

# FLT3-ITD 검사의 국내 현황 조사(2021)

## Status of FLT3-ITD Analysis in Korea (2021)

김현영<sup>1</sup> · 김인숙<sup>2</sup> · 김미영<sup>3</sup> · 신새암<sup>4</sup> · 이자영<sup>5</sup>

Hyun-Young Kim, M.D.<sup>1</sup>, In-Suk Kim, M.D.<sup>2</sup>, Miyoung Kim, M.D.<sup>3</sup>, Saeam Shin, M.D.<sup>4</sup>, Ja Young Lee, M.D.<sup>5</sup>

삼성서울병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 양산부산대학교병원 진단검사의학과<sup>2</sup>, 서울아산병원 진단검사의학과<sup>3</sup>, 연세대학교 세브란스병원 진단검사의학과<sup>4</sup>, 인제대학교 부산백병원 진단검사의학과<sup>5</sup>

Department of Laboratory Medicine and Genetics<sup>1</sup>, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan; Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>4</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine<sup>5</sup>, Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Korea

**Background:** *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)*-internal tandem duplication (ITD) is a crucial prognostic factor in acute myeloid leukemia and a target mutation for FLT3 inhibitor. It is also used for monitoring minimal residual disease after treatment. In this study, we conducted an online survey to investigate the status of the FLT3-ITD test in Korea.

**Methods:** The survey was conducted through emails to the laboratory directors at university hospitals and tertiary medical institutions. The questionnaires included four questions on the use and performance of FLT3-ITD test by each institution, one on verification of detection and quantification limits, three on internal/external quality control, three on reporting formats and one on the institutions' opinions on the FLT3-ITD allelic ratio.

**Results:** Replies were received from 24 institutions. As a result of this survey, it was established that most institutions use fragment analysis to confirm the presence of FLT3-ITD and its allelic ratio. Most institutions reported FLT3-ITD allelic ratios during diagnosis and follow-up. Most laboratories established self-verified detection limits, internal controls, and participated in various external quality control programs for FLT3-ITD test.

**Conclusions:** Most survey participants agreed on the need for test performance verification and external quality control to increase the accuracy and reliability of FLT3-ITD allelic ratios. We substantiate that the results of this survey will serve as a basis for setting the standard for the FLT3-ITD test in Korea, ultimately having a positive impact on patient care.

**Key Words:** FLT3, Internal tandem duplication, Fragment analysis, Surveys and Questionnaires

## 서론

*FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)*는 조혈모세포에서 증식을 촉진하고, 분화를 억제하며 세포 생존을 증가시키는 다중 세포 신호 전달 경로의 상류에 존재하는 유전자이다. FLT3 돌연변이는 막 근방 도메인을 코딩하는 엑손 14 및 15에서 주로 발생하며 3~400개의

염기서열 중복으로 발생하는 internal tandem duplication (ITD)이 가장 흔하여 성인 급성골수백혈병(acute myeloid leukemia, AML) 환자의 20~30%에서 관찰된다[1]. FLT3 돌연변이가 존재하면 정상적인 인산화 자동억제조절기능을 상실하게 되고 지속적인 인산화를 유발하여 RAS, MAPK 및 STAT5 신호체계가 활성화되어 백혈병을 유발하게 된다[2]. 여러 연구를 통해 FLT3-ITD는 AML의 불량한 예후인자로 알려져 있다[3~5]. FLT3-ITD는 NPM1 변이와 함께 예후를 예측하는 중요한 분자유전학적인자로 FLT3-ITD 변이 없이 NPM1 변이 양성인 경우 좋은 예후를 보이지만 FLT3-ITD 및 NPM1 변이가 동시에 양성인 경우 FLT3-ITD 변이의 대립유전자 비율(allelic ratio, AR)에 따라 예후는 차이를 보인다[3, 4, 6, 7]. 2017년 European LeukemiaNet (ELN) 가이드라인에서 FLT3-ITD 변이가 양성이라도 낮은 AR (<0.5)을 보이면서 NPM1 양성인 경우 높은 FLT3-ITD AR (>0.5)을 가진 환자보다 좋은 예후를 보이며 이 경우 동종조혈모세포이식을 고려하지 않아도 된다고 하였다[8]. 그러나 이후 연구에서 FLT3-ITD 양성 AML 환자에서 첫 번째 완전 관해 후 동종조혈모세포이식을 받는 것이 FLT3-ITD AR에 관계없이 예

Corresponding author: Ja Young Lee, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0001-5534-8248>

Department of Laboratory Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea  
Tel: +82-51-890-8637, Fax: +82-51-890-8615, E-mail: liring00@gmail.com

Received: April 25, 2022

Revision received: July 8, 2022

Accepted: July 12, 2022

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

© 2023, 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.

