

Variant Philadelphia Chromosome Identified by Interphase Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) without Evidence on G-banded Karyotyping and Metaphase FISH

Mi Kyung Kim, M.D.¹, Yeung Chul Mun, M.D.², Chu Myong Seong, M.D.², Wha Soon Chung, M.D.¹, and Jungwon Huh, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

A variant Philadelphia chromosome (Ph) is generated from translocation of one or more partner chromosomes in addition to chromosomes 9 and 22. We have described the cases of 2 patients bearing variant Ph detected by interphase FISH but not detected by G-banded karyotyping and metaphase FISH. FISH was performed using *BCR/ABL* dual color dual fusion translocation probes (Abbott Molecular, USA). A 52-year-old man was diagnosed with acute leukemia of mixed phenotype. G-banded karyotyping showed 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[12]/47,idem,+der(22)t(9;22)[5]/46,XY[3]. Interphase FISH revealed nuc ish(ABL1,BCR)×3(ABL1 con BCR×2)[329/450]/(ABL1,BCR)×4(ABL1 con BCR×3)[5/450]/(ABL1,BCR)×3(ABL1 con BCR×1)[44/450]. Metaphase FISH showed ish (9;22)(ABL1+,BCR1+;BCR+,ABL+)[22]/der(22)(BCR+,ABL1+)[3]. The other case was that of a 31-yr-old male patient diagnosed with CML in the blastic phase. G-banded karyotyping of all 20 metaphase cells showed 47,XYyc,dup(1)(q21q32),del(7)(p11.2),t(9;22)(q34;q11.2). Interphase FISH revealed nuc ish(ABL1,BCR)×3(ABL1 con BCR×2)[254/600]/(ABL1,BCR)×3(ABL1 con BCR×1)[191/600]. Metaphase FISH showed ish t(9;22)(ABL1+,BCR+;BCR+,ABL1+)[16]. These results suggest that typical t(9;22) and variant Ph may coexist in the same patient, and interphase FISH may facilitate the detection of the variant Ph that cannot be detected by G-banded karyotyping alone. (*Korean J Lab Med* 2010;30:711-7)

Key Words : Philadelphia chromosome, Variant, FISH, Interphase, Metaphase

서 론

필라델피아 염색체(Philadelphia chromosome)는 9번과 22번 염색체 사이의 균형 전좌인 t(9;22)(q34;q11.2)에 의해 생성된 비정상 22번 염색체를 말한다. 만성골수성백혈병의 95%는 이와 같은 전형적인 양상의 필라델피아 염색체가 생성되며, 5-10%는 변형 필라델피아 염색체(variant Philadelphia chro-

mosome)가 관찰되는데, 이는 9번과 22번 염색체에 추가하여 1개 이상의 다른 염색체가 관여하여 생성된다[1-4].

혈액종양환자에서 필라델피아 염색체를 관찰하기 위해 G-분염법에 의한 염색체 검사가 통상적으로 시행되고 있으며, 형광제자리부합법 검사도 유용하게 이용될 수 있다. 형광제자리부합법은 G-분염법보다 해상도가 높아 미세한 염색체 결함도 검출이 가능하며, 증기세포뿐만 아니라 간기세포에서도 검사가 가능해서 체외(in vitro) 분열능이 감소되어 있는 종양세포에서도 염색체 이상을 검출할 수 있는 장점이 있다[5].

저자들은 G-분염법 염색체검사와 증기세포 형광제자리부합법에서는 전형적인 형태의 필라델피아 염색체만 관찰되었는데, 간기세포 형광제자리부합법에서 전형적인 형태와 변형 필라델피아 염색체가 동시에 관찰된 환자 2예를 경험하여 보고하고자 한다.

Received : April 29, 2010
Revision received : July 14, 2010
Accepted : September 19, 2010

Manuscript No : KJLM10-079

Corresponding author : Jungwon Huh, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Ewha Womans University
Mokdong Hospital, 911-1 Mok-dong, Yangcheon-gu, Seoul
158-710, Korea
Tel : +82-2-2650-5287, Fax : +82-2-2650-5091
E-mail : JungWonH@ewha.ac.kr

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

증례

1. 증례 1

나이/성별 : 52세/남자

병력 : 평소 건강하게 지냈으나 3-4개월 전부터 양쪽 어깨와 팔로 전달되는 통증이 발생하였으며, 우측 경추 추간공 협착을 진단 받고 치료를 받던 중, 2010년 1월 혈액검사에서 이상 소견이 관찰되었다.

