

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-20 (2024. 11.)



의료기술재평가보고서 2025

차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사-고형암(난소암)

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

서재경 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가기획팀 팀장

연구진

담당연구원

박지호 한국보건의료연구원 재평가기획팀 주임연구원

부담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 재평가기획팀 부연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-24-020)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

| | |
|---------------------|---|
| 요약문 (국문) | i |
| 알기 쉬운 의료기술재평가 | 1 |

I. 서론 1

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1. 평가배경 | 1 |
| 1.1 평가대상 의료기술 개요 | 1 |
| 1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황 | 10 |
| 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 | 18 |
| 1.4 국내외 교과서 및 임상진료지침(범암종) | 21 |
| 1.5 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 현황 | 23 |
| 1.6 기존 의료기술평가 | 23 |
| 2. 평가목적 | 23 |

II. 평가방법 24

| | |
|--------------------|----|
| 1. 문헌고찰 | 24 |
| 1.1 개요 | 24 |
| 1.2 핵심질문 | 24 |
| 1.3 문헌검색 | 26 |
| 1.4 문헌선정 | 28 |
| 1.5 비뚤림위험 평가 | 29 |
| 1.6 자료추출 | 29 |
| 1.7 자료정리 | 29 |

III. 평가결과 30

| | |
|-----------------------------|----|
| 1. 문헌선정 결과 | 30 |
| 1.1 문헌선정 개요 | 30 |
| 1.2 선택연구 특성 | 31 |
| 1.3 비뚤림위험 평가 | 34 |
| 2. 임상적 유용성 결과 | 34 |
| 2.1 안전성 | 34 |
| 2.2 효과성 | 35 |
| 3. 가이드라인 및 국내 현황 조사결과 | 37 |
| 3.1 가이드라인 조사 | 37 |
| 3.2 국내 현황 조사 | 39 |

IV. 결과요약 및 결론 40

| | |
|------------------|----|
| 1. 평가결과 요약 | 40 |
|------------------|----|

| | |
|------------------------------|----|
| 1.1 임상적 유용성 결과 | 40 |
| 1.2 가이드라인 및 국내 현황 조사결과 | 41 |
| 2. 결론 및 제언 | 41 |

V. 참고문헌 43

VI. 부록 45

| | |
|---------------------|----|
| 1. 의료기술재평가위원회 | 45 |
| 2. 소위원회 | 46 |
| 3. 문헌검색현황 | 47 |
| 4. 가이드라인 검색현황 | 51 |
| 5. 최종 선택연구 | 52 |

표 차례

| | |
|---|----|
| 표 1.1 Genetic Testing Registry에 등록된 임상 유전자 패널 | 4 |
| 표 1.2 보건복지부 고시 고형암 필수유전자 14종 | 6 |
| 표 1.3 근거기반 체세포 변이(somatic variants) 분류 | 8 |
| 표 1.4 국내 식품의약품안전처 허가사항 | 9 |
| 표 1.5 건강보험 영양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황 | 10 |
| 표 1.6 고시 변경 이력 | 11 |
| 표 1.7 급여기준 세부인정사항 | 12 |
| 표 1.8 NGS 기반 유전자 패널검사 실시조건 | 14 |
| 표 1.9 등재 이후 NGS 기반 유전자 패널의 청구현황 | 15 |
| 표 1.10 NGS 기반 유전자 패널별 청구현황 | 15 |
| 표 1.11 추가정보 | 16 |
| 표 1.12 국외 보험 및 행위 등재 현황 | 17 |
| 표 1.13 유전자검사 관련 고시 및 비용 정보 | 20 |
| 표 1.14 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 국외교과서 및 임상진료지침 | 22 |
| 표 2.1 PICOST-SD 세부내용 | 24 |
| 표 2.2 국외 전자 데이터베이스 | 27 |
| 표 2.3 국내 전자 데이터베이스 | 27 |
| 표 2.4 가이드라인 및 국내 현황 데이터베이스 | 28 |
| 표 2.5 선정기준 및 배제기준 | 29 |
| 표 3.1 선택문헌 특성 | 32 |
| 표 3.2 검사실패율 | 34 |
| 표 3.3 추가검출률(IDR) | 35 |
| 표 3.4 약제선별 및 치료반응 | 36 |
| 표 3.5 분자표적의 임상적 유용성에 따른 등급(ESCAT) | 39 |
| 표 3.6 난소암에서 표적치료제 및 유전자검사 국내 현황 | 39 |

그림 차례

| | |
|---|----|
| 그림 1.1 타겟 범위에 따른 DNA 시퀀싱의 종류 | 3 |
| 그림 1.2 고품암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사 | 3 |
| 그림 1.3 NGS 기반 유전자 패널검사 진행과정 | 5 |
| 그림 3.1 문헌선정흐름도 | 30 |
| 그림 3.2 난소암 stage II-IV 대상 1차 유지요법 | 37 |

요약문 (국문)

평가배경

차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-고형암[Next generation sequencing technology base genetic panel test-solid tumor]은 비유전성 고형암 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후 수십~수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고 이를 대규모 염기서열분석을 통해 다양한 체세포성 암 관련 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 검사로서, 치료약제 선택 및 치료반응성 예측 등의 목적으로 이용된다. 차세대염기서열분석(next generation sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사는 2017년 3월부터 조건부 선별급여 본인부담률 50%로 등재, 2019년 5월 암질환 급여기준 확대로 본인부담률 50%/90% 변경, 2023년 12월 본인부담률 50%/80%/90%로 변경되어 사용 중이다. 동 검사는 신의료기술평가 없이 급여화된 검사로, 수요조사를 통해 발굴된 안전이다.

다양한 대체 의료기술이 존재하는 현시점에서 기존기술 대비 동 검사의 안전성 및 효과성 등에 대한 근거를 확인하고자, 2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024. 3. 8.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 재평가를 수행하였다.

평가목적

본 평가의 목적은 난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사가 유전자 돌연변이를 추가 검출하고, 약제 선별 등 치료방향을 결정하는 목적으로 사용 시 임상적 유용성에 대한 근거를 제공하기 위함이다.

평가방법

난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적 안전성 및 효과성 등을 평가하기 위해 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암, 대장암, 유방암, 난소암) 공동 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 혈액종양내과 3인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 호흡기내과 1인, 외과(유방) 1인, 소화기내과 1인, 산부인과 1인, 근거기반의학 1인, 총 10인으로 구성하였다.

본 평가의 대상자는 난소암 환자이며, 참고표준 및 비교검사는 단일 유전자검사(중합효소연쇄반응, 염기서열분석, 동소교잡반응, 형광동소교잡반응, 면역조직화학검사 등)로 설정하였다. 결과변수는 안전성 및 효과성을 확인하였으며, 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 검사실패율, 조직재생검물 지표로

설정하였고, 효과성은 추가검출률(incremental detection rate, IDR), 유전자별 약제 선별, 치료반응(객관적 반응률, 질병조절률)으로 설정하였다.

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. 5. 3.). 최종 선택연구는 사전에 정한 자료추출 서식을 활용해 자료를 추출하였다. 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였으며, 자료정리는 질적 검토를 적용하여 기술하였다.

또한 새로운 바이오마커가 지속적으로 등장함에 따라 항암치료 패러다임이 빠르게 변화하고 있어 관련 학회의 최신 가이드라인과 국내 현황에 대해 검토하였다. 가이드라인은 국내 임상진료지침 정보센터(Korean Medical Guideline Information Center), 국제 진료지침 네트워크(Guideline International Network), 영국 국립보건임상연구소(National Institute for Health and Care Excellence), 미국 종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)에서 ‘ovarian cancer’, ‘next generation sequencing’, ‘NGS’, ‘multigene profiling’ 등 주요어를 조합하여 검색하였고, 검색된 가이드라인을 활용하여 국내외 의료기술평가기관 및 전문학회, 국제기구에서 발간한 가이드라인을 수기 검색하였다(2024. 10. 14.). 또한, 국내 현황은 국내 식품의약품안전처 의약품안전나라, 보건복지부, 건강보험심사평가원 누리집을 참고하여 정리하였고, 이후 소위원회에서 가이드라인 및 국내 현황 조사결과의 적절성을 확인하였다.

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

평가결과

난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 문헌고찰 결과, 최종 선택연구는 6편(비교연구 3편, 증례연구 3편, 대상자 수 1,149명)이었다. 연구대상자는 대부분 진행성, 재발성 상피성 난소암이었으며, 분자학적 아형의 분포는 문헌별로 상이하였다. 또한 모든 문헌에서 초기 병기(stage I/II) 난소암을 일부 포함하고 있었다. 중재검사의 검체는 모두 종양조직이었다. 종양패널 종류는 문헌별로 상이하였고, 패널에 포함된 유전자 수는 최소 2개, 최대 382개의 다중 유전자를 포함하고 있었다. 비교검사는 혈액을 이용한 Sanger 염기서열분석이 확인되었다. 다만 1편의 문헌에서 BRCA 유전자 생식세포(germline BRCA, gBRCA) 검사를 위해 2007년~2015년까지는 Sanger 염기서열분석, 2015년 이후로는 다중유전자 패널검사를 수행하였다.

또한 평가에 포함된 가이드라인은 4편이었으며, 국내 현황 조사결과 난소암에서 BRCA 유전자 및 상동재조합결핍(homologous recombination deficiency, HRD) 관련 표적치료제와 기존검사의 급여현황을 확인하였다.

임상적 유용성 결과

NGS 기반 유전자 패널검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 검사실패(미검출)율, 조직재생검물에 대해 평가하였다. 동 검사 관련 부작용 및 이상반응, 조직재생검물을 보고한 문헌은 없었다. 검사실패(미검출)율은 비교연구 1편에서 보고하였고, BRCA 돌연변이 검출에서 Sanger 염기서열분석(gBRCA) 대비 중재검사(tumor BRCA, tBRCA)의 실패율은 6.4%(3/47례)였으며, 그 원인은 결과 해석의 오류(1례)와 종양검체의 품질저하(2례)로 보고하였다.

효과성은 표적유전자 돌연변이의 IDR, 유전자별 억제선별 및 치료반응에 대해 평가하였다. 난소암에서 단일 유전자검사 대비 중재검사의 BRCA1/2 유전자 돌연변이의 IDR은 비교연구 3편에서 보고하였다. 상피성 난소암 대상 2편에서 gBRCA 대비 somatic BRCA (sBRCA)의 IDR은 각 25.9%, 4.29%로 확인되었고, 고등급 장액성 난소암(high-grade serous carcinoma, HGSC) 대상 1편에서는 gBRCA 대비 tBRCA IDR은 4.08%로 확인되었다. 표적유전자 변이 확인에 따른 억제 선별(률) 및 치료반응을 보고한 문헌은 4편이었다. BRCA1/2 변이 확인에 따른 PARP 억제제 선별(매칭)률은 4편 중 1편에서 gBRCA 또는 sBRCA1/2+ 대상 7%(8/115), Sanger 염기서열분석(gBRCA) 검사를 받은 환자를 대상으로 3.3%(8/239)로 확인되었다. 3편 중 1편에서 tBRCA1/2+에 따른 표적치료 매칭률은 폴리 중합효소(poly ADP-ribose polymerase, PARP) 억제제의 경우 치료 가능한(actionable molecular alterations) 변이를 하나 이상 가진 대상이 19.2%(14/73), 전체 대상은 16%(14/86)이었으며, 허가된 적응증내 치료는 치료 가능한 변이를 하나 이상 가진 대상에서 56.2%(41/73)로 확인되었다. 2편 중 1편에서 치료 가능한 변이가 하나 이상 발견된 환자 대상 표적치료 매칭률은 20.8%(11/53), tBRCA1+에 따른 PARP 억제제 매칭률은 5.7%(3/53), 그 외 PIK3CA, PTEN 등 변이 확인에 따른 mTOR 억제제 또는 임상시험 매칭률은 15.1%(8/53)%이었다. 치료반응은 부분반응(partial response) 0%, 안정병변(stable disease, SD) 18.2%, 질병진행(progressive disease, PD) 36.4%, 단기치료로 평가 불가능 45.5%로 보고하였다. 나머지 1편에서 표적치료 매칭률은 표적 치료가 가능한 대상 10.5%(6/57), 전체 대상 7.14%(6/84)로 확인되었다. BRCA1/2+인 5명은 PARP 억제제(Olaparib)로 치료를 받았으며, PIK3CA+ 1명은 임상시험에 등록되어 AKT 억제제로 치료받았다. 치료반응은 유지요법으로 PARP 억제제 치료 환자는 5명 중 4명이었으며, 이 중 3명은 5개월 이상 재발이 없었고, 1명은 7개월 차 PD로 확인되었다. 나머지 1명은 4차 단일요법으로 PARP 억제제 치료를 받았고, 결과분석 시점까지 SD였으며 7개월간 치료를 지속하였다. AKT 억제제로 치료받은 1명은 결과분석 시점까지 SD였으며 2개월간 치료를 지속하였다.

가이드라인 및 국내 현황 조사결과

NCCN (2024) 가이드라인 검토 결과, 난소암에서 초기치료 시 gBRCA 변이가 없는 경우에도 체세포 검사를 통해 sBRCA1/2, 이형접합성상실(loss of heterozygosity, LOH), HRD 상태를 포함한 분자 변이를 확인할 필요가 있으며, 재발 단계에서 표적치료의 가능성을 확인하기 위해 분자 검사를 권고하였다. 또한 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology) (2024)에 따르면, HGSC에서 HRD 추정 유병률이 약 50%인 점을 고려할 때 HRD 상태 확인은 난소암에서 1차 유지요법으로

PARP 억제제를 사용하는데 있어 임상적 유용성이 있다고 언급하였다. HRD와 관련하여 현재 임상에서 사용되는 HRD 검사는 기능적 HRD를 예측하는데 정확도가 높지 않으나, gBRCA1/2 변이가 없는 환자에서 PARP 억제제의 유지요법을 선별하기 위해 HRD 상태를 확인하여 Bevacizumab을 포함한 1차치료 이후 완전 또는 부분 반응이 확인된 HRD+ 종양에서는 Bevacizumab + Olaparib 유지요법을 권고하였다.

국내 현황 조사결과, 최근 진행성 난소암/난관암/일차복막암 대상 유지요법으로 Niraparib의 단독요법 투여대상이 기존 'BRCA 변이' 환자에서 'HRD 양성(BRCA 변이 또는 유전체 불안정성)'으로 확대 시행되었다.

결론 및 제언

의료기술재평가 소위원회는 현재의 문헌적 근거와 국내 임상상황 등을 종합적으로 고려하여 다음과 같이 제언하였다.

