

血液学分野におけるHORIBAメディカルが掲げる目標

Specialized Hematology: An Ambition for HORIBA Medical

Jean-Michel GARCIA

Elina ALATERRE

Sébastien RAIMBAULT

Guillaume CARTRON

Guilhem REQUIRAND

Jerome MOREAUX

Caroline BRET

Jean-François SCHVED

がん発症の増加と共に、がんを取り扱う上で、斬新、かつオーダーメイド医療に適した検査機器の開発が要求されている。そのような技術を実現するには、医療分野の業界で築き上げた経験と専門知識により生み出された新しい技術を製品化する必要がある。そうした考えから、HORIBAメディカルはモンペリエ地域中央病院(CHRU)と提携し、病院センター内にHORIBA研究室を設置することで、CHRUチームと密接な共同研究を実現させた。微小残存病変(MRD)を取り扱った初期プロジェクトを成功させた後、次の目標を、他の血液疾患における腫瘍バイオマーカの発見とした。新しい腫瘍バイオマーカの発見に成功すれば、より早い段階での診断が可能となり、血液疾患(特にリンパ腫、骨髄腫)に限定されたバイオバンクの設立が可能となる。

With the increase of cancer occurrences, its management, requires novel diagnostic tools improved performance and adaptation to personalized medicine. Such technological development can only be successful by the convergence of expertise between the medical field and the experience of industry in translating innovation into products. In that spirit, HORIBA Medical teamed up with Montpellier University Regional Hospital. That collaboration is realized by the presence of a HORIBA laboratory within the hospital working closely with local teams. After a successful initial project on Minimal Residual Disease, the strategy was recently extended to other hemopathies aiming at the discovery of new oncological biomarkers that could advance earlier diagnosis as well as the constitution of an original bio-bank focused on hemopathies and in particular lymphoma and myeloma.

はじめに

現代社会生活における一番のメリットは、健康が増進されていることである。一方、平均寿命の延びとともに、がんの発症も増加している。その中でも、悪性血液疾患はがん全体の症例数の中では10%だが、腫瘍の中では30~40%を占める。血液学は診断、治療、経過観察、それぞれの段階において、最先端の役割を担っている。さらに、腫瘍の発見が早まれば、それだけ治療後の結果が良好となり、攻撃的な治療の必要性が少なくなる。

HORIBAグループは流体分析において、長い歴史をもつ。また、HORIBAメディカルは、血液分析分野では、世界トップ5に入る企業である。その実績を元に、血液学分野において一般診療を改善するための解決策を提供している。検査機器の処理能力の向上、血液疾患の早期発見や新たなマ

カの開拓のための診断アルゴリズムの開発を行い、今後は、特定の治療をモニタできる併用機器の開発、MRD治療向上のための感度向上などにも取り組んでいる。

それらの条件を満たす検査機器を開発するには、医学、生物学、工学、データ管理、コンピュータなど、異なる分野の知識を集約させることが必須である。さらに、採取直後の検体を入手できる環境にあり、かつ患者の全治療履歴が検体と紐付けされている必要がある。そして、最も重要なことは、医療チームも含めて開発に関わることである。これを、モンペリエのサン・テロワ病院との共同研究を創設することにより、病院構内のHORIBA研究室で実現することができた。

パートナーについて

モンペリエ地域中央病院(CHRU)

モンペリエは南フランスの主要都市で、医学の歴史は長い。モンペリエCHRUは、1000年ほど前に設立され、西洋で現存する医療施設の中では最も古い。キリスト教の三大巡礼地(ローマ、エルサレム、サンティアゴ・デ・コンポステーラ)に向かう巡礼者への治療を施すために設立されたが、今日では医学研究や診療において最先端の医療施設である。モンペリエCHRUは、フランス国内のCHRUとしては第5位、地域では一番大きな病院で、病床数は3000、職員数は約1万1000人にのぼる。年間入院日数は延べ7万1000日以上、外来は延べ50万件、救急処置室への入院は延べ10万件におよぶ。モンペリエCHRUは7施設、13拠点を支援している。基本的には、治療、教育、研究の分野に重点を置いて活動しているが、社会問題の取り組みや疾患予防区域としても重要な役割を果たしている。