말초혈액 및 골수 검사 : 일반혈액검사에서 백혈구 $297 \times 10^9/L$, 혈색소 8.3 g/dL, 혈소판 $45 \times 10^9/L$ 였으며, 백혈구 감별계산에서 분엽핵 중성구 2%, 림프구 30%, 띠중성구 1%, 전골수구 1%, 아세포 66%였다. 골수흡입액에서 아세포는 77% 관찰되었고, 유세포 검사에서 CD10, CD13, CD19, CD34, CD38, HLA-DR, cytoplasmic CD79a, cytoplasmic myeloperoxidase 양성 결과를 보여 계열모호 급성백혈병(mixed phenotype acute leukemia)으로 진단하였다.

G-분염법 염색체 검사 : 골수흡입액에 분열촉진제를 첨가하지 않고 24시간과 48시간 배양하였고, 핵형 분석은 ISCN 2009에 따라 표기하였다[6]. 분석한 20개 중기세포 중, 12개의 중기세포는 t(9;22) 형태의 전형적인 필라델피아 염색체가 관찰되었고, 5개 중기세포는 t(9;22) 외에 추가적으로 der(22)t(9;22)가 관찰되어 필라델피아 염색체가 2개 존재하였다(Table 1).

형광제자리부합법 : 골수흡입액에 BCR/ABL dual color dual fusion translocation probe (Abbott Molecular, Downers Grove, IL, USA)를 이용하여 형광제자리부합법을 시행하였다. 2명의 판독자가 독립적으로 형광양상을 관찰하였으며, 총 450개의 간기세포와 25개의 중기세포를 관찰하였다. 본 환자는 간기세포와 중기세포에서 t(9;22)와 +der(22)t(9;22)에 해당되는 형광양상이 관찰되었다. 또한 변형 필라델피아 염색체 형태에 해당되는 형광양상이 10%의 간기세포에서 관찰되었는데, 중기

세포에서는 관찰되지 않았다(Table 1, Fig. 1, 2).

BCR/ABL 역전사중합효소연쇄반응(reverse transcriptase-PCR, RT-PCR) : BCR/ABL 재배열은 양성하였고 b3a2형이 검출되었다.

치료 및 경과 : 환자는 유도 항암요법(daunorubicin, vincristine, L-asparaginase)과 중추신경계 예방요법(methotrexate, hydrocortisone)을 시행하였으며, 1개월 후 G-분염법 염색체에서 필라델피아 염색체는 관찰되지 않았고, 형광제자리부합법 검사에서도 BCR/ABL 재배열은 관찰되지 않았다. 그 후 공고 항암요법(cytarabine, etoposide, nilotinib)과 중추신경계 예방요법(methotrexate, hydrocortisone)을 시행하였으며, 5개월 후 세포유전학적 관해 상태이다(Table 1).

2. 증례 2

나이/성별 : 31세/남자

병력 : 2004년 2월 타병원에서 만성골수성백혈병, 가속기로 진단 받고 imatinib (400 mg/day) 치료를 시작하였으며, 2004년 4월 본원으로 전원 되었다. 당시 염색체 결과는 t(9;22)(q34;q11.2)가 단독 염색체 이상으로 관찰되었다. 환자는 imatinib을 600 mg/day로 증량하여 치료를 받고, 세포유전학적 완전 관해 상태를 유지하다가 2006년 8월부터 필라델피아 염색체가 다시 관찰되었고, del(7)(p11.2)가 추가적인 염색체 이상으로 관찰되었다. Imatinib을 800 mg/day로 증량하여 투여하였으나, 중성구감소증 발생으로 치료 용량을 유지할 수 없었고, 3년 전부터는 아세포가 증가하는 소견을 보여 idarubicin 항암 치료 후, nilotinib (440 mg/day)을 복용하였다. 2008년 9월에는 t(9;22) 염색체 이상 외에 del(7)(p11.2)와 dup(1)(q21q32) 염색체 이상이 추가적으로 관찰되어 clonal evolution이 진행되고 있는 것으로 생각되었다. Dasatinib 치료(100-140 mg/day)를 시작하였는데, 이후 계속 세포유전학적 무반응(no cytogenetic

Table 1. Follow-up data of karyotyping and FISH in case 1

Date	G-banded Karyotyping	FISH		
		Pattern	Interphase (%)	Metaphase (%)
Jan 2010	46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[12]/ 47,idem,+der(22)t(9;22)[5]/ 46,XY[3]	G1R1F2	73	88
		G1R1F3	1	12
		G2R2F1	10	0
		G2R2	16	0
Feb 2010	46,XY[20]	G2R2	100	NT
May 2010	46,XY[20]	G2R2	100	NT

Abbreviations: G, green signal (BCR); R, red signal (ABL); F, fusion signal; NT, not tested.

