

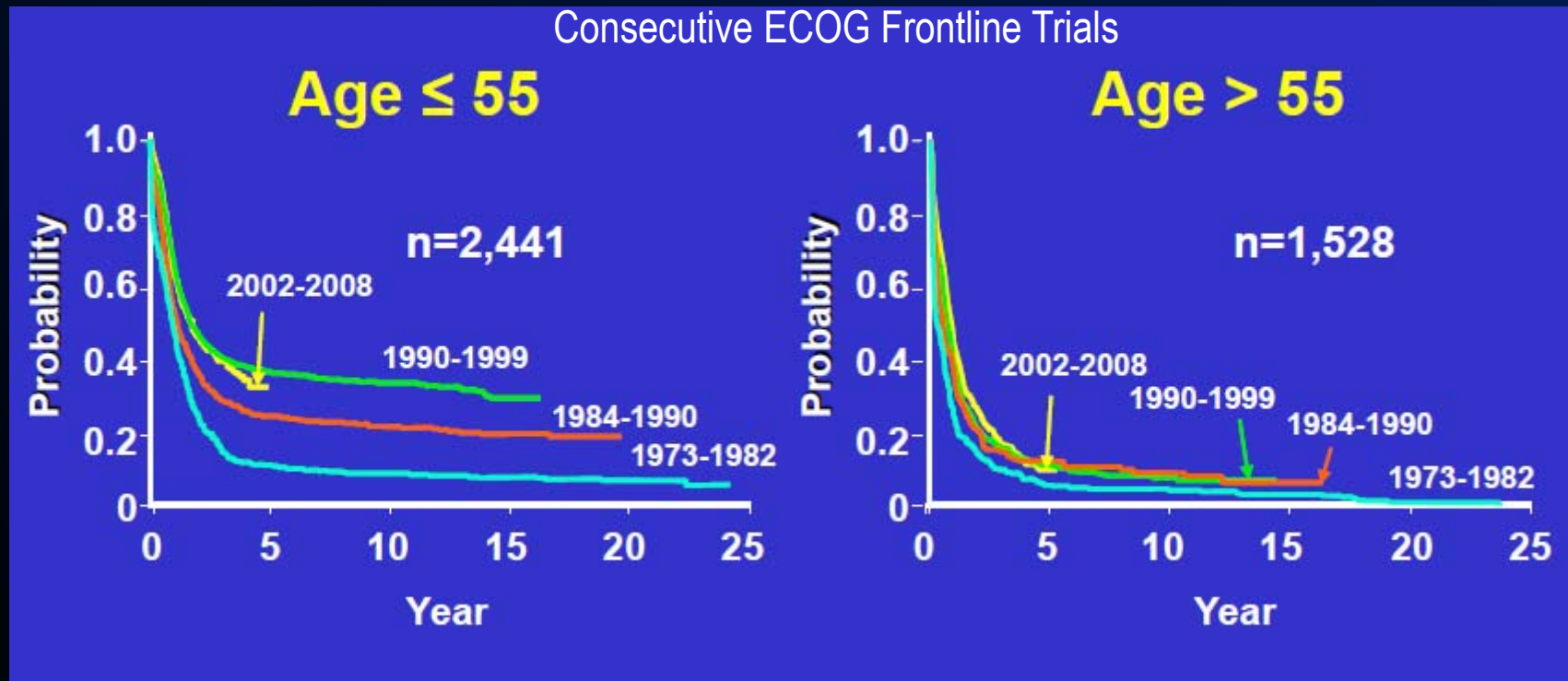
ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ ΜΕ ΘΕΜΑ:
«Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΛΑΧΙΣΤΗΣ
ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΙΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ»

Οξεία Μυελοβλαστική Λευχαιμία:

*Χ. Παπαδάκη, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α.
«Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»*

ΟΜΛ - ΓΕΝΙΚΑ

- > 4 δεκαετίες συνδυασμός αρασιτίνης με μία ανθρακυκλίνη αποτελεί την κλασική θεραπεία εφόδου



Tallman, Gilliland, Rowe et al. Blood, 2005 and update

Acute Myeloid Leukemia

Hartmut Döhner, M.D., Daniel J. Weisdorf, M.D., and Clara D. Bloomfield, M.D.

N ENGL J MED 373;12 NEJM.ORG SEPTEMBER 17, 2015

Υφεση → 35-40% ασθ <60
→ 5-15% >60

5 ΕΤΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ
26.6% (2006-2012) νέοι ασθ

Διάμεση επιβίωση 5-10 μ. ηλικιωμένους

Received: 6 January 2017

Accepted: 3 March 2017

DOI: 10.1111/ijlh.12670

REVIEW ARTICLE

WILEY

ISLH
International Journal of
Laboratory Hematology

Minimal residual disease in acute myelogenous leukemia

N. M. Cruz | N. Mencia-Trinchant | D. C. Hassane | M. L. Guzman

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑ European Leukemia Net

Risk category	Genetic abnormalities
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 Mutated NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD ^{low} Biallelic mutated CEBPA
Intermediate	Mutated NPM1 and FLT3-ITD ^{high allelic ratio} Wild-type NPM1 without FLT3-ITD or with FLT3-ITD ^{low} allelic ratio (w/o adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2 ^a Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype ^b , monosomal karyotype ^c Wild-type NPM1 and FLT3-ITD high Mutated RUNX1 ^d Mutated ASXL1 ^d Mutated TP53 ^e

Υποτροπή 30-40%

Adapted from Dohner et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. (BLOOD, 26 JANUARY 2017 , VOLUME 129, NUMBER 4)

ΟΜΛ – ΠΥ ΚΑΙ ΕΥΝ

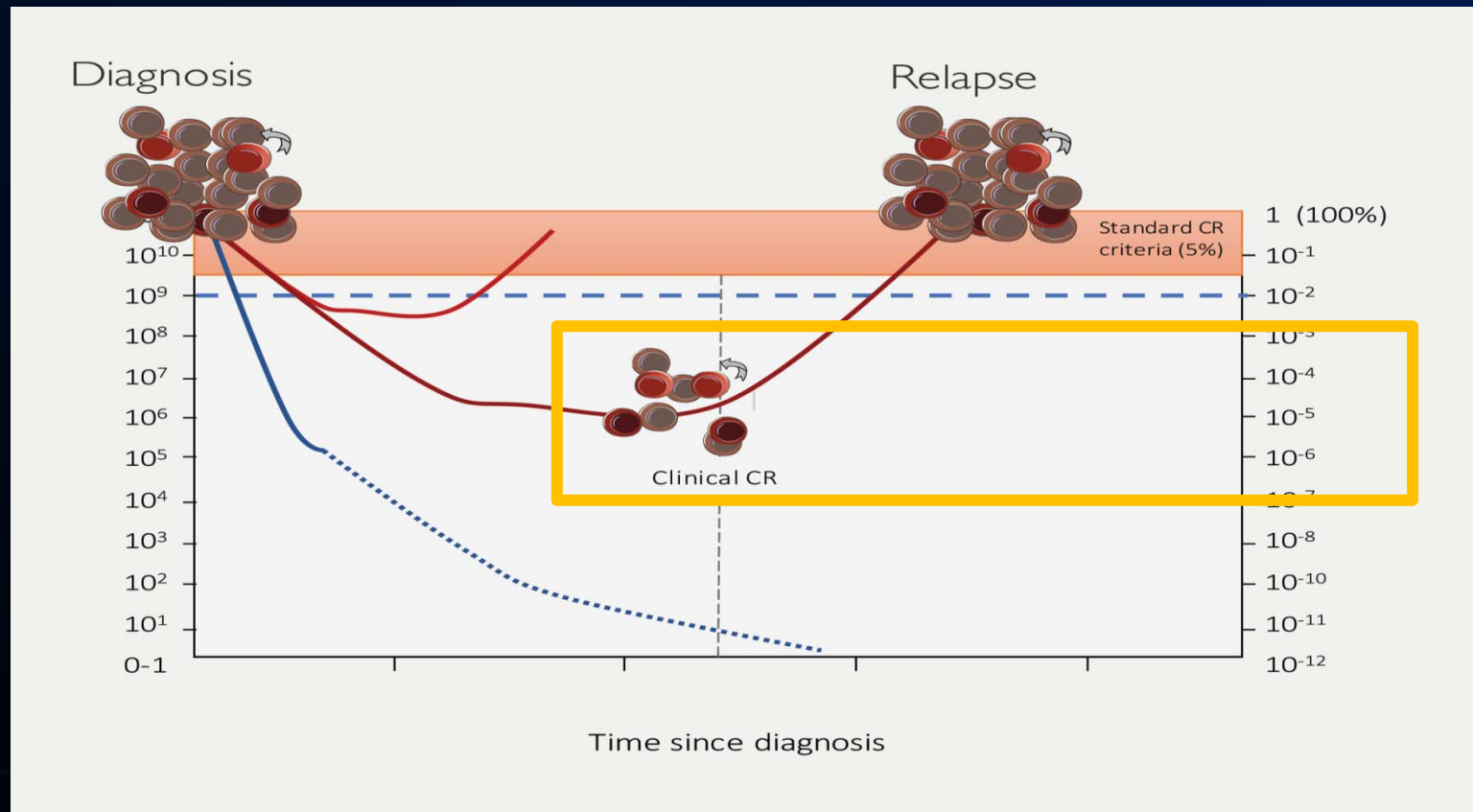
Table 6. Response criteria in AML

Category	Definition	Comment
Response		
CR without minimal residual disease (CR _{MRD} ⁻)	If studied pretreatment, CR with negativity for a genetic marker by RT-qPCR, or CR with negativity by MFC	Sensitivities vary by marker tested, and by method used; therefore, test used and sensitivity of the assay should be reported; analyses should be done in experienced laboratories (centralized diagnostics)
Complete remission (CR)	Bone marrow blasts <5%; absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μL); platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/ μL)	MRD ⁺ or unknown
CR with incomplete hematologic recovery (CR _i)	All CR criteria except for residual neutropenia ($< 1.0 \times 10^9/L$ [1000/ μL]) or thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/L$ [100 000/ μL])	
Morphologic leukemia-free state (MLFS)	Bone marrow blasts <5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required	Marrow should not merely be “aplastic”; at least 200 cells should be enumerated or cellularity should be at least 10%
Partial remission (PR)	All hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pretreatment bone marrow blast percentage by at least 50%	Especially important in the context of phase 1-2 clinical trials
Treatment failure		

Adapted from Dohner et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. (BLOOD, 26 JANUARY 2017 VOLUME 129, NUMBER 4)

ΟΜΛ – ΠΥ ΚΑΙ ΕΥΝ

Παρουσία λευχαιμικών κυττάρων < 5%
(κατώτερο όριο ανίχνευσης με μορφολογικά κριτήρια 10^{-2})



Adapted from :Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia

Monica L. Guzman, Ph.D.

