

## 다발성 골수종에서 면역글로블린 중쇄 유전자 재배열 검색을 위한 소식자간의 검색률 비교

정혜윤 · 시차자 · 최정은 · 민현정 · 조한익 · 이동순

서울대학교 의과대학 진단검사의학과교실

### Comparison of the Rate of Detection of *Immunoglobulin Heavy Chain* Gene Rearrangement by Fluorescence In Situ Hybridization Probes in Multiple Myeloma

Hye Yoon Chung, M.D., Cha Ja See, M.T., Jung Eun Choi, M.T., Hyun Jung Min, M.S., Han Ik Cho, M.D., and Dong Soon Lee, M.D.

Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

**Background :** *Immunoglobulin heavy chain (IgH)* gene rearrangement, which is frequently observed in multiple myeloma, can now be detected easily by using a fluorescence in situ hybridization (FISH) method. The aim of this study was to determine the detection rate and compare the utility of the three most commonly used probes: IGH/CCND1 dual color, dual fusion probe; IGH/BCL2 dual color, dual fusion probe; and IGH dual color break apart rearrangement probe; all from Vysis Products (Downers Grove, IL, USA).

**Methods :** From October 1994 to July 2003, 99 patients were diagnosed as multiple myeloma at Seoul National University Hospital, Asan Medical Center and Gachon University Gil hospital. We applied the three different probes of IgH FISH on bone marrow specimens from the 99 Korean patients with multiple myeloma to detect *IgH* gene rearrangement.

**Results :** Forty-one (41.4%) of the 99 patients had *IgH* gene rearrangement. Of those 41 patients, 23 (56.1%) showed positive to all three probes, but the remaining 18 (43.9%) showed a discrepancy between the three probes: 13 (72.2%) of the 18 patients were only positive to the IGH dual color break apart rearrangement probe and the detection rate was 39.6% on the average.

**Conclusions :** These results demonstrate that IGH dual color break apart rearrangement probe is superior to the other two probes in qualitative and quantitative ways. Thus, we recommend IGH dual color break apart rearrangement probe for the diagnosis and monitoring of multiple myeloma. (*Korean J Lab Med* 2006;26:317-22)

**Key Words :** *Immunoglobulin heavy chain gene rearrangement, FISH, Multiple myeloma*

## 서론

접 수 : 2006년 6월 2일      접수번호 : KJLM1956  
수정본접수 : 2006년 8월 21일  
게재승인일 : 2006년 8월 23일  
교신저자 : 이 동 순  
우 110-744 서울시 종로구 연건동 28  
서울대학교병원 진단검사의학과  
전화 : 02-2072-3966, Fax : 02-742-0359  
E-mail : soonlee@plaza.snu.ac.kr

\*본 연구는 서울대학교병원 임상시험심사위원회(IRB)의 결정에 따라 윤리적으로 허용가능한 연구였다고 심의 완료된 과제입니다.

다발성 골수종 질환은 형질세포의 악성증식 질환으로 여러 유전자가 유전학적으로 불안정한 구조를 갖는 것으로 알려져 있다 [1]. 특히 약 1/3의 환자에서 염색체 14번 장완에 위치한 면역글로블린 중쇄(*immunoglobulin heavy chain, IgH*) 유전자 재배열을 보이고 있다 [2-4]. *IgH* 유전자 재배열은 t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), t(6;14)(p25;q32), t(6;14)(p21;q32)와 같은 여러 종류의 유전자들을 상대로 염색체 전

위를 보이는 것이 그 특징이다[5, 6]. 따라서, 여러 종류의 시발체(primer)를 제작하여 검사를 해야 하는 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)으로는 검색에 많은 어려움이 있다. 형질 세포의 특성상 분열이 느리고 분열촉진물질(mitogen)에 대한 반응이 낮으므로 기존의 일반적 염색체 검사로도 *IgH* 유전자 재배열을 찾아내기가 어렵다는 것은 잘 알려져 있다[7, 8].

