Report on the External Quality Assessment Scheme for Cytogenetics and Molecular Cytogenetics in Korea (2016–2017)

Jieun Kim¹, Saeam Shin², Borahm Kim³, Seung-Tae Lee³, Myungshin Kim⁴, and Jong Rak Choi³

¹Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine; ²Department of Laboratory Medicine, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital; ³Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine; ⁴Department of Laboratory Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

In both 2016 and 2017, the cytogenetic and molecular cytogenetic programs conducted three assessments for the Korean Association of External Quality Assessment Service. A total of six cases with chromosomal aberrations were distributed in 2016, and nine cases were examined in 2017 in the chromosome surveys. For the fluorescence in situ hybridization surveys, six cases and nine cases were assessed in 2016 and 2017, respectively. A total of 38 laboratories in 2016 and 39 laboratories in 2017 participated in the cytogenetics program. In the molecular cytogenetics program, a total of 32 laboratories participated in 2016, and 31 laboratories participated in 2017. Most of the participating laboratories showed acceptable results for the cytogenetics and molecular cytogenetics programs. For the unacceptable results, there were various annotation errors, suggesting the need for continuous education and quality control.

(J Lab Med Qual Assur 2018;40:188-198)

Key Words: Laboratory proficiency testing, External quality assurance, Cytogenetics, Fluorescence in situ hybridization

Corresponding author:

Jong Rak Choi

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-2441

Fax: +82-2-364-1583

E-mail: CJR0606@yuhs.ac

pISSN: 2384-2458

eISSN: 2288-7261

서론

대한임상검사정도관리협회에서는 1977년부터 검사실 간 신빙도조사사업을 실시해 왔으며, 2016년부터는 차세대신빙도조사사업이라고 하는 새로운 운영방식으로 외부정도관리사업을 실시하고 있다[1]. 이에 따라 이전에 진단유전분과에 포함되어 운영되던 세포유전과 분자세포유전검사는 2016년부터 각각의 프로그램 단위별 운영체제로 전환되었다. 세포유전(염색체)검사는 2016년에는 3차에 걸쳐 총 6예의 핵형사진을 분석(karyotyping)하고, 2017년도에는 3차에 걸쳐 총 9예의 핵형사진을 분석하는 방법으로 신빙도조사를 실시하였다. 분자세포유전(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)검사 또한 마찬가지로 2016년에는 3차에 걸쳐 총 6예의 슬라이드를 발송하였고 2017년도에는 2차에 걸쳐 총 9예의 슬라이드를 발송하여 검사실에서 직접 검사를 실시한 후 판독결과를 보고하도록 하였다.

저자들은 2016년과 2017년에 대한임상검사정도관리협회의 신빙도조사사업으로 실시되었던 세포유전검사 및 분자세포유전검사에 대한 결과를 분석하여 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 세포유전검사

2016년도에는 3회에 걸쳐 각각 2예씩의 정도관리용 사진을 발송하여 염색체검사의 핵형분석에 대한 정도관리를 실시하였다. 2016년 6월 및 9월, 11월에 실시한 1차 및 2차, 3차의 염색체검사 정도관리 프로그램에서는 총 2예씩(1차: GC-16-01, GC-16-02; 2차: GC-16-03, GC-16-04; 3차: GC-16-05, GC-16-06)의 증례에 대하여 대한임상검사정도관리협회 신빙도조사사업 홈페이지(<http://eqas.keqas.org/>)에서 환자의 간단한 임상정보를 제공하고 각 증례에 해당하는 5장씩의 세포분열중기 사진을 다운로드받아 분석하도록 하였다. 각 회차의 2예씩의 증례유형은 말초혈액 혹은 양수 1증례 및 골수 1증례로 구성되었다. 또한 2017년 6월 및 8월, 10월에 실시한 1차 및 2차, 3차의 염색체검사 정도관리 프로그램에서는 총 3예씩(1차: GC-17-01, GC-17-02, GC-17-03; 2차: GC-17-04, GC-17-05, GC-17-06; 3차: GC-17-07, GC-17-08, GC-17-09)의 증례에 대하여 2016년도와 마찬가지로 대한임상검사정도관리협회 신빙도조사사업 홈페이지에서 환자의 간단한 임상정보를 제공하고 각 증례에 해당하는 5장씩의 세포분열중기 사진을 다운로드받아 분석하도록 하였다. 2017년의 각 회차의 3예씩의 증례유형은 말초혈액 혹은 양수 1증례 및 골수 2증례로

구성되었다.

검사결과와 보고는 각 검사실에서 사용하는 통상적인 방법으로 분열중기세포를 분석한 후 최종 핵형 결과를 인체염색체 명명법의 국제규약인 International System of Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2013 또는 2016의 단축형에 따라 기술하도록 하였다. 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 0, 1, 2, 3으로 분류하였으며, 각각 0은 not graded, 1은 good performance, 2는 acceptable performance, 3은 unacceptable performance를 나타낸다. 각 검체에 대한 핵형의 target value는 ‘참여기관의 80% 이상의 기관의 응답에서 good or acceptable 평가를 받은 일치된 의견’으로 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 ISCN의 원칙에 벗어난 경우 결과요약지의 의견란(comments)에 구체적으로 평가의견을 기술하였다. 최종적인 합격/불합격의 기준은 결과를 제출한 interpretation에 기초하였을 때, 참여한 모든 예의 80% 이상의 검사결과에서 acceptable performance를 보인 경우를 최종합격으로 판정하였다.

