

다발성골수종 환자의 진단 및 치료효과 추적을 위한 혈청 유리형 경쇄 정량검사의 의의

정선경¹ · 김명신¹ · 임지향¹ · 김용구¹ · 한경자¹ · 민창기² · 민우성²

가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 내과학교실²

Serum Free Light Chains for Diagnosis and Follow-up of Multiple Myeloma

Seonkyung Jung, M.D.¹, Myungshin Kim, M.D.¹, Jihyang Lim, M.D.¹, Yonggoo Kim, M.D.¹, Kyungja Han, M.D.¹,
Chang-Kee Min, M.D.², and Woo-Sung Min, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Background : Free light chain (FLC) is widely used to evaluate B-cell proliferative diseases. Herein, we estimated the clinical usefulness of serum FLC in multiple myeloma (MM).

Methods : Fifty-one patients were enrolled. We performed FLC analysis, protein electrophoresis (PEP), and immunofixation electrophoresis (IFE). FLC was measured using Toshiba 200 FR Neo with FREELITE™, and kappa/lambda (κ/λ) ratio was calculated. We compared these parameters in 41 patients with increased FLC before and after bortezomib treatment. Complete response (CR) was defined as the disappearance of monoclonal (M) protein in serum and/or urine as measured by IFE. Partial response (PR) was defined as $\geq 50\%$ reduction of serum M protein. Early objective response (EOR) included both CR and PR. Minimal response (MR) was defined as 25-49% reduction of M protein and stable disease (SD) as $<25\%$ reduction.

Results : Forty-one (80.4%) of the 51 patients studied revealed increment of FLC and the five patients with no increment revealed an abnormal κ/λ ratio. Especially, all of the light chain myeloma and non-secretory myeloma showed increased FLC concentrations. Among the patients with EOR, 72.4% (21/29) showed a normal or subnormal FLC concentration after the first cycle of treatment. Otherwise, PEP and IFE normalized in 24.1% (7/29) and 24.1% (7/29), respectively. The ratio of decreased FLC after the first cycle of treatment was significantly different between EOR and other response groups (MR, SD) (90.6% vs 51.8%, $P=0.011$).

Conclusions : FLC was considered as a good diagnostic method in complement with PEP and IFE in MM, especially in light chain myeloma or non-secretory myeloma. Moreover, FLC is a useful monitoring tool because it reflects therapy results more rapidly owing to a short serum half-life. (*Korean J Lab Med* 2008;28:169-73)

Key Words : Free light chain, Multiple myeloma, Protein electrophoresis, Immunofixation electrophoresis

서론

접 수 : 2008년 1월 21일

접수번호 : KJLM2111

수정본접수 : 2008년 4월 23일

게재승인일 : 2008년 4월 23일

교신저자 : 김명신

우 150-713 서울시 영등포구 여의도동 62

가톨릭대학교 성모병원 진단검사의학과

전화 : 02-3779-1835, Fax : 02-3779-2285

E-mail : microkim@catholic.ac.kr

면역글로불린이 생산되어 분비되는 과정 중 중쇄와 결합하지 못한 경쇄를 유리형 경쇄(free light chain, FLC)라 하는데 이는 다발성골수종을 포함한 다양한 B 세포증식성 질환에서 매우 높게 측정된다[1]. 전통적으로는 소변에서 단백전기영동검사(pro-