최근 염색체 전이 대상이 다양해도 *IgH* 유전자 재배열의 검색이 가능하고, 분열하는 세포가 없어도 간기세포로도 검색이 가능한 형광동소교잡법(Fluorescence in situ hybridization, FISH)이 사용되면서 *IgH* 유전자 재배열의 검색이 용이해졌다[9]. 그 종류로는 Vysis사(Downers Grove, IL, USA)의 IGH/CCND1 dual color, dual fusion probe, IGH/BCL2 dual color, dual fusion probe와 IGH dual color break apart rearrangement probe 등이 소개되어 있다. 이 세가지 소식자에 포함되어 있는 *IgH* 유전자는 breakpoint는 같지만 IGH/CCND1 dual color, dual fusion probe (이하 IGH/CCND1 소식자로 약함)는 각 11번과 14번의 염색체간의 전좌를, IGH/BCL2 dual color, dual fusion probe (이하 IGH/BCL2 소식자로 약함)는 각 14번과 18번의 염색체간의 전좌를, IGH dual color break rearrangement probe (이하 IGH 재배열 소식자로 약함)는 14번과 다른 여러 염색체간의 전좌를 모두 검색할 수 있는 소식자이다. 따라서 이론상으로는 IGH 재배열 소식자가 *IgH* 유전자 재배열을 가장 잘 검색할 수 있으나 아직 전 세계적으로 이에 관한 연구나 자료가 없어서 통상적으로 세가지 소식자를 모두 다발성 골수종의 초진 및 재진 시 이용하고 있는 실정이다.

저자들은 본 연구에서 이들 세가지 소식자의 *IgH* 유전자 재배열 검색률을 평가하고자 하였으며, 그 결과의 일치도를 비교하고 *IgH* 유전자 재배열 검색에 어떤 소식자가 가장 민감한지 조사하고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1994년 10월에서 2003년 7월까지 서울대학교병원, 서울아산병원, 가천의대부속병원에서 다발성 골수종으로 진단 받은 99명(남:녀 2:1, 평균 59±11세)의 환자들의 골수 천자액과 골수 슬라이드를 대상으로 하였다. *IgH* 유전자 재배열을 검색하기 위해 IGH/CCND1 dual color, dual fusion probe (Vysis Inc.), IGH/BCL2 dual color, dual fusion probe (Vysis Inc.)와 IGH dual color break apart rearrangement probe (Vysis Inc.)를 사용하였다.

### 2. 골수천자도말 슬라이드를 이용한 형광동소교잡법

골수천자도말 슬라이드를 70% acetic acid in methanol에 30

초 동안 담그고 공기 중에서 말린 후, 70%, 85%, 100% ethanol로 각각 2분씩 처리하여 탈수시켰다. 이 슬라이드를 다시 냉각 acetone에 2분 동안 담근 후 실온 건조하고, 이 후 형광동소교잡법 과정을 적용하였다.

### 3. 형광동소교잡법

골수 천자액과 상기와정을 거쳐 도말슬라이드에서 얻어진 골수 검체를 2×standard saline citrate (SSC: 300 mmol/L sodium chloride, 30 mmol/L sodium citrate)를 이용하여 37°C, 60분 동안 처리한 후, 70%, 85%, 100% 냉각 ethanol로 각각 1분씩 처리하여 탈수시켰다. 실온 건조 후, 70% formamide/2×SSC에 72°C, 5분 동안 처리하고, 70%, 85%, 100% ethanol로 각각 1분씩 처리하여 탈수시켰다. 10 µL의 열변성된 소식자를 검체 슬라이드에 분주하고 22×22 mm 덮개유리로 덮은 후 봉하고 37°C, 18-20 시간 동안 반응시켰다. 다음날 50% formamide/2×SSC에 45°C, 10분간, 0.1% NP-40/2×SSC에 45°C, 5분간 반응시킨 후, 10 µL의 DAPI (4'-6'-diamine-2-phenylindole dihydrochloride)로 대조염색 하였다. 검체당 200개의 세포를 분석하였으며 모호한 형광신호를 보이는 핵과 불량한 형태를 보이는 세포는 분석에서 제외하였다.