후를 향상시키는 것으로 보고하였다[9]. 이후 2019년 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에서 ELN 가이드라인을 받아들여 AML 진단 시 FLT3-ITD 변이 및 FLT3-ITD AR 평가를 필수적으로 시행할 것을 제안하였다[10].

FLT3-ITD 돌연변이는 중합효소연쇄반응 후 전기영동, 직접염기서열분석법, 절편분석법, 차세대염기서열분석법 등을 통해 검출 가능하며 FLT3-ITD AR은 주로 절편분석법을 이용하여 계산한다[11]. 하지만 검사 방법마다 분석적 성능이 다르며, AR의 계산방법이나 보고 양식 또한 각 검사실에서 자체적으로 설정한 방법에 따라 다양하게 이루어지고 있는 실정이다. 이에 본 연구에서는 FLT3-ITD 검사의 국내 현황을 파악하고, 본 검사에 대한 학회원들의 의견을 수렴하여 향후 FLT3-ITD AR 정량 분석의 표준화를 위한 기초자료로 사용하고자 설문조사를 시행하고 응답자의 답변을 분석하였다.

## 재료 및 방법

연구자는 2021년 기준 대한진단검사의학회 회원 중 대학병원 및 3차 의료기관의 검사실 책임자에게 대표로 설문을 보내고 참여 의사를 확인한 후 답변에 응한 24기관의 답변을 분석하였다.

설문 항목은 기관의 FLT3-ITD 검사 현황(4문항), 검출한계 및 정량한계 검증(1문항), 내·외부 정도관리 방법(3문항), 결과보고(3문항) 및 검사에 대한 기관의 의견(1문항)에 대한 평가로 총 12문항으로 이루어졌다. 각 문항별 설문 응답 빈도를 분석하였고, 주관식 질문의 경우 별도로 기술하였다.

## 결 과

설문에 회신한 24기관은 모두 FLT3-ITD 검사를 원내 혹은 외부 위탁으로 시행하고 있다고 답하였다. 자세한 설문 내용은 Table 1에 정리하였다.

### 1. FLT3-ITD 검사의 현황

FLT3-ITD 검사를 원내에서 시행하고 있는 기관 37.5% (9/24), 외부 위탁하는 기관 41.7% (10/24), 원내 및 원외 검사를 병행하는 기관 20.8% (5/24)이었다(Table 2). 검사 방법은 절편분석법(PCR & fragment analysis), 직접염기서열분석법(PCR & direct sequencing), 차세대염기서열분석(next generation sequencing, NGS) 세 가지 중 중복 선택이 가능하였는데 절편분석법이 87.5% (21/24)로 가장 많이 이용되었고 NGS법 54.2% (13/24), 직접염기서열분석법 29.2% (7/24) 순이었다. FLT3-ITD 검사를 두 가지 방법으로 시행하는 기관이 62.5% (15/24)로 가장 많았으며, 한 가지 검사법만 시행하는

기관은 33.3% (8/24), 절편분석법, 직접염기서열분석법 및 NGS법 세 가지를 모두 시행하는 기관은 1기관(4.2%)이었다. 한 가지 검사법만 시행하는 경우 절편분석법 시행 기관 25.0% (6/24), 직접염기서열분석법 시행 기관 8.3% (2/24)였으며 NGS법만 단독으로 검사하는 기관은 없었다. 두 가지 검사법을 시행하는 경우 절편분석법과 NGS법을 병행하는 곳이 45.8% (11/24)로 가장 많았으며 절편분석법과 직접염기서열분석을 병행하는 곳이 12.5% (3/24), 직접염기서열분석과 NGS법을 병행하는 곳은 1기관(4.2%)이었다.

