



혈청단백 전기영동 및 면역고정 전기영동 검사의 국내 외부정도관리 평가

External Quality Assessment of Serum Protein and Immunofixation Electrophoresis in Korea

조주영¹ · 이동현¹ · 임정훈² · 이상국²

Jooyoung Cho, M.D.¹, Dong Hyun Lee, M.T.¹, John Hoon Rim, M.D.², Sang-Guk Lee, M.D.²

연세대학교 원주의과대학 원주세브란스기독병원 진단검사의학과¹, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 진단검사의학과²

Department of Laboratory Medicine¹, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; Department of Laboratory Medicine², Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In Korea, many laboratories rely on inter-laboratory proficiency testing for external quality control of serum protein electrophoresis (SPEP) and immunofixation electrophoresis (IFE). Therefore, we conducted an external quality assessment in 12 clinical laboratories. Five test samples were prepared by pooling residual samples together in our laboratory according to the SPEP pattern or the existence of monoclonal proteins, and then aliquoting them. Each clinical laboratory carried out SPEP and IFE tests, quantified each fraction and monoclonal protein (if present), and produced the interpretation reports according to the method of each laboratory. Monoclonal protein was detected in two of the five test samples, and the detection of monoclonal proteins and the isotyping results were consistent in all participating institutions. There were no significant variations in the quantities of albumin, alpha-1, and -2 globulin fractions, and the whole beta-gamma region. However, the values of beta-1, -2, and gamma globulin fractions differed significantly, and there was a large variation in the reported monoclonal protein concentrations. The quantitative values obtained using the tangent skimming method were much lower than those obtained using the other methods. In this study, the interpretation reports were generally consistent, but the quantitative values were different between the participating laboratories. This is the first study to approach the external quality assessment of SPEP and IFE in Korea. Further studies are required to establish external quality control management for these tests.

Key Words: Serum protein electrophoresis, Immunofixation electrophoresis, Quantitation, Monoclonal protein, External quality assessment

혈청단백 전기영동(serum protein electrophoresis, SPEP) 및 면역고정 전기영동(immunofixation electrophoresis, IFE) 검사는 다발성골수종 등의 혈질세포질환 및 림프종, 신장질환, 암종 등의 진단 및 추적관찰에 사용되는 검사 중 하나로서[1-6], 골수검사에 비해 간편하고 덜 침습적이어서 임상 진료현장에서 많이 활용되고

있다. 그러나 현재까지는 전기영동 검사의 정량 방법은 물론 결과 판독에 대한 통일적이고 표준화된 지침이 없어 판독자 혹은 검사실간 차이가 존재한다[7-10]. 그리고 해당 검사들을 원내 검사실에서 직접 시행하기 보다는 전문 수탁검사기관 등에 위탁하는 경우가 많아 일선 병원에서는 전기영동검사에 대한 관심도가 낮은 편이다. 한편 외부 정도관리의 경우, College of American Pathologist (CAP) 숙련도 평가 프로그램에서는 전기영동검사에 대해 ELP-A, B라는 평가 명으로 시행하고 있으나, 대한임상검사정도관리협회 신빙도조사사업 항목에는 포함되어 있지 않다. 저자들의 이전 설문조사 연구에 따르면 많은(58.3%) 검사실들이 외부 정도관리를 검사실간 숙련도 평가로 대체하고 있고, CAP 숙련도 평가 프로그램을 시행하는 경우는 31.0%에 불과한 것으로 나타났다[11]. 이에 본 연구에는 혈청단백 전기영동 및 면역고정 전기영동검사에 대해 외부 정도관리를 시행함으로써 앞으로의 국내의 외부 정도관리 사업 수립을 위한 기초 자료로 활용하는 것을 목표로 하였다.

저자들은 이전의 연구에서 국내 29개 병원의 임상화학분과 담

Corresponding author: Jooyoung Cho, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-9628-2334>

Department of Laboratory Medicine, Wonju Severance Christian Hospital, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilсан-ro, Wonju 26426, Korea
Tel: +82-33-741-1595, Fax: +82-33-741-0585, E-mail: purelove0927@yonsei.ac.kr

Received: October 1, 2021

Revision received: November 19, 2021

Accepted: December 14, 2021

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

© 2022, 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.