NGS 기반 유전자 패널검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 조직재생검물이 선택연구에서 보고된 바 없고, 실패(미검출)율 6.4%(3/47례)는 종양검체의 품질저하 및 결과해석에서 발생한 오류로 이는 임상적으로 수용 가능하다는 의견이었다. 또한 동 검사는 체외진단 검사로서 종양 및 혈액 채취 과정 이외 인체에 직접적인 위해를 가하지 않고, 검체채취는 기존의 생검과 유사한 정도의 안전성이 있을 것으로 판단하였다. 실제 임상에서도 품질관리(quality control)가 되지 않은 검체는 동 검사에 부적합한 것으로 간주하고 검사에서 제외하고 있으므로 종양내 이질성(종양순도) 및 선행치료 여부를 충분히 고려하고 검체를 채취할 시 안전한 기술로 판단하였다.

효과는 치료 가능한 표적유전자(BRCA) 돌연변이 검출에 있어 동 검사의 추가검출률은 4.1~25.9%로 기존 단일 유전자검사 대비 유사하거나 높은 수준으로 추가적 이득이 확인되며, 유전자별 표적치료제 선별에 있어 치료 가능한 표적 변이 대상자 또는 전체 대상자의 20% 내외로 표적치료를 매칭하여 일부 개선된 치료반응을 보고하고 있는 점에서 동 검사는 임상적 유용성이 있다는 의견이었다. 그러나 선택연구가 동일집단내 비교결과를 제시하거나 증례연구로 근거의 수준이 높지 않은 점을 고려했을 때, 소위원회는 진행성 난소암 환자에서 NGS 유전자 패널검사 이후 해당 유전자 변이를 표적으로 하는 치료제의 효과성에 대한 문헌적 근거가 아직은 충분하지 않다고 판단하였다.

가이드라인 및 국내 현황 조사결과와 관련하여 현재 공신력 있는 가이드라인에서 진행성 난소암 대상 PARP 억제제 선별을 위해 BRCA1/2, HRD, LOH 상태 등을 포함한 포괄적인 종양기반 NGS 검사를 시행할 것을 권고하고 있으며, 전체 난소암 중 HRD 유병률이 약 50%인 점, 최근 진행성 난소암/난관암/일차복막암 대상 1차치료 유지요법으로 Niraparib 단독요법 투여대상이 'BRCA 변이'에서 'HRD 양성'으로 적응증이 확대 시행된 점 등을 종합적으로 고려했을 때, 진행성 난소암/난관암/일차복막암에서 동 검사는 BRCA1/2 돌연변이 및 HRD 상태를 확인하고 PARP 억제제 선별 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 유용하다고 판단하였다. 다만 현재 일부 상업용 NGS 유전자 패널에서 HRD 상태 확인이 가능하며, 성능은 유사의료기술(Myriad MyChoice assay)과 유사한 수준이나,

HRD 점수를 계산하는 방법이 표준화되어 있지 않아 HRD 결과를 일반화하기 위해서는 국내 실정에 맞는 표준화 방안이 필요하다고 제안하였다.

2024년 제11차 의료기술재평가위원회(2024. 11. 8.)는 'NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(난소암)'에 대해 공동 소위원회에서 제시한 결론 및 분과위원회 의견을 검토하여 원안대로 결정하였다.

주요어

난소암, 차세대염기서열분석, 유전자 패널검사, 임상적 유용성

Ovarian neoplasms, Next generation sequencing, Genetic panel test, Clinical utility

알기 쉬운 의료기술재평가

난소암 환자에서 차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사는 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

난소는 난자를 만들고 배란을 하는 한 쌍의 작은 생식기관으로 자궁 뒤쪽에 위치한다. 난소에는 난자와 난자를 둘러싼 난포가 있고 배란 후에 난포는 자연적으로 없어지나 간혹 배란 후에도 난포가 없어지지 않고 낭종(물혹)처럼 남아 있는 경우, 난소암과 감별이 필요하다. 난소암은 인구 1만명 당 0.28명 정도로 매우 드물게 나타나지만, 다른 암에 비해 5년 생존율은 65.2%로 전체 암 환자의 생존율 70.3% 비해 낮다. 난소암은 주로 50대 이후에 발생하며, 폐경 후 난소 낭종이 보이는 경우 진단적 검사가 필요하다. 현재 건강보험 기준으로 진행성·전이성·재발성(또는 암병기 3기, 4기) 난소암 환자 대상 NGS 기반 유전자 패널검사는 본인부담률 80%로 적용되고 있다.

의료기술의 임상적 유용성

총 6편의 문헌 검토 결과, 안전성은 체외진단검사로써 검체 채취과정 이외 인체에 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사로 평가하였다. 효과성은 BRCA 유전자 체세포 변이의 추가 검출에 있어 단일 유전자검사 대비 유사하거나 높은 수준으로 추가적 이득이 확인되며, 치료 가능한 유전자 변이를 가진 환자의 20% 내외로 표적치료를 매칭하여 일부 개선된 치료반응을 보고하고 있었다. 또한 4편의 가이드라인 검토 결과, 난소암 초기치료 및 재발단계에서 종양 기반 NGS 검사 수행을 권고하였고, BRCA 생식세포 변이가 없는 환자에서 PARP 억제제의 유지요법을 선별하기 위해 HRD 상태를 확인할 필요가 있다고 언급하였다. 최근 진행성 난소암 대상 유지요법으로 니라파립(Niraparib) 단독요법 투여대상이 'BRCA 변이' 환자에서 'HRD 양성(BRCA 변이 또는 유전체 불안정성)'으로 확대 시행되었다.

결론

의료기술재평가위원회는 난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사는 안전한 검사이며, 임상적으로 유용한 검사로 판단하였으나 선택연구가 동일대상자 내 비교결과를 제시하거나 증례연구로 근거의 수준이 높지 않아 효과성에 대한 문헌적 근거가 아직은 충분하지 않다고 평가하였다.

1. 평가배경

‘차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-고형암[Next generation sequencing technology base genetic panel test-solid tumor]’은 비유전성 고형암 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후 수십~수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고, 이를 대규모 염기서열분석을 통해 다양한 체세포성 암 관련 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 검사로서 치료약제 선택 및 치료반응성 예측 등의 목적으로 이용된다. 차세대염기서열분석(next generation sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사는 2017년 3월부터 조건부 선별급여 본인부담률 50%로 등재, 2019년 5월 암질환 급여기준 확대로 본인부담률 50%/90% 변경, 2023년 12월 본인부담률 50%/80%/90%로 변경되어 사용 중이다. 동 검사는 신의료기술평가 없이 급여화된 검사로, 수요조사를 통해 발굴된 안건이다.

본 평가는 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현시점에서 기존기술 대비 난소암 환자에서 동 검사의 안전성 및 효과성 등에 대한 근거를 확인하고자, 2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024. 3. 8.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성(혈액종양내과 3인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 호흡기내과 1인, 외과(유방) 1인, 소화기내과 1인, 산부인과 1인, 근거기반의학 1인)을 심의받아 재평가를 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사

NGS 기반 유전자 패널검사는 비유전성 고형암 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후 수십~수백 개의 유전자(보건복지부 고시 필수유전자 14종 포함)를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고, 이를 대규모 염기서열분석을 통해 다양한 체세포성 암 관련 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 검사로서 치료약제 선택 및 치료반응성 예측 등의 목적으로 이용된다(건강보험심사평가원, 2024; 식품의약품안전처, 2022; Kim et al., 2017).

NGS는 수백만 개의 DNA 또는 RNA 단편에 대한 뉴클레오타이드의 서열을 대규모 병렬시퀀싱(massively parallel and high-throughput sequencing)하는 기술로, 유전체(genome) 또는 특수 유전자의 특정 부분의 변형을 식별한다(Nagahashi et al., 2018). 2000년대 초반부터 상용화되기 시작한 NGS 검사는 기존의 Sanger 염기서열분석에 비해 적은 비용과 시간으로 효율적인 유전체 분석을 가능하게 한다(Gagan

et al., 2015; Shendure et al., 2008).

유전체에 발생하는 변이는 전좌(translocation)와 같은 염색체 돌연변이(chromosomal mutation), 치환(substitution), 삽입(insertion), 결손(deletion) 등과 같이 점돌연변이(point mutation), 증폭(amplification)과 같은 복제수 변이(copy number variation, CNV) 등으로 분류할 수 있다. 이러한 변이들을 확인하기 위해서는 그 종류에 따라 다양한 단일 유전자검사를 사용해야 하지만, NGS는 적은 양의 검체를 가지고 다양한 변이들을 한 번에 확인할 수 있는 장점이 있다(Morton et al., 2024).

DNA 시퀀싱(염기서열 해독)은 타겟의 범위에 따라 전장 유전체 시퀀싱(whole genome sequencing, WGS), 전장 엑솜 시퀀싱(whole exome sequencing, WES), 타겟 패널 시퀀싱(targeted panel sequencing, multigene panel sequencing)으로 나눌 수 있다(그림 1.1)(식품의약품안전처, 2022). 우선 NGS 장비에서 샘플(DNA 또는 RNA)을 인식하여 염기서열분석을 하기 위해서는 NGS 전처리 과정이 필요하다. 이는 샘플을 일정한 조각(fragment)으로 분절화한 후, 양 끝에 특정한 염기서열을 가진 올리고뉴클레오티드(oligonucleotide)를 붙여준 라이브러리(library)를 제작하는 과정이다. 이때 만들어진 라이브러리를 추가 작업 없이 NGS를 하여 모든 DNA의 데이터를 얻는 것을 WGS라 하며, 원하는 유전자 부위만 보고자 한다면 분석하고자 하는 부분의 DNA 혹은 RNA를 선별해야 한다. 이것을 타겟선별(target enrichment)이라 하고, 이후 NGS를 하는 것을 타겟 패널 시퀀싱이라 한다. 타겟선별은 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 프라이머(primer)로 증폭하는 앰플리콘(amplicon) 방법과 프로브(probe)를 이용하여 교합(hybridization)하는 캡처(capture) 방법으로 나눌 수 있다. PCR 앰플리콘 방식은 검사 소요시간이 더 짧고, 상대적으로 적은 양의 DNA가 필요하여 잘 디자인된 작은 수의 유전자 패널검사에 유용하지만, 패널의 유전자 수가 많아지거나 WES를 수행하는 경우는 프로브 방식이 유리하다. WGS는 한 종의 유전 정보를 저장하는 유전체 전부를 분석하는 검사로, 타겟선별 단계가 필요 없으나 인트론(introne)을 포함한 광범위한 영역을 분석하므로 시퀀싱 비용은 크게 증가하며, 상대적으로 각 영역별 시퀀싱 깊이가 낮아지기 때문에 분석정확도가 낮아진다. 대신 인트론과 비번역 부위(untranslated region)를 분석할 수 있어 구조적 변이나 유전자 발현 조절(regulatory) 관련 변이를 검출할 수 있는 장점이 있다.

WES는 전체 유전체의 1-2% 정도를 차지하고, 단백질을 집적 코딩하는 엑솜(exome) 부위만을 분석하는 검사이다. 질환과 연관성이 알려진 대부분의 변이는 엑손 부위에 존재하므로 WES로 효과적으로 돌연변이를 검출할 수 있으며, 중간 정도의 시퀀싱 깊이를 얻을 수 있다. WGS에 비해 처리해야 하는 데이터양이 적어 분석 비용이 저렴하고 분석에 소요되는 시간이 줄어들어 효율적이다. WES는 엑손과 매우 인접한 부위의 인트론에 존재하는 변이는 검출 가능하지만, 엑손과 멀리 떨어진 부위의 인트론 및 조절 부위(regulatory region)에 있는 변이까지 검출하기 위해서는 WGS가 필요하다. 또한, 타겟 패널 시퀀싱에 비해 진단율이 높고, 질환과의 연관성이 잘 알려지지 않은 유전자 변이까지 발견 가능하다.

타겟(다중 유전자) 패널 시퀀싱은 특정 질병이나 증상의 원인이 되는 타겟하는 유전자들로부터 구성된 패널을 제작하여 검사하는 방법으로, 하나의 질환 관련 유전자가 여러 개일 때 유용하다. 이 방법은 몇 개의 유전자를 선택적으로 검사하므로, WES, WGS에 비하여 높은 시퀀싱 깊이를 얻을 수 있어 정확도가 높고, 비용이 저렴하기 때문에 현재 임상검사로 가장 많이 사용되고 있다.

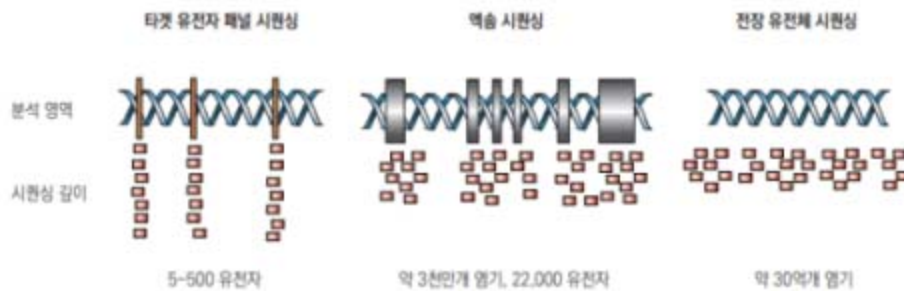


그림 1.1 타겟 범위에 따른 DNA 시퀀싱의 종류
(출처: 식품의약품안전처, 2022)

1.1.2 고형암에서 유전자 패널검사

고형암에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적용을 모식화하면 <그림 1.2>과 같다.

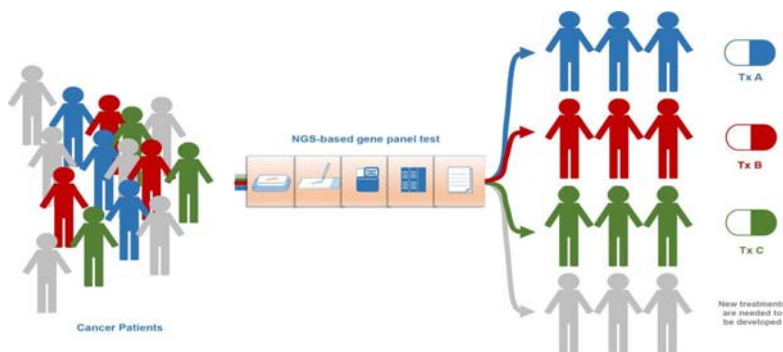


그림 1.2 고형암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사
(출처: Nagahashi et al., 2018)

고형암에서 유전자 패널검사는 암진단 이외 표적치료제 반응(예, EGFR, BRAF, ERBB2, ALK, ROS1, RET, NTRK 등)과 내성(예, KRAS 돌연변이) 예측, 면역항암 치료반응을 예측하는 현미부수체 불안정성 (microsatellite instability, MSI), 종양 돌연변이 부하(tumor mutation burden, TMB) 등의 검출, TP53 등 예후와 관련된 유전자 변이 검출, 미분화 및 원발불명 암종의 진단 및 기원 추정 등의 목적으로 시행된다. 다중 유전자 패널은 검사실 환경이나 임상 요구도에 따라 맞춤형 패널을 직접 제작하여 사용하며, 유전성질환/생식세포 패널, 암 체세포 돌연변이 패널, 약물유전 패널 등이 있고, 미국 국립보건원 유전자 검사 레지스트리에서 검색된 임상 유전자 패널 정보는 <표 1.1>과 같다(미국 국립보건원 홈페이지).

