



# 급성백혈병 진단검사 결과보고서의 표준 및 지침: 골수검사, 유세포검사, 세포/분자유전검사

## Standards and Guidelines for Reporting Diagnostic Test Results in Acute Leukemia Patients: Bone Marrow Examination, Flow Cytometry, and Cytogenetic/Molecular Genetics Tests

방해인<sup>1</sup> · 김인숙<sup>2</sup> · 박상혁<sup>3</sup> · 이승태<sup>4</sup> · 황상미<sup>5</sup> · 허정원<sup>6</sup> · 허희진<sup>7</sup> · 송재우<sup>4</sup> · 박노진<sup>1</sup> · 이영진<sup>8</sup> · 김용구<sup>9</sup> · 공선영<sup>10</sup>;  
대한진단혈액학회 표준화위원회

Hae In Bang, M.D.<sup>1</sup>, In-Suk Kim, M.D.<sup>2</sup>, Sang Hyuk Park, M.D.<sup>3</sup>, Seung-Tae Lee, M.D.<sup>4</sup>, Sang Mee Hwang, M.D.<sup>5</sup>, Jungwon Huh, M.D.<sup>6</sup>, Hee Jin Huh, M.D.<sup>7</sup>, Jeawoo Song, M.D.<sup>4</sup>, Rojin Park, M.D.<sup>1</sup>, Young-Jin Lee, M.D.<sup>8</sup>, Yonggoo Kim, M.D.<sup>9</sup>, Sun-Young Kong, M.D.<sup>10</sup>; The Committee for Standardization in Korean Society for Laboratory Hematology

순천향대학교 부속 서울병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 양산부산대학교병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 울산대학교 의과대학 울산대학교병원 진단검사의학과<sup>3</sup>, 연세대학교 의과대학 진단검사의학과<sup>4</sup>, 분당서울대학교병원 진단검사의학과<sup>5</sup>, 이화여자대학교 의과대학 진단검사의학과<sup>6</sup>, 동국대학교 일산병원 진단검사의학과<sup>7</sup>, 원광대학교병원 진단검사의학과<sup>8</sup>, 가톨릭대학교 서울성모병원 진단검사의학과<sup>9</sup>, 국립암센터 진단검사의학과<sup>10</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, University of Ulsan College of Medicine and Ulsan University Hospital, Ulsan; Department of Laboratory Medicine<sup>4</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>5</sup>, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; Department of Laboratory Medicine<sup>6</sup>, Ewha Womans University, College of Medicine, Mokdong Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>7</sup>, Dongkuk University Ilsan Hospital, Goyang; Department of Laboratory Medicine<sup>8</sup>, Wonkwang University Hospital, Iksan; Department of Laboratory Medicine<sup>9</sup>, Catholic University Seoul St. Mary's Hospital, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>10</sup>, National Cancer Center Hospital, Goyang, Korea

Reports on hematological neoplasms are produced in various formats in different laboratories. For best patient care, standardization of reports adopting a format that provides concise and clear information is necessary. To this end, the Diagnostic Hematology Standardization Committee, organized by the Korean Society for Laboratory Hematology, has proposed a standardized format for reporting diagnostic test results for acute leukemia patients. It is hoped that this standardization will broadly improve communication with clinicians and improve patient care.

**Key Words:** Standardization, Report, Acute leukemia, Bone marrow, Flow cytometry, Genetics

## 서론

혈액종양의 진단은 WHO Classification of Tumours of Haema-

**Corresponding author:** Sun-Young Kong, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0003-0620-4058>

Department of Laboratory Medicine, National Cancer Center, Goyang, Korea  
323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Tel: +82-31-920-1735, Fax: +82-31-920-1339, E-mail: ksy@ncc.re.kr

Received: April 2, 2020

Revision received: June 9, 2020

Accepted: July 8, 2020

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2021, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

topoietic and Lymphoid Tissues에 근거하여 상당 부분 진단적 동 의가 이루어진 상황이다. 2017년도에는 4번째 개정판이 나왔고 전문가들의 의견과 자료를 바탕으로 꾸준히 수정 및 개선이 이루어지고 있다[1]. 그러나 혈액종양 질환 관련 보고서는 검사실마다 매우 다양한 형식으로 작성되고 있다. 보고서는 판독의사가 임상 의사에게 전달하고자 하는 바가 명확하여야 하고 누락되는 정보가 없어야 한다. 최선의 환자 진료를 위해서는 판독의, 진료의 간에 정보의 전달을 원활히 할 수 있는 방안이 필요하며 이를 위하여 간결하고 명확한 정보를 줄 수 있는 보고서의 표준화가 필요하다[2]. 골수검사 보고서의 경우, 2008년도 국제혈액학표준화기구(International Council for Standardization in Hematology, ICSH)와 2016년도 미국병리학회(College of American Pathologists, CAP)에서 제안한 표준안이 있고[2, 3], 유세포검사 보고서의 경우 2006년도 Bethesda Consensus Conference에서 제안된 유세포 분석 및 보고에

대한 표준안과 2007년도 임상검사표준연구소(Clinical Laboratory Standardization Institute, CLSI) 지침이 있으나[4, 5] 최근 실정을 반영하여 업데이트한 보고서는 없다. 세포/분자유전 보고서는 2014년도 유럽인간유전학회(European Society of Human Genetics, ESHG)의 Quality Committee와 2016년도 미국 의료유전학 및 유전체학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)에서 제안한 지침 등이 있다[6, 7]. 그러나 국내에서는 2010년도 대한진단혈액학회에서 제안된 골수검체 및 보고서 표준화 지침과 2019년도 보고된 말초혈액 혈구 판독검사의 표준안[8] 이외에는 표준화된 작성 지침이 없으며 차세대염기서열 보고서의 경우는 국내의 모두 제안된 표준화 보고서는 없는 것이 현 실정이다.

이에 대한진단혈액학회에서 구성한 진단혈액 표준화위원회는 혈액종양 질환 중 대표적인 질환인 급성백혈병의 진단과 관련된 보고서를 중심으로 보고서의 표준안을 제안하고자 한다. 급성백혈병 결과보고서를 골수검사 보고서, 유세포검사 보고서, 세포유전검사 보고서, 분자유전검사 보고서로 나누고 분자유전검사 보고서를 차세대염기서열분석과 그 외 분자유전검사로 크게 분류하였다. 또한, 국문보고서를 기본으로 제시하였고 영문보고서는 Supplementary에 추가하였다. 국내외의 지침 및 연구들을 참고한 이 표준안을 통하여 검사 보고서의 표준화뿐 아니라 임상 의사와 과의 소통 및 환자 진료에도 도움이 될 것으로 기대한다.

## 골수검사 보고서

2008년 골수검체 및 골수검사보고서의 표준화를 위한 ICSH의 지침[3], 2010년도 대한진단혈액학회에서 제안된 골수검체 및 골수검사 보고서 표준화 지침 및 2016년 CAP에서 발간된 골수검사 공통 보고서[2]를 기반으로 보고서에 포함되어야 할 필수 내용을 포함하여 작성하였다.

해당 표준화 보고서를 완전성의 관점에서 필요한 것으로는 첫째, 일차적으로 골수형태를 잘 기술할 수 있도록, 둘째, 골수검체에 추가로 시행한 검사 결과를 넣을 수 있게, 셋째, 결과보고순서를 정하고, 넷째, 정확한 자료 구성을 위해 필요한 구성요소를 포함하고, 다섯째, 표준보고서에 포함될 임상정보와 검사실 정보를 선별하여 표준화 보고서를 작성하는 데 주안점을 두었다.

급성백혈병의 진단을 위한 골수검사 결과보고서에는 1) 임상정보, 2) 말초혈액도말, 3) 골수세포 감별 계수, 4) 골수흡인소견, 5) 골수생검소견, 6) 골수응고절편소견, 7) 그 외 특수검사, 8) 이전 골수소견 및 9) 진단명 및 추가설명(comments)이 포함되어야 한다. 진단명의 경우는 각 병원의 정책에 따라 가장 먼저 기술될 수도 있고, 가장 나중에 결론으로 기술될 수도 있다.

각 해당 내용을 상세히 살펴보면 1) 임상정보에는 임상소견(진단

및 치료력), 검체의 구성, 골수 검체 채취부위 및 단축 및 양측 시행 여부를 기술하고, 2) 말초혈액소견으로 적혈구, 백혈구, 혈소판의 수와 분포 및 이상세포를 기술한다. 3) 골수세포 감별 계수에서 유핵세포 감별에 포함되는 세포로는 모세포, 전골수구, 골수구, 후골수구, 대호중구, 분엽핵호중구, 호산구, 호염기구, 비만세포, 전단구, 단구, 림프구, 형질세포, 조직구, 적혈모구가 있으며, 거대핵세포, 깨진세포(smudge cell) 및 골모세포, 파골세포, 기질세포, 전이암세포 등의 비조혈세포는 유핵세포 감별 계수에 포함시키지 않는다. 4) 골수흡인소견은 검체의 적절성을 기술한 후, 적혈구계, 골수계, 혈소판계 등의 조혈세포의 수, 분포, 이형성을 우선 기록하고, 림프구, 형질세포 및 이상세포에 대해 기술한다. 5) 골수생검소견 역시 검체의 질에 대해 평가한 후, 세포 충실도 및 각 구성하는 세포의 수, 분포 등을 기술한다. 가능하면 골수절편에 대해 기술하고, 그 외 특수검사의 경우, 세포화학(cytochemistry), 면역조직화학(immunohistochemistry), 면역표현형(immunophenotyping), 세포유전학(cytogenetics), 분자유전학(molecular genetics) 등의 검사결과에 대해 기술한다. 이전 골수소견이 있다면 이전 결과를 포함한다. 그 외 진단과 관련된 검사 및 진단에 도움이 될 수 있는 참고사항이 있다면 추가설명으로 기술한다(Fig. 1, Supplementary Fig. 1).