당자들을 대상으로 설문조사를 시행한 바가 있다[11]. 설문조사 참여병원들을 대상으로 외부 정도관리 참여여부를 문의하였고, 이 중 자발적으로 희망하는 기관에 한해 외부 정도관리를 시행하였다. 원주세브란스기독병원 진단검사의학과에서 통상적인 혈청 전기영동검사를 시행하고 남은 잔여 검체 20개 대해 검체량 및 이들의 전기영동 패턴이나 단클론성 단백질(monoclonal protein)의 유무에 따라 분류하여 검체를 혼합(pooling)하여 총 5개의 시험용 정도관리물질을 제조하였다. 제조된 검체는 각각 12개씩 소분(aliquot)하여 1.5 mL 마이크로튜브(microtube)에 담았으며, -70°C 냉동 보관하였다가 같은 날 동시에 국내 12개 참여병원에 택배 발송하였다. 택배는 스티로폼 박스 내에 아이스팩과 완충재를 이용하여 냉장 발송하였으며, 모든 기관에서 발송 익일에 수령하였다. 이후 각 병원에서의 혈청단백 전기영동 및 면역고정 전기영동 검사의 판독 보고서 및 정량 값 결과를 취합하여 분석하였다. 각 참가기관에서의 각 단백질 분획(fraction)의 정량 값은 국내에서 단백질 보고단위로 가장 많이 사용하는 g/dL 단위로 하였고, 그리고 총 단백질(total protein)에 대한 각 단백질 분획의 비율은 % 단위로 하여 모두 소수점 첫째 자리까지 보고하도록 요청하였다. 본 연구는 원주세브란스기독병원 연구윤리심의위원회(institutional review board, IRB)의 승인을 얻어 잔여 검체에 대한 동의서를 면제받아 진행하였다(CR320338).

본 외부 정도관리에 사용된 5개의 검체 중 2개(1번 및 4번 검체)에서 단클론성 단백질이 검출되었고, 12개 참가기관 모두에서 위 결과는 일치하였다. Fig. 1은 현재 원주세브란스기독병원에서 사용 중인 Capillary2 Flex Piercing (Sebia, Lisses, France) 장비로 5개 검체에 대한 검사를 시행한 결과이다. 1번 검체의 결과는 12개 참가기관 모두에서 단클론성 단백질 검출 및 IgG kappa 개별형(isotype)으로 응답하였고, 2번 검체의 경우 모든 기관에서 정상 범위 이내(within normal limit)로, 3번 검체의 경우 10개 기관(83.3%)에서 다클론성 감마병증(polyclonal gammopathy) 및 2개 기관(16.7%)에서 정상 범위 이내로 응답하였다. 4번 검체의 경우 12개 기관 모두에서 단클론성 단백질 검출 및 IgA lambda 개별형으로 응답하였고, 5번의 경우 모든 참가기관에서 이상 단백질은 없는 것으로 응답하였고 이 중 7개 기관(58.3%)이 저단백혈증(hypoproteinemia)에 대한 언급(comment)을 판독 보고서(interpretation report)에 병기하였다.

Table 1은 5개의 검체에 대한 기관별 정량 값의 평균(mean), 표준편차(standard deviation, SD), 변이계수(coefficient of variation, CV)를 정리한 것이다. 총 단백질, 알부민(albumin)의 값은 대체적으로 비슷하였고, 알파(alpha) 및 베타-감마(beta-gamma) 영역(region) 전체적으로 보았을 때에는 기관별 변이계수가 대체적으로 10% 초반대 이하였다. 그러나 세부 분획별로 보았을 때에는 알파-2 글로불린(globulin)을 제외하고는 변이계수가 20% 이상으로

기관별 차이가 큰 것으로 나타났다. 단클론성 단백질의 경우도 표준편차(변이계수)가 1번 검체의 경우 0.43 (18.58%), 4번 검체 0.21 (46.31%)로 큰 차이를 보임을 알 수 있었다.