サン・テロワ病院

サン・テロワ病院はモンペリエCHRUの一部であり、モンペリエで最も古い病院である。その名前はダゴバール王(632-639)時代の大蔵卿、サン・テロワ(聖エロワ)にささげられた教会の名前に由来する。保存されているその教会と古いサン・テロワ市民病院の建物を囲むようにして建設された発展と伝統を兼ね合わせた521床の現代的な病院である。今日、サン・テロワ病院は一般医に加え、血液内科専門医、血液検査科専門医を擁する。

血液内科

血液内科は、リンパ系血液疾患分野のトランスレーショナルリサーチ^{*1}においてトップクラスであり、医薬品または生物医学産業界のパートナーとの70を超える臨床試験で、コーディネーターやパートナーを務める。さらに、ラングドック・ルシヨン地方管理課からだけでなく、国家(LabEx MAbImprove and Institut Carnot du Lymphome (CALYM))の強い支援も受けて、ツールーズからニームにかけて、フランス南西部一帯の教育機関や医療機関とつながりがある。G. Cartron教授率いる血液内科は、悪性血液疾患と良性血液疾患いずれについても地域の基幹センターとなっており、年間の新規診断は約800件、経過観察は2000件である。また造血幹細胞移植も行っており、年間、160件の移植手術を行っている。

*1: トランスレーショナルリサーチ: 新しい医療を開発し、臨床の場で試用してその有効性と安全性を確認し、日常医療へ応用していくまでの一連の研究過程。

血液検査科

J. F. Schved教授が統括する血液検査科では、血液に関する全ての検査や、他の造血器官の検査を担当している。この専門医学を基盤とした活動は、(1)血液、骨髄、神経節、浸出液の細胞血液学、(2)止血研究、(3)赤血球検査、(4)遺伝子型分子生物学、(5)悪性血液疾患の細胞遺伝学、という5分野に分類される。

B. Klein教授が率いる斬新な療法研究室(STI)では、免疫療法検査の経過観察および、末梢血中や骨髄中の微量な末梢血循環がん細胞の検出に取り組んでいる。この研究室は、多発性骨髄腫(MM)の診断とMRD治療後の経過観察を行う基準センターとして機能している。MMは、骨髄中で悪性形質細胞が蓄積することが特徴の悪性血液疾患である。MMはがん全体の1%を占め、二番目に発症率が高い悪性血液疾患である。有効な薬剤、特に患者の生存率を改善するプロテアソーム阻害薬(ボルテゾミブ)や免疫調節薬(レナリドミド)などの開発が進んでいるにも関わらず、MMは依然として難病である。STIでは以下の研究を行っている。(1)残留腫瘍細胞や循環腫瘍細胞の評価、その増殖速度や酸化ストレス状態の評価、(2)精製した腫瘍細胞の全ゲノム配列を用いて、治療が遺伝的多様性や不安定性にどのように影響するのかの評価と、さらなるテーラーメイド治療のデザイン、(3)マイクロアレイやRNA配列を用いて、腫瘍細胞を特徴付ける全ゲノムトランスクリプトームによる、患者の生存率を予測する遺伝子発現リスクスコアの判断

サン・テロワ病院にあるHORIBA研究室

本研究室は、2012年に歴史的建造物があるサン・テロワ病院内に設置された。同じ階には、血液検査科研究室がある。また、近隣には、骨髄腫の研究を行うフランス国立保健医学研究機構(INSERM)グループの研究室(STI)、そして、道路を挟んで、血液内科研究室がある(Figure 1)。距離が近いことで異なるパートナーとのコミュニケーションがしやすく、機能的かつ安定した長期的な共同研究体制の構築が可能となった。研究室には、さまざまな血液疾患に罹患した患者の血液検体や骨髄検体を処理可能な検査機器を整備した。具体的には、HORIBAメディカル製の市販の検査