tein electrophoresis, PEP) 또는 면역고정전기영동법(immunofixation electrophoresis, IFE)으로 단클론성 면역글로불린(monoclonal protein, M 단백)을 검출하여 FLC를 측정하였으나, 소변은 24시간 뇨를 채취해야 하고 혈청보다 민감도가 낮으며 신장기능에 의한 영향을 받기 때문에 정확한 지표가 되지 못한다는 단점이 있으며, 신사구체를 통과한 M 단백질은 신장의 재흡수 능력을 초과하여 뇨로 유실되기 시작할 때부터 측정되므로 혈청에서 FLC를 정량검사하는 것이 더욱 민감한 방법이다. 또한 PEP는 검출능에 한계가 있고 IFE는 보다 예민하기는 하나 정량적 분석이 불가능하다. 최근에는 자동화된 장비로 혈청 FLC를 정량검사하는 방법이 널리 사용되고 있는데, FLC 정량 검사에 사용하는 항경쇄 항체의 표적은 중쇄와 부착되는 방향의 경쇄 경계면에 위치하므로 중쇄와 결합된 경쇄는 검출되지 않고 유리형의 경쇄만 검출할 수 있는 특이성을 가지고 있으며, 민감도와 예민도가 뛰어나 치료 이후 소량으로 존재하는 FLC도 검출할 수 있는 장점이 있다[2]. 국내에서도 FLC 측정이 도입되어 다발성골수종 환자의 진단에 있어서의 FLC의 유용성이 검토된 바 있으나[3, 4], 아직까지 국내 다발성골수종 환자 치료 후 추적에 대한 연구는 매우 드물다. 본 연구에서는 다발성골수종 환자를 대상으로 혈청 FLC를 정량검사하여 진단 및 치료효과 추적을 위한 혈청 FLC의 임상적 유용성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2001년 1월부터 2006년 6월까지 가톨릭대학교 성모병원에서 다발성골수종 및 림프형질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma, LPL)으로 진단되어 bortezomib으로 치료 받은 51명을 대상으로 하였다. Bortezomib 단독요법을 받은 환자는 30명, 복합화학요법을 받은 환자는 21명이었었다. 성별은 남자 28명, 여자 23명, 연령은 중앙값 56세(35-79세)이었다. M 단백질로는 IgG 27명, IgA 10명, IgD 2명, 경쇄형 8명, 비분비성 2명, IgM (LPL) 2명이었었다.

2. 방법

모든 환자들에서 진단 시와 bortezomib 1차 치료 후 18일째, bortezomib 2차 치료 전과 치료 후 18일째 혈청 및 소변 검체에 대한 PEP, IFE를 시행하고, 면역글로불린을 측정하였다. FLC는 FREELITE™ Human kappa/lambda Free kit (The

Binding Site Ltd., Birmingham, UK)를 사용하여 Toshiba 200 FR Neo (Toshiba Medical Systems Co., Tokyo, Japan) 장비에서 정량검사를 시행하였고, 결과는 기존의 보고를 바탕으로 본원에서 정상인을 대상으로 시행한 참고치 결과와 비교하였다(FLC kappa: 3.3-19.4 mg/L, FLC lambda: 5.7-26.3 mg/L, κ/λ ratio: 0.26-1.65)[5]. 측정된 kappa (κ)와 lambda (λ) 경쇄의 양을 이용하여 κ/λ 비를 계산하였다. 환자들의 β 2-microglobulin을 측정하였고, 42명에서 세포유전학검사를 시행하였다. Bortezomib 2차례 치료 후의 반응은 International Myeloma Working Group의 기준에 따라 분류하였고, 완전반응(complete response, CR)은 혈청 또는 소변의 IFE 검사에서 M 단백질이 관찰되지 않는 경우로, 부분반응(partial response, PR)은 혈청 M 단백질이 50% 이상 감소된 경우로 하였고, CR과 PR의 치료반응을 early objective response (EOR)로 정의하였다[6, 7]. 최소반응(minimal response, MR)은 M 단백질이 25-49% 감소된 경우로, 25% 미만의 감소를 보인 경우를 stable disease (SD)로 하였다.

3. 통계

통계는 프로그램 MEDCALC® (version 9, MedCalc Software, Mariakerke, Belgium)를 이용하였다. 세포유전학적 이상의 유무에 따른 FLC의 차이 그리고 EOR 환자군과 MR 및 SD 환자군 사이의 FLC 감소를 비교 및 각각 군에 대한 FLC와 면역글로불린에 대한 감소를 비교는 Mann-Whitney test를 사용하여 분석하였다. β 2-microglobulin과 FLC의 상관관계는 Pearson correlation을 이용하였다. $P < 0.05$ 인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 진단 시 FLC 및 κ/λ 비

진단 시 FLC가 증가된 값을 보였던 환자는 51명 중 41명(80.4%)이었고, κ/λ 비가 참고치 범위를 벗어난 경우까지 포함하면 총 90.2% (46/51)에서 이상을 나타냈다. FLC가 증가된 환자들의 분포를 살펴보면 IgG 74.1% (20/27), IgA 80.0% (8/10), IgD 100% (2/2), light chain 100% (8/8), IgM 50% (1/2), non-secretory 100% (2/2)이었고, FLC 농도의 중앙값은 κ 가 299.5 mg/L (43.2-30420.0), λ 가 205.2 mg/L (29.1-27990.0)이었다. FLC가 증가된 환자에서 경쇄 종류별 농도는 유의한 차이가

