

Europski program vanjske kontrole kvalitete rada u citogenetici

Bojana Brajenović-Milić, Jadranka Vraneković, Ivana Babić Božović, Alena Buretić-Tomljanović*

Europski program vanjske kontrole kvalitete rada u citogenetici (Cytogenetic European Quality Assessment- CEQA) utemeljen je 2005. godine, u sklopu EuroGentest mreže izvrsnosti u genetici radi unapređenja i ujednačenja kvalitete rada citogenetičkih laboratorija diljem Europe. CEQA nudi različite programe vanjske kontrole kvalitete rada u području prenatalne i postnatalne citogenetike, hemato-onkološke citogenetike, preimplantacijske genetičke dijagnostike i molekularne citogenetike (Microarray/ArrayCGH i PGD Array pilot program). CEQA proces odvija se preko mrežnih stranica zaštićenih lozinkom, a osmišljen je tako da oponaša cijeli proces analize stvarnih dijagnostičkih slučajeva. Procjenjuje se ukupna kvaliteta usluge koju laboratorij pruža bolesniku, a to uključuje analitičku izvedbu i kliničku interpretaciju rezultata. Za zemlje koje nemaju organiziran nacionalni program vanjske kontrole kvalitete rada u citogenetici, kao što je to slučaj u Hrvatskoj, sudjelovanje u CEQA programu je izvanredna prilika za visokoprofesionalnu i na znanosti utemeljenu provedbu vanjske kontrole kvalitete.

Cljučne riječi: citogenetika, osiguranje kvalitete, zdravstvena njega

Europski program vanjske kontrole kvalitete rada u citogenetici (Cytogenetic European Quality Assessment- CEQA) utemeljen je 2005. godine, na inicijativu Foruma svih europskih provoditelja vanjske kontrole koji djeluje pod okriljem EuroGentest mreže izvrsnosti u genetici (EuroGentest Network of Excellence in Genetics). CEQA je neprofitna organizacija osnovana s ciljem da se unaprijedi i ujednači kvaliteta rada citogenetskih laboratorija prvenstveno u Europi (www.ceqa-cyto.eu). Nakon uspješno provedenog pilot programa u kojem su sudjelovali odabrani laboratoriji (2006. god.), CEQA usluge postale su dostupne i drugim citogenetskim laboratorijima u Europi pa i šire (1). Slika 1. prikazuje organizaciju CEQA-e i njoj nadređenih struktura.

CEQA program pruža visokoprofesionalnu i na znanosti utemeljenu vanjsku procjenu kvalitete koja je prvenstveno edukacijskog karaktera i omogućava laboratorijima da realno sagledaju svoje sposobnosti i da u rad implementiraju nova saznanja. Procjenjuje se tkivno-specifična analiza konstitucijskih, hemato-onkoloških i pre-implantacijskih genetičkih slučajeva. Od početnog jednog, danas CEQA nudi čitav niz programa (shema) vanjske kontrole kvalitete rada u području prenatalne i postnatalne citogenetike, hemato-onkološke citogenetike, preimplantacijske genetičke dijagnostike (PGD) i molekularne citogenetike: Microarray/

ArrayCGH (u suradnji s European Molecular Quality Network - EMQN) i PGD Array pilot program (u suradnji s United Kingdom National External Quality Assessment - UK NEQA) (Slika 2). Laboratoriji se mogu prijaviti, odnosno sudjelovati u jednom ili više CEQA programa.

CEQA proces odvija se preko, lozinkom zaštićenih, mrežnih stranica (engl. *internet-based system*). Laboratoriji koji sudjeluju u programu dobiju sve kliničke i tehničke informacije, slike metafaza i/ili FISH slike te *online* testove potrebne za analizu. Sve to zajedno vjerno opisuje, imitira uvjete u kojima se radi ili bi se trebalo raditi kako bi kvaliteta usluge bila zadovoljavajuća. Rezultati analize, odnosno nalazi se proslijeđuju u CEQA-u, a grupe stručnjaka za pojedina područja ih evaluiraju (Slika 1). Nalaz mora sadržavati sljedeće: kariotip napisan u skladu s aktualnom citogenetskom nomenklaturom (*International System for Human Cytogenetics Nomenclature* - ISCN) (2, 3), pismeni opis kariotipa i kliničku inter-