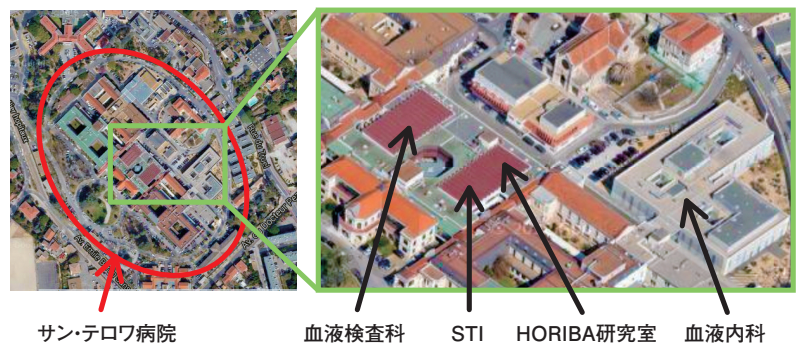


Figure 1 サン・テロワ病院にあるHORIBA研究室

機器(Pentra XLR 80, Pentra DX 120 Nexus)や開発中の検査機器に加え、他社製品も1台設置している。また、新たなバイオマーカーを見つけるため、ワイドレンジフローサイトメータを導入した。このフローサイトメータは、3種類のレーザ(紫、青、赤)を出力し、光学ベンチも備えている。この検査機器は、14種類の蛍光チャンネル、2種類の形態パラメータ(前方散乱、側方散乱)の計16種類のパラメータが検出できる。たとえば、その高い性能では、完全な血液組成判定用の16パラメータ分析パネルの開発により、通常の5分類(リンパ球、単球、好中球、好酸球、好塩基球)の特定が可能になるばかりでなく、白血球のサブタイプとして、T細胞(Th2ヘルパー、T4、T8、老化T細胞、 $\gamma \cdot \delta$)、B細胞(成熟B細胞、未成熟B細胞)、NK細胞(成熟NK細胞、未成熟NK細胞)、NKT細胞、単球(classical, non-classical, 中間、前炎症性)、未成熟細胞の異なるクラス(未成熟顆粒白血球、さまざまな芽球クラスなど)の特定が可能である。さらに、予備実験から、特定の血液疾患(濾胞性リンパ腫、慢性リンパ性白血病、マントルリンパ腫、リンパ球増殖症、大型顆粒リンパ球白血病)の特徴的な領域を特定することが可能と考えられる。EuroFlow^[1](www.Euroflow.org)やHarmonemia European計画^[2]が開発したような、より具体的なパネルに向けてのオリエンテーションとして、こうした情報を用いることができるだろう。こうした検査機器はすべてHORIBAメディカル品質保証部門で共有し、実際の検査環境と同等の条件下で血液を用いて評価している。また、上記に挙げた検査機器はすべてサーバに接続されており、検査が行なわれたかどうかの管理や、検査後のデータの問い合わせや解析用の対応データファイルの保存を行なっている。

検体処理

血液内科研究室では、次の選択基準に該当する血液疾患患者を特定する。HIV陰性、19歳以上、補足的診断検査で血液疾患の疑いがあり、インフォームド・コンセントに署名済みで、国民健康保険に加入している外来および入院患者である。対象患者になると、患者はフランス国立医薬品・医療用品安全管理機構(ANSM)に提出された治験実施計画書に基づくコホート研究^{*2}に入り、匿名性については個人情報保護機関に従い保護される。入手データは固有の識別番号で紐付けされる。その患者から採取された検体は血液検査科へ送られ、医師の処方に従った従来の検査が行われる。また、一部の検体は保存用に処理される。同意を得た患者から追加で分割検体を採取し、サン・テロワのHORIBA研究室に送付する。病理学に基づき、血液検査機器で各種検査を行い、検査結果をデータベースに保存する。症例報告書(eCRF)で選択したデータや、血液検査結果を含んだ患者の情報を取得し、医療プロファイルや検査済み検体情報を補完することができる。

*2: コホート研究: 特定の要因に曝露した集団を一定期間追跡

し、研究対象となる疾病の発生率を比較することで、要因と疾病発生の関連を調べる観察的研究。

共同研究プロジェクト

院内に拠点をおき、異なる2つの血液部門と連携することによって、HORIBAメディカルは貴重な生体検体を採取後速やかに関連医学情報とともに入手でき、さらに血液学・腫瘍学分野の最先端研究チームの医学的、生物学的専門知識を得ることも可能である。また、CHRUにとっても、HORIBAメディカルの斬新な研究を、院内の医療現場で活用することにより、患者の病状を、より迅速に診断できるというメリットがある。こうした院内研究室との連携として、すでに2つのプロジェクトが着手されている。