## 유세포검사 보고서

급성백혈병 면역표현형 유세포검사 보고서에 대한 표준안은 CLSI H43-A2 (종양성 림프조혈 세포의 임상적 유세포분석) [5] 및 2006 림프조혈종양의 면역표현형 분석의 Bethesda 국제 표준 권장안[4]을 바탕으로 보고서에 포함되어야 할 필수 내용을 포함하여 작성하였다.

급성백혈병의 진단을 위해서 임상정보, 형태학, 면역표현형 및 유전 정보 등 다양한 정보가 필요하며 이를 종합하여 판정하게 된다[1, 9]. 유세포검사 결과는 세포 계열을 판정하고, 분화의 정도 및 모세포 비율 등을 측정하는데 중요하다[10]. 또한, 진단 당시에 비정상 발현 표현형 등을 검출하여 이후 추적 검사 시 미세잔존질환 검출에도 유용하다[11-13]. 따라서 모세포 영역을 정확히 선정하는 것이 중요하며 여러 튜브로 검사를 시행한 경우, 동일한 집단에 대한 분석을 통해, 면역 표현형 결과를 제공하는 것이 중요하다.

급성백혈병의 진단을 위한 유세포검사 결과보고서에는 환자 정보, 검체 정보 및 검사와 관련된 정보, 그리고 결과가 포함되어야 한다. 환자 정보에는 이름, 등록번호, 생년월일, 나이, 성별, 처방한 의사, 임상소견(진단 및 치료력) 및 이전 유세포검사 결과, 다른 검사 결과 등을 포함할 수 있다. 검체 정보에는 검체 번호, 검체 채취일, 검체 접수일, 검체 종류(골수, 말초혈액), 검체의 질(상태, 세포 생존율) 등을 기록하며, 검사 관련 정보에는 검사일, 검사자, 사용

환자성명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
진료과: 혈액종양내과 주치의: OOO  
검체번호: 7654321 검체채취일시: 2020.01.03 9:00 AM  
검체접수일시: 2020.01.03 9:30 AM

거대세포형성: 감소-이상거대세포형성(-)  
림프구: 감소-형태이상(-)  
형질세포: 0.1%  
이상세포: 이분엽된 핵을 가진 모세포를 제외하고 없음  
이형성 (-)

### < 골수검사 보고서>

골수검사번호: BM2020-001  
임상소견(진단 및 치료력): 말초혈액 모세포 관찰  
검체: 말초혈액 (V)/골수흡인천자 (V)/골수생검 (V)  
채취부위: 뒤엉덩뼈능선 (V)/타부위 ( )  
양쪽 ( )/왼쪽 ( )/오른쪽 (V)/해당없음 ( )

### <진단명>

PML-RARA를 동반한 급성골수백혈병, 미세과립변형  
추천>차세대염기서열분석

### <말초혈액도말>

Hb-WBC-PLT-Retic-RDW: 8.2g/dL-12,080/ $\mu$ L-34,000/ $\mu$ L-2.3%-15.6%  
적혈구: 정구성-정염색성-적혈구부종증(+)-변형적혈구증다증(-)  
백혈구: 증가-좌측-모세포(70%)-절대호중구수(1,700/ $\mu$ L)  
혈소판: 감소

### <골수세포 감별>

모세포	70.8%	전적혈모구	1.2%
전골수구	2.2%	호염기적혈모구	2.4%
골수구	5.2%	다염적혈모구	1.2%
후골수구	4.6%	호산성적혈모구	0.6%
대호중구	1.2%	림프구	6.0%
분엽핵호중구	2.4%	단구	1.6%
호산구	0.4%	형질세포	0.1%
호염기구	0.1%	조직구	
골수계:적혈구계 비율	16.7:1		

### <골수흡인소견>

검체적질성: 적절  
적혈구계형성: 감소-이상적혈구조혈(-)  
골수계형성: 증가-좌측 분포-모세포 (70.8%)-이상과립구형성(-)

### <골수생검소견>

적질성: 적절함  
세포충실성: 세포과다 (100%)  
적혈구계형성: 감소  
골수계형성: 증가-좌측분포-모세포 증가  
거대세포형성: 감소-형태이상(-)  
림프구, 형질세포, 이상세포: 이상없음

### <골수응고절편소견>

: 시행하지 않음

### <특수 검사>

세포화학염색: 철염색: 저장도(Grade 3-4/Grade 6), 철적아세포 (-)-환상철적아세포 (-)  
Peroxidase: 양성  
PAS: 음성  
ANAE: 음성  
면역조직염색: MPO+, CD3-, cCD79a-  
면역표현형: CD34+, CD33+, HLA-DR+, CD64+, CD13+, CD64+, cMPO+, CD117+  
세포유전검사: 46,XX,t(15;17)(q22;q12)[19]/46,XX[1], FISH,PML/RARA: Detected [88%]  
분자유전검사: PML/RARA gene rearrangement: Detected

### <이전결과>

없음

### <추가설명>

없음

보고일시: 2020.01.06 3:00 PM

검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.

검사실 주소/전화번호

Fig. 1. Sample bone marrow report for a patient diagnosed with acute myeloid leukemia, PML-RARA according to consensus guidelines.

된 항체 등이 포함될 수 있다. 검사결과에는 모세포의 산란광 (light scatter) 및 면역표현형을 기술한다. 특정 집단에 대비해 모세포가 차지하는 비율, 모세포의 형광분포(음성, 양성, 일부 발현), 정상 조혈 세포와 비교하여 모세포 집단의 형광 강도(어두움, 보통, 밝음, 다양함)를 기술해 준다. 면역표현형 결과에 대한 해석이 필요하며, 비정상 모세포 집단이 검출되지 않은 경우, 정상 세포 집단의 면역표현형 및 특성에 대해 기술한다. 비정상 모세포 분획이 검출된 경우, 면역표현형 및 감별진단을 포함해야 한다. 가능하면 WHO 분류에 근간한 해석을 해 주는 것이 좋으며[1], 관련검사 및 임상정보를 얻을 수 있는 경우에는 구체적인 진단명을 포함할 수 있다. 비교에는 검사의 제한점, 해석에 있어서의 제한점 및 판독 날짜, 판독의, 판독의의 연락처 등을 기입한다.

결과를 기술하는 경우 각 항체별 양성률을 기입하는 것은 어떤 것을 모집단으로 양성률이 기술된 것인지 불분명할 수 있어 권장되지 않고 양성이었거나 음성인 항원을 기술해주는 것이 적절하

다. 예시로 작성한 급성백혈병 진단 시 유세포검사 결과보고서는 Fig. 2, Supplementary Fig. 2와 같다. 미세잔존질환 확인을 위한 유세포검사의 경우, 결과보고서에 포함되어야 할 사항이 조금 상이하하여 Fig. 3, Supplementary Fig. 3에 제시되어 있다.

## 세포유전검사 보고서

세포유전검사 보고서는 염색체검사 결과와 FISH 결과보고서에 필수적으로 포함되어야 할 내용을 바탕으로 작성하였다[6, 7, 14, 15]. 세포유전검사는 검사가 의뢰된 목적을 파악하고, 이에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있도록 보고하는 것이 중요하다.

염색체검사 결과보고서에는 환자인적사항 정보, 염색체가 의뢰된 검체 정보, 염색체 검사방법, 염색체 결과, 염색체 결과 해석, 추천검사, 검사의 제한점 등의 내용이 포함되어야 한다. 염색체 결과는 국제표준명명법(International System for Human Cytogenomic

환자성명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
진료과: 혈액종양내과 주치의: OOO  
검체번호: 7654321 검체채취일시: 2020.01.03 9:00 AM  
검체접수일시: 2020.01.03 9:30 AM

<백혈병/림프종 유세포 면역표현형 검사 결과 보고서>

검사번호: IP-001  
임상소견(진단 및 치료력): 골수에서 모세포 관찰  
검체 종류: 골수 검체의 질: 양호

<결과>

B-림프구성 백혈병에 합당한 면역표현형임.

사용된 항체(CDs)	형광분포	형광강도	사용된 항체(CDs)	형광분포	형광강도
CD2	음성		CD3	음성	
CD5	음성		CD7	음성	
CD10	양성	밝음	CD19	양성	보통
CD20	음성		CD34	양성	보통
CD38	양성	어두움	CD13	음성	
CD33	일부 양성	어두움	CD117	음성	
HLA-DR	양성	밝음	TdT	양성	보통
cytCD3	음성		cytCD22	양성	보통
cytCD79a	양성	보통	Myeloperoxidase	음성	

CD45 어두우며 SSC 낮은 모세포 집단이 전체 세포의 약 80%에서 관찰된다. 모세포는 HLA-DR, CD10, CD38, TdT, 조혈모세포 항원인 CD34, B-림프구성 항원인 CD19, cytCD79a, cytCD22에 양성이며 골수계 항원인 CD33에 일부 양성이다. 다른 골수계 및 T-림프구성 항원은 음성이었다. 상기 결과는 B-림프구성 백혈병에 합당하다.

<이전결과>

없음

보고일시: 2020.01.06 3:00 PM  
검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.  
검사실 주소/전화번호

Fig. 2. Sample leukemia/lymphoma flow cytometric immunophenotyping report for a patient diagnosed with B-lymphoblastic leukemia according to consensus guidelines.

Nomenclature)에 근거하여 염색체 핵형을 표기하여야 한다. 이러한 표기법은 세포유전학을 전공하지 않은 임상가가 의미를 이해하기에 어려우므로 결과 해석부분에서 염색체 이상 결과를 이해하기 쉽게 설명해야 한다. 또한 이러한 염색체 결과가 분자유전학적으로 어떤 의미인지, 진단, 예후판정, 치료방침 결정에 어떤 영향을 미칠 수 있는지도 기술하는 것이 필요하다. 또한 과거 염색체 결과도 현 결과보고서에 같이 포함시켜서 현재의 환자 상태를 분명히 전달할 수 있도록 하는 것이 유용한 보고가 될 수 있다. 추천검사는 염색체 결과를 근거로 하여 표적이 되는 FISH 검사 또는 RT-PCR, DNA 유전자 변이 검사 등을 제시하는 것이 필요하다. 핵형 분석 이미지(karyogram)는 적어도 2개 이상 침투할 것을 추천하는데 1개의 부클론(subclone)마다 1개의 핵형 분석이미지를 추가한다(Fig. 4, Supplementary Fig. 4).