### 4. 소식자

#### 1) IGH/CCND1 dual color, dual fusion translocation probe

IGH/CCND1 소식자는 다발성골수종에서 나타나는 *IgH* 유전자 재배열을 검출하기 위한 것으로, 오렌지색 형광을 이용하여 표시한 CCND1 전좌 소식자와 녹색 형광을 이용하여 직접 표시한 IGH 전좌 소식자의 혼합물이다. CCND1 전좌 소식자는 염색체 11번 장완 13부위에 있는 주 전위군(major translocation cluster) 부위를 포함하여 동원체 방향으로 약 350 kb 정도에 이르며, IGH 전좌 소식자는 14번 장완 32부위의 불변부위(constant region)와 가변부위(variable region)를 포함한 약 450 kb 정도에 이른다.

IGH/CCND1 소식자를 이용하여 FISH를 시행하였을 때, 정상적인 세포의 경우 2개의 오렌지색 형광신호와 2개의 녹색 형광신호를 나타내었다(2O2G). 이는 해당 세포가 정상적인 염색체 11번 2개와 정상적인 염색체 14번 2개를 가졌다는 것을 의미한다. t(11;14)를 보이는 세포의 경우 1개의 오렌지색 형광신호, 1개의 녹색 형광신호, 2개의 융합 형광신호를 나타내었다(1O1G2F). 1개의 오렌지색 형광신호는 정상적인 11번 염색체에 위치한 *CCND1* 유전자를 의미하며 1개의 녹색 형광신호는 정상적인 14번 염색체에 위치한 *IgH* 유전자를 의미한다. 2개의 융합 형광신호는 융합된 오렌지색/녹색 형광신호 또는 노란색 형광신호로서 *IgH/CCND1* 융합 유전자를 의미한다. IGH/CCND1 융합은 아니나 IGH signal이 3개 또는 4개로 보이고 CEP14로 확인하여 두배수체(diploidy)를 보인 경우도 *IgH* 유전자 재배열 양성으로 간주하였다.

2) IGH/BCL2 dual color, dual fusion translocation probe  
IGH/BCL2 소식자는 다발성골수종에서 나타나는 *IgH* 유전자 재배열을 검출하기 위한 것으로, 오렌지색 형광을 이용하여 표시한 BCL2 소식자와 녹색 형광을 이용하여 직접 표시한 IGH 소식자의 혼합물이다. BCL2 소식자는 염색체 18번 장완 21부위를 포함하여 동원체 방향으로 약 750 kb 정도에 이르며, IGH 소식자는 14번 장완 32부위의 불변부위와 가변부위를 포함한 1.5 Mb 정도에 이른다.

IGH/BCL2 소식자를 이용하여 FISH를 시행하였을 때, 정상적인 세포의 경우 2개의 오렌지색 형광신호와 2개의 녹색 형광신호를 나타내었다(202G). 이는 해당 세포가 정상적인 염색체 18번 2개와 정상적인 염색체 14번 2개를 가졌다는 것을 의미한다. t(14:18)를 보이는 세포의 경우 1개의 오렌지색 형광신호, 1개의 녹색 형광신호, 2개의 융합 형광신호를 나타내었다(101G2F). 1개의 오렌지색 형광신호는 정상적인 18번 염색체에 위치한 *BCL2* 유전자를 의미하며 1개의 녹색 형광신호는 정상적인 14번 염색체에 위치한 *IgH* 유전자를 의미한다. 2개의 융합 형광신호는 융합된 오렌지색/녹색 형광신호 또는 노란색 형광신호로서 *IgH/BCL2* 융합 유전자를 의미한다. IGH/BCL2 융합은 아니나 IGH signal이 3개 또는 4개로 보이고 CEP14로 확인하여 두배수체를 보인 경우도 *IgH* 유전자 재배열 양성으로 간주하였다.

