Annual Report on the External Quality Assessment Scheme for Diagnostic Genetics in Korea (2014)

Chang-Hun Park¹,
Sang-Yong Shin¹,
Hyunwoong Park²,
Sung Im Cho²,
Moon-Woo Seong²,
Sung Sup Park², and
Sun-Hee Kim¹, as
Diagnostic Genetics
Subcommittee, The
Korean Association
of External Quality
Assessment Service

¹Department of Laboratory
Medicine and Genetics,
Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University
School of Medicine;

²Department of Laboratory
Medicine, Seoul National
University Hospital, Seoul,
Korea

Corresponding author:
Sun-Hee Kim

Department of Laboratory
Medicine and Genetics, Samsung
Medical Center, Sungkyunkwan
University School of Medicine,
81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul
135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-2704
Fax: +82-2-3410-2719
E-mail: sunnyhk@skku.edu

pISSN: 2384-2458
eISSN: 2288-7261

Quality control for genetic tests has become more important as testing volume and clinical demands have increased dramatically. The diagnostic genetics subcommittee of Korean Association of External Quality Assessment Service conducted two trials in 2014 based on cytogenetics and molecular genetics surveys. A total of 44 laboratories participated in the chromosome surveys, 33 laboratories participated in the fluorescence *in situ* hybridization (FISH) surveys, and 130 laboratories participated in the molecular genetics surveys as a part of these trials. All laboratories showed acceptable results in the chromosome and FISH surveys. The molecular genetics surveys included various tests: *Mycobacterium tuberculosis* detection, hepatitis B and C virus detection and quantification, human papilloma virus genotyping, gene rearrangement tests for leukaemia and lymphomas, genetic tests for *JAK2*, *FMS*-like tyrosine kinase 3, nucleophosmin, cancer-associated genes (*KRAS*, *EGFR*, *KIT*, and *BRAF*), hereditary breast and ovarian cancer genes (*BRCA1* and *BRCA2*), Li-Fraumeni syndrome (*TP53*), Wilson disease (*ATP7B*), achondroplasia (*FGFR3*), Huntington disease, spinocerebellar ataxia, spinal and bulbar muscular atrophy, mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke like episodes, myoclonic epilepsy ragged red fibre, Prader-Willi/Angelman syndrome, Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, fragile X syndrome, nonsyndromic hearing loss and deafness (*GJB2*), multiple endocrine neoplasia 2 (*RET*), Leber hereditary optic neuropathy (major mutation), apolipoprotein E genotyping, methylenetetrahydrofolate reductase genotyping, ABO genotyping, and DNA sequencing analysis. Molecular genetic surveys showed excellent results for most of the participants. The external quality assessment program for genetic analysis in 2014 proved to be helpful for continuous education and the evaluation of quality improvement.

(J Lab Med Qual Assur 2015;37:64-83)

Key Words: Healthcare quality assurance, Molecular diagnostic testing, Gytogenetics, Molecular bidogy

서론

2014년에도 예년과 마찬가지로 2회의 염색체검사 분야의 정도관리사업을 실시하였다. 총 9예의 핵형사진을 분석(karyotyping)하고 1예의 말초혈액은 각 기관에서 직접 배양

한 후 분석하는 방법으로 신빙도검사를 실시하였다. 2009년부터 fluorescence *in situ* hybridization (FISH)검사를 정도관리사업으로 실시하였으며[1], 2013년부터 염색체검사와 마찬가지로 2회의 FISH검사를 실시하였다. 총 10예의 FISH검사용 슬라이드를 발송하였고 검사실에서 직접 검사를 실시한 후

판독결과를 보고하도록 하였다. 합격/불합격의 기준은 결과를 제출한 interpretation에 기초하였을 때, 참여한 모든 예의 60% 이상의 검사결과에서 acceptable performance를 보인 경우를 최종합격으로 판정하였다[1-4].

2014년도 분자미생물검사 정도관리는 6종의 검사를 대상으로 전체 회원기관에서 참가 신청 조사를 하여 총 2회 시행하였고 분자유전검사 정도관리는 1차와 2차의 31종의 검사를 대상으로, multiple endocrine neoplasia 2 (*RET*)와 Leber hereditary optic neuropathy (major mutation)의 2종의 항목을 신설하였다. 또한 *BRCA1*과 *BRCA2* 분자유전검사를 구분하였고 DNA 염기서열분석항목에는 새로운 유전자와 다양한 종류의 돌연변이를 포함하였다. 합격/불합격의 기준은 10기관 미만의 참여항목의 경우 주관기관의 예상결과와 일치하는 경우 acceptable이라고 판정하였으며 10기관 이상의 참여항목의 경우 주관기관의 예상결과와 참여기관 중 70% 이상의 일치가 있을 경우 acceptable이라고 판정하였다. 삼염기 반복질환(Huntington disease [HD], spinocerebellar ataxia [SCA], spinal and bulbar muscular atrophy [SBMA], fragile X syndrome [FMR1])이나 hepatitis B virus (HBV) 나 hepatitis C virus (HCV) 정량검사의 정량값은 평가에는 포함시키지 않고 통계만 제시하였다.

재료 및 방법

1. 세포유전검사

2014년도에는 2회에 걸쳐 각각 4예와 5예의 정도관리용 사진 그리고 1예의 말초혈액 검체를 발송하여 염색체검사의 핵형분석에 대한 정도관리를 실시하였다. 2014년 5월에 실시된 첫 번째 염색체검사 정도관리 프로그램에서는 총 4예(14CY-01, 14CY-02, 14CY-03, 14CY-04)에 대하여 환자의 간단한 임상정보를 발송하고 대한임상검사정도관리협회 홈페이지(<http://www.lab-qa.org>) 또는 한국유전자검사평가원 홈페이지(<http://www.kigte.org>)에서 세포분열증기 사진을 다운로드받아 분석하도록 하였으며 1예(14CY-05)에 대하여 말초혈액 검체를 발송하였다. 2014년 9월에 실시된 두 번째 염색체검사 정도관리 프로그램은 총 5예(14CY-06, 14CY-07, 14CY-08, 14CY-09, 14CY-10)에 대하여 마찬가지로 임상정보를 발송하였으며 분열증기 사진을 다운로드받아 분석하도록 하였다.

검사결과와 보고는 각 검사실에서 사용하는 통상적 방법으로 분열증기세포를 분석한 후 최종 핵형 결과를 인체 염색체 명명법의 국제규약 즉, International System of Human

Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2013의 단축형에 따라 기술하도록 하였다[5]. 결과 분석방법으로는 각 검체에 대한 핵형을 modal chromosome number (M), sex chromosome designation (S), recognition of abnormalities (A), karyotype nomenclature (N)와 같은 M, S, A, N의 네 가지 요소로서 평가하였다. 각 네 가지 요소에 대한 평가등급은 □, □□, □□□으로 분류하였으며, 각각 □: not graded, □□: good performance, □□□: acceptable performance, □□□□: unacceptable performance를 나타낸다. 2002년도부터는 지난 5년간 성적을 바탕으로 4곳의 참고기관을 선정하여 이들의 결과를 참고하였고, 각 검체에 대한 핵형의 target value는 '참고기관의 75% 이상 및 참여기관 다수의 의견일치가 있는 경우'로 정의하였다. 적절한 절단점으로 인정하는 기준은 'two-band rule'을 따랐는데 이는 최빈수의 절단점으로부터 two-band 또는 two-subband 내에 있는 절단점만을 인정하는 것이다. 각 기관에서 회신한 핵형의 명명이 ISCN 2013의 원칙에 벗어난 경우 결과요약지의 의견란(comments)에 구체적으로 평가의 견을 기술하였다.

FISH검사에 대한 정도관리사업은 2회에 걸쳐 각각 5예의 FISH검사용 슬라이드를 발송하였다. 2014년 5월에 실시된 첫 번째 FISH 검사항목은 총 5예(14CYF-01, 14CYF-02, 14CYF-03, 14CYF-04, 14CYF-05)로 Trisomy 21, Prader-Willi/Angelman syndrome, *BCR/ABL1*, *CDKN2A* on chromosome 9, *D7S522* on chromosome 7항목에 대해서 실시하였다. 2014년 9월에 실시된 두 번째 FISH검사항목은 총 5예(14CYF-08, 14CYF-09, 14CYF-10, 14CYF-11, 14CYF-12)로 Trisomy 21, *X/Y*, *PML/RARα*, *D13S319* on 13q14, *TP53* on 17p31항목에 대해서 실시하였다. 발송된 FISH 슬라이드는 각 항목별로 이상이 관찰된 검체로 슬라이드를 제작한 것으로 참가기관별로 정도관리사업에 참여하는 항목에 대해서 슬라이드를 2장씩 보냈다. 각 참가기관에서는 받은 슬라이드에 각 검사실에서 사용하는 통상적 방법으로 검사를 시행한 후 ISCN 2013에 따른 명명법과 함께 signal pattern에 대한 판독결과를 보고하도록 하였다[5]. 합격, 불합격 여부는 signal pattern에 대한 판독결과만을 기준으로 판단하였다.