FISH 결과보고서에는 염색체 결과서에 포함되었던 내용과 같이 환자인적사항 정보, FISH가 의뢰된 검체 정보, FISH 검사방법, FISH 결과, FISH 결과 해석, 추천검사, FISH 검사의 제한점 등의 내

환자성명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
진료과: 혈액종양내과 주치의: OOO  
검체번호: 7654321 검체채취일시: 2020.01.03 9:00 AM  
검체접수일시: 2020.01.03 9:30 AM

<미세잔존질환(유세포 검사) 결과 보고서>

검사번호: MRD-001  
임상소견(진단 및 치료력): B 림프구성 백혈병 진단받음  
검체 종류: 골수  
검체의 질: 불량, 용고

<결과>

미세잔존질환 양성, 비정상 미성숙 B-세포 집단이 검출됨

<추가설명>

비정상 미성숙 B-세포는 전체 유핵세포의 0.XXX%를 차지하며 이는 잔존 B-림프모구 백혈병에 합당한 소견임.

비정상 미성숙 B 세포 면역표현형

양성: CD19, CD10, CD34, CD38, CD81, CD66c/CD123, CD45

음성: CD20, CD73

<방법>

사용된 항체: CD81, CD73, CD66c/CD123, CD34, CD19, CD10, CD20, CD38, CD45

전체 분석 event 수: 0,000,000

검출 한계: 0.000%

정량 한계: 0.000%

<이전결과>

2019.12.19. IP-001 B-lymphoblastic leukemia (aberrant CD33+)

보고일시: 2020.01.06 3:00 PM

검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.

검사실 주소/전화번호

Fig. 3. Sample minimal residual disease flow cytometric immunophenotyping report for a patient receiving follow up care for B-lymphoblastic leukemia, according to consensus guidelines.

용이 포함되어야 한다. FISH 검사방법에는 사용한 FISH 탐색자(probe)의 종류(break apart, dual color dual fusion, centromere probe 등)를 기록하고, 상품화된 탐색자를 사용한 경우는 제조회사 이름을 기록할 수 있고, 자가제조한 탐색자를 사용한 경우는 bacterial artificial chromosome (BAC) 이름 등을 기록할 수 있다. 분석한 세포 종류(간기세포 또는 중기세포)와 세포 수도 기록한다. 또한 FISH를 분석한 세포가 배양하지 않은 검체에 포함된 세포인지, 또는 배양 후 검체에 포함된 세포를 대상으로 분석했는지 여부도 기록하는 것이 필요하다. 형질세포종 환자를 대상으로 한 FISH 보고서 방법에는 형질세포 농축 방법으로 CD138 자기구슬(magnetic bead), FICTION (fluorescence immunophenotyping and interphase cytogenetics as a tool for investigation of neoplasia) 등을 사용하였는지 여부를 기술하고, 농축 후 형질세포의 순도(purity)가 얼마였는지도 기록하는 것이 필요하다.

FISH 결과도 염색체 핵형표기법과 마찬가지로 국제표준명방법에 근거하여 표기하여야 한다. 이러한 FISH 결과를 누구나 이해하기 쉽게 설명하고 요약식으로 보고하는 것이 필요하다. 또한 각 검



환자성명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
진료과: 혈액종양내과 주치의: OOO  
검체번호: 7654321 검체채취일시: 2020.01.03 9:00 AM  
검체접수일시: 2020.01.03 9:30 AM

#### <염색체 검사 보고서>

검사번호: CHR-001  
임상소견(진단 및 치료력): R/O 급성백혈병  
검체 종류: 골수 검체의 질: 양호

#### <결과>

핵형: 46,XY,t(15;17)(q24;q22)[16]/46,XY[4]

#### <결과해석>

골수흡인액으로 세포배양후 분석한 20개 중기세포 중 16개는 t(15;17) 염색체 이상이 관찰되었고, 나머지 4개 세포는 정상핵형으로 관찰되었습니다.  
t(15;17) 염색체 이상은 PML-RARA 재배열과 연관성이 있고, 급성전골수구백혈병에서 좋은 예후인자로 보고되어 있습니다.

#### <추천사항>

PML-RARA RT-PCR (qualitative/quantitative)

#### <검사의 제한점>

현미경으로 관찰이 어려운 미세한 결실과 유전자 결함은 본 검사법으로 검출이 어렵습니다. 또한 중앙세포가 존재하더라도 in vitro에서 분열능이 감소되어 있을 경우 정상세포의 핵형만 관찰될 수도 있습니다.

#### <방법>

검체질: 직접 배양방법: 무자극 24시간과 48시간 배양  
염색방법: G-분염법 해상도: 400 밴드 (혈액종양에서는 해상도 측정이 필수요소 아님)  
염색체 분석 세포수: 20 핵형 분석 세포수: 2

#### <과거결과>

없음

보고일시: 2020.01.06 3:00 PM

검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.

검사실 주소/전화번호

Fig. 4. Sample chromosome analysis report for a patient diagnosed with acute myeloid leukemia, *PML-RARA* according to consensus guidelines.

사실에서 설정한 기준치 값도 결과지에 같이 제시하는 것이 환자의 결과 판정을 이해하는데 도움이 될 수 있다. FISH 결과는 “양성” 또는 “음성”으로 표기하는 것 보다는 “비정상” 또는 “정상”으로 표기하는 것이 더 바람직하다. 또한 비정상 결과가 나온 FISH 결과를 근거로 추적관찰 시 유용하게 이용될 수 있는 FISH 탐색자를 추천 검사에 제시하는 것이 필요하다. 또한 FISH 이미지를 첨부할 수 있다(Fig. 5, Supplementary Fig. 5).

## 분자유전검사 보고서

### 1. 직접염기서열 분석에 의한 유전자 돌연변이 결과 보고

유전자 돌연변이 결과 보고 양식에는 검체의 종류, 분석 대상 유전자명, 검사방법, 검사 대상 유전자의 위치 및 염기서열의 미국 국립생물공학정보센터(National Center for Biotechnology Information, NCBI) 참조번호(reference number), 분석된 유전자 이상의 상세 정보, 발견된 유전자 이상의 해석 및 그 의의, 검사방법의 제한

점, 참고문헌 및 보고자명 등을 순차적으로 기술하는 것을 추천한다. 예시로, *CEBPA* 유전자의 직접염기서열 분석법에 의한 돌연변이 분석에 대한 결과 보고안을 그림에 나타내었다(Fig. 6, Supplementary Fig. 6).

### 2. 실시간 정량 PCR 법 결과 보고

실시간 정량 PCR법에 의한 유전자 이상의 정량 분석의 결과 보고 양식에는 검체의 종류, 검사법, 검사에 사용된 시발체 및 탐색자의 종류, 참고치, 결과 보고 방법의 정확한 명칭 및 사용된 계산법, 현재 결과, 해당 환자의 동일 검사에 대한 이전 결과, 보고자명 등을 순차적으로 기술하는 것을 추천하며, 예시로 *BCR-ABL1* 전좌에 대한 정량 PCR 법에 대한 결과 보고안을 그림에 나타내었다(Fig. 7, Supplementary Fig. 7) [16].

### 3. 역전사-다중 PCR 법 결과 보고

급성백혈병의 유전자 분석에 널리 사용되는 역전사-다중 PCR 법인 Hemavision (DNA Technology, Aarhus, Denmark) 결과 보고 양식에는 검체의 종류, 검사법, 선별 및 분할(split-out) 결과, Hemavision 검사로 검출 가능한 유전자 이상의 종류, 검사의 의의 및 제한점 및 보고자명 등을 순차적으로 기술하는 것을 추천하며, 예시를 그림에 나타내었다(Fig. 8, Supplementary Fig. 8) [17].

## 분자유전검사 - 차세대염기서열분석 (next-generation sequencing, NGS) 보고서

NGS 보고서 구성 시 가장 중요한 요소 중 하나는 간결성이다. 보고서는 짧고 간단하며 요점을 한눈에 파악할 수 있도록 구성하여야 한다. 임상적으로 중요한 정보는 보고서의 시작 부분에 위치하는 것이 좋고, 두 번째 페이지 이후의 정보는 주치의에게 전달되지 않을 가능성이 높다는 것을 염두에 두어야 한다. 중요한 정보는 눈에 잘 들어오도록 구성하여야 하며, 가능하다면 그래프, 차트, 표로 정보를 제시함으로써 보고서의 전체적인 명확성을 높일 수 있다(Fig. 9, Supplementary Fig. 9).

### 1. 결과 보고

#### 1) 명명법

검출된 모든 유전자 변이는 HUGO 명명법(<http://www.gene-names.org>), Human Genome Variation Society (HGVS) 명명법(<http://www.hgvs.org>), NCBI 표준 시퀀스(RefSeq, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>), 표준 유전체(Standard genome build version)가 포함되어야 한다[18]. 이외에 일반적으로 잘 알려진 명칭을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어 *TERT* 유전자의 프로모터

환자성명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
진료과: 혈액종양내과 주치의: OOO  
검체번호: 7654321 검체채취일시: 2020.01.03 9:00 AM  
검체접수일시: 2020.01.03 9:30 AM

### <FISH 보고서>

검사번호: FIS-001  
임상소견(진단 및 치료력): R/O 급성백혈병  
검체 종류: 골수 검체의 질: 양호

#### <결과>

8가지 probe를 이용하여 간기세포 FISH를 시행한 결과  
78% 간기세포에서 *KMT2A(MLL)* 재배열 양성으로 관찰되었습니다.