2. 분자세포유전검사

2016년도에는 3회에 걸쳐 각각 2예씩의 슬라이드를 2장씩 발송하여 검사실에서 직접 검사를 실시한 후 판독되는 결과에 대한 정도관리를 실시하였다. 2016년 6월 및 9월, 11월에 실시한 1차 및 2차, 3차의 FISH검사 정도관리 프로그램에서는 각 2예씩(1차: GF-16-01, GF-16-02; 2차: GF-16-03, GF-16-04; 3차: GF-16-05, GF-16-06)의 증례에 대하여 대한임상검사정도관리협회 신빙도조사사업 홈페이지(<http://eqas.keqas.org/>)에서 유전자 또는 염색체 위치에 관한 문항정보를 제공하고 판독결과에 대해 객관식으로 답을 선택할 수 있도록 하며 관찰결과를 기술하도록 하였다. 2016년의 각 회차의 2예씩의 증례의 유형은 1차에서 유전성 질환 1증례 및 비유전성 질환 1증례, 2차의 경우 비유전성 질환 2증례 및 3차에서 유전성 질환 1증례 및 비유전성 질환 1증례로 구성되었다. 또한 2017년 6월 및 8월, 10월에 실시한 1차 및 2차, 3차의 FISH검사 정도관리 프로그램에서는 총 3예씩(1차: GF-17-01, GF-17-02, GF-17-03; 2차: GF-17-04, GF-17-05, GF-17-06; 3

차: GF-17-07, GF-17-08, GF-17-09)의 증례에 대하여 2016년도와 마찬가지로 대한임상검사정도관리협회 신빙도조사사업 홈페이지에서 유전자 또는 염색체 위치에 관한 문항정보를 제공하고 판독결과에 대해 객관식으로 답을 선택할 수 있도록 하며 관찰결과를 기술하도록 하였다. 2017년의 각 회차의 3예씩의 증례유형은 유전성 질환 1증례 및 비유전성 질환 2증례로 구성되었다.

검사결과와 보고는 각 검사실에서 사용하는 통상적인 방법으로 검사실에서 직접 검사를 시행한 후 ISCN 2016에 따른 명명법과 함께 signal pattern에 대한 판독결과를 보고하도록 하였다. Signal pattern에 대한 판독결과만을 기준으로 acceptable 또는 unacceptable로 평가하였으며, 각 기관에서 회신한 FISH 결과의 명명이 ISCN의 원칙에 벗어난 경우 결과요약지의 의견란에 구체적으로 평가의견을 기술하였다. 또한 프로그램의 최종적인 합격/불합격의 기준은 참여한 모든 예의 80% 이상의 검사결과에서 acceptable performance를 보인 경우를 최종합격으로 판정하였다.

결과

1. 세포유전검사

2016년 세포유전검사 신빙도조사사업에서는 총 38개 기관이 참여하였고, 1차 및 2차에 33개 기관, 3차에 34개 기관으로부터 결과회신을 받았다. 검체별 결과분석 내용은 Table 1과 같다. 2016년 제1-3차 세포유전검사 신빙도조사사업의 결과를 제시된 합격/불합격의 기준에 따라 판정하였을 때 참여한 기관 중 총 30개 기관이 합격 판정을 받았다.

2017년 세포유전검사 신빙도조사사업에서는 총 39개 기관이 참여하였고, 1차 및 2차, 3차에 39개 기관으로부터 결과회신을 받았다. 검체별 결과분석 내용은 Table 2과 같다. 2017년 제1-3차 세포유전검사 신빙도조사사업의 결과를 제시된 합격/불합격의 기준에 따라 판정하였을 때 참여한 기관 중 총 33개 기관이 합격 판정을 받았다.

2. 분자세포유전검사

2016년 분자세포유전검사 신빙도조사사업에서는 총 32개 기관이 참여하였고, 1차에 26개 기관, 2차에 21개 기관, 3차에 22개 기관으로부터 결과회신을 받았으며 검체별 결과분석 내용은 Table 3과 같다. 2016년 제1-3차 분자세포유전검사 신빙도조사사업의 결과를 제시된 합격/불합격의 기준에 따라 판정하였을 때 참여한 기관 중 총 26개 기관이 합격 판정을 받았다.

2017년 세포유전검사 신빙도조사사업에서는 총 31개 기관

이 참여하였고, 1차에 29개 기관, 2차에 28개 기관, 3차에 29개 기관으로부터 결과회신을 받았다. 검체별 결과분석 내용은 Table 4와 같다. 2017년 제1-3차 세포유전검사 신빙도조사사업의 결과를 제시된 합격/불합격의 기준에 따라 판정하였을 때 참여한 기관 중 총 28개 기관이 합격 판정을 받았다.

고찰

1. 세포유전검사

GC-16-01은 초음파상 이상소견을 보인 35세 환자의 양수 검체로 46,XY,t(17;18)(q25;q23) 염색체 이상을 보인 증례였다. 참여한 33기관 중 1기관(3.0%)에서 상호전좌가 아닌 말단부 결실로 표기하여 unacceptable로 평가하였다.

GC-16-02는 말초혈액 내 모세포(blasts)가 관찰되는 46세 환자의 골수 검체로 46,XY,t(16;16)(p13.1;q22)[3]/47,idem,+22[2] 염색체 이상을 보인 증례였다. 전체 33개 기관 중 1기관(3.0%)에서는 16번 염색체의 이상을 발견하지 못하고 +22만 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 또한 2기관(6.0%)에서 16번 염색체의 상호전좌가 아닌 말단부 결실로 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 1기관(3.0%)에서는 주된 clone (mainline)에서는 16번 염색체의 이상을 표기하였지만, 부 clone (sideline)에서 발견하지 못하여 unacceptable로 평가하였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(16;16)(p13.1;q22)는 inv(16)(p13.1q22)의 변이형으로 비정상 호염구증가증을 동반한 급성골수단구성백혈병 환자에서 주로 관찰되며, 예후는 좋은 것으로 알려져 있다. 16q22에 위치한 CBFβ 유전자와 16p13.1에 위치한 MYH11 유전자가 관련된 CBFβ/MYH11 유전자 재배열을 형성한다. 이러한 t(16;16) 혹은 inv(16)은 약 2/3에서 단독 염색체 이상으로 관찰되며, 나머지는 +22, +8, del(7q)와 같은 이차성 염색체 이상을 동반하는 것으로 알려져 있다.