微小残存病変(MRD)のモニタリング

HORIBAメディカルが最初に手掛けたこの研究プロジェクトは、B. Klein教授のSTIチームと共同で行ったものである。手順については、刊行済みの論文(Readout ENGLISH EDITION第39号^[3](http://www.horiba.com/uploads/media/R39e_07_046_04.pdf))に記載しているので参照していただきたい。簡潔に説明すると、MMとは形質細胞の悪性新生物のことで、骨髄中に悪性細胞が蓄積したものである。さまざまな治療方法があるが、いずれも、周辺の健康な細胞を残しつつ、悪性細胞を選択的かつ完全に除去することを目的としている。残ったがん細胞からの再発や薬剤耐性がん細胞を避けるため、完全に除去しなければならない。しかしながら、たとえ治療が非常に有効であっても、体内からMRDと呼ばれる悪性細胞が発見される場合もある。フローサイトメトリは、従来の検査機器と比較すると非常に高精度な技術で、こうした残存病変を検出しモニタリングできる。大規模な配列決定などの最新技術であれば、(多大な時間と費用は要するが)さらに高い精度も期待できる^[4]。フローサイトメトリは、依然として多数の症例で選択される手法であり、熟練した技術者の必要性も軽減できる。

悪性腫瘍マーカー(CD200, CD27, CD56, CD117, CD19, 細胞内 κ/λ 免疫グロブリンクローン比率)は追跡可能で、がん細胞を形質細胞内の正常細胞と区別するために使用できる(CD38+, κ +, λ +)。我々は高性能のフローサイトメータを用いて、少しでも早く正確に測定できる可能性のある単管分析法(single tube analysis)でこれらのマーカーの各細胞を分析している。この方法は今後評価されていくにつれて新しい発見も見出される可能性がある。現実には、我々独自のコホート研究からの検体は、がん細胞に関する分子生物学(ゲノミクス、プロテオミクス)分野で今後役立つであろうし、診断、予後、治療応答モニタリングなどに使用する新型の効果的なマーカーを我々が疫学研究から特定する際にも有用であると期待している。発見できたならば、

特にコンパニオン診断*3領域での新世代の機器設計によって、こうした新マーカをおそらく他のマーカと併用しながら悪性腫瘍プロファイルに取り入れていくだろう。このプロジェクトは、MMの多剤耐性(MDR)を対象としていたが、一般手法(およびその過程で習得した知識)は、今後、別の疾患領域にも転用されていくだろう。膨大な正常細胞の中から、ごくわずかの腫瘍細胞を選択する必要性があり、しかもその区別ができるマーカがほとんどないような疾患が対象である。実際、MMを別としても、MRDアプローチはすでに、一例を挙げるだけでも、慢性骨髄性白血病(CML)^[5]、急性骨髄性白血病(AML)^[6, 7]、慢性リンパ性白血病(CLL)^[8]、急性リンパ芽球性白血病(ALL)^[9]、リンパ性悪性病変^[10]、幹細胞移植前後の疾患モニタリング^[11]、サルベージ治療期間中^[12]、バーキットリンパ腫^[13]、未分化大細胞リンパ腫^[14]、小児T細胞リンパ芽球リンパ腫^[15]などの管理における重要要素である。MRDアプローチは血液がんのみに限らず、結腸直腸がん^[16]、乳がん^[17]、肺がん^[18]などの他のがんや、医薬品開発にも応用されている(FDAは新薬承認への評価項目としてMDRを用いることを要請している^[19])。現在、MRD検査は、治療後の経過観察での寛解管理において、治療後再発予後ツールとして治療効果の評価に使用されており、いずれは早期先制治療や、再発前の遺伝的浮動分析に遺伝的手法を用いる際に使用されるようになるだろう^[20]。ほとんどのMRDや関連微小播種性病変(MDD)はポリメラーゼ連鎖反応(高精度だが手間がかかる)または多色フローサイトメトリ(高精度で完全自動化しやすい)でモニタリングされている(Figure 2)。しかし、次世代シーケンシングのような新しい方法は現在使用されつつあり^[21]、どの方法が一番良いのかは依然として論議されているところである^[22]。定量PCRは細胞遺伝学的異常、再配列、突然変異を有する患者のMRD検出では高精度を示すが、症例の6割には適切なマーカがないままである^[23]。フローサイトメトリは高精度でありながらこうした問題がなく、もし対応すべき制限事項があっても、ルーチンの自動化に容易に取り入れることが可能である。主な制限事項は、識別するバイオマーカに対する特異的かつ選択的な抗