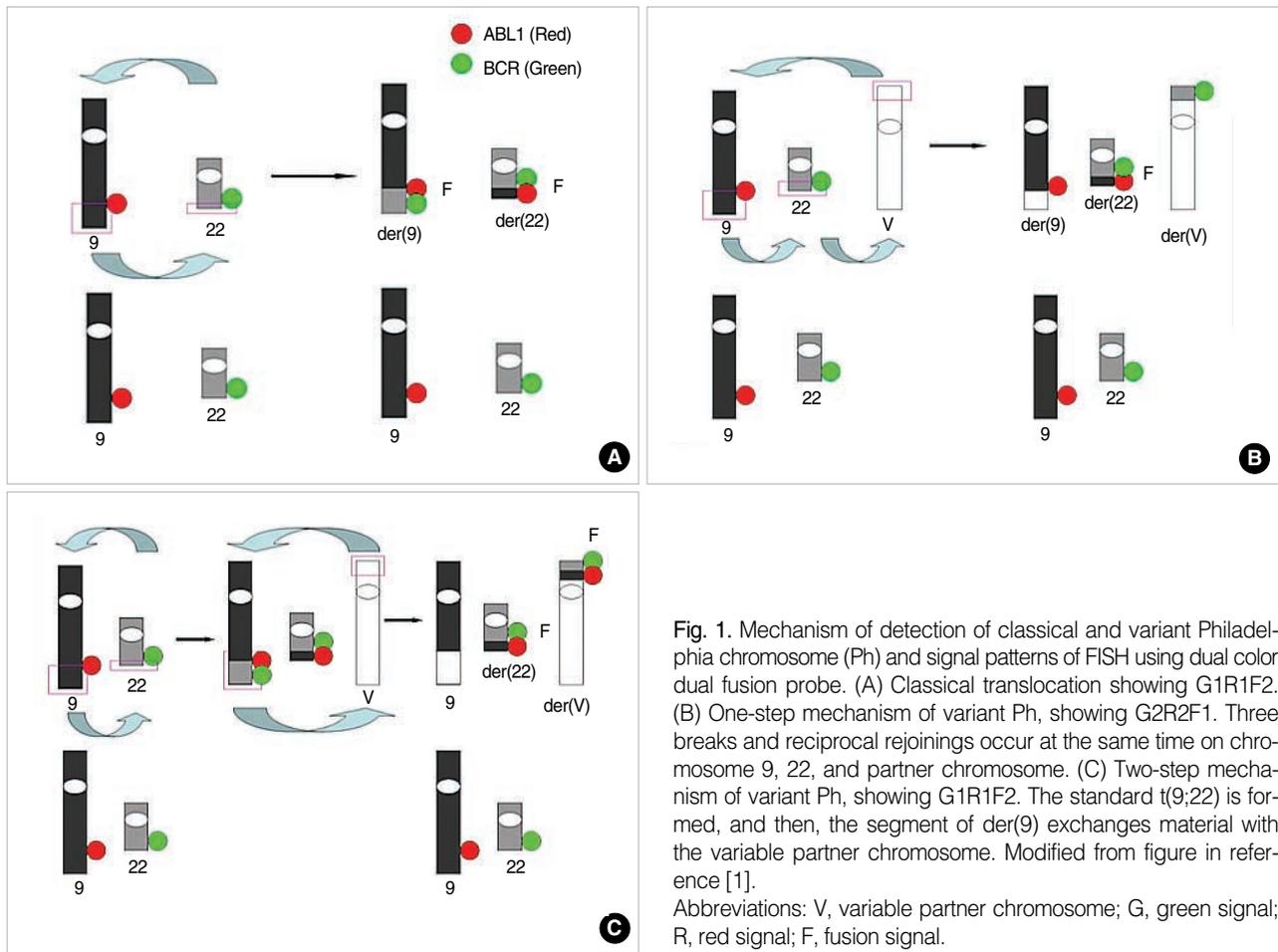


Fig. 1. Mechanism of detection of classical and variant Philadelphia chromosome (Ph) and signal patterns of FISH using dual color dual fusion probe. (A) Classical translocation showing G1R1F2. (B) One-step mechanism of variant Ph, showing G2R2F1. Three breaks and reciprocal rejoins occur at the same time on chromosome 9, 22, and partner chromosome. (C) Two-step mechanism of variant Ph, showing G1R1F2. The standard t(9;22) is formed, and then, the segment of der(9) exchanges material with the variable partner chromosome. Modified from figure in reference [1].
Abbreviations: V, variable partner chromosome; G, green signal; R, red signal; F, fusion signal.

response)을 보였으며, 2010년 1월에 유도 항암치료(idarubicin, cytarabine)를 시행하였다.

말초혈액 및 골수 검사 소견 : 2010년 2월에 시행한 일반혈액 검사에서 혈색소 10.1 g/dL, 백혈구수 $7.2 \times 10^9/L$, 혈소판수 $273 \times 10^9/L$ 였으며, 백혈구 감별계산에서 분엽핵 중성구 27%, 림프구 24%, 띠중성구 3%, 후골수구 5%, 골수구 24%, 전골수구 6%, 아세포 11%였다. 