GC-16-03은 발달지연을 주소로 내원한 환자의 말초혈액 검체로 46,XY,del(1)(q25.2q31.3) 염색체 이상을 보인 증례였다. 전체 33개 기관 중 1기관(3.0%)에서는 성염색체 핵형을 XX로 잘못 표기하여 unacceptable로 평가하였으며, 1기관(3.0%)에서는 동일 염색체에 존재하는 절단점 사이에 semicolon (:)을 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 또한 1기관(3.0%)에서는 del(1)과 (q25.1q31) 사이에 쉼표(.)를 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 상기 환자에서 관찰된 1q25-32 결실 변이는 이전에 정신지체를 보이는 환자에서 보고된 바 있는 드문 변이로[2], 유사한 부위의 결실을 보이는 다른 환자들에서는 성장지연, 소두증, 작은 귀, 구순 구개열,

Table 1. Results of the cytogenetics survey from 2016

Specimen	Karyotype	Score*				No. of participants (%)
		M	S	A	N	
GC-16-01	46,XY,t(17;18)(q25;q23)	1	1	1	1	22 (66.7)
	46,XY,t(17;18)(q25.1;q23)	1	1	1	1	5 (15.2)
	46,XY,t(17;18)(q23;q21.3)	1	1	1	1	3 (9.1)
	46,XY,t(17;18)(q24;q22)	1	1	1	1	2 (6.1)
	46,XY,del(17)(q25)	1	1	3	3	1 (3)
GC-16-02	46,XY,t(16;16)(p13.1;q22)[3]/47,idem,+22[2]	1	1	1	1	28 (84.8)
	46,XY,del(16)(q22)[3]/47,XY,del(16)(q22),+22[2]	1	1	3	3	1 (3)
	46,XY,del(7)(q36),del(16)(q22)[3]/47,idem,+22[2]	1	1	3	3	1 (3)
	46,XY,t(16;16)(p13.1;q22)[3]/47,sl,+22[2]	1	1	1	1	1 (3)
	46,XY,t(16;16)(p13;q22)[3]/47,XY,+22[2]	1	1	3	3	1 (3)
	47,XY,+22[2]/46,XY[3]	1	1	3	3	1 (3)
GC-16-03	46,XY,del(1)(q25.3q32.1)	1	1	1	1	10 (31.3)
	46,XY,del(1)(q25.1q31)	1	1	1	1	7 (21.9)
	46,XY,del(1)(q23.3q31)	1	1	2	2	4 (12.5)
	46,XY,del(1)(q24q31)	1	1	2	2	2 (6.25)
	46,XY,del(1)(q25.2q31)	1	1	1	1	2 (6.25)
	46,XX,del(1)(q25.3q32.1)	1	3	1	3	1 (3.1)
	46,XY,del(1)(q25.1;q31)	1	1	1	3	1 (3.1)
	46,XY,del(1)(q25.1q31)	1	1	1	1	1 (3.1)
	46,XY,del(1)(q25.2q31.2)	1	1	1	1	1 (3.1)
	46,XY,del(1)(q25.3q31)	1	1	1	1	1 (3.1)
	46,XY,del(1)(q25q32)	1	1	1	1	1 (3.1)
	46,XY,del(1), (q25.1q31)	1	1	1	3	1 (3.1)
GC-16-04	48,XX,+3,t(8;14)(q24.1;q32),+18[5]	1	1	1	1	24 (75.0)
	48,XX,+3,t(8;14)(q24.1;q32),+18[3]/48,idem,t(11;16)(q23;p11.2)[2]	1	1	3	3	2 (6.3)
	48,XX,+3,t(8;14)(q24.1;q32.3),+18[5]	1	1	1	1	2 (6.3)
	48,X,del(X)(p22.2),+3,t(8;14)(q24.1;q32),+18[5]	1	3	3	3	1 (3.1)
	48,XX,+3,t(8;14)(q24.1;q32),+18[3]/48,idem,t(11;16)(q23;p13.1)[2]	1	1	3	3	1 (3.1)
	48,XX,+3,t(8;14)(q24.1;q32),+18[3]/48,idem,t(11;16)(q23;q11.2)[2]	1	1	1	1	1 (3.1)
	48,XX,+3,t(8;14)(q24.2;q32),+18[5]	1	1	1	1	1 (3.1)
GC-16-05	46,XY,del(14)(q13q22)	1	1	1	1	16 (47.1)
	46,XY,del(14)(q11.2q13)	1	1	1	1	15 (44.1)
	46,XY,del(14)(q13q21)	1	1	1	1	2 (5.9)
	46,XY,del(14)(q11.2q21)	1	1	1	1	1 (2.9)
GC-16-06	47,XX,+8,t(11;20)(p15;q11.2),del(13)(q12q22)[5]	1	1	1	1	31 (91.2)
	47,XX,+8,del(13)(q14),del(20)(q11.2)[5]	1	1	3	3	1 (2.9)
	47,XX,+8,t(11;20)(p15;q11.2),del(13)(q12q22)	1	1	1	3	1 (2.9)
	47,XX,+8,t(11;20)(p15;q11.2),del(13)(q13q22)[5]	1	1	1	1	1 (2.9)

Abbreviations: M, modal chromosome number; S, sex chromosome designation; A, recognition of abnormalities; N, karyotype nomenclature.

*Scores: 0, not graded; 1, good performance; 2, acceptable performance; 3, unacceptable performance.

