

# Apport des techniques moléculaires dans la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastiques

*Molecular technologies in the management of acute lymphoblastic leukemia*

N. Prade\*, E. Bart-Delabesse\*, C. Broccardo\*, É. Delabesse\*

RÉSUMÉ

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération clonale de précurseurs des lymphocytes associée à un blocage de leur maturation, dans lesquelles des mutations récurrentes spécifiques surviennent. Les plus anciennes, bases de la classification OMS de 2008, sont celles identifiées par les méthodes cytogénétiques systématiquement collectées par les protocoles cliniques depuis plus de 30 ans. Les nouvelles technologies moléculaires ont permis une avancée très rapide de notre connaissance des mutations apparaissant au cours du processus oncogénique. L'utilisation de cette explosion de données moléculaires, à côté des informations cytogénétiques, va progressivement se développer au fur et à mesure de leur intégration dans les essais cliniques prospectifs, ce qui permettra d'identifier les anomalies moléculaires les plus importantes dans la prise en charge des LAL.

**Mots-clés :** Leucémie aiguë lymphoblastique – Biologie moléculaire – Séquençage de nouvelle génération – Contenu génique – Oncogénèse.

SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemias (ALL) are hematologic malignancies characterized by a clonal proliferation of lymphocyte precursors associated with a blockade of maturation due to the appearance of specific recurrent mutations. The oldest, bases of the WHO 2008 classification, are those identified by cytogenetic methods routinely collected by clinical protocols for over 30 years. New molecular technologies have enabled a very rapid progress of our knowledge of mutations occurring during the oncogenic process. The use of these molecular data increasing rapidly alongside the cytogenetic information will gradually grow and be integrated to prospective clinical trials, leading to the identification of the most relevant molecular abnormalities in the management of ALL.

**Keywords:** Acute lymphoblastic leukemia – Molecular biology – Next-generation sequencing – Gene content – Oncogenesis.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération clonale de précurseurs des lymphocytes, dans lesquelles des mutations récurrentes spécifiques empêchent ces derniers d'achever leur maturation lymphocytaire. Le rôle de ces mutations dans la prolifération et le blocage de la différenciation s'étaye au rythme des innovations technologiques et de leur intégration dans les essais cliniques prospectifs.

## Au commencement : le caryotype

L'étude des mécanismes de transformation a tout d'abord progressé par l'identification des gènes

impliqués dans les anomalies chromosomiques récurrentes de structure (translocations [t], insertions [ins], délétions [del] ou amplifications [amp]) ou de nombre (en particulier l'hyperdiploïdie, le nombre de chromosomes du clone leucémique allant de 51 à 65). Les premières peuvent conduire à la création de nouveaux gènes de fusion (anomalie qualitative) ou à une dérégulation d'expression (anomalie quantitative) [tableau I]. De nombreuses anomalies qualitatives ont été identifiées dans les LAL-B, comme la translocation t(9;22), fusionnant les gènes *BCR* et *ABL1*. Les anomalies quantitatives sont plus fréquentes dans les LAL-T et correspondent à des réarrangements aberrants non spécifiques, résultant d'accidents de recombinaison V(D)J, processus moléculaire néces-

\* Laboratoire d'hématologie et Inserm UMR 1037, institut universitaire du cancer de Toulouse.

saire à la production d'immunoglobulines (Ig) ou de récepteurs des lymphocytes T (TCR). Dans les LAL-B, ces "accidents moléculaires" sont plus rares ; certains gènes, comme par exemple *CRLF2* ou *MYC*, se retrouvent sous le contrôle des éléments de régulation du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines (IGH). Ces réarrangements conduisent à une surexpression aberrante du gène dans les blastes leucémiques. Ainsi, la t(1;14)(p32;q11) – 1 à 3 % des LAL-T – conduit à une hyperexpression aberrante du facteur de transcription *TAL1*, essentiel à la différenciation hématopoïétique, et normalement non exprimé dans les lymphocytes T. Cette hyperexpression de *TAL1* est aussi induite par d'autres mécanismes invisibles au caryotype, comme le réarrangement intrachromosomique entre les gènes *SIL* et *TAL1* (12 à 26 % des LAL-T) : la phase codante de *TAL1* se retrouve alors sous le contrôle du promoteur du gène *SIL*.

Les valeurs pronostiques de ces anomalies ont pu être établies chez l'enfant grâce aux données exhaustives des protocoles thérapeutiques depuis les années 1970, le caryotype étant réalisé dans quasiment tous les cas. La classification OMS de 2008 (tableau II) reconnaît ainsi les principales anomalies cytogénétiques des LAL-B. En revanche, aucune classification cytogénétique de l'OMS n'est proposée dans les LAL-T en raison de leur caractère non exclusif et de leur plus faible fréquence, facteur limitant l'évaluation de leur caractère pronostique.