표 1.1 Genetic Testing Registry에 등록된 임상 유전자 패널

| 국가 | 개발기관 | 패널명 | 검체 | 유전자 수 | 포함 유전자 |
|-----|--|---|---|-------|--|
| 독일 | Centogene AG - the Rare Disease Company | Solid Tumor Panel | Paraffin block | 135 | AKT3, RAD50, CDK4, CDK6, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, CHEK2, CREBBP, CSF1R, CTNNB1, ASXL1, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ERCC2, AKT1, AKT2, ESR1, EZH2, FANCA, FANCD2, FGFR1, FGFR3, FGFR2, FLT3, SF3B1, ALK, MTOR, ABL1, GATA2, GNA11, GNAQ, GNAS, SETD2, MSH6, H3-3A, APC, HRAS, IDH1, IDH2, AR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, KRAS, et al. |
| 미국 | Mayo Clinic Laboratories | MayoComple te Solid Tumor Panel (MCSTP) | Paraffin block | 476 | AKT3, BCL2L11, SH2B3, MEF2B, RAD50, ARFRP1, CDK4, CDK8, CDKN1A, CDKN1B, STAG1, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, IKZF1, HOXB13, CEBPA, CENPA, CTCF, GNA13, STAG2, PLK2, FRS2, MALT1, PNR1, RAB35, CHD2, CHD4, PTPRT, CREBBP, AMER1, CRKL, PARP1, CSF1R, CSF3R, CSNK1A1, CTLA4, CTNNA1, CTNNB2, CUX1, CYLD, et al. |
| 캐나다 | CEN4GEN Institute for Genomics and Molecular Diagnostics | CEN4GEN Comprehens ive Solid tumors (somatic genetic testing): Sequencing Panel | Saliva, Isolated DNA, Frozen tissue, Paraffin block | 32 | CDKN2A, CTNNB1, EGFR, ERBB2, AKT1, ESR1, FGFR2, MTOR, APC, HRAS, IDH1, IDH2, KIT, KRAS, MET, ATM, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, MAP2K2, PTCH1, PTEN, RB1, RET, SMO, BRCA1, BRAF, BRCA2, STK11, TP53, VHL, WT1 |
| 미국 | Quest Diagnostics Nichols Institute San Juan Capistrano | Solid Tumor Core Panelfresh frozen tumor sample | Paraffin block | 49 | CDKN2A, CTNNB1, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4, AKT1, AKT2, ESR1, FGFR1, FGFR3, FGFR2, FGFR4, ALK, MTOR, GNA11, GNAQ, HRAS, IDH1, AR, JAK2, KIT, KRAS, MDM2, MET, MYC, MYCN, NRAS, NTRK1, NTRK2, NTRK3, DDR2, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, MAP2K1, PTCH1, PTEN, RET, ROS1, BRCA1, BRAF, BRCA2, TERT, TMPRSS2, TP53, TSC1, VHL, BAP1 |

출처: 미국 국립보건원 홈페이지. Available URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>

1.1.3 검사방법

NGS 기반 유전자 패널검사(타겟 패널 시퀀싱)의 구체적 검사과정은 <그림 1.3>과 같다.

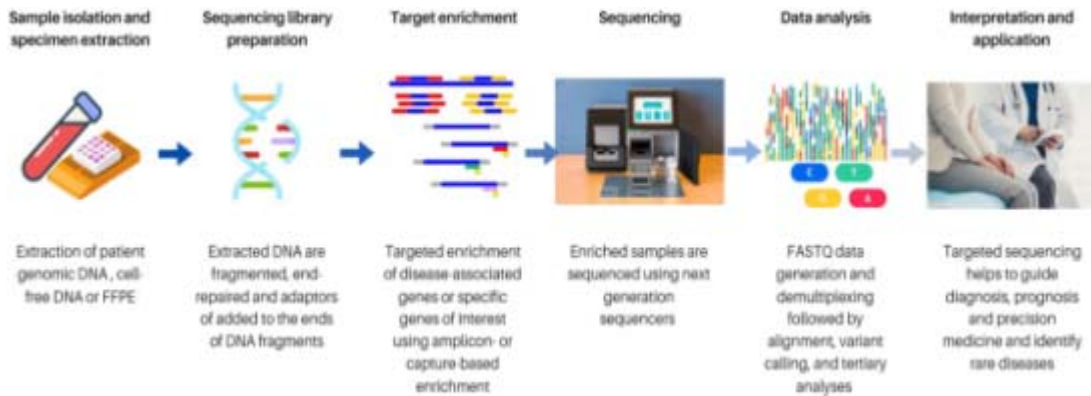


그림 1.3 NGS 기반 유전자 패널검사 진행과정
(Pei et al., 2023)

<구체적 검사과정>

- ① **샘플획득 및 퀄리티 확인:** 진료과 의사의 검사결정 및 환자의 검체(종양조직, 혈액 등) 채취 후, 세포핵에서 DNA를 추출하여 상태 확인
- ② **DNA 라이브러리 제작:** NGS 장비가 샘플 DNA를 인식하여 분석할 수 있도록 전처리하는 과정으로, 샘플을 적당한 크기로 분절화(fragmentation)하여, 특정 염기서열을 가진 올리고뉴클레오티드(oligonucleotide)를 붙여주는 라이브러리 제작
- ③ **타겟선별:** 분석하고자 하는 관심 부위(target region)의 DNA를 선별
- ④ **시퀀싱:** 특정 질병이나 증상의 원인이 되는 여러 개의 유전자로 이루어진 패널의 염기서열을 분석하여 데이터로 산출
- ⑤ **데이터분석:** FASTQ(각 시퀀싱 리드의 염기서열과 Phred 점수 표시) 및 SAM/BAM(맵핑이 완료된 텍스트 파일) 데이터 생성, 변이검출, 데이터 시각화
- ⑥ **결과해석 및 보고:** 질환 관련 유전자 변이 확인 후, 결과해석 및 보고

1.1.4 고품질 샘플 및 필수유전자(Sohn, 2019)

암조직은 암세포 외에도 정상세포들(면역세포, 기질세포, 혈관세포 등)을 많이 포함하고 있어 체세포 돌연변이를 희석시켜 NGS 검사의 민감도를 떨어뜨린다. 신선동결종양검체(fresh frozen tumor sample)는 가장 양질의 DNA를 제공할 수 있지만 임상에서 대부분의 암조직은 포르말린 고정 파라핀 포매(formalin-fixed, paraffin embedded, FFPE) 종양 블록으로 보관된다. FFPE는 DNA분절화와 화학적인 반응을 일으켜 시퀀싱 깊이에 영향을 줄 수 있고 위양성을 초래할 수 있다. 하지만, 최근 기술 발전을 통해 FFPE 조직을 이용해서도 Clinical Laboratory Improvement Amendments의 인증을

받을 수 있을 정도로 양질의 DNA를 얻을 수 있고, 이를 이용해서 정확한 NGS 기반 데이터를 얻을 수 있을 정도가 되어 현재 대부분의 임상에서 FFPE를 사용하고 있다.

현재 고형암 관련 국내 식약처 허가를 받은 표적치료제가 있는 필수유전자(14종)는 유전자 패널에 포함되어 실시되고 있다(건강보험심사평가원, 2024). 필수유전자는 해당 암종에서 표준치료 또는 현재 강력하게 제안되는 항암제 등의 사용 여부를 결정하는데 기준이 되거나 빈도가 높다고 알려진 유전자이다(식품의약품안전처, 2022).

표 1.2 보건복지부 고시 고형암 필수유전자 14종

| no. | 유전자 | 기능 | 주요 변이 |
|-----|---|--|-----------------------------------|
| 1 | ALK ALK receptor tyrosine kinase | <ul style="list-style-type: none"> 뇌와 신경 발달에 중요한 역할을 하는 유전자 Large cell lymphoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 잘 알려져 있음 가장 많이 연구된 암 원인 변이는 gene fusion으로 다양한 유전자와 결합함 | EML4-ALK, TPM3-ALK, KIF5B-ALK |
| 2 | BRAF B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase | <ul style="list-style-type: none"> MAPK/ERK pathway를 관여하여 세포분열 및 분화를 조절하는 역할을 함 Melanoma, non-Hdgkin lymphoma, colorectal cancer, thyroid cancer, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음 | V600E, K601E |
| 3 | BRCA1 BRCA1 DNA repair associated | <ul style="list-style-type: none"> DNA double strand break를 repair하기 위해, homologous recombination에 관여하는 유전자로 tumor suppressor 역할을 함 이 유전자에 발생한 변이는 유전성 유방암 및 난소암과 관련된 것으로 잘 알려져 있음 | nonsense, frameshift |
| 4 | BRCA2 BRCA2 DNA repair associated | <ul style="list-style-type: none"> DNA double strand break를 repair하기 위해, homologous recombination에 관여하는 유전자로 tumor suppressor 역할을 함 이 유전자에 발생한 변이는 유전성 유방암 및 난소암과 관련된 것으로 잘 알려져 있음 | nonsense, frameshift |
| 5 | EGFR epidermal growth factor receptor | <ul style="list-style-type: none"> 세포 분열 및 생장에 관여하는 대표적인 유전자 Non-small cell lung cancer, glioblastoma 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음 | L858R, T790M, ΔE7460750, G719A |
| 6 | ERBB2 erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 | <ul style="list-style-type: none"> 세포분열및생장에관여하는대표적인유전자 Breast cancer, stomach cancer, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음 | ERBB2 amplification, S310F, L755S |
| 7 | IDH1 isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1, cytosolic | <ul style="list-style-type: none"> TCA cycle에서 NADPH 생산에 관여하는 효소임. Glioblastoma, thyroid, melanoma의 원인 유전자 변이로 알려져 있음 | R132X |
| 8 | IDH2 isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2, mitochondrial | <ul style="list-style-type: none"> 미토콘드리아에서 energy 생성에 관여하는 유전자임 Glioblastoma의 원인 유전자 변이로 잘 알려져 있음 | R140Q, R172K |
| 9 | KIT KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase | <ul style="list-style-type: none"> 세포 신호 전달에 관여하여 세포 분화, 성장 및 이동을 조절하는 역할을 함 GIST의 대표적인 원인 유전자 변이로 알려져 있음 | D816X, exon9 11mutation |

| no. | 유전자 | 기능 | 주요 변이 |
|-----|---|--|---------------------------------------|
| 10 | KRAS KRAS proto-oncogene, GTPase | <ul style="list-style-type: none"> RAS/MAPK pathway를 관장하는 유전자로 세포 성장, 분화 등을 조절하는 역할을 함 암 원인 변이의 대표적 유전자로, 다양한 암종에서 발생하는데 특히 colorectal cancer, non-small cell lung cancer에서 많이 발생함 | G12X,G13X, Q61H |
| 11 | MYCN MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor | <ul style="list-style-type: none"> 발생 과정에서 다양한 기관을 형성하는데 중요한 역할을 함 Neuroblastoma, retinoblastoma의 원인 유전자 변이로 알려져 있음 | MYCN amplification |
| 12 | MYC MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor | <ul style="list-style-type: none"> 세포 성장과 사멸을 조절하는 역할을 함 Multiple myeloma, Burkitt lymphoma 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음 | MYC amplification |
| 13 | NRAS NRAS proto-oncogene, GTPase | <ul style="list-style-type: none"> 세포 신호전달에 관여하여 세포분열분화 및 성장 등을 조절하는 역할을 함 다양한 암종의 원인 유전자 변이로 알려져 있으며, colorectal cancer, non-small cell lung cancer에서 변이 발생 빈도가 높음 | G12X,G13X, Q61X |
| 14 | PDGFRA PDGFRA platelet derived growth factor receptor alpha | <ul style="list-style-type: none"> 세포 신호 전달에 관여하여 세포 성장 및 분열을 조절하는 역할을 함 GIST의 대표적인 변이 유전자로 알려져 있음 | D842V, exon 18, 12, 14 mutation |

출처: 식품의약품안전처, 차세대염기서열분석 검사의 임상적 변이해석 및 검증방법 해설서 (2022)

1.1.5 임상적(종양) 변이 해석

체세포 변이(somatic variant)는 단일염기서열 변이(single nucleotide polymorphism), 삽입결손(indels), 유전체 재배열에 의한 융합유전자(fusion gene), 복제수 변이(copy number variation)를 포함한다(식품의약품안전처, 2022). 미국 병리협회, 미국 임상종양학회 및 병리학회의 공동 합의 가이드라인에서는 문헌 검토와 전문가 그룹의 합의에 기반하여 암조직에서 발견된 변이의 임상적 영향 정도에 따라 변이를 4개의 Tier로 구분할 것을 권고하고 있다(Li et al., 2017). 종양 검사과정에서 병원성 생식세포 변이가 의심되는 경우, 적절한 유전상담과 함께 정상조직 샘플로 변이를 확인하는 것을 권고한다.

미국유전학회 가이드라인에 따르면, 생식세포 변이(germline variant)는 병원성(pathogenicity)에 대한 근거의 수준 및 개수에 따라 (i) 병원성 변이(pathogenic variants, PV), (ii) 유사한 병원성 변이(likely pathogenic variants, LPV), (iii) 기능 미확인 변이(variants of uncertain significance, VUS), (iv) 양성 가능성이 높은 변이(likely benign), (v) 양성(benign) 5단계로 분류하여 판정할 것을 권장하고 있다. 병원성 범주에 포함되는 근거기준들은 각 중요도에 따라 가중치가 적용되어 very strong (PVS1), strong (PS1-PS4), moderate (PM1-PM6), 또는 supporting (PP1-PP5)로 구분된다(Richards et al., 2015).