2. 분자유전검사

1차 조사는 미생물 및 인체 유전자검사의 경우 4월 28일에 검체를 발송하고 9월 2일에 결과를 게시하였다. 2차 조사는 9월 3일에 검체를 발송하였고, 12월 10일에 결과를 게시하였다. 정도관리물질 제조와 준비는 Table 1과 같이 시행하였다. 각 기관의 보고에 따라 검사방법, 검사결과 및 검사방법별 검

Table 1. Survey tests and specimens for external quality assessment of the molecular genetics test survey in 2014

Tests	Specimens	Test specimens of 1st trial	Specimens	Test specimens of 2nd trial
HPV	MD 1401-A	HPV positive cell line	MD 1402-A	Human normal control cell line
	MD 1401-B	Human normal control cell line	MD 1402-B	HPV positive cell line
<i>M. tuberculosis</i>	MD 1401-C	<i>M. tuberculosis</i>	MD 1402-C	NTM
	MD 1401-D	NTM	MD 1402-D	<i>M. tuberculosis</i>
HBV detection	MD 1401-E	HBV high positive plasma	MD 1402-E	HBV high positive plasma
	MD 1401-F	HBV low positive plasma	MD 1402-F	HBV low positive plasma
	MD 1401-G	Normal pooled plasma	MD 1402-G	Normal pooled plasma
HBV quantification	MD 1401-H	HBV high positive plasma	MD 1402-H	HBV high positive plasma
	MD 1401-I	Normal pooled plasma	MD 1402-I	HBV low positive plasma
	MD 1401-J	HBV low positive plasma	MD 1402-J	Normal pooled plasma
HCV detection	MD 1401-K	HCV low positive plasma	MD 1402-K	Normal pooled plasma
	MD 1401-L	HCV high positive plasma	MD 1402-L	HCV high positive plasma
	MD 1401-M	Normal pooled plasma	MD 1402-M	HCV low positive plasma
HCV quantification	MD 1401-N	Normal pooled plasma	MD 1402-N	Normal pooled plasma
	MD 1401-O	HCV high positive plasma	MD 1402-O	HCV high positive plasma
	MD 1401-P	HCV low positive plasma	MD 1402-P	HCV low positive plasma
Leukaemia/Lymphoma	MD 1401-01	Leukaemia cell line (<i>BCR/ABL1</i> positive)	MD 1402-01	Leukaemia cell line (<i>PML/RARA</i> positive)
	MD 1401-02	Leukaemia cell line (<i>PML/RARA</i> positive)	MD 1402-02	Leukaemia cell line (<i>TEL/AML1</i> positive)
<i>JAK2</i>	MD 1401-03	Cell line with <i>JAK2</i> mutation	MD 1402-03	Cell line with <i>JAK2</i> mutation
	MD 1401-04	Normal cell line	MD 1402-04	Normal cell line
<i>FLT3</i> -ITD	MD 1401-05	Extracted DNA with <i>FLT3</i> -ITD mutation	MD 1402-05	Normal DNA
	MD 1401-06	Normal DNA	MD 1402-06	Extracted DNA with <i>FLT3</i> -ITD mutation
<i>FLT3</i> -TKD	MD 1401-07	Extracted DNA with <i>FLT3</i> -TKD mutation	MD 1402-07	Extracted DNA with <i>FLT3</i> -KTD mutation
	MD 1401-08	Normal DNA	MD 1402-08	Normal DNA
<i>NPM1</i>	MD 1401-09	Extracted DNA with <i>NPM1</i> mutation	MD 1402-09	Extracted DNA with <i>NPM1</i> mutation
	MD 1401-10	Normal DNA	MD 1402-10	Normal DNA
<i>KRAS</i>	MD 1401-11	Cell line with <i>KRAS</i> mutation	MD 1402-11	Cell line with <i>KRAS</i> mutation
	MD 1401-12	Normal cell line	MD 1402-12	Normal cell line
<i>BRAF</i>	MD 1401-13	Cell line with <i>BRAF</i> mutation	MD 1402-13	Cell line with <i>BRAF</i> mutation
	MD 1401-14	Normal cell line	MD 1402-14	Normal cell line
<i>EGFR</i>	MD 1401-15	Normal cell line	MD 1402-15	Cell line with <i>EGFR</i> mutation
	MD 1401-16	Cell line with <i>EGFR</i> mutation	MD 1402-16	Normal cell line
<i>KIT</i>	MD 1401-17	Normal cell line	MD 1402-17	Normal cell line
	MD 1401-18	Cell line with <i>KIT</i> mutation	MD 1402-18	Cell line with <i>KIT</i> mutation
<i>BRCA1</i>	MD 1401-19	Cell line with <i>BRCA1</i> mutation	MD 1402-19	Cell line with <i>BRCA1</i> mutation
	MD 1401-20	Normal cell line	MD 1402-20	Normal cell line
<i>BRCA2</i>	MD 1401-19	Normal cell line	MD 1402-19	Normal cell line
	MD 1401-20	Cell line with <i>BRCA2</i> mutation	MD 1402-20	Cell line with <i>BRCA2</i> mutation
<i>TP53</i>	MD 1401-21	Cell line with <i>TP53</i> mutation	MD 1402-21	Normal cell line
	MD 1401-22	Normal cell line	MD 1402-22	Cell line with <i>TP53</i> mutation

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

Tests	Specimens	Test specimens of 1st trial	Specimens	Test specimens of 2nd trial
<i>ATP7B</i>	MD 1401-23	Normal cell line	MD 1402-23	Normal cell line
	MD 1401-24	Extracted DNA with <i>ATP7B</i> mutation	MD 1402-24	Extracted DNA with <i>ATP7B</i> mutation
Achondroplasia	MD 1401-25	Extracted DNA with <i>FGFR3</i> mutation	MD 1402-25	Extracted DNA with <i>FGFR3</i> mutation
	MD 1401-26	Normal DNA	MD 1402-26	Normal DNA
<i>GJB2</i>	MD 1401-27	Extracted DNA with <i>GJB2</i> variant	MD 1402-27	Extracted DNA with <i>GJB2</i> variant
	MD 1401-28	Normal cell line	MD 1402-28	Normal cell line
<i>TGFBI</i>	MD 1401-29	Normal DNA	MD 1402-29	Normal DNA
	MD 1401-30	Extracted DNA with <i>TGFBI</i> mutation	MD 1402-30	Extracted DNA with <i>TGFBI</i> mutation
MEN2	MD 1401-31	Extracted DNA with <i>RET</i> mutation	MD 1402-31	Extracted DNA with <i>RET</i> mutation
	MD 1401-32	Normal DNA	MD 1402-32	Normal DNA
HD	MD 1401-33	Extracted DNA with <i>HD</i> mutation (allele with full penetrance)	MD 1402-33	Extracted DNA with <i>HD</i> mutation (allele with full penetrance)
	MD 1401-34	Extracted DNA with <i>HD</i> mutation (normal allele)	MD 1402-34	Extracted DNA with <i>HD</i> mutation (normal allele)
SCA	MD 1401-35	Normal DNA	MD 1402-35	Normal DNA
	MD 1401-36	Extracted DNA with SCA mutation	MD 1402-36	Extracted DNA with SCA mutation
SBMA	MD 1401-37	Extracted DNA with <i>AR</i> mutation	MD 1402-37	Extracted DNA with <i>AR</i> mutation
	MD 1401-38	Normal DNA	MD 1402-38	Normal DNA
LHON	MD 1401-39	Extracted DNA with LHON mutation	MD 1402-39	Extracted DNA with LHON mutation
	MD 1401-40	Normal DNA	MD 1402-40	Normal DNA
MELAS	MD 1401-41	Normal DNA	MD 1402-41	Normal DNA
	MD 1401-42	Extracted DNA with MELAS mutation	MD 1402-42	Extracted DNA with MELAS mutation
MERRF	MD 1401-43	Extracted DNA with MERRF mutation	MD 1402-43	Extracted DNA with MERRF mutation
	MD 1401-44	Normal DNA	MD 1402-44	Normal DNA
PWS/AS	MD 1401-45	Extracted DNA with PWS mutation	MD 1402-45	Extracted DNA with AS mutation
	MD 1401-46	Normal DNA	MD 1402-46	Normal DNA
DMD	MD 1401-47	Normal DNA	MD 1402-47	Normal DNA
	MD 1401-48	Extracted DNA with <i>DMD</i> mutation (deletion)	MD 1402-48	Extracted DNA with <i>DMD</i> mutation (duplication)
SMA	MD 1401-49	Extracted DNA with <i>SMN1</i> mutation	MD 1402-49	Extracted DNA with <i>SMN1</i> heterozygous deletion
	MD 1401-50	Normal DNA	MD 1402-50	Normal DNA
<i>APOE</i> genotype	MD 1401-51	Cell line with <i>APOE</i> $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotype	MD 1402-51	Cell line with <i>APOE</i> $\epsilon 2/\epsilon 3$ genotype
<i>MTHFR</i> genotype	MD 1401-52	Cell line with <i>MTHFR</i> 677C/T homozygote	MD 1402-52	Cell line with <i>MTHFR</i> 677C/T heterozygote
ABO genotype	MD 1401-53	Extracted DNA with cis-AB/O genotype	MD 1402-53	Extracted DNA with A/O genotype
<i>FMRI</i>	MD 1401-54	Cell line with <i>FMRI</i> full-mutation	MD 1402-54	Cell line with <i>FMRI</i> pre-mutation
	MD 1401-55	Cell line with <i>FMRI</i> pre-mutation	MD 1402-55	Normal cell line
DNA sequencing	SEC 1401-01	Sequences with <i>FANCE</i> mutation	SEC 1402-01	Sequences with <i>KCNQ1</i> mutation
	SEC 1401-02	Sequences with <i>MEN1</i> mutation	SEC 1402-02	Sequences with <i>MECP2</i> mutation
	SEC 1401-03	Sequences with <i>FBN1</i> mutation	SEC 1402-03	Sequences with <i>NF1</i> mutation
	SEC 1401-04	Sequences with <i>RB1</i> mutation	SEC 1402-04	Sequences with <i>SCN5A</i> mutation

Abbreviations: HPV, human papilloma virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NTM, nontuberculosis mycobacteria; MEN2, multiple endocrine neoplasia 2; HD, Huntington disease; SCA, spinocerebellar ataxia; SBMA, spinal and bulbar muscular atrophy; LHON, Leber hereditary optic neuropathy; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; MERRF, myoclonic epilepsy with ragged red fibres; PWS/AS, Prader-Willi/Angelman syndrome; DMD, Duchenne muscular dystrophy; SMA, spinal muscular atrophy; *M. tuberculosis*, *Mycobacterium tuberculosis*; FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3 gene; NPM1, Nucleophosmin 1 gene.

사결과를 비교 분석하였다. 또한 기관별 보고결과에 대하여 기본적인 평가(acceptable, unacceptable)를 실시하였다. 삼염기 질환(HD, SCA, SBMA, FMR1)의 반복 수와 HBV와 HCV 정량검사의 기관별 검사결과를 참고로 제시하였다.

결과

1. 세포유전검사

2014년 5월에 실시된 제1차 염색체검사 정도관리사업에서

는 총 44개 기관에 발송하여 44개 기관으로부터 결과회신을 받았다. 9월에 실시된 제2차 염색체검사 정도관리에서는 1개 기관에서 상반기 1회만 참여하여 총 43개 기관에 발송하여 43개 기관으로부터 결과회신을 받았다. 검체별 결과분석 내용은 Table 2와 같다. 제1, 2차 염색체검사 정도관리의 결과를 제시된 합격/불합격의 기준에 따라 판정하였을 때 참여한 기관 중 총 43개 기관이 합격 판정을 받았다.