## Ère secondaire : CGH et transcriptome

### CGH array

L'évolution des techniques moléculaires s'est accélérée à partir de 2007 dans l'étude des LAL. Ces nouvelles technologies, issues des imprimantes à jet d'encre ou des semi-conducteurs, ont permis d'analyser avec une grande résolution le contenu génique des blastes par CGH (*Comparative Genomic Hybridization*). Les régions d'intérêt sont représentées sous la forme de sondes de 25 à 200 nucléotides qui sont déposées ou synthétisées in situ sur un support solide (*array*). Le nombre de sondes définit la résolution de l'analyse : de  $6 \times 10^6$  bases (pour  $44 \times 10^3$  sondes) à  $10^3$  bases (pour  $2,7 \times 10^6$  sondes). Dans les LAL, la puissance de cette technique a été démontrée en 2007 (1) dans une série de 242 cas de LAL pédiatriques. De nouveaux gènes impliqués dans l'oncogenèse – comme *PAX5* ou *IKZF1* – ont ainsi été identifiés. Le nombre de copies de *PAX5* est modifié dans 30 % des LAL-B, principalement par la perte d'un allèle de *PAX5* (délétion totale ou partielle). Des délétions moins fréquentes et récurrentes

**Tableau I.** Principales anomalies de structure des LAL.

Anomalies	Qualitatives	Quantitatives
LAL-B	t(12;21)(p13;q22) <i>ETV6-RUNX1</i> t(9;22)(q34;q21) <i>BCR-ABL1</i> t(1;19)(q23;p13) <i>TCF3-PBX1</i> t(4;11)(q21;q23) <i>KMT2A-AFF1</i> t(9;11)(p22;q23) <i>KMT2A-MLLT3</i> t(11;19)(q23;p13) <i>KMT2A-MLLT1</i>	t(8;14)(q34;q32) (IGH) <i>MYC</i> t(8;14)(q11;q32) (IGH) <i>CEBPD</i> t(14;19)(q32;q13) (IGH) <i>CEBPA</i> t(X;14)(p22;q32) (IGH) <i>CRLF2</i>
LAL-T	t(10;11)(p13;q14) <i>PICALM-MLLT10</i> t(11;19)(q23;p13) <i>KMT2A-MLLT1</i> Épisomes <i>NUP214-ABL1</i>	t(10;14)(q24;q11) (TCRD) <i>TLX1</i> t(11;14)(p15;q11) (TCRD) <i>LMO1</i> t(11;14)(p13;q11) (TCRD) <i>LMO2</i> t(1;14)(p32;q11) (TCRD) <i>TAL1</i> inv(7)(p15;q34) (TCRB) <i>HOXA</i> t(5;14)(q35;q32) (BCL11B) <i>TLX3</i>

**Tableau II.** Classification OMS de 2008.

LAL-B/LL-B avec anomalies récurrentes	t(9;22)(q34;q11.2) ; <i>BCR-ABL1</i> t(v;11q23) ; réarrangement de <i>KMT2A</i> ( <i>MLL</i> ) t(12;21)(p13;q22) ; <i>ETV6-RUNX1</i> ( <i>TEL-AML1</i> ) t(1;19)(q23;p13.3) ; <i>TCF3-PBX1</i> ( <i>E2A-PBX1</i> ) Hyperdiploïdie (51-65) Hypodiploïdie (< 46) t(5;14)(q31;q32) ; <i>IL3-IGH</i>
LAL-B/LL-B sans anomalies récurrentes	
LAL-T/LL-T	

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LL : lymphome lymphoblastique.

touchent également les gènes *IKZF1* (Ikaros), *CDKN2A*, *EBF1*, *MLLT3*, *ETV6*, *BTG1*, *RB1* ou *ERG*. Par exemple, la délétion d'*IKZF1* est retrouvée dans 84 % des cas de LAL-B avec t(9;22), tandis que cette délétion n'est jamais retrouvée dans les phases chroniques de leucémie myéloïde chronique (2). La conséquence de ces délétions *IKZF1* conduit, à l'instar de celle de *PAX5*, soit à une haplo-insuffisance (secondaire à une délétion totale), soit à l'expression d'une forme dominante négative (secondaire à une délétion partielle). Les amplifications géniques, quant à elles, sont moins fréquentes : en moyenne, une seule amplification génique est identifiée par échantillon de LAL-B, contre 6 délétions. La plus notable est l'amplification intragénique du chromosome 21 (iamp21), résultant d'un mécanisme oncogénique très rare appelé chromothripsis (de *thripsis*, mettre en pièces) [3], amplification importante à identifier, car elle est associée à un mauvais pronostic. La CGH ou son alternative restreinte aux régions les plus récurrentes des LAL-B, la MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), représentent des outils précieux dans l'étude des tumeurs. Ces techniques sont trop peu sensibles pour prétendre remplacer caryotype et/ou FISH : toute anomalie équilibrée ou présente à moins de 20 % dans la population cellulaire ne sera pas détectée.