#### <세부결과>

##### 결과 I

Probe	양성세포(%)	판정	결정지
1) BCR-ABL1	0.0% ( 0/200)	Normal	1.5%
2) RUNX1-RUNX1T1	0.0% ( 0/200)	Normal	1.5%
3) PML-RARA	0.0% ( 0/200)	Normal	1.5%
4) CBFβ	0.0% ( 0/200)	Normal	1.5%
5) KMT2A	78.0% (156/200)	Abnormal	1.5%
6) EGR1/D5S721, D5S23	0.0% ( 0/200)	Normal	3.8%
7) D7S486/CEP7	0.5% ( 1/200)	Normal	3.0%
8) TP53/CEP17	1.0% ( 2/200)	Normal	5.0%

#### 결과 II (ISCN 2016 Nomenclature)

nuc ish(ABL1,BCR)x2[200]  
nuc ish(RUNX1T1,RUNX1)x2[200]  
nuc ish(PML,RARA)x2[200]  
nuc ish(CBFβx2)[200]  
nuc ish(KMT2Ax2)(5'KMT2A sep 3'KMT2Ax1)[156/200]  
nuc ish(D5S721/D5S23,EGR1)x2[200]  
nuc ish(D7Z1,D7S486)x2[1/200]  
nuc ish(TP53,D17Z1)x2[2/200]

#### <결과해석>

본 환자는 염색체 11q23에 위치하는 *KMT2A* 유전자 재배열이 양성입니다. *KMT2A* FISH는 breakapart probe로 시행하였으므로 재배열을 일으킨 파트너염색체는 알 수 없습니다. t(9;11)과 연관된 *KMT2A* 재배열을 제외한 나머지 파트너염색체와의 *KMT2A* 재배열은 AML에서 불량한 예후로 보고되어 있습니다.

#### <추천사항>

추적관찰 시 *KMT2A* FISH를 의뢰하여 주십시오.

#### <검사의 제한점>

FISH 결과는 사용한 probe에 해당하는 유전자 재배열 유무에 대한 정보만 제공하는 것이며, 그 외 다른 위치의 유전자 재배열 여부는 알 수 없습니다.

#### <방법>

-검체종류: 골수흡인액  
-분석한 간기세포 수: 200  
-FISH 소식자  
BCR/ABL DC, DF translocation probe  
RUNX1/RUNX1T1 DC, DF translocation probe  
PML/RARA DC, DF translocation probe  
CBFβ dual color, break apart rearrangement probe  
KMT2A dual color, break apart rearrangement probe  
EGR1/D5S721, D5S23 dual color, break apart rearrangement probe  
D7S486/CEP7 dual color, break apart rearrangement probe  
TP53 dual color probe

#### <과거결과>

없음

보고일시: 2020.01.06 3:00 PM

검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.

검사실 주소/전화번호

Fig. 5. Sample FISH report for a patient with *KMT2A* rearrangement according to consensus guidelines.

환자성명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
진료과: 혈액종양내과 주치의: OOO  
검체번호: 7654321 검체채취일시: 2020.01.03 9:00 AM  
검체접수일시: 2020.01.03 9:30 AM

### <유전자 변이 보고서>

임상소견(진단 및 치료력): 급성백혈병 진단  
검체 종류: 골수  
분석 유전자명: *CEBPA*

#### <관찰된 유전적 변이>

염기번호 및 관찰된 염기 변화	아미노산 번호 및 관찰된 아미노산 변화	돌연변이/다형성
c.232_233insGGAA	p.Leu78Argfs*	이전에 알려진 돌연변이
c.928_929insAGA	p.Glu309_Thr310insLys	이전에 알려진 돌연변이

#### <해석>

본 환자의 *CEBPA* 유전자의 coding region의 염기서열을 분석한 결과 232번과 233번 염기 사이에 GGAA 의 삽입이 일어난 돌연변이가 발생되었으며, 이 돌연변이는 78번 아미노산인 Leucine 에서 Arginine 으로 치환되며 조기종결을 이끄는 변화를 유발합니다. 동시에 928번과 929번 염기 사이에 AGA 의 삽입이 일어난 돌연변이가 관찰되었으며, 이 돌연변이는 309번 아미노산인 Glutamate 와 310번 아미노산인 Threonine 사이에 Lysine 이 삽입되는 변화를 유발합니다. 두 돌연변이 모두 기존에 알려져 있는 돌연변이입니다.

#### <추가설명>

CCAAT/enhancer binding protein α (*CEBPA*)는 myeloid계 세포의 proliferation과 differentiation에 중요한 역할을 하며, acute myeloid leukemia (AML) 환자의 약 5~14%에서 *CEBPA* 유전자의 돌연변이가 발견되는 것으로 알려져 있습니다. *CEBPA* 유전자는 N-terminal frameshift mutation과 C-terminal in-frame mutation의 형태로 돌연변이가 흔히 나타나며, AML 환자 중 *NPM1*과 *FLT3-ITD* mutation과 연관된 보고들이 많습니다. 양측성 *CEBPA* 유전자 돌연변이는 AML 환자에서 favorable prognosis와 연관된 것으로 알려져 있습니다. 본 검사는 *CEBPA* 유전자에서 돌연변이가 흔하게 발견되는 것으로 알려진 coding region과 인접한 intron을 direct sequencing 방법으로 검사합니다. 이외 *CEBPA* regulatory region 또는 deep intron의 돌연변이는 검출할 수 없으며, 그 밖에 *CEBPA* 유전자의 deletion/duplication은 검출되지 않을 수 있습니다. 현재 사용중인 direct sequencing 방법은 sensitivity가 약 20%이므로 mutant cell이 적은 양으로 존재할 경우 detection 이 되지 않아 위음성 소견을 보일 수 있습니다.

#### <참고문헌>

##### <방법>

중합효소연쇄반응 및 직접염기서열분석법  
유전자 위치: *CEBPA* (CCAAT/enhancer binding protein, alpha) on chromosome 19q13.1  
검사부위: *CEBPA* coding region  
접근번호: NM\_004364.3 (GRCh37/hg19)

보고일시: 2020.01.06 3:00 PM

검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.

검사실 주소/전화번호

Fig. 6. Sample gene mutation test report for a patient with *CEBPA* mutation according to consensus guidelines.

부위 변이의 경우, c.1-124C>T (HGVS 명명법)로 표기하고 괄호 안에 일반적으로 알려진 명칭(*TERT* C228T)을 같이 보고하는 것이 의미 전달에 도움이 될 수 있다.

## 2) 변이의 분류

검출된 모든 유전적 변이는 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/분자병리학회(Association for Molecular Pathology, AMP) 지침에 따라 Tier I, 임상적 의의가 강한 변이(strong clinical significance); Tier II, 임상적 의의가 있을 수 있는 변이(potential clinical significance), Tier III, 임상적 의의가 불분명한 변이(unknown clinical significance), Tier IV, 양성 혹은

환자성명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
진료과: 혈액종양내과 주치의: OOO  
검체번호: 7654321 검체채취일시: 2020.01.03 9:00 AM  
검체접수일시: 2020.01.03 9:30 AM

#### < BCR-ABL1 실시량 정량 PCR 보고서>

임상소견(진단 및 치료력): 급성백혈병 진단  
검체 종류: 골수

<결과>	
BCR-ABL1 정량값(Copy 수)	6.39 X 10 <sup>4</sup>
ABL1 정량값 (Copy 수)	1.35 X 10 <sup>5</sup>
Major BCR-ABL1 정량값 (IS-NCN)	24.981600
보정된 copy 수 (NCN) 계산법 = (BCR-ABL1 copy 수/ABL copy 수) * 100	
IS-NCN 계산법 = NCN × IS-CAL 값 / NCNcal	

<참고지>  
음성

<방법>  
(1) 검체로부터 RNA 추출 및 역전사.  
(2) BCR/ABL1 mRNA 특이 부위 및 ABL1 유전자 부위와 일치하는 시발체를 이용한 중합효소연쇄 반응  
(3) BCR/ABL1 mRNA 특이 부위 및 ABL1 유전자 부위와 일치하는 시발체 및 FAM-TAMRA 내인성 이중염색 조사체를 이용하여 중합효소연쇄반응에 의해 증폭된 cDNA 와의 교잡 및 중합효소연쇄 반응 산물의 분해  
이 검사법은 Branford S et al: Blood 2008;112:3330-3338 논문에서 개발되었고 해당 논문에 의해 그 성능이 검증되었음.

<이전 결과>		
검사일	검체종류	결과
2019-12-09	골수천자액	IS-NCN: 5.492483
2019-09-06	골수천자액	IS-NCN: 0.036618

보고일시: 2020.01.06 3:00 PM  
검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.  
검사실 주소/전화번호

Fig. 7. Sample BCR-ABL1 real-time quantitative PCR test report for a patient according to consensus guidelines.

양성 가능성이 높은 변이(benign or likely benign)의 4 Tier 시스템으로 분류하여 보고한다[19]. 변이는 임상적으로 중요한 내림차순으로 보고되어야 한다. 보고서에 Tier IV, 양성 혹은 양성 가능성이 높은 변이는 포함하지 않는 것이 좋다(Table 1).

## 2. 결과의 보고 및 해석

변이는 표의 형태로 보고하는 것이 좋으며, 변이의 분류, 유전자명, 표준 시퀀스, 뉴클레오타이드 변이, 아미노산 변이, 대립유전자 빈도(variant allele frequency, VAF)를 포함하며(Table 2), 이에 추가로 깊이(depth), 정상인 빈도 등을 보고할 수 있다. 주치의의 의사결정에 도움을 주기 위해 발견된 유전자 변이에 대한 임상적, 병리학적 맥락에서 해석적 의견을 제공하는 것이 유용하다. Tier I 과 Tier II의 변이에 대해서는 해석적 의견을 제시하는 것이 좋으며, Tier III에 대한 상세한 해석은 보고서의 간결성과 균형 있게 이루어져야 한다. 해석적 의견은 특정 암에 대한 변이의 빈도, 기능의 영향, 진단 및 예후와의 관련성을 포함할 수 있다.