Table 1. Summary of patients with abnormal serum free light chain at diagnosis

Disease	% Abnormal free light chain	
	Elevated concentrations (N of patients)	Abnormal ratio (N of patients)
IgG myeloma	74.1 (20/27)	85.2 (23/27)
IgA myeloma	80.0 (8/10)	90.0 (9/10)
IgD myeloma	100 (2/2)	100 (2/2)
Lymphoplasmacytic lymphoma (IgM)	50.0 (1/2)	100 (2/2)
Light chain myeloma	100 (8/8)	100 (8/8)
Non-secretory myeloma	100 (2/2)	100 (2/2)
Total	80.4 (41/51)	90.2 (46/51)

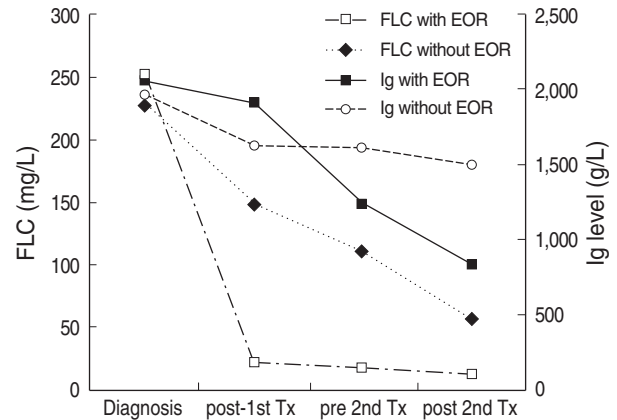
없었다($P=0.241$). FLC 농도는 증가하지 않았으나 κ/λ 비만 참고치 범위를 벗어난 경우는 5명으로 IgG 3예, IgA 1예, IgM 1예가 포함되었다(Table 1). 세포유전학적 이상이 있는 군과 없는 군 간에 FLC 값의 차이는 없었으며($P=0.563$), 혈청 $\beta 2$ -microglobulin과 FLC는 상관성이 없었다($P=0.870$).

2. 치료 후 FLC, PEP, IFE 결과 비교

Bortezomib 2차례 치료 후 경과 추적은 진단 시 FLC가 증가된 값을 보였던 41명을 대상으로 하였는데 이중 CR과 PR로 판정받은 경우는 각각 11명, 18명으로 EOR에 해당되는 환자는 총 29명이었으며, 1차 bortezomib 치료 후 FLC 값은 이들 중 72.4%인 21명에서 참고치 범위 이내 또는 참고치 범위 이하의 값을 나타낸 반면, PEP는 24.1% (7/29), IFE는 24.1% (7/29)에서 M 단백이 관찰되지 않는 정상 양상을 보였다. MR과 SD로 판정받은 경우는 각각 5명, 7명으로 총 12명이었으며 이들에서의 1차 bortezomib 치료 후 FLC, PEP, IFE는 각각 0.0% (0/12), 8.3% (1/12), 0.0% (0/12)에서 참고치 범위 이내 또는 참고치 범위 이하의 값을 나타내었다.

3. 치료 전후의 FLC

EOR에 해당되는 29명의 치료 전 FLC 농도의 중앙값은 253.1 mg/L이었고 1차 bortezomib 치료 후 22.9 mg/L, 2차 bortezomib 치료 전 26.6 mg/L, 2차 bortezomib 치료 후 13.6 mg/L로 1차 치료 후 급격히 감소하는 양상을 보였다. 반면, MR 또는 SD 환자의 경우 FLC 농도가 각각 222.7, 147.0, 110.6, 57.3 mg/L로 서서히 감소하지만 참고치 범위 이내로 떨어지지 않았다. 면역글로불린 정량검사의 경우, EOR 환자에서의 농도가 치료 전 1,807 mg/dL, 1차 치료 후 1,904 mg/dL, 2차 치료 전

**Fig. 1.** Kinetics of immunoglobulin and free light chain (FLC). FLC with early objective response group normalized rapidly while immunoglobulin decreased slowly.