### SNP array

Une amélioration de la CGH a été la capacité de distinguer l'origine paternelle ou maternelle des allèles des gènes en se fondant sur l'étude des polymorphismes ponctuels (*Single Nucleotide Polymorphisms* [SNP]). Ces variations d'une seule base sont très fréquentes (6 millions validées chez l'homme) et sont réparties sur l'ensemble du génome (régions intergéniques et intragéniques), avec une fréquence variable dans la population. Les SNP arrays combinent des sondes de type CGH à des sondes évaluant des SNP, comme la puce ADN Affymetrix® SNP 6.0, contenant 2 millions de sondes, dont 950 000 dédiées à l'étude du nombre de copies du génome et 906 000 dédiées à l'étude des SNP. Cet outil a permis d'évaluer l'impact de la génétique dans le développement des LAL. Une susceptibilité génétique au développement de LAL-B pédiatriques a été démontrée dans 2 études de type GWAS (*Genome-Wide Association Study*) identifiant un enrichissement de polymorphismes particuliers des gènes *IKZF1*, *ARID5B* et *CEBPE* chez les patients atteints de LAL par rapport à la population normale (4, 5).

### Transcriptome

En déposant de l'ADN complémentaire de cellules leucémiques (copie ADN de l'ARN exprimé) au lieu de l'ADN sur un support composé de sondes représentatives des ARN d'une cellule, on peut étudier l'expression de tous les gènes dans la population blastique. L'analyse de ce transcriptome des LAL-B a identifié, chez des patients sans anomalies cytogénétiques récurrentes, un profil très similaire à celui de sujets exprimant *BCR-ABL1*. De plus, ces patients présentaient des caractéristiques similaires à celles des patients exprimant *BCR-ABL1+*, comme une hyperleucocytose, une fréquence accrue de rechutes et des délétions fréquentes des gènes *IKZF1*, *TCF3*, *EBF1* et *PAX5*, conduisant à dénommer ce groupe "BCR-ABL1-like" ou "Ph1-like" (6, 7). Nous verrons plus loin que ce petit groupe de patients est caractérisé par de nombreuses mutations de tyrosine kinases (TK).

### Ère tertiaire : séquençage d'ancienne et de nouvelle générations

À côté de l'analyse de structure du génome leucémique par les techniques décrites ci-dessus, l'analyse des mutations retrouvées dans ce génome a également progressé à une vitesse encore plus grande. Initialement, le séquençage était limité à des gènes candidats selon la technique de Sanger (800 paires de bases par réaction). Cette méthode a été pro-

gressivement remplacée par le séquençage à haut débit (ou de nouvelle génération : *Next-Generation Sequencing* [NGS]), conduisant à une explosion d'informations concernant la tumeur. Les derniers outils d'entrée de gamme disponibles – comme le Personal Genome Machine® [PGM] (Ion Torrent™, Thermo Fischer) ou le MiSeq (Illumina™) – séquentent en une seule fois de 0,1 à 15 gigabases (Gb), soit 20 millions de fois plus que la technique de Sanger (1 Gb correspondant à 1 milliard de bases séquencées). Avec ces nouveaux outils, on peut donc désormais séquençer :

- ✓ le génome complet de la tumeur, soit 3 Gb (8) ;
- ✓ uniquement les exons représentant environ 1,5 % du génome, soit 44 mégabases (Mb) [1 mégabase étant constituée d'un million de bases ; *exome sequencing*] après leur capture par des outils d'hybridation moléculaire similaires à ceux de la CGH ;
- ✓ les transcrits exprimés dans la tumeur permettant la détection des transcrits de fusion en plus des mutations ponctuelles (*RNA sequencing*) ; des gènes d'intérêt (reséquençage ciblé de 5 à 100 gènes).