### 3) IGH dual color, break apart rearrangement probe

IGH 재배열 소식자는 전좌의 상태 염색체와는 무관하게 *IgH* 유전자 내부에서의 염색체의 절단을 검출하도록 고안되었다. 그러므로, IGH 재배열 소식자를 이용한 FISH는 t(11:14)에서 발생하는 *IgH* 유전자의 재조합뿐만 아니라 t(14:18) 등에서의 *IgH* 유전자의 절단도 검출해 낼 수 있다. IGH 재배열 소식자는 오렌지색 형광과 녹색 형광으로 동시에 표시 되었으며, 오렌지색 형광으로 표시한 소식자 부분은 14번 염색체상의 절단점에서 동원체 방향으로 250 kb 정도에 이르고, 녹색 형광으로 표시한 소식자 부분은 약 900 kb에 이르고 가변부위를 다 포함한다. IGH 재배열 소식자를 시행했을 때, *IgH* 유전자의 재배열과 관계없는 세포는 2개의 융합 형광신호를 나타내었다(2F). 이 융합 형광신호는 정상적인 14번 염색체상의 2개의 *IgH* 유전자를 의미한다. *IgH* 유전자 재배열을 나타내는 세포에서는 1개의 오렌지색 형광신호, 1개의 녹색 형광신호, 1개의 융합 형광신호가 관찰되었다(101G1F). 정상적인 융합 형광신호로부터 오렌지색 형광신호와 녹색 형광신호가 분리된 것은 *IgH* 유전자의 분리를 의미한다.

## 5. 각 소식자에 대한 정상 참고치

각 소식자에 대한 정상 참고치는 골수검사상 특별한 혈액 질환이 없는 20명의 대조환자군의 골수를 가지고 각각의 FISH를 시행하여 mean $\pm$ 3SD로 구하였다. Mean $\pm$ 3SD로 계산한 IGH/CCND1 소식자의 정상 상한치는 0.05%였고, IGH/BCL2 소식자

의 정상 상한치는 0.05%, IGH 재배열 소식자의 정상 상한치는 1.56%였다.

## 결 과

총 99명의 검체 중 IGH/CCND1 소식자, IGH/BCL2 소식자, IGH 재배열 소식자 세가지 중 한 가지라도 양성이 나온 환자는 41명(41.4%)이었다.

각 소식자별 양성률을 보면 IGH/CCND1 소식자에는 전체 99명의 검체 중 28명(28.3%)에서 IGH/BCL2 소식자에는 23명(23.2%)에서 IGH 재배열 소식자에서는 41명(41.4%)에서 양성을 나타내었다(Table 1, 2). 한가지에서라도 양성을 보인 41명 중 세가지 소식자에 모두 양성을 보인 환자는 23명이었으며, 이들 환자에서 양성을 보이는 세포의 비율(검색률)을 비교해 본 결과는 Table 3과 같다. 세가지 소식자에 모두 양성을 보인 환자에서 IGH 재배열 소식자의 평균 검색률은 42.5%로 IGH/CCND1 소식자의 평균 검색률 38.1%, IGH/BCL2 소식자의 평균 검색률 33.5% 보다 높은 검색률을 보였다. 세가지 소식자에 모두 양성을 보인 23명 환자에서 IGH 재배열 소식자가 나머지 두 소식자 보다 더 높은 검색률을 보인 경우는 12명이었다. 세가지 소식자간 불일치를 보였던 18명의 검체 중 IGH/CCND1과 IGH/BCL2 소식자로는 음성을 보였지만 IGH 재배열 소식자가 양성인 경우는 13명(72.2%)이었다(Table 4). 이때 IGH 재배열 소식자만 양성으로 검색한 검색률의 평균은 39.6%이었다.

**Table 1.** Comparison of the results of IGH/CCND1, IGH/BCL2 and IGH break apart rearrangement probes in patients with multiple myeloma

FISH Probe	N. (%) of patients positive (N=99)
IGH/CCND1	28 (28.3%)
IGH/BCL2	23 (23.2%)
IGH break apart probe	41 (41.4%)

**Table 2.** Results of FISH by 3 kinds of probes involving *IgH* gene in patients with multiple myeloma

IGH break apart	IGH/CCND1	IGH/BCL2	N. of patients positive (N=99)
+	-	-	13
-	+	-	0
-	-	+	0
+	+	+	23
+	+	-	5
+	-	+	0
-	-	-	58

**Table 3.** Proportion of cells with a positive signal to each probe among 200 bone marrow nucleated cells in patients with multiple myeloma