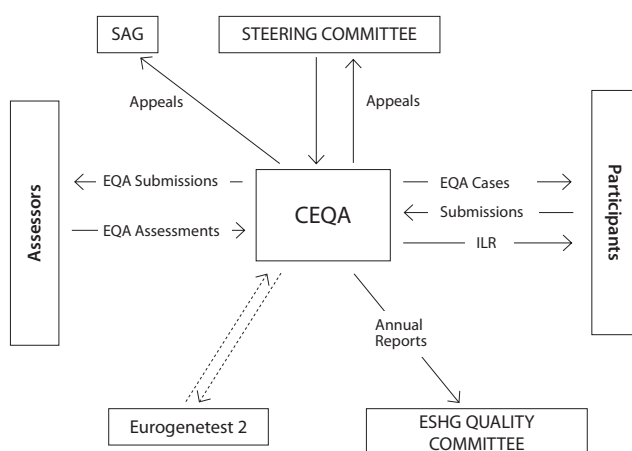
* Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 22, 51000 Rijeka, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Brajenović-Milić Bojana, Zavod za biologiju i medicinsku genetiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Braće Branchetta 22, 51000 Rijeka, Hrvatska, E-mail: bojanabm@medri.uniri.hr

Primljeno/Received: 30. 9. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 21. 10. 2013.

pretaciju u slučajevima utvrđene abnormalnosti kromosoma. Procjenjuje se ukupna kvaliteta usluge koju pruža laboratorij, a to znači da se ne provjerava samo analitička izvedba nego i interpretacija dobivenih rezultata. Neujednačenost strukture i sadržaja, odnosno količine i kvalitete informacija koje citogenetski nalaz pruža liječnicima i bolesnicima već je davno, svugdje u svijetu, prepoznata kao problem pa je jedan od glavnih ciljeva CEQA programa njihova standardizacija pridržavajući se smjernica za rad u citogenetici (*General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics*) na



CEQA – Cytogenetic European Quality Assessment

ESHG – European Society of Human Genetics

SAG – Specialist Advisory Group (for PGD Array)

ILR – Individual laboratory report

FIGURE 1. Overview of the CEQA organisation and advisory structure

čemu Europska asocijacija za citogenetiku (*European Cytogeneticists Association*) kontinuirano radi (4). Citogenetski nalaz mora pružiti jasan i nedvosmislen opis dobivenog rezultata i njegove kliničke slike. Nalaz treba biti odgovarajuće strukturiran, lako čitljiv i razumljiv kliničarima kojima (cito)genetika nije uža specijalnost. Za više informacija potrebno je detaljno proučiti smjernice za rad u citogenetici (4).

Dvije su kategorije kojima se opisuje uspješnost izvedbe zadovoljavajuća i loša. Ovaj podatak je tajnog karaktera i poznat je samo osoblju laboratorija i organizatoru CEQA programa. U slučaju uzastopne loše izvedbe pojedinog laboratorija informacija se proslijeđuje Odboru za kvalitetu Europskog društva za humanu genetiku koji je nadređen svim europskim programima vanjske kontrole kvalitete.

Usluge CEQA-e dostupne su svim javnim i privatnim kliničkim i istraživačkim laboratorijima sa sjedištem u Europi, pa i šire. Laboratoriji se mogu prijaviti za sudjelovanje tijekom cijele godine, no s obzirom na dinamiku cijelog procesa najbolje je to učiniti početkom godine. U travnju započinje proces analize slučajeva i traje do sredine svibnja. Krajem godine laboratoriji primaju izvještaj (engl. *Individual laboratory report* - ILR) u kojem je naveden ukupan broj postignutih bodova, ali i obrazloženja eventualnih pogrešaka. Broj postignutih bodova iznimno je važan podatak koji laboratoriju omogućava usporedbu s drugima i dobar je pokazatelj kvalitete usluge koju pruža. Uz ILR, laboratorij dobiva i sumarni godišnji izvještaj u kojem su, osim brojnih statističkih podataka, potanko obrazloženi i interpretirani

Amniotic Fluid EQA 2011, Case 1

Patient demographics:

Andrea HAYES; DOB: 15/08/1984.