골수흡입액 검체는 희석되어 세포 형태를 관찰할 수 없었으며, 골수생검조직에서 세포충실도는 증가되어 있었고(90%), 골수섬유화(reticulin 4+ 양성, Masson-trichrome 1+ 양성)가 동반되어 있었다. 또한 미성숙세포의 집락(immature cell clusters)이 관찰되어 만성골수성백혈병, 급성기 상태가 지속되고 있는 것으로 생각되었다.

G-분염법 염색체 검사 : 2010년 2월 골수흡입액의 20개 중기세포를 분석한 결과 dup(1)(q21q32), del(7)(p11.2), t(9;22)(q34;q11.2) 염색체 이상이 모든 세포에서 관찰되었다(Table 2, Fig. 3). 본 환자에서 Y 염색체가 2개 관찰된 것은 체질성 염색체 이상이므로 47,XYyc로 표기하였다(환자의 세포유전학적 관해

시기에 말초혈액 검체를 이용하여 phytohemagglutinin을 첨가한 후 72시간 배양하여 분석한 결과 47,XYyc가 관찰되었다).

형광제자리부합법 : 2010년 2월 골수검체를 대상으로 2명의 검사자가 총 600개의 간기세포와 16개의 중기세포를 관찰하였다. 간기세포와 중기세포에서 t(9;22)에 해당되는 형광양상이 모두 관찰되었으며, 32%의 간기세포에서는 변형 필라텔피아 염색체 형태에 해당되는 형광양상이 추가적으로 관찰되었다(Table 2, Fig. 1, 3).

분자유전검사 : BCR/ABL 재배열은 역전사중합효소연쇄반응으로 시행하였고 양성이었다(b2a2형). BCR/ABL kinase domain의 돌연변이 검사(2009년 4월)는 직접염기서열법으로 시행하였는데, T315I를 포함한 여러 부위에서 돌연변이는 관찰되지 않았다.

치료 및 경과 : 환자는 2010년 2월에 다시 유도 항암요법(idarubicin, cytarabine)과 dasatinib 치료(140 mg/day)를 시행하였으며, 3개월 후(2010년 5월) 부분 세포유전학적 관해(partial cytogenetic response)를 보였다.

