

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-38 (2025. 2.)



의료기술재평가보고서 2025

# 사람유전자 분자병리 검사

- 비유전성 유전자 검사
- 메틸화특이중합효소연쇄반응 (MGMT 유전자 촉진자)

## 의료기술재평가사업총괄

---

김민정 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 본부장

김윤정 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 재평가 기획 팀 팀장

## 연구진

---

### 담당 연구원

김유림 한국보건 의료연구원 재평가 기획 팀 주임 연구원

### 부담당 연구원

박대한 한국보건 의료연구원 재평가 기획 팀 연구원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 의료기술재평가 사업(NECA-R-24-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고 문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의 사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문) .....	i
알기 쉬운 의료기술재평가 .....	1
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	2
1.3 질병특성 .....	3
1.4 현존하는 의료기술 .....	5
1.5 관련 교과서 및 가이드라인 .....	6
1.6 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 .....	7
1.7 기존 의료기술평가 .....	8
2. 평가목적 .....	8
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>9</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	9
1.1 개요 .....	9
1.2 핵심질문 .....	9
1.3 연구검색 .....	10
1.4 연구선정 .....	11
1.5 비뚤림위험 평가 .....	12
1.6 자료추출 .....	12
1.7 자료합성 .....	12
2. 권고등급 결정 .....	12
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>14</b>
1. 연구선정 결과 .....	14
1.1 연구선정 개요 .....	14
1.2 선택연구 특성 .....	15
1.3 비뚤림위험 평가결과 .....	17
2. 안전성 .....	18
3. 효과성 .....	18
3.1 생존기간 및 생존율 .....	18
3.2 사망위험 .....	21
3.3 예측관련 결과지표 .....	21
3.4 메틸화 검출률 .....	23
3.5 검사 간 일치율 .....	23

<b>IV. 결과요약 및 결론</b>	<b>25</b>
1. 평가결과 요약	25
1.1 안전성	25
1.2 효과성	25
2. 결론	27
<b>V. 참고문헌</b>	<b>29</b>
<b>VI. 부록</b>	<b>31</b>
1. 의료기술재평가위원회	31
2. 소위원회	32
3. 연구검색현황	33
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식	36
5. 최종선택연구	37

## 표 차례

표 1.1 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 이력	2
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	2
표 1.3 비급여진료비 정보	3
표 1.4 국내 식약처 허가사항	3
표 1.5 미국 보험 및 행위 등재 현황	3
표 1.6 신경계 종양의 WHO 분류 제5판	4
표 1.7 뇌의 악성 신생물(C71) 국내 환자 현황	5
표 1.8 현존하는 의료기술 관련 고시 및 비용 정보	6
표 2.1 PICOTS-SD	10
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	11
표 2.3 국내 전자 검색데이터베이스	11
표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준	12
표 2.5 권고 등급 체계 및 정의	13
표 3.1 선택연구 특성	16
표 3.2 [MSP vs. MS-MLPA] 생존기간(survival time) 및 생존율(survival rate)	19
표 3.3 [MSP vs. IHC] 생존기간(survival time) 및 생존율(survival rate)	20
표 3.4 [MSP vs. IHC] 사망위험	21
표 3.5 [MSP vs. MS-MLPA] 예측오차	22
표 3.6 [MSP vs. IHC] 예측정확도	22
표 3.7 메틸화 검출률	23
표 3.8 검사 간 일치율	24

## 그림 차례

---

그림 3.1 연구선정흐름도 .....	14
그림 3.2 비돌림위험 그래프 .....	17
그림 3.3 비돌림위험에 대한 평가결과 요약 .....	17

# 요약문(국문)

## 평가배경

‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’은 암 환자에서 테모졸로마이드 등 알킬화 항암제의 반응성을 예측하기 위해 O-6-메틸구아닌-디옥시리보핵산메틸 전이효소(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 유전자의 메틸화 여부를 평가하는 검사이다. 본 검사는 메틸화특이중합효소연쇄반응(Methylation-specific polymerase chain reaction, MSP)을 이용하여 MGMT 유전자의 촉진자(promoter) 부위 메틸화를 확인하는 방법이다.

본 검사는 신의료기술평가제도 도입 이전인 2006년 비급여 항목으로 처음 도입되었으며(보건복지부 고시 제2006-91호, 2006.11.22.), 이후 2016년 ‘사람유전자 검사 급여전환 및 비급여 목록 정비’ 시행에 따라 현재의 고시명으로 변경되어 현재까지 사용되고 있다(보건복지부 고시 제2016-229호, 2016.12.8.). 국내에서 본 검사에 대한 의료기술평가가 수행된 바는 없었다.

‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’은 내부모니터링을 통해 의료기술재평가 안전으로 선정되었다. 동 검사의 안전성 및 효과성에 대한 근거를 확인하고자, 2024년 제6차 의료기술재평가위원회(2024.6.14.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 재평가를 수행하였다.

## 평가목적

본 평가의 목적은 ‘뇌신경교종 최초 진단 환자’에서 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’는 MGMT 유전자 촉진자(promoter)의 메틸화를 확인하여 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)의 예후를 예측하기 위한 목적으로 사용 시 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

## 평가방법

뇌신경교종 최초 진단 환자 중 표준치료를 시행한 환자에서 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’의 안전성 및 효과성을 재평가하기

위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자) 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)’의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 신경외과 2인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 혈액종양내과 1인, 방사선 종양학과 1인, 근거기반의학 1인의 전문가 7인으로 구성하였다.

본 평가의 대상자는 뇌신경교종 최초 진단 환자 중 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)를 수행한 환자로 결정하였다. 비교검사는 현재 국민건강보험요양급여에 등재되어 있는 검사인 ‘메틸화 특이적 다중결찰의존프로브증폭(Methylation-specific Multiplex ligation-dependent probe amplification, MS-MLPA)’, ‘면역조직(세포)화학 검사[종목당](Immunohistochemistry, IHC)’로 결정하였다. 결과변수는 안전성과 효과성을 확인하였고, 안전성은 합병증 및 부작용 등으로 결정하였다. 효과성의 일차지표는 생존기간 및 생존율(전체 혹은 무진행), 사망위험으로 결정하였고, 이차지표는 예측정확도 등 예측관련 결과지표, 메틸화 검출률, 검사 간 일치율로 결정하였다. 소위원회에서는 다른 검사와의 비교를 통해 중재검사의 효과를 확인하는 것이 적절하다고 판단하여 연구유형을 비교 연구만 포함하기로 결정하였다.

연구문헌은 핵심질문을 토대로 국외 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 3개(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS) 데이터베이스에서 검색하였다(최종검색일 2024. 7. 30.).

최종 선택된 연구의 비뚤림위험 평가는 연구설계, 분석방법에서 예후요인의 효과추정치에 대한 결합 정도를 평가하고자 Quality In Prognostic factor Studies (QUIPS)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다. 사전에 정한 자료추출 서식을 활용해 자료를 추출하여 표로 제시하였다. 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였으며 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다.

본 평가는 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 결정하였다.

## 평가결과

체계적 문헌고찰 결과 최종 선택된 연구는 총 6편(대상자 수, 총 364명)이었고, 연도별로 2007년부터 2013년까지 출판되었다. 연구유형은 6편 모두 코호트 연구이었다. 대상질환은 6편 중 5편에서 교모세포종, 1편에서는 뇌신경교종이었고, 교모세포종을 대상으로 한 5편의 연구 중 1편에서는 소아를 대상으로 하였다. 비교검사별로는 MSP와 MS-MLPA를 비교한 연구 2편, MSP와 IHC를 비교한 연구 2편, MSP와 MS-MLPA, IHC 둘 다 비교한 연구가 2편이었다. 연구의 비뚤림위험 평가결과, 일부 연구에서 ‘다른 예후인자에 대한 보정’ 영역의 비뚤림위험이 높은 것으로 평가하였으나, 대부분의 영역에서 비뚤림위험이 낮음 혹은 중등도로 평가하였다.

## 안전성

MSP의 안전성은 합병증 또는 이상반응으로 평가하고자 하였으나, 이를 보고한 연구는 없었다.

## 효과성

뇌신경교종 최초 진단 환자에서 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’의 효과성은 MS-MLPA와 IHC 두 가지 검사를 비교하여 생존기간 및 생존율(전체(overall) 혹은 무진행(progression-free)), 사망위험, 예측관련 결과지표, 메틸화 검출률, 검사 간 일치율로 평가하였다.

## 생존기간 및 생존율

MSP와 MS-MLPA를 비교한 생존기간 및 생존율은 4편에서 보고되었다. 전체 생존기간을 평가한 3편 중 1편에서는 MSP군에서 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 생존기간이 길었으나 ( $p < 0.04$ ), MS-MLPA군에서는 모든 임계값에서 유의한 차이가 없었다(cut-off=3.6, 10.4, 12.8,  $p > 0.05$ ). 다른 1편에서는 MSP로 확인한 메틸화 환자의 전체 생존기간이 평균 28.29개월(95% Confidence Interval (CI) 21.84~34.73), 비메틸화 환자는 평균 16.31개월(95% CI 12.75~19.86)로 유의한 차이가 있었으나 MS-MLPA군에서 메틸화 환자는 평균 18.85개월(95% CI 15.75~21.94), 비메틸화 환자는 평균 16.77개월(95% CI 12.21~22.41)로 유의한 차이가 없었다. 3편에서 MSP군과 MS-MLPA군 간 전체 생존기간에 대한 차이는 유의하지 않거나 통계적 언급이 없었다. 소아 교모세포종을 대상으로 한 연구 1편에서는 MSP로 확인된 메틸화 환자가 없어 비교가 불가능했다. 무진행 생존기간은 2편에서 보고하였고, 1편에서는 MSP군에서 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 생존기간이 길었다( $p < 0.001$ ). MS-MLPA군에서는 임계값 3.6에서만 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 연장되었지만( $p = 0.002$ ), MSP군과 MS-MLPA군 간 차이는 언급이 없었다. 소아 교모세포종 연구에서도 MSP로 확인된 메틸화 환자가 없어 비교할 수 없었다. 생존율은 1편에서 60개월 시점에 MSP군과 MS-MLPA군 모두 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 생존율이 높은 경향이 있었고, 두 군 간 생존율이 비슷하였다.

MSP와 IHC와 비교한 생존기간 및 생존율은 2편에서 보고하였다. 전체 생존기간을 보고한 2편 중 1편에서 MSP군의 메틸화 환자는 중간값 21.5개월, 비메틸화 환자는 중간값 15.2개월이었고, IHC군의 메틸화 환자는 중간값 16개월, 비메틸화 환자는 중간값 12.8개월이었다. 전체 생존기간은 MSP군 ( $p = 0.003$ )과 IHC( $p = 0.040$ )군 모두 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 더 길었다. 다른 1편의 전체 생존기간에서 MSP군의 메틸화 환자는 중간값 22.4개월, 비메틸화 환자는 중간값 14.9개월, IHC군의 메틸화 환자는 중간값 22.4개월, 비메틸화 환자는 중간값 14.6개월로 나타나 MSP군( $p = 0.000081$ )과 IHC군( $p = 0.00051$ ) 모두 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 더 길었다. 그러나 2편 모두 두 군 간 차이는 언급이 없었다.

무진행 생존기간은 1편에서 보고되었으며, MSP군에서 메틸화 환자가 12.2개월, 비메틸화 환자가 9.1개월( $p=0.0024$ ), IHC군에서 메틸화 환자가 12.2개월, 비메틸화 환자가 9개월( $p=0.036$ )로, 두 검사 모두에서 메틸화 환자의 무진행 생존기간이 더 길었으나, 두 군 간 유의성에 대한 언급은 없었다.

생존율은 1편에서 24개월 시점 결과가 보고되었으며, MSP군에서 메틸화 환자가 41.5%, 비메틸화 환자가 7.8%로 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 높았다( $p<0.05$ ). IHC군에서는 메틸화 환자가 29.9%, 비메틸화 환자가 17.2%로 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 더 높았으나, 두 군 간 유의한 차이는 언급이 없었다.

## 사망위험

사망위험은 MSP와 IHC를 비교한 1편에서 위험비(Hazard ratio, HR)로 보고하였다. MSP군의 메틸화 환자는 비메틸화 환자보다 사망위험이 58.7% 낮았다(HR 0.413, 95% CI 0.189~0.904,  $p=0.027$ ). IHC군에서는 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 사망위험이 5.1% 낮았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(HR 0.949, 95% CI 0.433~2.080,  $p=0.896$ ).