Abbreviations: FLC, free light chain; EOR, early objective response; Ig, immunoglobulin; Tx, treatment

816 mg/dL, 2차 치료 후 776 mg/dL로 서서히 감소하였고 MR 또는 SD 환자에서는 각각 1,958, 1,625, 1,603, 1,498 mg/dL로 매우 서서히 감소하는 양상을 보였다(Fig. 1). EOR을 보인 환자에서의 1차 치료 후 FLC 농도는 치료 전 농도에 비해 90.6% (16.4–98.8)의 감소를 나타냈고, MR 및 SD 환자에서는 51.8% (0.7–80.6)의 감소를 나타내 두 군 간에 유의한 감소율의 차이를 보였다($P=0.011$).

고 찰

다발성골수종을 대표로 하는 단클론성 감마글로불린증 환자를 진단 및 추적 검사하는 방법으로 기존의 PEP, IFE 방법 이외에 최근 FLC와 κ/λ 비의 측정이 주목받고 있다. 특히 새로 개정된 다발성 골수종의 진단기준에서는 M 단백을 검출할 수 없는 경우 비정상적인 κ/λ 비를 진단기준에 포함시키고 있어 그 중요성이 높아지고 있다[6]. 본 연구에서 다발성골수종 및 LPL로 진단받은 환자 중 FLC 농도의 증가를 보인 환자는 전체의 80.4%로 기존의 보고인 89%와 비교적 유사한 결과를 나타내었다[8]. 또한 참고치 범위를 벗어난 κ/λ 비를 보인 경우까지 포함할 경우, 90.2%까지 진단 가능하였다. 특히 IgD 골수종과 경쇄골수종, 비분비성골수종 환자의 경우 모든 경우에서 증가된 FLC 값을 나타내었다. 이것은 FLC의 측정이 경쇄골수종 및 비분비성골수종의 진단에 있어서 더욱 의미를 갖는다는 기존의 보고와도 일치하는 소견으로, 최근에는 미량분비성 또는 비분비성골수종의 진단 및 치료 후 추적에서의 FLC의 이용이나, 다발성골수종 치료 후 추적에서 stringent CR 판별에 κ/λ 비의

측정이 추가됨으로써 그 중요성이 더욱 부각되고 있다[8, 9]. 그 밖에도 FLC의 증가 및 비정상적인 κ/λ 비를 보이는 질환으로는 다발성골수종 외에 신기능의 손상이 가장 흔한 원인이며, FLC만 증가되는 질환으로는 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus)와 같은 자가면역질환, 인슐린의존성 당뇨병, 사르코이드증(sarcoidosis)과 결핵 같은 만성 염증성 질환 등이 있어 이들의 진단 및 경과관찰에 있어 FLC의 측정이 활용될 수 있는 것으로 보고되고 있다[10-13]. 현재 많이 사용되고 있는 PEP는 β 및 γ 영역에 존재하는 M 단백을 500-2,000 mg/L의 범위에서 측정할 수 있고, 고해상 전기영동을 통한 IFE는 150-500 mg/L의 M 단백질까지 측정 가능한 좀 더 예민한 방법이다[5]. 그러나 위 두 가지 방법은 모두 시간이 많이 소요되고, 숙련된 검사자가 필요하며, 결과해석에 있어서 주관적으로 해석될 수 있는 점과 이들 방법으로 측정되지 않는 소량의 M 단백질이 존재하는 질병의 초기단계나 치료 후 경과 추적 시 정확한 판단에 어려움이 있을 수 있다. 자동화된 장비를 이용한 FLC 측정은 1.0 mg/L 미만의 소량의 M 단백질까지 검출할 수 있는 간편하고 민감도가 높은 방법으로 FLC 농도와 더불어 κ/λ 비의 측정을 통해 진단과 치료 후 경과 판정에 중요한 정보를 제공하게 된다 [2, 9]. 그러나 IgG 등과 같은 완전면역글로불린골수종(intact immunoglobulin myeloma)의 진단 시에는 IEF를 이용한 방법이 FLC의 측정보다 더욱 민감하며[14], 더욱이 다발성골수종의 치료 후 다른 M 단백질 형태로의 재발 시 FLC의 측정만으로는 불충분하기 때문에 기존에 사용하던 PEP, IFE를 동시에 시행하여 상호보완적으로 이용할 수 있을 것으로 생각된다[5, 15].