표 1.3 근거기반 체세포 변이(somatic variants) 분류

| 구분 | Tier I | Tier II | Tier III | Tier IV |
|----|--|---|--|---|
| 내용 | 강력한 임상적 중요성을 가진 변이 | 잠재적인 임상적 중요성을 가진 변이 | 알려지지 않은 임상적 중요성을 가진 변이 | 비병원성 또는 비병원성으로 추정되는 변이 |
| | 치료적, 예후적, 진단적 <Level-A 치료적 중요성을 가지는 변이> • 특정한 종양 유형에 대하여 FDA로부터 승인된 치료법의 반응성 또는 저항성을 예측할 수 있는 종양표지자 (biomarker) • 전문지침서에 특정한 종양유형에 대한 치료, 진단 및 예후용 종양표지자로 포함된 경우 <Level-B 치료적 중요성을 가지는 변이> • 전문가들이 합의한 잘 검증된 연구들, 또는 소규모 연구로써 반복적으로 검증되거나 다른 그룹들에서 재현되는 결과를 근거로 치료법의 반응성 또는 저항성을 예측 • 가까운 시일 내에 FDA에서 승인된 치료법을 새로운 적용으로 이끌거나, 전문지침서에 포함됨으로 Level-A근거가 될 것으로 예상 <Level-B 진단/예후적 중요성을 가지는 변이> • 전문가들이 합의한 잘 검증된 연구들, 또는 소규모 연구로써 반복적으로 검증되거나 다른 연구그룹들에서 재현되는 결과를 근거로 하는 진단 또는 예후 예측용 바이오마커 | 치료적, 예후적, 진단적 <Level-C 치료적 중요성을 가지는 변이> • 다른 암 종에서 FDA로부터 승인된 치료법이 있거나 전문 지침서에 포함된, 또는 어느 정도의 임상적 근거를 갖는 탐색적 치료와 관련된 변이 • 레벨-C 근거에 해당하는 또 다른 변이 그룹은 탐색적 표적치료 개발을 위한 임상시험의 대상자 선정에 사용되는 변이 <Level-C 진단/예후예측 중요성을 가지는 변이> • 복수의 소규모 연구를 통해 진단 및 예후적 중요성이 입증된 바이오마커 • 하나의 연관된 암 그룹의 진단/예후예측에 사용되거나, 다른 변이들과 함께 진단 보조 <Level-D 치료적 중요성을 가지는 변이 근거> • 전임상연구들에서 표적치료와 연관성을 보이는 바이오마커들 | • 암 관련 유전자에서 발견되는 체성돌연변이로서, 임상적 중요성이 알려지지 않거나 다른 암종에서 보고된 변이 또는 어느 암종에서도 보고된 적 없는 변이 • 일반적인 인구집단 데이터베이스에서도 유의미한 대립유전형빈도(VAF)가 관찰되지 않아야함 | • 대부분 희귀한 생식세포 변이일 가능성이 높음 • 드문 경우를 제외하고 약 50% 또는 100%의 대립유전형의 빈도(VAF)가 관찰 |

FDA, food and drug administration; VAF, variant allele frequency
 출처: 식품의약품안전처(2022). 차세대염기서열분석 임상검사실 인증 검사분야별 가이드라인-체세포(Somatic) 민원인 안내서

1.1.6 식품의약품안전처 허가사항

국내 식품의약품안전처에서 동 검사에 이용되는 차세대염기서열분석장치 13건과 종양 관련 유전자검사 시약 166건이 확인되었으며, 일부 품목에 대한 허가사항은 <표 1.4>와 같다.

표 1.4 국내 식품의약품안전처 허가사항

| 구분 | 내용 |
|--------------------|---|
| 차세대염기서열분석장치 | |
| 허가번호(허가일) | 체외수인 23-4040호(2023.1.25.) |
| 품목명(모델명) | 차세대염기서열분석장치(NovaSeq 6000Dx) |
| 분류번호(등급) | N01060.01(2) |
| 사용목적 | 차세대염기서열분석(NGS)법을 이용하여, DNA 라이브러리의 염기서열을 분석하는데 사용되는 체외 진단의료기기 |
| 허가번호(허가일) | 체외수인 22-4428호(2022.9.5.) |
| 품목명(모델명) | 차세대염기서열분석장치(Ion Torrent™ Genexus™ Dx Integrated Sequencer System) |
| 분류번호(등급) | N01060.01(2) |
| 사용목적 | 유전자 라이브러리 기술, 전위차 검출 기술 등으로 넓은 범위의 유전자 염기서열을 분석하여 진단에 사용하는 차세대염기서열분석장치와 형광검출기가 없이 질병진단을 위해 임상 검체 중 세포 또는 감염체의 핵산(DNA 또는 RNA)을 증폭하는 일반유전자증폭장치가 조합된 조합체외진단의료기기 |
| 허가번호(허가일) | 체외수인 20-4733호(2020.11.13.) |
| 품목명(모델명) | 차세대염기서열분석장치(DNBSEQ-G50) |
| 분류번호(등급) | N01060.01(2) |
| 사용목적 | 짧은 범위의 유전자 염기서열만 분석가능한 기존 염기서열분석기와 달리 유전자 라이브러리 기술, 형광검출기술, 전위차검출 기술 등으로 넓은 범위의 유전자 염기서열을 분석하여 진단에 사용하는 장치 |
| 허가번호(허가일) | 체외수인 20-4331호(2020.6.17.) |
| 품목명(모델명) | 차세대염기서열분석장치(DNBSEQ-G400) |
| 분류번호(등급) | N01060.01(2) |
| 사용목적 | 유전자의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation Sequencing)으로 유전자 서열 검사에 사용하는 장치 |
| 검사시약 | |
| 허가번호(허가일) | 체외제허 24-57호(2024.1.23.) |
| 품목명(모델명) | 종양 관련 유전자검사시약(ONCOseeker HS) |
| 분류번호(등급) | N02030.01(3) |
| 사용목적 | 고형암 및 혈액암 환자 또는 의심자의 혈액에서 추출한 세포유리핵산(cfDNA)에서 106개의 종양관련 유전자의 변이를 차세대염기서열분석법(NGS)으로 분석하여 고형암 및 혈액암의 분자유전학적 분별 진단 또는 분자유전학적 정보를 제공하는 체외진단의료기기 |
| 허가번호(허가일) | 체외제허 20-397호(2020.5.28.) |
| 품목명(모델명) | 종양 관련 유전자검사시약(NGB131V-048) |
| 분류번호(등급) | N02030.01(3) |
| 사용목적 | 고형암(위암, 폐암, 대장/직장암, 위장암, 난소/유방암, 피부암, 전립선암 등) 환자 또는 의심자의 전혈, 암 조직 및 FFPE 샘플 유래 전장 유전자(genomic DNA)를 SOLIDaccuTest DNA 패널의 특정 프로브(probe)로 캡처하고, 그 영역을 증폭한 후 차세대염기서열분석법(NGS)으로 84개 유전자의 변이를 분석하여 고형암의 분자유전학적 분별 진단 또는 초기 증상/의심자의 분자유전학적 정보를 제공하는 체외진단의료기기 |

출처: 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템, 의약품통합정보시스템(검색일, 2024.3.19.)

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 행위등재 현황

동 검사는 '17년 3월 본인부담률 50% 선별급여로 등재되었으며, '19년 5월 암질환 급여기준 확대로 본인부담률 50%/90%로 변경되었다. 이후 '23년 12월 진행성·재발성·전이성 비소세포성 폐선암은 본인부담률 50%, 이외 진행성·재발성·전이성 고형암, 6대 혈액암, 유전성질환은 본인부담률 80%, 그 외 6대 외 혈액암, 조기암 등은 90%로 변경되어 현재까지 사용 중이다(표 1.6, 1.7).

표 1.5 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

| 분류번호 | 코드 | 분류 | 점수 |
|---------|--------------|--|-----------|
| | | 제1편 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 | |
| | | 제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침 | |
| | | 제2장 검사료 | |
| | | 제2절 병리 검사료 | |
| | | [사람유전자 분자유전검사] | |
| | | 주 : 1. 병리와, 진단검사의학과 전문의 또는 관련분야에 대하여 인증 받은 전문의가 판독하고 판독소견서를 작성·비치한 경우에만 산정한다. | |
| | | 2. 각 항목별 유전자 종류는 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부 사항」에 따라 분류항목 내 유전자명 코드를 산정코드 첫 번째 자리에 두 번째 자리에 표기한다. 다만, 나-598-1은 제외한다. | |
| | | (중략) | |
| 나-598-1 | | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사 Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test | |
| | | 주 : 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여적용 | |
| | | 2. RNA fusion gene을 검사한 경우에는 소정점수에 10%를 가산한다. (산정코드 두 번째 자리에 1로 기재) | |
| CB011 | | 3. 식품의약품안전처 「차세대염기서열분석(NGS) 임상검사실」 인증 요 | |
| CB012 | | 양기관에서 식품의약품안전처장허가(신고) 받은 시약·장비를 사 | |
| CB013 | | 용하지 않은 경우는 Level I 8,664.20점, Level II 12,377.43점을 | |
| CB014 | | 산정한다. (☉ 가(1)1), 가(2)2), 나(1)(가)3), 나(1)(나)4), 나(2) | |
| CB015 | | (가)5), 나(2)(나)6)) | |
| CB016 | | | |
| | | 가. 유전성 유전자검사 Genetic Tests for Germline Variants | |
| CB001 | (1) Level I | | 11,070.91 |
| CB002 | (2) Level II | | 15,815.61 |
| | | 나. 비유전성 유전자검사 Genetic Tests for Somatic Variants | |
| | | (1) 고형암 Solid malignant tumor | |
| CB003 | (가) Level I | | 11,070.91 |
| CB007* | | 주: 비소세포성 폐암에서 23종 유전자 정성검사의 경우에도 소정 점수를 산정한다. | |
| CB004 | (나) Level II | | 15,815.61 |

표 1.6 고시 변경 이력

| 고시(시행일) | 내용 |
|----------------------------|--|
| 제2017-15호 (2017.3.1.) | 차세대염기서열분석(NGS) 유전자패널검사의 급여기준 신설 |
| 제2017-25호 (2017.3.1.) | 차세대염기서열분석(NGS) 유전자 패널검사 실시기준 등 신설 차세대염기서열분석(NGS) 유전자 패널검사의 급여대상질환 본인부담률 본인부담률 50%로 개정 |
| 제2019-75호 (2019.5.1.) | 차세대염기서열분석(NGS) 유전자 패널검사의 본인부담률 50%/90%로 개정 <ul style="list-style-type: none"> • 진행성, 전이성, 재발성 고형암: 50% • 이외 산정특례 암환자: 90% |
| 제2023-225호 (2023.12.1.) | 차세대염기서열분석(NGS) 유전자 패널검사의 본인부담률 50%/80%/90%로 개정 <ul style="list-style-type: none"> • 진행성, 전이성, 재발성 비소세포성 폐선암: 50% • 진행성, 전이성, 재발성 고형암 (비소세포성 폐선암 제외), 유전성 질환 및 혈액암*: 80% • 그 외 산정특례 암환자: 90% *유전성 망막색소변성, 유전성 난청, 샤르코마리투스병, 형질세포종, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 골수형성이상, 골수증식증양, 악성림프종혈액암 |

표 1.7 급여기준 세부인정사항

| 세부인정사항 |
|---------------------------------------|
| (보건복지부 고시 제2019-75호, 시행일: 2019.5.1) |
| (보건복지부 고시 제2023-225호, 시행일: 2023.12.1) |

차세대 염기서열분석 기반 유전자 패널검사(Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test)는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표 3에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우 다음과 같이 인정함

- 다음 -

가. 급여대상 질환 및 필수유전자

- 1) 급여 대상 질환은 표1과 같고 필수유전자가 지정된 경우 유전자 패널에 반드시 포함하여 구성하고 실시하여야 함

| 급여 대상 질환 | 필수유전자 |
|--------------------------|---|
| 유전성 망막색소변성* | PRPF31, RHO, RP1, RP2, USH2A, PRPH2, RPGR |
| 유전성 난청 | GJB2, POU3F4, SLC26A4,TECTA |
| 샤르코마리투스병 | GJB1, MFN2, MPZ, PMP22 |
| 상기 세가지(*) 질환을 제외한 유전성 질환 | 없음 |
| 고형암 | HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1 IDH2, MYC(C-myc), N-myc(MYCN) |
| 형질세포종 | NRAS, KRAS, TP53 |
| 급성 골수성 백혈병 | CEBPA, FLT3, JAK2, KIT, NPM1, RUNX1, TP53, IDH1, IDH2 |
| 급성 림프구성 백혈병 | TP53, RB1, JAK2, NRAS, IKZF1 |
| 골수형성이상, 골수증식 증양 | ASXL1, CALR, CSF3R, DNMT3A, JAK2, MPL, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2 |
| 악성림프종 | MYD88, BRAF, TP53 |

[현행과 같음]

- 2) RNA fusion gene 검사 시는 급성백혈병에서만 필수유전자를 아래와 같이 함
 - ABL1, BCR, CBFβ, ETV6, KMT2A, PML, RARA

나. 추가 산정 방법

- 1) 유전성 유전자 검사
 - 가) Level I : 유전자수 2~30개 이거나 유전자 길이가 150kb 이하인 경우

세부인정사항

(보건복지부 고시 제2019-75호, 시행일: 2019.5.1)

(보건복지부 고시 제2023-225호, 시행일: 2023.12.1)

- 나) Level II : 유전자수 31개이상 이거나 유전자 길이가 150kb 초과한 경우로서 유전성 망막색소변성, 유전성 난청, 샤르코마리투스병에 한하여 인정
 - 2) 비유전성 유전자 검사
 - 가) Level I : 유전자수 5~50개 이거나 유전자 길이 150kb 이하인 경우
 - 나) Level II : 유전자수 51개이상 이거나 유전자 길이 150kb 초과한 경우
 - 3) 인정횟수
 - 가) 유전성 유전자검사의 경우 질환별로 1회 인정
 - 나) 비유전성 유전자검사의 경우, 진단 시 1회 인정을 원칙으로 함. 다만, 재발 및 치료불응 시에 한하여 추가 1회를 인정함
- 다. 상기 가.1) 급여대상 질환의 본인부담률은 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따라 아래와 같이 적용함

- 아 래 -

- 1) 위 “가. 급여대상 질환 중 고형암을 제외한 질환”은 본인부담률 50%를 적용
- 2) 위 “가. 급여대상 질환 중 고형암”은 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 50%를 적용하고, 이외 산정특례 암 환자의 경우에는 본인부담률 90%를 적용함. 다만, 본인부담률 90% 적용시 치료 등 의학적 타당성에 대한 의사소견서를 첨부하여야 함
- * 진행성, 전이성, 재발성 고형암 : 「암 환자에게 처방투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」을 따름. 다만, 별도의 명시가 없는 경우에는 암병기 3기, 4기로 하고, 병기설정이 어려운 일부 암은 「한국표준질병사인분류(KCD)」 신생물의 형태 분류에 따라 행동양식 분류부호 /3 이상으로 함

- 아 래 -

- 1) 상기 가. 1) 급여대상 질환-고형암 중 비소세포성 폐선암은 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 50%를 적용
 - 2) 상기 가. 1) 급여대상 질환-고형암 중 다.1)을 제외한 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 80%를 적용
 - 3) 상기 가. 1) 급여대상 질환 중 고형암을 제외한 질환은 본인부담률 80%를 적용
 - 4) 상기 다.1)~3) 이외 산정특례 암 환자의 경우에는 본인부담률 90%를 적용함. 다만, 본인부담률 90% 적용 시 치료 등 의학적 타당성에 대한 의사소견서를 첨부하여야 함
- 라. 상기 가.1) 급여대상 질환 중 고형암의 조직 유형에 대하여는 「요양급여비용 청구방법, 심사청구서·명세서서식 및 작성요령」에 의하여 작성·청구토록 함
- * 진행성, 전이성, 재발성 고형암 : 「암 환자에게 처방투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」을 따름. 다만, 별도의 명시가 없는 경우에는 암병기 3기, 4기로 하고, 병기설정이 어려운 일부 암은 「한국표준질병사인분류(KCD)」 신생물의 형태 분류에 따라 행동양식 분류부호 /3 이상으로 함

출처: 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항

NGS 기반 유전자 패널검사를 실시하고자 하는 요양기관은 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표 3에 따라 시설, 인력, 장비, 유전자 패널에 대한 요건을 충족하여 사전 승인이 필요하며, '24년 2월 기준, NGS 기반 유전자 패널검사 실시 승인기관은 총 74개소로 확인되었다.