2014년 5월에 실시된 제1차 FISH검사 정도관리사업에는 총 32개 기관에 발송하여 32개 기관으로부터 결과회신을 받았

Table 2. Results of the cytogenetics survey in 2014

Specimen	Karyotype	Grading				Referee	Participants
		M	S	A	N		
14CY-01	46,XX,del(22)(q13.2)	11	11	11	11	4 (100)	15 (37.5)
	46,XX,del(22)(q13.3)	11	11	11	11	0	13 (32.5)
	46,XX,del(22)(q13.1)	11	11	11	11	0	8 (20.0)
	46,XX,del(22)(q12.2q13.1)	11	11	12	12	0	2 (5.0)
	46,XX,del(22)(q13.1q13.3)	11	11	12	12	0	2 (5.0)
14CY-02	46,X,del(X)(p22.1)	11	11	11	11	2 (50)	23 (57.5)
	46,X,del(X)(p22.2)	11	11	11	11	2 (50)	7 (17.5)
	46,X,del(X)(p22.31)	11	11	11	11	0	3 (7.5)
	46,X,del(X)(p22.13)	11	11	11	11	0	1 (2.5)
	46,X,del(X)(p22.1),22ps+	11	11	11	12	0	1 (2.5)
	46,XX,del(X)(p22.1)	11	11	11	13	0	2 (5.0)
	46,X,del(X)(q22.1)	11	11	13	13	0	1 (2.5)
	46,X,t(X;22)(p22.1;p11.2)	11	11	13	13	0	1 (2.5)
	46,XX,t(X;22)(p21.1;p13)	11	11	13	13	0	1 (2.5)
14CY-03	46,XY,del(5)(q15q31),t(9;22)(q34;q11.2)[n]	11	11	11	11	4 (100)	33 (82.5)
	46,XY,del(5)(q22q31),t(9;22)(q34;q11.2)[n]	11	11	11	11	0	2 (5.0)
	46,XY,del(5)(q13q22),t(9;22)(q34;q11.2)[n]	11	11	11	11	0	2 (5.0)
	46,XY,del(5)(q22q31.3),t(9;22)(q34;q11.2)[n]	11	11	11	12	0	1 (2.5)
	46,XY,del(5)(q15q31),der(9)t(9;22)(q34;q11.2)[n]	11	11	13	13	0	1 (2.5)
	46,XY,del(5)(q15q31),t(9;22)(q34;q11.2)[n]	11	11	13	13	0	1 (2.5)
14CY-04	47,XY,t(6;14)(p21.1;q32),+12[n]	11	11	11	11	3 (75)	23 (57.5)
	47,XY,t(6;14)(p21.1;q32.3),+12[n]	11	11	11	11	0	7 (17.5)
	47,XY,t(6;14)(p21.1;q32.1),+12[n]	11	11	11	11	0	3 (7.5)
	47,XY,t(6;14)(p21.2;q32),+12[n]	11	11	11	11	0	3 (7.5)
	47,XY,t(6;14)(p21.3;q32.3),+12[n]	11	11	11	11	0	1 (2.5)
	47,XY,t(6;14)(p12;q32),+12[n]	11	11	11	11	1 (25)	0
	47,XY,t(6;14)(p21.2;q32.3),+12[n]	11	11	11	11	0	1 (2.5)
	47,XY,t(6;14)(p21.3;q32),+12[n]	11	11	11	11	0	1 (2.5)
	47,XY,t(6;14)(p21;q32),+12[n]	11	11	11	12	0	1 (2.5)

(Continued to the next page)

Table 2. Continueud

Specimen	Karyotype	Grading				Referee	Participants
		M	S	A	N		
14CY-05	46,XY,inv(1)(q25.3q42.1)	□	□	□	□	4 (100)	30 (75.0)
	46,XY,inv(1)(q25.1q42.1)	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,inv(1)(q31q41)	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,inv(1)(q25.3q42.11)	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,inv(1)(q31.2q32.3)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,inv(1)(q25.2q42.1)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,inv(1)(q25q42)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,inv(1)(q25.3q42)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
14CY-06	46,XX,t(2;19)(q33;p13.1)	□	□	□	□	4 (100)	37 (94.9)
	46,XX,t(2;9)(q33;p13.1)	□	□	□	□	0	1 (2.6)
	46,XY,t(2;19)(q33;p13.1)	□	□	□	□	0	1 (2.6)
14CY-07	47,XY,t(3;21)(p13;q22.1),+21	□	□	□	□	2 (50)	26 (65.0)
	47,XY,t(3;21)(p11.2;q11.2),+21	□	□	□	□	1 (25)	0
	47,XY,t(3;21)(p12;q21),+21	□	□	□	□	1 (25)	0
	47,XY,t(3;21)(p14.2;q22.1),+21	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	47,XY,t(3;21)(p14.2;q22.1),+21	□	□	□	□	0	4 (10.0)
	47,XY,t(3;21)(p21.1;q22.2),+21	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	47,XY,t(3;21)(p21.1;q22.3),+21	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	47,XY,t(3;21)(p21.3;q22.3),+21	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	47,XY,t(3;21)(p10;p10),+21	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	47,XY,t(3;21)(p14.2;q22.1)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	47,XY,del(3)(p21.1),+del(3)(q10)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(3;21)(q11.2;p11.2),+21	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,del(3)(q23q25.3)	□	□	□	□	4 (100)	14 (35.0)
14CY-08	46,XY,del(3)(q21q23)	□	□	□	□	0	13 (32.5)
	46,XY,del(3)(q22q24)	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,del(3)(q22q25.1)	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,del(3)(q23q25.1)	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,del(3)(q21q23)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,del(3)(q21q24)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,del(3)(q21q25.1)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,del(3)(q22q23)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,del(3)(q22q25.3)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,del(3)(q23q25)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(8;9;21)(q22;q34;q22),del(9)(q13q22)[n]	□	□	□	□	0	7 (17.5)
14CY-09	46,XY,t(8;9;21)(q22;q32;q22),del(9)(q22q32)[n]	□	□	□	□	2 (50)	3 (7.5)
	46,XY,t(8;9;21)(q22;q32;q22),del(9)(q13q22)[n]	□	□	□	□	0	4 (10.0)
	46,XY,t(8;9;21)(q22;q32;q22),del(9)(q22q34)[n]	□	□	□	□	0	4 (10.0)
	46,XY,t(8;9;21)(q22;q33;q22),del(9)(q13q22)[n]	□	□	□	□	1 (25)	2 (5.0)
	46,XY,t(8;9;21)(q22;q33;q22),del(9)(q13q22)[n]	□	□	□	□	1 (25)	2 (5.0)

(Continued to the next page)

Table 2. Contineud

Specimen	Karyotype	Grading				Referee	Participants
		M	S	A	N		
	46,XY,t(8;9;21)(q22;q33;q22),del(9)(q22q34)[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(8;9;21)(q23;q33;q22),del(9)(q13q22)[n]	□	□	□	□	1 (25)	0
	46,XY,t(8;9)(q22;q34),del(9)(q22q32)[n]	□	□	□	□	0	3 (7.5)
	46,XY,t(8;9)(q22;q33),del(9)(q22q32)[n]	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,t(8;9)(q22;q32),del(9)(q22q34)[n]	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,t(8;9)(q22;q34),del(9)(q22q34)[n]	□	□	□	□	0	2 (5.0)
	46,XY,t(8;9)(q22;q32),del(9)(q13q22)[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(8;9)(q22;q34),del(9)(q22)[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(8;9)(q22;q34),del(9)(q22q33)[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(8;9)(q21.2;q22),del(9)(q13q22)[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q13q22)[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(8;9)(q22;q34),del(9)(q22q34),del(21)(q21q22)[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	46,XY,t(8;9)(q22;q34),t(9;21)(q31;q22)	□	□	□	□	0	1 (2.5)
14CY-10	51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24.1;q32),+10,del(11)(q14q23),+18,+18[n]	□	□	□	□	2 (50)	8 (20.0)
	51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24.1;q32),+10,del(11)(q21q23),+18,+18[n]	□	□	□	□	0	10 (25.0)
	51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24.1;q32),+10,del(11)(q23),+18,+18[n]	□	□	□	□	2 (50)	6 (15.0)
	51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24.1;q32),+10,del(11)(q13q23),+18,+18[n]	□	□	□	□	0	7 (17.5)
	51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24.1;q32),+10,del(11)(q22),+18,+18[n]	□	□	□	□	0	3 (7.5)
	51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24.1;q32),+10,del(11)(q22q23),+18,+18[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24;q32),+10,del(11)(q13q22),+18,+18[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24;q32),+10,del(11)(q21),+18,+18[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	51,XY,+3,+7,+10,t(11;14)(q23;q32),+18,+18[n]/51,idem,del(8)(q24.1)[n]	□	□	□	□	0	1 (2.5)
	51,XY,+3,+7,t(8;11;14)(q24.1;q23;q32),+10,+18,+18	□	□	□	□	0	1 (2.5)

Values are presented as number (%).

Abbreviations: M, modal chromosome number; S, sex chromosome designation; A, recognition of abnormalities; N, karyotype nomenclature; □, not graded; □, good performance; □, acceptable performance; □, unacceptable performance.

다. 9월에 실시된 제2차 FISH검사정도관리에서는 1개 기관이 하반기에 신규 등록하여 총 33개 기관에 발송하여 33개 기관으로부터 결과회신을 받았다. FISH검사항목별 분석결과는 Table 3과 같다.

2. 분자유전검사

1) 참여기관 및 검사항목

2014년 1차 및 2차 외부정도관리에 참여한 기관은 각각 127개, 130개 기관이었다. 분자미생물검사는 human papilloma virus (HPV), 결핵균, HBV(정성, 정량), HCV(정성, 정량) 6종류에 대해 시행하였다. 1차에서는 각각 41개, 109개, 11개, 110개, 19개, 59개 기관이 참여하였고, 2차에서는 각각 41개, 112개, 8개, 111개, 17개, 61개 기관이 참가하였다. 분자유전

검사는 multiple endocrine neoplasia 2와 Leber hereditary optic neuropathy 분자유전검사를 신규로 추가하여 혈액종양 5종목, 고형종양 4종목, 선천성 유전질환 18종목, 유전형검사 3종목, 염기서열분석 1종목 4문항에 대해 시행하였다.