검사방법을 두 가지 이상 시행하는 이유에 대해 주관식으로 질문하였고 결과는 다음과 같았다. 절편분석법과 NGS법을 둘 다 시행하는 이유로 결과보고시간 단축을 위해(5기관), 정확한 정량 검사를 위해(4기관), 검사 방법 간 민감도의 차이 때문(4기관), 혈액암 NGS 패널검사 및 절편분석법을 병행하여 검사하기 때문(2기관), AML 추적 관찰 시 정량 검사를 위해(1기관)라고 답하였다. 절편분석법과 직접염기서열분석을 같이 시행하는 이유는 정성 및 정량 검사를 모두 시행하기 위한 목적(3기관)이었으며, 직접염기서열분석과 NGS법을 같이 시행하는 1기관은 혈액암 NGS 패널검사를 시행하지 않는 경우 직접염기서열분석법으로 FLT3-ITD 검사를 시행한다고 하였다.

FLT3-ITD AR 정량 분석 방법에 대한 질문에서 9기관은 검사실 자체개발방법에 의한 절편분석법을 이용 중이었으며 3기관에서 NGS 포획(capture)법으로 시행한다고 답하였다.

FLT3-ITD AR 정량 분석의 검사 시기에 대해서는 진단 및 추적 검사 시 모두 시행하는 기관이 60% (9/15), 진단 시에만 시행하는 기관이 40% (6/15)였다. 추적 검사 시행 시기를 주관식으로 질문하였는데 치료 후 골수 검사 시행할 때마다 시행(4기관), AML 재발 시 시행(2기관)한다고 하였으며, 1기관은 관해유도요법 후, 공고요법 후, 골수이식 전/후에 모두 시행한다고 답하였다.

### 2. FLT3-ITD 정량 검사의 검출한계 및 정량한계 검증

FLT3-ITD AR 정량 분석 검사의 수행능 검증을 위한 검사실 자체개발검사의 검출한계(limit of detection, LOD) 및 정량한계(limit of quantification, LOQ) 검증 유무에 대한 질문에서 LOD 및 LOQ 모두 검증값이 있는 기관은 없었다. LOD만 검증한 기관이 55.6% (5/9)였으며 각 기관별 LOD 검증값은 0.1%, 1%, 3%, 5% 및 mutant type별 32 bp, 66 bp, 100 bp 각각 2.78%, 5.15%, 3.46%로 다양하였다.

### 3. FLT3-ITD 검사의 내·외부 정도관리 현황

FLT3-ITD 검사의 내부정도관리 시행 기관은 88.9% (8/9)였으며 내부정도관리 시행방법에 대해서는 매 검사 시 양성 및 음성 검체를 이용(3기관), 매 검사 시 양성 검체 혹은 음성 검체를 이용(각각