표 1.8 NGS 기반 유전자 패널검사 실시조건

| | |
|--|--|
| 가. 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사(이하, NGS 유전자 패널검사)를 실시하고자 하는 요양기관은 다음의 시설, 인력, 장비, 유전자패널에 대한 요건을 충족하여 사전에 승인을 받아야 함 | |
| 시설 | 1) 시설 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」 제49조에 따른 유전자검사 기관으로 신고된 요양기관이면서, 한국유전자검사평가원 유전자검사의 정확도 평가를 3회 이상 받은 이력이 있고, 승인신청 직전평가 결과가 아래의 조건을 모두 충족하는 기관 - 아 래 - (1) 검사실 운영 현장실사가 A 등급 (2) 평가범주 1과 2의 현장실사가 A 등급 (3) 평가범주 1과 2의 외부정도관리 점수가 90점 이상 ※ 다만, 검사 실적 없음 등을 이유로 평가가 유보 또는 제외되어 평가범주 1, 2의 평가결과가 일부없는 경우에 (2)와 (3)은 해당 결과가 있는 부분에 한하여 충족하면 됨 |
| 인력 | 2) 인력 가) 전문의 자격 취득 후 5년 이상의 경험이 있는 병리과 또는 진단검사의학과 전문의 1인 이상 상근하고, 나) 검사 실시인력(임상병리사) 1인 이상이 상근해야 함. |
| 장비 | 3) 장비 가) 식품의약품안전처장(이하 식약처) 허가 또는 신고를 받은 '차세대염기서열분석장비'를 사용하거나, 나) 「식약처 NGS 임상검사실 인증」요양기관의 경우에는 식약처 허가 또는 신고를 받지 않은 '유전자서열검사 장비' 사용을 인정 |
| 유전자 패널 구성 | 4) 유전자패널 구성은 아래와 같이하며, 신청기관은 운영하는 패널에 대한 자료(패널명, 검체, 적응증, 유전자 수 또는 유전자길이, 필수유전자, 선택유전자)를 승인 신청시에 제출하여야 함. 가) 필수유전자는 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」중 「차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사의 급여기준」의 급여대상 질환 필수 유전자를 포함해야 하며, 나) 선택유전자는 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」제49조에 따라 질병관리본부에 신고된 유전자 범위내에서 선택함 |
| 나. 승인기관은 환자로부터 「생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙」[별지 제41호 서식]의 '인체유래물 등의 기증 동의서'에 동의를 받아 보관해야 하며, 추후 국가 유전체 사업 등 공익적 연구목적으로 제출을 요청받은 경우 동의한 유전 정보를 제출하여야 함 다. 승인기관은 NGS 유전자 패널검사의 검사실시내역 등을 분기별로 작성하여 제출하고, 승인 기간의 종료 전까지 유전자 패널에 대한 내부 평가 보고서를 건강보험심사평가원장에게 제출하여야 함 라. 실시 요양기관 승인 절차에 대한 진행과 검사 실시내역 및 유전자 패널 내부 평가 보고서 제출 등 관리는 건강보험심사평가원장이 실시하여 보건복지부 장관에게 보고하여야 함 | |

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

1.2.2 국내 의료기술 청구현황

NGS 기반 유전자 패널검사의 '17년 3월부터 '22년 10월까지 진료내역 분석 결과, 최근 4개년('18~'21년) 연평균 증가율은 42.4%로 증가 추세이며, '22년 기준 전년 대비 연간보정 후 증가율은 17%로 확인되었다(표 1.9). NGS 기반 유전자 패널별 청구 현황을 살펴보면, 비유전성 고형암(51.2%), 유전성 질환(31.1%), 비유전성 혈액암(17.6%) 순으로 청구량이 많았다(표 1.10).

표 1.9 등재 이후 NGS 기반 유전자 패널의 청구현황

(단위: 회(%), 억 원, 명, 회)

| 구분 | 2017년 (3~12월) | 2018년 | 2019년 | 2020년 | 2021년 | 2022년(1~10월) (연간보정) |
|----------------------|------------------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| 청구량(A) ¹⁾ | 5,337 | 12,868 | 21,968 | 27,785 | 37,176 | 36,243 (43,492) |
| [증감률 %] | | | [▲70.7] | [▲26.9] | [▲33.3] | [▲42.4] |
| 총금액 ²⁾ | 65.6 | 158.4 | 285 | 374 | 505.2 | 506 (607.2) |
| 보험자부담액 (50%/90%) | 32.8 | 79.2 | 140.6 (140/0.6) | 181.3 (180/1.3) | 245.9 (244/1.9) | 294.2 (292/2.2) |
| 실인원수 | 5,171 | 12,449 | 21,287 | 26,878 | 35,569 | 34,578 |
| 1인당 평균 사용량(A/B) | 1.03 | 1.03 | 1.03 | 1.03 | 1.05 | 1.05 |

1) 사용량: 총사용량으로 위탁검사 가산율이 합산됨

2) 금액: 가산적용금액

출처: 건강보험심사평가원

표 1.10 NGS 기반 유전자 패널별 청구현황

(단위: 회, %)

| 패널 구분 | 계 | | 2019년 | | 2020년 | | 2021년 | | 2022년 (1~10월) | |
|-------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------------------|--------|
| | 청구량 | 점유율 | 청구량 | 점유율 | 청구량 | 점유율 | 청구량 | 점유율 | 청구량 | 점유율 |
| 계 | 123,172 | (100) | 21,968 | (100) | 27,785 | (100) | 37,176 | (100) | 36,243 | (100) |
| 비유전성 고형암 | 63,125 | (51.2) | 11,447 | (52.1) | 14,131 | (50.9) | 18,624 | (50.1) | 18,923 | (52.2) |
| 비유전성 혈액암 | 21,681 | (17.6) | 3,947 | (18.0) | 4,938 | (17.8) | 6,636 | (17.9) | 6,160 | (17.0) |
| 유전성질 환 | 38,367 | (31.1) | 6,574 | (29.9) | 8,716 | (31.4) | 11,916 | (32.1) | 11,161 | (30.8) |

출처: 건강보험심사평가원

NGS 기반 유전자 패널검사 수가정보는 고형암-Level I(유전자수 50개 또는 유전자 길이 150kb 이하) 기준 의원급 1,139,860원, 병원급 988,850원으로 확인되며, 고형암-Level II(유전자수 51개 이상 또는 유전자 길이 150kb 초과) 기준 의원급 1,628,380원, 병원급 1,412,650원으로 확인되었다(표 1.11).

표 1.11 추가정보

| 코드 | 구분 산정명칭 | 상대가치점수 | 진료비용(원) | |
|----------|--|----------|-----------|-----------|
| | | | 의원 | 병원 |
| CB001006 | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-고형암-Level I | 12178 | 1,139,860 | 988,850 |
| CB002006 | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-유전성 유전자검사-고형암-Level II | 17397.17 | 1,628,380 | 1,412,650 |
| CB003006 | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level I | 12178 | 1,139,860 | 988,850 |
| CB004006 | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level II | 17397.17 | 1,628,380 | 1,412,650 |
| CB007006 | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level I-비소세포성 폐암에서 23종 유전자 정성검사의 경우 | 12178 | 1,139,860 | 988,850 |
| CB01300A | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level I(NGS 임상검사실 인증 요양기관에서 식약처 허가(신고) 받은 시약·장비를 사용하지 않은 경우) | 11757.32 | 1,100,490 | 954,690 |
| CB014006 | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-고형암-Level II(NGS 임상검사실 인증 요양기관에서 식약처 허가(신고) 받은 시약·장비를 사용하지 않은 경우) | 15657.44 | 1,465,540 | 1,271,380 |

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포탈-추가정보(검색일: 2024.4.3.)

1.2.3 국외 보험 및 행위등재 현황

동 검사와 관련하여 국외 관련 보험 및 행위 등재 여부를 확인한 결과, 미국 행위분류코드(current procedural terminology, CPT)와 일본 건강보험 등재 목록에서 관련 행위가 확인되었다. 미국 CPT 코드에서는 유전자 수와 대상질환의 범위에 따라 81445는 5~50개를 분석하며 주로 고형 장기의 종양에 적용되며, 81455는 51개 이상의 유전자를 분석하고 고형 장기 및 혈액림프 조직의 신생물이나 질환에 적용되었다. 일본 건강보험에서는 검사방법, 산정기준, 대상 환자 등을 구체적으로 규정하고 있었으며, 특정 유전자 관련 치료방침을 결정하는 목적으로 사용된다고 제시하였다(표 1.12).

표 1.12 국외 보험 및 행위 등재 현황

| 국가 | 분류 | 내용 |
|----|------------------------|---|
| 미국 | CPT | 81445 Targeted genomic sequence analysis panel, solid organ neoplasm, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 5-50 genes (eg, ALK, BRAF, CDKN2A, EGFR, ERBB2, KIT, KRAS, NRAS, MET, PDGFRA, PDGFRB, PGR, PIK3CA, PTEN, RET), interrogation for sequence variants and copy number variants or rearrangements, if performed |
| | | 81455 Targeted genomic sequence analysis panel, solid organ or hematolymphoid neoplasm, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 51 or greater genes (eg, ALK, BRAF, CDKN2A, CEBPA, DNMT3A, EGFR, ERBB2, EZH2, FLT3, IDHI, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MLL, NPML, NRAS, MET, NOTCH1, PDGFRA, PDGFRB, PGR, PIK3CA, PTEN, REL), interrogation for sequence variants and copy number variants or rearrangements, if performed |
| 일본 | 진료보수 접수표 D006-19 | <p><암 게놈 프로파일링 검사></p> <ul style="list-style-type: none"> • 검사방법 <ul style="list-style-type: none"> - 고행암의 종양세포 또는 혈액을 검사 대상으로 하여, 100개 이상의 암 관련 유전자 변이를 탐지 - 차세대염기서열분석(NGS)을 사용하며, 이를 위해 의료기기로 약사법에 따른 승인 또는 인증을 받은 경우에만 해당 • 산정기준 <ul style="list-style-type: none"> - 검사횟수는 환자 1인당 1회로 제한하며 다음의 경우 혈액을 이용한 검사가 추가적으로 허용됨 1) 의학적 이유로 종양세포를 이용한 검사가 불가능한 경우, 2) 종양 세포를 이용한 검사에서 유효한 결과를 얻지 못한 경우 • 대상 환자 <ul style="list-style-type: none"> - 표준치료법이 없는 고행암 환자 - 국소 진행암 또는 전이암 환자로 표준치료가 완료되었거나 종료될 것으로 예상되는 경우 - 주치의 환자의 전신 상태와 장기기능을 평가하여 검사 후 화학요법 적용 가능성이 높은 경우 • 데이터관리 <ul style="list-style-type: none"> - 검사결과(FASTQ, BAM 형식의 유전자 서열데이터)와 임상정보를 환자의 동의하에 암 게놈 정보 관리센터(C-CAT)에 제출 - 환자 동의와 관련된 절차는 기록으로 남기며 개인정보 보호법을 준수 • 특별 규정 <ul style="list-style-type: none"> - C-CAT에 데이터를 제출하지 않거나 동의를 얻지 못한 경우에도 검사를 진행할 수 있으며, 이에 대한 내용을 기록 • 기타조건 <ul style="list-style-type: none"> - 특정 유전자(예: EGFR, HER2, BRCA1 등)와 관련된 추가검사를 통해 치료방침을 결정 - 전문가 패널에서 결과를 검토 후 환자에게 서면으로 설명 |

CPT, current procedural terminology
출처: 미국 CPT 2023; 일본, 후생노동성 홈페이지

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 난소암

세계보건기구는 상피세포 유형에 따라 난소암의 80%를 차지하는 상피성 난소암(epithelial ovarian carcinoma)을 분류하였다(Tavassoli et al., 2003).

장액성 난소암(serous carcinoma)은 분화가 잘되거나 중간 정도로 되었을 때 난관의 유두상 표면 상피와 유사한 선상 또는 유두상 구조물이 확인될 때 장액성 유두상 난소암(serous papillary ovarian carcinoma)이라고 한다. 자궁내막양 난소암(endometrioid carcinoma)은 자궁내막증과 관련 있으며, 자궁내막암과 유사한 선상으로 구성되어 있어 자궁내막암과 유사하다. 점액성 난소암(mucinous carcinoma)은 분화가 더 잘 된 부위에서 자궁경부선이나 위장관 상피와 유사하며, 난소로 전이된 위장관 종양으로부터 난소암을 구별하기 어려울 때가 있지만 cytokeratin 7(CK7), 20(CK20)에 대한 면역조직화학염색이 식별에 도움이 될 수 있다. 장액성 난소암은 CK7 양성, CK20 음성인 반면 위장관암은 CK7 음성, CK20 양성인 경향이 있다. 그러나, 대장암과 위암은 CK7을 발현할 수 있는 반면, 점액성 난소암의 33%는 CK20 양성이기 때문에 이러한 발현 양상이 항상 특정 장기에만 나타나는 것은 아니다. 난소의 투명세포암(clear cell carcinoma)은 자궁내막증과 관련된 드문 아형으로 장액성과 자궁내막양 난소암과 형태학적인 특징을 공유한다. 유전자발현 연구에 따르면 서로 다른 난소암에서 발현되는 유전자는 조직학적으로 유사한 정상조직에서 일치하게 발현된다(Lengyel, 2010).