백혈병/림프종, JAK2, FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)-ITD, FLT3-TKD, nucleophosmin (NPM1) 분자유전검사는 1차에서 각각 34기관, 29기관, 18기관, 15기관, 13기관이, 2차에서 32기관, 29기관, 16기관, 15기관, 13기관이 참가하였다. KRAS, BRAF, EGFR, KIT 분자유전검사는 1차에서 10기관, 15기관, 7기관, 11기관이 참가하였고, 2차에서는 10기관, 14기관, 7기관, 11기관이 참가하였다.

BRCA1, BRCA2, TP53, ATP7B, FGFR3, GJB2, 분자유전검사는 1차에서 각각 12기관, 12기관, 7기관, 5기관, 7기

Table 3. Distribution of the methods and probe types used for the FISH survey and results of participants during 2014

Specimen	Intended responses	Manufacturer	Probe type	No. of laboratories	Acceptable response (n/N*, %)
14CYF-01	Consistent with Trisomy 21	Vysis	Single colour	9	21/21 (100)
			Dual colour	3	
			Other	3	
		CytoCell	Single colour	1	
			Dual colour	2	
		Mirax	Single colour	1	
			Others	2	
		14CYF-02	Deleted for the PWS/AS critical region	Vysis	
	Triple colour			5	
CytoCell	Dual colour			1	
Mirax	Dual colour			2	
Kreatech	Dual colour			1	
14CYF-03	Abnormal with <i>BCR/ABL1</i> fusion	Vysis	Dual fusion	22	28/28 (100)
			Others	3	
		CytoCell	Dual fusion	2	
		Mirax	Dual fusion	1	
14CYF-04	Abnormal with homozygous deletion of <i>CDKN2A</i>	Vysis	Dual colour	7	7/11 (64)
		CytoCell	Dual colour	3	
		Mirax	Dual colour	1	
14CYF-05	Abnormal with gain of <i>D7S522</i>	Vysis	Dual colour	13	16/16 (100)
			Single colour	1	
		CytoCell	Dual colour	1	
		Mirax	Tri-colour	1	
14CYF-08	Consistent with Trisomy 21	Vysis	Single colour	6	21/21 (100)
			Dual colour	5	
			Single fusion	1	
			Dual fusion	4	
		CytoCell	Single colour	2	
			Dual colour	1	
		Mirax	Single colour	1	
			Dual colour	1	
14CYF-09	Mosaic XXX	Vysis	Dual colour	17	21/22 (95)
			Single colour	1	
		CytoCell	Dual colour	2	
		Mirax	Dual colour	2	
14CYF-10	Abnormal with <i>PML/RARa</i> fusion	Vysis	Dual fusion	20	25/25 (100)
			Others	2	
		CytoCell	Dual fusion	3	

(Continued to the next page)

Table 3. Continueud

Specimen	Intended responses	Manufacturer	Probe type	No. of laboratories	Acceptable response (n/N*, %)
14CYF-11	Abnormal with loss of <i>D13S319</i>	Vysis	Dual colour	4	15/15 (100)
			Single colour	2	
		CytoCell	Dual colour	5	
		Mirax	Dual colour	4	
14CYF-12	Abnormal with loss of <i>TP53</i>	Vysis	Dual colour	10	24/24 (100)
			Dual fusion	1	
		CytoCell	Dual colour	5	
		Mirax	Dual colour	7	
		Kreatech	Dual colour	1	

Abbreviation: labs, laboratories.

*Indicates the acceptable number/total number of participants.

Table 4. HPV detection methods in the molecular genetics test survey in 2014

Manufacturer	Kit	No. of participants
1st trial		47
BioCore	HPV screening PCR kit	2
BioCore	HPV 16/18 PCR kit	1
BioMedLab	HPV DNA chip	10
Qiagen	HC2 HPV DNA test	17
Seegene	Seeplex HPV 4A ACE screening	5
Others	Others	12
2nd trial		46
BioCore	HPV screening PCR kit	1
BioMedLab	HPV DNA chip	7
Goodgene	HPV genotyping chip	1
Qiagen	HC2 HPV DNA test	17
Seegene	Seeplex HPV 4A ACE screening	1
Seegene	Anyplex II HPV28	6
GeneMatrix	HPV genotyping papillotype	4
Roche	COBAS 4800 HPV realtime PCR kit	2
Infopia	GeneFinder HPV liquid bead microarray	3
Biometrix Technology	HPV 9G DNA kit	2
Others	Others	2

Abbreviation: HPV, human papilloma virus.

관, 9기관, 13기관이 참가하였으며, 2차에서 12기관, 12기관, 7기관, 5기관, 7기관, 9기관, 12기관이 참가하였다. HD, SCA, SBMA, mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke like episodes (MELAS), myoclonic epilepsy ragged red fibre (MERRF), Prader-Willi/Angelman syn-

drome (PWS/AS), Duchenne muscular dystrophy (DMD), spinal muscular atrophy (SMA) 분자유전검사는 1차에서 각각 4기관, 5기관, 3기관, 5기관, 4기관, 4기관, 5기관, 5기관이 참가하였고 2차에서 4기관, 5기관, 3기관, 5기관, 4기관, 4기관, 5기관, 5기관이 참가하였다. Apolipoprotein E (APOE),

methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*), *ABO*, *FMR1*, DNA 염기서열분석, *RET*, LHON 분자유전검사는 1차에서 각각 36기관, 14기관, 10기관, 7기관, 17기관, 5기관, 5기관이 참가하였으며, 2차에서 각각 35기관, 13기관, 9기관, 7기관, 17기관, 6기관, 5기관이 참가하였다.

2) 검사방법

분자미생물검사의 검사법과 시약은 Tables 4-9과 같다. 결핵균검사에서 키트 사용기관의 비율은 1999년 66%, 2001년 77%, 2002년 93%, 2003년 94%, 2004년 90%, 2005년도 90%, 2006년도 90%, 2007년도 92%, 2008년도 87%, 2009년도 80%, 2010년도 95%, 2011년 92%, 2012년 91%, 2013년 94%였으며, 2014년은 97%로 전년도에 비하여 소폭 증가하였다. HPV검사법은 Qiagen (Digene) Hybrid Capture 2가

가장 많이 사용되었으며 MTB는 LG Lifescience AdvanSure TB/NTM real-time PCR이 가장 많이 사용되었다. HBV, HCV 정량검사는 Roche사의 kit가 가장 많이 사용되었으며, 그 다음으로 Abbott사의 kit가 많이 사용되었다.

3) 검사결과

백혈병/림프종 분자유전검사는 두 문항의 검체로 구성되어 평가하였다. 1차에서는 *BCR-ABL1* 재배열과 *PML-RARA* 재배열 검체를 2차에서는 *PML-RARA* 재배열과 *TEL-AML1* 재배열 검체로 구성하였다. 1차 평가에서 *BCR-ABL1* 재배열 문항에 대하여 34개 기관 중 32개 기관이 예상 결과와 일치하는 결과를 보고하였고 *PML-RARA* 재배열 문항은 29개 기관 중 19개 기관이 예상결과와 일치한 결과를 보고하였고 10개 기관에서는 예상과 달리 음성으로 보고하여 평가에

Table 5. *Mycobacterium tuberculosis* detection methods in the molecular genetics test survey in 2014

Manufacturer	Kit	No. of participants
1st trial		115
Roche	COBAS TaqMan MTB test	24
Biosewoom	MTB PCR kit	3
Biosewoom	NTM&MTB PCR Kit	9
Seegene	Seeplex MTB nested ACE detection	4
Seegene	Anyplex MTB/NTM real-time detection	6
Biocore	TB/NTM real time PCR	2
Bioneer	MTB real-time PCR	14
LG Lifescience	AdvanSure TB/NTM real-time PCR	41
YD Diagnostics	YD diagnostics real TB-Tag	1
Cepheid	Gene Xpert MTB/RIF kit	4
GREEN CROSS	MTB/NTM detection kit	4
Others	Others	3
2nd trial		122
Roche	COBAS TaqMan MTB test	23
Biosewoom	MTB PCR kit	3
Biosewoom	NTM&MTB PCR Kit	11
Seegene	Seeplex MTB nested ACE detection	2
Seegene	Anyplex MTB/NTM real-time detection	7
Biocore	TB/NTM real time PCR	2
Bioneer	MTB&NTM real-time PCR	7
Bioneer	MTB real-time PCR	8
LG Lifescience	AdvanSure TB/NTM real-time PCR	42
YD Diagnostics	YD Diagnostics Real TB-Tag	1
Cepheid	Gene Xpert MTB/RIF kit	7
GREEN CROSS	MTB/NTM detection kit	1
AmpliSens	MTC-FEP	1
Others	Others	5

Abbreviations: MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; NTM, nontuberculous mycobacteria; TB, Tuberculosis.

Table 6. HBV detection methods in the molecular genetics test survey of trial 1 in 2014

Test	Manufacturer	Method	No. of participants
Qualitative	BioCore	HBV PCR kit	2
	DiaProbe	Opti One step HBV test	1
	Roche	COBAS TaqMan	3
	Novartis	Procleix ultrio plus assay	1
	Others	Others	4
Total			11
Quantitative	Roche	COBAS TaqMan	68
	Bayer	VERSANT HBV DNA assay	1
	Artus (Qiagen)	HBV real-time PCR kit	4
	Abbott	HBV real-time PCR kit	20
	Biosewoom	HBV real-time PCR kit	1
	LG Lifescience	AdvanSure HBV real-time PCR kit	10
	Bioneer	HBV quantitative kit	7
Total			111

Abbreviation: HBV, hepatitis B virus.

Table 7. HBV detection methods in the molecular genetics test survey of trial 2 in 2014

Test	Manufacturer	Method	No. of participants
Qualitative	BioCore	HBV PCR kit	1
	DiaProbe	Opti one step HBV test	1
	Roche	COBAS TaqMan	4
	Novartis	Procleix ultrio plus assay	1
	Others	Others	1
Total			8
Quantitative	Roche	COBAS TaqMan	71
	Artus (Qiagen)	HBV real-time PCR kit	3
	Abbott	HBV real-time PCR kit	21
	Biosewoom	HBV real-time PCR kit	1
	LG Lifescience	AdvanSure HBV real-time PCR kit	8
	Bioneer	HBV quantitative kit	7
	Other	Other	1
Total			112

Abbreviation: HBV, hepatitis B virus.