환자성명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
진료과: 혈액종양내과 주치의: OOO  
검체번호: 7654321 검체채취일시: 2020.01.03 9:00 AM  
검체접수일시: 2020.01.03 9:30 AM

#### <Hemavision (Multiplex nested RT-PCR)>

임상소견(진단 및 치료력): 급성백혈병 진단  
검체 종류: 골수

<결과>	
선별 중합효소연쇄반응 결과	양성
확진 중합효소연쇄반응 결과	PML-RARA 검출
본 환자에서 백혈병과 관련된 염색체 재배열 이상 중 PML-RARA 유전자 재배열이 검출되었습니다.	

Gene Rearrangement	Approved symbol* (Previous symbol)	Result
t(9;22)(q34.1;q11.2)	BCR/ABL1	-
t(15;17)(q24.1;q21.2)	PML/RARA	Detected
t(8;21)(q22;q22.1)	RUNX1/RUNX1T1 (AML1/ETO)	-
t(12;21)(p13.2;q22.1)	ETV6/RUNX1 (TEL/AML1)	-
inv(16)(p13.1;q22)	CBFB/MYH11	-
t(1;19)(q23;p13.3)	TCF3/PBX1 (E2A/PBX1)	-
t(6;9)(p23;p34.1)	DEK/NUP214	-
t(9;12)(q34.1;p13.2)	ETV6/ABL1 (TEL/ABL1)	-
t(5;12)(q32;p13.2)	ETV6/PDGFRB (TEL/PDGFRB)	-
t(16;21)(p11.2;q22.2)	FUS/ERG	-
t(11;22)(p11.2;q22.2)	KMT2A (MLL) rearranged**	-
t(12;22)(p13.2;q12.1)	MIN1/ETV6 (MIN1/TEL)	-
t(3;5)(q25.3;q35.1)	NPM1/MLF1	-
t(3;17)(q35.1;q21.2)	NPM1/RARA	-
t(3;21)(q26.2;q22.1)	RUNX1/MECOM (AML1/EAP/MDS/EVI2)	-
t(9;9)(q34.1;q34.1)	SET/NUP214	-
TAL1 (1p32) deletion	STIL/TAL1 (STIL/TAL1)	-
t(17;19)(q22;p13.3)	TCF3/HLF	-
t(11;17)(q23.2;q21.2)	ZBTB16/RARA (PLZF/RARA)	-

\*The official gene symbol approved by the HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee).

\*\*KMT2A/AFDN, KMT2A/AFI1, KMT2A/ELL, KMT2A/MLLT1, KMT2A/MLLT3, KMT2A/EPS15, KMT2A/FOXO4, KMT2A/MLLT6, KMT2A/MLLT10, KMT2A/MLLT11.

#### <추가설명>

Hemavision Leukemia multiplex PCR 검사는 백혈병과 연관된 염색체 재배열을 Multiplex nested-PCR방법을 이용하여 28종의 유전자 이상에 대해 한꺼번에 검사함으로써 핵형분석으로 놓칠 수 있는 많은 염색체의 전위 및 재배열을 정확하게 진단할 수 있습니다.

#### <방법>

- (1) 검체로부터 RNA 추출
- (2) cDNA 합성 및 선별 중합효소연쇄반응 시행
- (3) 양성인 경우 확진 중합효소연쇄반응 시행
- (4) 전기 영동

보고일시: 2020.01.06 3:00 PM  
검사자/보고의: OOO M.T./OOO M.D.  
검사실 주소/전화번호

Fig. 8. Sample Hemavision, multiplex nested RT-PCR test report for a patient according to consensus guidelines.

## 3. 방법 및 한계점

방법론적 세부 사항 및 검사의 한계점에 대해 보고서 하단에 제시하여야 하며, 검사방법 및 성능, 특히 커버리지 누락 부위(coverage gaps), 검출 한계(limit of detection), 최소 깊이(minimal coverage depth) 등을 포함한다(Table 3). 보고서에는 실제로 검사한 대상에 대한 세부 사항이 포함되어야 한다. 모든 유전자의 전체 염기 서열을 분석하지 않는다면, 검사한 유전자의 특정 위치를 포함하여야 한다. 시퀀싱 플랫폼, 데이터 분석 파이프라인, 참조 유전체 버전, 변이를 필터링하고 우선 순위를 지정하는 데 사용하는 시스템 및 논리도 포함되어야 한다. 또한 깊은 인트론 부위(deep intron)나 유전자 복제수 변이(copy number variants)와 같은 구조적 이상(structural variant) 등 시퀀싱 방법에 의해 검출하지 못할 가

원저자명: OOO 등록번호: 1234567 성별/나이/생년월일: 여/70/1950.01.01  
 진료과: 혈액종양내과 주저자: OOO  
 강제복합일: 7654321 강제복합일: 2020.03.03 9:00 AM  
 강제복합수일: 2020.01.03 9:30 AM

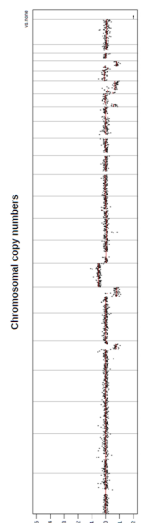
< MYELOID PANEL REPORT >

임상소견진단 및 치료법: 급성백혈병 진단  
 검사종류: 골수

ASCO/AMP Classification (somatic)	Gene	Accession	Nucleotide	Amino acid	VAF
Tier 1	TP53	NM_000546.5	c.742C>T	p.Arg248Trp	76.1

Abbreviations: VAF (variant allele frequency).

그림



결과에서 의 임상적 의의

TP53 mutation은 AML에서 complex karyotype: chromosome 8 gain과의 연관성이 보고되어 있으며, 짧은 생존기간과 연관된 poor outcome 예측인자로 알려져 있습니다(Blood 2014, 124:2379, Blood Cancer Journal (2015) 5, e331). Chromosome copy number 분석상 complex karyotype이 관찰됩니다.

Fig. 9. Sample next-generation sequencing test report for a patient according to consensus guidelines.

Table 1. ASCO/AMP 지침의 단계(tier) 체계

분류	의미
Tier 1	임상적 의의가 강한 변이 (Strong clinical significance)
Tier 2	임상적 의의가 있을 수 있는 변이(Potential clinical significance)
Tier 3	임상적 의의가 불분명한 변이(Unknown clinical significance)
Tier 4	양성 혹은 양성 가능성이 높은 변이(Benign or likely benign)

Abbreviation: ASCO/AMP, American Society of Clinical Oncology/ Association for Molecular Pathology.

검사 정보 및 제한점

원자, 전체에서 유전체 DNA를 추출하여 candidate 유전자들 표적으로 하는 맞춤형 패널을 사용하여 분석대상을 포괄하고 라이브러리를 제작하였다. NextSeq 550Dx 시스템 (Illumina)으로 대규모 병렬 염기서열분석을 수행하였다. 정량 및 염기서열분석은 맞춤형 분석 파이프라인을 통하여 수행되었다. GRCh37 (hg19)가 참조 및 변이추출을 위한 표준참조기서열로 사용되었다. 분석과 변이 평가를 위한 데이터베이스는 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), ClinVar, COSMIC, My Cancer Genome, OncoPrint, dbSNP Human Gene Mutation Database (HGMD), 1000 Genome, Exome Aggregation Consortium (ExAC), Exome Sequencing Project (ESP), Korean Reference Genome Database (KRGDB)를 사용하였다. 모든 변이는 ACMG 가이드라인에 따라 분류하여 benign/likely benign은 제외하였다. 변이는 Association for Molecular Pathology (AMP), American Society of Clinical Oncology (ASCO), College of American Pathologists (CAP)에서 제안한 표준인과 지침에 따른 임진단. 예후평가, 치료에 대한 임상적 중요성의 정도에 근거하여 4개의 단계로 분류된다. Tier I, 임상적 유의성이 강한 변이; Tier II, 임상적 유의미한 변이; Tier III, 임상적으로 알려진 것이 없는 변이; and Tier IV, 양성 또는 양성으로 간주되는 변이).