Table 1. Responses to the questionnaire about the *FLT3*-ITD test in Korea

Multiple Choice Questions	% of response (N)
1. How does your institution perform the <i>FLT3</i> -ITD test?	
1) Direct sequencing (in-house)	12.5 (3/24)
2) Fragment analysis (in-house)	45.8 (11/24)
3) NGS (in-house)	29.2 (7/24)
4) Direct sequencing (outsourced)	16.7 (4/24)
5) Fragment analysis (outsourced)	41.7 (10/24)
6) NGS (outsourced)	25.0 (6/24)
7) Not performed	0.0 (0/24)
2. Is the <i>FLT3</i> -ITD quantitative test (allelic ratio) performed?	
1) Yes (in-house)	37.5 (9/24)
2) Yes (outsourced)	33.3 (8/24)
3) No, but there are plans to implement it (in-house)	4.2 (1/24)
4) No, but there are plans to implement it (outsourced)	4.2 (1/24)
5) No, and there are no plans to implement it	20.8 (5/24)
3. Please choose a quantitative test method for the <i>FLT3</i> -ITD that is performed directly by your institution.	
1) Fragment analysis	100.0 (9/9)
2) NGS	33.3 (3/9)
2-1) Capture method	100.0 (3/3)
2-2) Amplicon method	0.0 (0/3)
4. When is the <i>FLT3</i> -ITD quantitative test performed?	
1) At diagnosis only	40.0 (6/15)
2) During follow-up only	0.0 (0/15)
3) At diagnosis and during follow-up	60.0 (9/15)
4-1. Describe the timing of the follow-up test	
1) Bone marrow examination	57.1 (4/7)
2) After induction of remission, after consolidation therapy, before/after transplantation	14.3 (1/7)
3) Relapse	28.6 (2/7)
5. Has the LOD and LOQ of the <i>FLT3</i> -ITD quantitative test been verified?	
1) The LOD and LOQ are verified	0.0 (0/9)
2) Only the LOD is verified	55.6 (5/9)
3) Neither is verified.	44.4 (4/9)
6. Has internal quality control of <i>FLT3</i> -ITD test been performed?	
1) Yes	88.9 (8/9)
2) No	11.1 (1/9)
7. Has external quality control of the <i>FLT3</i> -ITD test been performed?	
1) Yes	100.0 (9/9)
2) No	0.0 (0/9)
8. If the <i>FLT3</i> -ITD quantitative test is added to the external quality control program, are you willing to participate?	
1) Yes	100.0 (9/9)
2) No	0.0 (0/9)
9. How many days do you think is appropriate as a TAT for the <i>FLT3</i> -ITD quantitative test?	
1) 7 days	36.8 (7/19)
2) 10 days	31.6 (6/19)
3) 15 days	21.1 (4/19)
4) Others	10.5 (2/19)
10. How is the reporting form for allelic ratio described?	
1) Only allelic ratio is described	77.8 (7/9)
2) The allelic ratio and mutant length are described	22.2 (2/9)
11. How is the allelic ratio calculated?	
1) <i>FLT3</i> -ITD peak area/ <i>FLT3</i> -wild type peak area	88.9 (8/9)
2) <i>FLT3</i> -ITD peak height/ <i>FLT3</i> -wild type peak height	11.1 (1/9)

Abbreviations: NGS, next-generation sequencing; LOD, limit of detection; LOQ, limit of quantification; TAT, turnaround time.

Table 2. Summary of *FLT3*-ITD test utilization by Korean institutions

<i>FLT3</i> -ITD test utilization by institutions	% of institution (N)
Location of <i>FLT3</i> -ITD test	
In-house	37.5 (9/24)
Outsourced	41.7 (10/24)
Both in-house and outsourced	20.8 (5/24)
<i>FLT3</i> -ITD test type	
Fragment analysis	87.5 (21/24)
NGS	54.2 (13/24)
Direct sequencing	29.2 (7/24)
Number of <i>FLT3</i> -ITD test methods in use	
N=1	33.3 (8/24)
- Fragment analysis	25.0 (6/24)
- Direct sequencing	8.3 (2/24)
- NGS	0.0 (0/24)
N=2	62.5 (15/24)
- Fragment analysis and NGS	45.8 (11/24)
- Fragment analysis and direct sequencing	12.5 (3/24)
- Direct sequencing and NGS	4.2 (1/24)
N=3 (all methods)	4.2 (1/24)

Abbreviation: NGS, next-generation sequencing.

1기관), 매 검사 시 음성 검체 이용하고 양성 검체는 5검체당 1회 시행(1기관), 분기마다 양성, 음성 검체를 이용(1기관), 매 검사 시 전기영동 band 확인(1기관)한다는 답변이 있었다.

*FLT3*-ITD AR 정량 분석에 대한 외부정도관리를 시행하는 기관은 없었으며 기관들은 모두 외부정도관리에 *FLT3*-ITD AR 정량 분석을 추가 시 참여할 의사가 있다고 답하였다. 원내에서 검사 시행중인 9기관들은 모두 유전자검사평가원 및 대한임상검사정도관리협회 신빙도조사의 *FLT3*-ITD 정성검사 외부정도관리에 참여하고 있었으며 3기관은 추가로 The College of American Pathologists (CAP) survey에 참여하고 있었다.

#### 4. *FLT3*-ITD 정량 검사의 결과보고 및 기타 의견

*FLT3*-ITD 검사의 적절한 검사소요시간(turnaround time, TAT)은 7일 이내라고 답변한 기관이 36.8% (7/19), 10일 31.6% (6/19), 15일 21.1% (4/19) 순이었으며 1-2일 및 30일 이내로 답한 기관도 각각 한 기관 있었다.

