

บทความพิเศษ

Biology of Acute Leukemia

รัชฎะ ลำกุล

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า



มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (acute leukemia) เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญ เพราะโรคนี้มีความหลากหลายในชนิดของเซลล์มะเร็งและลักษณะทางชีวภาพ ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้พัฒนาก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะ acute lymphoblastic leukemia ในเด็ก ซึ่งสามารถรักษาหายขาดได้ แต่ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น acute myelogenous leukemia (AML) ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ อัตรารอดชีวิตยังไม่เป็นที่น่าพอใจ ทั้งนี้เป็นผลจากการไม่ทราบลักษณะทางชีวภาพที่แท้จริงของเซลล์ต้นกำเนิดของ leukemia

ปัจจุบันความเจริญก้าวหน้าทางเทคโนโลยี เช่น human genome project, polymerase chain reaction (PCR) immunophenotypic analysis และ cytogenetic analysis มีบทบาทสำคัญในการให้ความกระจ่างเกี่ยวกับลักษณะทางชีวภาพของ acute leukemia อีกทั้งการค้นคว้าหาข้อมูลเกี่ยวกับเซลล์ต้นกำเนิดของ leukemia (leukemia stem cells) โดยนักวิทยาศาสตร์ทั่วโลก ซึ่งกำลังดำเนินการจะสามารถพัฒนาความรู้เกี่ยวกับ leukemia biology ได้ดียิ่งขึ้น

ลักษณะทางชีวภาพ (biology) ของ acute leukemia ในบทความนี้จะแบ่งเป็น 2 เรื่องใหญ่ คือ

1. Human leukemia stem cells
2. Molecular biology of leukemia

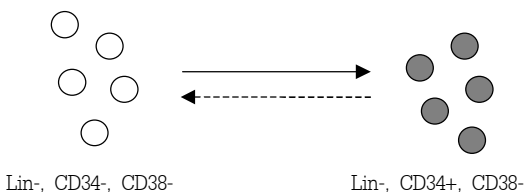
Human leukemia stem cells

กว่า 20 ปีที่ผ่านมามีการศึกษา leukemia stem cells โดยวิธี in vitro colony assays เช่น AML-colony forming unit. (AML-CFU) และ/หรือ liquid cultures วิธีเหล่านี้ยังได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ ไม่สามารถบ่งถึงลักษณะของโรคในคนไข้ได้เพราะมีข้อจำกัดของ proliferation และ replating potential¹ รวมทั้งมีความหลากหลายของ clonal leukemia cells ในโรคชนิดเดียวกัน ทำให้เกิดความยากลำบากในการศึกษา stem cell ที่แท้จริง

10 ปีที่ผ่านมาได้มีการใช้ long term culture assays และ immunodeficient mouse models เพื่อศึกษา human leukemia cells เช่น กลุ่มของ Sutherland และ Ploemacker² สามารถแสดง long-term proliferative ability ของ leukemia cells หลายกลุ่ม ศึกษา leukemia cells ใน immunodeficient mouse เช่น หนู SCID (severe combine immunodeficiency) หรือ หนู NOD/SCID (non-obese diabetes/severe combined immune deficiency) ซึ่งเสียหน้าที่ของ T และ B cell ไป พบว่า leukemia cells สามารถเจริญและ engraft เกิด human leukemia ในหนูได้ อีกทั้งลักษณะทางคลินิกและ morphology คล้ายคลึงกับ original leukemia cell ของผู้ป่วยแต่ยังมีคุณสมบัติ self-renewal ได้ leukemia cell เป็นจำนวนมาก³⁵ เซลล์ leukemia ของผู้ป่วยที่สามารถเจริญในไข

กระดูกของหนูและสามารถพบ AML colony-forming progenitors (AML-CFU) ได้อย่างน้อย 45 วัน หลัง transplant ซึ่งเรียก leukemia stem cell ที่สามารถทำให้หนูเกิด AML ว่า “SCID-leukemia initiating cell (SL-IC)”