Table 2. Results of the cytogenetics survey from 2017

Specimen	Karyotype	Score*				No. of participants (%)
		M	S	A	N	
GC-17-01	46,XY,t(4;10)(q35;p11.2)	1	1	1	1	31 (79.5)
	46,XY,t(4;10)(q35;p12.1)	1	1	1	1	5 (12.8)
	46,XY,t(4;10)(q35.1;p11.23)	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,t(4;10)(q35;p12.2)	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,t(4;10)(q35;p11.2)[5]	1	1	1	3	1 (2.6)
GC-17-02	46,XY,t(6;11)(q27;q23)[5]	1	1	1	1	39 (100.0)
GC-17-03	50,XY,+8,t(9;22)(q34;q11.2),+12,+21,+der(22)t(9;22)[5]	1	1	1	1	36 (92.3)
	50,XY,+8,t(9;22)(q34.1;q11.2),+12,+21,+der(22)t(9;22)[5]	1	1	1	1	2 (5.1)
	50,XY,+8,t(9;22)(q34;11.2),+12,+21,+der(22)t(9;22)[5]	1	1	3	3	1 (2.6)
GC-17-04	46,XY,dup(6)(p11.2p21.3)	1	1	1	1	20 (51.3)
	46,XY,dup(6)(p12p21.3)	1	1	1	1	6 (15.4)
	46,XY,dup(6)(p11.2p22.2)	1	1	1	1	3 (7.7)
	46,XY,dup(6)(p12p22.1)	1	1	1	1	2 (5.1)
	46,XY,dup(6)(p12p22.3)	1	1	1	1	2 (5.1)
	46,XY,dup(6)(p11.2p22)	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XY,dup(6)(p11.2p22.1)	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,dup(6)(p12p22)	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XY,dup(6)(p12p22.2)	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,dup(6)(p21.1p23)	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,dup(6)(p21.3p11.2)	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XX,trp(1)(q21q32)[2]/50,idem,+8,+13,+14,+19[2]/46,XX[1]	1	1	1	1	34 (87.2)
	46,XX,trp(1)(q21q32)[2]/50,sl,+8,+13,+14,+19[2]/46,XX[1]	1	1	1	1	2 (5.1)
GC-17-05	46,XX,trp(1)(q21q32)[2]/50,idem,+8,+13,+14,+19[2]/46,XX[2]	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XX,trp(1)(q21q32)[2]/50,XX,trp(1)(q21q32),+8,+13,+14,+19[2]/46,XX[1]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XX,trp(1)(q22q32)[2]/50,idem,+8,+13,+14,+19[2]/46,XX[1]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XX,der(19)t(1;19)(q23;p13.3)[3]/46,XX[2]	1	1	1	1	32 (82.1)
	46,XX,der(19)t(1;19)(q22;p13.3)[3]/46,XX[2]	1	1	1	1	2 (5.1)
GC-17-06	46,XX,der(19)t(1;19)(q23;13.3)[3]/46,XX[2]	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XX,der(19)t(1;19)(q23;q13.4)[3]/46,XX[2]	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XX,der(19)t(1;19)(q25;p13.3)[3]/46,XX[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XX,der(19)t(1;19)(q25;q13.3)[3]/46,XX[2]	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XX,del(11)(q24),der(19)t(1;19)(q23;p13.3)[3]/46,XX,del(11)(q24)[2]	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,idem,+r(11)[2]	1	1	1	1	4 (10.3)
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,r(11)(p15.5q25),+r(11)(p15.5q25)[2]	1	1	1	1	4 (10.3)
GC-17-07	mos 46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)(p15.5q25)x2[2]	1	1	1	1	4 (10.3)
	mos 46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)(p15.5q25)x2[2]	1	1	1	1	4 (10.3)
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)(p15.5q25)x2[2]	1	1	1	1	3 (7.7)
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)(p15.5q25)x2[2]	1	1	1	1	3 (7.7)
	46,XY,r(11)(p15.4q24.3)[3]/47,XY,r(11),+r(11)[2]	1	1	1	1	2 (5.1)

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

Specimen	Karyotype	Score*				No. of participants (%)
		M	S	A	N	
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)×2[2]	1	1	1	1	2 (5.1)
	mos 46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)(p15.5q25)*2[2]	1	1	2	3	2 (5.1)
	mos 46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,r(11)(p15.5q25),+r(11)(p15.5q25)[2]	1	1	1	1	2 (5.1)
	46,XY,r(11)(p15.5q24.2)[3]/47,XY,r(11)(p15.5q24.2),+r(11)(p15.5q24.2)[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)(15.5q25)×2[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)x2[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,-11,r(11)(p15.5q25)x2[2]	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,r(11)(p15.5q25),+r(11)[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	mos 46,XY,r(11)(p15.5q24.2)[3]/47,XY,+11,r(11)(p15.5q24.2)x2[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	mos 46,XY,r(11)(p15.5q24.2)[3]/47,XY,+11,r(11)x2[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	mos 46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,idem,+r(11)[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	mos 46,XY,r(11)(p15q25)[3]/47,XY,+11,r(11)x2[2]	1	1	3	3	1 (2.6)
GC-17-08	46,XY,t(14;18)(q32;q21.3)[3]/46,idem,del(11)(q23)[2]	1	1	1	1	22 (56.4)
	46,XY,t(14;18)(q32;q21.3)[5]	1	1	3	3	7 (17.9)
	46,XY,t(14;18)(q32;q21.1)[3]/46,idem,del(11)(q23)[2]	1	1	1	1	2 (5.1)
	46,XY,t(14;18)(q32;q21.1)[5]	1	1	3	3	2 (5.1)
	46,XY,t(11;18;14)(q23;q21.1;q32)[5]	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XY,t(14;18)(q32;q21)[3]/46,idem,del(11)(q23)[2]	1	1	3	3	1 (2.6)
	46,XY,t(14;18)(q32;q21.1)[3]/46,sl,del(11)(q23)[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,t(14;18)(q32;q21.2)[3]/46,idem,del(11)(q23)[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,t(14;18)(q32;q21.3)[3]/46,idem,del(11)(q22q23)[2]	1	1	1	1	1 (2.6)
	46,XY,t(14;18)(q32;q21.3)[3]/46,XY,idem,del(11)(q23)[2]	1	1	2	3	1 (2.6)
GC-17-09	48,XX,+10,t(11;17)(q23;q25),+19[5]	1	1	1	1	38 (97.4)
	48,XY,+10,t(11;17)(q23;q25),+19[5]	1	3	3	3	1 (2.6)

Abbreviations: M, modal chromosome number; S, sex chromosome designation; A, recognition of abnormalities; N, karyotype nomenclature.