Case No. (N=23)	IGH/CCND1 (%)	IGH/BCL2 (%)	IGH break apart rearrangement (%)
1	75.0	98.0	84.0
2	40.0	24.5	30.0
3	18.0	20.5	12.0
4	11.0	9.5	21.5*
5	79.0	48.0	80.5*
6	80.5	85.0	100.0*
7	27.5	17.0	20.0
8	18.0	11.5	15.0
9	60.0	80.0	95.0*
10	62.0	85.0	86.0*
11	16.5	19.0	28.0*
12	40.0	48.0	12.0
13	22.0	28.0	25.5
14	12.0	5.0	15.5*
15	13.5	15.0	14.5
16	25.0	10.0	21.0
17	3.0	8.0	30.0*
18	9.0	10.0	12.0*
19	70.0	56.0	62.5
20	65.0	48.5	71.0*
21	29.0	17.0	70.3*
22	52.0	18.0	54.0*
23	47.0	10.0	17.5
Mean	38.1	33.5	42.5

\*bold, The quantitative results with IGH break apart rearrangement probe higher than those with the other probes.

## 고 찰

*IgH* 유전자 재배열은 다양한 스펙트럼의 B 림프구 증식질환에 흔히 나타나는 유전자 변화로 다발성 골수종에 가장 흔한 변화 중 하나이다[10-12]. *IgH* 유전자는 14번 유전자의 장완 32부위에 위치하며 51개의 가변부위(variable region)와 25개의 다양성 분절(diversity segment)과 6개의 접합부위(joining region)로 구성되어 있다[13, 14]. *IgH* 유전자는 다양한 상대염색체(11q13.3, 8q24.1, 18q21.3, 6p21.1)들과 재배열을 일으키기 때문에, 특정 유전자와의 전좌를 보이기도 하지만 *IgH* 유전자 재배열 유무를 우선 검색한 후 양성을 보이면 재배열 상대 유전자를 검색하기도 한다[15, 16].

다발성 골수종 환자에서 염색체 이상의 빈도는 20-60%로 보고되어 있으며 *IgH* 유전자가 위치하는 14q32 부위와 연관된 염색체 이상이 가장 흔하다고 알려져 있다[17]. Fonesca 등(2002)은 의미불명 단클론 감마병증(Monoclonal gammopathy of undetermined significance)에서 *IgH* 유전자 재배열이 약 46%에서 나타나며 다발성 골수종에서는 약 60-70%에서 나타난다고 보고하였다[18].

본 연구 결과 총 99명의 다발성 골수종 환자 중 세가지 소식자 IGH/CCND1, IGH/BCL2, IGH 재배열 FISH 중 한 가지라도 양

**Table 4.** Quantitative results of 13 cases showing *IgH* rearrangement only by IGH break apart rearrangement probe

No of case (N=13)	IGH/CCND1 (%)	IGH/BCL2 (%)	IGH break apart rearrangement (%)
1	0.0	0.0	34.5
2	0.0	0.0	51.0
3	0.0	0.0	38.0
4	0.0	0.0	44.5
5	0.0	0.0	26.0
6	0.0	0.0	17.5
7	0.0	0.0	30.5
8	0.0	0.0	23.5
9	0.0	0.0	38.0
10	0.0	0.0	61.5
11	0.0	0.0	67.0
12	0.0	0.0	29.5
13	0.0	0.0	53.0
Mean	0.0	0.0	39.6

성으로 나온 검체는 41검체로 41.4%의 양성률을 보였다. 이 중 IGH 재배열 소식자의 양성률은 전체 99명 중 41명인 41.4%로 전체 양성률과 같은 결과를 보였다. 이는 IGH 재배열 소식자가 다른 두 소식자인 IGH/BCL2의 양성률 23.2%, IGH/CCND1의 양성률 28.3%에 비해 높은 양성률을 보이며 모든 *IgH* 유전자 재배열을 검색할 수 있음을 보여준다. 세가지 소식자 사이의 일치율을 보면 한 가지라도 양성인 나온 41명 중 세 소식자에 모두 양성인 나온 환자는 23명(54.8%)이었다. 일치된 결과를 보인 23명의 검색률을 비교해 보면 IGH 재배열 소식자가 42.5%로 IGH/BCL2 소식자의 평균 33.5%에 비해서 9% 높게, IGH/CCND1 소식자의 평균인 38.1%에 비해서는 4.4% 높은 검색률을 보였다. 따라서, 세 소식자 모두에 양성을 나타내는 검체 내에서도 IGH 재배열 소식자가 다른 두 소식자보다도 더 높은 검색률을 보임을 알 수 있었다. 특히, IGH/CCND1과 IGH/BCL2 소식자로는 유전자 재배열 음성이었지만 IGH 재배열 소식자로 유전자 재배열 양성으로 나온 경우는 세 소식자가 불일치한 검체 18명 중 13명(72.2%)으로 IGH/CCND1과 IGH/BCL2 소식자가 검색하지 못하는 환자를 IGH 재배열 소식자가 검색할 수 있음을 보여주며 이때 IGH 재배열 소식자의 평균 검색률은 39.6%였다.