Date of sampling and receipt: 19/05/11

Tissue: Amniotic Fluid

Sex (Mother): Female

Referral reason: Increased nuchal translucency on ultrasound-3.5mm

Karyotype ISCN¹: 46,XX,r(15)(p11.2q276).ish r(15)(PML+,D15S936-)

Report

Analysis of metaphases from the amniotic fluid sample showed an abnormal female* karyotype of 46 chromosomes with one normal chromosome 15 and one ring chromosome 15**. FISH studies showed that the r(15) had a deletion of the telomere region (D15S936) from the long arm but the exact breakpoints are not known. The preliminary QF-PCR result is not informative for chromosome 15 (see report ref xxx/xxx).

A ring 15 is associated with a syndrome of dysmorphism and intellectual disability (see enclosed information***). Prenatally IUGR, diaphragmatic hernia, heart and renal abnormalities may be observed on ultrasound. This karyotype may be consistent with the increased nuchal translucency observed on ultrasound.

Blood samples are requested from both parents to establish whether one of them carries a chromosome rearrangement as there have been rare cases reported of inherited rings (ref). It is recommended that the patient and her partner are referred to a Clinical Geneticist to discuss the clinical implications to the foetus, any recurrence risks and the prenatal diagnosis options in a future pregnancy.

Optional: Follow up samples of the foetus/child at delivery should be sent to the Cytogenetics dept.

* fetal sex requested on the referral card.

** nuc ish has been given in the exemplary report karyotype as the FISH gives additional information.

*** Schinzel *et al.*

Signature A

Signature B

¹ISCN may or may not contain a '?' depending on analytical certainty of the distal breakpoint. Additional FISH probes may be given in the ISCN but are not essential

FIGURE 2. Cytogenetic report

TABLE 1. Area of clinical cytogenetics covered by CEQA external quality assessment scheme

Constitutional Scheme
• Amniotic fluid • CVS • Postnatal blood • PGD of blastomeres • FISH Rapid Aneuploidy Testing • Microarray/ArrayCGH – in collaboration with EMQN • PGD Array (Pilot) – in collaboration with UK NEQAS for Molecular Genetics
Haematological Scheme
• Mature B- and T-cell Neoplasms (LPD/CLL/MM) • Myeloid Disorders and Acute Leukaemias (AML/CML/ALL/MDS)
Techniques used
The following techniques may be used to establish the result:
• Cytogenetic analysis • QF-PCR • FISH • MLPA • Microarray/ArrayCGH
All the results from these techniques are available online, with the exception of microarrays where a DNA sample is distributed and FISH Rapid Aneuploidy where participants receive cell suspensions.

TABLE 2. Number of participants in CEQA scheme in the last four years

EQA	2010	2011	2012	2013
AF	72	81	89	92
Blood	78	87	104	119
CVS	33	47	55	68
Constitutional Microarray	34	40	50	59
PGD Blastomere	29	24	22	24
PGD Microarray exploratory pilot*	0	0	10	13
FISH Rapid Aneuploidy	0	17	32	33
Mature B&T Cell Neoplasms	0	35	41	40
Myeloid Disorders	0	52	63	68

*started in 2012

pojedini slučajevi uz prikaz nalaza (Slika 2). Ove informacije iznimno su korisne i cijelom procesu vanjske kontrole kvalitete koju pruža CEQA daje snažan edukativni karakter od neprocjenjive vrijednosti. Posebno je vrijedno istaknuti da se *web based* CEQA system može trajno koristiti za učenje. Na svakom kliničkom slučaju iz prethodnih ciklusa procjene

kvalitete može se nebrojeno puta raditi što je od izuzetne koristi za stjecanje znanja i iskustva posebno za mlade citogenetičare.