서 제외하였다. 2차 평가에서는 *PML-RARA* 재배열과 *TEL-AML1* 재배열 모두에서 모든 기관에서 예상결과와 일치한 결과를 보고하였다. *JAK2*, *FLT3-ITD*, *NPM1*, *KRAS*, *BRAF*, *EGFR*, *KIT*, *BRCA2*, *TP53*, *ATP7B*, *FGFR3*, *TGFBI*, *SCA*, *SBMA*, *MELAS*, *MERRF*, *PWS/AS*, *APOE*, *ABO*, *FMR1*, *RET*, *LHON*의 항목은 참여한 모든 기관이 예상결과와 일치한 결과를 보고하였다.

*FLT3-TKD*는 1차에서 4개 기관이 예상결과와 불일치하였

으나 3개 기관은 검사범위의 상이함을 이유로 평가에서 제외하였다, *NPM1*과 *BRCA1*은 2차에서 1개 기관이, *DMD*는 2차에서 1개 기관이 결과해석에서 예상결과와 불일치하였다. *MTHFR*는 2차에서 2개 기관이 결과해석에서 예상결과와 불일치하였으며 *GJB2*는 1차에서 1개 기관이 변이를 찾지 못하였다. *HD*는 1차에서 결과해석에서 1개 기관이 normal로, 3개 기관이 intermediate allele로 보고하였고 *SMA*는 2차에서 1개 기관이 예상과 다른 결과를 보고하였다.

Table 8. HCV detection methods in the molecular genetics test survey of trial 1 in 2014

Specimen	Manufacturer	Method	No. of participants
Qualitative	Roche	AMPLICOR HCV test	5
	Biosewoom	HCV real-time PCR kit	1
	BioCore	HCV PCR kit	1
	Abbott	HCV real-time PCR kit	5
	Seegene	HepaTrio real-time PCR test	1
	Others	Others	5
Total			18
Quantitative	Roche	COBAS TaqMan	44
	Abbott	HCV real-time PCR kit	11
	Biosewoom	HCV real-time PCR kit	1
	Artus (Qiagen)	HCV real-time PCR kit	2
Total			58

Abbreviation: HCV, hepatitis C virus.

Table 9. HCV detection methods in the molecular genetics test survey of trial 2 in 2014

Specimen	Manufacturer	Method	No. of participants
Qualitative	Roche	AMPLICOR HCV test	7
	Biosewoom	HCV real-time PCR kit	1
	Abbott	HCV real-time PCR kit	5
	Seegene	HepaTrio real-time PCR test	1
	Novartis	Procleix ultrio plus assay	1
	Others	Others	2
Total			17
Quantitative	Roche	AMPLICOR HCV MONITOR test	1
	Roche	COBAS TaqMan	46
	Abbott	HCV real-time PCR kit	12
	Biosewoom	HCV real-time PCR kit	1
	Artus (Qiagen)	HCV real-time PCR kit	1
Total			61

Abbreviation: HCV, hepatitis C virus.

DNA 염기서열분석항목은 case와 reference sequence 파일을 제공하고 각 기관에서 sequence reading tool을 이용하여 염기서열을 판독하도록 하였다. DNA 염기서열판독의 경우 1차에서는 *FANCA*, *MEN1*, *FBN1*, *RB1* 유전자에 대하여 문항을 구성하였고, 2차에서는 *KCNQ1*, *MECP2*, *NF1*, *SCN5A* 유전자에 대하여 문항을 구성하였다. 1차에 참여한 17개 기관 중에서 *MEN1* 유전자는 2개 기관이 예상과 다른 결과를 보고하여 unacceptable한 결과를 보였다. 2차에 참여한 17개 기관 중에서 *MECP2* 유전자는 3개 기관이 예상과 다른 결과를 보고하여 unacceptable한 결과를 보였으며, *SCN5A* 유전자

에서 변이 해석에 있어서 8개의 기관이 previously reported, cause of disorder로 보고하였으며, 9개의 기관이 previously reported, variant with unknown significance로 보고하여 평가에서 제외하였다.

분자미생물은 HPV, MTB, HBV(정성, 정량) HCV(정성, 정량)항목에서 모든 기관에서 예상결과와 일치하는 결과를 보였다. 각 기관별 보고결과를 분석한 통계는 Table 10과 같다. HBV와 HCV 정량검사를 실시한 기관에서 보고한 정량검사 결과는 Tables 11-14와 같다.

Table 10. Results of the molecular genetics test survey during 2014

Tests	Specimens of 1st trial	Intended responses	Acceptable response (n/N*)	Specimens of 2nd trial	Intended responses	Acceptable response (n/N*)
HPV	MD 1401-A	Positive	41/41	MD 1402-A	Negative	41/41
	MD 1401-B	Negative	41/41	MD 1402-B	Positive	41/41
<i>M. tuberculosis</i>	MD 1401-C	Positive	109/109	MD 1402-C	Negative	112/112
	MD 1401-D	NTM	109/109	MD 1402-D	Positive	112/112
HBV detection	MD 1401-E	Positive	11/11	MD 1402-E	Positive	8/8
	MD 1401-F	Positive	11/11	MD 1402-F	Positive	8/8
	MD 1401-G	Normal pooled plasma	11/11	MD 1402-G	Normal pooled plasma	8/8
HBV quantification	MD 1401-H	HBV high positive	110/110	MD 1402-H	HBV high positive	111/111
	MD 1401-I	Normal pooled plasma	110/110	MD 1402-I	HBV low positive	111/111
	MD 1401-J	HBV low positive	110/110	MD 1402-J	Normal pooled plasma	111/111
HCV detection	MD 1401-K	HCV low positive	19/19	MD 1402-K	Normal pooled plasma	17/17
	MD 1401-L	HCV high positive	19/19	MD 1402-L	Positive	17/17
	MD 1401-M	Normal pooled plasma	19/19	MD 1402-M	Positive	17/17
HCV quantification	MD 1401-N	Normal pooled plasma	58/58	MD 1402-N	Normal pooled plasma	61/61
	MD 1401-O	HCV high positive	58/58	MD 1402-O	HCV high positive	61/61
	MD 1401-P	HCV low positive	58/58	MD 1402-P	HCV low positive	61/61
Leukaemia/ Lymphoma	MD 1401-01	<i>BCR/ABL1</i> positive	32/34	MD 1402-01	<i>PML/RARA</i> positive	32/32
	MD 1401-02	<i>PML/RARA</i> positive	28/29, Valuation exception	MD 1402-02	<i>TEL/AML1</i> positive	26/26
<i>JAK2</i>	MD 1401-03	Mutation detected	29/29	MD 1402-03	Mutation detected	29/29
	MD 1401-04	Mutation not detected	29/29	MD 1402-04	Mutation not detected	29/29
<i>FLT3</i> -ITD	MD 1401-05	Mutation not detected	18/18	MD 1402-05	Mutation not detected	16/16
	MD 1401-06	Mutation detected	18/18	MD 1402-06	Mutation detected	16/16
<i>FLT3</i> -TKD	MD 1401-07	Mutation detected	14/15	MD 1402-07	Mutation detected	15/15
	MD 1401-08	Mutation not detected	15/15	MD 1402-08	Mutation not detected	15/15
<i>NPM1</i>	MD 1401-09	Mutation detected	13/13	MD 1402-09	Mutation detected	12/13
	MD 1401-10	Mutation not detected	13/13	MD 1402-10	Mutation not detected	13/13
<i>KRAS</i>	MD 1401-11	Mutation detected	10/10	MD 1402-11	Mutation detected	10/10
	MD 1401-12	Mutation not detected	10/10	MD 1402-12	Mutation not detected	10/10
<i>BRAF</i>	MD 1401-13	Mutation detected	15/15	MD 1402-13	Mutation detected	14/14
	MD 1401-14	Mutation not detected	15/15	MD 1402-14	Mutation not detected	14/14
<i>EGFR</i>	MD 1401-15	Mutation not detected	7/7	MD 1402-15	Mutation detected	7/7
	MD 1401-16	Mutation detected	7/7	MD 1402-16	Mutation not detected	7/7
<i>KIT</i>	MD 1401-17	Mutation not detected	11/11	MD 1402-17	Mutation not detected	11/11
	MD 1401-18	Mutation detected	11/11	MD 1402-18	Mutation detected	11/11
<i>BRCA1</i>	MD 1401-19	Mutation detected	12/12	MD 1402-19	Mutation detected	11/12
	MD 1401-20	Mutation not detected	12/12	MD 1402-20	Mutation not detected	12/12
<i>BRCA2</i>	MD 1401-19	Mutation not detected	12/12	MD 1402-19	Mutation not detected	12/12
	MD 1401-20	Mutation detected	12/12	MD 1402-20	Mutation detected	12/12
<i>BRCA2</i>	MD 1401-19	Mutation not detected	12/12	MD 1402-19	Mutation not detected	12/12
	MD 1401-20	Mutation detected	12/12	MD 1402-20	Mutation detected	12/12

(Continued to the next page)