SL-IC มีลักษณะพิเศษ คือ จะอยู่ในระยะ quiescent period และมีความหลากหลายของแอนติเจนที่ปรากฏบนผิวของ blast cells เป็นการยากที่จะแยก stem cells ปกติจาก leukemia stem cells เพราะความหลากหลายในชนิดของ AML นี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างในคุณลักษณะของ transformation event ที่เกิดกับ stem cells ปกติ อย่างไรก็ตามมีผู้ค้นพบว่า AML ส่วนใหญ่จะมีคุณสมบัติ long-term proliferative capacity (in vitro) และสามารถเพิ่มจำนวนใน irradiated NOD/SCID mice ได้ ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะพบเป็น CD34+ Thy⁻ (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง AML ชนิด M4 และ M5 subtype) ซึ่งต่างจาก stem cell ปกติ และ secondary AML ที่มี CD34+ Thy⁺ SL-IC นี้เมื่อตรวจด้วยวิธี immunophenotype ไม่พบการติดสี monoclonal antibody ของ CD38, CD71 และ HLA-DR ซึ่งพบในเซลล์เม็ดเลือดปกติระยะหลัง คงพบเฉพาะ CD34+ เท่านั้น จึงเรียกเซลล์นี้ว่าเป็น Lin- CD34+ นอกจากนี้จากการวิจัยของ Jordan พบว่า IL-3 receptor alpha chain (CD123) จะปรากฏบนเซลล์ leukemia เป็นจำนวนมาก⁹ ผลที่ได้อาจจะมีความหมายโดยใช้เป็น marker เพื่อหาเซลล์ leukemia แยกจากเซลล์เม็ดเลือด



รูปที่ 1 ลักษณะ immunophenotype ของ leukemia stem cell

ปกติ

ปัจจุบันได้มีผู้ค้นคว้าเกี่ยวกับ SL-IC เพิ่มเติมและพบว่านอกจากเป็น Lin- CD34+ แล้ว Lin- CD34+ ยังสามารถ proliferate leukemia ในหนูและใน cell culture ได้^{2,5} ฉะนั้น leukemia stem cell จึงมีคุณสมบัติที่หลากหลายอาจเป็น CD34+ หรือ CD34- อาจพบมีการเจริญจากเซลล์ที่มี CD34- ไปเป็น CD34+ (ดังรูปที่ 1)⁹ ซึ่งคล้ายกับในเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดปกติ ในอนาคตอาจพบว่า leukemic stem cells อาจเป็นเซลล์ที่มี CD34- และได้ทราบคุณสมบัติทางชีวภาพของเซลล์นี้เพิ่มเติมเช่นเพื่อใช้ประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วย leukemia ต่อไป

Molecular biology ของ leukemia

การวินิจฉัยและแยกชนิดของ leukemia ได้พัฒนามากขึ้นในปัจจุบัน ทั้งนี้การผสมผสานพื้นฐานของการดูลักษณะรูปร่าง (morphology) การย้อมพิเศษ (cytochemistry) การหาแอนติเจนบนผิวเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวโดยวิธี immunophenotypic analysis และการใช้ cytogenetic analysis

การเกิด chromosome translocation ใน leukemia พบว่าเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยประมาณ 60% และ 65% ใน AML และ ALL ตามลำดับ¹⁰ ผลที่ได้จะพบ fusion protein (chimeric protein) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมการแสดงออกของยีนที่มีคุณสมบัติต่างไปจากยีนดั้งเดิม transcription factors เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ควบคุมการถอดรหัสของยีนเป้าหมาย โดยจับกับรหัสดีเอ็นเอ ที่จำเพาะและควบคุม proliferation และ differentiation¹¹ ของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดขาว เมื่อโปรตีนเหล่านี้เกิดเชื่อมต่อกันจาก chromosome translocation เป็น chimeric protein หน้าที่ของยีนเดิมจะเปลี่ยนแปลงไป

Transcription factors ที่เกี่ยวข้องกับ acute leukemia

Transcription factors ใน AML:

ตารางที่ 1 แสดงถึง transcription factors และ fusion protein ที่พบบ่อยใน acute leukemia ซึ่งในบทความนี้จะขออธิบายถึง transcription factors ที่พบบ่อยและมีความสำคัญ เช่น RAR α , AML-1, CBF β , MLL เป็นต้น¹¹

Acute myelogenous leukemia	Acute promyelocytic leukemia	Acute lymphoid leukemia
CBF- α 2 (AML1)/ETO	RAR- α /PLZF	E2A-PBX1
MLL/ELL	PML/RAR- α	WT-1
WT-1		AML1
c-Myb		c-Myc
CBP/p300		STAT
c-Myc		SCL
AML1/Evi-1		TEL/AML1
ERG/TLS		
STAT		

1. APL-associated function protein

ใน acute promyelocytic leukemia (APL, M3 subtype) จะพบ chromosomal translocation ที่พบบ่อยได้ 4 แบบ คือ

- 1) t(15;17) พบ fusion protein คือ PML-RAR- α
- 2) t(11;17) พบ fusion protein คือ PLZF-RAR- α
- 3) t(11;17) พบ fusion protein คือ NuMA-RAR- α
- 4) t(5, 17) พบ fusion protein คือ NPM-RAR- α

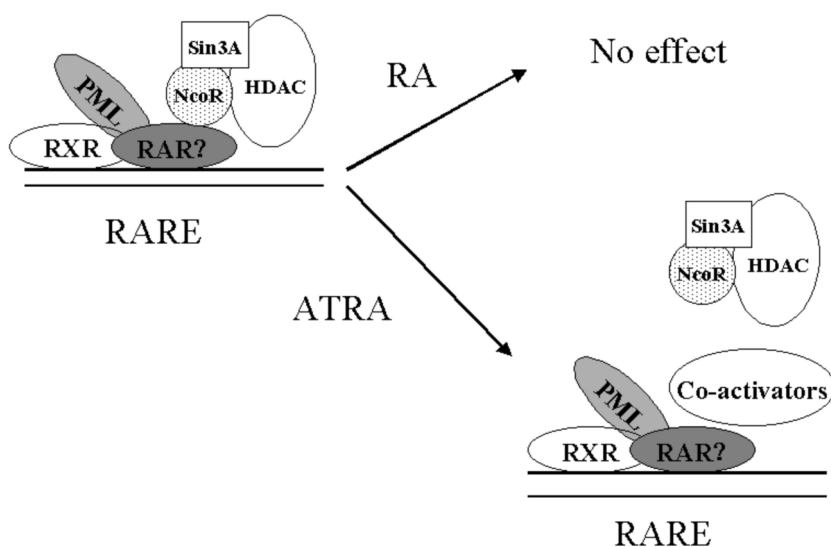
RAR- α (retinoic acid receptor- α) มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ differentiation ในภาวะปกติ RAR- α จะอยู่ในรูป inactive โดยจะจับเป็น repressor PML-RAR- α เป็น fusion protein ที่พบได้บ่อยที่สุดใน APL ทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งการแสดงออกของยีนโดยจะจับกับ corepressor molecule เช่น Sin3a, NcoR หรือ SMRT เกิด histone deacetylase (HDACs) ทำให้ acetyl group ออกจาก lysine residues ใน

histone เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างใน chromatin และยับยั้งไม่ให้ transcription factors ควบคุม DNA sequence