*FLT3*-ITD 정량 검사 결과값인 AR을 보고하는 기관은 37.5% (9/24)이었다. *FLT3*-ITD 양성인 경우 결과보고 양식은 AR (mutant/wild type ratio)로 기술하는 기관 77.8% (7/9), AR (mutant/wild type ratio) 및 mutant length를 기술하는 기관 22.2% (2/9)이었다. AR을 *FLT3*-ITD peak area/*FLT3*-wild type peak area로 계산하는 기관이 88.9% (8/9)로 대부분이었으며 1기관은 *FLT3*-ITD peak height/*FLT3*-wild type height로 계산하였다.

주관식 질문으로 *FLT3*-ITD AR 정량 검사 관련 건의사항을 요

청하였는데 절편분석법을 통해 산출되는 AR이 절대적인 정량값이 아니기 때문에 *FLT3*-ITD 정량검사는 검사명을 쓰는 것에 우려를 표시하는 의견이 있었다.

## 고 찰

*FLT3*-ITD 검사 시행기관의 현재 상황을 본 설문을 통해 확인하였다. *FLT3*-ITD 돌연변이 유무 확인 및 AR 분석을 위해 대부분의 기관(87.5%)에서 절편분석법을 사용 중이었으며, NGS법을 시행하더라도 90% 이상의 기관에서 절편분석법을 같이 시행하고 있었다. 또한 *FLT3*-ITD 검사는 AML 진단 시 예후 예측 및 치료 결정뿐만 아니라 치료 후 추적 검사의 목적으로도 이용되고 있는 것을 확인하였다.

AML에서 *FLT3*-ITD 돌연변이 유무의 확인 외에 추가적인 AR 확인은 예후 예측 및 추적관찰에 중요하다. ELN과 NCCN 가이드라인에서는 정상 대립유전자 대비 돌연변이 대립유전자 비율이 0.5 초과인 경우 고위험군으로 분류하고 있으며[8, 10], 추적관찰 시 AR 확인은 미세잔존질환의 모니터링에 유용하게 이용된다[11, 12]. 국내에서 *FLT3*-ITD AR 정량 분석은 전체 응답한 기관 중 70.8% (17/24기관)에서 시행하고 있었으며 원내에서 검사하는 9기관 모두 절편 분석법을 이용하고 있었다. 절편분석법은 1-5%의 민감도를 갖는 것으로 알려져 있으며[1], 국내 기관들도 비슷한 수준의 민감도를 검증한 것으로 파악되었다. 하지만 절편분석법은 돌연변이의 길이가 길수록 중합효소연쇄반응의 효율이 낮아져 AR이 실제보다 낮게 측정되는 편향(PCR bias)이 나타날 수 있으며 보정물질(calibrator)을 이용하지 않기 때문에 정확한 정량값이 아니라는 한계점이 있다[7, 13]. NGS법도 적절한 생물정보학 도구(bioinformatics tool)를 이용하는 경우 *FLT3*-ITD 변이를 잘 검출할 수 있다[14]. 하지만 NGS법으로 측정된 AR은 절편분석법으로 측정된 AR보다 낮게 측정되는 경향성이 있기 때문에, NGS법에서 *FLT3*-ITD AR을 확인할 때에는 주의가 필요하다[14-16]. 이러한 원인으로는 길이가 긴 *FLT3*-ITD 돌연변이의 경우, 돌연변이에 대한 해당부위 프로브의 포획 효율이 떨어지는(capture bias) 이유 등이 제시된 바 있으며, 최근에는 이를 보완해서 AR을 측정해주는 생물정보학 도구가 개발되고 있어 추후 NGS법으로도 AR을 정확히 확인할 수 있을 것으로 기대한다[16-18]. 절편분석법과 NGS법의 이러한 검사 한계를 서로 보완하고 보다 정확한 정량검사결과를 얻기 위해 검사실에서는 *FLT3*-ITD AR 정량 분석 시 하나의 방법을 선택하기보다 두 가지 이상의 방법을 사용하고 있다. 본 설문조사에서도 절편분석법과 NGS법을 같이 사용하는 기관이 다수를 차지하였다. 정확한 정량 결과를 확인하기 위한 목적 외에도 NGS법이 절편분석법에 비해 TAT가 2-4주 정도로 상대적으로 긴 단점을 가지고 있어 실제로