진단 시와 bortezomib 치료 이후의 경과추적에서, FLC의 감소양상과 면역글로불린의 감소 양상이 전반적으로 일치하였으나, FLC가 면역글로불린에 비해 더욱 급격한 감소양상을 나타내었다. 특히 EOR에 해당되는 29명의 환자 중 1차 치료 후 FLC 값은 72.4%에서 참고치 범위 이내 또는 참고치 범위 이하로 감소한 반면, PEP 및 IFE는 24.1% (7/29)만 M 단백질이 관찰되지 않는 정상양상을 나타냈다. 치료 후 FLC 농도의 변화를 살펴보면, EOR 환자에서 진단 시 253.1 mg/L, 1차 치료 후 22.9 mg/L, 2차 치료 전 26.6 mg/L, 2차 치료 후 13.6 mg/L로 1차 치료 후 급격히 감소하는 양상을 보였다. 면역글로불린 정량검사의 경우, 각각 1,807, 1,904, 816, 776 mg/dL로 서서히 감소하였고 MR 또는 SD 환자에서는 매우 서서히 감소하는 결과를 보였다. 그 원인으로는 FLC의 반감기가 면역글로불린에 비해 훨씬 짧기 때문이라고 생각되며 FLC는 분자량이 상대적으로 작아 사구체를 쉽게 통과하여 2-6시간의 짧은 반감기를 가지는 반면, IgG의 경우 20-25일, IgA와 IgD의 경우 각각 6

일, 3일의 반감기를 가져 훨씬 오래 체내에 머무르기 때문이다 [8]. EOR을 보인 환자와 MR 및 SD 환자 간 1차 치료 후 FLC 농도의 감소율은 두 군 간에 유의한 차이를 나타내어(90.6% vs 51.8%) FLC로 경과 추적을 할 경우 더욱 빠른 판정을 내릴 수 있게 된다. 이러한 판정은 부정확한 판정으로 인한 불필요한 약제의 사용을 막고, 부작용을 줄일 수 있을 것으로 생각된다[7].

본 연구를 통하여 다발성골수종의 진단 시 FLC 정량검사는 PEP나 IFE와 함께 상호보완적으로 유용하며, 특히 경쇄골수종 및 비분비성골수종의 진단에 있어서는 단독으로도 반드시 필요한 검사임을 알 수 있었다. 또한 치료 후 경과 추적에도 FLC는 면역글로불린에 비해 반감기가 짧기 때문에 더욱 빨리 치료 경과를 반영할 수 있으며 치료 성과과도 밀접한 연관이 있어 치료 후 추적에도 매우 유용한 방법이라고 하겠다.

요 약

배경 : 유리형 경쇄(free light chain, FLC)는 B 세포 증식성 질환의 평가를 위해 널리 사용되고 있다. 본 연구에서는 다발성골수종 환자에서의 혈청 FLC의 임상적 유용성을 알아보았다.

방법 : 총 51명의 환자를 대상으로 FLC 정량검사, 단백질전기영동검사(protein electrophoresis, PEP) 및 면역고정전기영동법(immunofixation electrophoresis, IFE)을 시행하였다. FLC는 FREELITE™을 이용하여 Toshiba 200 FR Neo로 측정하였고, κ/λ 비를 계산하였다. FLC가 증가된 41명 환자에 대하여, bortezomib 치료 전후에 각 지표들을 비교하였다. 치료 후의 평가는 혈청 또는 소변에서 단클론성 면역글로불린(monoclonal protein, M 단백질)이 관찰되지 않는 경우를 완전반응(complete response, CR)으로, 혈청 M 단백질이 50% 이상 감소된 경우를 부분반응(partial response, PR)으로 하였고, CR과 PR의 치료반응을 early objective response (EOR)로 정의하였다. 최소반응(minimal response, MR)은 M 단백질이 25-49% 감소된 경우로, 25% 미만의 감소를 보인 경우를 stable disease (SD)로 평가하였다.