상피성 난소암은 형태학적, 분자적 변화에 따라 I형과 II형으로 나뉜다(Kim et al., 2018). I형 종양은 저등급으로 느리게 성장하는 난소암이며, II형 종양은 고등급의 공격적인 악성 종양이며, 가장 흔한 II형 악성 종양은 고등급 장액성 난소암(high-grade serous carcinoma, HGSC)이다. 상피성 난소암을 분류하는 임상적으로 유용한 방법은 HGSC와 non-HGSC로 구분하는 것이다. 둘 다 상피성 난소암이지만 생물학적으로 구별되는 악성 종양이다. non-HGSC는 대부분 진단 시 난소에 국한된 무증상 종양인 반면 HGSC는 본질적으로 공격적인 악성 종양으로 일반적으로 진행된 질환으로 나타나고 난소암 사망의 대부분을 차지한다. 따라서 난소암은 HGSC와 거의 동의어이며, 진단 시 난소에 종양이 있는 경우가 많지만, 나팔관, 복막 표면, 장막을 포함하는 광범위한 전이성 질환이 전형적이며, 이는 난소암의 기원 조직을 가릴 수 있다.

상피성 난소암에 대한 유전적 변이는 주로 BRCA1과 BRCA2의 생식세포 돌연변이와 관련이 있는데, 이는 유전성 난소암 중 약 20%에서 관찰되며, 세포 순환의 조절, 전사, 세포의 조절 등 여러 가지 세포의 분열과정과 관련되어 있다. 또한 체세포 돌연변이는 BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, ATM 등 유전자에서 흔하게 관찰되고 TP53의 변이가 가장 높은 빈도를 보인다(Li et al., 2017). BRCA1/2, ATM과 같은 DNA 복구 유전자의 상동 재조합 유전자 돌연변이(homologous recombination gene mutation)를 가진 난소암 환자에는 백금 화학요법(platinum-based antineoplastic), Olaparib, Rucaparib과 같은 폴리 중합효소(poly ADP-ribose polymerase, PARP) 억제제를 사용할 수 있다.

1.3.2 유전자검사

고형암 진단을 위한 유전자검사는 중합효소연쇄반응(PCR)-확장, 염기서열분석(sequencing), 형광제자리부합법(fluorescence in situ hybridization, FISH), 면역조직화학염색법(immunohistochemistry, IHC) 등이 있다(국가암정보센터 홈페이지).

PCR은 이중나선의 DNA에 열을 가해 단일가닥으로 만든 다음(denature), 1쌍의 시발체를 결합시키고(primer annealing), 시발체를 기점으로 DNA 중합효소가 DNA에 상보적인 염기를 합성하여 다시 두 가닥의 DNA를 만들게 된다(extension). 이와 같은 과정을 반복하면서 PCR 산물이 만들어지고 PCR 주기에 비례하여 기하급수적으로 합성되며 30~40회 PCR 주기를 반복하면 230~240배의 DNA가 증폭되므로, 소량의 DNA로부터 염기순서가 동일한 많은 양의 DNA를 증폭할 수 있다. PCR은 DNA를 조작하는 대부분의 검사방법에서 사용되는 가장 기본적인 기법이다.

유전자 염기서열검사는 Sanger 등이 개발한 디데옥시뉴클레오타이드 사슬종결법 원리의 효소반응법이 보편적으로 이용되고 있고, 이 기법을 바탕으로 형광표지와 모세관 전기영동 기반의 자동화된 염기서열검사가 일반화되어 있다. 유전자 검사가 진행되면 환자로부터 추출된 이중나선의 DNA를 PCR을 통해 증폭한 후 Sanger 염기서열분석을 통해 돌연변이 유무를 판별한다.

FISH는 분자세포유전학 검사로 염색체의 특정 DNA 염기서열의 존재유무를 규명하기 위한 목적으로 이용한다. 교합 또는 교잡반응(hybridization)은 DNA 탐색자(probe)에 표지물질을 결합시킨 후 DNA 탐색자 및 검사하고자 하는 세포의 DNA를 변성시켜 단일가닥으로 만든 후 반응시킨다. 이때 표적염색체에 DNA 탐색자가 반응하고 세척한 후 표지물질과 결합할 수 있는 형광물질을 첨가하여 자외선을 받으면 형광을 내면서 대응하는 DNA 염기서열의 유무 및 위치를 분석한다.

IHC는 항체 중 어느 것도 종양 특이항원이 아니기 때문에 단독으로 특이적 진단을 내릴 수 없다. 또한 염색 그 자체의 결과도 매우 다양하게 나타나서 한 종양에서 어떤 특수 염색은 음성으로 보고되는 반면 다른 결과들에 의해 진단을 내리기도 한다. 예를 들면, 신경내분비종양의 경우, 모든 신경 내분비적인 염색에 양성으로 나오는 것이 아니기 때문에 광학현미경 소견과 임상적 특성과 함께 연관하여 해석이 필요하다. 현재 유전자검사 관련 고시 및 비용 정보는 <표 1.13>과 같다.

표 1.13 유전자검사 관련 고시 및 비용 정보

| 평가기술 | | 비교기술 | | | |
|--------------|---|--|---|---|---|
| 검사명 | 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사 | 유전자검사(유전성, 비유전성) | | | |
| | | 중합효소연쇄반응 (PCR)-확장 ¹⁾ | 염기서열분석 ²⁾ | 기타 형광동소교잡반응 (FISH) ³⁾ 실버동소교잡반응 (SISH) | 면역조직(세포)화학검사 (IHC) ⁴⁾ |
| 정의 및 적응증 | 비유전성 고형암·혈액암 진단, 유전질환 및 유전적 소인이 있는 환자 대상 진단 | 비소세포성 폐암 환자의 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor) 타이로신키나아제억제제(tyrosine kinase inhibitors) 치료를 위하여 치료약제가 민감성을 갖고 있는 EGFR 돌연변이를 검출하기 위함 | 유방암, 위암 환자의 HER-2 유전자 증폭 여부를 확인하고 그 결과에 따라 예후예측 및 치료방향 선택 | 비소세포성 폐암 환자 등에서 병리학적 진단을 위해 환자로부터 채취된 조직 및 세포 검체에서 PD-L1의 발현과 분포를 '면역조직/세포화학적' 방법으로 확인하고 병리학적인 의의를 판정하기 위한 검사로 항암제 처방을 위한 선별 목적 등을 포함 | |
| 보험분류 번호 | 나-598-1 | 나-583(나) | 나-583(다) | 나-583(라)(3) | 나-567 |
| 보험EDI 코드 | CB003 CB004 CB007 | C5831 C5832 | C5836 | C5841 | C5672 C5673 C5674 |
| 급여 여부 | 선별급여 | 급여 | 급여 | 급여 | 급여 |
| 상대가치 점수 | (고형암-Level I) 11070.91 (고형암-Level II) 15815.61 | 1527.54 | 2415.06 | 2723.68 | Level I: 676.05 Level II: 832.39 |
| 진료비용 원가 | (고형암-Level I) 병원 1,139,860 의원 988,850 (고형암-Level II) 병원 1,628,380 의원 1,412,650 | 병원 124,040 의원 142,980 | 병원 196,100 의원 226,050 | 병원 221,160 의원 254,940 | 병원 54,900 의원 63,280 |
| 총사용량 (2022년) | (Level I) 340 (Level II)18,196 | 127,067 | (C5833)12,123 (C5834) 9,242 | 52,114 | (C5672) - (C5673-Level I) 1,523,161 (C5674-Level II) 66,424 |

FISH, fluorescence in situ hybridization; IHC, immunohistochemistry; PCR, polymerase chain reaction; SISH, silver in situ hybridization

1) 비유전성 유전자검사-중합효소연쇄반응-확장-교잡반응[EGFR Gene]

2) 비유전성 유전자검사-염기서열분석-염기서열반응 8회[EGFR Gene]

3) 비유전성 유전자검사-기타-형광동소교잡반응, 실버동소교잡반응(HER2 Gene)

4) 면역조직(세포)화학검사[종목당]

출처: 건강보험요양급여비용(2024년 1월), 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(검색일: 2024.4.12.)

1.4 국내외 교과서 및 임상진료지침(범암종)

진단검사의학 교과서(2021)에 따르면 최근 NGS 기술의 발전으로 종양 유전자 변이에 대한 데이터가 급속히 축적되고 있고, 암유전체 연구(The Cancer Genome Atlas; International Cancer Genome Consortium)에서는 50여 종의 암에 대해 염기서열뿐만 아니라, RNA 발현량과 염기서열 정보, 후성유전체 정보를 분석하여 그 결과를 웹사이트에 공개하고 있다고 언급하였다. 또한, 순환종양 DNA(circulating-tumor DNA) 검체를 이용한 암 관련 유전자를 분석하고자 할 경우, 표적서열분석(targeted sequencing)을 활용할 수 있으며, 암 관련 유전자 중 특정 호발 부위가 정해져 있지 않은 경우에도 NGS 기반 검사를 이용할 수 있다고 언급하였다(대한진단검사의학회, 2021).

Goldman-Cecil 의학교과서(2023)에서는 NGS 기반 유전자검사는 특정 종양 관련 효과가 있는 치료에 대한 종양마커의 포괄적인 평가를 가능하게 한다고 언급하였다. 종양 관련 돌연변이 스펙트럼을 정의하고, 유전체 매핑 등의 암유전체 연구사업에서 도출된 데이터를 활용하여 새로운 표적치료제를 개발하고 있다. 그러나 이러한 이점에도 불구하고 치료 저항성의 발생 가능성 등을 고려하여 환자에게 가장 적합한 치료제를 선택하려면 다학제간 접근방식이 필요하다고 언급하였다. 또한 분자종양위원회는 NGS 분석 데이터가 치료선택을 위한 의사결정을 지원하는 강력한 플랫폼이라고 언급하였다(Goldman & Cooney, 2023).

Harrison 내과학교과서(2022)에서는 암의 병기에 따른 치료법 결정 과정에서 분자진단 또는 NGS 분석이 활용된다고 언급하였다. 일부 미국의 대규모 의료센터에서는 전이가 없는 원발성 종양을 포함한 모든 검체에 대해 표준적으로 NGS 검사를 수행한다고 언급하였다(Loscalzo et al., 2022).

미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)(2024)에 따르면, 비소세포 폐암에서 제한된 생검 조직을 효율적으로 활용하기 위해 NGS 기반의 광범위한 분자진단법을 권고하였다. 또한 50개 이상의 유전자를 포함하는 패널 사용을 제안하며, 단일분석 또는 제한된 수의 분석을 조합하는 것은 적절할 수 있다고 언급하였다(Riely et al., 2024).

미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)(2022)에서는 전이성 또는 진행성 고형암 환자에서 규제기관이 승인한 바이오마커 치료를 받을 수 있는 경우 다중 유전자 유전체 시퀀싱을 사용한 유전체검사를 권고하였다(권고강도: 중등도). 규제기관 승인 치료제와 두 개 이상의 바이오마커와 연관된 경우는 다중유전자 패널검사를 사용해야 한다(권고강도: 강함). 추가로 다양한 시퀀싱 패널을 사용하여 종양 시퀀싱을 수행하는 동안 생식세포 변이가 없는 경우에도 유전적 소인을 암시하는 개인 또는 가족력이 있는 환자의 경우 생식세포 검사와 유전상담이 필요할 수 있다고 언급하였다(Chakravarty et al., 2022).

유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO)(2020)에서는 진행성 비편평 비소세포성 폐암, 전립선암, 난소암 및 담관암의 종양 샘플을 이용한 NGS 검사 수행을 권고하였다. 이들 종양의 경우 소형 패널에서 추가비용이 발생하는 상황에서는 대규모 다중 유전자 패널검사를 고려할 수 있다고 언급하였다. 또한 대장암에서는 NGS 검사가 PCR 검사를 대체할 수 있다고 언급하였다(Mosele et al., 2020).

표 1.14 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 국외교과서 및 임상진료지침

| 구분 | 내용 |
|---|--|
| Goldman-Cecil Medicine (2023) | <p>Chapter 33. Applications of Molecular Technologies to Clinical Medicine: Cancer pharmacogenomics: somatic sequencing of tumor DNA for targeting drug therapies</p> <p>NGS now allows a comprehensive assessment of actionable tumor markers that indicate the potential for a specific therapeutic to have efficacy in a given tumor</p> <p>The International Cancer Genome Consortium and the Cancer Genome Atlas represent international collaborative efforts to define the spectrum of mutations found in tumors, mapping the genomic landscape of cancer. These efforts provide a foundation from which to develop additional therapeutic strategies against new targets; however, even when successful, the results may be short-lived as therapeutic resistance evolves. Despite the promise of NGS, an integrated interdisciplinary approach is needed to select the best therapeutic option for any given patient. Molecular tumor boards have become a powerful platform to foster debate, discussions, and overall communication and decision making for the use of NGS data to select therapy</p> |
| Harrison's Principles of Internal Medicine (2022) | <p>Depending on the tumor stage, molecular diagnostic or NGS analysis to assist in determine potential therapies would be performed. (중략) Some high-volume U.S. centers routinely perform NGS on all specimens, including from the primary tumor for patients without metastatic disease</p> |
| ASCO (2022) | <p>Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion</p> <p>Section 1: Framework for decision making on multigene panel-based genomic sequencing with disease-specific approved markers (중략)</p> <p>When should multigene panel-based genomic testing be performed when there is only a single genomic biomarker or small numbers of genomic biomarkers linked to regulatory approvals of anticancer drugs?</p> <p>PCO 1.2.1. For patients with metastatic or advanced solid tumors, genomic testing using multigene genomic sequencing is preferred whenever patients are eligible for a genomic biomarker-linked therapy that a regulatory agency has approved (strength of recommendation: moderate)</p> <p>PCO 1.2.2. Multigene panel-based genomic testing should be used whenever more than one genomic biomarker is linked to a regulatory agency-approved therapy (strength of recommendation: strong) (중략)</p> <p>Qualifying statement</p> <p>Germline testing and genetic counseling may still be needed in patients with personal or family histories suggestive of an inherited predisposition, even when no germline alterations are identified during tumor genomic sequencing using various sequencing panels</p> |
| ESMO (2020) | <p>Recommendations for the use of NGS for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group</p> <p>The European Society for Medical Oncology (ESMO) is proposing three levels of recommendations for the use of NGS</p> <p>Based on the current evidence, ESMO recommends routine use of NGS on tumour samples in advanced NSCLC, prostate cancers, ovarian cancers and cholangiocarcinoma. In these tumours, large multigene panels could be used if they add acceptable extra cost compared with small panels. In colon cancers, NGS could be an alternative to PCR</p> |

ASCO, American society of clinical oncology; ESMO, European society for medical oncology; NSCLC, non-squamous non-small-cell lung cancer; PCR, polymerase chain reaction

1.5 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 현황

난소암 환자에서 NGS 유전자 패널검사를 이용한 약제 선별 및 치료반응 등을 보고한 체계적 문헌고찰을 확인할 수 없었으나, 동 검사로 확인된 다빈도 유전자 변이율, 유전자 변이에 따른 항암치료의 장기 효과 등을 보고한 일차문헌이 다수 확인되었다.

