析,依然发现CR后MRD水平,连同强的松窗口反应以及治疗第15天的骨髓象都是儿童B-ALL相关的独立预后因素。有研究显示,在诱导缓解早期的MRD水平较诱导缓解期末和维持治疗期的MRD水平对复发的预后判断价值更大<sup>[13]</sup>,但由于本研究为横断面的研究且两组病例随访时间不同,随访时间相对较短,因此不能比较在不同时间点检测MRD对复发的判断意义,需要在后期进一步延长随访时间,收集相关资料,以期在后续的研究中明确MRD的检测时间点对儿童ALL预后判断的价值。

综上所述,我院现有的MRD检测模板能够较好的区分治疗后MRD阳性和阴性患者,为患者的治疗效果提供相应的评价指标,便于临床医生采取相应的治疗措施。目前,本课题组正在积极建立可用于FCM-MRD分析的6色荧光标记抗体组合模板,以求进一步提高MRD检测结果的灵敏度和

准确性。在此基础上,后期本课题组将会对B-ALL患儿进行纵向序贯的MRD长期随访研究,进而对FCM检测系统做出全面的临床评估;同时,通过比较在化疗不同阶段的MRD水平对患儿预后结局的影响,寻找更为重要的MRD检测时间,为临床提供更为有效的疗效评价和预后判断信息。

## [参 考 文 献]

- [1] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 2006, 354(2): 166-178.
- [2] Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2006, 107(3): 1116-1123.
- [3] Pui CH, Campana D, Pei D, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation[J]. N Engl J Med, 2009, 360(26): 2730-2741.
- [4] Faderl S, O'Brien S, Pui CH, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies[J]. Cancer, 2010, 116(5): 1165-1176.
- [5] Campana D. Role of minimal residual disease monitoring in adult and pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009, 23(5): 1083-1098.
- [6] Bartram CR, Schrauder A, Köhler R, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children: treatment planning via minimal residual disease assessment[J]. Dtsch Arztebl Int, 2012, 109(40): 652-658.
- [7] 帖利军, 顾龙君, 蒋黎敏, 等. 流式细胞技术与PCR技术联用筛选儿童急性淋巴细胞白血病微量残留病标记[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(4): 241-245.
- [8] 陈静, 潘慈, 叶辉, 等. 儿童B系急性淋巴细胞白血病微小残留病的相关因素及预后分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 7(3): 222-224.
- [9] Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2000, 96(8): 2691-2696.
- [10] Jacquy C, Delepaut B, Van Daele S, et al. A prospective study of minimal residual disease in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukaemia: MRD level at the end of induction is a strong predictive factor of relapse[J]. Br J Haematol, 1997, 98(1): 140-146.
- [11] Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP, et al. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome[J]. Blood, 2002, 99(4): 1253-1258.
- [12] Gruhn B, Hongeng S, Yi H, et al. Minimal residual disease after intensive induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia predicts outcome[J]. Leukemia, 1998, 12(5): 675-681.
- [13] Basso G, Veltroni M, Valsecchi MG, et al. Risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia is predicted by flow cytometric measurement of residual disease on day 15 bone marrow[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(31): 5168-5174.

(本文编辑: 万静)