검사 유전자

ABCB1, ABCB7, ABCG2, ABCG5, ABCG8, ABL1, ABL2, ACD, ACTB, ACTN1, ADA, ADAMTS13, AIRE, AK1, AK2, AKT2, ALAS2, ALDOA, AMN, ANK1, ANKRD26, AP3B1, ARID1A, ARPC1B, ASXL1, ATG2B, ATM, ATR, ATRX, AXIN1, BCL11B, BCL2, BCL6, BCR, BCR11, BHLHE41, BRCA1, BRCA2, BRCA3, BRCA4, BRCA5, BRCA6, BRCA7, BRCA8, BRCA9, BRCA10, BRCA11, BRCA12, BRCA13, BRCA14, BRCA15, BRCA16, BRCA17, BRCA18, BRCA19, BRCA20, BRCA21, BRCA22, BRCA23, BRCA24, BRCA25, BRCA26, BRCA27, BRCA28, BRCA29, BRCA30, BRCA31, BRCA32, BRCA33, BRCA34, BRCA35, BRCA36, BRCA37, BRCA38, BRCA39, BRCA40, BRCA41, BRCA42, BRCA43, BRCA44, BRCA45, BRCA46, BRCA47, BRCA48, BRCA49, BRCA50, BRCA51, BRCA52, BRCA53, BRCA54, BRCA55, BRCA56, BRCA57, BRCA58, BRCA59, BRCA60, BRCA61, BRCA62, BRCA63, BRCA64, BRCA65, BRCA66, BRCA67, BRCA68, BRCA69, BRCA70, BRCA71, BRCA72, BRCA73, BRCA74, BRCA75, BRCA76, BRCA77, BRCA78, BRCA79, BRCA80, BRCA81, BRCA82, BRCA83, BRCA84, BRCA85, BRCA86, BRCA87, BRCA88, BRCA89, BRCA90, BRCA91, BRCA92, BRCA93, BRCA94, BRCA95, BRCA96, BRCA97, BRCA98, BRCA99, BRCA100, BRCA101, BRCA102, BRCA103, BRCA104, BRCA105, BRCA106, BRCA107, BRCA108, BRCA109, BRCA110, BRCA111, BRCA112, BRCA113, BRCA114, BRCA115, BRCA116, BRCA117, BRCA118, BRCA119, BRCA120, BRCA121, BRCA122, BRCA123, BRCA124, BRCA125, BRCA126, BRCA127, BRCA128, BRCA129, BRCA130, BRCA131, BRCA132, BRCA133, BRCA134, BRCA135, BRCA136, BRCA137, BRCA138, BRCA139, BRCA140, BRCA141, BRCA142, BRCA143, BRCA144, BRCA145, BRCA146, BRCA147, BRCA148, BRCA149, BRCA150, BRCA151, BRCA152, BRCA153, BRCA154, BRCA155, BRCA156, BRCA157, BRCA158, BRCA159, BRCA160, BRCA161, BRCA162, BRCA163, BRCA164, BRCA165, BRCA166, BRCA167, BRCA168, BRCA169, BRCA170, BRCA171, BRCA172, BRCA173, BRCA174, BRCA175, BRCA176, BRCA177, BRCA178, BRCA179, BRCA180, BRCA181, BRCA182, BRCA183, BRCA184, BRCA185, BRCA186, BRCA187, BRCA188, BRCA189, BRCA190, BRCA191, BRCA192, BRCA193, BRCA194, BRCA195, BRCA196, BRCA197, BRCA198, BRCA199, BRCA200, BRCA201, BRCA202, BRCA203, BRCA204, BRCA205, BRCA206, BRCA207, BRCA208, BRCA209, BRCA210, BRCA211, BRCA212, BRCA213, BRCA214, BRCA215, BRCA216, BRCA217, BRCA218, BRCA219, BRCA220, BRCA221, BRCA222, BRCA223, BRCA224, BRCA225, BRCA226, BRCA227, BRCA228, BRCA229, BRCA230, BRCA231, BRCA232, BRCA233, BRCA234, BRCA235, BRCA236, BRCA237, BRCA238, BRCA239, BRCA240, BRCA241, BRCA242, BRCA243, BRCA244, BRCA245, BRCA246, BRCA247, BRCA248, BRCA249, BRCA250, BRCA251, BRCA252, BRCA253, BRCA254, BRCA255, BRCA256, BRCA257, BRCA258, BRCA259, BRCA260, BRCA261, BRCA262, BRCA263, BRCA264, BRCA265, BRCA266, BRCA267, BRCA268, BRCA269, BRCA270, BRCA271, BRCA272, BRCA273, BRCA274, BRCA275, BRCA276, BRCA277, BRCA278, BRCA279, BRCA280, BRCA281, BRCA282, BRCA283, BRCA284, BRCA285, BRCA286, BRCA287, BRCA288, BRCA289, BRCA290, BRCA291, BRCA292, BRCA293, BRCA294, BRCA295, BRCA296, BRCA297, BRCA298, BRCA299, BRCA300, BRCA301, BRCA302, BRCA303, BRCA304, BRCA305, BRCA306, BRCA307, BRCA308, BRCA309, BRCA310, BRCA311, BRCA312, BRCA313, BRCA314, BRCA315, BRCA316, BRCA317, BRCA318, BRCA319, BRCA320, BRCA321, BRCA322, BRCA323, BRCA324, BRCA325, BRCA326, BRCA327, BRCA328, BRCA329, BRCA330, BRCA331, BRCA332, BRCA333, BRCA334, BRCA335, BRCA336, BRCA337, BRCA338, BRCA339, BRCA340, BRCA341, BRCA342, BRCA343, BRCA344, BRCA345, BRCA346, BRCA347, BRCA348, BRCA349, BRCA350, BRCA351, BRCA352, BRCA353, BRCA354, BRCA355, BRCA356, BRCA357, BRCA358, BRCA359, BRCA360, BRCA361, BRCA362, BRCA363, BRCA364, BRCA365, BRCA366, BRCA367, BRCA368, BRCA369, BRCA370, BRCA371, BRCA372, BRCA373, BRCA374, BRCA375, BRCA376, BRCA377, BRCA378, BRCA379, BRCA380, BRCA381, BRCA382, BRCA383, BRCA384, BRCA385, BRCA386, BRCA387, BRCA388, BRCA389, BRCA390, BRCA391, BRCA392, BRCA393, BRCA394, BRCA395, BRCA396, BRCA397, BRCA398, BRCA399, BRCA400, BRCA401, BRCA402, BRCA403, BRCA404, BRCA405, BRCA406, BRCA407, BRCA408, BRCA409, BRCA410, BRCA411, BRCA412, BRCA413, BRCA414, BRCA415, BRCA416, BRCA417, BRCA418, BRCA419, BRCA420, BRCA421, BRCA422, BRCA423, BRCA424, BRCA425, BRCA426, BRCA427, BRCA428, BRCA429, BRCA430, BRCA431, BRCA432, BRCA433, BRCA434, BRCA435, BRCA436, BRCA437, BRCA438, BRCA439, BRCA440, BRCA441, BRCA442, BRCA443, BRCA444, BRCA445, BRCA446, BRCA447, BRCA448, BRCA449, BRCA450, BRCA451, BRCA452, BRCA453, BRCA454, BRCA455, BRCA456, BRCA457, BRCA458, BRCA459, BRCA460, BRCA461, BRCA462, BRCA463, BRCA464, BRCA465, BRCA466, BRCA467, BRCA468, BRCA469, BRCA470, BRCA471, BRCA472, BRCA473, BRCA474, BRCA475, BRCA476, BRCA477, BRCA478, BRCA479, BRCA480, BRCA481, BRCA482, BRCA483, BRCA484, BRCA485, BRCA486, BRCA487, BRCA488, BRCA489, BRCA490, BRCA491, BRCA492, BRCA493, BRCA494, BRCA495, BRCA496, BRCA497, BRCA498, BRCA499, BRCA500, BRCA501, BRCA502, BRCA503, BRCA504, BRCA505, BRCA506, BRCA507, BRCA508, BRCA509, BRCA510, BRCA511, BRCA512, BRCA513, BRCA514, BRCA515, BRCA516, BRCA517, BRCA518, BRCA519, BRCA520, BRCA521, BRCA522, BRCA523, BRCA524, BRCA525, BRCA526, BRCA527, BRCA528, BRCA529, BRCA530, BRCA531, BRCA532, BRCA533, BRCA534, BRCA535, BRCA536, BRCA537, BRCA538, BRCA539, BRCA540, BRCA541, BRCA542, BRCA543, BRCA544, BRCA545, BRCA546, BRCA547, BRCA548, BRCA549, BRCA550, BRCA551, BRCA552, BRCA553, BRCA554, BRCA555, BRCA556, BRCA557, BRCA558, BRCA559, BRCA560, BRCA561, BRCA562, BRCA563, BRCA564, BRCA565, BRCA566, BRCA567, BRCA568, BRCA569, BRCA570, BRCA571, BRCA572, BRCA573, BRCA574, BRCA575, BRCA576, BRCA577, BRCA578, BRCA579, BRCA580, BRCA581, BRCA582, BRCA583, BRCA584, BRCA585, BRCA586, BRCA587, BRCA588, BRCA589, BRCA590, BRCA591, BRCA592, BRCA593, BRCA594, BRCA595, BRCA596, BRCA597, BRCA598, BRCA599, BRCA600, BRCA601, BRCA602, BRCA603, BRCA604, BRCA605, BRCA606, BRCA607, BRCA608, BRCA609, BRCA610, BRCA611, BRCA612, BRCA613, BRCA614, BRCA615, BRCA616, BRCA617, BRCA618, BRCA619, BRCA620, BRCA621, BRCA622, BRCA623, BRCA624, BRCA625, BRCA626, BRCA627, BRCA628, BRCA629, BRCA630, BRCA631, BRCA632, BRCA633, BRCA634, BRCA635, BRCA636, BRCA637, BRCA638, BRCA639, BRCA640, BRCA641, BRCA642, BRCA643, BRCA644, BRCA645, BRCA646, BRCA647, BRCA648, BRCA649, BRCA650, BRCA651, BRCA652, BRCA653, BRCA654, BRCA655, BRCA656, BRCA657, BRCA658, BRCA659, BRCA660, BRCA661, BRCA662, BRCA663, BRCA664, BRCA665, BRCA666, BRCA667, BRCA668, BRCA669, BRCA670, BRCA671, BRCA672, BRCA673, BRCA674, BRCA675, BRCA676, BRCA677, BRCA678, BRCA679, BRCA680, BRCA681, BRCA682, BRCA683, BRCA684, BRCA685, BRCA686, BRCA687, BRCA688, BRCA689, BRCA690, BRCA691, BRCA692, BRCA693, BRCA694, BRCA695, BRCA696, BRCA697, BRCA698, BRCA699, BRCA700, BRCA701, BRCA702, BRCA703, BRCA704, BRCA705, BRCA706, BRCA707, BRCA708, BRCA709, BRCA710, BRCA711, BRCA712, BRCA713, BRCA714, BRCA715, BRCA716, BRCA717, BRCA718, BRCA719, BRCA720, BRCA721, BRCA722, BRCA723, BRCA724, BRCA725, BRCA726, BRCA727, BRCA728, BRCA729, BRCA730, BRCA731, BRCA732, BRCA733, BRCA734, BRCA735, BRCA736, BRCA737, BRCA738, BRCA739, BRCA740, BRCA741, BRCA742, BRCA743, BRCA744, BRCA745, BRCA746, BRCA747, BRCA748, BRCA749, BRCA750, BRCA751, BRCA752, BRCA753, BRCA754, BRCA755, BRCA756, BRCA757, BRCA758, BRCA759, BRCA760, BRCA761, BRCA762, BRCA763, BRCA764, BRCA765, BRCA766, BRCA767, BRCA768, BRCA769, BRCA770, BRCA771, BRCA772, BRCA773, BRCA774, BRCA775, BRCA776, BRCA777, BRCA778, BRCA779, BRCA780, BRCA781, BRCA782, BRCA783, BRCA784, BRCA785, BRCA786, BRCA787, BRCA788, BRCA789, BRCA790, BRCA791, BRCA792, BRCA793, BRCA794, BRCA795, BRCA796, BRCA797, BRCA798, BRCA799, BRCA800, BRCA801, BRCA802, BRCA803, BRCA804, BRCA805, BRCA806, BRCA807, BRCA808, BRCA809, BRCA810, BRCA811, BRCA812, BRCA813, BRCA814, BRCA815, BRCA816, BRCA817, BRCA818, BRCA819, BRCA820, BRCA821, BRCA822, BRCA823, BRCA824, BRCA825, BRCA826, BRCA827, BRCA828, BRCA829, BRCA830, BRCA831, BRCA832, BRCA833, BRCA834, BRCA835, BRCA836, BRCA837, BRCA838, BRCA839, BRCA840, BRCA841, BRCA842, BRCA843, BRCA844, BRCA845, BRCA846, BRCA847, BRCA848, BRCA849, BRCA850, BRCA851, BRCA852, BRCA853, BRCA854, BRCA855, BRCA856, BRCA857, BRCA858, BRCA859, BRCA860