Foster 등(2023)은 고등급 상피성 난소암(high grade epithelial ovarian cancer) 환자 409명을 대상으로 유전적 변이 확인 따른 치료 가능성을 확인하기 위해 중앙 기반 NGS 데이터를 후향적으로 검토하였다. 검토 결과, 최소 하나 이상의 유전적 변이 96.1%(393/409), 표적치료와 관련된 유전자 변이 25.9%(106/409명), 임상시험에 참여 가능성이 있는 변이 48.7%(199/409명)가 확인되었다. 또한 생존 관련 주요 유전자 변이로는 BRCA1/2, AKT2 증폭이 확인되었고, BRCA1/2 변이 환자군에서는 무진행 질병 생존(progression free survival, PFS)이 유의하게 길었으나(hazard ratio, [HR]= 0.62, 95% confidence interval, [CI] 0.42:0.92, p=0.02), AKT2 증폭 환자군에서는 PFS가 유의하게 짧았다(HR= 3.86, 95% CI 1.002:14.88, p<0.05)(Foster et al., 2023).

Kang 등(2020)은 진행성 난소암 대상 치료 가능한 유전적 변이를 확인하기 위해 국가등록 NGS 레지스트리를 분석한 결과, 16,458명 중 진행성 난소암은 779명이었으며, 이 중 최소 3%가 공유하는 일반적인 PV는 TP53 61.5%, BRCA1 12.2%, PIK3CA 10.4%, KRAS 10.3%, BRCA2 9.6%, PTEN 3.7%로 확인되었다. BRCA1/2 PV의 25.9%가 TP53 야생형(wildtype)으로 확인되었다. 또한 적어도 하나 이상의 치료 가능한 유전자의 PV/LPV는 49.2%이었으며, PV/LPV의 평균수는 1.4개였다. BRCA1/2 PV가 없는 환자에서는 KRAS 12.2%, PIK3CA 10.4%, PTEN 4.2%로 확인되었다(Kang et al., 2020).

Ross 등(2013)은 재발성 상피성 난소암에서 표적치료가 가능한 유전체 변이를 확인하기 위해 원발성 중앙 26례(54%)과 재발/전이 부위 중앙 22례(46%)를 이용한 NGS 검사를 수행하였다. 치료 가능성은 승인되거나 표적치료 표준치료에 대한 민감도 또는 저항성을 예측하는 유전체 변이이거나 미국 국립암연구소에 등록된 Mutation Deletion Gene 임상시험의 대상자 기준을 만족하는 유전체 변이로 정의하였다. 분석결과, 총 141례 유전체 변이 중 치료 가능성이 있는 변이는 67례였으며, 전체 환자 대상 69%(33명)가 하나 이상의 치료 가능한 변이를 보유하였다. 확인된 주요 유전자 변이율은 TP53 79%, MYC 25%, BRCA1/2 23%, KRAS 16.6%, NF1 14.5%이었다(Ross et al., 2013).

1.6 기존 의료기술평가

난소암에서 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 의료기술평가는 확인되지 않았다.

2. 평가목적

난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 신뢰도가 높은(trustworthy) 최신 근거 평가를 통해 정보를 제공하기 위함이다.

1. 문헌고찰

1.1 개요

난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 안전성 및 효과성 등을 평가하기 위한 구체적인 평가방법은 “NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암, 대장암, 유방암, 난소암) 공동 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 평가 범위(PICOTS-SD)를 중심으로 수행하였다.

- 난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사는 유전자 돌연변이를 추가검출하고, 약제 선별 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOST-SD 세부내용

| 구분 | 세부내용 | |
|--|---|---------------|
| Patients (대상 환자) | 난소암 환자 | |
| Index test (중재검사) | NGS 기반 유전자 패널검사 | |
| Reference standard/ Comparator (참고표준/비교검사) | - 중합효소연쇄반응-확장(Polymerase chain reaction- extended) - Sanger 염기서열분석(sequencing) - 동소교잡반응(In situ hybridization) - 형광동소교잡반응(Fluorescence in situ hybridization) - 면역조직(세포)화학검사(Immunohistochemical stain) 등 | |
| Outcomes (결과변수) | 임상적 안전성 <ul style="list-style-type: none"> • 검사 관련 부작용 및 이상반응 • 검사실패율 • 조직재생검률 | |
| | 임상적 효과성 <ul style="list-style-type: none"> • 추가검출률(IDR)¹⁾ • 의료결과에의 영향 - 유전자별 약제선별 - 치료반응(ORR, DCR) | |
| | 경제성 | 비용효과성, 재정영향분석 |
| | 사회적 가치 | 해당없음 |

| 구분 | 세부내용 |
|------------------------|------|
| Setting (연구환경) | 제한없음 |
| Time (추적 기간) | 제한없음 |
| Study design (연구유형) | 제한없음 |

DCR, disease control rate; IDR, incremental detection rate; NGS, next generation sequencing; ORR, objective response rate

1) 치료 가능한 변이(actionable molecular alterations): PIK3CA, AKT1, ESR1, BRCA, PTEN

평가방법 및 핵심질문을 정하기 위해 소위원회에서 논의된 사항은 다음과 같다.

소위원회에서는 동 검사에 대한 선별급여가 암종별로 달리 적용하기로 고시(보건복지부 고시 제2023-226호, 시행일: 2023년 12월 1일)된 이후 얼마 되지 않은 시점에서 재평가를 수행하는 취지를 고려하여, 국내 상황에 맞는 검사전략 및 시나리오 분석을 위한 정보 제공에 초점을 맞추어 ‘문헌고찰’을 수행하기로 하였다.

대상 환자는 난소암 환자이며, 암의 병기 또는 재발 여부로 제한하지 않았다.

중재검사는 NGS 기반 유전자 패널검사(NGS technology base genetic panel test)이며, 이는 비유전성 유전자검사(genetic tests for somatic variants)로서 문헌에서 확인 가능한 경우 신선조직, 파라핀조직, 세포검체, 순환종양(circulating tumor) DNA, 혈액 등의 검체 및 종양패널의 종류, 패널에 포함된 유전자 수를 구분하여 정리하기로 하였다. 또한 FoundationOne CDx (companion diagnostics, CDx), FoundationOne (laboratory developed test, LDT) 등과 같이 문헌마다 NGS 검사 플랫폼이 상이한 것과 관련하여 플랫폼에 따라 데이터 처리 속도, 정확도 등의 성능 차이가 있고 이로 인해 검사 결과 간 비교성에 대한 우려가 되나 국내에서는 식약처 허가대상이 아닌 LDT를 수행하더라도 선별급여 적용이 가능하므로 본 평가에서는 검사 플랫폼을 제한하지 않기로 하였다.

참고표준/비교검사는 종양 또는 특정치료제 관련 유전자 변이 및 단백질 발현을 확인할 수 있는 PCR, Sanger 염기서열분석, FISH, IHC 등의 단일 유전자검사로 설정하였다.

결과지표 관련 동 검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 검사실패율, 조직재생검률 지표로 설정하였으며, 약제 관련 부작용은 포함하지 않았다. 효과성은 추가검출률(incremental detection rate, IDR), 유전자별 약제 선별(매칭), 객관적 치료반응률(overall response rate, ORR), 질병조절률(disease control rate, DCR) 등 동 검사로 인한 단기효과 지표들로 최종 설정하였다. 유방암과 난소암의 약 5~10%는 유전적 요인에 의해 발생하고, 실제 임상에서 유방암과 난소암의 가족력이 있는 경우 유전성 암증후군 여부를 판단하기 위해 환자에게 유전성 유전자검사를 권장하고 있다. 종양조직 단독검사서 임상적 중요성을 가진 BRCA1/2 생식세포 변이가 의심되는 경우, 정상조직을 통해 유전자 변이를 보고하도록 권고하고 있으며, 현재 국내에서는 항암화학요법 치료 경험이 있는 germline BRCA (gBRCA)+/HER2- 고위험 조기 유방암 및 전이성 유방암을 대상으로 PARP (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 억제제인 Olaparib이 식약처 허가를 받았다. 현재 임상에서는 PARP 억제제 선별을 위해 동 검사가 직접적으로 적용되지는 않지만, 검사를 시행하여 somatic BRCA (sBRCA)+이 확인되면, 추가로 단일 유전자검사를 시행하여 gBRCA 변이를 확인하는 방식으로 약제 선별을 위해 동 검사를 활용할

수 있다는 의견이었다. 또한 난소암은 혈액검사 시 조직에서만 확인되는 약 6%의 pure sBRCA를 놓칠 수 있어 현재 임상에서는 혈액검사로 확인되는 gBRCA와 종양 기반 BRCA (tumor BRCA, tBRCA) 검사를 모두 시행하고 있는 점을 고려할 때, 기존검사(gBRCA) 대비 동 검사(sBRCA)에서 향상된 결과를 측정할 수 있는 지표가 필요하다는 종합적인 의견이 있었다. 따라서 유방암과 난소암의 경우 표적치료제가 있어 치료가 가능한 임상적 중요성을 가진 유전자 변이(actionable molecular alterations)를 검출하는데 기존검사 대비 중재검사의 IDR, 유전자별 약제선별, 치료반응(ORR, DCR)을 효과성 지표로 최종 설정하였다. 유방암과 난소암에서 임상적 중요성을 가진 관심 유전자(genes of interest) 5종은 유전자 변이(유병)율이 높은 PIK3CA, AKT1, ESR1, BRCA1/2, PTEN 위주로 효과성 결과를 정리하기로 하였다. 또한 유전자별 약제선별 결과는 동 검사 사용 후 임상시험에 등록되어 유전자 변이에 따른 표적치료를 받은 경우도 적절한 의료결과로 간주하였다. 본 평가에 포함되지 않은 PFS, 전체생존(overall survival) 관련 의료결과 지표는 동 검사의 직접적인 효과라기보다 동 검사를 통해 선별된 약제의 장기효과라는 의견이었다. 진단정확성은 기존검사로 진단을 놓친 환자에서 동 검사로 임상진단을 확정하여 적절한 치료방향을 결정할 수 있는 유용한 측면이 있으나, 해당내용을 문헌에서 확인하기 어렵다는 의견이었다. 또한 동 검사와 단일 유전자검사는 임상에서 사용목적 및 적용 시점이 서로 다르며 유전자 변이(유병)율이 낮은 유전자의 경우 기존검사와 상호보완적으로 사용되는 점, 현재 교과서와 가이드라인에서 치료방향 결정을 위해 FDA 승인 또는 인증(clinical laboratory improvement amendments, CLIA)된 실험실에서 수행된 NGS 임상검사 사용을 권고하고 있는 점 등을 감안할 때 현시점에서 검사간 진단정확성을 비교하는 것은 적절하지 않다는 의견이었다.

추가로 난소암에서 PARP 억제제 선별을 위한 상동재조합결핍(homologous recombination deficiency, HRD) 결과의 포함 여부와 관련하여, HRD는 현재 등재 비급여(노598모) 기술로서 동 검사(나598-1)와 사용방법이 상이하다는 의견이었다. 또한 현재 HRD 검사는 국내에서 상용화되지 않고 일부 기관에서 한정적으로 실시되며, LDT에서 제공되는 HRD 점수가 표준화되지 않은 시점에서 동 평가에 포함하여 평가할 시 평가결과를 일반화하기 어려울 수 있어 HRD 결과를 포함하지 않고 제언으로 언급하기로 하였다.

또한 소위원회에서는 새로운 바이오마커가 끊임없이 등장함에 따라 항암치료 패러다임이 빠르게 변화하고 있어 관련 학회의 국내외 최신 가이드라인 및 국내 현황을 검토하여 동 검사의 임상적 유용성을 평가하기로 하였다.

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 활용하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

| 국내 문헌 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 |
| EBM Reviews – 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 데이터베이스

| 국내 문헌 검색원 | URL 주소 |
|----------------------|---|
| KoreaMed | http://www.koreamed.org/ |
| 의학논문데이터베이스검색(KMBASE) | http://kmbase.medic.or.kr/ |
| 한국교육학술정보원(RISS) | http://www.riss.kr/ |

1.3.3 검색 전략

사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 최대한 파악하였으며, 국외 검색원의 경우 Ovid-MEDLINE에서 활용한 검색어를 기본으로 각 자료원별로 적용하였다. 국내 검색원의 경우 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정하고 간소화하여 사용하며, 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하여 검색하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

1.3.4 검색 기간 및 출판 언어

문헌검색은 출판연도를 제한하지 않았으며, 출판언어는 한국어와 영어로 제한하였다.

1.3.5 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하였다.

1.3.6 가이드라인 및 국내 현황 검색원

가이드라인은 국내 임상진료지침 정보센터(Korean Medical Guideline Information Center), 국제

진료지침 네트워크(Guideline International Network), 영국 국립보건임상연구소(National Institute for Health and Care Excellence), 미국 종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network)에서 “ovarian cancer”, “next generation sequencing”, “NGS”, “multigene profiling” 등 주요어를 조합하여 검색하였고, 검색된 가이드라인을 활용하여 국내외 의료기술평가기관 및 전문학회, 국제기구에서 발간한 가이드라인을 수기 검색하였다(표 2.4)(검색일: 2024. 10. 14.). 또한, 국내 현황은 보건복지부, 식품의약품안전처 의약품안전나라, 건강보험심사평가원 누리집에서 검색하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 4]에 제시하였다. 이후 소위원회에서 가이드라인 및 국내 현황 조사결과의 적절성을 확인하였다.