이에 추가적으로 저자들은 단클론성 단백질의 정량 값의 분포를 정량 방법 별로 나누어 제시하였고(Fig. 2), 이를 스튜던트 T 검정 방법으로 비교하였다(Table 2). 통계 프로그램으로는 SPSS 버전 25.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 정량 방법에 대해 본 연구에 참가한 12개 기관 중 표준수직작도법(standard perpendicular drop method)을 사용한 기관은 6기관(50.0%), 교정수직작도법(corrected perpendicular drop method)은 4기관(33.3%), 접선절삭법(tangent skimming method)은 2기관(16.7%)이었다. 1번 검체에 대해 표준수직작도법과 교정수직작도법의 경우가 접선절삭법보다 정량 값이 컸으나 두 경우 모두 통계적으로 유의하지는 않았다(각각 $P=0.113$ 및 0.083). 4번 검체에 대해서는 표준수직작도법이 교정수직작도법($P=0.042$)과 접선절삭법($P=0.017$)보다 정량 값이 유의하게 높았다. 교정수직작도법의 경우는 두개의 검체 모두에서 접선절삭법보다 정량 값이 유의미하게 높지 않았다(1번 샘플 $P=0.083$, 4번 샘플 $P=0.069$).

이렇듯 혈청단백 전기영동과 면역고정 전기영동 검사에 대해 아직까지 기관별로 정량방식이나 보고 방식에 차이를 보이고 있다. 이에 전기영동 검사의 판독과 정량 지침의 마련 및 외부정도관리 프로그램의 개발은 이들 전기영동 검사의 검사실 간 차이를 감소시키고 판독 보고서의 표준화 및 통일화, 더 나아가서는 검사 결과의 신뢰성 증대를 위해 필요하다[12]. 하지만 아직까지 전기영동 검사 보고에 대한 확정된 표준 지침은 없는 실정이다[7-10]. 이에 저자들은 지난 연구에서 국내 29개 병원들을 대상으로 혈청단백 전기영동과 면역고정 전기영동 검사의 현황에 대해 설문조사를 시행함으로써 국내 검사실 간 검사 시행 및 결과 보고 방식에서의 차이점에 대해 분석하였고[11], 본 연구를 통해 시험적으로 외부정도관리를 시행함으로써 실제 검사실 간 검사 결과의 차이를 파악할 수 있었다.

5개 외부정도관리 검체에 대해 참가한 모든 검사실에서 단클론성 단백질 여부는 잘 검출하였으나 정량 값에 있어서는 차이가 컸다. 그리고 단클론성 단백질이 없는 검체에서의 패턴에 대한 판독 문구(comment)에서도 일부 차이가 존재하였다. 저자들의 지난 설문조사 연구에서 모든 응답기관에서 다클론성 감마병증을, 79.3%의 기관에서 저감마글로불린혈증 여부를 보고한다고 응답하였으나, 이번 외부정도관리 연구에서는 그 보고 비율이 각각 83.3%와 58.3%로 낮았다. 판독 보고서 문구의 경우, 하나의 특정 글로불린 구획의 농도 값만으로 판정할 수 있는 것이 아니라 전체적인 정량 값과 패턴을 보고자가 종합적으로 분석하여 보고하기 때문에 검사자의 주관에 포함되며 이에 문구에 대한 검사실간 차이는 존재할 수 있다.