ISLH 2017

ΣΚΟΠΟΣ ΕΥΝ

- ✓ «Αντικειμενικός» έλεγχος αποτελεσματικότητας θεραπείας και κατ'έπείκταση εξατομίκευση αυτής
- ✓ Ταυτοποίηση ασθενών με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής, πιθανή πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση
- ✓ Αναγνώριση ασθενών που θα επωφεληθούν από την μεταμόσχευση
- ✓ Παρακολούθηση μετά την μεταμόσχευση
- ✓ Εκτίμηση αποτελεσματικότητας νέων θεραπειών

ΣΤΟΧΟΙ ΕΥΝ

- ΕΥΝ ανιχνεύεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα
 - Πότε;; Μετά την έφοδο;;;;, μετά την CR1 ;;;;;
 - Καταλληλότερος δείκτης;;;
- Υπάρχει κάποιο κατώτατο όριο (threshold) που να προμηνύει υποτροπή;;;
- Ποια είναι η κατάλληλη θεραπευτική απόφαση που μπορεί να ληφθεί;;;
 - + ΕΥΝ → τροποποίηση /εξατομίκευση θεραπείας, πιο εντατική θεραπεία
 - - ΕΥΝ → λιγότερη θεραπεία
- Αν θετικοποιηθεί ΕΥΝ, τότε γίνεται επανάληψη;;;

ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΟ STEM CELL (LEUKEMIA STEM CELL –LSC) ΚΑΙ ΕΥΝ



Leukemia (2007) 21, 1700–1707
© 2007 Nature Publishing Group All rights reserved 0887-6924/07 \$30.00

www.nature.com/leu

ORIGINAL ARTICLE

Aberrant marker expression patterns on the CD34 + CD38– stem cell compartment in acute myeloid leukemia allows to distinguish the malignant from the normal stem cell compartment both at diagnosis and in remission

A van Rhenen¹, B Moshaver¹, A Kelder¹, N Feller¹, AWM Nieuwint², S Zweegman¹, GJ Ossenkoppele¹ and GJ Schuurhuis¹

¹Department of Hematology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands and ²Department of Cytogenetics, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Clinical Cancer Research



High Stem Cell Frequency in Acute Myeloid Leukemia at Diagnosis Predicts High Minimal Residual Disease and Poor Survival

Anna van Rhenen, Nicole Feller, Angèle Kelder, et al.

Clin Cancer Res 2005;11:6520-6527. Published online September 15, 2005.

- **CD 34+ /CD 38-**
- Ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης
- **!!! Ανάγκη χαρακτηρισμού των LSCs**
→ΕΥΝ και η έκβαση – επιβίωση σχετίζεται με τον αριθμό των LSCs κατά τη διάγνωση.

The biomarkers of leukemia stem cells in acute myeloid leukemia

Yahui Ding¹, Huier Gao², Quan Zhang¹

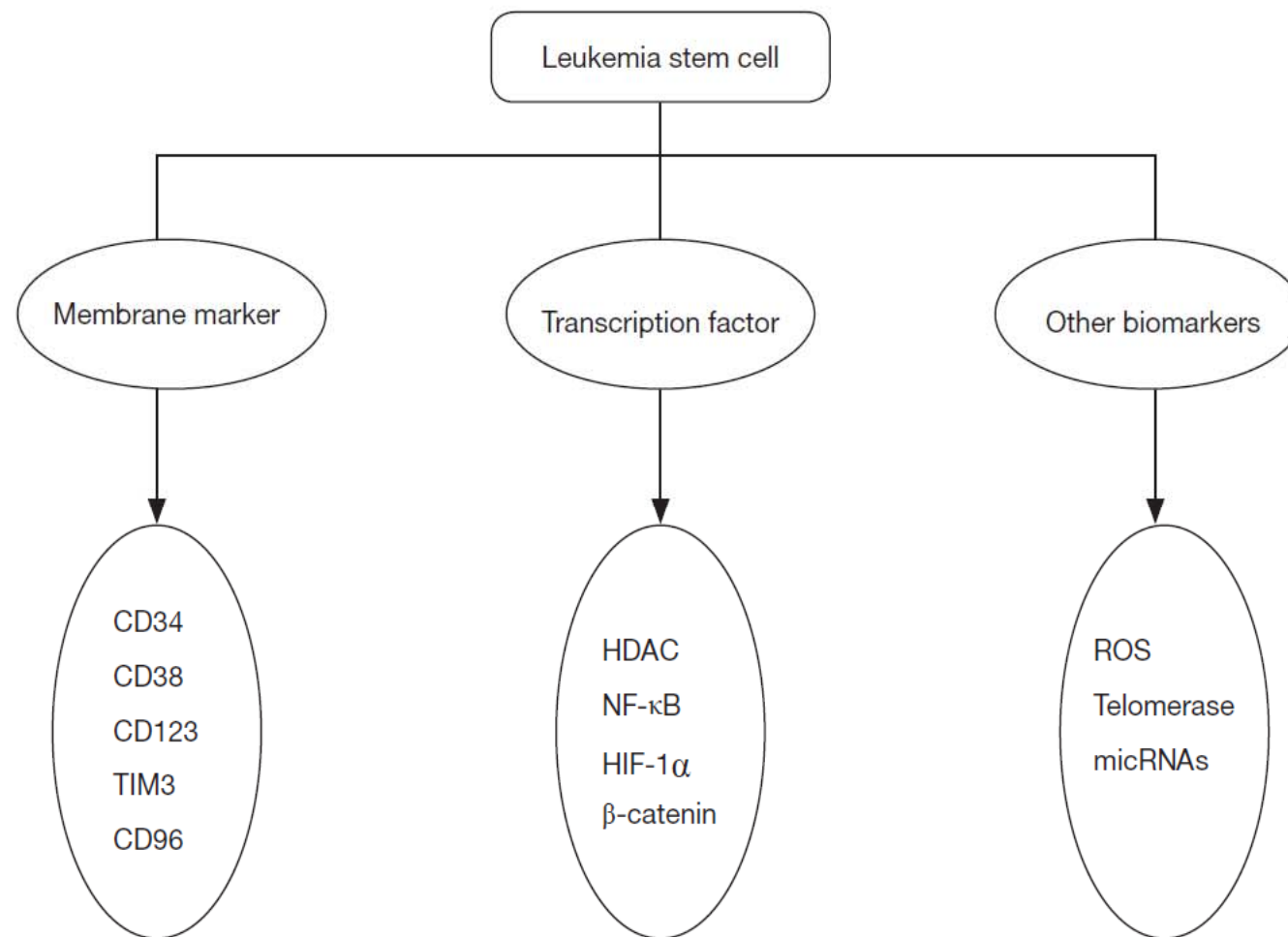


Figure 1 Different biomarkers of leukemia stem cell.

ΛΕΥΧΑΙΜΙΚΟ STEM CELL (LEUKEMIA STEM CELL –LSC) ΚΑΙ ΕΥΝ

- LSCs σε σχέση με πιο «ώριμους» βλάστες, παρουσιάζουν χημειοανθεκτικότητα πιθανώς λόγω του ότι αυτά τα κύτταρα παραμένουν σε «ηρεμία» (quiescent) στην Go φάση
- Αμφίδρομη σχέση LSCs και μικροπεριβάλλοντος. Ικανότητα αναδιαμόρφωσης της αιμοποιητικής φωλιάς σε αυτο-ενισχυόμενη (self-reinforcing) λευχαιμική φωλιά που έχει σαν αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των λευχαιμικών κυττάρων και την μείωση των HSCs

Koen Schepers et al Myeloproliferative Neoplasia Remodels the Endosteal Bone Marrow Niche into a Self-Reinforcing Leukemic Niche , Cell Stem cell Volume 13, Issue 3, p285–299, 5 September 2013

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΥΝ

- Πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής – multiparameter flow cytometry – MFC
- Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης – polymerase chain reaction – PCR
PCR σε πραγματικό χρόνο, Real time PCR (RT-PCR)
PCR ποσοτική, Real time quantitative PCR (RT-qPCR)
- Digital PCR
- Τεχνολογία αλληλούχισης επόμενης γενεάς – next generation sequencing – NGS

MFC

I. Πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής multiparameter flow cytometry – MFC

- Η ανίχνευση ΕΥΝ με κυτταρομετρία ροής παρουσιάζει ειδικές δυσκολίες που οφείλονται στην **ανοσοφαινοτυπική ετερογένεια της ΟΜΛ**

LAIP = Leukemia associated immunophenotype
= σχετιζόμενος με την λευχαιμία
ανοσοφαινότυπος

DfN = different - from - normal =
διαφορετική από το φυσιολογικό

Άτυπα πρότυπα έκφρασης στους λευχαιμικούς
βλάστες κατά την διάγνωση και χρήση αυτών για
ανίχνευση της υπολειμματικής νόσου κατά την
παρακολούθηση

Ανιχνεύει όλους τους πληθυσμούς που **ξεφεύγουν**
από το φυσιολογικό πρότυπο συνδυασμού
έκφρασης αντιγόνων (pattern)
Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και όταν λείπει ο
αρχικός ανοσοφαινότυπος, η όταν υπάρχει
μετατροπή ανοσοφαινότυπου (“immunophenotype
shift”)

Συνδυασμός και των δύο → LAIP-based DfN approach

Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party blood® 22 MARCH 2018 | VOLUME 131, NUMBER 12

I. Πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής multiparameter flow cytometry – MFC

Οι συχνότερες **ατυπίες** που περιγράφονται στην ΟΜΛ είναι :

1. Ασύγχρονη αντιγονική έκφραση δεικτών : ταυτόχρονη έκφραση άωρων και ώριμων δεικτών στο ίδιο κύτταρο (π.χ συνέκφραση του CD34 και του CD15)
1. Έκφραση ενός δείκτη άλλης κυτταρικής σειράς : δηλ έκφραση δεικτών της λεμφικής σειράς στους βλάστες της μυελικής σειράς (CD2,CD5,CD7,CD10,CD19)
2. Υπερέκφραση αντιγόνου
3. Μη αναμενόμενες ιδιότητες σκέδασης : (έκφραση λεμφικών δεικτών σε κύτταρα με υψηλή ευθεία και πλάγια σκέδαση , που αντιστοιχούν στα φυσιολογικά μυελοειδή κύτταρα)
4. Απουσία έκφρασης ειδικών για την κυτταρική σειρά αντιγόνων : (CD13 και CD33)

Ι. Πολυπαραμετρική κυτταρομετρία ροής multiparameter flow cytometry – MFC

- Γρήγορη μέθοδος
- LAIPs (51% - 94%) (5 χρωματική MFC)
- > 1 LAIP / ασθενή
- Ευαισθησία έως 10^{-4} (5 χρωματική MFC)

Νέες συστάσεις :

- 8 χρώματα
- Δείγμα μυελού
- Αναρρόφηση 5-10 mL ΜΥΕΛΟΥ και το 1^ο δείγμα για ανοσοφαινότυπο
- χρήση 500,000 - 1 εκ WBCs;
- ΠΡΟΤΑΣΗ: cutoff of 0.1%. → διαχωρισμός EYN + / -
- ΟΜΩΣ <0.1% → + EYN → σχόλιο: “ MFC MRD detectable and quantifiable but uncertain significance”

Table 1 . Key studies on the prognostic value of MRD by Multi Parameter Flow Cytometry*