, BRCA861, BRCA862, BRCA863, BRCA864, BRCA865, BRCA866, BRCA867, BRCA868, BRCA869, BRCA870, BRCA871, BRCA872, BRCA873, BRCA874, BRCA875, BRCA876, BRCA877, BRCA878, BRCA879, BRCA880, BRCA881, BRCA882, BRCA883, BRCA884, BRCA885, BRCA886, BRCA887, BRCA888, BRCA889, BRCA890, BRCA891, BRCA892, BRCA893, BRCA894, BRCA895, BRCA896, BRCA897, BRCA898, BRCA899, BRCA900, BRCA901, BRCA902, BRCA903, BRCA904, BRCA905, BRCA906, BRCA907, BRCA908, BRCA909, BRCA910, BRCA911, BRCA912, BRCA913, BRCA914, BRCA915, BRCA916, BRCA917, BRCA918, BRCA919, BRCA920, BRCA921, BRCA922, BRCA923, BRCA924, BRCA925, BRCA926, BRCA927, BRCA928, BRCA929, BRCA930, BRCA931, BRCA932, BRCA933, BRCA934, BRCA935, BRCA936, BRCA937, BRCA938, BRCA939, BRCA940, BRCA941, BRCA942, BRCA943, BRCA944, BRCA945, BRCA946, BRCA947, BRCA948, BRCA949, BRCA950, BRCA951, BRCA952, BRCA953, BRCA954, BRCA955, BRCA956, BRCA957, BRCA958, BRCA959, BRCA960, BRCA961, BRCA962, BRCA963, BRCA964, BRCA965, BRCA966, BRCA967, BRCA968, BRCA969, BRCA970, BRCA971, BRCA972, BRCA973, BRCA974, BRCA975, BRCA976, BRCA977, BRCA978, BRCA979, BRCA980, BRCA981, BRCA982, BRCA983, BRCA984, BRCA985, BRCA986, BRCA987, BRCA988, BRCA989, BRCA990, BRCA991, BRCA992, BRCA993, BRCA994, BRCA995, BRCA996, BRCA997, BRCA998, BRCA999, BRCA1000, BRCA1001, BRCA1002, BRCA1003, BRCA1004, BRCA1005, BRCA1006, BRCA1007, BRCA1008, BRCA1009, BRCA1010, BRCA1011, BRCA1012, BRCA1013, BRCA1014, BRCA1015, BRCA1016, BRCA1017, BRCA1018, BRCA1019, BRCA1020, BRCA1021, BRCA1022, BRCA1023, BRCA1024, BRCA1025, BRCA1026, BRCA1027, BRCA1028, BRCA1029, BRCA1030, BRCA1031, BRCA1032, BRCA1033, BRCA1034, BRCA1035, BRCA1036, BRCA1037, BRCA1038, BRCA1039, BRCA1040, BRCA1041, BRCA1042, BRCA1043, BRCA1044, BRCA1045, BRCA1046, BRCA1047, BRCA1048, BRCA1049, BRCA1050, BRCA1051, BRCA1052, BRCA1053, BRCA1054, BRCA1055, BRCA1056, BRCA1057, BRCA1058, BRCA1059, BRCA1060, BRCA1061, BRCA1062, BRCA1063, BRCA1064, BRCA1065, BRCA1066, BRCA1067, BRCA1068, BRCA1069, BRCA1070, BRCA1071, BRCA1072, BRCA1073, BRCA1074, BRCA1075, BRCA1076, BRCA1077, BRCA1078, BRCA1079, BRCA1080, BRCA1081, BRCA1082, BRCA1083, BRCA1084, BRCA1085, BRCA1086, BRCA1087, BRCA1088, BRCA1089, BRCA1090, BRCA1091, BRCA1092, BRCA1093, BRCA1094, BRCA1095, BRCA1096, BRCA1097, BRCA1098, BRCA1099, BRCA1100, BRCA1101, BRCA1102, BRCA1103, BRCA1104, BRCA1105, BRCA1106, BRCA1107, BRCA1108, BRCA1109, BRCA1110, BRCA1111, BRCA1112, BRCA1113, BRCA1114, BRCA1115, BRCA1116, BRCA1117, BRCA1118, BRCA1119, BRCA1120, BRCA1121, BRCA1122, BRCA1123, BRCA1124, BRCA1125, BRCA1126, BRCA1127, BRCA1128, BRCA1129, BRCA1130, BRCA1131, BRCA1132, BRCA1133, BRCA1134, BRCA1135, BRCA1136, BRCA1137, BRCA1138, BRCA1139, BRCA1140, BRCA1141, BRCA1142, BRCA1143, BRCA1144, BRCA1145, BRCA1146, BRCA1147, BRCA1148, BRCA1149, BRCA1150, BRCA1151, BRCA1152, BRCA1153, BRCA1154, BRCA1155, BRCA1156, BRCA1157, BRCA1158, BRCA1159, BRCA1160, BRCA1161, BRCA1162, BRCA1163, BRCA1164, BRCA1165, BRCA1166, BRCA1167, BRCA1168, BRCA1169, BRCA1170, BRCA1171, BRCA1172, BRCA1173, BRCA1174, BRCA1175, BRCA1176, BRCA1177, BRCA1178, BRCA1179, BRCA1180, BRCA1181, BRCA1182, BRCA1183, BRCA1184, BRCA1185, BRCA1186, BRCA1187, BRCA1188, BRCA1189, BRCA1190, BRCA1191, BRCA1192, BRCA1193, BRCA1194, BRCA1195, BRCA1196, BRCA1197, BRCA1198, BRCA1199, BRCA1200, BRCA1201, BRCA1202, BRCA1203, BRCA1204, BRCA1205, BRCA1206, BRCA1207, BRCA1208, BRCA1209, BRCA1210, BRCA1211, BRCA1212, BRCA1213, BRCA1214, BRCA1215, BRCA1216, BRCA1217, BRCA1218, BRCA1219, BRCA1220, BRCA1221, BRCA1222, BRCA1223, BRCA1224, BRCA1225, BRCA1226, BRCA1227, BRCA1228, BRCA1229, BRCA1230, BRCA1231, BRCA1232, BRCA1233, BRCA1234, BRCA1235, BRCA1236, BRCA1237, BRCA1238, BRCA1239, BRCA1240, BRCA1241, BRCA1242, BRCA1243, BRCA1244, BRCA1245, BRCA1246, BRCA1247, BRCA1248, BRCA1249, BRCA1250, BRCA1251, BRCA1252, BRCA1253, BRCA1254, BRCA1255, BRCA1256, BRCA1257, BRCA1258, BRCA1259, BRCA1260, BRCA1261, BRCA1262, BRCA1263, BRCA1264, BRCA1265, BRCA1266, BRCA1267, BRCA1268, BRCA1269, BRCA1270, BRCA1271, BRCA1272, BRCA1273, BRCA1274, BRCA1275, BRCA1276, BRCA1277, BRCA1278, BRCA1279, BRCA1280, BRCA1281, BRCA1282, BRCA1283, BRCA1284, BRCA1285, BRCA1286, BRCA1287, BRCA1288, BRCA1289, BRCA1290, BRCA1291, BRCA1292, BRCA1293, BRCA1294, BRCA1295, BRCA1296, BRCA1297, BRCA1298, BRCA1299, BRCA1300, BRCA1301, BRCA1302, BRCA1303, BRCA1304, BRCA1305, BRCA1306, BRCA1307, BRCA1308, BRCA1309, BRCA1310, BRCA1311, BRCA1312, BRCA1313, BRCA1314, BRCA1315, BRCA1316, BRCA1317, BRCA1318, BRCA1319, BRCA1320, BRCA1321, BRCA1322, BRCA1323, BRCA1324, BRCA1325, BRCA1326, BRCA1327, BRCA1328, BRCA1329, BRCA1330, BRCA1331, BRCA1332, BRCA1333, BRCA1334, BRCA1335, BRCA1336, BRCA1337, BRCA1338, BRCA1339, BRCA1340, BRCA1341, BRCA1342, BRCA1343, BRCA1344, BRCA1345, BRCA1346, BRCA1347, BRCA1348, BRCA1349, BRCA1350, BRCA1351, BRCA1352, BRCA1353, BRCA1354, BRCA1355, BRCA1356, BRCA1357, BRCA1358, BRCA1359, BRCA1360, BRCA1361, BRCA1362, BRCA1363, BRCA1364, BRCA1365, BRCA1366, BRCA1367, BRCA1368, BRCA1369, BRCA1370, BRCA1371, BRCA1372, BRCA1373, BRCA1374, BRCA1375, BRCA1376, BRCA1377, BRCA1378, BRCA1379, BRCA1380, BRCA1381, BRCA1382, BRCA1383, BRCA1384, BRCA1385, BRCA1386, BRCA1387, BRCA1388, BRCA1389, BRCA1390, BRCA1391, BRCA1392, BRCA1393, BRCA1394, BRCA1395, BRCA1396, BRCA1397, BRCA1398, BRCA1399, BRCA1400, BRCA1401, BRCA1402, BRCA1403, BRCA1404, BRCA1405, BRCA1406, BRCA1407, BRCA1408, BRCA1409, BRCA1410, BRCA1411, BRCA1412, BRCA1413, BRCA1414, BRCA1415, BRCA1416, BRCA1417, BRCA1418, BRCA1419, BRCA1420, BRCA1421, BRCA1422, BRCA1423, BRCA1424, BRCA1425, BRCA1426, BRCA1427, BRCA1428, BRCA1429, BRCA1430, BRCA1431, BRCA1432, BRCA1433, BRCA1434, BRCA1435, BRCA1436, BRCA1437, BRCA1438, BRCA1439, BRCA1440, BRCA1441, BRCA1442, BRCA1443, BRCA1444, BRCA1445, BRCA1446, BRCA1447, BRCA1448, BRCA1449, BRCA1450, BRCA1451, BRCA1452, BRCA1453, BRCA1454, BRCA1455, BRCA1456, BRCA1457, BRCA1458, BRCA1459, BRCA1460, BRCA1461, BRCA1462, BRCA1463, BRCA1464, BRCA1465, BRCA1466, BRCA1467, BRCA1468, BRCA1469, BRCA1470, BRCA1471, BRCA1472, BRCA1473, BRCA1474, BRCA1475, BRCA1476, BRCA1477, BRCA1478, BRCA1479, BRCA1480, BRCA1481, BRCA1482, BRCA1483, BRCA1484, BRCA1485, BRCA1486, BRCA1487, BRCA1488, BRCA1489, BRCA1490, BRCA1491, BRCA1492, BRCA1493, BRCA1494, BRCA1495, BRCA1496, BRCA1497, BRCA1498, BRCA1499, BRCA1500, BRCA1501, BRCA1502, BRCA1503, BRCA1504, BRCA1505, BRCA1506, BRCA1507, BRCA1508, BRCA1509, BRCA1510, BRCA1511, BRCA1512, BRCA1513, BRCA1514, BRCA1515, BRCA1516, BRCA1517, BRCA1518, BRCA1519, BRCA1520, BRCA1521, BRCA1522, BRCA1523, BRCA1524, BRCA1525, BRCA1526, BRCA1527, BRCA1528, BRCA1529, BRCA1530, BRCA1531, BRCA1532, BRCA1533, BRCA1534, BRCA1535, BRCA1536, BRCA1537, BRCA1538, BRCA1539, BRCA1540, BRCA1541, BRCA1542, BRCA1543, BRCA1544, BRCA1545, BRCA1546, BRCA1547, BRCA1548, BRCA1549, BRCA1550, BRCA1551, BRCA1552, BRCA1553, BRCA1554, BRCA1555, BRCA1556, BRCA1557, BRCA1558, BRCA1559, BRCA1560, BRCA1561, BRCA1562, BRCA1563, BRCA1564, BRCA1565, BRCA1566, BRCA1567, BRCA1568, BRCA1569, BRCA1570, BRCA1571, BRCA1572, BRCA1573, BRCA1574, BRCA1575, BRCA1576, BRCA1577, BRCA1578, BRCA1579, BRCA1580, BRCA1581, BRCA1582, BRCA1583, BRCA1584, BRCA1585, BRCA1586, BRCA1587, BRCA1588, BRCA1589, BRCA1590, BRCA1591, BRCA1592, BRCA1593, BRCA1594, BRCA1595, BRCA1596, BRCA1597, BRCA1598, BRCA1599, BRCA1600, BRCA1601, BRCA1602, BRCA1603, BRCA1604, BRCA1605, BRCA1606, BRCA1607, BRCA1608, BRCA1609, BRCA1610, BRCA1611, BRCA1612, BRCA1613, BRCA1614, BRCA1615, BRCA1616, BRCA1617, BRCA1618, BRCA1619, BRCA1620, BRCA1621, BRCA1622, BRCA1623, BRCA1624, BRCA1625, BRCA1626, BRCA1627, BRCA1628, BRCA1629, BRCA1630, BRCA1631, BRCA1632, BRCA1633, BRCA1634, BRCA1635, BRCA1636, BRCA1637, BRCA1638, BRCA1639, BRCA1640, BRCA1641, BRCA1642, BRCA1643, BRCA1644, BRCA1645, BRCA1646, BRCA1647, BRCA1648, BRCA1649, BRCA1650, BRCA1651, BRCA1652, BRCA1653, BRCA1654, BRCA1655, BRCA1656, BRCA1657, BRCA1658, BRCA1659, BRCA1660, BRCA166