Ces outils sont très efficaces et faciles à utiliser. Le facteur limitant leur usage est constitué par l'analyse de cette avalanche de données, reposant sur une expertise hospitalière indispensable, la bio-informatique. Les variants détectés doivent être interprétés à la lumière de critères comme la profondeur d'analyse (nombre de fois qu'une base à un endroit précis du génome, sous sa forme normale ou mutée, est lue) et l'existence de variants génétiques dans la population normale (SNP, voir ci-dessus). Le critère le plus important, comme pour la cytogénétique, est la récurrence de ces mutations dans la maladie. Or, la variété des mutations et le faible nombre d'événements cliniques détectés dans les essais cliniques les plus récents des LAL (grâce à l'amélioration des traitements) vont conduire à un délai important avant leur utilisation robuste dans la prise en charge des patients. À ce jour, les mutations les plus importantes dans la prise en charge des LAL concernent les types T avec le statut mutationnel de *NOTCH1*, *FBXW7*, *NRAS*, *KRAS* et *PTEN* (9). *NOTCH1* code pour un récepteur membranaire essentiel de la différenciation lymphoïde dont l'activation conduit à la scission de sa partie intracellulaire, qui migre ensuite dans le noyau et agit comme facteur de transcription. *NOTCH1* est muté dans plus de 50 % des cas de LAL-T au niveau des domaines transmembranaire (facilitant le clivage de sa partie intracellulaire) et PEST (domaine régulant la demi-vie de la protéine dans le noyau). *FBXW7* code une ubiquitine ligase se fixant sur le facteur de transcription *NOTCH1* une fois dans le noyau et conduisant à sa dégradation. Dans les LAL-B, les muta-

tions les plus notables sont celles de *PAX5* (7%) [1, 10], de *JAK2* (à des positions différentes de celles retrouvées dans les syndromes myéloprolifératifs) [11] et du récepteur de l'interleukine 7. Ces 2 dernières mutations sont surtout retrouvées dans les LAL BCR-ABL1-like (12).

### Quelle utilité de la biologie moléculaire dans la prise en charge des LAL à ce jour ?

Si elle n'a qu'une place modeste pour le diagnostic par rapport à la triade des "3 C" (cytologie, cytométrie, cytogénétique), la biologie moléculaire va progressivement prendre plus de poids pour orienter le traitement, le pronostic et le suivi d'une LAL au fur et à mesure du retour des données moléculaires dans les protocoles thérapeutiques.

#### Théranostique

Depuis le succès thérapeutique d'un inhibiteur de TK (ITK), l'imatinib, dans le traitement des LAL BCR-ABL, de nouvelles TK ont été identifiées comme cibles thérapeutiques potentielles, en particulier dans le groupe BCR-ABL1-like, dont le PDGFRB et les JAK (12). Actuellement, leur utilité clinique reste à démontrer au-delà d'un effet sur une lignée, car l'efficacité dépendra également de l'ordre d'apparition de ces mutations au cours du processus oncogénique, la cible thérapeutique devant, si possible, être présente à l'initiation de la tumeur, et donc dans toutes les cellules leucémiques.

#### Pronostic

À côté des réarrangements récurrents identifiés par caryotype, FISH et/ou biologie moléculaire, en particulier ceux reconnus par l'OMS comme ayant un impact sur le pronostic [à la notable exception de la très rare translocation t(17;19) fusionnant *TCF3* à *HLF*, associée à un très mauvais pronostic], de nouveaux marqueurs identifiés au diagnostic émergent, comme le statut de *NOTCH1* étendu, qui aide à prédire la réponse à la chimiothérapie (9), ou la délétion *IKAROS*, associée à un risque accru de rechute tardive (2, 13, 14). Il est important de souligner que les mutations de *NOTCH1* représentent un des marqueurs moléculaires les plus anciens des LAL, identifiées pour la première fois en 2004 (15), soulignant le nécessaire délai entre l'identification d'anomalies moléculaires et leur utilisation clinique.

#### Suivi

Les essais cliniques démontrent que certains marqueurs liés à la réponse précoce au traitement influent

significativement sur le pronostic à long terme, chez l'enfant et chez l'adulte. De par leur présence dans 95% des LAL, les réarrangements aberrants des Ig et des récepteurs des cellules T sont des marqueurs de clonalité, mais aussi des "biomarqueurs" idéaux de la maladie (suivi de la maladie résiduelle). Leur quantification précise à partir d'ADN permet aussi celle du nombre de cellules leucémiques (670 ng d'ADN correspondant strictement à 10<sup>5</sup> cellules) [16-18]. Ces marqueurs ont permis de repérer rapidement les patients en échec de traitement et de leur proposer une alternative thérapeutique de type allogreffe, blinatumomab ou, dans l'avenir, *CAR-T cells*. La maladie résiduelle peut être évaluée dans une moindre mesure par les transcrits de fusion, identifiés dans environ 40% des LAL-B (les plus fréquents sont *ETV6-RUNX1* chez l'enfant et *BCR-ABL1* chez l'adulte) et dans 15 à 35% des LAL-T (19). Il est parfois possible de détecter un échappement thérapeutique, comme celui dû à l'acquisition de mutations dans la poche catalytique de BCR-ABL1, par l'augmentation progressive du transcrit au cours du traitement.