Publication	Multi Center Yes/No	Study population Adult/Children	% LAIP	Number of Patients	MRD measurement following	Cut-off MRD level			Univariate analysis significant for	Multivariate analysis significant for	Study details
						I	C	postTx			
San Miguel et al ⁸³	N	A	46%	53	I, C	<0.05%	0.2%		RFS, OS	RFS	
Venditti et al ⁸⁴	Y	A	70%	56	I, C	0.045%	0.035%		I:- C:RFS, OS	I:- C:RFS, OS	
San Miguel et al ⁸⁵		A	75%	126	I	<0.01%, 0.01-0.1% 0.1-1% >1%	- - - -		RFS, OS	RFS	MRD>1%: 3 yr RR: 85% MRD 0.1-1.0%: 3 yr RR:45% MRD 0.01-0.1%: 3yr RR 14% MRD <0.01%: 3yr RR: 0%
Sievers et al ⁸⁶	Y	C	?	252	I ₁	0.5%			RFS, OS	RFS, OS	3 yr OS 69% (MRD neg) vs 41%(MRD pos)
Kern et al ⁸⁷	Y	A	100%	106	Day 16	Log difference 2.11			CR, EFS, RFS, OS	EFS, RFS	
Kern et al ⁸⁸	N	A	100%	62	I, C	Log difference 2.11	Log difference 2.53		I:RFS C:RFS, OS	I: RFS C:RFS	
Feller et al ⁸⁴	N	A	100%	72	I ₁ , I ₂ , C, PBSCT	I ₁ :1% I ₂ :0.14%	0.11%	0.13%	I ₁ , I ₂ , C, PBSCT;RFS, OS	I ₁ , I ₂ , C, PBSCT;RFS, OS	
Buccisano et al ⁸⁹	A	A	89%	100	I, C	0.035%	0.035%		I and C: RR, RFS, OS	I:- C: RR, RFS, OS	5 yr RFS 72% (MRD neg) vs 11%(MRD pos)
Langebrake et al ⁹⁰	Y	A, C	?	150	Day 15, I, I ₂ , C	0.1-2%	0.1-1.3%		Day 15, I;RFS	-	MRD similar EFS as traditional Risk factors
Maurillo et al ⁹¹	Y	A	?	142	I, C	0.035%	0.035%		I and C; RFS, OS	I and C; RFS, OS	5 yrs RR 60%(MRD pos)vs 16% 9MRD neg)
Al Mawali et al ⁹²	N	A	94%	54	I, C	0.15%	0.15%		I: RFS, OS C:RFS, OS	I: RFS, OS C:-	
Van der Velden et al ⁹³	Y	C	?	94	I ₁ , I ₂ , C, end of Tx	<0.1% 0.1-0.5% >0.5%			I ₁ : RFS, OS	I ₁ :RFS, OS	3yr RFS 64%(MRD pos) vs 14% (MRD neg)
Loken et al ⁶²	Y	C	100%	188	I ₁ , I ₂ , end of Tx	>0%, 0-1%			I ₁ :OS, RFS I ₂ :RFS, OS	I ₁ :OS, RFS I ₂ :RFS, RR	RR at 3yrs 60%vs 29%
Inaba et al ⁶³	Y	C	?	203	I ₁ , I ₂ , end of Tx	<0.1%, 0.1-1% >1%			I ₁ :EFS, RFS I ₂ :EFS, RFS	I ₁ :EFS, RFS I ₂ :EFS, RFS	Morphological assessment has limited value in comparison to flowcytometry
Terwijn et al ²⁸	Y	A	89%	517	I ₁ , I ₂ ,	<0.1%	<0.1%		I ₁ :RFS, OS I ₂ :RFS, OS	I ₁ :RFS, OS I ₂ :RFS, OS	Cut off points between 0.05-0.8 are all significant
Freeman et al ³⁰	Y	A	93%	427	I ₁ , I ₂ ,	<0.1%	<0.1%			I ₁ :RFS, OS I ₂ :RFS, OS	3yr OS 38%(MRD pos) vs 18% (MRD neg) after Cycle 2
Walter et al ³²	N	A, C	100%	253	Pre Tx	<0.1%			DFS OS		MRD predictive in CR1 and CR2

Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification

Jesús F. San Miguel, María B. Vidriales, Consuelo López-Berges, Joaquín Díaz-Mediavilla, Norma Gutiérrez, Consuelo Cañizo, Fernando Ramos, María J. Calmuntia, José J. Pérez, Marcos González, and Alber

BLOOD, 15 SEPTEMBER 2001 • VOLUME 98, NUMBER 6

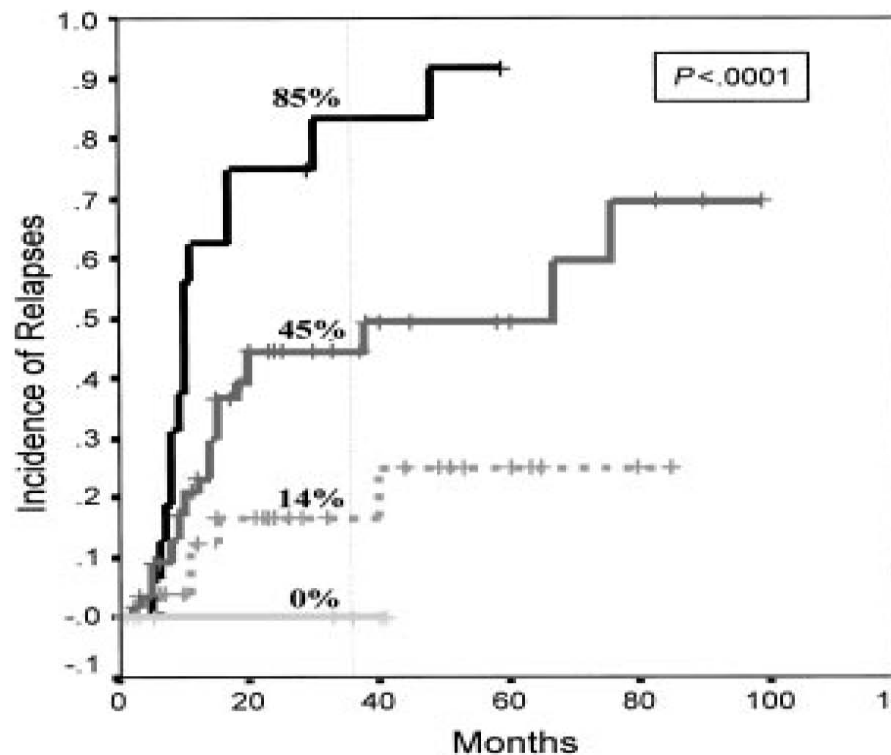


Figure 1. Relapse rates in the 4 AML risk categories. LAP cells in the first BM in mCR. High risk (MRD: 10^{-1} to 10^{-2} LAP⁺ cells); intermediate risk (MRD: 10^{-3} to 10^{-2} LAP⁺ cells); low risk (MRD: 10^{-4} to 10^{-3} LAP⁺ cells); and very low risk (fewer than 10^{-4} LAP⁺ cells; none have had relapses).

- 126 ασθενείς
- ανίχνευση ΕΥΝ, μία φορά και αμέσως μετά την θεραπεία εφόδου θα μπορούσε να κατηγοριοποιήσει τους ασθενείς σε ομάδες κινδύνου.

α) πολύ χαμηλού κινδύνου : ΕΥΝ<0.01%, καμία υποτροπή στα 3 έτη,

β) χαμηλού κινδύνου : ΕΥΝ<0.1%, αθροιστική συχνότητα υποτροπής (cumulative relapse rate) 14% στα 3 έτη,

γ) ενδιάμεσου κινδύνου : ΕΥΝ<0.1-1% αθροιστική συχνότητα υποτροπής 45% στα 3 έτη και

δ) υψηλού κινδύνου : ΕΥΝ>1% αθροιστική συχνότητα υποτροπής 85% στα 3 έτη

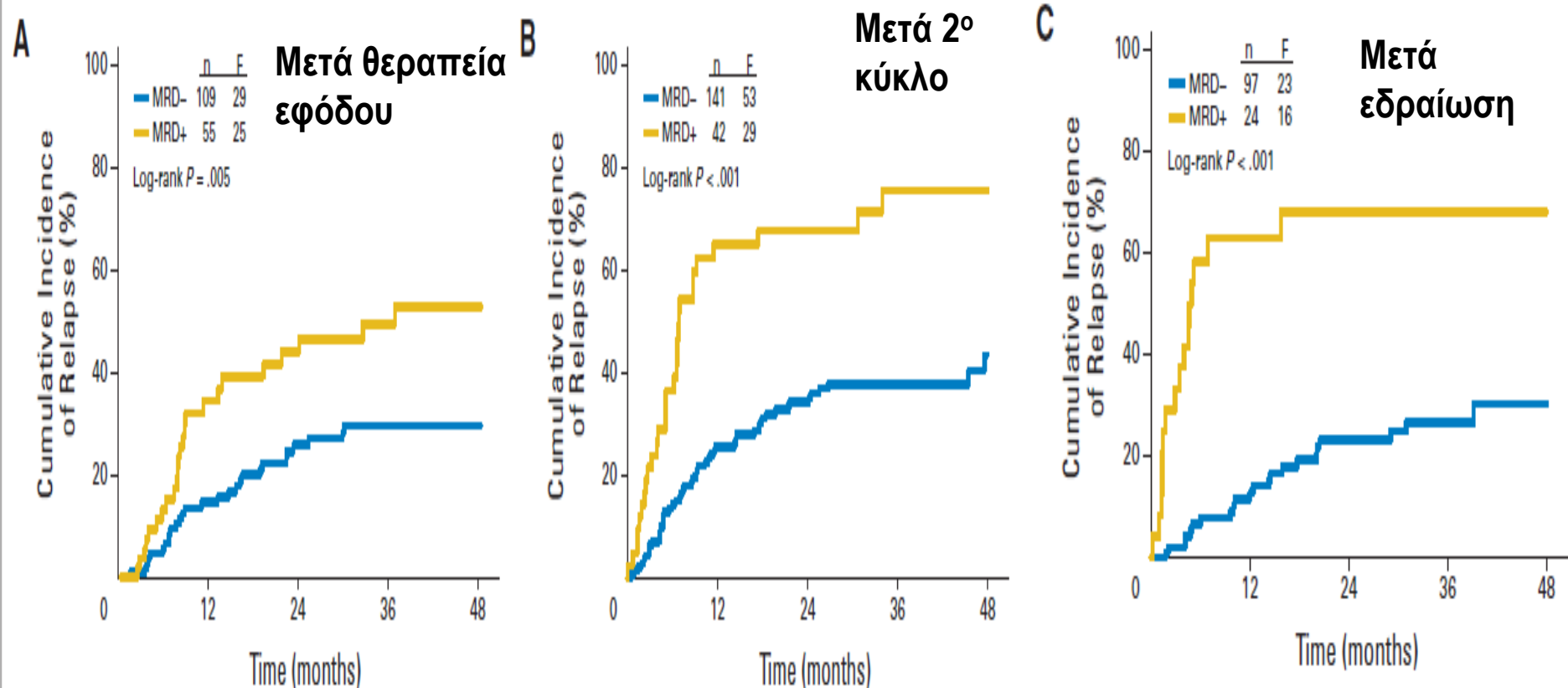
S (MRD neg) after Cycle 2
MRD predictive in CR1 and CR2

Table 1 . Key studies on the prognostic value of MRD by Multi Parameter Flow Cytometry*