Table 2. 변이의 보고 예시

ASCO/AMP Classification	Gene	Accession	Nucleotide	Amino acid	VAF (%)
Tier 1	<i>TP53</i>	NM_000546.5	c.829T>G	p.Cys277Gly	14.1
Tier 3	<i>NF1</i>	NM_001042492.2	c.1318C>T	p.Arg440Ter	18.5

Abbreviations: ASCO/AMP, American Society of Clinical Oncology/ Association for Molecular Pathology; VAF, variant allele frequency.

Table 3. 방법 및 한계점 포함 요소 및 예시

포함 요소	예시
검사 장비	NextSeq 550Dx System (Illumina) 장비로 대량 병렬 염기서열분석을 수행하였다.
데이터 분석 파이프 라인	정도관리와 염기서열분석은 자체제작 분석 파이프라인으로 수행하였다. 유전자 복제수 분석도 자체제작 분석 파이프라인으로 수행하였다.
표준 염기서열(Reference sequence)	매핑(mapping)과 변이 검출(variant calling)을 위한 표준 염기서열은 GRCh37 (hg19)을 사용하였다.
변이의 분류	모든 변이는 미국 의료유전학 및 유전체학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 지침에 따라 분류하여 양성 혹은 양성 가능성이 높은 변이는 제외하였다. 변이는 암 진단, 예후, 치료에 대한 임상적 중요 정도에 기초하여 4개의 단계(tier)로 분류된다. 이는 분자병리학회(Association for Molecular Pathology, AMP), 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 그리고 미국병리학회(College of American Pathologists, CAP)의 표준 및 지침을 따른다.

능성이 있는 유전자 이상에 대한 기술을 포함한다. 정도관리 지표들을 자세하게 보고서에 포함시키는 것을 권장하지 않으나, 주요 지표를 포함하여 주치의가 품질 지표가 충족되었음을 확인 가능하도록 포함할 수 있다.

## 요 약

혈액종양 질환 관련 보고서는 검사실마다 다양한 형식으로 작성되고 있으나 최선의 환자 진료를 위하여서는 간결하고 명확한 정보를 줄 수 있는 보고서의 표준화가 필요하다. 이를 위하여 대한 진단혈액학회에서 구성한 진단혈액 표준화위원회는 급성백혈병 보고서를 중심으로 표준안을 제안하였다. 이 표준안을 통하여 임상 의사들과의 소통 및 환자 진료에 도움이 될 것으로 기대한다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## 감사의 글

2020년도 대한진단혈액학회 학술위원들의 검토와 대한진단혈액학회의 연구비 지원에 감사드립니다.

## REFERENCES

1. Swerdlow SH, Campo E, et al. eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2017.
2. Sever C, Abbott CL, de Baca ME, Khoury JD, Perkins SL, Reichard KK, et al. Bone marrow synoptic reporting for hematologic neoplasms: Guideline from the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. Arch Pathol Lab Med 2016;140:932-49.
3. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. Int J Lab Hematol 2008;30:349-64.
4. Wood BL, Arroz M, Barnett D, DiGiuseppe J, Greig B, Kussick SJ, et al. 2006 Bethesda International Consensus recommendations on the immunophenotypic analysis of hematolymphoid neoplasia by flow cytometry: optimal reagents and reporting for the flow cytometric diagnosis of hematopoietic neoplasia. Cytometry B Clin Cytom 2007;72: S14-22.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Clinical flow cytometric analysis of neoplastic hematolymphoid cells; Approved guideline-Second edition. CLSI document H43-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
6. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). Eur J Hum Genet 2014;22:160-70.
7. Mikhail FM, Heerema NA, Rao KW, Burnside RD, Cherry AM, Cooley LD. Section E6.1-6.4 of the ACMG technical standards and guidelines: chromosome studies of neoplastic blood and bone marrow-acquired chromosomal abnormalities. Genet Med 2016;18:635-42.
8. Kwon JA, Kim YG, Park G, Kim JM, Cho YU, Huh J, et al. Recommen-

- duction for the peripheral blood cell morphology report. *Lab Med Online* 2019;9:115-25.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
10. Béné M, Nebe T, Bettelheim P, Buldini B, Bumbea H, Kern W, et al. Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European LeukemiaNet Work Package 10. *Leukemia* 2011;25:567-74.
11. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;129:347-57.
12. Wood BL. Principles of minimal residual disease detection for hematopoietic neoplasms by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2016;90:47-53.
13. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné M-C, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018;131:1275-91.
14. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, Beverloo HB, Costa D, Espinet B, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia* 2019;33:1851-67.
15. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. ISCN: an international system for human cytogenomic nomenclature (2016). Basel, Switzerland: Cytogenetic and Genome Research 2016;149:1-2.
16. Cross NCP, White HE, Evans PAS, Hancock J, Copland M, Milojkovic D, et al. Consensus on BCR-ABL1 reporting in chronic myeloid leukaemia in the UK. *Br J Haematol* 2018;182:777-88.
17. Ohgami RS and Arber DA. Challenges in consolidated reporting of hematopoietic neoplasms. *Surg Pathol Clin* 2013;6:795-806.
18. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
19. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017;19:4-23.