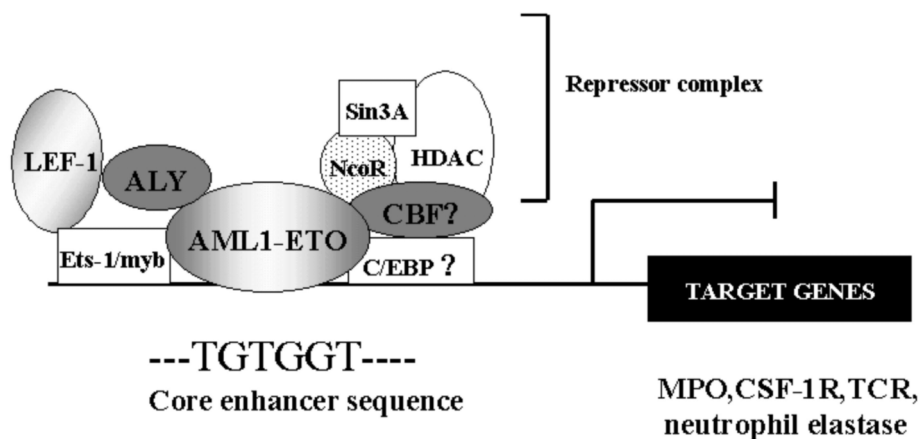
All-trans retinoic acid (ATRA) ออกฤทธิ์สลาย corepressor molecules จาก PML-RAR- α และถูกแทนที่โดย coactivators (รูปที่ 2)¹² ฉะนั้น retinoic acid responsive gene สามารถทำงานและเกิด differentiative factor ใน APL เป็นเซลล์แก่ได้ การตรวจหาชนิดของ transcription factor ใน APL มีความสำคัญทางคลินิกเพราะใน t(11;17) ที่มี PLZF/RAR- α fusion protein จะไม่ตอบสนองการรักษาด้วย ATRA ในขณะที่ชนิดอื่นได้ผลดี ทั้งนี้เพราะ PLZF-RAR- α ไม่ว่าจะเพิ่มขนาดของ ATRA ก็ไม่สามารถทำให้ corepressor หลุดจาก RAR- α ได้ การพยากรณ์โรคจึงไม่ดี¹³

2. Core binding factor- α (CBF- α หรือ AML-1) และ CBF- β

AML1 (CBF- α) และ CBF- β เป็น transcriptional complex ที่พบบ่อยใน translocation, deletion และ point mutation ใน acute leukemia พบ



รูปที่ 2 All-trans-retinoic acid (ATRA) ทำให้เกิดการแยกของ corepressor complex จาก PML-RAR? chimeric protein เปลี่ยนหน้าที่จาก repressor เป็น activators



รูปที่ 3 Interaction ของ AML1-ETO chimeric protein กับ nuclear corepressor complex

ว่า fusion protein ที่เกิดจาก AML1 transcription factors ที่พบได้ เช่น

t(8;21) พบ fusion protein คือ AML1/ETO

t(16;21) พบ fusion protein คือ AML1/MTG16

t(3;21) พบ fusion protein คือ AML1/MDS/EVI-1

AML1/ETO พบได้ 12% ของผู้ป่วย AML

โดยพบว่า AML1 ซึ่งทำหน้าที่เป็น activator จะเปลี่ยนเป็น repressor โดยจับกับ corepressor molecules และ domain ที่จำเพาะ เช่น Zinc finger domain ของ ETO ซึ่งเป็นยีนที่อยู่ในโครโมโซม 8q22 และกด gene expression ทาง HDAC activity (รูปที่ 3) AML1/ETO พบใน AML M2 subtype ซึ่งตอบสนองดีต่อการรักษา

3. CBF- β /MYH 11

CBF- β gene พบใน inversion 16 ซึ่งพบบ่อย

ใน M4EO และพบได้บ้างใน M1 หรือ M2 subtype โดยจะเชื่อม CBF- β gene กับ myosin heavy chain gene (MYH11 gene) เกิด fusion protein ยับยั้งหน้าที่ของ AML1 โดยจับและ sequester AML1 ใน cytoplasm และ nucleus เกิดการยับยั้งการแสดงออกของยีนที่ AML1 ไปควบคุม¹⁴

4. MLL (myeloid-lymphoid leukemia)

ยีน MLL อยู่บนโครโมโซม 11q23 มักพบว่ามี ความผิดปกติใน therapy related leukemia โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับ topoisomerase inhibitors พบได้ 5-10% ของ primary AML MLL มีบทบาทสำคัญใน ขบวนการ hematopoiesis และ leukemogenesis¹⁵ โดยควบคุมการแสดงออกของ homeobox genes พยากรณ์โรคจะขึ้นอยู่กับการยีนที่เข้ามาเกี่ยวข้อง¹⁶ เช่น MLL/ELL ยีน ELL อยู่บนโครโมโซม 19q13.1 ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับขบวนการ transcriptional elongation ที่ต้องอาศัย RNA มักสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกที่ไม่ดี ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษา

5. c-Myb

เป็นตัวควบคุม tissue specific gene expres-

sion ใน hematopoietic systems ทำหน้าที่เกี่ยวข้องในกลไก apoptosis, differentiation และ proliferation ใน AML จะพบมี expression ของ c-Myb มาก

Transcription factors ใน ALL

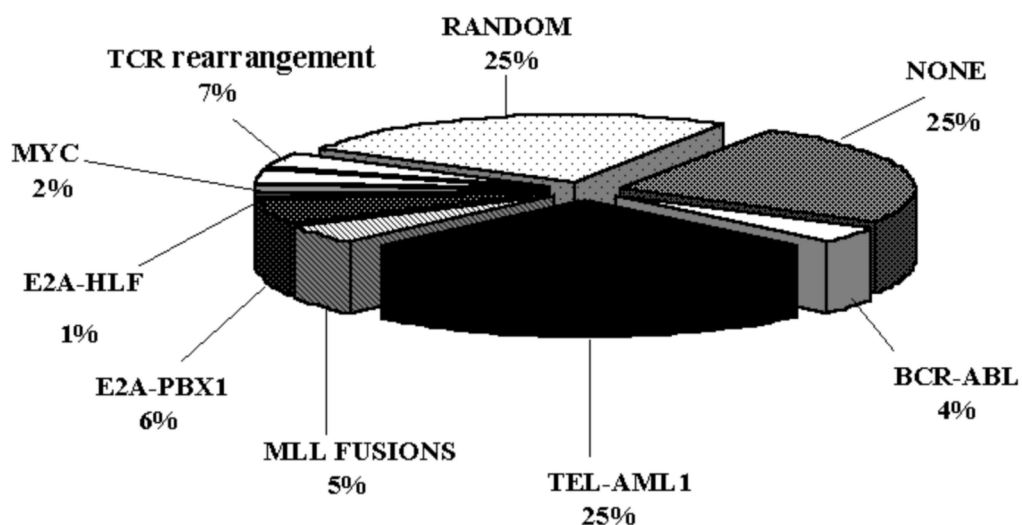
ใน ALL เมื่อใช้วิธีวิเคราะห์ยีนด้วย cytogenetic analysis ร่วมกับ molecular assays จะพบอุบัติการณ์ของ translocation ประมาณ 75% (รูปที่ 4) โดยสรุปแล้ว leukemia-specific translocation ที่สามารถก่อให้เกิด ALL จากการกระตุ้นผ่านทาง transcription factors มี 2 กลไกใหญ่ๆ คือ

1. B progenitor ALL จากการเชื่อมกันของยีนที่แตกต่างกัน 2 ยีน เกิด chimeric transcription factors
2. T และ B cell ALL ที่เกิดจากการควบคุมที่ผิดปกติของ T-cell receptor (TCR) หรือ immunoglobulin (Ig) gene

Chimeric transcription factors ที่สำคัญใน ALL ได้แก่

1. TEL-AML1

พบบ่อยที่สุดคือประมาณ 25% ของ ALL ชนิด



รูปที่ 4 อุบัติการณ์ของ fusion protein ใน acute lymphoblastic leukemia

pre B cell ในเด็ก¹⁷ เกิดจาก t(12;21) fusion protein จะเชื่อม helix-loop-helix (HLH) domain ของ TEL กับ DNA-binding และ transactivation domain ของ AML-1 TEL-AML1 จะรบกวนหน้าที่ของ AML-1 gene ในการกระตุ้นการแสดงออกของ HOX gene ซึ่งเกี่ยวกับ lymphopoiesis โดยไปเปลี่ยน AML1 จาก activator เป็น repressor ต่อ transcription¹⁸ TEL-AML1 expression จะสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ดีมี event-free survivals ประมาณ 90%