정량 값에 있어서는 총 단백질, 알부민, 알파 영역, 베타-감마 영역

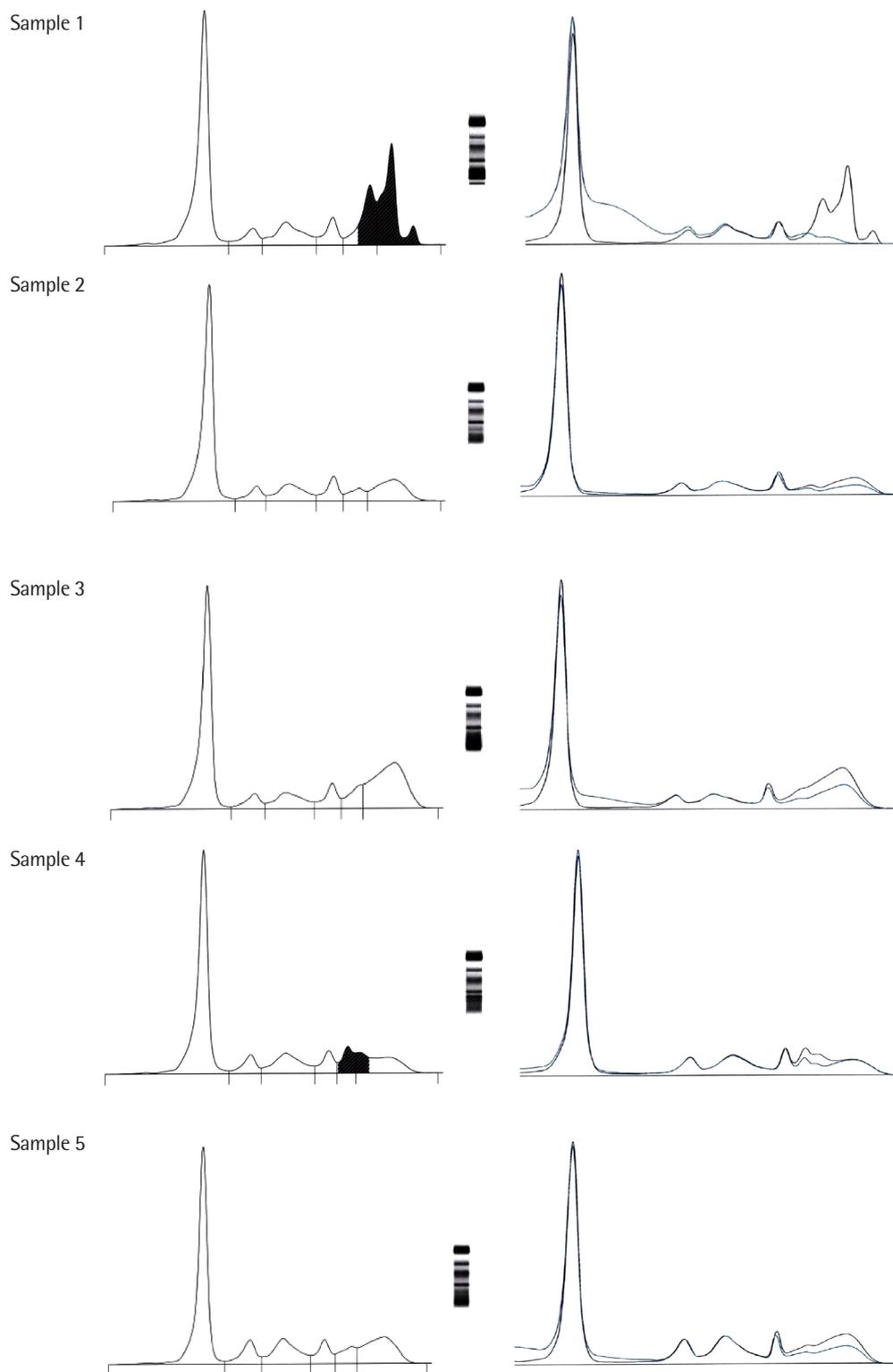


Fig. 1. Serum protein electrophoresis (SPEP) (left) and immunofixation electrophoresis (IFE) (right) profiles of five samples. The serum electrophoresis patterns displayed in this figure were demonstrated by the Capillarys 2 Flex Piercing analyzer (Sebia, Lisses, France). Monoclonal protein was detected in two of the five test samples (samples 1 and 4), and the detection of monoclonal proteins and the isotyping results (Immunoglobulin (Ig) G kappa type for sample 1 and IgA lambda type for sample 4) were consistent in all participating laboratories.

Table 1. The summary of quantitative values of each fraction and monoclonal protein (if present) according to the institutions