#### Conclusion

Plus de 30 ans d'utilisation du caryotype de manière systématique dans les protocoles cliniques a permis d'obtenir une classification précise et solide de l'OMS fondée sur des anomalies exclusives. Les données moléculaires, ayant en général moins de 10 ans (la délétion *IKZF1* a ainsi été identifiée en 2007), n'ont pas la même maturité pour le moment. Il est cependant essentiel qu'elles soient prises en compte systématiquement dans tous les protocoles cliniques afin d'aider leur développement. Parce que les données moléculaires vont rapidement s'accumuler, il est crucial de les générer "en temps réel" – du moins le plus rapidement possible – au cours des essais cliniques prospectifs, avant même de s'interroger sur leur utilisation pratique. Le bon pronostic des LAL de l'enfant rend aussi plus difficile l'interprétation de données moléculaires de plus en plus nombreuses au regard d'événements cliniques moins fréquents.

Les nouveaux outils moléculaires permettent également d'améliorer notre compréhension de l'oncogénèse des LAL en identifiant des associations plus ou moins spécifiques de ces "nouveaux" oncogènes avec les anomalies cytogénétiques. Les LAL sont la conséquence d'un processus multi-étapes, allant de 1 seule mutation (si elle est très efficace, comme celles affectant *KMT2A*) à une dizaine, qui implique en général :

Les auteurs déclarent  
ne pas avoir de liens  
d'intérêts.

✓ des facteurs de transcription essentiels à la différenciation hématopoïétique à la suite de la perte de leur fonction dans les LAL-B, comme ETV6-RUNX1 ou E2A-PBX1, ou de leur gain de fonction, surtout dans les LAL-T, comme avec TAL1, LMO2, LMO1, TLX1, TLX3, MYB ou MYC;

✓ des activations constitutives de voies de signalisation affectant les voies médiées par NOTCH1, FBXW7, KRAS, NRAS, ABL1 ou CRLF2;  
✓ des régulateurs du cycle cellulaire comme CDKN2A, CDKN2B ou RB1. ■

## RÉFÉRENCES

- Mullighan CG, Goorha S, Radtke I et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007;446(7137):758-64.
- Mullighan CG, Miller CB, Radtke I et al. BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 2008;453(7191):110-4.
- Li Y, Schwab C, Ryan SL et al. Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2014;508(7494):98-102.
- Papaemmanuil E, Hosking FJ, Vijayakrishnan J et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41(9):1006-10.
- Trevino LR, Yang W, French D et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2009;41(9):1001-5.
- Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10(2):125-34.
- Mullighan CG, Su X, Zhang J et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360(5):470-80.
- Zhang J, Ding L, Holmfeldt L et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012;481(7380):157-63.
- Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4333-42.
- Familiades J, Bousquet M, Lafage-Pochitaloff M et al. PAX5 mutations occur frequently in adult B-cell progenitor acute lymphoblastic leukemia and PAX5 haploinsufficiency is associated with BCR-ABL1 and TCF3-PBX1 fusion genes: a GRAALL study. *Leukemia* 2009;23(11):1989-98.
- Malinge S, Ben-Abdelali R, Settegrana C et al. Novel activating JAK2 mutation in a patient with Down syndrome and B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109(5):2202-4.
- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(11):1005-15.
- Boer JM, van der Veer A, Rizopoulos D et al. Prognostic value of rare IKZF1 deletion in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: an international collaborative study. *Leukemia* 2016;30(1):32-8.
- Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi CT et al. IKZF1 (Ikaros) deletions in BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short disease-free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5202-7.
- Weng AP, Ferrando AA, Lee W et al. Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2004;306(5694):269-71.
- Cavé H, van der Werff ten Bosch J, Suci S et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *European Organization for Research and Treatment of Cancer--Childhood Leukemia Cooperative Group. N Engl J Med* 1998;339(9):591-8.
- Van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998;352(9142):1731-8.
- Beldjord K, Chevret S, Asnafi V et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(24):3739-49.
- Gabert J, Beillard E, van der Velden VH et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia—a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003;17(12):2318-57.

Notre **NOUVEAU**  
**PORTAIL**  
**SCIENTIFIQUE**  
vous attend...

Tous  
vos contenus  
personnalisés  
en 1 clic !

[www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)