Table 10. Continued

Tests	Specimens of 1st trial	Intended responses	Acceptable response (n/N*)	Specimens of 2nd trial	Intended responses	Acceptable response (n/N*)
TP53	MD 1401-21	Mutation detected	7/7	MD 1402-21	Mutation not detected	7/7
	MD 1401-22	Mutation not detected	7/7	MD 1402-22	Mutation detected	7/7
ATP7B	MD 1401-23	Mutation not detected	5/5	MD 1402-23	Mutation not detected	5/5
	MD 1401-24	Mutation detected	5/5	MD 1402-24	Mutation detected	5/5
Achondroplasia	MD 1401-25	Mutation detected	7/7	MD 1402-25	Mutation detected	7/7
	MD 1401-26	Mutation not detected	7/7	MD 1402-26	Mutation not detected	7/7
GJB2	MD 1401-27	Variant detected	8/9	MD 1402-27	Variant detected	9/9
	MD 1401-28	Mutation not detected	9/9	MD 1402-28	Mutation not detected	9/9
TGFB1	MD 1401-29	Mutation not detected	13/13	MD 1402-29	Mutation not detected	12/12
	MD 1401-30	Mutation detected	13/13	MD 1402-30	Mutation detected	12/12
MEN2	MD 1401-31	Mutation detected	Educational	MD 1402-31	Mutation detected	Educational
	MD 1401-32	Mutation not detected	Educational	MD 1402-32	Mutation not detected	Educational
HD	MD 1401-33	HD positive	4/4	MD 1402-33	HD positive	4/4
	MD 1401-34	HD negative	Valuation exception	MD 1402-34	HD negative	4/4
SCA	MD 1401-35	SCA negative	5/5	MD 1402-35	SCA negative	5/5
	MD 1401-36	SCA positive	5/5	MD 1402-36	SCA positive	5/5
SBMA	MD 1401-37	SBMA positive	3/3	MD 1402-37	SBMA positive	3/3
	MD 1401-38	SBMA negative	3/3	MD 1402-38	SBMA negative	3/3
LHON	MD 1401-39	Mutation detected	Educational	MD 1402-39	Mutation detected	Educational
	MD 1401-40	Mutation not detected	Educational	MD 1402-40	Mutation not detected	Educational
MELAS	MD 1401-41	Mutation not detected	5/5	MD 1402-41	Mutation not detected	5/5
	MD 1401-42	Mutation detected	5/5	MD 1402-42	Mutation detected	5/5
MERRF	MD 1401-43	Mutation detected	4/4	MD 1402-43	Mutation detected	4/4
	MD 1401-44	Mutation not detected	4/4	MD 1402-44	Mutation not detected	4/4
PWS/AS	MD 1401-45	PWS positive	4/4	MD 1402-45	AS positive	4/4
	MD 1401-46	PWS/AS negative	4/4	MD 1402-46	PWS/AS negative	4/4
DMD	MD 1401-47	Dup/del negative	5/5	MD 1402-47	Dup/del negative	5/5
	MD 1401-48	Dup/del positive	5/5	MD 1402-48	Dup positive	4/5
SMA	MD 1401-49	SMA homozygous deletion	5/5	MD 1402-49	SMA heterozygous deletion	Valuation exception
	MD 1401-50	SMA deletion negative	5/5	MD 1402-50	SMA deletion negative	5/5
APOE genotype	MD 1401-51	APOE ε2/ε3 genotype	36/36	MD 1402-51	APOE ε2/ε3 genotype	35/35
MTHFR genotype	MD 1401-52	677C/C homozygous normal	14/14	MD 1402-52	677C/T heterozygous variant	11/13
ABO genotype	MD 1401-53	Cis-AB/O genotype	10/10	MD 1402-53	A/O genotype	9/9
FMRI	MD 1401-54	Full-mutation	7/7	MD 1402-54	Pre-mutation	7/7
	MD 1401-55	Pre-mutation	7/7	MD 1402-55	Normal	7/7
DNA sequencing	SEC 1401-01	FANCA mutation	17/17	SEC 1402-01	KCNQ1 mutation	17/17
	SEC 1401-02	MEN1 mutation	15/17	SEC 1402-02	MECP2 mutation	14/17
	SEC 1401-03	FBN1 mutation	17/17	SEC 1402-03	NF1 mutation	17/17
	SEC 1401-04	RBI mutation	17/17	SEC 1402-04	SCN5A mutation	Valuation exception

Abbreviations: HPV, human papilloma virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; NTM, nontuberculous mycobacteria; MEN2, multiple endocrine neoplasia 2; HD, Huntington disease; SCA, spinocerebellar ataxia; SBMA, spinal and bulbar muscular atrophy; LHON, Leber hereditary optic neuropathy; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; MERRF, myoclonic epilepsy with ragged red fibres; PWS/AS, Prader-Willi/Angelman syndrome; DMD, Duchenne muscular dystrophy; SMA, spinal muscular atrophy.

*Indicates the acceptable numbers/total numbers of participants.

Table 11. Result of HBV quantification in the survey of trial 1 in 2014

Specimen	Method	No. of participants	Minimum (IU/mL)	Maximum (IU/mL)	Mean (IU/mL)	SD (IU/mL)
MD 1401-H	Roche COBAS TaqMan	68	8,250,000	1,517,740,783	38,581,031	182,827,024
	Bayer VERSANT HBV DNA assay	1	8,290,000	8,290,000		
	Artus (Qiagen) HBV real-time PCR Kit	4	15,114,414	20,000,000		
	Abbott HBV real-time PCR kit	20	8,608,277	34,788,210	19,683,479	5,544,059
	Biosewoom HBV real-time PCR Kit	1	17,200,000	17,200,000		
	LG Lifescience AdvanSure HBV, real-time PCR kit	10	11,590,000	26,800,000	15,669,000	4,299,940
	Bioneer HBV quantitative kit	7	5,650,000	19,300,000	10,190,000	4,345,654
MD 1401-I	Not detected	110				
MD 1401-J	Roche COBAS TaqMan	68	173	16,182,208	384,897	1,930,191
	Bayer VERSANT HBV DNA assay	1	157,000	157,000		
	Artus (Qiagen) HBV real-time PCR kit	4	171,553	218,000		
	Abbott HBV real-time PCR kit	20	95,514	201,003	137,717	24,796
	Biosewoom HBV real-time PCR kit	1	187,000	187,000		
	LG Lifescience AdvanSure HBV, real-time PCR kit	10	79,800	270,700	142,880	49,794
	Bioneer HBV quantitative kit	7	74,000	226,000	142,343	45,072

Abbreviation: HBV, hepatitis B virus.

Table 12. Result of HBV quantification in the survey of trial 2 in 2014

Specimen	Method	No. of participants	Minimum (IU/mL)	Maximum (IU/mL)	Mean (IU/mL)	SD (IU/mL)
MD 1402-H	Roche COBAS TaqMan	71	300,000	110,000,000	40,918,045	16,944,859
	Artus (Qiagen) HBV real-time PCR kit	3	13,700,000	32,311,760		
	Abbott HBV real-time PCR kit	21	20,218,250	75,857,758	38,002,995	15,023,284
	Biosewoom HBV real-time PCR kit	1	37,700,000	37,700,000		
	LG Lifescience AdvanSure HBV, real-time PCR kit	8	20,300,000	42,070,000		
	Bioneer HBV quantitative kit	7	12,800,000	40,400,000		
	Other	1	10,266,846	10,266,846		
MD 1402-I	Roche COBAS TaqMan	71	521,535	1,920,000	1,088,628	266,690
	Artus (Qiagen) HBV real-time PCR kit	3	927,546	1,645,180		
	Abbott HBV real-time PCR kit	21	702,687	2,157,605	1,173,483	381,486
	Biosewoom HBV real-time PCR kit	1	2,220,000	2,220,000		
	LG Lifescience AdvanSure HBV, real-time PCR kit	8	773,700	1,726,000		
	Bioneer HBV quantitative kit	7	758,000	1,910,000		
	Other	1	1,247,312	1,247,312		
MD 1402-J	Not detected	111				

Abbreviation: HBV, hepatitis B virus.

Table 13. Result of HCV quantification in the survey of trial 1 in 2014

Specimen	Method	No. of participants	Minimum (IU/mL)	Maximum (IU/mL)	Mean (IU/mL)	SD (IU/mL)
MD 1401-N	Not detected	58				
MD 1401-O	Roche COBAS TaqMan	44	231,500	2,207,875	413,862	308,096
	Abbott HCV real-time PCR kit	11	306,299	936,718	452,720	162,492
	Biosewoom HCV real-time PCR kit	1	137,000	137,000		
	Artus (Qiagen) HCV real-time PCR kit	2	466,177	715,264		
MD 1401-P	Roche COBAS TaqMan	44	7,370	41,342	12,565	5,317
	Abbott HCV real-time PCR kit	11	5,286	17,632	9,223	3,039
	Biosewoom HCV real-time PCR kit	1	137,000	137,000		
	Artus (Qiagen) HCV real-time PCR kit	2	15,762	20,265		

Abbreviation: HCV, hepatitis C virus.

Table 14. Result of HCV quantification in the survey of trial 2 in 2014

Specimen	Method	No. of participants	Minimum (IU/mL)	Maximum (IU/mL)	Mean (IU/mL)	SD (IU/mL)
MD 1402-N	Not detected	61				
MD 1402-O	Roche AMPLICOR HCV monitor test	1	148,000	148,000		
	Roche COBAS TaqMan	46	77,400	739,961	167,589	108,068
	Abbott HCV real-time PCR kit	12	59,206	164,196	119,657	33,347
	Biosewoom HCV real-time PCR kit	1	34,800	34,800		
	Artus (Qiagen) HCV real-time PCR kit	1	232,451	232,451		
MD 1402-P	Roche AMPLICOR HCV monitor test	1	7,580	7,580		
	Roche COBAS TaqMan	46	100	9,660	5,663	1,907
	Abbott HCV real-time PCR kit	12	1,935	5,082	3,413	1,062
	Biosewoom HCV real-time PCR kit	1	6,430	6,430		
	Artus (Qiagen) HCV real-time PCR kit	1	808	808		

Abbreviation: HCV, hepatitis C virus.

고찰

1. 세포유전검사

14CY-01은 발달장애조건을 보인 1세 환자의 말초혈액에서 관찰된 염색체 이상으로 염색체 장완 22q13.2 부위를 절단점으로 하는 22번 염색체 장완의 결실문항이었다. 참여한 44개 기관 중 4기관(9.1%)은 말단부 결실(terminal deletion)을 간질성 결실(interstitial deletion)로 표기하였으나 육안으로 명확히 구분하기 어려울 수 있어 acceptable로 평가하였다. 22q13 결실증후군인 Phelan-McDermid syndrome은 신생아기부터 발생하는 저긴장증, 운동 및 언어 발달지연, 자폐증 등의 뚜렷한 신경 행동학적 결함을 특징으로 하며, 경한 안면기형을 동반하는 것으로 알려져 있다. 불균형전위나 윤상 염색체

등의 구조재배열에 의한 이상은 발견이 용이하나 대부분을 차지하는 결실의 경우 미세결실이 많아서 염색체 검사만으로 진단이 안될 수 있다. DiGeorge 증후군/Velocardiofacial 증후군 등 22q11.2의 미세결실에 의해 발생하는 질환과 감별이 필요하며 FISH검사가 유용한 것으로 알려져 있다.

14CY-02는 저신장으로 내원한 7개월 된 환자의 말초혈액에서 관찰된 염색체 이상조건으로 핵형의 target value는 46,X,del(X)(p22.1) 또는 46,X,del(X)(p22.2)인 증례였다. 전체 44개 기관 중 1기관(2.3%)에서 단완을 장완으로 잘못 표기하였고 2기관(4.5%)에서는 t(X;22)(p22.1;p11.2)로 잘못 판독했으며 2기관(4.5%)은 46,XX,del(X)(p22.1)로 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 정상 변이 염색체(heteropolymorphism)는 추가로 기술할 필요는 없으나 이를

기술한 1기관(2.3%)은 acceptable로 평가하였다. 터너증후군은 일반적으로 45,X 핵형이 절반 정도를 차지하고 나머지는 45,X/46,XX 또는 45,X/47,XXX 등의 섞임증과 46,X,del(Xq), 46,X,del(Xp), 46,X,i(Xq) 등의 구조이상 및 섞임증이 함께 존재하는 형태를 보이는 것으로 알려져 있다.