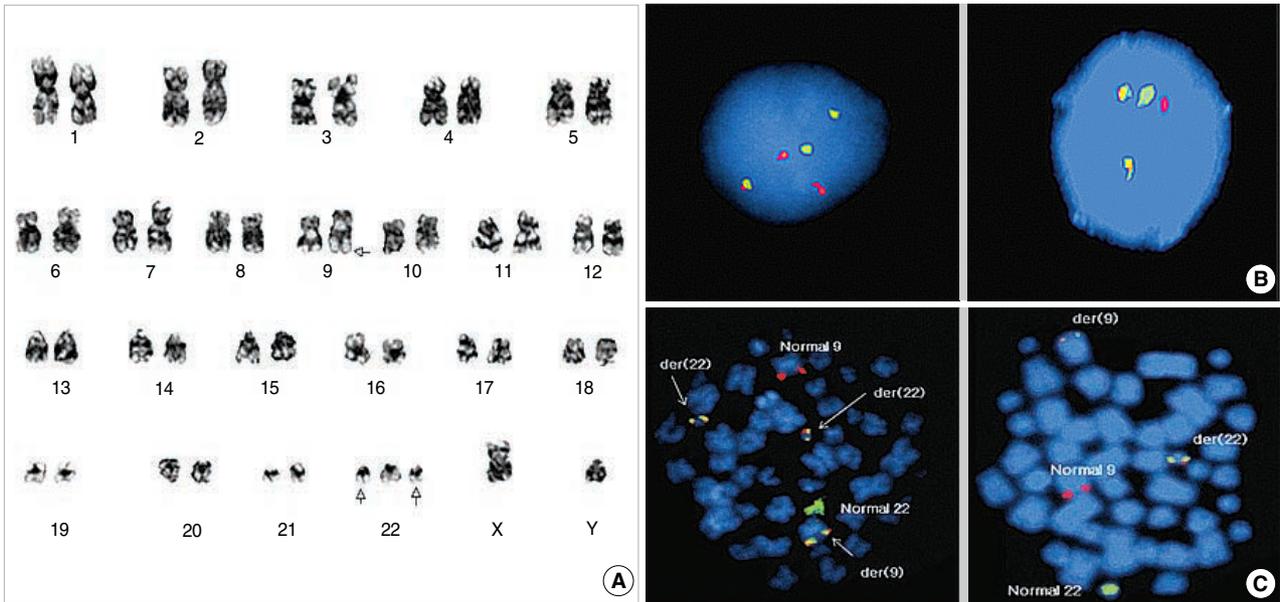


Fig. 2. Cytogenetic findings of Case 1. (A) G-banded karyogram showing 47,XY,t(9;22)(q34;q11.2),+der(22)t(9;22). (B) Interphase FISH signal pattern showed G2R2F1 (left), suggesting one-step mechanism of variant Ph and G1R1F2 (right), indicating typical t(9;22). (C) Metaphase FISH showed G1R1F3 (left). Each fusion signal resides on the der(22)t(9;22),+der(22)t(9;22), and der(9)t(9;22). G1R1F2 (right) indicate typical t(9;22). Abbreviations: G, green signal; R, red signal; F, fusion signal.