## 예측관련 결과지표

예측관련 결과지표는 MSP와 MS-MLPA를 비교한 연구는 1편이었다. 그 결과 18개월 시점에서 무진행 혹은 전체 생존기간에 대한 예측오차는 MSP가 MS-MLPA보다 낮은 경향이 있었다. MSP와 IHC를 비교한 예측정확도는 1편에서 최소 6개월 이상의 추적관찰 후 테모졸로마이드 치료 반응으로 보고 하였다. 테모졸로마이드 치료 반응은 최소 6개월 이상의 추적 관찰 후 촬영된 최신 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 영상과 첫 수술 후 촬영된 MRI 영상을 비교하여 정의되었다. 그 결과 MSP는 민감도 85%, 특이도 17%, 양성예측도 77.3%, 음성예측도 79.9%이었고, IHC는 민감도 95.2%, 특이도 66.7%, 양성예측도 78.4%, 음성예측도 91.7%이었다. MSP는 IHC보다 예측정확도가 낮았다.

## 메틸화 검출률

메틸화 검출률을 보고한 연구는 총 7편이었다. MSP와 MS-MLPA를 비교한 결과는 총 4편이었고, MS-MLPA의 메틸화 임계값은 0.1~0.3 범위이었다. MSP의 메틸화 검출률은 0%~42%(14/33), MS-MLPA는 9%(3/34)~47.9%(23/48)로 다양하게 나타났다. MSP와 IHC를 비교한 연구 3편에서는 MSP의 메틸화 검출률이 31.6%(12/38)~63%(58/92), IHC는 59%(58/99)~76.3%(29/38)로 보고하였다.

## 메틸화 검사 간 일치율

MSP와 MS-MLPA와 비교하여 메틸화 검사 간 일치율은 2편에서 보고하였다. 1편에서는 80%의 일치율을, 다른 1편에서는 검사 간 일치율이 높았다고 하였다(Cohen's Kappa  $k=0.84$ ). MSP와 IHC를 비교한 3편 중 1편에서는 83.7%, 다른 1편에서는 39.5%의 일치율을 보였다. 이외 다른 1편에서는 MSP와 IHC에서 메틸화 검사는 두 군 간 상관관계가 낮다고 보고 하였다.

## 결론 및 권고결정

의료기술재평가 소위원회에서는 뇌신경교종 최초 진단 환자에서 '사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)'에 대해 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

체계적 문헌고찰 결과 동 검사의 안전성은 합병증 또는 이상반응으로 평가하고자 하였으나, 안전성 결과를 보고한 연구는 없었다. 그러나 동 검사는 체외에서 시행하는 검사이므로 직접적인 위해를 가하지 않아 안전하다는 의견이었다.

효과성의 경우 생존기간 및 생존율에서 MSP와 비교검사(MS-MLPA 혹은 IHC)의 MGMT 유전자 촉진자 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 길거나 향상되었지만, 검사 간 비교 시 유의한 차이가 없거나 유의성을 보고하지 않았다. 사망위험은 MSP군에서 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 더 낮았고, IHC군에서는 차이가 없으며, 두 군 간 통계적 유의성에 대한 언급은 없었다. 예측관련 결과는 6개월 시점의 테모졸로마이드 치료반응을 확인하는 데 MSP가 IHC에 비해 예측정확도가 낮았으나, 생존기간 예측 오차에서는 MSP가 MS-MLPA보다 더 작은 경향이 있었다.

국내 임상 상황에서 MGMT 유전자 촉진자의 메틸화 여부를 확인하기 위해 MS-MLPA는 숙련된 전문가가 필요하고, IHC는 검사자의 판독에 따른 차이가 발생할 수 있는 단점이 있다. 이에 반해 MSP는 PCR방법으로 편의성이 있고, 검사시간이 짧아 많은 환자에게 정확한 정보를 제공할 수 있다는 의견을 제시하였다.

이에 소위원회에서는 뇌신경교종 최초 진단 환자를 대상으로 MGMT 유전자 촉진자(promoter)의 메틸화를 확인하여 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)의 예후를 예측하기 위한 목적으로 사용 시 안전하고, 비교검사 대비 유사하거나 효과적인 검사로 평가하였다.

2025년 제2차 의료기술재평가위원회(2024.2.14.)는 '사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)'에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 뇌신경교종 최초 진단 환자를 대상으로 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)의 예후를 예측하기 위해 MGMT 유전자 촉진자의 메틸화를 확인하는 목적으로 사용 시 '사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유

전자 촉진자) 검사 사용을 '권고함'으로 심의하였다.

또한 '사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응'은 검사법의 명칭이고 본 평가에서는 뇌신경교종 MGMT 유전자 촉진자에서 동 검사의 효과를 평가한 것이므로 본 평가의 안전명을 '사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)'으로 수정하기로 결정하였다.

## **주요어**

신경교종, MGMT, 메틸화특이중합효소연쇄반응, 안전성, 효과성

Glioma, MGMT, Methylation-specific polymerase chain reaction, Safety, Effectiveness

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 뇌신경교종 환자에서 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’이 안전하고 효과적인가요?

### 질환 및 의료기술

뇌신경교종은 뇌와 척수의 신경교세포에서 발생하는 종양으로, 정상 조직에 퍼지며 성장 속도가 빠르고 수술로 완전 제거가 어렵다. 이에 따라 수술, 방사선 치료, 항암화학요법을 시행하더라도 재발 가능성이 높아 예후가 불량하다. 암 발생 원인은 유전적 요인과 환경적 요인으로 나뉜다. 유전적 요인은 염색체 변이와 관련되며, 방사선 등 돌연변이 유발요인에 의해 체세포에서 국소적으로 발생할 수도 있다. 환경적 요인으로 인한 유전체 변화 중 대표적인 기전인 유전자 메틸화는 환경적 요인이나 식생활과 관련될 가능성이 있다. ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’ 검사는 MGMT 유전자의 메틸화 여부를 확인하는 방법으로, 메틸화특이중합효소연쇄반응기법을 활용한다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성

뇌신경교종 최초 진단 후 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)를 시행한 환자를 대상으로 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’에 대한 연구 6편을 선정하였다. 동 검사와 관련하여 안전성 결과를 보고한 연구는 없었으나, 체외 검사로 시행되므로 안전하다는 전문가 의견이 있었다. 효과성 결과인 생존기간 및 생존율, 사망위험에서 동 검사는 비교검사(메틸화 특이적 다중결찰의존프로브증폭 또는 면역조직(세포)화학검사)와 유사한 수준이었다. 예측관련 결과는 6개월 시점의 테모졸로마이드 치료반응 예측 시 동 검사의 정확도가 면역조직(세포) 화학검사보다 낮았으나, 생존기간 예측에서는 동검사의 오차가 메틸화 특이적 다중결찰의존프로브증폭보다 적은 경향을 보였다. 이에 따라 본 검사의 효과는 비교검사와 유사한 수준으로 평가되었다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 뇌신경교종 최초 진단 환자를 대상으로 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)의 예후를 예측하기 위해 MGMT 유전자 촉진자의 메틸화를 확인하는 목적으로 사용 시 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’ 검사 사용을 ‘권고함’으로 심의하였다.

## 1. 평가배경

‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’은 암환자에서 테모졸로마이드 등 알킬화 항암제제의 반응성에 대한 예후를 예측하기 위해 O-6-메틸구아닌-디옥시리보핵산메틸 전이 효소(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 유전자의 촉진자가 메틸화되어 있는지 메틸화특이중합효소연쇄반응(Methylation-specific polymerase chain reaction, MSP)을 통해 평가하는 검사이다. 동 검사는 2006년 신의료기술평가제도 도입 이전에 등재되어 비급여로 사용되고 있고, 현재까지 국내에서 의료기술평가가 수행된 바 없었다.

본 평가에서는 뇌신경교종 환자에서 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’은 내부모니터링으로 발굴된 건으로 임상적 안전성 및 효과성에 대한 근거를 확인하고자, 2024년 제6차 의료기술재평가위원회(2024. 6. 14.)에서 의료기술의 평가계획서 및 소위원회 구성(신경외과 2인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 혈액종양내과 1인, 방사선 종양학과 1인, 근거기반전문가 1인)을 심의받아 재평가를 수행하였다.

의료기술재평가위원회는 ‘건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황’에 수록된 ‘메틸화특이중합효소연쇄반응’은 검사법의 명칭이고 본 평가는 MGMT 유전자에서 동 검사의 효과를 평가하는 것이므로 안전명을 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’으로 수정하기로 결정하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)

‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’은 유전자의 과메틸화 유무를 확인하는 방법인 메틸화특이중합효소연쇄반응(MSP)을 이용하여 MGMT 유전자의 메틸화를 확인하여 알킬화 화학요법에 대한 예후를 예측하기 위한 검사이다(이상화 등, 2011; 염정원 등 2011).

DNA 복구 단백질 중 하나인 MGMT는 DNA와 알킬화 항암제가 교차결합하는 것을 방해하고 이는 알킬화 항암 치료제의 효과를 감소시킨다. MGMT는 촉진자(promotor)에 의해 활성화되는데, MGMT 촉진자의

Cytosine phosphate Guanine (CpG)에 메틸기가 결합하는 것은 촉진자가 메틸화되어 손상되기 때문에 정상적인 전사가 이루어지지 않는 것을 의미한다. 촉진자가 메틸화되면 MGMT 단백질이 활성화되지 못하고 DNA와 알킬화 항암제가 교차결합이 가능하게 되어 알킬화 항암제 치료 효과를 기대할 수 있게 된다. 알킬화 항암제인 테모졸로마이드(Temozolomide)는 구아닌(guanine) 염기의 O6를 포함한 DNA 내 알킬기를 전이하여 DNA를 손상시키는 대표적인 약물로, 동 검사는 뇌신경교종 환자에서 테모졸로마이드의 처방여부를 판단하는데 도움을 줄 수 있다. MPS는 환자로부터 얻은 조직 또는 암세포 부위에서 추출한 미량의 핵산을 증폭시키는 방법으로 시행된다(문세영, 2010; 이상화 등, 2011).

## 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험등재 현황

동 검사는 신의료기술평가제도 도입 이전인 2006년에 비급여로 도입된 기술료(보건복지부 고시 제2006-91호, 2006.11.22.), 2016년 ‘사람유전자 검사 급여전환 및 비급여 목록 정비’ 시행에 따라 현재 고시명의로 변경되었다(보건복지부 고시 제2016-229호, 2016.12.8.).

표 1.1 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 이력

변경전	변경후
(노596가) MGMT 유전자 메틸화 분석검사[메틸화특이중합효소연쇄반응], MGMT Gene Methylation-Specific PCR	- 비급여항목 신설 보건복지부 고시 제2006-91호 (2006.11.22., 2006.12.1.시행)
(노 581) 사람유전자 분자병리 검사 나. 비유전성 유전자 검사 (2) 메틸화특이중합효소연쇄반응	- 비급여 항목 정비로 코드 변경 보건복지부 고시 제2016-229호 (2016.12.8., 2017.2.1.시행)

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록
		제2장 검사료
		제2절 병리 검사료
		【분자병리 검사】
노-581		사람유전자 분자병리 검사
		나. 비유전성 유전자 검사 Genetic Tests for Somatic Variants
	CZ583	(1) 중합효소연쇄반응-제한효소절편길이다형 PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)
	CZ584	(2) 메틸화특이중합효소연쇄반응 Methylation-Specific PCR
	CZ585 *	(3) 다중결찰의존프로브증폭 Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA)

### 1.2.2 국내 이용현황

동 검사는 비급여로 사용되어 정확한 사용량을 확인할 수 없으나, 건강보험심사평가원에서 공개한 비급여 비용 정보에 따르면 전국기준 평균금액 265,350원, 중간금액 275,000원으로 확인되었다.

표 1.3 비급여진료비 정보

구분	비용	
	평균금액	중간금액
전체	265,904원	275,000원
상급종합병원	276,586원	280,500원
종합병원	285,240원	280,500원
병원	204,000원	190,000원
의원	164,222원	150,000원

출처: 건강보험심사평가원 비급여진료비정보(검색일: 2025.01.16.)

### 1.2.3 소요장비

‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’과 관련한 국내 식약처 허가사항은 아래와 같이 총 1개 사의 제품이 확인되었다.

표 1.4 국내 식약처 허가사항

구분	내용
품목명	종양 관련 유전자 검사 시약
분류번호	N02030.01(3등급)
품목허가번호	체외제허 21-1019호
모델명/제품명	SS-5110-1/Epi-TOP™ mMGMT Detection Kit
사용목적	교모세포종 확진 환자의 포르말린 고정 후 파라핀 포매된(FFPE) 종양조직에서 추출된 DNA를 실시간 중합효소 연쇄반응법으로 MGMT 유전자 메틸화 여부를 정성하여 교모세포종의 예후진단에 도움을 주는 체외진단의료기기

출처: 식품의약품안전처 의료기기안전대책

### 1.2.4 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 CPT 코드에서 해당 의료기술과 관련된 의료기술명을 확인할 수 있었고, 일본의 진료보수표에서는 확인되지 않았다.