*Scores: 0, not graded; 1, good performance; 2, acceptable performance; 3, unacceptable performance.

작은 손과 발, 소하악증, 서혜부탈장, 저긴장증(hypotonia), 반복적인 중이염, 부분합지증, 사시 등의 증상이 보고된 바 있다[3,4].

GC-16-04는 일반혈액검사상 백혈구증가증 및 혈소판감소증, 빈혈소견을 보인 76세 환자의 골수 검체로 48,XX,+3,t(8;14)(q24.1;q32),+18[5] 염색체 이상을 보인 증례였다. 33개 기관 중 4기관(12.2%)에서는 t(11;16)(q23;p11.2)가 있다고 잘못 표기하였으며, 1기관(3.0%)에서는 del(X)(p22.2)가 있다고 잘못 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(8;14)는 8q24에 위치한 MYC 유전자가 14q32의 면역글로불린 중쇄유전자 부위에 재배열되는 염색체 전위이다. 이는 주로 B림프모세포백혈병과 비호치킨림프종 중 버킷림프종 및 광범위큰B세포림프종에서

발견된다. 함께 관찰된 +18, +3의 경우는 비호치킨림프종 등에서 함께 관찰될 수 있는 비특이적 이상이다.

GC-16-05는 발달지연을 주소로 내원한 1세 환자의 말초혈액 검체로 46,XY,del(14)(q13.2q21.3) 염색체 이상을 보인 증례였다. 응답한 34개 기관 모두 acceptable 결과를 보였다. 본 증례의 염색체 이상인 14번 염색체 장완의 근위부 결실은 성장 지연, 저긴장증, 발달지연, 안면기형 등의 증상을 보이는 드문 질환으로 알려져 있다[5].

GC-16-06은 급성백혈병이 의심되는 74세 환자의 골수 검체로 47,XX,+8,t(11;20)(p15;q11.2),del(13)(q12q22)[5] 염색체 이상을 보인 증례였다. 34개 기관 중 1기관(2.9%)에서는 t(11;20)의 상호전좌가 아닌 20번 염색체의 말단부 결실로 판정하여 unacceptable로 평가하였다. 또한 1기관(2.9%)에서

Table 3. Distribution of the methods and probe types used for the FISH survey and the results for the participants from 2016

Specimen	Intended responses	Manufacturer	Probe type	No. of laboratories	No. of participants with an acceptable response (n/N*, %)
GF-16-01	Consistent with trisomy 21	Vysis	Single color	4	18/19 (94.7)
			Dual color	3	
			Dual fusion	2	
			Extra signal	1	
		CytoCell	Dual color	3	
			Single color	2	
		MetaSystems	Dual color	2	
			Dual fusion	1	
		Others	Dual color	1	
GF-16-02	Abnormal with a gain of <i>MLL</i>	Vysis	Break-apart	14	25/25 (100.0)
			Dual color	1	
		CytoCell	Break-apart	2	
			Dual color	1	
		MetaSystems	Break-apart	5	
			Dual color	1	
			Dual fusion	1	
GF-16-03	Abnormal with a deletion of 13q14.3	Vysis	Single color	3	19/19 (100.0)
			Dual color	3	
		CytoCell	Dual color	6	
		MetaSystems	Dual color	6	
GF-16-04	Abnormal with a gain of <i>IGH</i>	Vysis	Triple color	1	16/16 (100.0)
		Vysis	Break-apart	6	
			Dual color	1	
		CytoCell	Break-apart	2	
			Dual fusion	1	
GF-16-05	Abnormal with a loss of <i>TP53</i>	MetaSystems	Break-apart	6	20/20 (100.0)
		Vysis	Dual color	5	
		CytoCell	Dual color	5	
GF-16-06	Mosaic X	MetaSystems	Dual color	10	18/18 (100.0)
		Vysis	Dual color	9	
			Triple color	1	
		CytoCell	Dual color	5	
		MetaSystems	Dual color	2	
			Dual fusion	1	

The following FISH methods were used: Vysis (Downers Grove, IL, USA), CytoCell (Cambridge, UK), and MetaSystems (Altlussheim, Germany).

Abbreviation: FISH, fluorescent *in situ* hybridization.

*n/N indicates the acceptable number/total number of participants.

Table 4. Distribution of the methods and probe types used for the FISH survey and the results for the participants from 2017

Specimen	Intended responses	Manufacturer	Probe type	No. of laboratories	No. of participants with an acceptable response (n/N*, %)
GF-17-01	Not consistent with trisomy 21	Vysis	Single color	5	18/18 (100.0)
			Fusion-extra signal	2	
			Dual color	4	
		MetaSystems	Dual fusion	1	
		CytoCell	Dual color	4	
GF-17-02	Abnormal with a <i>PML/RARA</i> fusion	Vysis	Single color	2	28/28 (100.0)
			Dual fusion	14	
			Dual color	2	
		CytoCell	Dual color	1	
			Dual fusion	5	
GF-17-03	Abnormal with a rearrangement of <i>CBFB</i>	Vysis	Dual fusion	6	23/25 (95.0)
			Dual fusion	2	
			Break-apart	14	
		CytoCell	Dual fusion	3	
		MetaSystems	Dual fusion	5	
GF-17-04	Abnormal with a gain of centromere 8	Vysis	Dual color	1	20/20 (100.0)
			Single color	12	
			Triple color	2	
		MetaSystems	Single color	2	
			Triple color	1	
GF-17-05	Abnormal with a <i>BCR/ABL1</i> fusion	Vysis	Single color	3	28/28 (100.0)
			Dual fusion	15	
			Dual color	3	
		CytoCell	Dual color	1	
			Triple color	1	
GF-17-06	Within normal limits for D7S522	Vysis	Dual fusion	2	19/20 (95.0)
			Dual color	9	
			Single color	1	
		CytoCell	Dual color	2	
		MetaSystems	Triple color	5	
GF-17-07	Consistent with trisomy 21	Vysis	Dual color	3	16/16 (100.0)
			Single color	6	
			Dual fusion	1	
		CytoCell	Dual color	4	
			Single color	2	