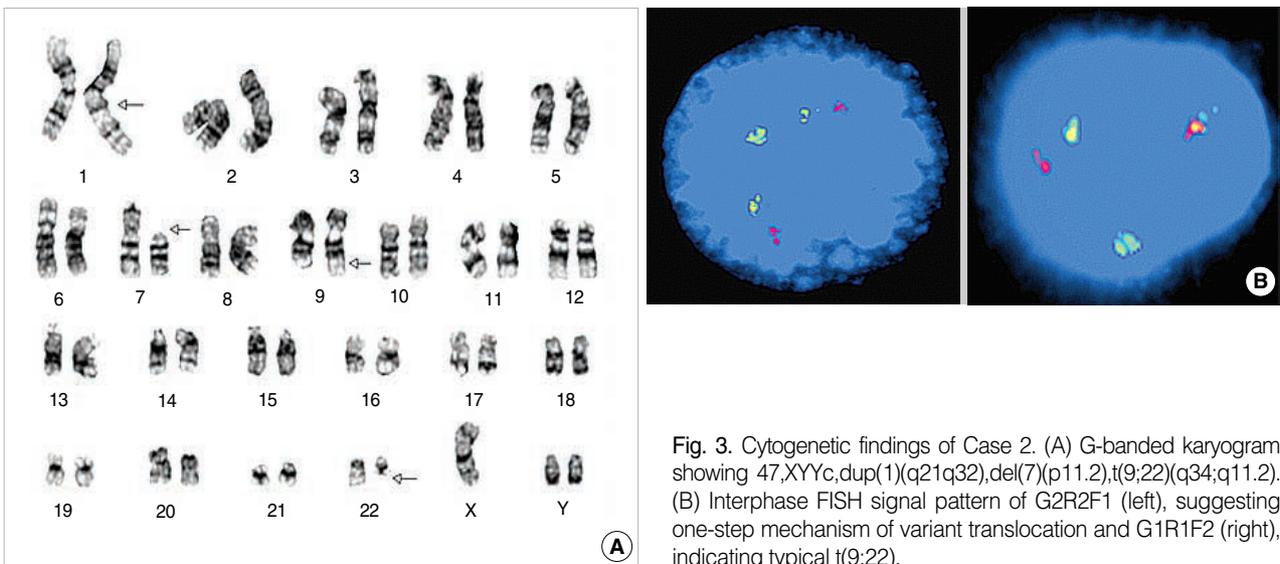


Fig. 3. Cytogenetic findings of Case 2. (A) G-banded karyogram showing 47,XYc,dup(1)(q21q32),del(7)(p11.2),t(9;22)(q34;q11.2). (B) Interphase FISH signal pattern of G2R2F1 (left), suggesting one-step mechanism of variant translocation and G1R1F2 (right), indicating typical t(9;22).

고 찰

저자들은 중기세포에서는 t(9;22)의 전형적인 형태만 관찰되었으나, 간기세포에서는 전형적인 형태와 변형 필라텔피아 염색체가 동시에 관찰되었던 증례를 경험하였다.

변형 필라텔피아 염색체는 1단계 또는 2단계에 의해 생성될

수 있는데 1단계의 형태가 더 흔한 것으로 보고되어 있다[1-4]. 1단계 기전은 9번과 22번을 포함하는 3개 이상의 염색체에서 동시에 절단이 일어나고 재배열이 발생하는 형태이다(Fig. 1). 반면에 2단계에 의한 기전은 t(9;22)가 먼저 발생하고, 그 다음 단계로 der(9)와 다른 염색체 사이에서 재배열이 일어나는 형태이다(Fig. 1).

Table 2. Follow-up data of karyotyping and FISH in case 2

Date	G-banded Karyotyping	FISH		
		Pattern	Interphase (%)	Metaphase (%)
May 2004	47,XYyc,t(9;22)(q34;q11.2)[17]/47,XYyc[3]	G1R1F2	37	NT
		G2R2F1	29	
		G2R2	34	
Feb 2005	47,XYyc[12]	NT	NT	NT
Aug 2006	47,XYyc,t(9;22)(q34;q11.2)[15]/47,idem,del(7)(p11.2)[5]	G1R1F2	36	100
May 2007	47,XYyc,t(9;22)(q34;q11.2)[7]/ 47,idem,del(7)(p11.2)[4]/47,XYyc[9]	G2R2F1	21	0
		G2R2	43	0
		NT	NT	NT
Sep 2008	47,XYyc,t(9;22)(q34;q11.2)[2]/47,idem,del(7)(p11.2)[10]/ 47,idem,dup(1)(q21q32),del(7)(p11.2)[3]/47,XYyc[5]	NT	NT	NT
April 2009	47,XYyc,dup(1)(q21q32),del(7)(p11.2),t(9;22)(q34;q11.2)[20]	NT	NT	NT
Feb 2010	47,XYyc,dup(1)(q21q32),del(7)(p11.2),t(9;22)(q34;q11.2)[20]	G1R1F2	42	100
		G2R2F1	32	0
		G2R2	26	0
May 2010	47,XYyc,dup(1)(q21q32),del(7)(p11.2),t(9;22)(q34;q11.2)[7]/47,XYyc[13]	G1R1F2	4	NT
		G2R2F1	6	
		G2R2	90	

Abbreviations: G, green signal (*BCR*); R, red signal (*ABL*); F, fusion signal; NT, not tested.

변형 필라델피아 염색체의 생성이 예후에 미치는 영향에 대해서는 연구자마다 주장이 다르다[3, 7-12]. 일부 저자들은 변형 필라델피아 염색체를 가지고 있는 환자와 전형적인 t(9;22) 형태를 가진 환자에서 예후에 차이가 없다고 하였다[7-10]. 그러나 다른 저자들은 2단계에 의한 변형 필라델피아 염색체의 경우 t(9;22)가 먼저 발생하고, 그 이후에 다른 염색체와 재배열이 발생하는 그 과정 자체가 clonal evolution에 해당되어 예후가 나쁘다고 보고하였다[3, 11, 12]. 본 연구에서 증례 1은 추적 관찰 기간이 짧아 예후를 결정하기 어려웠는데, 치료 후 전형적인 형태뿐만 아니라 변형 필라델피아 염색체 형태도 관찰되지 않았다. 증례 2의 경우 진단 초기부터 변형 필라델피아 염색체 형태가 관찰되었고, 치료에 반응을 보이지 않았으므로, 변형 필라델피아 염색체가 불량한 예후와 연관성이 있을 것으로 추측된다. 그러나 dup(1q), del(7p)와 같은 추가적인 염색체 이상도 불량한 예후에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