	Sample 1			Sample 2			Sample 3			Sample 4			Sample 5		
	Mean (g/dL)	SD (g/dL)	CV (%)	Mean (g/dL)	SD (g/dL)	CV (%)	Mean (g/dL)	SD (g/dL)	CV (%)	Mean (g/dL)	SD (g/dL)	CV (%)	Mean (g/dL)	SD (g/dL)	CV (%)
Total protein	7.60	0.19	2.48	6.48	0.12	1.80	7.86	0.24	3.03	5.88	0.09	1.49	4.73	0.11	2.35
Albumin	3.37	0.17	5.13	3.74	0.15	3.96	3.68	0.20	5.40	3.17	0.09	2.84	2.30	0.08	3.51
α1-globulin	0.33	0.06	18.29	0.29	0.03	9.59	0.31	0.03	9.12	0.35	0.06	18.42	0.31	0.07	20.88
α2-globulin	0.75	0.07	8.86	0.69	0.05	7.47	0.67	0.06	8.97	0.70	0.04	5.90	0.64	0.05	8.05
α-globulin	1.08	0.08	7.59	0.98	0.04	3.92	0.98	0.07	7.01	1.05	0.08	7.28	0.95	0.10	10.09
β1-globulin	0.44	0.07	15.12	0.50	0.08	15.79	0.52	0.07	14.38	0.41	0.07	17.21	0.32	0.06	18.72
β2-globulin	0.83	0.31	37.19	0.30	0.00	1.01	0.51	0.10	20.28	0.64	0.16	25.63	0.29	0.03	10.62
β-globulin	1.20	0.32	26.57	0.82	0.09	11.56	1.03	0.10	10.06	1.04	0.17	16.46	0.62	0.04	7.04
γ-globulin	1.87	0.41	22.07	0.98	0.11	11.69	2.18	0.22	9.88	0.65	0.18	26.94	0.89	0.06	7.20
β-γ-globulin	3.07	0.36	11.64	1.80	0.15	8.49	3.22	0.23	7.05	1.69	0.13	7.80	1.51	0.09	5.97
M protein	2.29	0.43	18.58	-	-	-	-	-	-	0.45	0.21	46.31	-	-	-

Abbreviations: SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; M protein, monoclonal protein.

의 전반적인 정량 값은 기관별로 큰 차이를 보이지는 않았으나, 세부적으로(알파-1, 알파-2, 베타-1, 베타-2, 감마 등) 나누어 보았을 때에는 그 차이가 컸다. 이는 각 기관에서 사용하는 전기영동 장비의 해상도 및 검출능 차이 때문이기도 하고, 많은 경우 장비에서 나온 검체의 패턴(그래프 혹은 이미지)에 대해 검사자가 각 글로불린 영역을 직접 혹은 조정하여 구획하기 때문에 검사자의 숙련도에 의한 차이도 일부 존재할 수 있다.

단클론성 단백질에 대한 정량 값은 기관별로 차이를 보였는데, 특히 정량방법에 따라 분석하였을 때에 그 차이가 더욱 의미있게 나타났다. 단클론성 단백질이 검출된 1번과 4번 샘플에 있어서 두 경우 모두 표준수직작도법과 교정수직작도법의 경우가 접선절삭법의 경우보다 정량 값이 더욱 큰 것을 볼 수 있었다. 이는 표준수직작도법 자체가 해당 영역의 기저 다클론성 영역(baseline polyclonal region)을 포함한 전체 단클론성 단백질 검출 영역을 정량하기 때문인데, 이로 인해 실제 단클론성 단백질의 값보다 과다 정량(overestimated)될 우려가 있다[13]. 이러한 점을 보완하기 위해 기저 다클론성 영역의 너비를 고려하여 검사자가 임의적으로 실제 보이는 영역보다 약간 좁게 정량하는 교정수직작도법을 사용할 수 있으나 정확성의 문제가 있다[14]. 접선절삭법의 경우 기저 다클론성 영역에 대한 접선을 그어 그 위쪽 부분만을 정량하는 방법이지만 오히려 이는 실제 값보다 과소 정량(underestimated)될 우려가 있다 [13,15]. 다만, 본 연구의 참여기관 중에 접선절삭법을 사용한 기관이 단 2곳밖에 안 되는 데다가, 이들 두 기관의 변이계수도 40% 이상으로 차이가 커서 앞으로 더 많은 기관들을 대상으로 후속 연구가 진행되어야 할 것이다. 저자들이 지난 연구에서 설문 조사한 국내 현황조사에서는 표준수직작도법 45%, 교정수직작도법 31%, 접선절삭법 21%의 결과를[11], 이전의 국외의 한 설문조사에서는 표준수직작도법 51%, 교정수직작도법 7%, 접선절삭법 17%라는 결과를 보였으며[16], 2016-2018년의 CAP 숙련도평가 프로그램 참가 기관 분포에서는 표준수직작도법 72.2%, 접선절삭법 8.2%로 나타났다[17]. 이렇듯 과다정량의 우려에도 불구하고 단클론성 단백질의 정량에 대해 표준수직작도법을 가장 많이 사용하는 것으로 나타났다며, 호주-뉴질랜드의 권고안 또한 이를 지지하고 있다[9]. 그리고 단클론성 단백질의 농도가 낮은 4번 검체의 경우가 1번 검체의 경우보다 전반적으로 변이계수가 높은 것으로 보아, 특히 저농도에서의 검사자의 숙련도 향상을 위한 방안을 고려해야 할 것이다.