(Continued to the next page)

Table 4. Continued

Specimen	Intended responses	Manufacturer	Probe type	No. of laboratories	No. of participants with an acceptable response (n/N*, %)
GF-17-08	Abnormal with a <i>RUNX1T1/RUNX1 (ETO/AML1)</i> fusion	Vysis	Dual fusion	18	28/28 (100.0)
			Dual color	3	
		CytoCell	Dual color	1	
			Dual fusion	2	
		MetaSystems	Dual fusion	4	
GF-17-09	Abnormal with a rearrangement of <i>MYC</i>	Vysis	Break-apart	10	15/16 (93.8)
			Triple color	1	
		CytoCell	Dual fusion	2	
			Triple color	3	

The following FISH methods were used: Vysis (Downers Grove, IL, USA), CytoCell (Cambridge, UK), and MetaSystems (Altlussheim, Germany).

Abbreviation: FISH, fluorescent *in situ* hybridization.

*n/N indicates the acceptable number/total number of participants.

는 핵형을 판독한 세포 수를 표기하지 않아서 unacceptable로 평가하였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(11;20)(p15;q11.2)는 11p15의 *NUP98* 유전자와 20q12의 *TPO1* 유전자의 유전자 재배열에 의한 융합유전자(*NUP98/TPO1*)로 급성골수성백혈병 혹은 치료 관련 골수형성이상증후군에서 보고되어 있다. 함께 관찰되는 del(13q)의 경우, 만성림프구백혈병에서 흔하게 관찰되며, 급성림프모세포백혈병 및 골수형성이상증후군, 급성골수성백혈병, 골수증식증양과도 관련되어 있다. +8은 만성골수성백혈병에서 t(9;22)에 추가적으로 흔한 염색체 이상이며 그 외의 골수증식증양 및 골수형성이상증후군, 급성골수성백혈병, 급성림프모세포백혈병 등에서도 발견되는 이상이다.

GC-17-01은 발달지연을 주소로 내원하여 비정상 핵형을 보인 환자 부모의 말초혈액 검체로 46,XY,t(4;10)(q35;p11.2) 염색체 이상을 보인 증례였다. 39개 기관 중 1기관(2.6%)에서는 핵형 뒤에 판독한 세포 수를 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 발달지연 환자의 염색체검사에서 비정상 핵형을 보이는 환자에서는 부모 염색체검사를 권고하며, 표현형이 정상인 부모에서 균형전좌(balance translocation)가 관찰되기도 한다. 균형전좌를 가진 보인자 부모의 경우, 감수분열과정에서 불균형 염색체를 가진 생식세포가 형성되어 자녀에게 전달되면 비정상 표현형을 나타낼 수 있다. 본 증례의 경우 환자의 아버지에서 균형전좌가 관찰되었으며, 이 경우 자녀에서 10번 단완의 trisomy 또는 10번 단완의 monosomy에 의한 증상이

관찰될 수 있다. 특히 10번 단완 삼염색체증은 지능저하와 다발성 선천성 기형을 유발하는 염색체 이상 질환으로, 대부분 염색체 10번의 균형전좌를 가진 가계에서 malsegregation에 의해 발생하며, 주된 절단점은 p11 band 부위로 알려져 있다.

GC-17-02는 내원 2주 전부터 언덕을 오를 때 호흡곤란이 발생하여 혈액검사상 백혈병이 의심된 60세 환자의 골수 검체로 46,XY,t(6;11)(q27;q23)[5] 염색체 이상을 보인 증례였다. 응답한 39개 기관 모두 acceptable 결과를 보였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(6;11)(q27;q23)은 급성골수성백혈병에서 주로 발견되며 *KMT2A* 유전자와 *MLLT4* 유전자의 융합 유전자를 형성한다. 형태학적으로는 acute myelomonocytic leukemia 및 acute monoblastic leukemia, acute monocytic leukemia에서 자주 관찰된다. 이 변이를 갖는 경우, 기존의 화학요법에는 잘 반응하지 않고 매우 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.

GC-17-03은 내원 3주전부터 발생한 타박상 소견으로 혈액검사에서 미성숙세포가 13% 관찰된 48세 환자의 골수 검체로, 50,XY,+8,t(9;22)(q34;q11.2),+12,+21,+der(22)t(9;22)[5] 염색체 이상을 보인 증례였다. 39개 기관 중 1기관(2.6%)에서는 22번 염색체의 절단점을 표기할 때 장완을 나타내는 표기를 누락하여 unacceptable로 판정하였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(9;22)(q34;q11.2)는 9q34의 *ABL1* 유전자와 22q11.2의 *BCR* 유전자의 재배열에 의한 융합유전자(*BCR/ABL1*)로 만성골수성백혈병의 98% 이상과 성인 B림

프로세포백혈병의 25%, 소아 B림프세포백혈병의 2%–4%에서 관찰된다. 특히 만성골수성백혈병 환자에서 질병이 진행함에 따라 t(9;22) 외에 이차적으로 추가적인 염색체 이상이 관찰될 수 있다. 이차적인 염색체 이상으로는 +der(22)t(9;22)(q34;q11.2), i(17)(q10), +8, +19, +21 등이 있고, 이러한 추가적인 염색체 이상은 질환의 진행을 조기에 발견할 수 있는 중요한 단서가 되며, 특히 7번, 14번 염색체 결함이 추가될 경우 림프구성으로 전환될 가능성이 높다.