AML 진단 시 예후 판정 및 치료 방향 결정을 위한 *FLT3*-ITD 검사는 NGS법보다 절편분석법이 주로 선호되고 있다. 설문조사에서 *FLT3*-ITD 검사의 적절한 TAT에 대해 7-10일로 응답한 기관이 절반 이상을 차지하였는데 NGS법의 임상 활용도 및 검사 건수가 증가한다면 향후 NGS법의 TAT는 점차 줄어들 것으로 생각된다.

AML에서 미세잔존질환의 확인을 위해서는 최소 0.1% 이상의 민감도를 갖는 검사법을 이용해야 한다[19]. 따라서, *FLT3*-ITD 절편분석법을 이용한 미세잔존질환의 확인에는 한계가 있으며, 높은 커버리지(coverage)의 *FLT3*-ITD를 표적으로 하는 NGS법을 이용하는 경우 0.1%보다 높은 민감도로 미세잔존질환을 검출할 수 있다[17, 20]. 하지만 현재 국내에서 NGS법을 이용하여 *FLT3*-ITD 미세잔존질환 검사를 시행하기 위해서는 제도적 보완이 필요한 상황으로, 임상검사로 환자에게 시행되기까지는 많은 시일이 소요될 것으로 생각된다.

설문조사 시 원내에서 *FLT3*-ITD 검사 시행중인 기관은 모두 국내 외부정도관리에 참여하고 있었으며 *FLT3*-ITD AR 정량 분석이 정도관리 프로그램에 추가되면 참여의사가 있다고 하였다. 국외 외부정도관리 프로그램 중 하나인 CAP survey의 경우 현재 *FLT3*-ITD 정성검사항목만 시행 중에 있다. 따라서 유전자검사평가원 및 대한임상정도관리협회에서 *FLT3*-ITD 정량검사항목의 추가에 대한 논의가 필요할 것으로 생각된다.

본 설문조사 시행 시 일부 주관식 답변을 요구하는 설문의 경우 객관식 문항에 비해 응답률이 떨어지는 한계가 있었다.

이번 설문조사를 통해 국내 검사실의 *FLT3*-ITD 검사 현황을 파악하고 그 차이를 확인하였다. *FLT3*-ITD 변이 검출 및 AR 측정은 AML 진단뿐 아니라 치료 후 미세잔존질환 모니터링 시에도 중요성이 증가하고 있다[16]. 검사의 정확성 및 신뢰도를 높일 수 있는 수행능 검증, 검사의 표준화, 외부정도관리가 필요하다. 추가적으로 추적 검사 시행 시기가 각 기관마다 차이를 보여 향후 *FLT3*-ITD 미세잔존질환 모니터링 시에 추적 검사 시행 시기에 대한 가이드라인 제정도 고려해야 하겠다.

## 요 약

**배경:** *FLT3*-internal tandem duplication (ITD)는 급성골수백혈병에서 중요한 예후 인자이며 *FLT3* 억제제의 표적 돌연변이로, 치료 후 미세잔존질환 모니터링에 이용되기도 한다. 본 연구에서는 국내 *FLT3*-ITD 검사의 실태조사를 위한 온라인 설문조사를 시행하였다.

**방법:** 대학병원 및 3차 의료기관 검사실 책임자에게 전자 메일을 통한 설문을 시행하였다. 설문 문항은 *FLT3*-ITD 검사에 대한 기관별 검사 이용 및 수행 현황, 검출한계 및 정량한계 검증, 내·외부 정

도관리 시행 여부, 결과보고 및 *FLT3*-ITD 정량 검사에 대한 의견을 포함하였다.

**결과:** 24개 기관의 회신을 받았다. 설문조사 결과 대부분의 기관에서 *FLT3*-ITD 확인 및 대립유전자 비율 확인을 위하여 절편분석법을 이용하고 있었다. 대부분의 기관에서 진단 및 경과 관찰 시 *FLT3*-ITD 대립유전자 비율을 보고하고 있었다. *FLT3*-ITD 검사에 대한 검사실 자체 검출한계 검증 및 내부정도관리를 시행하고 있었으며 국내외 외부정도관리 프로그램에 참여하고 있었다.