본 연구에서의 혈청단백 전기영동과 면역고정 전기영동의 외부 정도관리 결과에서도 나타난 바와 같이 검사실별로 판독 보고서 문구 및 정량 값에 있어서 차이가 있는 것을 볼 수 있었다. 아직까지 전기영동검사의 외부정도관리는 각 구획의 정량 값 및 단클론성 단백질 여부에 대한 정성적(qualitative) 결과만 시행하고 있고, 용어(nomenclature)에 대한 표준화가 되어있지 않아 판독 보고서에

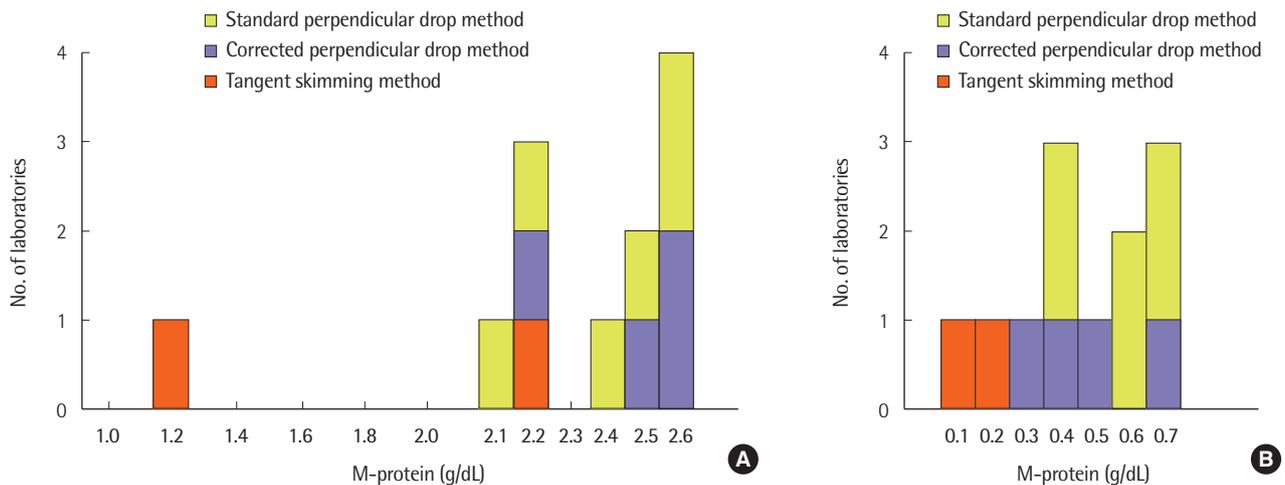


Fig. 2. Number of participating laboratories according to the quantitation method for monoclonal protein in sample 1 (A) and sample 4 (B). Abbreviation: M protein, monoclonal protein.

Table 2. The statistical profiles of each monoclonal protein detected in sample 1 and 4 according to the quantitation method

	Sample 1								
	Mean (g/dL)	SD (g/dL)	CV (%)	P value*	P value†	Median (g/dL)	IQR (g/dL)	Min (g/dL)	Max (g/dL)
Standard perpendicular drop method	2.40	0.21	8.74	-	-	2.40	(2.19-2.60)	2.1	2.6
Corrected perpendicular drop method	2.48	0.19	7.65	0.215	-	2.55	(2.33-2.60)	2.2	2.6
Tangent skimming method	1.70	0.71	41.59	0.113	0.083	1.70	(1.20-2.20)	1.2	2.2
Total	2.29	0.43	18.58	-	-				
	Sample 4								
	Mean (g/dL)	SD (g/dL)	CV (%)	P value*	P value†	Median (g/dL)	IQR (g/dL)	Min (g/dL)	Max (g/dL)
Standard perpendicular drop method	0.57	0.14	24.11	-	-	0.60	(0.40-0.70)	0.4	0.7
Corrected perpendicular drop method	0.48	0.17	35.95	0.042	-	0.45	(0.34-0.62)	0.3	0.7
Tangent skimming method	0.15	0.07	47.14	0.017	0.069	0.15	(0.10-0.20)	0.1	0.2
Total	0.45	0.21	46.31	-	-				