일반적으로 한 환자에서는 한가지 종류의 필라델피아 염색체 형태가 관찰되나, 일부 환자에서는 1단계와 2단계 이전에 의해 생성된 변형 필라델피아 염색체가 동시에 관찰되는 경우도 있다고 보고하였다[1]. 다른 문헌에서는 G-분염법에서 t(9;22)와 t(9;22;14)가 동시에 관찰된 보고가 있었는데, 중기세포 형광제자리부합법에서 전형적인 t(9;22)를 가진 중기세포는 융합형광이 der(9)와 der(22)에 각각 1개씩 관찰되었다. 반면 다른 중기세포에서는 융합형광이 der(22)와 der(14)에 각각 1개씩 관찰되어 2단계 이전에 의해 발생한 변형필라델피아 염색체가 같이 존

재함을 알 수 있었다[2]. 그러나 본 증례에서와 같이 1단계 이전에 의한 변형 필라델피아 염색체를 가진 환자에서 전형적인 t(9;22) 형태가 동시에 관찰되었던 보고는 없었다. 또한 간기세포 형광제자리부합법에서는 전형적인 형태와 변형 필라델피아 형태의 2가지 다른 종류의 형광 양상이 관찰되었는데, G-분염법에서는 전형적인 1가지 형태만 관찰된 것은 특이한 소견이었다. 성숙 림프구계 종양에서 생체 외에서 분열능이 감소되어 G-분염법에서는 종양세포의 핵형을 관찰하지 못하고, 간기세포에서만 관찰이 가능했던 예들은 잘 알려져 있다[13, 14]. 그러나 본 증례와 같이 백혈병에 특이한 염색체 이상이 전형적인 형태와 변형된 형태가 간기세포와 중기세포에서 다른 결과를 보였던 문헌보고는 찾을 수 없었다. 이러한 결과의 원인으로 생각해 볼 수 있는 것은, 변형 필라델피아 염색체를 가진 세포는 생체 외에서 분열능이 떨어져 중기세포에서는 관찰되지 못하고, 분열능이 증가되어 있는 전형적 필라델피아 염색체를 가진 세포만 중기세포에서 관찰되었을 가능성이 있다. 반면에 간기세포에서는 분열 능력과 관계없이 전형적인 형태와 변형 필라델피아 염색체를 동시에 관찰할 수 있었을 것으로 생각되나, 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 또한 증례 1에서 G-분염법과 중기세포 형광제자리부합법에서는 +der(22)t(9;22)에 해당되는 소견이 각각 25%와 12%로 관찰되었는데 반해, 간기세포에서는 1%에서만 관찰되었다. 이는 +der(22)를 가진 세포가 전체 간기세포 중에서는 작은 비율로 존재하지만, 분열능력은 높아 중기세포에서는 상대적으로 높은 비율로 관찰된 것으로 생각된

다. 이와 같이 간기세포 형광제자리부합법 검사는 분열능과 관계없이 정상세포와 비정상세포의 분포를 아는데 유용한 것으로 생각된다.

결론적으로 전형적 필라델피아 염색체와 변형 필라델피아 염색체가 함께 공존할 경우 그 임상적 의미는 아직 명확하지 않으나, G-분염법과 형광제자리부합법 검사를 통하여 중기세포와 간기세포를 모두 관찰하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