体があるかどうかである。これは、流行性遺伝研究によって特定された新しいマーカに特に該当する。

*3：コンパニオン診断：特定の治療をモニタするために特別に策定された臨床検査

他の血液疾患

MMのMDRに関する共同研究を成功させたことで、CHRUとHORIBAメディカルの両パートナー間では、他の悪性血液疾患を対象とした大型プロジェクトが始まりつつある。CHRUは地域の中核病院であるため、血液内科にはあらゆる血液疾患患者が受診しに来る。まさに、異なる血液がん種を対象とした独自のバイオバンクを構築する大きな機会がここにあると言える。そこで、診断に求められる分析を熟知している我々は、コホート研究から採取した血液検体および骨髄検体を処理して、(血液、骨髄、またはリンパ節から)がん細胞、DNA、RNA、血漿などと分離する。こうした生体検体や関連する疫学、臨床、生物学情報は、CCBH(生体検体センター)が支援し、必要な物流管理を網羅した地域のバイオバンクに保存されることになる。こうした検体は、今後の生物学研究分野(ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなど)に用いられ、学術コミュニティ(HORIBAメディカルとモンペリエでがん研究に携わる研究者約600人を含む)に提供されるであろう。現在、そうしたプロジェクトを支援する研究体制がCHRUで構築され始めている。検体の採取、移送、分析、保存といった異なる手順を設定するため、すでに最初の検体が採取され用いられている。

収集データ

本コホート研究は、既知の病変からデータを収集し、14色サイトメトリと臨床データによって異常細胞に関する質の高いデータも入手できる唯一の機会となる。検体はHORIBAメディカルの検査機器で処理され、測定データはすべて自動的にデータベースに保存されるので、データマイニング新技術の多くを用いることが可能となり、各検査機器への応答、強固なアルゴリズムを構築する最善方法、異なる病変に対する特異的フラグなどを検出することができる。生物学研究者による診断にこうしたことが役立ち、結果的にHORIBAメディカルの検査機器の品質向上にも寄与する。さらに、特定のテーマに対する個々の検査機器の各チャンネルの有用性を分析することも可能となり、単病変や複数病変に向けて最適化した検査機器を作ることもできるようになるだろう。

MRDモニタリングに用いる技術の検出に対する、相対的な時間的および定量的制限の略図

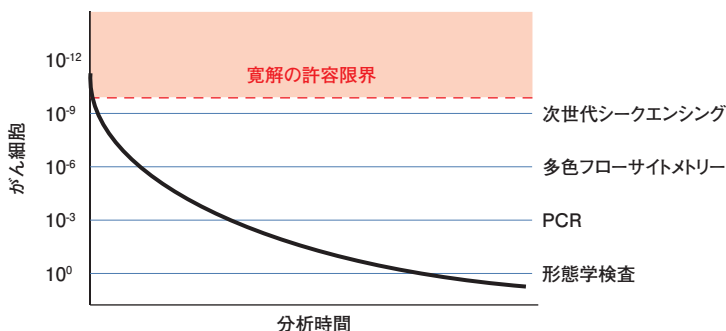


Figure 2 MRDモニタリングで現在用いている技術の検出に対する、相対的な時間的および定量的制限の略図
図は以下のサイトから引用([http://www.rgcc-genlab.com/tools/download.php?file=2ebbc1a83354fbff58c88c7d9bc0428.pdf&out=Minimal Residual Disease](http://www.rgcc-genlab.com/tools/download.php?file=2ebbc1a83354fbff58c88c7d9bc0428.pdf&out=Minimal%20Residual%20Disease))