**결론:** 설문 참여 기관들은 *FLT3*-ITD 대립유전자 비율의 정확성 및 신뢰도를 높일 수 있는 검사 수행능 검증 및 외부정도관리 필요성에 공감하였다. 본 설문조사 결과가 향후 *FLT3*-ITD 검사의 표준안 설정에 바탕이 되어 궁극적으로 환자 진료에 긍정적 영향을 미치게 되길 기대한다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## 감사의 글

본 연구는 대한진단유전학회 분자혈액분과 지원으로 이루어졌습니다.

설문에 참여해주신 24기관의 선생님들께 감사의 인사를 드립니다.

## REFERENCES

1. Patnaik MM. The importance of *FLT3* mutational analysis in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018;59:2273-86.
2. Stirewalt DL and Radich JP. The role of *FLT3* in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:650-65.
3. Thiede C, Studel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U, et al. Analysis of *FLT3*-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002;99:4326-35.
4. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of *FLT3* internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with *NPM1* mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2008;111:2776-84.
5. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of *FLT3* internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and *CEBPA* gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review

- and meta-analysis. *Ann Hematol* 2014;93:1279-86.
6. Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, Ribera JM, Tormo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden *FLT3*-ITD mutation and concomitant *NPM1* mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood* 2013;121:2734-8.
7. Kim Y, Lee GD, Park J, Yoon JH, Kim HJ, Min WS, et al. Quantitative fragment analysis of *FLT3*-ITD efficiently identifying poor prognostic group with high mutant allele burden or long ITD length. *Blood Cancer J* 2015;5:e336.
8. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-47.
9. Oran B, Cortes J, Beitinjaneh A, Chen HC, de Lima M, Patel K, et al. Allogeneic Transplantation in First Remission Improves Outcomes Irrespective of *FLT3*-ITD Allelic Ratio in *FLT3*-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:1218-26.
10. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, Appelbaum FR, Bhatt VR, Bixby D, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:721-49.
11. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting *FLT3* mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia* 2019;33:299-312.
12. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-64.
13. Murphy KM, Levis M, Hafez MJ, Geiger T, Cooper LC, Smith BD, et al. Detection of *FLT3* internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay. *J Mol Diagn* 2003;5:96-102.
14. Spencer DH, Abel HJ, Lockwood CM, Payton JE, Szankasi P, Kelley TW, et al. Detection of *FLT3* internal tandem duplication in targeted, short-read-length, next-generation sequencing data. *J Mol Diagn* 2013;15:81-93.
15. Kim B, Kim S, Lee ST, Min YH, Choi JR. *FLT3* Internal Tandem Duplication in Patients With Acute Myeloid Leukemia Is Readily Detectable in a Single Next-Generation Sequencing Assay Using the Pindel Algorithm. *Ann Lab Med* 2019;39:327-9.
16. Tung JK, Suarez CJ, Chiang T, Zehnder JL, Stehr H. Accurate Detection and Quantification of *FLT3* Internal Tandem Duplications in Clinical Hybrid Capture Next-Generation Sequencing Data. *J Mol Diagn* 2021;23:1404-13.
17. Blätte TJ, Schmalbrock LK, Skambraks S, Lux S, Cocciardi S, Dolnik A, et al. getITD for *FLT3*-ITD-based MRD monitoring in AML. *Leukemia* 2019;33:2535-9.
18. Tsai HK, Brackett DG, Szeto D, Frazier R, MacLeay A, Davineni P, et al. Targeted Informatics for Optimal Detection, Characterization, and Quantification of *FLT3* Internal Tandem Duplications Across Multiple Next-Generation Sequencing Platforms. *J Mol Diagn* 2020;22:1162-78.
19. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2021;138:2753-67.
20. Levis MJ, Perl AE, Altman JK, Gocke CD, Bahceci E, Hill J, et al. A next-generation sequencing-based assay for minimal residual disease assessment in AML patients with *FLT3*-ITD mutations. *Blood Adv* 2018;2:825-31.