GC-17-04는 태아의 초음파상 Turner증후군이 의심되어 시행한 25세 산모의 양수 검체로, 46,XY,dup(6)(p11.2-12p21.3-22.2) 염색체 이상을 보인 증례였다. 39개 기관 중 2기관(5.2%)에서는 권장되는 band resolution보다 낮은 400-band resolution으로 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 또한 1기관(2.6%)에서는 중심절을 기준으로 중복된 방향을 반대로 표기하여(inverted duplication) unacceptable로 평가하였다. 6번 염색체 단완의 부분 중복(duplication)은 절단점의 위치, 중복 부위의 크기 및 동반된 다른 염색체 이상에 따라 다양한 표현형이 나타나는 드문 염색체 이상이다. 특징적인 임상증상으로는 저출생체중 및 발달지연, 성장지연, 두개골 및 얼굴 기형, 반복적인 호흡기감염, 선천성 심장질환, 신장질환 등이 있다[6].

GC-17-05는 골수형성이상증후군이 의심되는 50세 류마티스관절염 환자의 골수 검체로, 46,XX,trip(1)(q21q32)[2]/50,idem,+8,+13,+14,+19[2]/46,XX[1] 염색체 이상을 보인 증례였다. 39개 기관 중 1기관(2.6%)에서는 정상핵형을 보인 세포 수를 잘못 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 1번 염색체 장완의 duplication 및 triplication은 다양한 혈액암의 2차 변이로 보고되고 있으며, 1q21-q32의 위치를 포함하는 경우가 가장 흔하다. 추가적으로 관찰된 +8 및 +13, +14, +19는 골수형성이상증후군과 관련되어 알려져 있다.

GC-17-06은 전신통증을 호소로 내원하여 시행한 43세 환자의 골수 검체로 46,XX,der(19)t(1;19)(q23;p13.3)[3]/46,XX[2] 염색체 이상을 보인 증례였다. 39개 기관 중 1기관(2.6%)에서는 19번 염색체의 절단점을 표기할 때 단완을 나타내는 표기를 누락하여 unacceptable로 판정하였다. 또한 2기관(5.2%)에서는 19번 염색체의 절단점을 p13.3이 아닌 q13.3 혹은 q13.4로 잘못 표기하였으며, 1기관(2.6%)에서는 11번 염색체에 말단부 결실이 있는 것으로 해석하여 unacceptable로 판정하였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(1;19)(q23;p13.3)은 1q23에 위치한 *PBX1* 유전자와 19p13에 위치한 *TCF3* 유전자의 융합유전자를 형성하며, 균형전좌가 전체의 1/4, 본 환자와 같은 불균형전좌가 3/4 정도를 차지하는 것

으로 알려져 있다. B림프세포백혈병에서 가장 흔한 전좌 중 하나로, 전체 급성림프세포백혈병 환자의 3%–6%에서 발견된다.

GC-17-07은 성장지연으로 의뢰된 3세 환자의 말초혈액 검체로 46,XY,r(11)(p15.5q25)[3]/47,XY,+11,r(11)(p15.5q25)x2[2] 염색체 이상을 보인 증례였다. 39개 기관 중 1기관(2.6%)에서는 권장되는 band resolution보다 낮은 400-band resolution으로 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 또한 1기관(2.6%)에서는 비정상 염색체가 두 개 이상 존재할 때 사용하는 multiplication sign (x)를 '*'로 잘못 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 1기관(2.6%)에서는 정상 11번 염색체가 1개 소실된 것으로 해석하여 unacceptable로 평가하였다. 선천성 ring chromosome 11은 전 세계적으로 약 20예가 보고된 매우 드문 염색체 이상이다. 대부분 가족력 없이 산발적 발생을 보이지만, 드물게 가족성으로 발생하며, monosomy 11 등의 다른 염색체 이상과 동반되기도 한다[7]. Ring chromosome이 형성되는 과정에서 염색체 장완과 단완 말단의 소실이 발생할 수 있어 그 크기와 위치에 따라 다양한 증상이 나타날 수 있다. 흔하게 관찰되는 임상양상으로는 소두증, 성장지연, 정신지체 등이 있으며, 이외에 드물게 café au lait spot, 선천성 심장질환, 신장 이상(Wilms tumor), 혈액학적 이상도 동반될 수 있다.

GC-17-08은 림프절증대와 범혈구감소증으로 내원한 72세 환자의 골수 검체로 46,XY,t(14;18)(q32;q21.3)[3]/46,idem,del(11)(q23)[2] 염색체 이상을 보인 증례였다. 39개 기관 중 1기관(2.6%)에서는 권장되는 band resolution보다 낮은 300-band resolution으로 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 또한 10기관(25.6%)에서는 del(11)(q23)을 표기하지 않았으며, 이 중 1기관에서는 전좌의 형태를 three-break rearrangement로 잘못 해석하여 unacceptable로 평가하였다. 14번과 18번 염색체의 상호 전좌는 proto-oncogene인 *BCL2* 유전자의 과발현을 일으켜 중앙발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 여포성 림프종의 80%–90%에서 이 변이가 관찰되는 것으로 알려져 있다.

GC-17-09는 빈혈 및 말초혈액 내 모세포가 관찰된 71세 환자의 골수 검체로 48,XX,+10,t(11;17)(q23;q25),+19[5] 염색체 이상을 보이는 증례였다. 전체 39개 기관 중 1기관(2.6%)에서는 성염색체 핵형을 XY로 잘못 표기하여 unacceptable로 평가하였다. 본 증례의 염색체 이상인 t(11;17)은 11q23과 17q25의 전위로 *KMT2A*와 *SEPT9* 유전자의 융합이 발생한다. 주로 급성골수성백혈병 환자에서 관찰되며, 이 중 acute myelomonocytic leukemia에서 발견되는

비율이 높다. +10 및 +19는 혈액종양 환자에서 종종 관찰되는 것으로 알려져 있다.