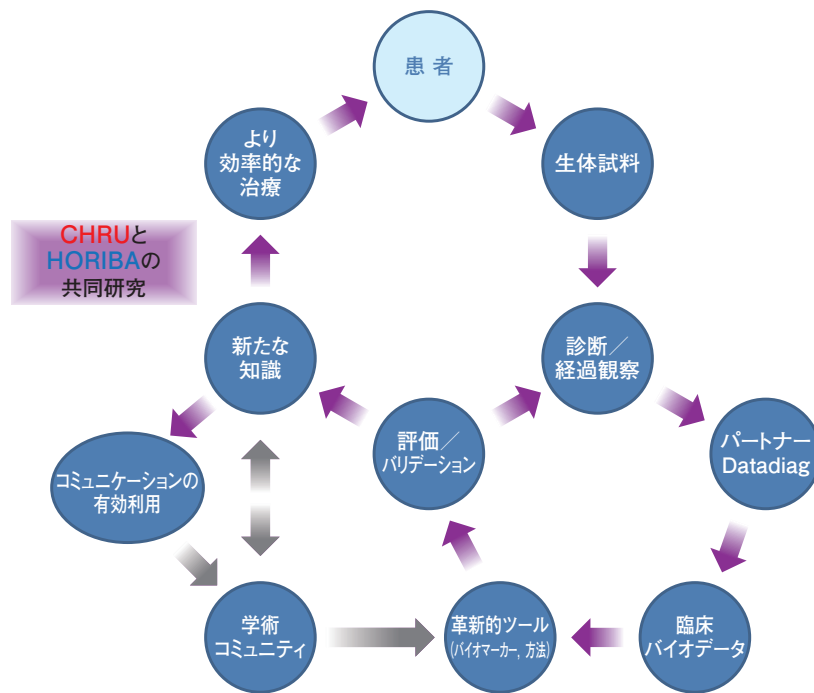


Figure 3 CHRUとHORIBAの機能的共同研究

おわりに

CHRUの医学研究専門知識と、生物学的概念を産業プロセスに転換して斬新な機器を開発するHORIBAグループの実績とを組み合わせることによって、血液疾患患者の診断、治療選択、モニタリングに用いる、高性能、堅牢、高精度な特異的ツールをこのプロジェクトで開発し、がん患者への卓越した高水準医療の提供に寄与するという明るい展望が示唆された(Figure 3)。

参考文献

- [1] EuroFlow: Resetting leukemia and lymphoma immunophenotyping. Basis for companion diagnostics and personalized medicine. van Dongen, J JM et Orfao, A. 2012, Leukemia, Vol. 26, pp. 1899-1907.
- [2] Harmonization in clinical flow cytometry (FC): The HARMONEMIA project. Porwit, Anna, et al. October 2014, ICCS 2014, p. accepted.
- [3] Multiparameter Immunophenotyping by Flow Cytometry in Multiple Myeloma: Advantages for Diagnosis and Minimal Residual Disease Monitoring. G. REQUIRAND, J. MOREAUX, A. CARAUX, S. RAIMBAULT, B. KLEIN. September 2012, Technical Journal "Readout" English Edition, Vol. 39, pp. 46-51.
- [4] Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma. Joaquin Martinez-Lopez, Juan J. Lahuerta, François Pepin, Marcos González, Santiago Barrio, Rosa Ayala, Noemí Puig, María A. Montalban, Bruno Paiva, Li Weng, Cristina Jiménez, María Sopena, Martin Moorhead, Teresa Cedena, Immaculada Rapado, María Victoria. March 2014, Blood. DOI 10.1182/blood-2014-01-550020.
- [5] Detection and Molecular Monitoring of Minimal Residual Disease in Chronic Myelogenous leukemia. Yin, Cameron C. 4, 2012, Clinical & Experimental Pathology, Vol. 2, p. e110.
- [6] Beyond morphology: minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. DiNardo, CD et Luger, SM. 2, 2012, Current Opinion in Hematology, Vol. 19, pp. 82-88.
- [7] High Prognostic Impact of Flow Cytometric Minimal Residual Disease Detection in Acute Myeloid Leukemia: Data From the HOVON/SAKK AML 42A Study. Terwijn, Monique, et al. 31, 2013, Journal of Clinical Oncology, Vol. 31, pp. 3889-3897.
- [8] Minimal residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia patients. A comparative analysis of flow