표 1.5 미국 보험 및 행위 등재 현황

분류	코드	내용
CPT	81287	MGMT (O - 6 - methylguanine - DNA methyltransferase) (e.g., glioblastoma multiforme) promoter methylation analysis

출처: AAPC <https://www.aapc.com/codes/cpt-codes-range/>

### 1.3 질병특성

#### 1.3.1 뇌 신경교종 및 교모세포종

신경교세포는 중추신경계의 조직을 지지하고, 혈관과 신경세포 사이에서 신경세포의 물질대사에 관여하며, 상해나 염증이 생기면 증식하여 세포의 회복을 돕는다. 신경교종(Glioma)은 다양한 등급과 유형에 따라 악성도 및 예후가 다르며, 종양의 유형, 위치, 크기, 유전자 변이 등 종양의 특성에 따라 치료계획이 결정된다. 2016년 WHO 분류 기준이 개정되면서 유전체 특징을 반영한 뇌종양 진단이 도입되었으며, 2021년 개정된 WHO 분류 제5판에서는 중추신경계 종양을 1~4등급으로 세분화되었다.<표 1.6>(Dähnert, 2023; Brat et al., 2021).

표 1.6 신경계 종양의 WHO 분류

종양 유형	등급
Glioblastoma, IDH-wild type	4
Astrocytoma, IDH-mutant	2, 3, 4
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeled	2, 3
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	4
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	4
Pilocytic astrocytoma	1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	2, 3
Embryonal tumours	4
Myxopapillary ependymoma	2
Meningioma	1, 2, 3
Solitary fibrous tumour	1, 2, 3

출처: WHO classification of tumours series, 5th ed.

교모세포종(Glioblastoma)은 신경교종 중 가장 악성도가 높은 유형으로, 치료 후에도 재발 가능성이 높다. 교모세포종은 침습적 성장을 하며, 종양 경계가 방사선학적 검사나 육안 관찰보다 넓게 퍼져 있어 완전한 제거가 어렵다. 또한, 뇌-혈관 장벽이 항암제의 침투를 제한하여 효과적인 치료 옵션이 부족한 실정이다(Gwak et al., 2002; 서울대학교 암연구소, 2024; 분당서울대학교병원 뇌종양센터, 2024).

교모세포종의 정확한 원인은 밝혀지지 않았지만, 유전적 요인과 환경적 요인이 주요 원인으로 지목된다. 방사선 노출, 발암 물질 노출, 면역 결핍, 신경섬유종증과 같은 유전적 질환이 주요 위험 요인으로 알려져 있다(서울아산병원 건강정보 질환백과, 2024). 환경적 요인으로 인한 유전체 변화 중 대표적인 기전인 유전자 메틸화는 환경적 요인이나 식생활과 관련될 가능성이 있다. ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’ 검사는 MGMT 유전자의 메틸화 여부를 확인하는 방법으로, 메틸화특이중합효소연쇄반응기법을 활용한다.

#### 1.3.2 치료방법

초기 치료는 종양제거술을 통해 병변을 최대한 제거한 후, 방사선 치료와 항암 치료(테모졸로마이드

병용요법을 병행하는 방식으로 진행된다(Wann et al., 2017). Stupp 등(2005)의 연구에 따르면, 메틸화된 MGMT 유전자 촉진자를 가진 교모세포종 환자는 테모졸로마이드 치료 시 생존기간이 더 길었으며, MGMT 메틸화는 알킬화 화학요법의 효과를 예측하는 중요한 지표로 확인되었다(Kotecha R et al., 2023). 교모세포종의 표준치료(Stupp protocol)는 알킬화제 항암제인 테모졸로마이드를 이용한 방사선-항암치료 병용요법이며 그 외 다양한 항암제들이 개발되어 임상시험을 통해 검증을 받고 있으나 아직은 표준치료를 대체할 만한 약제는 없는 실정이다(서울대학교 암연구소, 2024).

비메틸화 MGMT 유전자 촉진자를 가진 환자는 테모졸로마이드에 대한 반응성이 낮은 것으로 알려져 있으나, 일부 환자는 장기 생존을 보이기도 한다. 최근 연구에서는 MGMT 메틸화 상태를 단순 이진 분류하는 대신, 메틸화, 부분 메틸화, 비메틸화의 세 그룹으로 나누어 치료 접근을 달리하는 것이 필요하다고 보고하였다(Nabors et al., 2020; Hegi et al., 2015; Grossman et al., 2011; Kamson et al., 2021). 특히 Kamson 등(2021)은 COVID-19 팬데믹 동안 IDH-wild type이면서 MGMT 촉진자가 비메틸화된 교모세포종 환자에서 테모졸로마이드(Temozolomide, TMZ)의 역할을 분석하였다. 연구 결과, MGMT 메틸화 상태가 불확실한 환자의 경우 과소 치료를 방지하기 위해 메틸화된 것으로 간주할 필요가 있음을 강조하였다. 또한 교모세포종 환자의 치료에서 MGMT 메틸화 상태를 보다 정밀하게 평가할 필요성이 제기되었으며, 단순한 이진 분류를 넘어 치료 반응성을 고려한 개별 맞춤 치료 전략이 요구된다고 하였다.

뇌의 악성 신생물(C71) 환자 수와 요양급여비용 총액은 2019년에서 2023년까지 증가추세에 있고, 2023년 기준 약 1만 2천 명, 요양급여총액은 약 1천 5백억 원으로 확인되었다(건강보험심사평가원, 2024).

표 1.7 뇌의 악성 신생물(C71) 국내 환자 현황

구분	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년
환자수(명)	11,507	11,367	11,760	11,948	12,581
요양급여비용총액(천원)	123,926,509	129,266,973	134,845,031	124,989,372	151,528,593

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템

## 1.4 현존하는 의료기술

### 1.4.1 다중결찰의존프로브증폭

다중결찰의존프로브증폭(Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLAP)은 두 개의 탐색자를 표적에 교잡시켜 연결(ligament)한 다음 중합효소연쇄반응으로 증폭시킴으로써 표적의 존재여부 또는 유전자 용량(gene dosage)을 확인하는 방법이다.

메틸화특이적 다중결찰의존프로브증폭(methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification, MS-MLPA)은 MLPA의 확장된 형태로, 특정 유전자 영역의 메틸화 상태를 분석하는 데 사용된다. 이 방법은 주로 유전자 임프린팅(imprinting) 이상이나 촉진자(promoter) 영역의 비정상적인 메틸화를 검출하는 데 활용된다. DNA 메틸화 분석 과정에서 메틸화된 영역은 특정 제한효소의 분해(digestion)로부터 보호되며, 이후 증폭이 가능하다. 반면, 메틸화되지 않은 영역은 제한효소 처리

후 분해되므로 증폭되지 않는다.

#### 1.4.2 면역조직화학

면역조직화학(Immunohistochemistry, IHC)은 항체와 항원의 특이적인 결합을 이용하여 생물 조직 내 특정 단백질(항원)의 발현을 시각적으로 확인하는 방법이다. 이는 암성 종양을 포함한 비정상 세포의 진단에 널리 사용되며, 바이오마커의 분포 및 특정 단백질의 발현의 분포 및 위치를 확인하기 위해 사용한다.

IHC는 비교적 저렴한 비용으로 수행할 수 있으며, 단백질 발현을 직접 시각적으로 확인할 수 있어 임상 진단에서 가장 흔히 활용된다. 과거에는 결과 해석에서 관찰자 간 차이가 발생할 수 있다는 단점이 있었으나, 최근 자동화된 면역염색 장비가 도입되면서 검사 결과의 재현성이 향상되고, 검사 소요시간과 전문 기술에 대한 의존도가 감소하고 있다(주지현 등, 2009; Brat DJ et al., 2021; 진단검사의학회, 2021).

표 1.8 현존하는 의료기술 관련 고시 및 비용 정보

	중재검사	비교검사	
검사명	사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합 효소연쇄반응	사람유전자 분자병리 검사 나. 비유전성 유전자 검사 (3) 다중결찰의존프로브중폭 <sup>1)</sup>	면역조직(세포)화학검사[종목당] <sup>2)</sup>
정의 및 적응증/ 세부인정사항	-	언급없음	1. 면역조직(세포)화학검사 Level II 주항 '동반 진단 검사 및 그에 준하는 경우'는 다음과 같은 경우에 산정함 - 다 음 - 가. 동반진단 검사 식품의약품안전처장이 동반진단으로 허가한 검사 시약을 사용하여 특정 질환에 특정 치료제 처방대상을 선별하는 경우에 산정함 나. 동반진단 검사에 준하는 경우 식품의약품안전처장이 동반보조진단으로 허가한 검사 시약을 사용하여 비소세포폐암에 Nivolumab의 치료반응을 예측하기 위한 경우에 산정함  2. 다만, 상기 1. 이외 시행하는 경우에는 나567가 Level I으로 산정함
보험분류번호	노-581	노-581나(3)	나-567
보험EDI코드	CZ584	CZ585	C5673
급여여부	비급여	비급여	급여
상대가치점수	-	-	C5673 가. Level I: 676.05
진료비용원가	-	-	병원 54,900원 의원 63,280원
총사용량 (2023년, 회)	-	-	(C5673-Level I) 1,894,614

1) 보건복지부고시 제2018-225호(2018.11.1. 시행)

2) 보건복지부고시 제2019-27호(2019.3.1. 시행)

출처: 건강보험요양급여비용(2024년 1월), 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(검색일: 2024.12.05.)

### 1.5 관련 교과서 및 가이드라인

진단검사의학회(2021)에서 발간한 진단검사의학에 따르면 메틸화 검사는 언급이 있었으나, 적응증 등에 대해서는 구체적인 내용은 포함하지 않았다.

Sulman 등(2017)은 미국 방사선종양학회(The American Society for Radiation Oncology, ASTRO)에서 교묘세포종에 대한 방사선 요법에 대한 가이드라인을 보고하였다. 초기 버전은 Medline PubMed에서 1966년 1월부터 2014년 2월까지 검색하였고, 이후 Medline에서 2014년 2월부터 2016년 6월까지 추가 검색을 통해 업데이트하였다. 가이드라인에 따르면, 분할 방사선 요법에 동시 및 보조 테모졸로마이드를 추가하면 방사선 단독요법 대비 전반적 생존율과 무진행 생존율이 개선되며, 초기 부작용 발생률이

낮고 삶의 질이 유지된다고 하였다(high-quality evidence). 또한 새로 진단된 70세 이하 환자의 경우 생검 또는 절제 후 동시 및 보조 테모졸로마이드를 포함한 분할 방사선 요법이 표준 치료(standard therapy, Strong recommendation)로 권장되었다. MGMT 유전자 촉진자가 메틸화된 노인 환자의 경우 테모졸로마이드 단독 요법이 효과적(high-quality evidence)이나, 방사선 요법에 비해 혈액 독성, 메스꺼움, 구토 등의 부작용 위험이 높아(moderate-quality evidence) 메틸화되지 않은 MGMT 유전자 촉진자가 있는 환자에게는 1차 요법으로 권장하지 않았다(moderate-quality evidence). 건강 상태가 좋은(good performance status) 노인 환자의 경우 저분할 방사선 요법에 동시 및 보조 테모졸로마이드를 추가하는 것이 안전하고 효과적인 치료로 권장하였으며, 건강 상태가 좋지 않은(poor performance status) 노인 환자의 경우 단독 저분할 방사선 치료, 단독 테모졸로마이드 치료 또는 증상완화치료(best supportive care)가 효과적인 대안으로 제시하였다.

## 1.6 체계적 문헌고찰 및 일차문헌

### 1.6.1 체계적 문헌고찰

McAleenan 등(2021)은 교모세포종 환자에서 테모졸로마이드 치료 시 전체 생존율(overall survival, OS)을 예측하는 최적의 방법을 평가하였다. 2018년 12월까지 MEDLINE, Embase, BIOSIS, Web of Science Conference Proceedings Citation Index를 검색하고, 관련 연구의 참고문헌을 검토하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다. 총 32개의 코호트 연구가 포함되었으며, MGMT 촉진자 메틸화 검사의 예측력을 평가하기 위해 IHC와 MSP의 생존율 예측 정확도를 비교하였다. 연구 결과, MSP는 다양한 임계값에서 IHC보다 전체 생존율 예측 정확도가 더 높았다(Relative Hazard Rate (RHR) 1.31, 95% Confidence Interval (CI) 1.01~1.71).