Publication	Multi Center Yes/No	Study population Adult/Children	% LAIP	Number of Patients	MRD measurement following	Cut-off MRD level			Univariate analysis significant for	Multivariate analysis significant for	Study details
						I	C	postTx			
San Miguel et al ⁸³	N	A	46%	53	I, C	<0.05%	0.2%		RFS, OS	RFS	
Venditti et al ⁸⁴	Y	A	70%	56	I, C	0.045%	0.035%		I:- C:RFS, OS	I:- C:RFS, OS	
San Miguel et al ⁸⁵		A	75%	126	I	<0.01%, 0.01-0.1% 0.1-1% >1%	- - - -		RFS, OS	RFS	MRD>1%: 3 yr RR: 85% MRD 0.1-1.0%: 3 yr RR:45% MRD 0.01-0.1%: 3yr RR 14% MRD <0.01%: 3yr RR: 0%
Sievers et al ⁸⁶	Y	C	?	252	I ₁	0.5%			RFS, OS	RFS, OS	3 yr OS 69% (MRD neg) vs 41%(MRD pos)
Kern et al ⁸⁷	Y	A	100%	106	Day 16	Log difference 2.11			CR, EFS, RFS, OS	EFS, RFS	
Kern et al ⁸⁸	N	A	100%	62	I, C	Log difference 2.11	Log difference 2.53		I:RFS C:RFS, OS	I: RFS C:RFS	
Feller et al ³⁴	N	A	100%	72	I ₁ , I ₂ , C, PBSCT	I ₁ :1% I ₂ :0.14%	0.11%	0.13%	I ₁ , I ₂ , C, PBSCT;RFS, OS	I ₁ , I ₂ , C, PBSCT;RFS, OS	
Buccisano et al ⁸⁹	A	A	89%	100	I, C	0.035%	0.035%		I and C: RR, RFS, OS	I:- C: RR, RFS, OS	5 yr RFS 72% (MRD neg) vs 11%(MRD pos)
Langebrake et al ⁹⁰	Y	A, C	?	150	Day 15, I, I ₂ , C	0.1-2%	0.1-1.3%		Day 15, I; RFS	-	MRD similar EFS as traditional Risk factors
Maurillo et al ⁹¹	Y	A	?	142	I, C	0.035%	0.035%		I and C; RFS, OS	I and C; RFS, OS	5 yrs RR 60%(MRD pos)vs 16% 9MRD neg)
Al Mawali et al ⁹²	N	A	94%	54	I, C	0.15%	0.15%		I: RFS, OS C:RFS, OS	I: RFS, OS C:-	
Van der Velden et al ⁹³	Y	C	?	94	I ₁ , I ₂ , C, end of Tx	<0.1% 0.1-0.5% >0.5%			I ₁ : RFS, OS	I ₁ :RFS, OS	3yr RFS 64%(MRD pos) vs 14% (MRD neg)
Loken et al ⁶²	Y	C	100%	188	I ₁ , I ₂ , end of Tx	>0%, 0-1%			I ₁ :OS, RFS I ₂ :RFS, OS	I ₁ :OS, RFS I ₂ :RFS, RR	RR at 3yrs 60%vs 29%
Inaba et al ⁶³	Y	C	?	203	I ₁ , I ₂ , end of Tx	<0.1%, 0.1-1% >1%			I ₁ :EFS, RFS I ₂ :EFS, RFS	I ₁ :EFS, RFS I ₂ :EFS, RFS	Morphological assessment has limited value in comparison to flowcytometry
Terwijn et al ²⁸	Y	A	89%	517	I ₁ , I ₂	<0.1%	<0.1%		I ₁ :RFS, OS I ₂ :RFS, OS	I ₁ :RFS, OS I ₂ :RFS, OS	Cut off points between 0.05-0.8 are all significant
Freeman et al ³⁰	Y	A	95%	427	I ₁ , I ₂	<0.1%	<0.1%		I ₁ :RFS, OS I ₂ :RFS, OS	I ₁ :RFS, OS I ₂ :RFS, OS	3yr OS 58%(MRD pos) vs 18% (MRD neg) after Cycle 2
Walter et al ³²	N	A, C	100%	253	Pre Tx	<0.1%			DFS OS		MRD predictive in CR1 and CR2

High Prognostic Impact of Flow Cytometric Minimal Residual Disease Detection in Acute Myeloid Leukemia: Data From the HOVON/SAKK AML 42A Study

Monique Terwijn, Wim L.J. van Putten, Angèle Kelder, Vincent H.J. van der Velden, Rik A. Brooimans, Thomas Pabst, Johan Maertens, Nancy Boeckx, Georgine E. de Greef, Peter J.M. Valk, Frank W.M.B. Preijers, Peter C. Huijgens, Angelika M. Dräger, Urs Schanz, Mojca Jongen-Lavrecic, Bart J. Biemond, Jakob R. Passweg, Michel van Gelder, Pierre Wijermans, Carlos Graux, Mario Bargetzi, Marie-Cecile Legdeur, Jurgen Kuball, Okke de Weerd, Yves Chalandon, Urs Hess, Leo F. Verdonck, Jan W. Gratama, Yvonne J.M. Oussoren, Willemijn J. Scholten, Jennita Slomp, Alexander N. Snel, Marie-Christiane Vekemans, Bob Löwenberg, Gert J. Ossenkoppele, and Gerrit J. Schuurhuis



517 ασθενείς
+ MRD μετά 2^η θεραπεία → αντιμετώπιση ως υψηλού κινδύνου

MRD -, MRD <0.1%;
MRD+, MRD >0.1%.

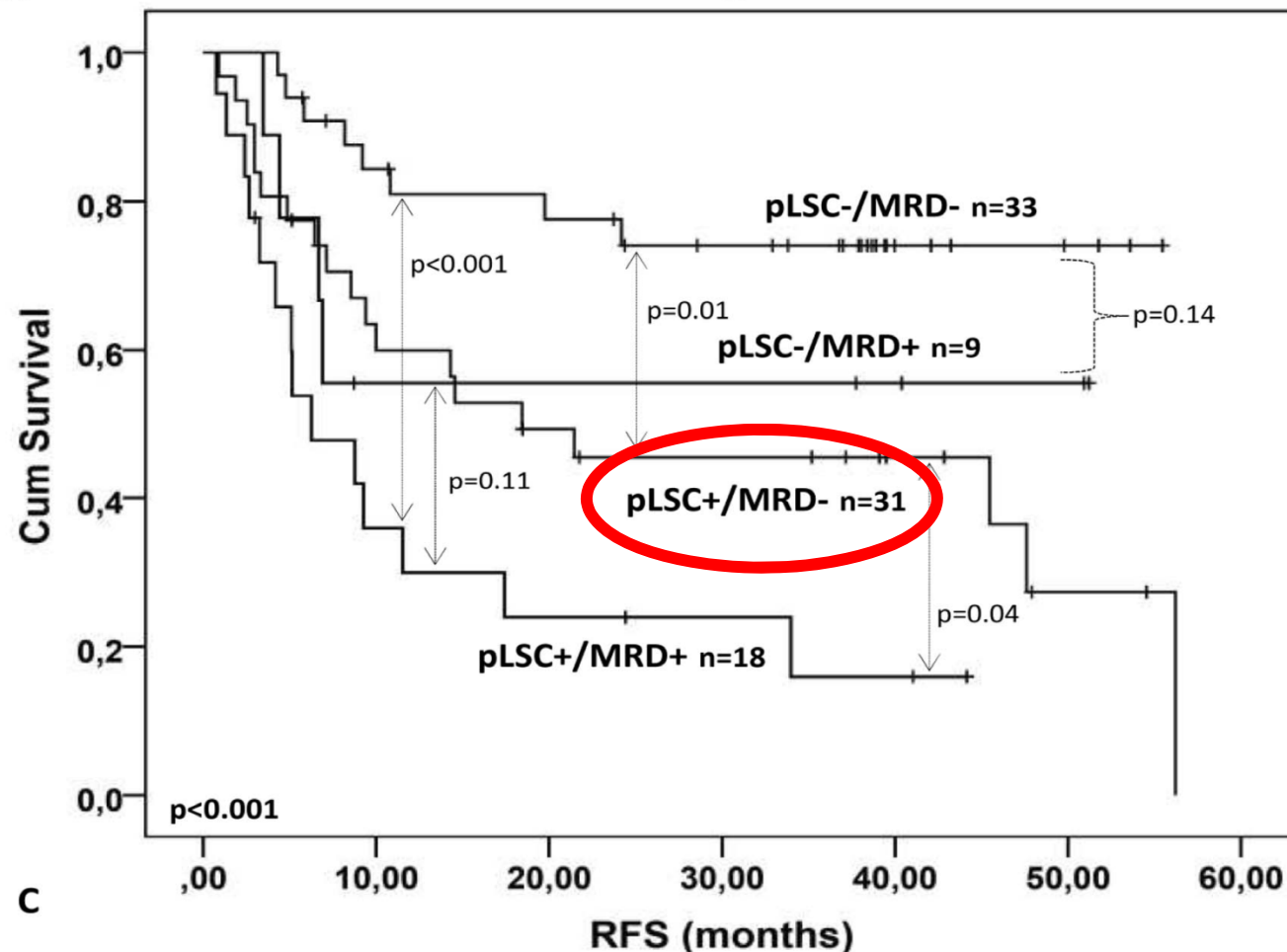
MFC - LSC

Leukemic Stem Cell Frequency: A Strong Biomarker for Clinical Outcome in Acute Myeloid Leukemia

Monique Terwijn¹, Wendelien Zeijlemaker¹, Angèle Kelder¹, Arjo P. Rutten¹, Alexander N. Snel¹, Willemijn J. Scholten¹, Thomas Pabst², Gregor Verhoef³, Bob Löwenberg⁴, Sonja Zweegman¹, Gert J. Ossenkoppele¹, Gerrit J. Schuurhuis^{1*}

PLOS ONE

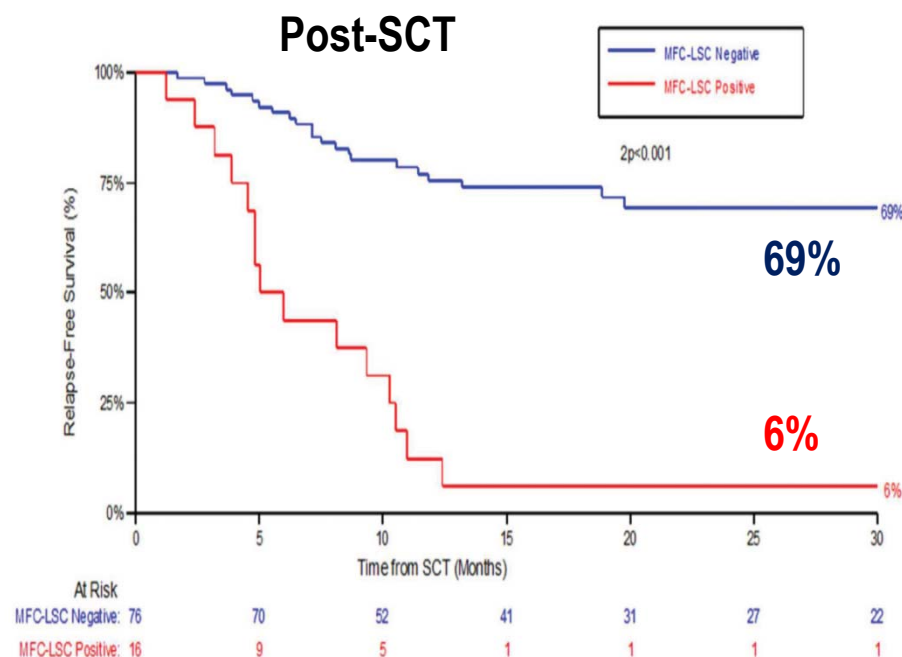
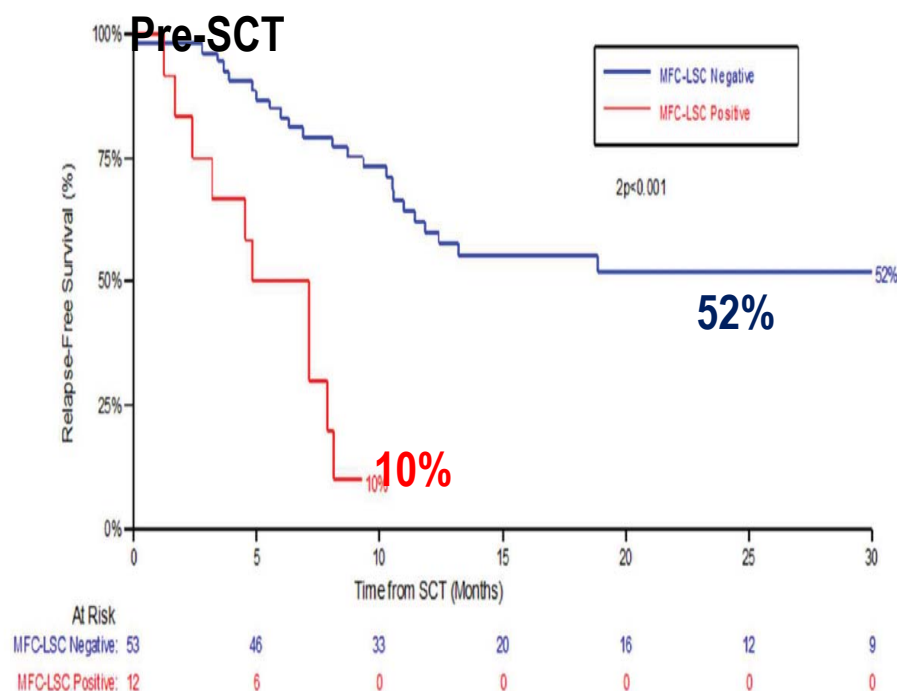
September 2014 | Volume 9 | Issue 9 | e107587