14CY-03은 백혈구 증가증으로 의뢰된 69세 환자의 골수 검체에서 발견된 염색체 이상으로 핵형의 target value는 46,XY,del(5)(q15q31),t(9;22)(q34;q11.2)[n]인 증례였다. 전체 44개 기관 중 22번 염색체 장완 표기(q)를 하지 않은 1기관(2.3%)에서 unacceptable로 평가하였고 1기관(2.3%)은 22번 염색체 이상을 발견하지 못하고 der(9)으로 표기하여 unacceptable로 평가하였다. Philadelphia (Ph) 염색체인 t(9;22)는 BCR/ABL1 재배열을 만들어 만성골수성 백혈병 등을 일으키며 만성골수성 백혈병에서 accelerative phase나 blastic phase의 80%에서는 Ph 염색체 이외 추가적인 염색체 이상이 동반되고 extra Ph chromosome, +8, +19, i(17q) 등이 빈도가 높은 것으로 잘 알려져 있다.

14CY-04는 상복부 통증과 체중 감소를 보인 50세 환자의 골수 검체에서 관찰된 염색체 이상으로 47,XY,t(6;14)(p21.1;q32),+12[n] 증례였다. 전체 44개 기관 중 염색체 이상을 권장되는 band resolution보다 낮은 300-band로 표기한 1기관(2.3%)에 대해서는 acceptable로 평가하였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(6;14)(p21.1;q32.3)는 주로 다발성 골수종(multiple myeloma)의 3-4%에서 관찰되고 diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma 등의 mature B-cell lymphoma에서도 일부 관찰되며 IGH/CCND3의 유전자 재배열을 일으키는 것으로 알려져 있다.

14CY-05는 양수검사상 염색체 이상을 보인 부모의 말초 혈액에서 관찰된 염색체 이상조건으로 핵형의 target value는 46,XY,inv(1)(q25.3q42.1)인 증례였다. 전체 44개 기관 중 권장되는 band resolution보다 낮은 400-band resolution으로 표기한 1기관(2.3%)에 대해서 acceptable로 평가하였다. 본 증례에서 관찰된 염색체 이상인 완내역위(paracentric inversion)의 정확한 빈도는 알려져 있지 않으나 대략 0.09-0.48명/1,000명의 빈도를 보이고, 특별히 임상적 의의는 없는 것으로 알려져 있다. 일부 반복 유산이나 비정상 아이를 가질 확률은 낮지만 증가할 수 있다고 알려져 있다.

14CY-06은 신경관 이상이 의심되는 임신 23주 태아의 양수에서 관찰된 염색체 이상으로 46,XX,t(2;19)(q33;p13.1)증례였다. 전체 43개 기관 중 올바른 성염색체를 표기하지 않은 1기관(2.3%)과 t(2;9)로 잘못 표기한 1기관(2.3%)에 대해서

unacceptable로 평가하였다. 본 증례의 염색체 이상은 특별히 임상적 의의가 없는 것으로 알려져 있다. 하지만 일부 반복 유산이나 비정상 아이를 가질 확률은 낮지만 증가할 수 있다고 알려져 있다.

14CY-07은 심초음파검사상 심실중격결손증을 보인 생후 1개월 환아의 말초혈액에서 관찰된 염색체 이상으로 47,XY,t(3;21)(p13-21.3;q22.1),+21증례였다. 전체 43개 기관 중 2개 기관(4.7%)은 'two band rule'을 벗어난 break point를 기술하여 unacceptable로 평가하였다. 그리고 21번 염색체의 추가를 표기하지 않은 1기관(2.3%)과 염색체 재배열을 결실로 판독하여 47,XY,del(3)(p21.1),+del(3)(q10)으로 잘못 표기한 1기관(2.3%)과 염색체 수를 46으로 잘못 표기한 1기관(2.3%)에 대하여 unacceptable로 평가하였다. 다운증후군은 일반적으로 신생아 1/700명의 빈도를 보이고, 염색체 전좌를 함께 동반한 경우는 더 드물게 발생하는데 부모에게서 21q와 관련된 염색체 전좌를 가질 경우 다운증후군의 위험도를 증가시킨다고 알려져 있다.

14CY-08은 안면기형을 보이는 7세 환자의 말초혈액에서 관찰된 염색체 이상으로 46,XY,del(3)(q23q25.3) 증례였다. 전체 43개 기관 중 1기관(2.3%)은 권장되는 band resolution보다 낮은 400-band로 표기하였지만 acceptable로 평가하였다. 본 증례의 염색체 이상인 3q 미세결실증후군은 결실된 범위에 따라 다양한 임상증상이 보고되고 있는데 주로 소두증과 눈과 귀의 이형성을 동반한 안면기형과 발달장애를 보이는 드문 질환으로 알려져 있다.

14CY-09는 말초혈액 내 모세포(blasts)가 관찰되는 52세 환자의 골수에서 관찰된 염색체 이상으로 46,XY,t(8;9;21)(q22;q32;q22),del(9)(q22q32)[n] 증례였다. 전체 43개 기관 중 13기관(30.2%)은 21번 염색체 이상을 발견하지 못하고 t(8;9)만 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 1기관(2.3%)은 t(8;9;21)의 three-break 재배열을 t(8;9)와 t(9;21)의 각각의 two-break 재배열로 해석하였고 clone 수도 기술하지 않아서 unacceptable로 평가하였다. 염색체 재배열에 9q 또는 21q가 참여한 것을 발견하지 못한 각각 1기관씩 총 2기관(4.7%)에 대하여 unacceptable로 평가하였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(8;9;21)과 같은 variant t(8;21)은 3%에서 관찰되는 것으로 알려져 있다. T(8;21)은 대부분 AML-M2에 속하고 드물게 M1 또는 M4로 진단되기도 하며, 전체 AML의 10%, M2의 40%를 차지한다. 소아 AML에서 가장 흔한 염색체 이상이고, 평균 연령은 30세 정도이며 노인에서는 드물다고 알려져 있다. 75%에서 추가적 염색체 이상이 동반되는데, 주로 성염색체 소실이 있고 그 외 del(9q), +8, -7 등이

있다. T(8;21)은 특징적인 형태학적 소견과 CD19 (early B)와 CD56 (natural killer)항원을 표현하는 면역표현형 특징을 나타내며, 분자생물학적으로는 *RUNX1/RUNX1T1*(*AML1/ETO*)유전자 재배열을 가진다. 90% 이상 완전관해가 되지만 재발이 높은 편이며, 어른의 경우 비교적 긴 median survival을 나타낸다.

14CY-10은 경부림프절 종대와 혈소판 감소증을 보인 34세 환자의 골수 검체에서 관찰된 염색체 이상으로 핵형의 target value는 51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24.1;q32),+10,del(11)(q14q23),+18,+18[n] 또는 51,XY,+3,+7,t(8;14)(q24.1;q32),+10,del(11)(q23),+18,+18[n] 증례였다. 전체 43개 기관 중 2기관(4.7%)은 권장되는 band resolution보다 낮은 300-band로 표기하였지만 acceptable로 평가하였다. 1기관(2.3%)은 t(8;14)를 발견하지 못하여서 unacceptable로 평가하였다. 1기관(2.3%)은 t(8;14)를 t(8;11;14)로 잘못 해석하였고 clone 개수를 표기하지 않아서 unacceptable로 평가하였다. 본 증례는 DLBCL로 진단된 골수검체였다. 확인된 염색체이상인 14q32의 염색체 재배열은 모든 DLBCL의 절반에서 관찰될 수 있으며 3번, 7번 그리고 18번 염색체의 추가는 DLBCL에서 주로 관찰될 수 있다. T(8;14)(q24;q32) 또는 variant t(8q24)는 Burkitt lymphoma에서 발견되지만 DLBCL의 10%에서도 관찰될 수 있다. 덧붙여 X와 12번 염색체의 추가 또는 Y, 6번, 13번, 15번 그리고 17번 염색체의 소실도 DLBCL에서 주로 관찰될 수 있다.

염색체검사서에서 band resolution을 혼용 표기한 경우에 대해서는 하반기부터 unacceptable로 평가하는 것으로 안내하였고 상반기인 14CY-03과 14CY-05문항에서 400-band와 550-band resolution을 혼용 표기한 각각 1기관(2.3%)씩 2기관에 대해서는 acceptable로 평가하였다. 하반기에 band resolution을 혼용 표기한 기관은 없었다.

2014년 5월에 실시된 첫 번째 FISH검사항목은 총 5예로 각각 Trisomy 21이 있는 검체, Prader-Willi/Angelman syndrome과 관련된 검체, *BCR/ABL1* 재배열이 있는 검체, *CDKN2A* 이상이 있는 검체, *D7S522* 이상이 있는 검체들이었으며, *CDKN2A*의 homozygous deletion을 'within normal limits for *CDKN2A*' 또는 'abnormal with heterozygous deletion of *CDKN2A*'로 판독한 기관이 각각 2기관씩 총 4기관을 제외한 모든 참여기관에서 항목별 해당하는 이상소견을 올바르게 판독하였다. 2014년 9월에 실시된 두 번째 FISH검사항목은 총 5예로 각 항목별로는 Trisomy 21이 있는 검체, 성염색체와 관련된 검체, *PML/RARa* 재배열이 있는 검체, *D13S319* 이상이 있는 검체, *TP53* 이상이 있는 검체들이

있으며 Mosaic XXX를 'non mosaic XXX'로 판독한 1개 기관을 제외하고 모든 참여기관에서 항목별 해당하는 이상소견을 올바르게 판독하였다. 하지만 각 기관별로 nomenclature 표기는 예년과 비슷하게 다양한 것으로 확인되었다. ISCN 2013 기준에 따르면 정상과 비정상 세포가 같이 존재하는 경우 비정상 세포의 수를 전체 세포 수와 함께 표기하도록 하며 정상 세포의 수는 쓰지 않도록 하고 있으나 정상 세포의 수를 병기하는 오류 등이 일부 기관에서 관찰되었다. 그리고 다른 염색체 probe를 동시 검사했을 경우 염색체 번호를 순서대로 표기하지 않거나 같은 염색체에서 여러 probe를 사용할 경우 단완 말단부(p terminal)에서 장완 말단부(q terminal)순서로 표기하지 않은 기관도 일부 관찰되었다. Metaphase FISH와 interphase FISH를 동시에 시행하는 경우 마침표(.)로 구분하여 한 줄에 표기하는 것이 원칙이나 사선(/)을 사용하거나 metaphase 또는 interphase 결과만을 보고하는 기관이 일부 있었다. 그 밖에도 해당 loci에 대한 copy 수를 누락하는 등의 다양한 nomenclature 오류가 확인되어 향후 지속적인 교육 및 정도관리가 필요함을 확인할 수 있었다.