Chen 등(2013)은 MGMT 촉진자의 메틸화와 교모세포종 예후 사이의 연관성을 분석하기 위해 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다. 2003년 1월부터 2011년 11월 1일까지 PubMed, EMBASE 및 Cochrane Database를 검색하였다. 최종 문헌 선택 결과 MGMT 촉진자 메틸화와 교모세포종의 전체 생존(OS)에 대한 22개 연구, 무진행 생존(progression-free survival, PFS)에 대한 12개 연구를 선택하였다. 분석 결과, MGMT 촉진자가 메틸화된 환자는 비메틸화된 환자보다 OS(Hazard ratio (HR) = 0.48, 95% CI 0.35-0.65;  $I^2 = 79.78$ )와 PFS(HR = 0.43, 95% CI 0.32-0.56;  $I^2 = 50.38$ )가 더 높은 것으로 나타났다. 이를 통해 MGMT 유전자 촉진자 메틸화 상태가 교모세포종 환자의 예후를 예측하는 중요한 생체표지자임을 확인하였다.

### 1.6.2 일차문헌

Szylberg 등(2022)은 MGMT 촉진자 메틸화 및 기타 임상 요인과 원발성 교모세포종 환자의 생존기간 간의 연관성을 평가하기 위해 연구를 수행하였다. 연구는 2011년부터 2014년까지 폴란드에서 교모세포종 환자 41명을 대상으로 진행되었으며, 모든 환자는 수술적 절제술 후 방사선 치료 및 알킬화제를 이용한 화학요법을 받았다. 대상자 중 43%가 MGMT 유전자 촉진자가 메틸화된 것으로 확인되었으며, 총 절제술은

26명, 부분 절제술은 15명에서 시행되었다. 연구 결과, MGMT 촉진자가 메틸화된 환자의 평균 생존기간은 504일, 비메틸화 환자의 평균 생존기간은 329일로 확인되었다. 또한, 평균 연령인 53세를 기준으로 분석한 결과, 53세 미만 환자에서 MGMT 촉진자가 메틸화된 경우 전체 생존기간은 639일로, 비메틸화 환자의 433.5일보다 유의하게 길었다( $p=0.046$ ). 본 연구는 MGMT 촉진자 메틸화가 원발성 교모세포종 환자의 예후를 예측하는 중요한 요인임을 확인하였다.

Christians 등(2012)은 교모세포종 환자의 MGMT 촉진자 메틸화를 평가하기 위한 세 가지 방법인 MSP, 파이로시퀀싱(pyrosequencing), MS-MLPA의 예측력을 비교 분석하였다. 연구는 처음 진단된 교모세포종 환자 35명의 조직을 대상으로 진행되었으며, 이 중 MSP 검사는 33명, 파이로시퀀싱 검사는 35명, MS-MLPA 검사는 34명의 조직에서 시행되었다. 연구 결과, MS-MLPA보다 MSP와 파이로시퀀싱이 무진행 생존율(progression-free survival, PFS)을 보다 정확하게 예측하는 것으로 나타났으며, 통계적으로 유의한 차이를 보였다( $p<0.001$ ). 본 연구는 MGMT 촉진자 메틸화 분석 시 MSP와 파이로시퀀싱이 MS-MLPA에 비해 더 예측력이 높은 것을 확인하였다.

## 1.7 기존 의료기술평가

동 기술의 선행 의료기술평가는 확인되지 않았다.

## 2. 평가목적

본 평가는 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자) 검사’가 ‘뇌신경교종 최초 진단 환자’에서 MGMT 유전자의 촉진자가 메틸화되었는지 확인하여 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)에 대한 예후를 예측하는 데 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

본 평가에서는 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)” 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)의 논의를 거쳐 확정하였다.

### 1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행하였다. 본 평가와 관련한 핵심질문은 다음과 같다.

뇌신경교종 최초 진단 환자에서 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응’ 검사는 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)의 예후를 예측하기 위해 MGMT 유전자 촉진자(promoter)의 메틸화를 확인하는 목적으로 사용 시 안전하고 효과적인가?

본 평가의 대상환자는 뇌신경교종 최초 재발 환자로 수행하였다. 동 검사는 변경 전 고시(보건복지부 고시 제2006-91호, 2006.11.22.)에 근거하여 MGMT 유전자에 대한 검사임을 확인하였고, 식약처 허가사항의 사용목적에 검토한 결과, 적응증이 교모세포종으로 명시된 것을 확인하였다. 그러나 소위원회에서는 실제 임상에서 교모세포종 환자를 포함한 뇌신경교종 환자를 대상으로 동 검사를 시행하고 있다고 하였고, 이 중 재발 환자는 초기 발병 당시 치료받은 항암요법 등이 재발 시 예후에 영향을 줄 수 있어 재발 환자를 제외한 최초 재발 환자로 제한해야 한다는 의견이 있었다. 또한 최초 진단된 교모세포종 환자에서 방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법이 2005년 이후 표준화(Stupp et al., 2005)되어 현재까지 사용되고 있는 것을 확인한 바 본 평가에서 대상환자는 ‘뇌신경교종 최초 진단 환자 중 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)를 시행한 환자’로 소위원회 논의를 통해 결정하였다.

중재검사는 국내 식약처 허가사항과 임상에서의 사용 빈도 등을 고려하여 정성검사로 제한하였고, 비교검사는 현재 국민건강보험급여비용에 등재되어 있는 검사인 ‘메틸화 특이적 다중결찰의존프로브증폭(MS-MLPA)’, ‘면역조직(세포)화학검사(종목당)(IHC)’로 결정하였다. 다중결찰의존프로브증폭 기술은 국내 적용

증에 제한이 없어 유전자의 메틸화 여부를 확인하는 목적으로도 사용이 가능한 것으로 확인하였다. IHC는 MGMT 유전자의 촉진자가 메틸화되면 단백질 발현 양이 줄어 메틸화 여부를 간접적으로 확인할 수 있는 검사로 비교검사에 포함하였다.

결과변수에서 안전성은 검사 수행에 따른 합병증 및 부작용 등으로 결정하였다. 효과성의 일차지표는 생존 기간 및 생존율(전체 혹은 무진행), 사망위험으로 결정하였다. 이는 MGMT 유전자 촉진자가 메틸화된 환자 중 표준치료 시행 시 생존기간이 연장된다는 선행 연구 결과를 근거로 메틸화 여부에 따른 생존결과에 차이가 있다면 동 검사가 효과가 있는 것으로 판단하였다. 이차지표는 예측관련 결과지표, 메틸화 검출률, 검사 간 일치율로 결정하였으며, 이는 해당 검사의 참고 표준 검사가 부재한 점을 고려하여 보완적 지표로 포함하였다.

연구유형은 소위원회에서 비교검사와의 비교를 통해 중재검사의 효과를 확인하는 것이 적절하다는 의견을 반영하여 비교연구로 제한하였다. 각 구성요소에 따른 세부 사항은 <표 2.1>에 정리되었으며, 연구 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식을 기반으로 초안을 작성한 후 제1, 2차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

표 2.1 PICOTS-SD

<b>대상 환자(Patients)</b>	뇌신경교종 최초 진단 환자 중 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)를 시행한 환자	
<b>중재검사(Intervention)</b>	사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응	
<b>비교검사(Comparator)</b>	- 메틸화 특이적 다중결찰의존프로브증폭(Methylation-specific Multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) 노-581, 비급여 - 면역조직(세포)화학검사 (Immunohistochemistry (IHC) 나-567, 급여	
<b>결과변수 (Outcomes)</b>	<b>임상적 안전성</b>	합병증 및 부작용
	<b>임상적 효과성</b>	-일차지표 · 생존기간 및 생존율(전체 혹은 무진행) · 사망위험 -이차지표 · 예측관련 결과지표 · 메틸화 검출률(%) · 검사 간 일치율(%)
	<b>경제성</b>	해당없음
	<b>사회적 가치</b>	해당없음
<b>추적관찰기간(Time)</b>	제한없음	
<b>임상 세팅(Setting)</b>	제한없음	
<b>연구유형 (Study Design)</b>	비교연구	

### 1.3 연구검색

#### 1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 연구 고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid- Medline에서

사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하고 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 연구 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

### 1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 검색데이터베이스

검색원	web 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	http://kmbase.medic.or.kr
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss4u.net

### 1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

출판년도는 제한하지 않고, 언어는 한국어와 영어로 제한하였다.

### 1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 연구고찰 및 연구 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고연구 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 연구를 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

## 1.4 연구선정

연구선택은 검색된 모든 연구들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 연구는 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 연구의 전문을 검토하여 사전에 정한 연구 선정기준에 맞는 연구를 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 연구의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 뇌신경교종 최초 진단 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>- ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응’ 정성 검사’를 사용한 연구</li> <li>- 사전에 정의한 연구결과를 보고한 연구</li> <li>- 한글 또는 영어로 출판된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구)</li> <li>- 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등)</li> <li>- 회색연구(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서, peer-review를 거치지 않은 경우)</li> <li>- 원문 확보 불가</li> <li>- 중복 출판된 연구(대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구)</li> </ul>

### 1.5 비뚤림위험 평가

예후연구의 비뚤림위험 평가는 연구설계, 분석방법에서 예후요인의 효과추정치에 대한 결함 정도를 평가하고자 Quality In Prognostic factor Studies (QUIPS)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2022; Grooten 등, 2019; Hayedn 등, 2013). 비뚤림위험에 대한 전반적인 평가는 6개 영역(연구대상자, 탈락, 예후요인 측정, 건강결과 측정, 다른 예후요인에 대한 보정, 통계방법과 보고)의 신호질문에 대한 응답을 바탕으로 ‘높음’, ‘낮음’, ‘중등도’로 평가하였다. Agbor 등(2019)에서 제안한 방법을 토대로 각 영역 내 신호질문들의 비뚤림위험 ‘낮음’이 2/3 초과이면 해당 영역의 비뚤림위험은 ‘낮음’, 1/3 초과~2/3 이하이면 ‘중등도’, 1/3 이하이면 ‘높음’으로 평가하였다. QUIPS 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

### 1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 연구를 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 결정하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행시술, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함되었다.

### 1.7 자료합성

자료합성은 문헌이 충분치 않아 양적 합성이 불가능하여 질적 검토(qualitative review) 방법으로 평가하였다.

## 2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고 등급 체계 및 정의

권고등급	설명
권고함 (Recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 충분하고, 이를 종합적으로 검토한 결과 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
약하게 권고함 (Weakly recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 비교기술 대비 상대적으로 약하거나 유사하여, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 제한적 사용을 권고함
권고하지 않음 (Not recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거를 종합적으로 검토한 결과, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
권고보류 (Deferred recommendation)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성 또는 효과성 등에 대한 근거가 충분하지 않아, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급을 결정할 수 없음 ※ 근거가 불충분한 사유로는 연구 결과의 질적·양적 부족 문제 등이 있으며, 추가 연구나 데이터가 필요한 부분에 대해 명시할 수 있음

### 1. 연구선정 결과

#### 1.1 연구선정 개요

평가주제와 관련된 연구를 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 연구는 총 12,287건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 2,937건을 제외한 9,350건이 연구선택과정에 사용되었다. 중복을 제외한 9,350건을 대상으로 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 관련된 연구를 일차적으로 선택하였다. 해당연구들의 원문 236편을 이차적으로 검토한 후 연구선택기준에 따라 최종적으로 6편의 연구를 선택하였다. 본 평가의 최종 연구선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였다. 최종 선택연구 목록은 출판연도 순으로 [부록]에 기술하였고, 본 과정에서 배제된 연구 목록과 배제사유는 [별첨2]에 첨부하였다.