Prognostic value of monitoring a candidate immunophenotypic leukemic stem/progenitor cell population in patients allografted for acute myeloid leukemia

Charlotte Bradbury¹, Aimee E Houlton¹, Susanna Akiki², Richard Gregg¹, Max Rindl², Josephine Khan¹, Janice Ward¹, Naeem Khan³, Mike Griffiths², Sandeep Nagra¹, Robert Hills⁴, Alan Burnett⁴, Nigel Russell⁵, Paresh Vyas^{6,7}, David Grimwade⁸, Charles Craddock^{1,9}, and Sylvie D. Freeman^{1,3}

Leukemia. 2015 April ; 29(4): 988–991. doi:10.1038/leu.2014.327.



PCR

Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party

Gerrit J. Schuurhuis,¹ Michael Heuser,^{2,*} Sylvie Freeman,^{3,*} Marie-Christine Béné,⁴ Francesco Buccisano,⁵ Jacqueline Cloos,^{1,6} David Grimwade,⁷ Torsten Haferlach,⁸ Robert K. Hills,⁹ Christopher S. Hourigan,¹⁰ Jeffrey L. Jorgensen,¹¹ Wolfgang Kern,⁸ Francis Lacombe,¹² Luca Maurillo,⁵ Claude Preudhomme,¹³ Bert A. van der Reijden,¹⁴ Christian Thiede,¹⁵ Adriano Venditti,⁵ Paresh Vyas,¹⁶ Brent L. Wood,^{17,18} Roland B. Walter,^{17,19} Konstanze Döhner,^{20,†} Gail J. Roboz,^{21,†} and Gert J. Ossenkoppele¹

 blood® 22 MARCH 2018 | VOLUME 131, NUMBER 12 1275

- Υβριδικά γονίδια

- *PML-RARA*
- *RUNX1-RUNX1T1*
- *CBF-MYH11*

Ευαισθησία
 $10^{-4} - 10^{-6}$

- Μεταλλάξεις

- *NPM1* (53%)

- Προλευχαιμικοί κλώνοι και μεταλλάξεις

- *DNMT3A, ASXL1, TET2*

A_{ge} R_{elated} C_{lonal}
H_{ematopoiesis}

- Germline μεταλλάξεις

RUNX1, GATA2,
CEBPA, DDX41,
ANKRD26

Έλεγχος
προέλευσης

Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party

Gerrit J. Schuurhuis,¹ Michael Heuser,^{2,*} Sylvie Freeman,^{3,*} Marie-Christine Béné,⁴ Francesco Buccisano,⁵ Jacqueline Cloos,^{1,6} David Grimwade,⁷ Torsten Haferlach,⁸ Robert K. Hills,⁹ Christopher S. Hourigan,¹⁰ Jeffrey L. Jorgensen,¹¹ Wolfgang Kern,⁸ Francis Lacombe,¹² Luca Maurillo,⁵ Claude Preudhomme,¹³ Bert A. van der Reijden,¹⁴ Christian Thiede,¹⁵ Adriano Venditti,⁵ Pares Vyas,¹⁶ Brent L. Wood,^{17,18} Roland B. Walter,^{17,19} Konstanze Döhner,^{20,†} Gail J. Roboz,^{21,†} and Gert J. Ossenkoppele¹

 blood® 22 MARCH 2018 | VOLUME 131, NUMBER 12 1275

- *WT1*

Χαμηλή ειδικότητα και
ευαισθησία, μόνο αν
δεν υπάρχουν άλλοι
τρόποι, PB

Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction Detection of Minimal Residual Disease by Standardized *WT1* Assay to Enhance Risk Stratification in Acute Myeloid Leukemia: A European LeukemiaNet Study

Daniela Cilloni, Aline Renneville, Fabienne Hermitte, Robert K. Hills, Sarah Daly, Jelena V. Jovanovic, Enrico Gottardi, Milena Fava, Susanne Schnittger, Tamara Weiss, Barbara Izzo, Josep Nomdedeu, Adrian van der Heijden, Bert A. van der Reijden, Joop H. Jansen, Vincent H.J. van der Velden, Hans Ommen, Claude Preudhomme, Giuseppe Saglio, and David Grimwade

VOLUME 27 • NUMBER 31 • NOVEMBER 1 2009

Number of patients	Time point	PB vs BM	cDNA vs DNA	Favorable prognostic cutoff (proportion of patients)	Associated risk	Sensitivity of the assay
129	After induction	PB or BM	cDNA	≥2 log reduction in the same tissue (PB or BM) (62%)	5-y CIR 40% (vs 75% if <2 log)	10 ⁻⁴

Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party

Gerrit J. Schuurhuis,¹ Michael Heuser,^{2,*} Sylvie Freeman,^{3,*} Marie-Christine Béné,⁴ Francesco Buccisano,⁵ Jacqueline Cloos,^{1,6} David Grimwade,⁷ Torsten Haferlach,⁸ Robert K. Hills,⁹ Christopher S. Hourigan,¹⁰ Jeffrey L. Jorgensen,¹¹ Wolfgang Kern,⁸ Francis Lacombe,¹² Luca Maurillo,⁵ Claude Preudhomme,¹³ Bert A. van der Reijden,¹⁴ Christian Thiede,¹⁵ Adriano Venditti,⁵ Paresh Vyas,¹⁶ Brent L. Wood,^{17,18} Roland B. Walter,^{17,19} Konstanze Döhner,^{20,†} Gail J. Roboz,^{21,†} and Gert J. Ossenkoppele¹

 blood® 22 MARCH 2018 | VOLUME 131, NUMBER 12 1275

- Άλλο-ΜΑΚ

Χίμαιρα
(μικροδορυφορικών
περιοχών DNA) →
περιορισμένη
ευαισθησία

- Μεταλλάξεις
γονιδίων
- *FLT3-ITD, FLT3-TKD, NRAS, KRAS, IDH1, IDH2, MLL-PTD, EVI1*

Ασταθείς, μόνο σε
συνδυασμό με 2^ο
MRD δείκτη

- Νέες συστάσεις:

- Χρονικά διαστήματα → 1^ο διάγνωση
- → 2^ο μετά 2 κύκλους θεραπείας
- → μετά τέλος θεραπείας (BM και PB)
- Ασθενείς προς MAK → μετά το τέλος ΧΜΘ αλλά όχι νωρίτερα από 4 εβδομάδες από σχήμα προετοιμασίας
- *PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBF-MYH11, NPM1* → κάθε 3 μ για 2 χρόνια (BM και PB) μετά εξατομίκευση !!!

- 1. Πλήρης μοριακή ανταπόκριση: CR_{MRD} : 2 δείγματα (-) σε διάστημα > 4εβδ, ευαισθησία τουλάχιστον 1:1000 (αρν MRD με ανίχνευση βλαστών → απώλεια δείκτη)
- 2. Μοριακή παραμονή με χαμηλά μετάγραφα: CR μορφολογική και <100-200 copies/10⁴ ABL copies (~ 1-2% target/reference gene)
- 3. Μοριακή πρόοδος: αύξηση >1 log₁₀ μεταξύ 2 θετικών δειγμάτων (σε ασθενείς με παραμονή χαμηλού αριθμού μεταγράφων)
- 4. Μοριακή υποτροπή: αύξηση >1 log₁₀, μεταξύ 2 θετικών δειγμάτων (σε CR_{MRD}.)

ΟΠΑ

- Σημαντικότερο σημείο ΕΥΝ = ΤΕΛΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗΣ
- PCR αρν → χαμηλός κίνδυνος υποτροπής

Prospective Minimal Residual Disease Monitoring to Predict Relapse of Acute Promyelocytic Leukemia and to Direct Pre-Emptive Arsenic Trioxide Therapy

David Grimwade, Jelena V. Jovanovic, Robert K. Hills, Elizabeth A. Nugent, Yashma Patel, Rajinder Flora, Daniela Diverio, Katy Jones, Hannah Aslett, Elaine Batson, Kristian Rennie, Roger Angell, Richard F. Clark, Ellen Solomon, Francesco Lo-Coco, Keith Wheatley, and Alan K. Burnett www.jco.org

Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial

Uwe Platzbecker, Giuseppe Avvisati, Laura Cicconi, Christian Thiede, Francesca Paoloni, Marco Vignetti, Felicetto Ferrara, Mariadomenica Divona, Francesco Albano, Fabio Efficace, Paola Fazi, Marco Sborgia, Eros Di Bona, Massimo Breccia, Erika Borlenghi, Roberto Cairoli, Alessandro Rambaldi, Lorella Melillo, Giorgio La Nasa, Walter Fiedler, Peter Brossart, Bernd Hertenstein, Helmut R. Salih, Mohammed Wattad, Michael Lübbert, Christian H. Brandts, Mathias Hänel, Christoph Röhlig, Norbert Schmitz, Hartmut Link, Chiara Frairia, Enrico Maria Pogliani, Claudio Fozza, Alfonso Maria D'Arco, Nicola Di Renzo, Agostino Cortelezzi, Francesco Fabbiano, Konstanze Döhner, Arnold Ganzer, Hartmut Döhner, Franco Mandelli, Gerhard Ehninger, Richard F. Schlenk, and Francesco Lo-Coco www.jco.org