*Comparison between the standard perpendicular drop method and other methods; †Comparison between the corrected perpendicular drop method and the tangent skimming method

Abbreviations: SD, standard deviation; CV, coefficient of variation; IQR, interquartile range; Min, minimal value within the subgroup; Max, maximal value within the subgroup.

대해서는 시행되지 않고 있으며[7], 실제 외부정도관리를 시행한 논문에서도 기관별 편차가 큰 것으로 나타난 바 있고[12], 특히 저농도의 경우 정량 값의 편차가 큰 것으로 나타난 바 있다[15]. 저자들이 제조한 외부정도관리 검체 자체에서도 한계가 있었는데, 20개의 검체를 대상으로 이들의 전기영동 패턴과 단백 분해성 단백질의 개별형이 일치하는 것끼리 혼합하였으나, 아무래도 동일인이 아닌 여러 사람의 잔여 검체를 혼합하다보니(1-5번 검체에 대해 각각 5, 2, 4, 6, 3개의 잔여 검체를 혼합하였음) 생성된 단백 분해성 단백질의 모양이 하나의 표준적인 모양이 아니라 다소 넓게 퍼진 모습이었다. 또한 본 연구는 학회나 전문기관을 거치지 않고 저자들이 직접 검체의 제조, 보관, 운송과정을 시행하였기에 이 역시 결과에 영향을 미쳤을 가능성도 있다. 향후 여건이 된다면 전기영동검사가 국내에서 정식 외부정도관리 종목으로 편입되는 것이 우선적으로 필

요할 것이고, 검체 제조과정 및 보고 양식에 있어서 표준화된 지침이 마련되어야 하겠으며, 특히 검체 제조시에 단일 환자에서의 연속적인 검체를 모으거나 물질을 첨가(spiking)한 검체를 고려하는 등의 대책이 마련되어야 할 것이다.

한편으로 본 연구의 참가기관 수가 적었으며 저자들의 지난 설문조사 연구에서와 마찬가지로 검사전문수탁기관이 포함되지 않았다는 한계점이 있다[11]. 본문에서도 앞서 밝혔듯이 전기영동검사의 경우 병원 내 진단검사의학과 검사실에서 직접 시행하기 보다는 검사전문 수탁기관에 의뢰하는 경우가 많기에, 후속 연구에서는 수탁기관을 포함하여야 할 것이다. 결론적으로 본 연구는 전기영동검사의 외부정도관리를 직접 시행한 첫 연구로서, 후속 연구들을 통해 전기영동검사의 판독에 대한 외부 정도관리 시행을 위한 근거를 마련하고, 더 나아가서는 전기영동검사에 대한 통일

화, 표준화된 지침 수립을 위한 논의가 이루어져야 할 것이다.

요 약

국내의 많은 검사실에서 혈청단백 전기영동과 면역고정 전기영동의 외부 정도관리를 검사실 간 숙련도 평가에 의존하고 있다. 이에 본 연구에서는 국내 12곳의 임상검사실을 대상으로 외부 정도관리 평가를 시행하였다. 본원 검사실의 잔여 검체 중 전기영동 패턴 혹은 단클론성 단백질의 유무에 따라 혼합하여 5개의 시험용 검체를 제조하였고 이를 소분하였다. 각 검사실에서 검사를 시행하였고 각 검사실의 방식에 따라 판독 보고서를 작성하였다. 5개의 검체 중 2개에서 단클론성 단백질이 검출되었고, 단클론성 단백질의 검출 여부 및 개별형에 대해서는 모든 참가 기관 간에 결과가 일치하였다. 알부민, 알파-1, 2 글로불린, 베타-감마 영역의 정량 값에는 별 차이가 없었으나, 베타-1, 2, 감마 글로불린 영역의 정량 값은 기관별로 큰 차이를 보였다. 점선절삭법을 사용하는 경우 다른 방법에 비해 이상단백의 정량 값이 가장 작았다. 본 연구에서 판독 보고서는 기관 간에 대체적으로 일치하였으나, 정량 값은 다소 차이가 있었다. 본 연구는 국내에서 혈청단백 전기영동과 면역고정 전기영동의 외부 정도관리에 대한 첫 연구로서, 후속 연구들을 통해 위 검사들에 대한 국내의 외부 정도관리 지침이 마련되어야 할 것이다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