Informacija o sudjelovanju određenog laboratorija u CEQA programu vidljiva je na mrežnim stranicama Orphanet-a (www.orpha.net) i dio je njegove *Quality Assurance* (QA) baze podataka. QA je registar genetičkih laboratorija, a uključuje podatke o pretragama koje laboratorij izvodi, o sudjelovanju u vanjskoj procjeni kvalitete i o akreditaciji.

Broj CEQA korisnika je iz godine u godinu sve veći. U 2013. godini, broj uključenih laboratorija (221) povećao se za 20-ak posto u odnosu na prethodnu godinu. Više od 40% laboratorija prijavilo se za više od dva programa (Tablica 2). Za zemlje kao što je Hrvatska koje nemaju organiziran nacionalni program vanjske kontrole kvalitete rada u citogenetici, mogućnost sudjelovanja u CEQA programu jedinstvena je prilika za visokoprofesionalnu i na znanosti utemeljenu provedbu vanjske kontrole kvalitete. S obzirom da se čitav koncept CEQA procjene kvalitete temelji na edukaciji, sudjelovanje većeg broja laboratorija iz iste zemlje značajno podiže kvalitetu usluge na nacionalnoj razini.

CEQA ANNOUNCE

On January 1st, 2014, CEQA and UK NEQAS for Clinical Cytogenetics will merge to create one EQA Scheme, CEQAS. By pooling CEQA and UK NEQAS's strengths and resources, CEQAS will have expertise and experience that is deeper and broader than any other Cytogenetics EQA provider.

This move will not only give CEQA participants access to a number of additional EQAs such as MRA, Solid Tumour and Adult Molecular Neuropathology but it will also enable us to keep pace with participants' changing demands, develop pilots for new technologies in the future and bring some additional benefits to all participants. All the full EQAs currently offered by CEQA will be accredited in 2014. A comprehensive list of EQAs available will be published in January 2014 and existing participants will be alerted by email once this information is available online.

Acknowledgements

We acknowledge the CEQA Scheme Organiser for providing us with useful data and giving the permission to publish them as part of this paper. We thank Bettina Quelling-Powley for kind and friendly communication.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Brajenović-Milić B. – osmišljavanje i pisanje rada/*designing and writing paper*

Vraneković J., Babić Božović I. – prikupljanje podataka, pretraživanje literature/*data collection, literature search*

Buretić-Tomljanović A. – prikupljanje podataka/*data collection*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Hastings RJ, Maher EJ, Quellerhorst-Pawley B, Howell RT. An internet-based external quality assessment in cytogenetics that audits a laboratory's analytical and interpretative performance. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:1217-24. <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2008.82> PMID:18493265
2. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M. ISCN (2013): An International System for Human Cytogenetics Nomenclature. Basel: Karger; 2013.
3. Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. Cytogenetic nomenclature: Changes in the ISCN compared to the 2009 edition. *Cytogenet Genome Res.* 2013;141:1-6. <http://dx.doi.org/10.1159/000353118> PMID:23817294
4. Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. General guidelines and quality assurance for cytogenetics: A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. www.e-c-a.eu

SUMMARY

Cytogenetic European Quality Assessment

Bojana Brajenović-Milić, Jadranka Vraneković, Ivana Babić Božović, Alena Buretić-Tomljanović

Cytogenetic European Quality Assessment (CEQA) was founded in 2005 upon Eurogentest Network of Excellence in Genetics in order to improve and harmonize the quality of cytogenetic laboratory services across Europe. CEQA offers a variety of programs for external quality control covering Pre- and Postnatal Cytogenetics, Haemato-Oncology Cytogenetics, Preimplantation Genetic Diagnosis, and Molecular Cytogenetics (Microarray/ArrayCGH, and PGD Array pilot program). CEQA operates through a password-protected website and the system is designed to mimic the stepwise process undertaken by a laboratory analysing a real diagnostic case. Laboratories were assessed for the overall of services provided to their patients, including analytical and interpretative performance. The participation in CEQA program is an excellent opportunity to perform highly professional and scientifically based external quality assessment for all countries like Croatia where the national external quality control system for cytogenetics has not been organised.

Keywords: cytogenetics, quality assurance, health care