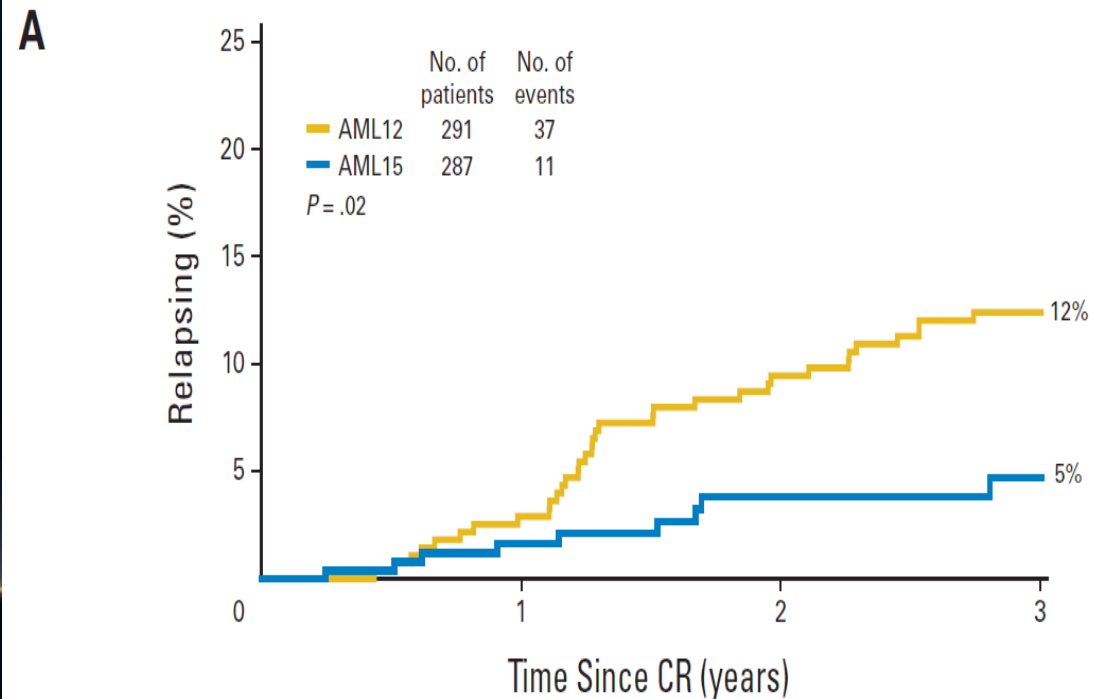
Number of patients	Time point	PB vs BM	cDNA vs DNA	Favorable prognostic cutoff (proportion of patients)	Associated risk	Sensitivity of the assay
301	At end of treatment (ATRA + anthracycline based)	BM	cDNA	Negative (95%)	3-y CIR 11% (vs 34% if positive)	At least 10^{-3}
115	At end of treatment (ATO + ATRA, low and intermediate risk APL)	BM	cDNA	Negative (100%)	4.2-y CIR 1.9%	n.d.

ΟΠΑ

Prospective Minimal Residual Disease Monitoring to Predict Relapse of Acute Promyelocytic Leukemia and to Direct Pre-Emptive Arsenic Trioxide Therapy

David Grimwade, Jelena V. Jovanovic, Robert K. Hills, Elizabeth A. Nugent, Yashma Patel, Rajinder Flora, Daniela Diverio, Katy Jones, Hannah Aslett, Elaine Batson, Kristian Rennie, Roger Angell, Richard E. Clark, Ellen Solomon, Francesco Lo-Coco, Keith Wheatley, and Alan K. Burnett

Πρώιμη θεραπευτική
παρέμβαση με ATO
→ **CIR=5% (3y)**
MRC AML15



ΟΠΛ

Χαμηλού/ενδιάμεσου κινδύνου (Sanz Score)	ATRA + Ανθρακυκλίνη	MRD κάθε 3 μήνες για 2 χρόνια (BM/PB)
	ATPA + ATO	MRD έως CR _{MRD} - (BM)
Υψηλού κινδύνου		MRD κάθε 3 μήνες για 2 χρόνια - min (BM/PB)

- Μετά την ολοκλήρωση θεραπείας θετικοποίηση δείγματος (PCR) επιβεβαιωμένου → επικείμενη υποτροπή
- Έγκαιρη αναγνώριση μοριακής υποτροπής → επίσπευση κλινικής αντιμετώπισης → ελάττωση αιμορραγικών επιπλοκών

RUNX1-RUNX1T1 [t(8;21)]

- Όχι χρονική στιγμή ή ελάχιστο όριο ΕΥΝ κατά την διάρκεια της θεραπείας που να δικαιολογεί τροποποίηση θεραπείας
- Αντικρουόμενα αποτελέσματα

Number of patients	Time point	PB vs BM	cDNA vs DNA	Favorable prognostic cutoff (proportion of patients)	Associated risk	Sensitivity of the assay
94	At end of treatment	PB	cDNA	Negative (70%)	4-y CIR 23.6% (vs 50.9% if positive), 4-y OS 96% (vs 63.6% if positive)	10 ⁻⁵
94	At end of treatment	BM	cDNA	Negative (30%)	4-y CIR 28.2% (vs 33.8% if positive), 4-y OS 86.4% (vs 87.7% if positive, n.s.)	10 ⁻⁵

Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial.

Willekens, et al; French AML intergroup Haematologica_ 2016 Mar;101(3):328-35..

120	At end of treatment	BM	cDNA	Negative (49%)	4-y EFS 81% (vs 61% if positive), 4-y OS 93% (vs 67% if positive)	10 ⁻⁶
-----	---------------------	----	------	----------------	---	------------------

Minimal Residual Disease Monitoring in Acute Myeloid Leukemia (AML) with Translocation t(8;21)(q22;q22): Results of the AML Study Group (AMLSG) Mridul Agrawal, et al Blood 2016 128:1207;

RUNX1-RUNX1T1 [t(8;21)]

Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial

John A. Liu Yin,¹ Michelle A. O'Brien,¹ Robert K. Hills,² Sarah B. Daly,¹ Keith Wheatley,³ and Alan K. Burnett²

Number of patients	Time point	PB vs BM	cDNA vs DNA	Favorable prognostic cutoff (proportion of patients)	Associated risk	Sensitivity of the assay
163	In follow-up	PB	cDNA	<100 copies/10 ⁵ ABL copies (85%)	5-y CIR 7% (vs 100% if ≥100), 5-y OS 95% (vs 59% if ≥100)	10 ⁻⁵
163	In follow-up	BM	cDNA	<500 copies/10 ⁵ ABL copies (83.5%)	5-y CIR 7% (vs 100% if ≥500), 5-y OS 94% (vs 57% if ≥500)	10 ⁻⁵

- BM log ελάττωση και BM (500 copies) and PB (1000 copies) **μετά την θεραπεία εφόδου** → προγνωστικός δείκτης , με πιο ισχυρό προγνωστικό δείκτη την **ελάττωση 3 log στον BM** (πολυπαραγοντική)

CBF-MYH11 [inv (16)]

- ΕΥΝ σημαντική για πρόβλεψη υποτροπής
- Διάγνωση και μετά κάθε 3 μ για 2 χρόνια (**BM** και PB)
- Όχι χρονική στιγμή ή ελάχιστο όριο ΕΥΝ κατά την διάρκεια της θεραπείας που να δικαιολογεί τροποποίηση θεραπείας
- !!! Ανίχνευση μεταγράφων για έτη χωρίς ενδείξεις υποτροπής

Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial

John A. Liu Yin,¹ Michelle A. O'Brien,¹ Robert K. Hills,² Sarah B. Daly,¹ K BLOOD, 4 OCTOBER 2012 • VOLUME 120, NUMBER 14

Number of patients	Time point	PB vs BM	cDNA vs DNA	Favorable prognostic cutoff (proportion of patients)	Associated risk	Sensitivity of the assay
115	At end of treatment	PB	cDNA	<10 copies/10 ⁵ ABL copies (80%)	5-y CIR 36% (vs 78% if ≥10)	10 ⁻⁵
	Δεν μπόρεσε να καθοριστεί ελάττωση του Log Όχι διαφορά στην OS					
115	In follow-up	<u>BM</u>	<u>cDNA</u>	<u><50 copies/10⁵ ABL copies (73%)</u>	5-y CIR 10% (vs 100% if ≥50), 5-y OS 100% (vs 25% if >50)	10 ⁻⁵

NPM1

Number of patients	Time point	PB vs BM	cDNA vs DNA	Favorable prognostic cutoff (proportion of patients)	Associated risk	Sensitivity of the assay
194	After 2 cycles of chemotherapy	PB	cDNA	Negative (84.5%)	3-y CIR 30% (vs 82% if positive), 3-y OS 75% (vs 24% if positive)	10^{-5} (range, $10^{-3.7}$ to $10^{-7.1}$)
194	At end of treatment	PB	cDNA	Negative (92%)	3-y OS 80% (vs not estimable if positive)	10^{-5} (range, $10^{-3.7}$ to $10^{-7.1}$)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

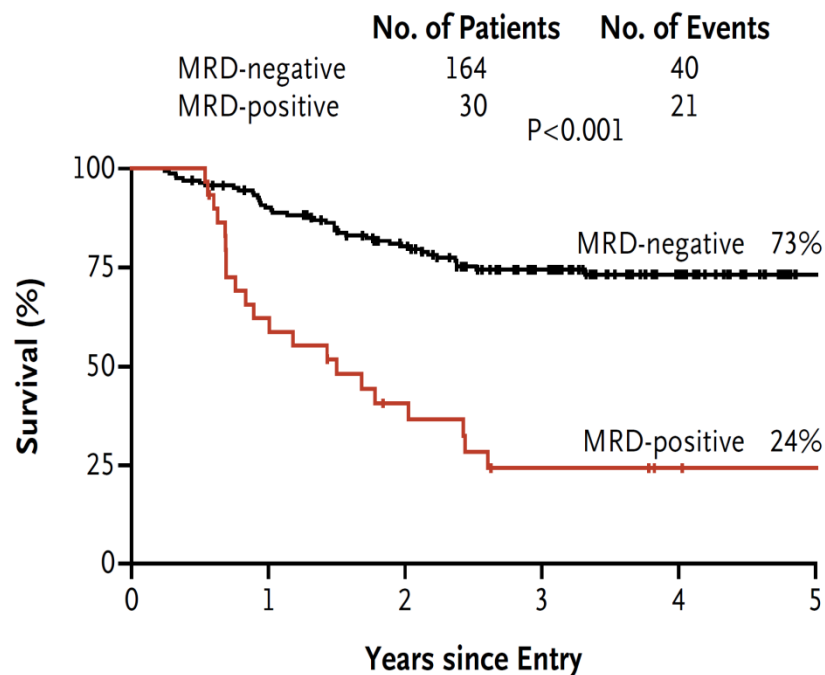
Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML

A. Ivey, R.K. Hills, M.A. Simpson, J.V. Jovanovic, A. Gilkes, A. Grech, Y. Patel, N. Bhudia, H. Farah, J. Mason, K. Wall, S. Akiki, M. Griffiths, E. Solomon, F. McCaughan, D.C. Linch, R.E. Gale, P. Vyas, S.D. Freeman, N. Russell, A.K. Burnett, and D. Grimwade, for the UK National Cancer Research Institute AML Working Group

This article was published on January 20, 2016, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1507471