2. E2A-PBX1

พบบ่อยใน ALL ในเด็กเกิดจาก t (1;19) (q23; p13) ซึ่งพบได้ 6% ของ B-lineage ALL ทั้งหมดและ 25% ของ pre-B (cytoplasmic immunoglobulin-positive) ยีน E2A จากโครโมโซมที่ 19 จะเชื่อมกับยีน PBX1 ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วย antimetabolites chemotherapy

3. BCR-ABL

เป็น fusion gene จาก t(9;22) (q34;q11) ซึ่งเรียกว่า Philadelphia (Ph⁺) chromosome พบได้ 25% ใน ALL ผู้ใหญ่ และ 3-5% ของ ALL ในเด็ก นอกจากนั้นยังพบใน chronic myelogenous leukemia (CML) แต่ต่างกันที่ breakpoint cluster region ใน CML จะอยู่ที่ 210 kilodalton (kDa) ในขณะที่ ALL อยู่ที่ 190 kDa โปรตีนลูกผสม bcr-abl จะมีส่วนของ Abl tyrosine kinase ที่ทำงานได้ตลอดเวลา ทำให้เซลล์ถูกกระตุ้นตลอดเวลา เซลล์จึงมีการเพิ่มจำนวนโดยที่ควบคุมไม่ได้ ใน childhood Ph⁺ ALL ประมาณ 90% เป็น p190 variant แต่ในผู้ใหญ่ที่มี Ph⁺ ALL ประมาณ 25-50% จะเป็น p210 variant ที่เหลือเป็น p190 สรุปคือ p210 : p190 ratio จะสูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น เป็นที่น่าสังเกตว่า p210 Ph⁺ ALL ในผู้ใหญ่อาจเป็น CML ที่มาด้วย blastic crisis

Breakpoint บน chromosome 9 จะกระจาย

อยู่บริเวณตำแหน่งประมาณ 200 kilobase (kb) ภายใน intron ของ ABL ถึงแม้ยังไม่ทราบหน้าที่ปกติของ ABL แต่ทราบว่า ABL จะมีหน้าที่เกี่ยวกับ tyrosine kinase activity และมีบทบาทเกี่ยวกับ cell cycle checkpoint หลัง genomic damage

BCR protein ทั้ง p190 และ p210 expression (ใน ALL type และ CML type ตามลำดับ) สามารถ transform hematopoietic cells และก่อให้เกิดอาการของ leukemia ในหนูทดลอง

ใน childhood ALL ที่พบ BCR-ABL fusion มักพบในเด็กโต ที่มี leukocyte count สูง และมักมี CNS involvement ตั้งแต่แรกวินิจฉัย ส่วนใหญ่จะมีพยากรณ์โรคไม่ดี และเชื่อว่ามีวิธีเดียวที่จะหายขาดได้คือ allogeneic stem cell transplantation ใน first remission อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ leukocyte count ไม่สูงตั้งแต่แรกวินิจฉัย มีผลการรักษาดี โดยได้รับ intensive chemotherapy เท่านั้น ฉะนั้นอาจพิจารณาการทำ stem cell transplantation เมื่อ first remission ในกรณีนี้ใช้ที่มาด้วย leukocyte count สูงแรกรับ หรือกลุ่มที่ตอบสนองต่อ chemotherapy ไม่ดี

4. Wilms' tumor suppressor gene (WT1)

มีบทบาทสำคัญใน tissue development proliferation and differentiation ของเซลล์รวมทั้ง apoptosis นอกจากนี้ยังเป็น tumor suppressor gene และ oncogene ด้วย

WT1 gene จะเป็นตัวควบคุม gene expression โดยขึ้นกับว่าจะทำงานร่วมกับ regulatory protein ชนิดใด ยีนนี้จะประกอบด้วย proline-rich amino terminus ซึ่งทำหน้าที่เป็น transcriptional repressor WT1 gene จะปรากฏบน fetal spleen, bone marrow และ immature leukemia cells

WT-1 protein มีบทบาทสำคัญในการเจริญของ leukemia และเซลล์ของ solid tumor ใน leukemia