결과 : 80.4% (41/51)의 환자들에서 FLC의 증가를 보였고, 증가되지 않은 환자들 중 5명은 비정상적인 κ/λ 비를 나타냈다. 특히, 모든 경쇄골수종과 비분비성골수종에서 FLC의 증가가 관찰되었다. EOR 환자들에서, 72.4% (21/29)는 1차 bortezomib 치료 이후 FLC가 참고치 범위 또는 참고치 범위 이하로 감소하였다. 반면, PEP와 IFE는 각각 24.1% (7/29), 24.1% (7/29)에서 정상 양상을 보였다. 1차 치료 전후 FLC 농도의 감소율은 EOR 군과 다른 반응군(MR, SD) 간에 유의한 차이를 보였다(90.6%

vs 51.8%, $P=0.011$).

결론 : FLC는 다발성골수종에서 PEP 및 IFE와 함께 상호보완적으로 사용할 수 있는 검사라 생각되며, 특히 경색골수종 및 비분비성골수종의 진단에 있어서는 매우 유용한 검사로 판단된다. 또한, FLC는 혈청 반감기가 짧기 때문에 더욱 빨리 치료 경과를 반영할 수 있어 치료 후 추적에도 매우 유용한 방법이라 생각된다.

참고문헌

1. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489-91.
2. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Tang LX, Showell PJ, Drayson MT, et al. Highly sensitive, automated immunoassay for immunoglobulin free light chains in serum and urine. *Clin Chem* 2001;47:673-80.
3. Park IJ, Cho SR, Lee WG. Discrimination of monoclonal gammopathy using immunoassay for free light chains. *Korean J Lab Med* 2004;24:91-5. (박일중, 조성란, 이위교. 단클론성 감마글로불린병증 감별을 위한 유리형 경색측정. *대한진단검사의학회지* 2004;24:91-5.)
4. Kang SY, Suh JT, Lee HJ, Yoon HJ, Lee WI. Establishment of serum reference range for free light chains and its clinical usefulness in multiple myeloma. *Korean J Lab Med* 2004;24:273-8. (강소영, 서진태, 이희주, 윤휘중, 이우인. 혈청 유리형경색참고치설정과 다발성골수종 환자들에서의 임상적 의의. *대한진단검사의학회지* 2004;24:273-8.)
5. Katzmman JA, Clark RJ, Abraham RS, Bryant S, Lymp JF, Bradwell AR, et al. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem* 2002;48:1437-44.
6. Smith A, Wisloff F, Samson D, UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group, British Committee for Standards in Hematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 2006;132:410-51.
7. Min CK, Lee MJ, Eom KS, Lee S, Lee JW, Min WS, et al. Bortezomib in combination with conventional chemotherapeutic agents for multiple myeloma compared with bortezomib alone. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:961-8.
8. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;126:348-54.
9. Drayson M, Tang LX, Drew R, Mead GP, Carr-Smith H, Bradwell AR. Serum free light-chain measurements for identifying and monitoring patients with nonsecretory multiple myeloma. *Blood* 2001;97:2900-2.
10. Epstein WV and Tan M. Increase of L-chain proteins in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and the synovial fluids of patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1966;9:713-9.
11. Hopper JE, Sequeira W, Martellotto J, Papagiannes E, Perna L, Skosey JL. Clinical relapse in systemic lupus erythematosus: correlation with antecedent elevation of urinary free light-chain immunoglobulin. *J Clin Immunol* 1989;9:338-50.
12. Groop L, Makiperna A, Stenman S, DeFronzo RA, Teppo AM. Urinary excretion of kappa light chains in patients with diabetes mellitus. *Kidney Int* 1990;37:1120-5.
13. Solling K, Solling J, Romer FK. Free light chains of immunoglobulins in serum from patients with rheumatoid arthritis, sarcoidosis, chronic infections and pulmonary cancer. *Acta Med Scand* 1981;209:473-7.
14. Jaskowski TD, Litwin CM, Hill HR. Detection of kappa and lambda light chain monoclonal proteins in human serum: automated immunoassay versus immunofixation electrophoresis. *Clin Vaccine Immunol* 2006;2:277-80.
15. Savage DG, Mears JG, Balmaceda C, Rescigno J, Shendrik I, Mansukhani M, et al. Leptomeningeal relapse of multiple myeloma following allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Res* 2002;7:689-92.