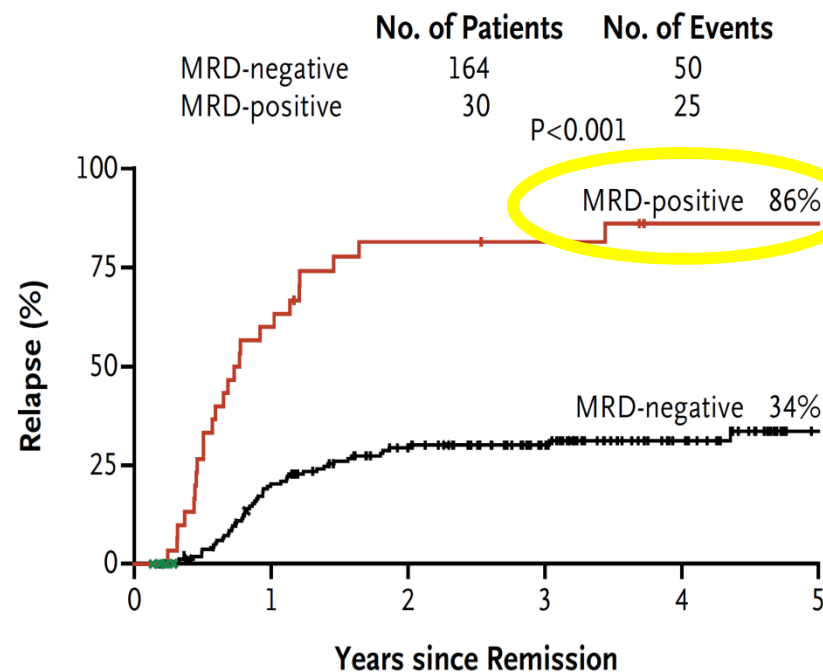
A Overall Survival



No. at Risk

MRD-negative	164	144	116	77	39	8
MRD-positive	30	18	10	5	3	2

B Relapse in All Patients



No. at Risk

MRD-negative	164	120	93	64	33	6
MRD-positive	30	12	5	4	1	1

- ΕΥΝ / ΡΒ μετά τον 2^ο κύκλο θεραπείας πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας (πολυμεταβλητή ανάλυση)
- *FLT3*-ITD, *DNMT3A* επηρεάζουν την πρόγνωση (μονοπαραγοντική)
- 10 ασθ → πρώιμη θεραπεία

Adapted from: *Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML*, Adam Ivey, et al., for the UK National Cancer Research Institute AML Working Group, *NEJM* 374;5, February 4, 2016

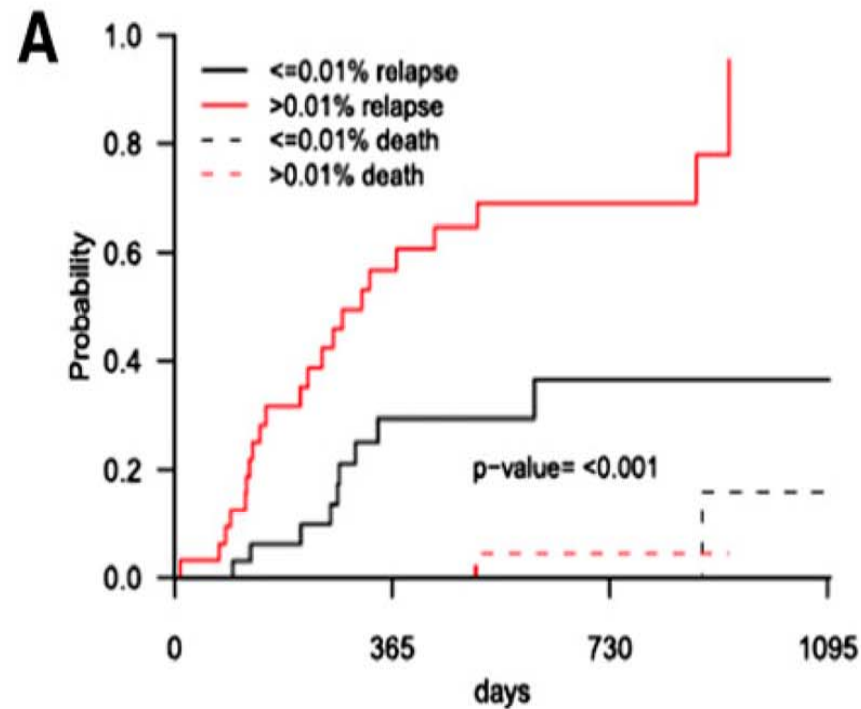
NPM1

Number of patients	Time point	PB vs BM	cDNA vs DNA	Favorable prognostic cutoff (proportion of patients)	Associated risk	Sensitivity of the assay
82	After 2 cycles of chemotherapy	BM	cDNA	Negative (26%)	3-y OS 84% (vs 76% if NPM1/ABL $\leq$ 1% vs 47% if NPM1/ABL > 1%)	

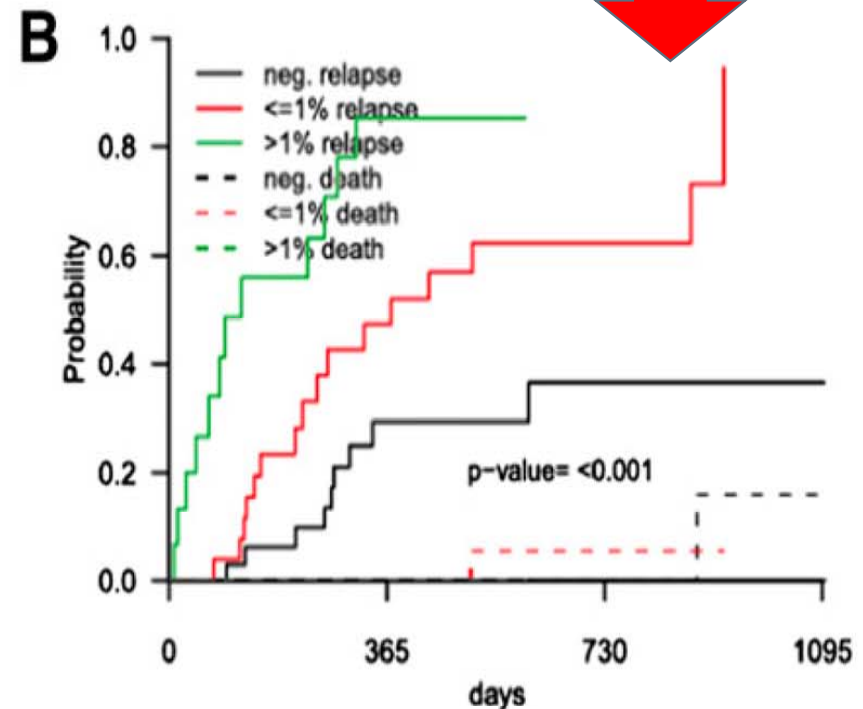
The level of residual disease based on mutant *NPM1* is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML

Nona Shayegi,¹ Michael Kramer,¹ Martin Bornhäuser,¹ Markus Schaich,¹ Johannes Schetelig,¹ Uwe Platzbecker,¹ Christoph Röllig,¹ Caroline Heiderich,² Olfert Landt,³ Gerhard Ehninger,¹ and Christian Thiede¹ on behalf of the Study Alliance Leukemia (SAL)
BLOOD, 4 JULY 2013 • VOLUME 122, NUMBER 1

80	At end of treatment	BM	cDNA	Negative (49%)	1-y CIR 37% (vs 63% if NPM1/ABL $\leq$ 1% vs 85% if NPM1/ABL > 1%); 2-y OS 82% (vs 61% if NPM1/ABL $\leq$ 1% vs 45% if NPM1/ABL > 1%)	10 ⁻⁵
----	---------------------	----	------	----------------	---	------------------



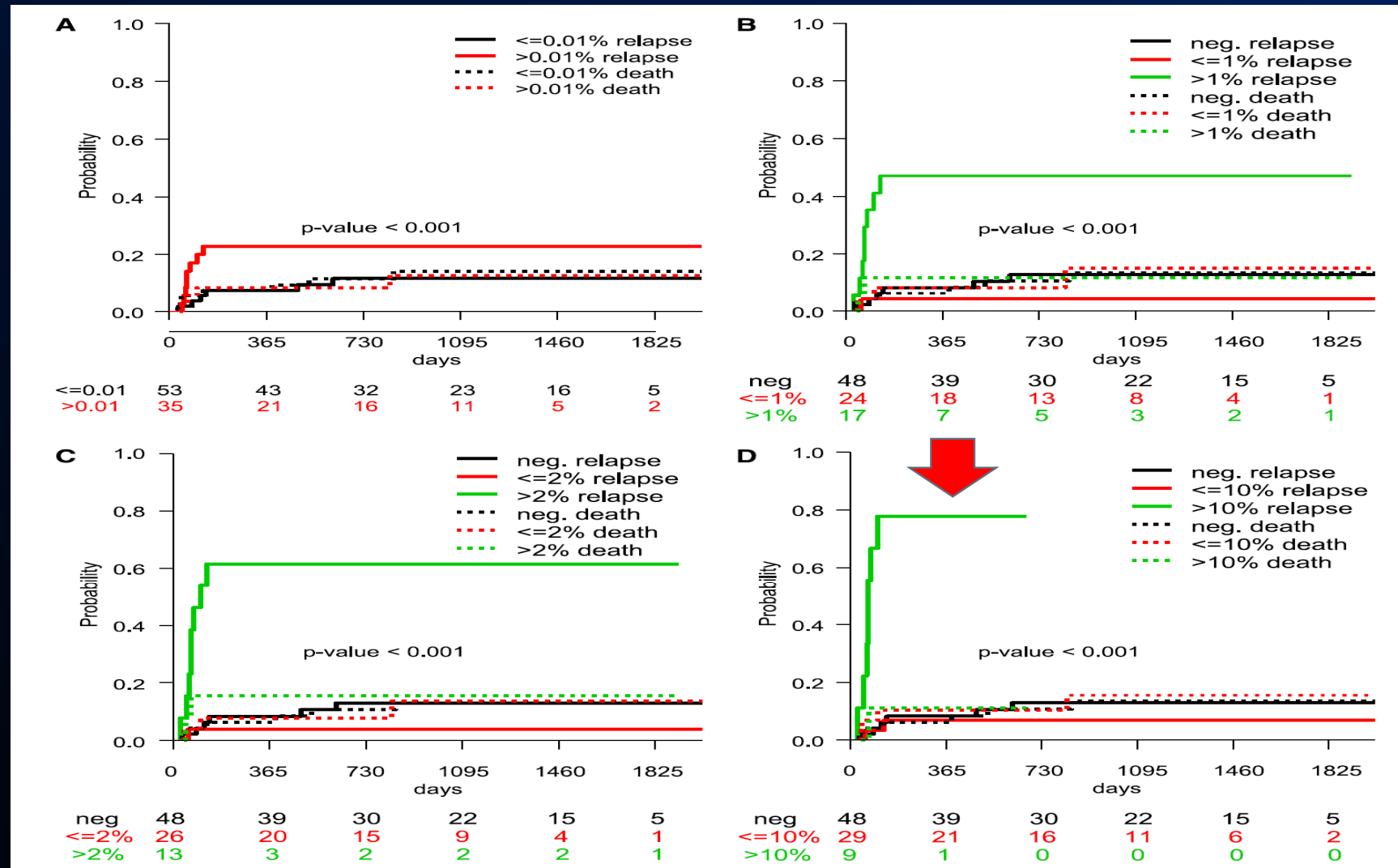
≤0.01	39	14	5	2
>0.01	32	11	4	0



neg	39	14	5	2
≤1%	26	11	4	0
>1%	15	1	0	0

- EYN >1% (100 copies *NPM1*^{mut}/10000 *ABL1*) → χαμηλό OS και DFS (μετά ΧΜΘ και αυτό-ΜΑΚ)
- 10 ασθ → πρώτη θεραπεία με 5-azacytidine (3-7129% *NPM1*/*ABL*)

Adapted from: The level of residual disease based on mutant *NPM1* is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. Shayegi et al. Blood 4 July 2013



- EYN >10% → χαμηλό OS και DFS (μετά άλλο-MAK)

Adapted from: The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. Shayegi et al. Blood 4 July 2013

NPM1

Number of patients	Time point	PB vs BM	cDNA vs DNA	Favorable prognostic cutoff (proportion of patients)	Associated risk	Sensitivity of the assay
137	After 2 cycles of chemotherapy	BM	cDNA	Negative (19%)	4-y CIR 6.4% (vs 53% if positive), 4-y OS 90% (vs 56% if positive)	10^{-5} to 10^{-6}