2. 분자세포유전검사

2016년 6월에 실시된 첫 번째 FISH 검사항목은 2예로 GF-16-01은 trisomy 21이 있는 검체, GF-16-02는 abnormal with a gain of *MLL*이 있는 증례였다. GF-16-01의 경우 'not consistent with trisomy 21'로 판독한 1개 기관(5.3%)을 제외하고 모든 참여기관에서 항목별 해당하는 이상소견을 올바르게 판독하였다. 2016년 두 번째 FISH 검사항목은 2예로 GF-16-03은 abnormal with a deletion of 13q14.3이 있는 검체, GF-16-04는 abnormal with a gain of *IGH*이 있는 증례였으며 모든 기관에서 이상소견을 올바르게 판독하였다. 2016년 세 번째 FISH 검사항목 또한 2예로 GF-16-05은 abnormal with a loss of *TP53*이 있는 검체, GF-16-06는 mosaic X가 있는 증례였으며 모든 기관에서 이상소견을 올바르게 판독하였다.

2017년 6월에 실시된 첫 번째 FISH 검사항목은 총 3예로 GF-17-01은 trisomy 21이 없는 검체, GF-17-02는 *PML/RARA* 재배열이 있는 검체였으며, GF-17-03은 *CBFB* 재배열이 있는 검체였다. GF-17-03의 경우 'abnormal with a loss of *CBFB*'로 판독한 2개 기관(8%)을 제외하고 모든 참여기관에서 항목별 해당하는 이상소견을 올바르게 판독하였다. 2017년 두 번째 FISH 검사항목은 3예로 GF-17-04은 centromere 8 gain이 있는 검체, GF-17-05는 *BCR/ABL1* 재배열이 있는 증례였으며, GF-17-06은 D7S522 이상이 없는 검체였다. GF-17-06의 경우 'abnormal with a homozygous deletion of D7S522'로 판독한 1개 기관(5%)을 제외하고 모든 참여기관에서 항목별 해당하는 이상소견을 올바르게 판독하였다. 2017년 세 번째 FISH 검사항목 또한 3예로 GF-17-07은 trisomy 21이 있는 검체, GF-17-08는 *RUNX1T1/RUNX1 (ETO/AML1)* 재배열이 있는 검체였으며, GF-17-09은 *MYC* 재배열이 있는 검체였다. GF-17-09의 경우 'abnormal with a gain of *MYC*'로 판독한 1개 기관(6.2%)을 제외하고 모든 참여기관에서 항목별 해당하는 이상소견을 올바르게 판독하였다.

Nomenclature 표기는 다양하였는데 다수의 항목에서 공통적으로 관찰된 명명법 오류로는 locus 표기 시 영어 대문자가 아닌 소문자 또는 italic체로 표기하였거나 유전자명을 사용하는 경우 예전 유전자명으로 표기하는 것이 관찰되었다. 정상 세포와 비정상세포가 같이 혼재되어 있는 경우 이를 비정상세포 수/관찰세포 수로 함께 표기하지 않고 각각 따로 표기하는 것, 종양세포 검체인 경우 관찰된 세포의 개수를 bracket ()

내에 표기하지 않은 것이 관찰되었다. 또한 다른 염색체상의 loci를 함께 기술하는 경우 loci는 성염색체에서 상염색체 순으로, 상염색체 내에서는 1번에서 22번 순으로 표기하는 것이 원칙이며 동일한 염색체상에서 두 개 이상의 probe를 사용한 경우 probe 표기순서는 단완 말단부(p terminal)에서 장완 말단부(q terminal) 방향으로 표기하는 것이 원칙이나 일부 기관에서 오류가 관찰되었다. 그 밖에도 signal 개수를 나타내는 multiplication sign 기입위치 오류, 띄어쓰기 오류 등 다양한 표기법 오류가 확인되어 향후 지속적인 교육 및 정도관리에 대한 교육의 필요성을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

1. Lee YW, Jeon BR, Kim JG, Jun SH, Yun YM, Chun S, et al. Annual report on the external quality assessment scheme for routine clinical chemistry in Korea (2016). J Lab Med Qual Assur 2017;39:61-75.
2. Hu P, Wang Y, Meng LL, Qin L, Ma DY, Yi L, et al. 1q25.2-q31.3 Deletion in a female with mental retardation, clinodactyly, minor facial anomalies but no growth retardation. Mol Cytogenet 2013;6:30.
3. Thienpont B, Dimitriadou E, Theodoropoulos K, Breckpot J, Fryssira H, Kitsiou-Tzeli S, et al. Refining the locus of branchio-otic syndrome 2 (BOS2) to a 5.25 Mb locus on chromosome 1q31.3q32.1. Eur J Med Genet 2009;52:393-7.
4. Burkardt DD, Rosenfeld JA, Helgeson ML, Angle B, Banks V, Smith WE, et al. Distinctive phenotype in 9 patients with deletion of chromosome 1q24-q25. Am J Med Genet A 2011;155A:1336-51.
5. Hayashi S, Yagi M, Morisaki I, Inazawa J. Identical deletion at 14q13.3 including PAX9 and NKX2-1 in siblings from mosaicism of unaffected parent. J Hum Genet 2015;60:203-6.
6. Castiglione A, Guaran V, Astolfi L, Orioli E, Zeri G, Gemmati D, et al. Karyotype-phenotype correlation in partial trisomies of the short arm of chromosome 6: a family case report and review of the literature. Cytogenet Genome Res 2013;141:243-59.
7. Carella M, Spreafico F, Palumbo O, Storlazzi CT, Tabano S, Miozzo M, et al. Constitutional ring chromosome 11 mosaicism in a Wilms tumor patient: cytogenetic, molecular and clinico-pathological studies. Am J Med Genet A 2010;152A:1756-63.