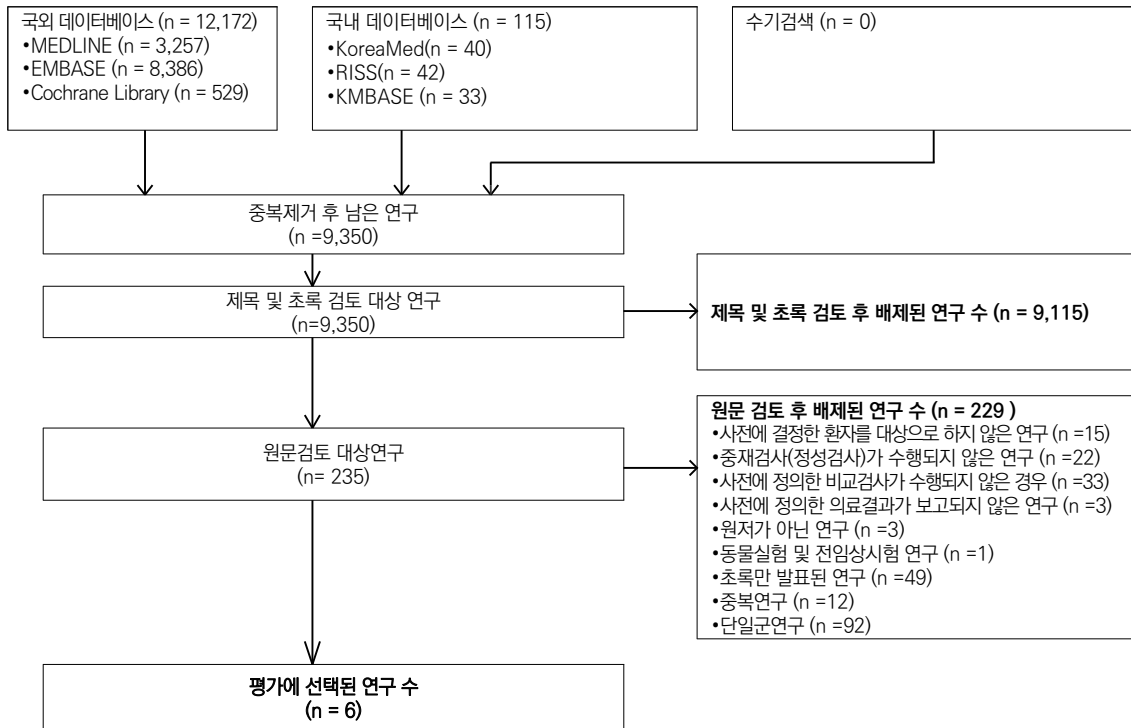


그림 3.1 연구선정흐름도

## 1.2 선택연구 특성

뇌신경교종 최초 진단 환자에서 '사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응' 검사와 관련한 연구는 총 6편이 선택되었다. 해당 연구들은 2007년부터 2013년까지 출판되었고, 최근 5년 이내 출판된 연구는 없었다. 출판국가는 한국 2편, 대만, 독일, 프랑스, 네덜란드 각각 1편이었다. 연구유형은 6편 모두 코호트 연구이었다.

대상질환은 6편 중 5편이 교모세포종, 1편이 뇌신경교종이었고, 교모세포종을 대상으로 한 5편의 연구 중 1편은 소아를 대상으로 수행하였다. 본 평가에 포함된 대상자 수 혹은 샘플 수는 최소 17명~최대 100명까지 다양하였다. 비교검사별로는 MSP와 MS-MLPA를 비교한 연구가 2편, MSP와 IHC를 비교한 연구가 2편, MSP와 MS-MLPA, IHC 둘 다 비교한 연구가 2편이었다.

표 3.1 선택연구 특성

연번	1저자 (출판연도)	출판국가	연구설계	대상질환	표본형태	연령 (median (range))	성별 (남/여)	대상자 수	증재군	대조군	추적관찰기간 (median (range))
1	Hsu (2013)	대만	후향적 코호트 연구	교모세포종 (glioblastoma)	FFEP	57(2~85)	62/45	107	MSP	IHC	10.3(0.2~52)개월
2	Christians (2012)	독일	후향적 코호트 연구	교모세포종 (glioblastoma)	FFEP	56(NR)	NR	35	MSP	MS-MLPA	-
3	Quillien (2012)	프랑스	후향적 코호트 연구	교모세포종 (glioblastoma)	동결조직, FFEP	57.5(21.0~73.0)	64/36	100	MSP	IHC	최소 17.9개월
4	Lee (2011)	한국	후향적 코호트 연구	소아 교모세포종 (pediatric glioblastoma)	동결조직, FFEP	7.8*(1~16)	6/13	19	MSP	MS-MLPA	-
5	Park (2011)	한국	후향적 코호트 연구	교모세포종 (glioblastoma)	동결조직, FFEP	53.4*(28~74)	30/18	48	MSP	MS-MLPA IHC	평균 16개월
6	Jeuken (2007)	네덜란드	후향적 코호트 연구	뇌신경교종 (glioma of brain)	FFEP	-	언급없음	62 <sup>‡</sup>	MSP	MS-MLPA IHC	-

\*mean

<sup>‡</sup> 샘플 수(55개 개별 뇌신경교종의 62개 샘플(세포주 12개와 생검 43개 포함))

Methylation-specific PCR, MSP; Immunohistochemistry, IHC; MS-MLPA, methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification; NR, Not report; FFEP, formalin-fixed, paraffin-embedded materials

### 1.3 비뚤림위험 평가결과

최종 선택된 연구 6편은 QUIPS를 이용하여 비뚤림위험 평가를 수행하였다. ‘연구대상자(Study participation)’ 영역에서는 5편의 연구가 연구대상자 모집기간 및 장소, 대상자의 특징 및 선택/배제 기준을 제시하고 있어 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였고, 1편의 연구에서는 이에 대한 설명이 없어 ‘중등도’로 평가하였다. ‘연구의 탈락(Study attrition)’ 영역에서는 대부분의 연구에서 탈락자가 보고되지 않아 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다. ‘예후요인 측정(Prognostic factor)’ 영역에서는 대부분의 연구에서 예후요인 데이터의 누락에 대한 대체 방법이 명확하게 보고되지 않았으나, 예후요인에 대한 정의와 설명이 충분히 제공되고 측정 방법이 적절하고 신뢰할 수 있어 모든 연구에서 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다. ‘결과측정(Outcome measurement)’ 영역에서는 4편에서 결과에 대한 명확한 정의를 제시하고, 신뢰할 수 있는 측정방법을 모든 대상자에게 동일하게 적용하여 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다. 반면, 2편의 연구에서는 이에 대한 구체적인 언급이 부족하여 비뚤림위험을 ‘중등도’로 평가하였다. ‘다른 예후인자에 대한 보정(Study confounding)’ 영역에서는 2편에서 다른 주요 예후요인에 대한 정의를 제시하고 신뢰할 수 있는 예후요인 측정방법을 사용하여 비뚤림위험이 ‘낮음’으로 평가하였다. 반면, 2편의 연구에서는 예후요인을 측정하였으나 구체적인 정의가 명시되지 않아 ‘중등도’로 평가하였으며, 나머지 2편은 예후요인에 대한 정의나 측정 방법에 대한 언급이 부족하여 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. ‘통계분석과 보고(Statistical analysis and reporting summary)’ 영역에서는 대부분의 연구에서 선택한 통계가 적절하게 사용되었고, 선택적 결과 보고가 없어 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다.

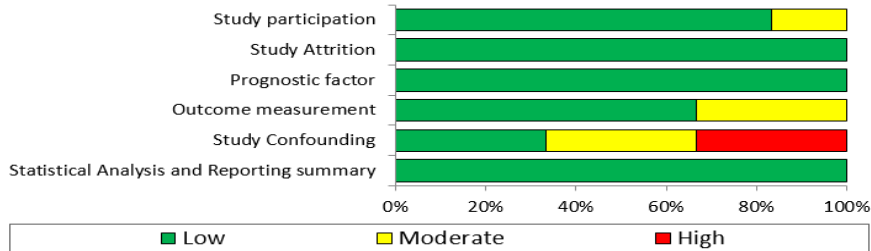


그림 3.2 비뚤림위험 그래프

	Study participation	Study attrition	Prognostic factor	Outcome measurement	Study Confounding	Statistical Analysis and Reporting summary
Hsu (2013)	●	●	●	⚠	●	●
Christians (2012)	●	●	●	●	⊗	●
Quillien (2012)	⚠	●	●	●	●	●
Lee (2011)	●	●	●	●	⚠	●
Park (2011)	●	●	●	●	⚠	●
Jeuken (2007)	●	●	●	⚠	⊗	●

● 낮음    ⚠ 중등도    ⊗ 높음

그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약

## 2. 안전성

뇌신경교종 최초 진단 환자에서 MSP의 안전성은 합병증 또는 이상반응으로 평가하고자 하였으나, 안전성 결과를 보고한 연구는 없었다.

## 3. 효과성

뇌신경교종 최초 진단 환자에서 MSP의 효과성은 MS-MLPA 및 IHC와 비교하여 생존기간 및 생존율(전체 혹은 무진행), 사망위험, 예측관련 결과지표, 메틸화 검출률, 검사 간 일치율로 평가하였다.

### 3.1 생존기간 및 생존율

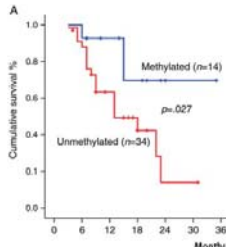
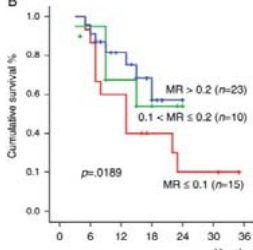
#### 3.1.1 MSP와 MS-MLPA의 비교

총 4편에서는 생존기간 및 생존율을 전체와 무진행으로 나누어 보고하였다. 전체 생존기간은 3편(Park 등, 2011; Lee 등, 2011; Christians 등, 2012)에서 보고하였다. 3편 중 1편(Park 등, 2011)에서 MSP군 메틸화 환자의 전체 생존기간은 평균 28.29개월(95% CI 21.84~34.73), 비메틸화 환자는 평균 16.31개월(95% CI 12.75~19.86)이었다. MS-MLPA군에서 메틸화 환자의 전체 생존기간은 평균 18.85개월(95% CI 15.75~21.94), 비메틸화 환자는 평균 16.77개월(95% CI 12.21~22.41)이었다. MSP군과 MS-MLPA군 간 전체 생존기간에 대한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. Lee 등(2011)의 연구에서는 MSP군에서 메틸화 환자는 없었고, MS-MLPA군에서 메틸화 환자의 전체 생존기간은 평균 13개월이었다. 비메틸화 환자의 경우 MSP군의 전체 생존기간은 평균 16.3개월, MS-MLPA는 평균 17.7개월로 보고하였으나, 비메틸화 환자에서 두 군 간 통계적 유의성은 언급이 없었다. Christians 등(2012)의 연구에서는 MSP군에서 메틸화된 환자에서 비메틸화된 환자보다 전체 생존기간이 유의하게 연장되었다고 하였고( $p < 0.04$ ), MS-MLPA군에서는 메틸화와 비메틸화된 환자 간 전체 생존기간은 설정된 모든 임계값에서 유의한 차이가 없었다고 하였다(cut off= 3.6, 10.4, 12.8,  $p > 0.05$ ).

무진행 생존기간은 2편(Lee 등, 2011; Christians 등, 2012)에서 보고하였다. Lee 등(2011)에서는 MSP군에서 메틸화 환자는 없었고, MS-MLPA군에서 메틸화 환자의 무진행 생존기간은 평균 12개월이었다. 비메틸화 환자에서 MSP군은 평균 13.2개월, MS-MLPA군은 평균 13.6개월이었다. 비메틸화 환자에서 두 군 간 무진행 생존기간 차이에 대한 통계적 유의성은 언급이 없었다. Christians 등(2012)의 연구에서는 MSP군의 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 연장되었다( $p < 0.001$ ). MS-MLPA군은 임계값 3.6에서만 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 무진행 생존기간이 더 유의하게 연장되었다( $p = 0.002$ ).

생존율은 1편(Jeuken et al., 2007)에서 보고하였다. Jeuken 등(2007)의 연구에서는 60개월 시점에 MSP와 MS-MLPA군 모두 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 생존율이 높은 경향을 보였고, 두 군의 생존율은 비슷하다고 보고하였다.