본 연구는 대한진단검사의학회 정도관리위원회의 연구비 지원을 받아 수행되었으며(진검연구-2021-02-009), 외부정도관리에 참여해 주신 국내 12개 병원(가천대학교 길병원, 가톨릭대학교 서울성모병원, 강북삼성병원, 건국대학교병원, 동아대학교병원, 세브란스병원, 양산부산대학교병원, 울산대학교병원, 원주세브란스기독병원, 인제대학교 해운대백병원, 중앙대학교병원, 한림대학교 강남성심병원, 이상 가나다 순)의 진단검사의학과 선생님들께 감사의 뜻을 표합니다.

REFERENCES

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response

and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016;17:e328-46.

2. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.

3. Azim W, Azim S, Ahmed K, Shafi H, Rafi T, Luqman M. Diagnostic significance of serum protein electrophoresis. *Biomedica* 2004;20:40-4.

4. Vavricka SR, Burri E, Beglinger C, Degen L, Manz M. Serum protein electrophoresis: an underused but very useful test. *Digestion* 2009;79:203-10.

5. O'Connell TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting the serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005;71:105-12.

6. Weber D, Treon SP, Emmanouilides C, Branagan AR, Byrd JC, Bladé J, et al. Uniform response criteria in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:127-31.

7. Booth RA, McCudden CR, Balion CM, Blasutig IM, Bouhtiauy I, Rodriguez-Capote K, et al. Candidate recommendations for protein electrophoresis reporting from the Canadian Society of Clinical Chemists Monoclonal Gammopathy Working Group. *Clin Biochem* 2018;51:10-20.

8. Moss MA. Moving towards harmonized reporting of serum and urine protein electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:973-9.

9. Tate JR, Smith JD, Wijeratne N, Mollée P. Proposed addendum to 2012 recommendations for standardised reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand. *Clin Biochem Rev* 2019;40:23-30.

10. Tate J, Caldwell G, Daly J, Gillis D, Jenkins M, Jovanovich S, et al. Recommendations for standardized reporting of protein electrophoresis in Australia and New Zealand. *Ann Clin Biochem* 2012;49:242-56.

11. Cho J, Lee DH, Rim JH, Lee SG, Kim Y, Kim JH. Current status of serum protein and immunofixation electrophoresis from 29 hospitals in Korea. *Lab Med Online* 2022;12:91-9.

12. de Kat Angelino CM, Jacobs JFM. External quality assessment of M-protein diagnostics: a realistic impression of the accuracy and precision of M-protein quantification. *Clin Chem Lab Med* 2021;59:1063-8.

13. Turner KA, Frinack JL, Ettore MW, Tate JR, Graziani MS, Jacobs JFM, et al. An international multi-center serum protein electrophoresis accuracy and M-protein isotyping study. Part I: factors impacting limit of quantitation of serum protein electrophoresis. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:533-46.

14. Keren DF and Schroeder L. Challenges of measuring monoclonal proteins in serum. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:947-61.

15. Schild C, Wermuth B, Trapp-Chiappini D, Egger F, Nuoffer JM. Reliability of M protein quantification: comparison of two peak integration methods on Capillarys 2. *Clin Chem Lab Med* 2008;46:876-7.
16. Wijeratne N, Tate JR, Wienholt L, Mollee P. Report of the survey conducted by RCPAQAP on current practice for paraprotein and serum free light chain measurement and reporting: a need for harmonisation. *Clin Biochem Rev* 2019;40:31-42.
17. Wilrich MAV, Long TA, Bashleben C, Fink SL, Rudolf JW, Peterson D, et al. Performance of perpendicular drop versus tangent skimming gating of M-protein in proficiency testing challenges. *Clin Chem Lab Med* 2020;59:e19-22.