- cytometry and ASO IgH RQ-PCR. Raponi, Sara, et al. 3, 2014, British Journal of Haematology, Vol. 166, pp. 360-368.
- [9] Immunoglobulin and T Cell Receptor Gene High-Throughput Sequencing Quantifies Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia and Predicts Post-Transplantation Relapse and Survival. Logan, Aaron C, et al. 9, 2014, Biology of Blood and Marrow Transplantation, Vol. 20, pp. 1307-1313.
- [10] Deep-sequencing approach for minimal residual disease detection in acute lymphoblastic leukemia. Faham, Malek, et al. 26, 2012, Blood, Vol. 120, pp. 5173-5180.
- [11] Impact of Minimal Residual Disease, Detected by Flow Cytometry, on Outcome of Myeloablative Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia. Bar, Merav, et al. 2014, Leukemia Research and Treatment, p. 421723.
- [12] Acute lymphoblastic leukemia: monitoring minimal residual disease as a therapeutic principle. Brüggemann, Monika, Gökbuget, Nicola et Kneba, Michael. 1, 2012, Seminars in Oncology, Vol. 39, pp. 47-57.
- [13] Minimal disseminated disease in high-risk Burkitt's lymphoma identifies patients with different prognosis. Mussolin, Lara, et al. 13, 2011, Journal of clinical Oncology, Vol. 29, pp. 1779-1784.
- [14] Early assessment of minimal residual disease identifies patients at very high relapse risk in NPM-ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma. Damm-Velk, Christine, et al. 3, 2014, Blood, Vol. 123, pp. 334-337.
- [15] Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). Stark, Batia, et al. 1, 2009, Pediatric Blood Cancer, Vol. 52, pp. 20-25.
- [16] Prognostic relevance of minimal residual disease in colorectal cancer. Bork, Ulrich, et al. 30, 2014, World Journal of Gastroenterology, Vol. 20, pp. 10296-10304.
- [17] Minimal residual disease in breast cancer: in blood veritas. Siravegna, Giulia et Bardelli, Alberto. 10, 2014, Clinical Cancer Research, Vol. 20, pp. 2505-2507.
- [18] Detection of minimal residual disease in lung cancer. Chudacek, Josef, et al. 2, 2014, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, Vol. 158, pp. 189-193.
- [19] Flow cytometry detection of minimal residual disease in multiple myeloma: Lessons learned at FDA-NCI Roundtable Symposium. Landgren, Ola, et al. American Journal of Hematology. (Accepted Article) DOI: 10.1002/ajh.23831.
- [20] Minimal residual disease monitoring: the new standard for treatment evaluation of haematological malignancies? M, Hauwel et T., Matthes. 2014, Swiss Medical Weekly, Vol. 144, p. w13907.
- [21] Next generation sequencing: new tools in immunology and hematology. Mori, Antonio, et al. 4, 2013, Blood Research, Vol. 48, pp. 242-249.
- [22] Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "Prime Time"? Grimwade, David et Freeman, Sylvie D. 05-577593, 2014, Blood, Vol. [Epub ahead of print]. PMID: 25049280.
- [23] Is Minimal Residual Disease Monitoring Clinically Relevant in Adults with Acute Myelogenous Leukemia? Carlson, Karen-Sue B et Guzman, Monica L. 2, 2013, Current Hematologic Malignancy Reports, Vol. 8, pp. 109-115.
- [24] Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. Pui, Ching-Hon, et al. 5, 2011, Journal of Clinical Oncology, Vol. 29, pp. 551-565.



Jean-Michel GARCIA

Clinical Research, Department of Innovation
HORIBA ABX SAS
PhD



Elina ALATERRE

Clinical Research, Department of Innovation
HORIBA ABX SAS



Sébastien RAIMBAULT

Clinical Research, Department of Innovation
HORIBA ABX SAS
PhD



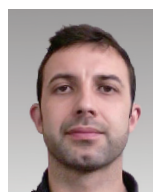
Prof. Guillaume CARTRON

Department of Clinical Hematology
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier
MD, PhD



Guilhem REQUIRAND

STI, Department of Biological Hematology
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier



Jerome MOREAUX

STI, Department of Biological Hematology,
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier
PhD

Caroline BRET

Department of Biological Hematology
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier
PharmD, PhD



Prof. Jean-François SCHVED

Department of Biological Hematology
University Hospital Center (CHRU) of Montpellier
MD, PhD