표 3.2 [MSP vs. MS-MLPA] 생존기간(survival time) 및 생존율(survival rate)

연번	제1저자 (출판연도)	대상질환	메틸화 여부	MSP				MS-MLPA				군 간p
				mean	(95% CI)	N	cut off/ 군내 p	mean	(95% CI)	N	cut off/ 군내 p	
<b>전체 생존기간(overall survival)</b>												
1	Christians (2012)	교모세포종	-	메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 전체 생존기간이 유의하게 연장되었음 (p=0.04)				메틸화와 비메틸화 환자 간 전체 생존기간은 설정된 모든 임계값에서 유의한 차이가 없었음 (cut off= 3.6, 10.4, 12.8, p>0.05)				NS
			메틸화	28.29	(21.84~34.73)	14	-	18.85	(15.75~21.94)	23	0.2초과	
			비메틸화	16.31	(12.75~19.86)	34	-	16.77	(12.21~22.41)	15	0.10하	
2	Park (2011)	교모 세포종										
3	Lee (2011)	소아 교모세포종	메틸화 비메틸화	- 16.3*	- -	0 10	- -	13 17.1*	- -	2 8	NR/ 0.589	
<b>무진행 생존기간(progression-free survival)</b>							<b>p</b>		<b>p</b>			
1	Christians (2012)	교모세포종	-	메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 무진행 생존기간이 유의하게 연장되었음(p<0.001)				- 메틸화와 비메틸화 환자에서 무진행 생존기간이 유의하게 연장되었음(p=0.002, cut off= 3.6) - 이외 임계값에서는 유의한 차이가 없었음(cut off= 10.4, 12.8)				
2	Lee (2011)	소아 교모세포종	메틸화 비메틸화	0 13.2*	- -	0 10	NR	12 13.6*	- -	2 8	0.791	
<b>생존율(survival rate)</b>			<b>추적관찰기간</b>		<b>MSP</b>				<b>MS-MLPA</b>			
1	Jeuken (2007)	뇌 신경교종	60개월	비교검사와 생존율이 비슷함				메틸화가 증가됨에 따라 생존율이 향상되는 경향이 나타남				

\*계산값, †메틸화 비메틸화 혼재

MSP, Methylation-specific PCR; MS-MLPA, methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification; NS, Not significant; NR, Not report

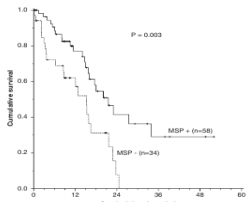
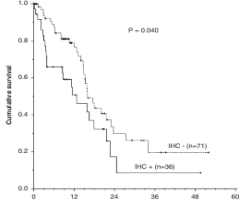
### 3.1.2 MSP와 IHC의 비교

생존기간 및 생존율은 총 2편(Hsu 등, 2013; Quillien 등, 2012)에서 전체와 무진행으로 나누어 보고하였다. 전체 생존기간을 보고한 2편 중 1편(Hsu et al., 2013)에서 MSP군은 메틸화 환자의 경우 중간값 21.5개월, 비메틸화 환자는 중간값 15.2개월이었고, IHC군은 메틸화 환자의 경우 중간값 16개월, 비메틸화 환자는 중간값 12.8개월이었다. MSP군(p=0.003)과 IHC(p=0.040)군 모두 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 전체 생존기간이 더 길었다. 다른 1편(Quillien 등, 2012)에서 MSP군의 전체 생존기간은 메틸화 환자의 경우 중간값 22.4개월, 비메틸화 환자는 중간값 14.9개월이었고, IHC군은 메틸화 환자의 경우 중간값 22.4개월, 비메틸화 환자는 중간값 14.6개월이었다. MSP군(p<0.001)과 IHC군(p<0.0011) 모두 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 전체 생존기간이 더 길었다. 그러나 MSP군과 IHC군 간 전체 생존기간에 대한 통계적 유의성은 두 편 모두 언급이 없었다.

무진행 생존기간은 Quillien 등(2012) 연구 1편에서 보고하였다. MSP군의 메틸화 환자의 경우 중간값 12.2개월, 비메틸화 환자는 중간값 9.1개월이었다(p=0.0024). IHC군의 메틸화 환자의 경우 중간값 12.2개월, 비메틸화 환자는 중간값 9개월이었다(p=0.036). 두 군 모두에서 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 무진행 생존기간이 길었으나 두 군 간 유의한 차이는 언급이 없었다.

생존율은 Hsu 등(2013)의 연구에서 24개월 시점 결과를 보고하였다. MSP군에서 메틸화 환자의 생존율은 41.5%, 비메틸화 환자의 생존율은 7.8%이었고, 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 24개월 시점에 생존율이 더 높았다(p<0.05). IHC군에서 메틸화 환자의 생존율은 29.9%, 비메틸화 환자의 생존율은 17.2%이었고, 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 24개월 시점에 생존율이 더 높았으나(p<0.05), 두 군 간 유의한 차이는 언급이 없었다.

표 3.3 [MSP vs. IHC] 생존기간(survival time) 및 생존율(survival rate)

연번	제1저자 (출판연도)	대상질환	메틸화 여부	MSP			IHC		
				생존기간 (median)	N	군내 p-value	생존기간 (median)	N	군내 p-value
<b>전체 생존기간(overall survival)</b>									
			메틸화	21.5	58	0.003	16.0	71	0.040
			비메틸화	15.2	34		12.8	36	
1	Hsu (2013)	교모세포종							
2	Quillien (2012)	교모세포종	메틸화	22.4	59	0.000081	22.4	58	0.00051
			비메틸화	14.9	40		14.6	41	
<b>무진행 생존기간(progression-free survival)</b>									
1	Quillien (2012)	교모세포종	메틸화	12.2	59	0.0024	12.2	58	0.036
			비메틸화	9.1	40		9.0	41	
<b>생존율(survival rate)</b>				<b>생존율(%)</b>			<b>생존율(%)</b>		
1	Hsu (2013)	교모세포종	메틸화	41.5*	58	<0.05	29.9*	71	<0.05
			비메틸화	7.8*	34		17.2*	36	

연번	제1저자 (출판연도)	대상질환	메틸화 여부	MSP			IHC		
				생존기간 (median)	N	군내 p-value	생존기간 (median)	N	군내 p-value

\*24개월 시점

MSP, Methylation-specific PCR; IHC, Immunohistochemistry

### 3.2 사망위험

사망위험은 MSP와 IHC를 비교한 연구 1편(Hsu 등, 2013)에서 위험비(HR)로 보고하였다. 연구 결과 MSP군에서 메틸화 환자의 사망위험이 비메틸화 환자보다 58.7%(HR 0.413, 95% CI 0.189~0.904) 낮았다(p=0.027). IHC군에서는 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 사망위험이 5.1%(HR 0.949, 95% CI 0.433-2.080) 낮았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.896).

표 3.4 [MSP vs. IHC] 사망위험

연번	제1저자 (출판연도)	대상질환	MSP			IHC		
			N	HR (95% CI)	p-value	N	HR (95% CI)	p-value
1	Hsu(2013)	교모세포종	58	0.413 (0.189~0.904)	0.027	63	0.949 (0.433-2.080)	0.896

연령을 보정한 Cox 모델을 사용한 다변량 생존 분석

HR, Hazard ratio; MSP, Methylation-specific PCR; IHC, Immunohistochemistry; CI, Confidence interval

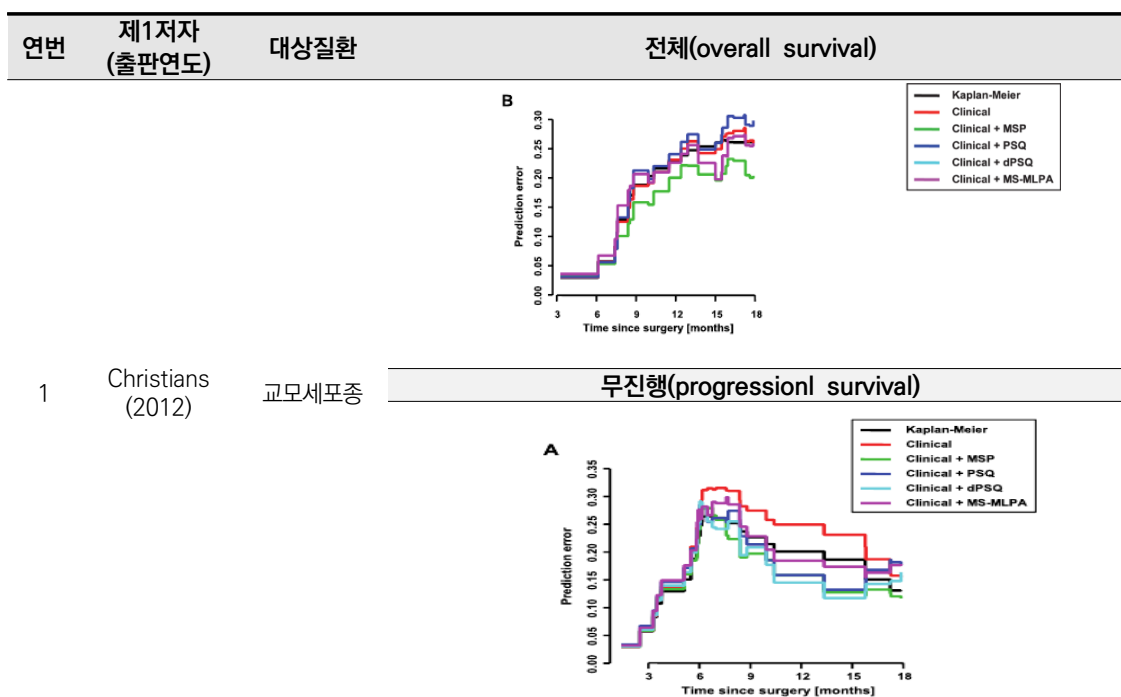
### 3.3 예측관련 결과지표

#### 3.3.1 MSP와 MS-MLPA의 비교

예측관련 결과지표와 관련하여 MSP와 MS-MLPA를 비교한 연구는 1편이었다. Christians 등(2012)은 예측오차(prediction error)로 생존기간 예측지표를 보고하였다. 예측오차를 평가하기 위하여 18개월 시점(중간 추적기간 21.7개월)에 대한 누적예측오차곡선(cumulative prediction error curves)과 카플란마이어(Kaplan-Meier)모형을 기반으로 분석하여 결과를 시각적으로 제시하였다.

분석 결과 MSP는 18개월 시점에 전체 생존기간 예측오차를 줄이는 것으로 나타났고, MS-MLPA는 MSP보다 예측오차를 줄이지 못하는 것으로 나타났다. 무진행 생존기간과 관련하여 6개월 시점 이후에 MSP는 생존 예측오차를 줄이는 경향을 보였지만, MS-MLPA는 MSP보다 예측오차 감소 효과가 적은 것으로 나타났다. 18개월 시점에서 전체 혹은 무진행 생존기간에 대한 예측오차는 MSP가 MS-MLPA보다 낮은 경향이 있었다.

표 3.5 [MSP vs. MS-MLPA] 예측오차



\*24개월 시점

MSP, Methylation-specific PCR; MS-MLPA, methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification

### 3.3.2 MSP와 IHC의 비교

Hsu 등(2013)에서는 MSP와 IHC를 이용하여 메틸화 여부를 구분한 환자에서 테모졸로마이드 치료 반응의 예측 정확도가 평가되었다. 테모졸로마이드 치료반응은 최소 6개월 이상의 추적 관찰 후 촬영된 최신 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 영상과 첫 수술 후 촬영된 MRI 영상을 비교한 것으로 정의하였다. 그 결과 MSP는 민감도 85%, 특이도 17%, 양성예측도 77.3%, 음성예측도 79.9%이었고, IHC는 민감도 95.2%, 특이도 66.7%, 양성예측도 78.4%, 음성예측도 91.7%이었다. IHC는 MSP보다 높은 민감도와 특이도를 보였으며, 특히 음성예측도에서 MSP보다 더 높은 예측결과가 나타났다.

표 3.6 [MSP vs. IHC] 예측정확도

연번	제1저자 (출판연도)	검사	예측정확도(%(n/N))				비고
			민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	
1	Hsu(2013)	MSP	85(34/40)	63(17/27)	77.3(34/44)	79.9(17/23)	표준검사: 수술 후 6개월 시점의 MRI로 촬영한 종양 크기*
		IHC	95.2(40/42)	66.7(22/33)	78.4(40/51)	91.7(22/24)	

\*Response to TMZ was defined by comparing the latest MRI (at least 6 mo after surgery) with the first postoperative MRI

IHC, immunohistochemical analysis; MSP, Methylation-specific polymerase chain reaction

### 3.4 메틸화 검출률

메틸화 검출률을 보고한 연구는 총 7편이었고, MSP와 MS-MLPA를 비교한 MGMT 유전자 촉진자의 메틸화 검출률은 4편(Christians 등, 2012; Lee 등, 2011; Park 등, 2011; Jeuken 등, 2007)에서 보고하였다. 연구에서 보고한 MS-MLPA를 이용한 메틸화 임계값은 0.1~0.3의 범위로 확인되었다.

MSP를 이용한 메틸화 검출률은 4편에서 0%, 28.3%(15/53)~42.0%(14/33)이었고, MS-MLPA를 이용한 메틸화 검출률은 9.0%(3/34)~47.9%(23/48)로 다양하였다.

MSP와 IHC를 비교한 MGMT 유전자 촉진자의 메틸화 검출률은 3편의 연구(Hsu 등, 2013; Quillien 등, 2012; Park 등, 2011)에서 보고하였다. MSP로 검사한 메틸화 검출률은 31.6%(12/38)~63.0%(58/92)이었고, IHC로 검사한 검출률은 59.0%(58/99)~76.3%(29/38)이었다.