2. 분자유전검사

2014년도 분자미생물검사, 분자유전검사 정도관리는 전체적으로 매우 우수한 결과를 보였다. 1차 *BCR-ABL1* 검사항목의 경우 1개 기관이 양성 검체를 음성으로 보고하여 부적합 판정을 받았고, 이는 해당 기관이 *BCR-ABL1* major 유형만 검사하는 것과 관련된 것으로 추정되었다. *BCR-ABL1*검사가 시행되는 임상적 상황은 미리 재배열 유형을 구분하는 것이 불가능한 경우가 대부분이므로 major 재배열뿐 아니라 minor 재배열도 동시에 검출하는 검사환경이 임상적으로는 더 적절할 것으로 판단된다. 1차 *PML-RARA* 검사항목의 경우 양성 검체를 준비하였으나 19개 기관이 양성, 10개의 기관이 음성으로 보고함으로써, 일치율이 낮아 평가에서 제외되었다. 이처럼 일치율이 낮은 이유는 검사법의 문제 외에도 검체의 제조 및 운송과정의 문제를 배제할 수 없을 것으로 추정된다.

*FLT3-TKD*항목에서 특정 검사키트를 사용한 기관들이 p.Asp835Val 돌연변이를 검출하지 못하였다. 이는 상기 돌연변이가 해당 키트의 분석범위에 포함되지 않았을 가능성이 높다. 하지만 상기 돌연변이는 *FLT3-TKD* 돌연변이 중 세 번째로 흔한 것으로 알려져 있어 해당 키트를 사용하는 기관에서는 이러한 검사법의 제한에 대해 숙지할 필요가 있을 것으로 판단되었다.

DMD와 *MTHFR*검사서에서 일부기관이 염기변이는 제대로 검출하였으나, 이의 임상적 의미 해석에서 예상결과와 불일치

한 결과를 보고하였다. 각 분자유전검사에서 돌연변이를 검출하는 것뿐만 아니라 해당 염기변이의 해석에 있어 주의가 필요할 것으로 판단된다.

Huntington disease에서 26 repeat allele이 평가 검체로 발송되었다. 삼염기 반복질환에서 검사기관들이 동일한 PCR and fluorescent based capillary electrophoresis법으로 검사를 시행하여도 검사기관마다 반복수의 차이가 있는 것으로 알려져 있다(Margolis). 삼염기 반복질환에서는 정상 및 비정상 반복수가 비교적 넓은 범위를 가지므로 대개의 경우 이러한 반복수의 차이가 임상적 해석의 불일치를 일으키는 경우는 드물다. 하지만 이 증례에서처럼 임상적 해석의 경계에 해당하는 반복수의 경우는 문제가 될 수 있다. 따라서 삼염기 반복검사의 경우 음성 및 양성의 정성적 평가와 더불어 반복수의 정확도에 대한 평가가 향후 필요할 것으로 판단되며 아울러 반복수 검사의 표준화에 대한 노력이 필요할 것으로 보인다.

SMA에서 heterozygous deletion 증례가 발송되었고, MLPA법을 사용하는 기관에서는 모두 heterozygous deletion으로 보고하였으나 RFLP법을 사용하는 기관에서는 이를 정상으로 보고하였다. 이는 RFLP법의 검사법 한계로 보이며 해당 검사법을 사용하는 기관에서는 이러한 검사법 한계를 숙지할 필요가 있다.

DNA 염기서열분석항목에서 SCN5A의 c.3578G>A, p.Arg1193Gln, heterozygote 증례가 발송되었는데, 해당 변이는 문헌에 따라 임상적 의미가 서로 상이한 것으로 보고되어 있다. Maekawa 등[6]은 해당 변이를 정상인에서의 빈도가 1% 이상인 양성 변이로 보고하였고, Vatta 등[7]은 기능 연구를 통해 질병연관 돌연변이로 보고한 바 있다. 이처럼 임상적 의미가 상충되는 경우 해당 변이는 임상적 의미가 불확정인 염기변이(unclassified variant of unknown clinical significance)로 보고하는 것이 바람직할 것으로 보인다. 또한 일부 기관에서 *MEN1*, *MECP2*에서 오답을 보고하였는데 유전자변이 명명과 보고의 경우 HGVS 및 ACMG 관련 지침을 준수하는 것을 권장한다[8,9].

HBV, HCV 정량검사의 경우 peer group의 기관 숫자가 충분치 않아 정규 평가에서 제외되고 있다. 하지만 동일한 검사 kit를 사용하더라도 종종 기관마다 최대 1,000배까지 차이를 보이고 있어 각 peer group의 평균과 표준편차를 적극 외부정보관리에 이용하도록 권장된다.

진단유전학분과위원회 위원(2014)

김선희(위원장, 성균관대학교 의과대학), 김은지(간사, 삼

성서울병원), 김종원(성균관대학교 의과대학), 조현찬(한림대학교 의과대학), 박성섭(서울대학교 의과대학), 이우인(경희대학교 의과대학), 서울주(울산대학교 의과대학), 이유경(순천향대학교 의과대학), 김재석(한림대학교 의과대학), 기승정(전남대학교 의과대학), 기창석(성균관대학교 의과대학), 공선영(국립암센터), 김지명(충남대학교 의과대학), 한성희(서울의과학연구소), 탁은영(삼성서울병원), 이지영(서울아산병원), 조성임(서울대학교병원)

REFERENCES

1. Kim SH, Ki CS, Kim S, Kwon MJ, Kim JW, Park SS, et al. Annual report on external quality assessment in diagnostic genetics in Korea (2009). J Lab Med Qual Assur 2010;32:147-70.
2. Kim SH, Ki CS, Jeon BR, Lee ST, Yoo EH, Kim JW, et al. Annual report on external quality assessment in diagnostic genetics in Korea (2008). J Lab Med Qual Assur 2009;31:161-81.
3. Kim SH, Ki CS, Kim JH, Oh SH, Kim JW, Park SS, et al. Annual report on external quality assessment in diagnostic genetics in Korea (2007). J Lab Med Qual Assur 2008;30:167-87.
4. Kim SH, Kim JW, Ki CS, Kim IS, Nam MH, Cho HJ, et al. Annual report on external quality assessment in diagnostic genetics in Korea (2005). J Lab Med Qual Assur 2006;28:153-67.
5. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M; International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. ISCN 2013: an international system for human cytogenetic nomenclature (2013). Basel: Karger, 2013.
6. Maekawa K, Saito Y, Ozawa S, Adachi-Akahane S, Kawamoto M, Komamura K, et al. Genetic polymorphisms and haplotypes of the human cardiac sodium channel alpha subunit gene (SCN5A) in Japanese and their association with arrhythmia. Ann Hum Genet 2005;69:413-28.
7. Vatta M, Dumaine R, Varghese G, Richard TA, Shimizu W, Aihara N, et al. Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. Hum Mol Genet 2002;11:337-45.

8. Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, Das S, Grody WW, Hegde MR, et al. ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: revisions 2007. Genet Med 2008;10:294-300.

9. Zhang VW, Wang J. Determination of the clinical significance of an unclassified variant. Methods Mol Biol 2012;837:337-48.

진단유전학분과 신빙도조사 결과보고(2014)

박창훈¹ • 신상용¹ • 박현웅² • 조성임² • 성문우² • 박성섭² • 김선희¹ • 대한임상검사정도관리협회 진단유전학분과위원회

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과, ²서울대학교 의과대학 서울대학교병원 진단검사의학과

진단유전학분과에서의 외부정도관리는 임상적 중요성과 검사항목이 점차 증가함에 따라 더욱 중요해지고 있는 항목이다. 세포유전학 분야인 염색체검사 신빙도조사는 2014년 두 차례에 걸쳐 총 10종례에 대하여 실시되었으며, 분자유전검사 신빙도조사 역시 두 차례에 걸쳐 모두 31항목, 분자미생물검사 역시 두 차례에 걸쳐 6항목에 대하여 실시되었다. 염색체 분야는 44개 기관이 참여하였으며, 형광제자리부합법 분야는 33개 기관이 참여하였고, 분자유전검사 분야는 1차와 2차에 각각 58개, 56개 기관이 참여하였고 분자미생물검사 분야는 130개 기관이 참여하였다. 염색체 분야와 형광제자리부합법 분야에서 모두 합격 판정을 받았다. 분자유전검사 분야는 백혈병/림프종 분자진단검사, JAK2, FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)-ITD, FLT3-TKD, KRAS, EGFR, BRAF, KIT, BRCA1, BRCA2, TP53, ATP7B, FGFR3, Huntington disease, spinocerebellar ataxia, spinal and bulbar muscular atrophy, mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke like episodes, myoclonic epilepsy ragged red fibre, Prader-Willi/Angelman syndrome, Duchenne muscular dystrophy, spinal muscular atrophy, fragile X syndrome, GJB2, KIT, TGFB1 분자진단검사, ABO, apolipoprotein E 및 methylenetetrahydrofolate reductase 유전자형 검사, DNA 염기서열분석 평가, RET, LHON를 시행하였고, 분자미생물검사 분야는 human papilloma virus, 결핵균, hepatitis B virus (정성, 정량), hepatitis C virus(정성, 정량) 평가를 시행하였고 대부분의 기관에서 합격 판정을 받았다. 2014년 시행한 진단유전학분과 외부정도관리는 각 기관에 대한 지속적인 교육효과와 더불어 검사의 양과 질적인 측면에 있어서 더욱 향상된 결과를 보였다.

(J Lab Med Qual Assur 2015;37:64-83)

교신저자: 김선희

우)135-710 서울시 강남구 일원로 81, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과
Tel: 02)3410-2704, Fax: 02)3410-2719, E-mail: sunnyhk@skku.edu