다발성 골수종에서 *IgH* 유전자 재배열이 있는 경우 질병의 초기에는 유전자 재배열이 없는 환자와 임상양상이 서로 다른 바가 없으나 진행할수록 환자의 수명이 더 단축되고 항암화학요법에 잘 반응하지 않는다는 보고가 있다[19-22]. *IgH* 유전자 재배열을 검색하는 소식자들은 비용 면에서 상당히 고가이므로 혈액종양의 초진 및 최소잔존세포 검색 시 가장 효율적인 소식자를 선택하여 검사하는 것이 필수적이다[23, 24].

결론적으로 다발성 골수종 환자의 초진 및 치료 후 추적 시에 IGH 재배열 소식자를 쓰는 것이 나머지 두 소식자보다 정성 및 정량적인 측면에서 더 우수한 것을 알 수 있었다. 따라서 초진 시에 IGH 재배열 소식자로 유전자재배열을 검색하고 일단 유전자

재배열 양성이 확인된 환자의 치료 후 추적과정에도 IGH 재배열 소식자를 쓰는 것이 효율적인 방법으로 권장된다.

## 요 약

**배경 :** 다발성 골수종 질환 환자에서 면역글로블린 중쇄(*immunoglobulin heavy chain, IgH*) 유전자재배열은 가장 흔한 유전학적 변화이다. 최근 형광동소교잡법(Fluorescence in situ hybridization, FISH)을 이용하여 *IgH* 유전자재배열의 검색이 용이해졌으며, 현재 Vysis사의 IGH/CCND1 dual color, dual fusion translocation probe, IGH/BCL2 dual color, dual fusion translocation probe와 IGH dual color break apart rearrangement probe 등이 소개되어 있다. 연구자들은 *IgH* 유전자재배열 검색에서 이들 소식자들의 검색률 및 그 결과의 일치도에 대해 조사하고자 본 연구를 시도하였다.

**방법 :** 1994년 10월부터 2003년 7월까지 서울대학교병원, 서울아산병원, 가천의대부속병원에서 다발성골수종으로 진단받은 환자 99명의 골수세포로 세가지 종류의 소식자를 시행하여 *IgH* 재배열 FISH 양성 결과 및 정량결과를 비교하였다.

**결과 :** 총 99명의 다발성골수종 환자에게 시행한 결과 41예(41.4%)에서 재배열 양성을 보였다. 이 41예 중 세가지 소식자에 모두 양성을 보인 환자는 23예(56.1%)이며 불일치를 보인 환자는 18예(43.9%)이었다. IGH/CCND1와 IGH/BCL2 소식자가 유전자재배열 음성이었지만 IGH 재배열 소식자가 유전자재배열 양성으로 검색해 낸 경우는 불일치를 보인 18검체 중 13검체(72.2%)이었고 평균 39.6%의 검색률을 보였다.

**결론 :** 본 연구결과로 다발성 골수종 환자의 초진 시에 IGH 재배열 소식자를 쓰는 것이 나머지 두 소식자보다 양성 및 정량적인 측면에서 더 우수한 것을 알 수 있었다. 따라서 초진 시에 IGH 재배열 소식자로 유전자재배열을 검색하고 치료 후 추적과정에도 IGH 재배열 소식자를 쓰는 것을 효율적인 방법으로 권장한다.