표 3.7 메틸화 검출률

연번	제1저자 (출판연도)	대상 환자	종재군				대조군				비고
			n	N	%	cut off	n	N	%	cut off*	
<b>MSP vs. MS-MLPA</b>											
1	Christians (2012)	교모세포종	14	33	42.0	-	13	34	38.0	<0.1	
			14	33	42.0		3	34	9.0	<0.3	
2	Lee (2011)	소아 교모세포종	0	10	0.0	-	2	10	20.0	<0.25	계산값
3	Park (2011)	교모세포종	14	48	29.2	-	23	48	47.9	<0.2	
4	Jeuken (2007)	뇌신경교종	15	53	28.3	-	11	55	20.0	<0.25	
<b>MSP vs. IHC</b>											
5	Hsu (2013)	교모세포종	58	92	63.0	-	63	92	68.5	NR	
6	Quillien (2012)	교모세포종	59	99	60.0	-	58	99	59.0	<0.23	
7	Park (2011)	교모세포종	12	38	31.6	-	29	38	76.3	1+ 이상†	

\*methylation ratio, †양성세포 비율 <5%(음성), 5%-10%(1+), 또는 >10%(2+)로 등급, 1+보다 큰 등급은 양성  
MSP, Methylation-specific PCR; MS-MLPA, methylation-specific multiplex ligation-dependent probe  
amplification; IHC, Immunohistochemistry

### 3.5 검사 간 일치율

메틸화 검사 간 일치율은 총 5편에서 보고하였다. MSP와 MS-MLPA의 MGMT 유전자 촉진자에서 메틸화 검사 간 일치율은 2편에서 보고하였다. Lee 등(2011)은 두 검사의 일치율을 80%로 보고하였고, Jeuken 등(2007)의 연구에서는 Cohen's Kappa 계수(k=0.84)를 이용하여 두 검사 간 일치율이 높다고 제시하였다.

MSP와 IHC의 MGMT 유전자 촉진자의 메틸화 검사 간 일치율은 3편(Hsu 등, 2013; Park 등, 2011; Jeuken 등, 2007)에서 보고하였다. Hsu 등(2015)의 연구에서는 83.7%의 일치율을 보고하였으나, Park 등(2011)의 연구에서는 일치율이 39.5%로 상대적으로 낮은 수준을 보고하였고, Jeuken 등(2007)에서 MSP와 IHC 메틸화 검사는 두 군 간 상관관계가 낮다고 제시하였다.

표 3.8 검사 간 일치율

연번	제1저자 (출판연도)	대상환자	메틸화여부	n	N	%	f/u (month)	cut off/ 비교
<b>MSP vs. MS-MLPA</b>								
1	Lee (2011)	소아 교모세포종	전체	8	10	80.0	27.2	계산값
			메틸화	0	10	0.0		
			비메틸화	8	10	80.0		
2	Jeuken (2007)	뇌신경교종	전체	MSP와 MS-MPLA의 일치도를 Cohen's Kappa로 보고한 결과 높은 일치도를 보고함(k=0.84)			-	<0.35*
<b>MSP vs. IHC</b>								
1	Hsu (2013)	교모세포종	전체	77	92	83.7		
			메틸화	53	92	91.4		
			비메틸화	24	92	70.6		
2	Park (2011)	교모세포종	전체	15	38	39.5		
3	Jeuken (2007)	뇌신경교종	전체	MSP와 IHC에서 검출된 MGMT 촉진자의 메틸화 상태는 두 군 간 상관관계가 낮음				

\*methylation ratio

f/u, follow up; MSP, Methylation-specific PCR; MS-MLPA, methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification

# IV

## 결과요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’은 교모세포종 (glioblastoma) 환자에서 테모졸로마이드 등 알킬화 항암제제의 반응성에 대한 예후를 예측하기 위해 O-6-메틸구아닌-디옥시리보핵산메틸 전이 효소(O6-methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT) 유전자가 메틸화되어 있는지를 메틸화특이중합효소연쇄반응 (Methylation-specific polymerase chain reaction, MSP)을 통해 평가하는 검사이다. 동 검사는 2006년 신의료기술평가제도 도입 이전에 등재되어 비급여로 사용되고 있는 기술로 국내에서 의료기술평가가 수행된 바 없었다. 이에 2024년 제6차 의료기술재평가위원회(2024.6.14.)에서는 내부 모니터링을 통해 의료기술재평가 대상 안전으로 선정하였다.

체계적 문헌고찰 결과 최종 선택된 연구는 총 6편(대상자 수, 총 364명)으로 모두 코호트 연구이었다. 대상질환은 6편 중 5편은 교모세포종, 1편은 뇌신경교종이었고, 교모세포종을 대상으로 한 5편의 연구 중 1편에서는 소아를 대상으로 하였다. 비교검사별로는 MSP와 MS-MLPA를 비교한 연구 2편, MSP와 IHC를 비교한 연구 2편, MSP와 MS-MLPA, IHC를 모두 비교한 연구가 2편이었다.

연구의 비फल위험 평가결과, 일부 연구에서 ‘다른 예후인자에 대한 보정’ 영역의 비फल위험이 높은 것으로 평가하였으나, 대부분의 영역에서 비फल위험이 낮음 혹은 중등도로 평가하였다.

#### 1.1 안전성

뇌신경교종 최초 진단 환자에서 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’의 안전성은 합병증 또는 이상반응으로 평가하고자 하였으나, 안전성 결과를 보고한 연구는 없었다.

#### 1.2 효과성

뇌신경교종 최초 진단 환자에서 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’의 효과성은 MS-MLPA와 IHC 두 가지 검사를 비교하여 생존기간 및 생존율(전체 혹은 무진행), 사망위험, 예측관련 결과지표, 메틸화 검출률, 검사 간 일치율로 평가하였다.

### 생존기간 및 생존율

MSP와 MS-MLPA를 비교한 생존기간 및 생존율은 4편에서 보고되었다. 전체 생존기간을 평가한 3편 중 1편에서는 MSP군에서 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 생존기간이 길었으나( $p < 0.04$ ), MS-MLPA군에서는 모든 임계값에서 유의한 차이가 없었다( $\text{cut-off} = 3.6, 10.4, 12.8, p > 0.05$ ). 다른 1편에서는 MSP로 확인한 메틸화 환자의 전체 생존기간이 평균 28.29개월 (95% Confidence Interval (CI) 21.84~34.73), 비메틸화 환자는 평균 16.31개월 (95% CI 12.75~19.86)로 유의한 차이가 있었으나 MS-MLPA군에서 메틸화 환자는 평균 18.85개월 (95% CI 15.75~21.94), 비메틸화 환자는 평균 16.77개월 (95% CI 12.21~22.41)로 유의한 차이가 없었다. 3편에서 MSP군과 MS-MLPA군 간 전체 생존기간에 대한 차이는 유의하지 않거나 통계적 언급이 없었다. 소아 교모세포종을 대상으로 한 연구 1편에서는 MSP로 확인된 메틸화 환자가 없어 비교가 불가능했다. 무진행 생존기간은 2편에서 보고하였고, 1편에서는 MSP군에서 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 생존기간이 길었다( $p < 0.001$ ). MS-MLPA군에서는 임계값 3.6에서만 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 연장되었지만( $p = 0.002$ ), MSP군과 MS-MLPA군 간 차이는 언급이 없었다. 소아 교모세포종 연구에서도 MSP로 확인된 메틸화 환자가 없어 비교할 수 없었다. 생존율은 1편에서 60개월 시점에 MSP군과 MS-MLPA군 모두 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 생존율이 높은 경향이 있었고, 두 군 간 생존율이 비슷하였다.

MSP와 IHC와 비교한 생존기간 및 생존율은 2편에서 보고하였다. 전체 생존기간을 보고한 2편 중 1편에서 MSP군의 메틸화 환자는 중간값 21.5개월, 비메틸화 환자는 중간값 15.2개월이었고, IHC군의 메틸화 환자는 중간값 16개월, 비메틸화 환자는 중간값 12.8개월이었다. 전체 생존기간은 MSP군( $p = 0.003$ )과 IHC( $p = 0.040$ )군 모두 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 더 길었다. 다른 1편의 전체 생존기간에서 MSP군의 메틸화 환자는 중간값 22.4개월, 비메틸화 환자는 중간값 14.9개월, IHC군의 메틸화 환자는 중간값 22.4개월, 비메틸화 환자는 중간값 14.6개월로 나타나 MSP군( $p = 0.000081$ )과 IHC군( $p = 0.00051$ ) 모두 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 더 길었다. 그러나 2편 모두 두 군 간 차이는 언급이 없었다.

무진행 생존기간은 1편에서 보고되었으며, MSP군에서 메틸화 환자가 12.2개월, 비메틸화 환자가 9.1개월 ( $p = 0.0024$ ), IHC군에서 메틸화 환자가 12.2개월, 비메틸화 환자가 9개월( $p = 0.036$ )로, 두 검사 모두에서 메틸화 환자의 무진행 생존기간이 더 길었으나, 두 군 간 유의성에 대한 언급은 없었다.

생존율은 1편에서 24개월 시점 결과가 보고되었으며, MSP군에서 메틸화 환자가 41.5%, 비메틸화 환자가 7.8%로 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ). IHC군에서는 메틸화 환자가 29.9%, 비메틸화 환자가 17.2%로 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 더 높았으나, 두 군 간 유의한 차이는 언급이 없었다.

### 사망위험

사망위험은 MSP와 IHC를 비교한 1편에서 위험비(Hazard ratio, HR)로 보고하였다. MSP군의 메틸화 환자는 비메틸화 환자보다 사망위험이 58.7% 낮았다(HR 0.413, 95% CI 0.189~0.904,  $p = 0.027$ ). IHC군에서는 메틸화 환자에서 비메틸화 환자보다 사망위험이 5.1% 낮았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(HR 0.949, 95% CI 0.433~2.080,  $p = 0.896$ ).

### 예측관련 결과지표

예측관련 결과지표는 MSP와 MS-MLPA를 비교한 연구가 1편이었다. 그 결과 18개월 시점에서 무진행 혹은 전체 생존기간에 대한 예측오차는 MSP가 MS-MLPA보다 낮은 경향이 있었다. MSP와 IHC를 비교한 예측정확도는 1편에서 최소 6개월 이상의 추적관찰 후 테모졸로마이드 치료 반응으로 보고하였다. 테모졸로마이드 치료 반응은 최소 6개월 이상의 추적 관찰 후 촬영된 최신 MRI 영상과 첫 수술 후 촬영된 MRI 영상을 비교하여 정의되었다. 그 결과 MSP는 민감도 85%, 특이도 17%, 양성예측도 77.3%, 음성예측도 79.9%이었고, IHC는 민감도 95.2%, 특이도 66.7%, 양성예측도 78.4%, 음성예측도 91.7%이었다. IHC는 MSP보다 예측정확도가 더 높았다.

### 메틸화 검출률

메틸화 검출률을 보고한 연구는 총 7편이었다. MSP와 MS-MLPA를 비교한 결과는 총 4편이었고, MS-MLPA의 메틸화 임계값은 0.1~0.3 범위이었다. MSP의 메틸화 검출률은 0%~42%(14/33), MS-MLPA는 9%(3/34)~47.9%(23/48)로 다양하게 나타났다. MSP와 IHC를 비교한 연구 3편에서는 MSP의 메틸화 검출률이 31.6%(12/38)~63%(58/92), IHC는 59%(58/99)~76.3%(29/38)로 보고하였다.

### 메틸화 검사 간 일치율

MSP와 MS-MLPA를 비교한 메틸화 검사 간 일치율은 2편에서 보고하였다. 1편에서는 80%의 일치율을, 다른 1편에서는 검사 간 일치율이 높았다고 하였다(Cohen's Kappa  $k=0.84$ ). MSP와 IHC를 비교한 3편 중 1편에서는 83.7%, 다른 1편에서는 39.5%의 일치율을 보고하였다. 이외 다른 1편에서는 MSP와 IHC에서 메틸화 검사는 두 군 간 상관관계가 낮다고 하였다.

## 2. 결론

의료기술재평가 소위원회에서는 뇌신경교종 최초 진단 환자에서 '사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)'에 대해 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

체계적 문헌고찰 결과 동 검사의 안전성은 합병증 또는 이상반응으로 평가하고자 하였으나, 안전성 결과를 보고한 연구는 없었다. 그러나 동 검사는 체외에서 시행하는 검사이므로 직접적인 위해를 가하지 않아 안전하다는 의견이었다.