WT1 จะทำหน้าที่เป็น oncogene ซึ่งถ้าพบมากจะบ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี นอกจากนั้นยังพบมากในเซลล์ leukemia ที่กลับเป็นซ้ำ (relapse) ถ้าพบ WT1 expression เพิ่มขึ้นจะเกิดการยับยั้ง normal differentiation ของ hematopoietic progenitor cells แต่จะกระตุ้นให้ proliferation มากขึ้น โดยเฉพาะ progenitor ของ leukemic cells¹⁹

ลักษณะทางชีวภาพของ leukemia มีความหลากหลายและซับซ้อน เป็นผลให้ผู้ป่วย acute leukemia มีอาการทางคลินิกที่แตกต่างหลากหลายขึ้นกับว่าลักษณะเซลล์มะเร็งเป็นชนิดใด ในอนาคตคาดว่าความรู้ทางชีวภาพของ leukemia จะพัฒนามากขึ้น เช่นนำวิธีการตรวจหา gene expression มาวัดค้นคว้าวิจัย โดยวิธี cDNA microarray ซึ่งสามารถทราบชนิดของ gene ที่ผิดปกติ เพื่อค้นคว้าหาสาเหตุที่แท้จริง นำมาประยุกต์ใช้กับการรักษาที่จำเพาะต่อความผิดปกตินั้นๆ ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

- McCulloch, EA. Stem cells in normal and leukemic hemopoiesis (Henry Stratton Lecture, 1982). *Blood* 1983;62:1-13.
- Sutherland, HJ, Blair A., Zapf RW. Characterization of a hierarchy in human acute myeloid leukemia progenitor cells. *Blood* 1996;87:4754-61.
- Ailles LE, et al. Growth characteristics of acute myelogenous leukemia progenitors that initiate malignant hematopoiesis in nonobese diabetic/severe combined immunodeficient mice. *Blood* 1999;94:1761-72.
- Terpstra W, et al. Fluorouracil selectively spares acute myeloid leukemia cells with long-term growth abilities in immunodeficient mice and in culture. *Blood* 1996; 88:1944-50.
- Terpstra W, et al. Long-term leukemia-initiating capacity of a CD34-subpopulation of acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:2187-94.
- Blair A, et al. Lack of expression of Thy-1 (CD90) on acute myeloid leukemia cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo. *Blood* 1997;89:3104-12.
- Craig W, et al. Expression of Thy-1 on human hematopoietic progenitor cells. *J Exp Med* 1993;177:1331-42.
- Jordan CT, et al. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia* 2000;14:1777-84.
- Bonnet D. Normal and leukemic CD34-negative human hematopoietic stem cells. *Rev Clin Exp Hematol* 2001;5:42-61.
- Brown BA. *Hematology: Principles and Procedures*. 6th ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1993.
- Jakubowiak A, et al. *Molecular biology of leukemia*. *Curr Oncol Rep* 2000;2:123-31.
- Wang ZG, et al. PML is essential for multiple apoptotic pathways. *Nat Genet* 1998;20:266-72.
- Cheng GX, et al. Distinct leukemia phenotypes in transgenic mice and different corepressor interactions generated by promyelocytic leukemia variant fusion genes PLZF-RARalpha and NPM-RARalpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6318-23.
- Frank R, et al. The AML1/ETO fusion protein blocks transactivation of the GM-CSF promoter by AML1B. *Oncogene* 1995;11:2667-74.
- Yu BD, et al. MLL, a mammalian trithorax-group gene, functions as a transcriptional maintenance factor in morphogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 10632-6.
- Schmidt AE, et al. Cloning and characterization of the EAP30 subunit of the ELL complex that confers derepression of transcription by RNA polymerase II. *J Biol Chem* 1999;274:21981-5.
- Rubnitz JE, Pui CH. Molecular diagnostics in the treatment of leukemia. *Curr Opin Hematol* 1999;6:229-35.
- Hiebert, SW, et al. The t(12;21) translocation converts AML-1B from an activator to a repressor of transcription. *Mol Cell Biol* 1996;16:1349-55.
- Crans, HN, Sakamoto KM. Transcription factors and translocations in lymphoid and myeloid leukemia. *Leukemia* 2001;15:313-31.