Monitoring of Minimal Residual Disease in *NPM1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Study From the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group

Jan Krönke, Richard F. Schlenk, Kai-Ole Jensen, Florian Tschürtz, Andrea Corbacioglu, Verena I. Gaidzik, Peter Paschka, Shiva Onken, Karina Eiwen, Marianne Habdank, Daniela Späth, Michael Lübbert, Mohammed Wattad, Thomas Kindler, Helmut R. Salih, Gerhard Held, David Nachbaur, Marie von Lilienfeld-Toal, Ulrich Germing, Detlef Haase, Hans-Günther Mergenthaler, Jürgen Krauter, Arnold Ganser, Gudrun Göhring, Brigitte Schlegelberger, Hartmut Döhner, and Konstanze Döhner

129	At end of treatment	BM	cDNA	Negative (48%)	4-y CIR 15.7% (vs 66.5% if positive), 4-y OS 80% (vs 44% if positive)	10^{-5} to 10^{-6}
-----	---------------------	----	------	----------------	---	------------------------

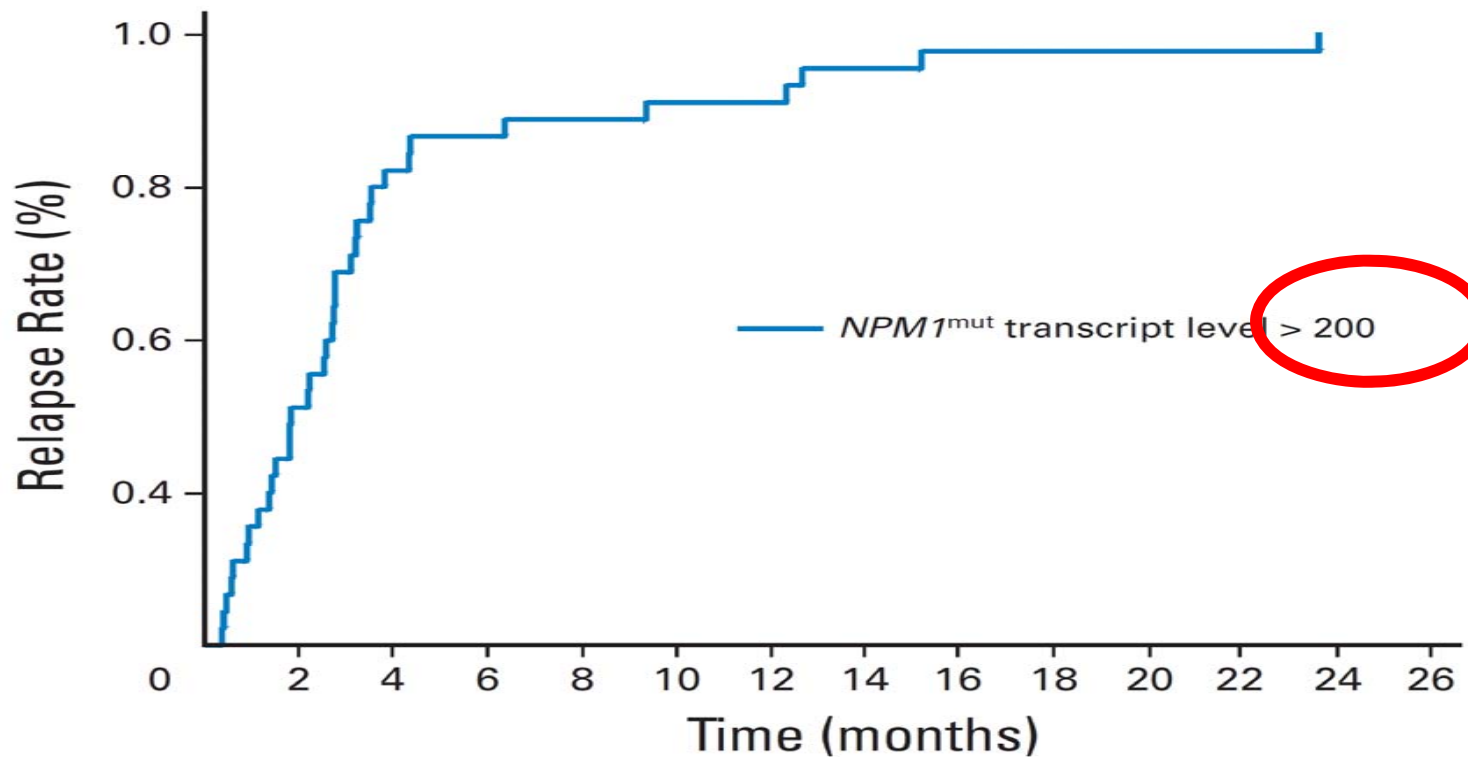


Fig 2. Cumulative incidence of relapse during follow-up in 36 patients exceeding *NPM1* mutation (*NPM1*^{mut}) transcript levels of 200 *NPM1*^{mut}/10⁴ *ABL* copies in at least one follow-up sample obtained in the post-treatment period. Time to relapse is calculated from the first sample with an *NPM1*^{mut} transcript level of more than 200 *NPM1*^{mut}/10⁴ *ABL* copies to relapse.

Adapted from: Monitoring of minimal residual disease in *NPM1*-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. Jkronke et al al *Clin Oncol* 2011 Jul 1;29(19):2709-16. doi: 10.1200/JCO.2011.35.0371.

NPM1

Νέες συστάσεις :

- Έλεγχος για EYN και στο BM και στο PB
- **EYN (-) στο PB αλλά (+) στο BM** μετά το τέλος της θεραπείας → έλεγχος κάθε 4 εβδ για τουλάχιστον 3 μήνες
- Εάν αύξηση EYN (log) → σκέψη για θεραπεία διάσωσης
- EYN (-) → κάθε 3 μήνες για 2 χρόνια

- *NPM1* σταθερός δείκτης
- Υποτροπή χωρίς *NPM1* ? → προέρχεται από προλευχαιμικούς κλώνους

MAK

Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis

Sarah A. Buckley,¹ Brent L. Wood,² Megan Othus,³ Christopher S. Hourigan,⁴ Celalettin Ustun,⁵ Michael A. Linden,⁶ Todd E. DeFor,⁷ Michele Malagola,⁸ Chloe Anthias,^{9,10} Veronika Valkova,¹¹ Christopher G. Kanakry,^{12,13} Bernd Gruhn,¹⁴ Francesco Buccisano,¹⁵ Beth Devine¹⁶⁻¹⁸ and Roland B. Walter¹⁹⁻²¹

Haematologica 2017
Volume 102(5):865-873

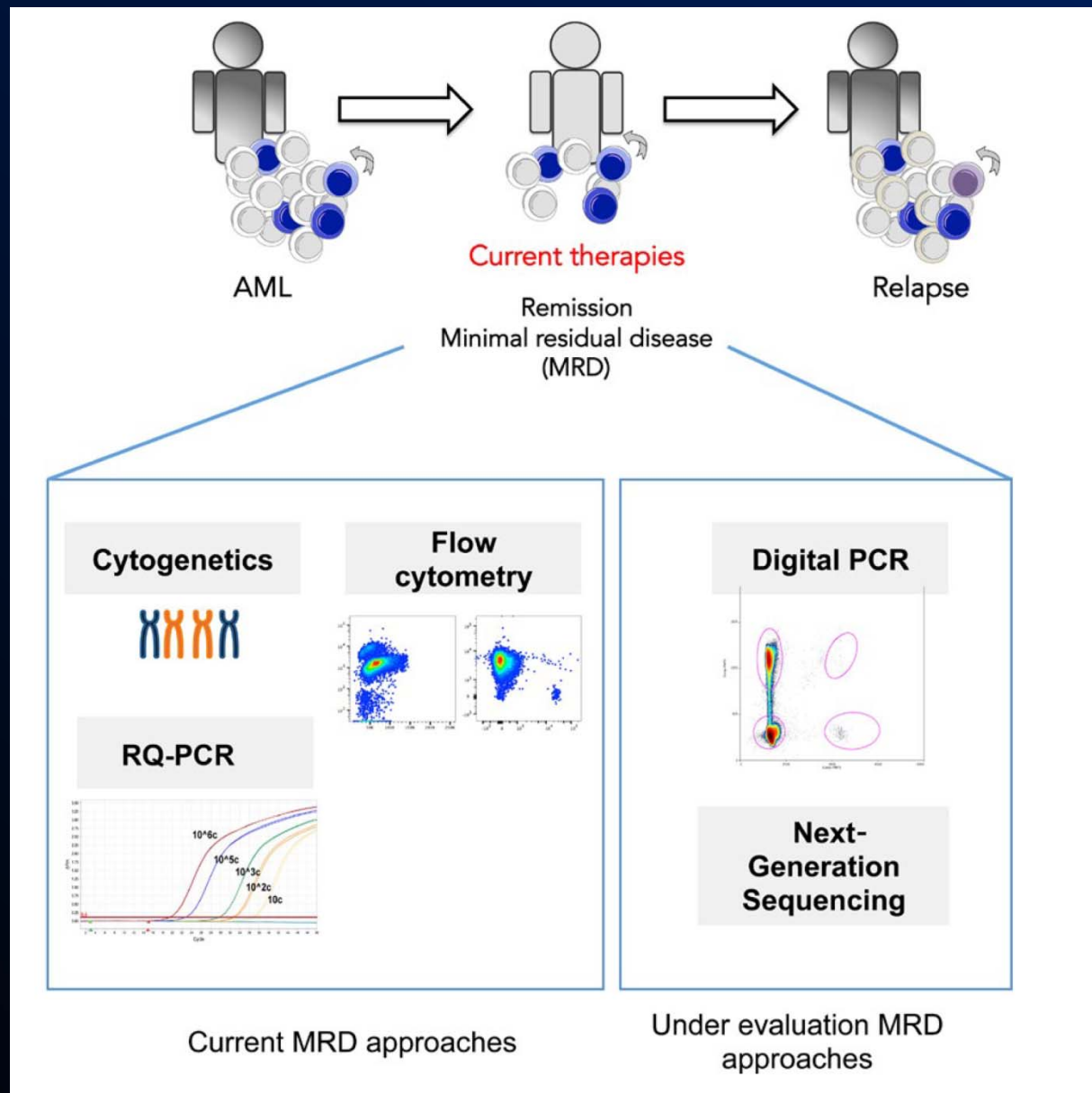
Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease–Based Definition of Complete Remission?

Daisuke Araki, Brent L. Wood, Megan Othus, Jerald P. Radich, Anna B. Halpern, Yi Zhou, Marco Mielcarek, Elihu H. Estey, Frederick R. Appelbaum, and Roland B. Walter

J Clin Oncol 34:329-336. © 2015 by American Society of Clinical Oncology

Pre- and Post-Transplant Quantification of Measurable (“Minimal”) Residual Disease via Multiparameter Flow Cytometry in Adult Acute Myeloid Leukemia

Yi Zhou¹, Megan Othus², Daisuke Araki³, Brent L. Wood¹, Jerald P. Radich^{4,5}, Anna B. Halpern⁶, Marco Mielcarek^{4,5}, Elihu H. Estey^{4,7}, Frederick R. Appelbaum^{4,6}, and Roland B. Walter^{4,7,8}



Adapted from: Minimal residual disease in acute myelogenous leukemia

N. M. Cruz | N. Mencia-Trinchant | D. C. Hassane | M. L. Guzman, IJLH DOI: 10.1111/ijlh.12670



Ευχαριστώ πολύ