효과성의 경우 생존기간 및 생존율에서 MSP와 비교검사(MS-MLPA 혹은 IHC)의 MGMT 유전자 촉진자 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 유의하게 길거나 향상되었지만, 검사 간 비교 시 유의한 차이가 없거나 유의성을 보고하지 않았다. 사망위험은 MSP군에서 메틸화 환자가 비메틸화 환자보다 더 낮았고, IHC군에서는 차이가 없으며, 두 군 간 통계적 유의성에 대한 언급은 없었다. 예측관련 결과는 6개월 시점의 테모졸로마이드 치료반응을 확인하는 데 MSP가 IHC에 비해 예측정확도가 낮았으나, 생존기간 예측 오차에서는

MSP가 MS-MLPA보다 더 작은 경향이 있었다.

국내 임상 상황에서 MGMT 유전자 촉진자의 메틸화 여부를 확인하기 위해 MS-MLPA는 숙련된 전문가가 필요하고, IHC는 검사자의 판독에 따른 차이가 발생할 수 있는 단점이 있다. 이에 반해 MSP는 PCR방법으로 편의성이 있고, 검사시간이 짧아 많은 환자에게 정확한 정보를 제공할 수 있다고 제안하였다.

이에 소위원회에서는 뇌신경교종 최초 진단 환자를 대상으로 MGMT 유전자 촉진자(promoter)의 메틸화를 확인하여 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)의 예후를 예측하기 위한 목적으로 사용 시 안전하고, 비교검사 대비 유사하거나 효과적인 검사로 평가하였다.

2025년 제2차 의료기술재평가위원회(2024.2.14.)는 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 뇌신경교종 최초 진단 환자를 대상으로 표준치료(방사선 치료와 테모졸로마이드 병용요법)의 예후를 예측하기 위해 MGMT 유전자 촉진자의 메틸화를 확인하는 목적으로 사용 시 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’ 검사 사용을 ‘권고함’으로 심의하였다.

또한 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응’은 검사법의 명칭이고 본 평가에서는 뇌신경교종 MGMT 유전자 촉진자에서 동 검사의 효과를 평가한 것이므로 본 평가의 안전명을 ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응(MGMT 유전자 촉진자)’으로 수정하기로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템. Available from: <https://opendata.hira.or.kr/home.do>
2. 김수영, 최미영, 김현정, 이유경, 박동아, 유수연, 이현정, 등. 임상진료지침 실무를 위한 핸드북 Version 2.0. 한국보건의료연구원, 대한의학회. 2022
3. 문세영. 한국인 신경아교종에서 MGMT 촉진자의 메틸화 분석: Methylation Status of MGMT Promoter in High Grade Gliomas. 서울대학교 학위논문. 2010.
4. 분당서울대학교병원 뇌종양센터. [Available from: [https://www.snubh.org/dh/main/index.do?DP\\_CD=DCD4&MENU\\_ID=004007007](https://www.snubh.org/dh/main/index.do?DP_CD=DCD4&MENU_ID=004007007) [Accessed 2024.07.10.]
5. 서울대학교 암연구소. 교모세포종. [인터넷]. 서울: 서울대학교. Available from: <https://cri.snu.ac.kr/information/various-cancers/info12> [Accessed 2024.07.10.]
6. 서울아산병원 건강정보 질환백과. Available from: <https://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/disease/diseaseDetail.do?contentId=33625> [Accessed 2024.07.10.]
7. 염정원, 박주연, 김은경, 최영준, 김효정, 이정은. 암 진단을 위한 유전자 검사로서 DNA 메틸화 검사. 질병관리본부. 2011;4(3). ISSN:2005-811X.
8. 이상화, 황태숙, 고영초, 김옥연, 한혜승, 김완섭. 아교모종에서 메틸화특이적 중합효소연쇄반응과 Pyrosequencing을 이용한 MGMT 유전자 프로모터 메틸화 분석에 대한 고찰. Korean J Pathol. 2011;45:21-29.
9. 주지현, 김민정, 박지영, 이승철, 정수영, 김은경. 뇌종양에서 MGMT의 발현과 항암화학방사선 치료 결과의 예측가능성에 대한 연구. Cancer Prev Res. 2009;14(3):212-7.
10. 진단검사의학회. 진단검사의학. 제6판. 2021.
11. Agbor VN, Aminde LN, Tianyi F-L, Mbanga CM, Petnga S-JN, Ditah C, Noubiap JJ. Atrial fibrillation among adults with heart failure in sub-Saharan Africa-prevalence, incidence and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2019;9(2):e022320. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022320.
12. Brat D, Reuss D, von Deimling A, Huse JR. Astrocytoma, IDH-mutant. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. 5th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. vol. 6. Available from: <https://publications.iarc.fr/601>
13. Chen H, et al. MGMT promoter methylation and glioblastoma prognosis: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Res. 2013;44(4):281-90.
14. Christians A, et al. Prognostic value of three different methods of MGMT promoter methylation analysis in a prospective trial on newly diagnosed glioblastoma. PLoS One. 2012;7(3):e33449.
15. Dähnert W. Radiology Review Manual. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
16. Grooten WJA, Tseli E, Äng BO, Boersma K, Stålnacke B-M, Gerdle B, Enthoven P. Elaborating on the assessment of the risk of bias in prognostic studies in pain rehabilitation using QUIPS-aspects of interrater agreement. Diagn. Progn. Res. 2019;3:5. doi: 10.1186/s41512-019-0050-0.

17. Grossman SA, et al. Immunosuppression in patients with high-grade gliomas treated with radiation and temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2011;17(16):5473-80.
18. Gwak HS, et al. Prognostic factors in long-term survivors with glioblastoma. *J Korean Neurosurg Soc.* 2002;31(1):3-10.
19. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Annals of Internal Medicine.* 2013;158(4):280-6.
20. Hegi ME, Stupp R. Withholding temozolomide in glioblastoma patients with unmethylated MGMT promoter—still a dilemma? *Neuro Oncol.* 2015;17(11):1425-7.
21. Kamson DO. The role of temozolomide in patients with newly diagnosed wild-type IDH, unmethylated MGMTp glioblastoma during the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):675-6.
22. Kotecha R. Key clinical principles in the management of glioblastoma. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(4):180-9.
23. McAleena E, et al. Prognostic value of tests for MGMT promoter methylation for predicting overall survival in glioblastoma treated with temozolomide. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;(3).
24. Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology—central nervous system cancers, version 1. Accessed April 23, 2020.
25. Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-96.
26. Sulman EP, et al. Radiation therapy for glioblastoma: ASCO clinical practice guideline endorsement of the ASTRO guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(3):361-9.
27. Szyllberg M, et al. MGMT promoter methylation as a prognostic factor in primary glioblastoma: A single-institution observational study. *Biomedicines.* 2022;10(8):2030.
28. Wann A, et al. Outcomes after second surgery for recurrent glioblastoma: A retrospective case-control study. *J Neurooncol.* 2018;137(2):409-15.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, ‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응’의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2024년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 6월 14일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

### 1.2 2025년 제2차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 2월 14일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

‘사람유전자 분자병리 검사-비유전성 유전자 검사-메틸화특이중합효소연쇄반응’ 소위원회는 의료기술 재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 총 7인 (신경외과 2인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 혈액종양내과 1인, 방사선 종양학과 1인, 근거기반전문가 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 7월 23일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2024년 10월 23일
- 회의내용: 최종 선택문헌 확정 및 분석 방법 논의

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2024년 12월 11일
- 회의내용: 결과 검토, 결론 논의

### 3. 연구검색현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946 ~현재

(검색일: 2024. 07. 30.)

구분	연번	검색어	검색결과
대상자	1	glioma/ or astrocytoma/ or glioblastoma.mp	106375
	2	(glioblastom* or GBM or astrocytom* or gliosarcom*).mp.	81856
	3	1 or 2	117254
중재검사	4	"O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase"	3027
	5	((methylguanin* or methyl guanin* or alkylguanin* or alkyl guanin*) adj5 (methyltransferas* or methyl transferas* or alkyltransferas* or alkyl transferas* or transmethylas* or trans methylas*)).mp.	4847
	6	(methyl* DNA protein cystein* adj (methyltransferas* or methyl transferas*)).mp.	3
	7	(AGT or MGMT or AGAT).mp	8981
	8	or/4-7	10555
종합	9	3 and 8	3307
동물실험	10	exp animals/ not humans.mp.	5155380
동물실험 제외	11	9 not 10	3257

AGT or AGAT, O6-alkylguanine DNA alkyltransferase (Alternative names=AGT, AGAT, MGMT)

##### 3.1.2 Ovid-Embase 1974 ~현재

(검색일: 2024. 07. 30.)

구분	연번	검색어	검색결과
대상자	1	glioma/ or astrocytoma/ or glioblastoma.mp	179176
	2	(glioblastom* or GBM or astrocytom* or gliosarcom*).mp.	143633
	3	1 or 2	195117
중재검사	4	"O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase"	8416
	5	((methylguanin* or methyl guanin* or alkylguanin* or alkyl guanin*) adj5 (methyltransferas* or methyl transferas* or alkyltransferas* or alkyl transferas* or transmethylas* or trans methylas*)).mp.	5930
	6	(methyl* DNA protein cystein* adj (methyltransferas* or methyl transferas*)).mp.	7960
	7	(AGT or MGMT or AGAT).mp	15538
	8	or/4-7	19316
종합	17	3 and 8	8386

## 3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

(검색일: 2024. 07. 30.)

구분	연번	검색어	검색결과
대상자	1	glioma/ or astrocytoma/ or glioblastoma.mp	3348
	2	(glioblastom* or GBM or astrocytom* or gliosarcom*).mp.	3160
	3	1 or 2	3680
중재검사	4	"O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase"	52
	5	((methylguanin* or methyl guanin* or alkylguanin* or alkyl guanin*) adj5 (methyltransferas* or methyl transferas* or alkyltransferas* or alkyl transferas* or transmethylas* or trans methylas*)).mp.	217
	6	(methyl* DNA protein cystein* adj (methyltransferas* or methyl transferas*)).mp.	24
	7	(AGT or MGMT or AGAT).mp	751
	8	or/4-7	794
<b>총합</b>	17	3 and 8	529

### 3.2 국내 데이터 베이스

(검색일: 2024. 07. 30.)

데이터베이스	연번	검색어	검색연구 수	비고
KoreaMed		(MGMT[ALL] OR "O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase"[ALL])	40	advanced search
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)		MGMT	33	국내발표논문
한국교육학술정보원 (RISS)		전체 : MGMT <OR> 전체 : O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase	42	상세검색 이용 국내학술지

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험 평가

#### - Quality In Prognosis Studies (QUIPS) 도구

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
1. Study Participation	<input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> low	
2. Study Attrition	<input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> low	
3. Prognostic Factor Measurement	<input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> low	
4. Outcome Measurement	<input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> low	
5. Study Confounding	<input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> low	
6. Statistical Analysis and Reporting	<input type="checkbox"/> high <input type="checkbox"/> moderate <input type="checkbox"/> low	

### 4.2 자료추출 양식

#### 자료추출 진단검사 평가

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구수행국가*</li> <li>• 연구설계</li> <li>• 연구목적</li> </ul>
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 연구대상자</li> <li>- 대상자 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사수행목적 등</li> <li>• 검사법</li> </ul>
연구결과 -안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 부작용 및 합병증</li> <li>- 결과 기술</li> </ul>

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구결과 -효과성	• 효과성
결론	
비고	참고사항 등

\* 제 1저자 기준

## 5. 최종선택연구

연번	서지정보
1	Hsu CY et al., Exclusion of histiocytes/endothelial cells and using endothelial cells as internal reference are crucial for interpretation of MGMT immunohistochemistry in glioblastoma. The American Journal of Surgical Pathology, 2013; 37(2): 264-271.
2	Christians et al., Prognostic value of three different methods of MGMT promoter methylation analysis in a prospective trial on newly diagnosed glioblastoma. 2012;PloS one, 7(3): e33449.
3	Quillien V et al., Comparative assessment of 5 methods (methylation-specific polymerase chain reaction, methylight, pyrosequencing, methylation-sensitive high-resolution melting, and immunohistochemistry) to analyze O6-methylguanine-DNA-methyltransferase in a series of 100 glioblastoma patients. Cancer, 2012; 118(17): 4201-4211.
4	Lee JY et al., MGMT promoter gene methylation in pediatric glioblastoma: analysis using MS-MLPA. Child's Nervous System, 2011;27: 1877-1883.
5	Park CK et al., Usefulness of MS-MLPA for detection of MGMT promoter methylation in the evaluation of pseudoprogression in glioblastoma patients. Neuro-oncology, 2011; 13(2), 195-202.
6	Jeuken JW et al., MS-MLPA: an attractive alternative laboratory assay for robust, reliable, and semiquantitative detection of MGMT promoter hypermethylation in gliomas. Laboratory investigation, 2007; 87(10): 1055-1065.

**발행일** 2025. 6. 30.

**발행인** 이재태

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

---

ISBN : 979-11-7337-062-5