## 참고문헌

- Bakkus MH, Heirman C, Van Riet I, Van Camp B, Thielemans K. Evidence that multiple myeloma Ig heavy chain VDJ genes contain somatic mutations but show no intracлонаl variation. *Blood* 1992;80:2326-35.
- Dewald G, Kyle RA, Hicks GA, Greipp PR. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood* 1985;66:380-90.
- Ranni NS, Slavutsky I, Wechsler A, Brioux de Salum S. Chromosome findings in multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;25:309-16.
- Gould J, Alexanian R, Goodacre A, Pathak S, Hecht B, Barlogie B. Plasma cell karyotype in multiple myeloma. *Blood* 1988;71:453-6.
- Offit K, Parsa NZ, Filippa D, Jhanwar SC, Chaganti RS. t(9;14)(p13;q32) denotes a subset of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with plasmacytoid differentiation. *Blood* 1992;80:2594-9.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Clearly ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Chesi M, Nardini E, Lim RS, Smith KD, Kuehl WM, Bergsagel PL. The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts. *Blood* 1998;92:3025-34.
- Sibley K, Fenton JA, Drring AM, Ashcroft AJ, Rawstron AC, Morgan GJ. A molecular study of the t(4;14) in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002;118:514-20.
- Nishida K, Tamura A, Nakazawa N, Ueda Y, Abe T, Matsuda F, et al. The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood* 1997;90:526-34.
- Szcepek AJ, Bergsagel PL, Axelsson L, Brown CB, Belch AR, Pilarski LM. CD34+ cells in the blood of patients with multiple myeloma express CD19 and IgH mRNA and have patient-specific IgH VDJ gene rearrangements. *Blood* 1997;89:1824-33.
- Huh JW, Ahn JY, Lee JH, Im SA, Seong CM, Chung WS. Detection of IgH and Cyclin D1 gene rearrangement with interphase FISH in multiple myeloma, Korean J Lab Med 2002;22:367-71. (허정원, 안정렬, 이재훈, 임석아, 성주명, 정화순. 다발성골수종 환자에서 간기세포 Fluorescence in situ Hybridization을 이용한 IgH과 Cyclin D1 재배열 검색. 대한진단검사의학회지 2002;22:367-71.)
- Billadeau D, Ahmann G, Greipp P, Van Ness B. The bone marrow of multiple myeloma patients contains B cell populations at different stages of differentiation that are clonally related to the malignant plasma cell. *J Exp Med* 1993;178:1023-31.
- Chesi M, Nardini E, Brents LA, Schrock E, Ried T, Kuehl WM, et al. Frequent translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in multiple myeloma is associated with increased expression and activating mutations of fibroblast growth factor receptor 3. *Nat Genet* 1997;16:260-4.
- Rose NR, Hamilton RG, et al. eds. Manual of clinical laboratory immunology. 6th ed. Washington: ASM press, 2002: 54-65.
- Iida S, Rao PH, Butler M, Corradini P, Baccadoro M, Klein B, et al. Deregulation of MUM1/IRF4 by chromosomal translocation in multiple myeloma. *Nat Genet* 1997;17:226-30.
- Shaughnessy J Jr, Gabrea A, Qi Y, Brents L, Zhan F, Tian E, et al. Cyclin D3 at 6p21 is dysregulated by recurrent chromosomal translocations to immunoglobulin loci in multiple myeloma. *Blood* 2001;98:

- 217-23.
17. Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, Barlogie B. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;82:41-9.
18. Fonseca R, Bailey RJ, Ahmann GJ, Rajkumar SV, Hoyer JD, Lust JA, et al. Genomic abnormalities in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2002;100:1417-24.
19. Nishida K, Tamura A, Nakazawa N, Ueda Y, Abe T, Matsuda F, et al. The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood* 1997;90:526-34.
20. Phillip P, Drivsholm A, Hansen NE, Jensen MK, Killmann SA. Chromosomes and survival in multiple myeloma. A banding study of 25 cases. *Cancer Genet Cytogenet* 1980;2:243-57.
21. Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL, et al. Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma, especially in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 2002;100:1579-83.
22. Reiman T, Seeberger K, Taylor BJ, Szczepek AJ, Hanson J, Mant MJ, et al. Persistent preswitch clonotypic myeloma cells correlate with decreased survival: evidence for isotype switching within the myeloma clone. *Blood* 2001;98:2791-9.
23. Keats JJ, Reiman T, Maxwell CA, Taylor BJ, Larratt LM, Mant MJ, et al. In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression. *Blood* 2003;101:1520-9.
24. Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998;91:3-21.