요 약

변형 필라델피아 염색체는 9번과 22번 염색체 외에 1개 이상의 다른 염색체가 관련되어 형성된다. 저자들은 G-분염법 염색체검사와 중기세포 형광제자리부합법에서는 전형적인 형태의 필라델피아 염색체만 관찰되었는데, 간기세포 형광제자리부합법에서 전형적인 형태와 변형 필라델피아 염색체가 동시에 관찰된 환자 2예를 경험하였다. 형광제자리부합법은 *BCR/ABL* dual color dual fusion translocation probes (Abbott Molecular, USA)을 사용하였다. 52세 남자환자가 계열모호 급성백혈병으로 진단받았으며, G-분염법 결과는 46,XY,t(9;22)(q34;q11.2)[12]/47,idem,+der(22)t(9;22)[5]/46,XY[3]였다. 간기세포 형광제자리부합법은 nuc ish(ABL1,BCR)×3(ABL1 con BCR×2)[329/450]/(ABL1,BCR)×4(ABL1 con BCR×3)[5/450]/(ABL1,BCR)×3(ABL1 con BCR×1)[44/450] 소견을 보였으며, 중기세포 형광제자리부합법은 ish t(9;22)(ABL1+,BCR1+;BCR+,ABL+)[22]/der(22)(BCR+,ABL1+)[3] 소견을 보였다. 다른 증례는 만성골수성백혈병 급성기로 진단받은 31세 남자환자였으며, G-분염법 결과는 47,XY,c,dup(1)(q21q32),del(7)(p11.2), t(9;22)(q34;q11.2)[20]였다. 간기세포 형광제자리부합법은 nuc ish(ABL1,BCR)×3(ABL1 con BCR×2)[254/600]/(ABL1,BCR)×3(ABL1 con BCR×1)[191/600] 소견을 보였으며, 중기세포 형광제자리부합법은 ish t(9;22)(ABL1+,BCR+;BCR+,ABL1+)[16]가 관찰되었다. 이러한 결과는 전형적인 t(9;22)와 변형 필라델피아 염색체가 같은 환자에서 동시에 존재할 수 있음을 의미하며, 간기세포 형광제자리부합법은 G-분염법 염색체 검사만으로는 발견할 수 없는 변형 필라델피아 염색체를 검출하는데 도움이 될 수 있을 것이다.

참고문헌

- Gorusu M, Benn P, Li Z, Fang M. On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;173:97-106.
- So CC, Wan TS, Yip SF, Chan LC. A dual colour dual fusion fluorescence in situ hybridisation study on the genesis of complex variant translocations in chronic myelogenous leukaemia. *Oncol Rep* 2008; 19:1181-4.
- Richebourg S, Eclache V, Perot C, Portnoi MF, Van den Akker J, Terré C, et al. Mechanisms of genesis of variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with *ABL1* or *BCR* deletion status or response to imatinib therapy. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;182:95-102.
- Bennour A, Sennana H, Laatiri MA, Elloumi M, Khelif A, Saad A. Molecular cytogenetic characterization of variant Philadelphia translocations in chronic myeloid leukemia: genesis and deletion of derivative chromosome 9. *Cancer Genet Cytogenet* 2009;194:30-7.
- Mark HF, Sokolic RA, Mark Y. Conventional cytogenetics and FISH in the detection of *BCR/ABL* fusion in chronic myeloid leukemia (CML). *Exp Mol Pathol* 2006;81:1-7.
- Shaffer LG, Slovak ML, et al. eds. *ISCN 2009: an international system for human cytogenetic nomenclature* (2009). Basel: Karger, 2009.
- O'Brien S, Thall PF, Siciliano MJ. Cytogenetics of chronic myelogenous leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:259-76.
- El-Zimaity MM, Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Results of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukaemia with variant Philadelphia chromosome. *Br J Haematol* 2004;125:187-95.
- Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2002; 107:76-94.
- Sandberg AA. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia: XL. The Ph1 and other translocations in CML. *Cancer* 1980; 46:2221-6.
- Loncarevic IF, Romer J, Starke H, Heller A, Bleck C, Ziegler M, et al. Heterogenic molecular basis for loss of *ABL1-BCR* transcription: deletions in der(9)t(9;22) and variants of standard t(9;22) in *BCR-ABL1*-positive chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;34:193-200.
- Reid AG, Huntly BJ, Grace C, Green AR, Nacheva EP. Survival implications of molecular heterogeneity in variant Philadelphia-positive chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2003;121:419-27.
- Yuregir OO, Sahin FI, Yilmaz Z, Kizilkilic E, Karakus S, Ozdogu H. Fluorescent in situ hybridization studies in multiple myeloma. *Hema-*

tology 2009;14:90-4.

14. Chen L, Li J, Xu W, Qiu H, Zhu Y, Zhang Y, et al. Molecular cytogenetic aberrations in patients with multiple myeloma studied by

interphase fluorescence in situ hybridization. *Exp Oncol* 2007;29:116-20.