표 2.4 가이드라인 및 국내 현황 데이터베이스

| 검색원 | URL 주소 |
|--|---|
| 가이드라인 | |
| 국내 임상진료지침 정보센터 | https://www.guideline.or.kr/ |
| 국제 진료지침 네트워크 | https://g-i-n.net/international-guidelines-library |
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) | https://www.nice.org.uk/ |
| National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines | https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines |
| American Society of Clinical Oncology (ASCO) | https://ascopubs.org/jco/special/guidelines |
| European Society for Medical Oncology (ESMO) | https://www.esmo.org/guidelines |
| 국내 현황 | |
| 보건복지부 | https://www.mohw.go.kr/ |
| 의약품안전나라 의약품통합정보시스템 | https://nedrug.mfds.go.kr/index |
| 건강보험심사평가원 | https://www.hira.or.kr/main.do |

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우, 연구진 회의를 통해 의견일치를 이루었으며 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.5>와 같다.

표 2.5 선정기준 및 배제기준

| 선정기준 | 배제기준 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - 난소암 환자를 대상으로 한 연구 - NGS 기반 유전자 패널검사를 수행한 연구 - 사전에 정의한 결과변수를 1개 이상 제시한 연구 - 한글 또는 영어로 출판된 연구 | <ul style="list-style-type: none"> - 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 원저가 아닌 연구(종설, letter, comment 등) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료심사를 거치지 않은 경우) - 원문 확보 불가 - 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구 |

1.5 비뿔림위험 평가

비뿔림위험 평가는 두 명 이상의 연구자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 논의를 통해 조정하기로 하였다. 비뿔림위험 평가도구는 연구유형에 따라 무작위배정 비교임상시험연구(randomized controlled trial, 이하 ‘RCT’)는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB), 그 외에 비무작위연구(비무작위 비교임상연구, 코호트 연구, 단면 연구, 전후 연구 등은 Risk of bias for nonrandomized studies (RoBANS) 2.0 국문판을 이용하기로 하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 서식을 활용하여 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 오류가 있는지 확인하는 방식으로 진행하였다. 자료추출의 주요 내용은 연구의 일반적 특성(출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상, 중재검사(검체 및 중앙패널의 종류, 패널에 포함된 유전자 수, 관심 5종 유전자 등), 비교검사(있는 경우), 안전성 및 효과성 결과 등을 포함하였다.

1.7 자료정리

자료정리는 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스와 수기를 통해 검색된 문헌은 총 10,702편이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 3,315편을 제외한 총 7,387편을 검토하였다.

1차 검토 후 선별된 642편의 문헌은 선택배제기준에 따라 2차 검토하여 최종 6편을 선택하였다(그림 3.1).

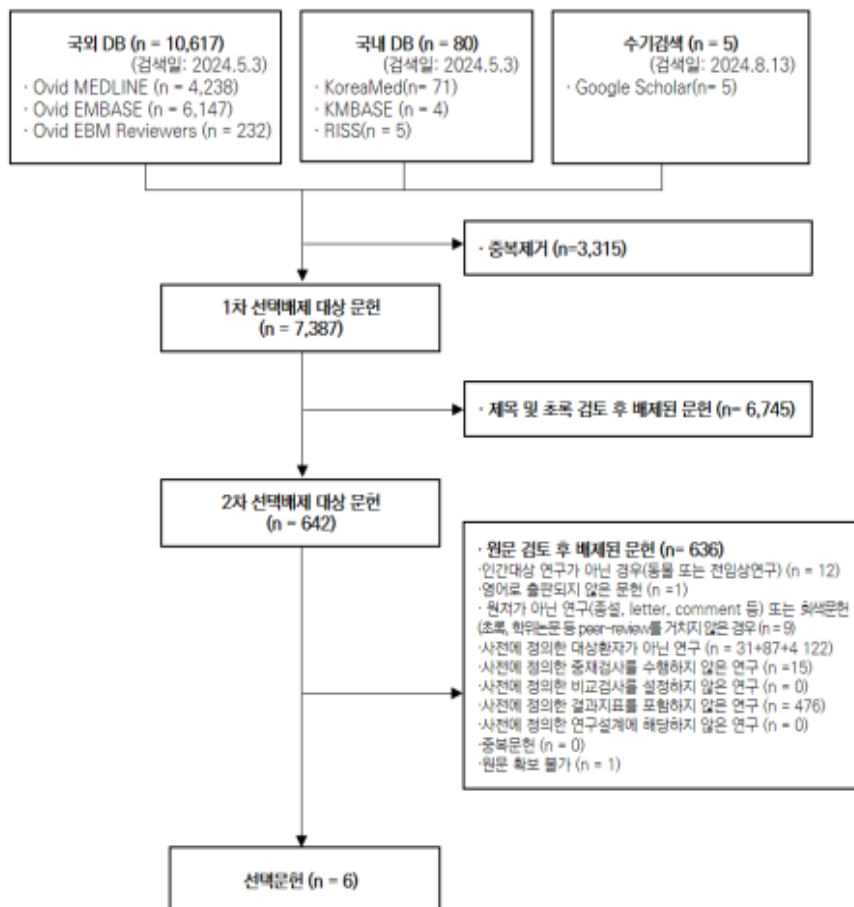


그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2 선택연구 특성

난소암 환자 대상 선택문헌은 총 6편으로, 이 중 동일대상자 내 비교결과를 제시한 연구는 3편이었다. 연구수행 국가는 한국 3편(Sa et al., 2022; Eoh et al., 2020; Lee et al., 2019), 크로아티아(Čerina et al 2024), 미국(Watson et al., 2021), 오스트리아(Bekos et al., 2021)에서 각 1편이 확인되었다. 대상환자는 대부분이 진행성, 재발성 상피성 난소암이었으며, 분자학적 아형의 분포는 문헌별로 상이하였다. 또한 모든 문헌에서 초기 병기(stage I/II) 난소암을 일부(1.4%~ 19.3%) 포함하고 있었다. 중재검사의 검체는 모두 종양조직이었다. 종양패널 종류는 문헌별로 상이하였고, 패널에 포함된 유전자 수는 최소 2개, 최대 382개의 다중 유전자를 포함하고 있었다. 비교검사는 혈액을 이용한 Sanger 염기서열분석이 확인되었다. 다만 1편(Bekos et al., 2021)의 문헌에서 생식세포(gBRCA) 검사를 위해 2007년~2015년까지는 Sanger 염기서열분석, 2015년 이후로는 다중유전자 패널검사를 수행하였다. 안전성은 총 1편에서 검사실패율을 보고하였다. 효과성은 총 6편에서 보고하였으며, 이 중 IDR은 3편, 약제선별(률)은 3편, 치료반응은 1편에서 보고하였다. 선택문헌의 특성은 <표 3.1>과 같다.

표 3.1 선택문헌 특성

| 연번 | 1저자 (연도) | 연구 유형 | 연구 국가 | 연구대상자 | | | | 중재검사 | | | 비교검사 (검체) | 결과지표 | |
|-----------------------|------------------|--------------|----------|-------|---------------------|--|-------|---|---------------------------|--------------|--|-------|-------|
| | | | | N | 암종 | molecular subgroup/ FIGO stage | 검체 | 패널종류 | 관심 표적유전자 (5종) | 표적치료제 | | 안전성 | 효과성 |
| 검사실패(미검출) 및 추가검출률(3편) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Sa (2022) | 비교연구 (후향) | 한국 | 652 | EOC | HGSC(476) LGSC(13) MC(24) EC(24) CCC(58) others(59) | tumor | <ul style="list-style-type: none"> customized NGS cancer panel(MiSeq) TruSight Tumor panel(170) Oncomine Comprehensive Assay cancer panel version 1 CancerSCAN version 3(381) OncoPanel AMC version 3(382) | PIK3CA BRCA1/2 PTEN | Olaparib(26) | (gBRCA) Sanger sequencing (blood) | - | 추가검출률 |
| 2 | Bekos (2021) | 비교연구 (후향) | 오스트리아 | 140 | EOC (HGSC 93.6%) | I-IV (III-IV 89.4%) | tumor | Oncomine BRCA Research Assay (2) | BRCA1/2 | - | (gBRCA) Sanger sequencing/ multigene panel testing (plasma) | 검사실패율 | 추가검출률 |
| 3 | Eoh (2020) | 비교연구 (후향) | 한국 | 98 | HGSC | I-IV | tumor | NGS-based multigene panel (170) | PIK3CA BRCA1/2 | | Sanger sequencing (blood) | - | 추가검출률 |
| 약제선별 및 치료반응(3편) | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Čerina (2022) | 증례연구 | 크로아티아 | 86 | EOC | HGSC(8) LGSC(69) CCC(1) others(8) | tumor | FoundationOneCDx | PIK3CA BRCA1/2 PTEN | PARPi | - | - | 약제선별 |

| 연번 | 1저자 (연도) | 연구 유형 | 연구 국가 | 연구대상자 | | | 중재검사 | | | | 결과지표 | | |
|----|------------------|----------|----------|-------|-----|---|-------|--|---------------------------|------------------------|--------------|-----|--------------|
| | | | | N | 암종 | molecular subgroup/ FIGO stage | 검체 | 패널종류 | 관심 표적유전자 (5종) | 표적치료제 | 비교검사 (검체) | 안전성 | 효과성 |
| 5 | Watson (2021) | 증례연구 | 미국 | 89 | OC | HGSC(36) LGSC(20) MC(3) EC(5) CCC(13) others(13) | tumor | Foundation Medicine tumor sequencing tests | PIK3CA BRCA1/2 PTEN | PARPi | - | - | 약제선별 |
| 6 | Lee (2019) | 증례연구 | 한국 | 84 | EOC | HGSC(55) CCC(10) EC(6) MC(2) LGSC(4) | tumor | TruSight Tumor gene panel (170) | PIK3CA BRCA1/2 PTEN | Olaparib(5) AKTi(1) | - | - | 약제선별 치료반응 |

(O)CCC, (ovarian) clear cell carcinoma; EC, endometrioid carcinoma; EOC, epithelial ovarian cancer; FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; HGSC: high-grade serous carcinoma; MC, mucinous carcinoma; SC serous carcinoma, UC, undifferentiated carcinoma

1.3 비뚤림위험 평가

난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 비뚤림위험 평가는 RoB 또는 RoBANS 2.0을 이용하여 평가할 예정이었으나, 관련 연구유형이 확인되지 않아 수행할 수 없었다.

2. 임상적 유용성 결과

2.1 안전성

NGS 기반 유전자 패널검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 검사실패(미검출)율, 조직재생검물에 대해 평가하였다.

2.1.1 검사 관련 부작용 및 이상반응

동 검사 관련 부작용 및 이상반응을 보고한 문헌은 없었다.

2.1.2 검사실패(미검출)율

검사실패(미검출)율을 보고한 문헌은 1편이었다. BRCA 돌연변이 검출에서 Sanger 염기서열분석(gBRCA) 대비 중재검사(tBRCA)의 실패율은 6.4%(3/47례)이었으며, 그 원인은 결과해석의 오류(1례)와 종양검체의 품질저하(2례)로 보고하였다.

표 3.2 검사실패율

| 연번 | 저자 (출판연도) | 표적유전자 돌연변이(n) (D+/D-) | 검사법 | 검출률(%) | 실패(미검출)율(%) |
|----|-----------------|--|--|-------------------|-----------------|
| 1 | Bekos (2021) | 140(47/93) - gBRCAp(47) - gBRCAv(8) - gBRCAwt(85) | Sanger sequencing /multigene panel testing (gBRCA1/2) | 33.6% (47/140) | - |
| | | | Oncomine BRCA Research Assay (tBRCA1/2) | 37.9% (53/140) | 6.4%* (3/47) |

-, not applicable; g, germline; p, pathogenic variant; t, tumor; v, variants of uncertain significant; wt, wildtype

2.1.3 조직재생검물

동 검사 실패로 인한 조직재생검물을 보고한 문헌은 없었다.

2.2 효과성

NGS 기반 유전자 패널검사의 효과성은 IDR, 유전자별 억제 선별(률) 및 치료반응에 대해 평가하였다.

2.2.1 추가검출률(IDR)

단일 유전자검사 대비 중재검사의 BRCA1/2 유전자 돌연변이 IDR은 비교연구 3편에서 보고하였다.

상피성 난소암 대상 2편(Sa et al., 2022; Bekos et al., 2021)에서 gBRCA 대비 sBRCA의 IDR은 각 25.90%, 4.29%로 확인되었다. HGSC 대상 1편(Eoh et al., 2020)에서는 gBRCA 대비 tBRCA IDR은 4.08%로 확인되었다.

표 3.3 추가검출률(IDR)

| 연번 | 저자 (출판연도) | 표적유전자 돌연변이(n) | 검사법 | 검출률, % | IDR, % |
|----|-----------------|---|--|--------------------|--------|
| 1 | Sa (2022) | 239(115/124) gBRCA(53) - sBRCA(115) pure sBRCA(62) | Sanger sequencing (gBRCA1/2) | 22.2% (53/239) | - |
| | | | NGS multigene test (sBRCA1/2) | 48.1% (115/239) | 25.9% |
| 2 | Bekos (2021) | 140(47/93) gBRCAp(47) gBRCAv(8) gBRCAwt(85) | Sanger sequencing /multigene panel testing (gBRCA1/2) | 33.6% (47/140) | - |
| | | | Oncomine BRCA Research Assay (tBRCA1/2) | 37.9% (53/140) | 4.29%* |
| 3 | Eoh (2020) | 98(24/74) gBRCA(17) - sBRCA(21) both BRCA(14) -BRCAwt(74) | Sanger sequencing (gBRCA1/2) | 17.3% (17/98) | - |
| | | | NGS multigene test (tBRCA1/2) | 21.4% (21/98) | 4.08% |

*gBRCA+ 기준 IDR이며, 전체 140명 기준 IDR은 6.43%(9/140)

-, not applicable; g, germline; p, pathogenic variant; s, somatic; t, tumor; wt, wildtype

2.2.2 억제선별 및 치료반응

표적유전자 변이 확인에 따른 억제 선별(률) 및 치료반응을 보고한 문헌은 4편이었다.

BRCA1/2 변이 확인에 따른 PARP 억제제 선별(매칭)률은 4편 중 1편(Sa et al., 2022)에서 gBRCA 또는 sBRCA1/2+ 대상 7%(8/115), Sanger 염기서열분석(gBRCA) 검사를 받은 환자를 대상으로 3.3%(8/239)로 확인되었다. 3편 중 1편(Čerina et al., 2022)에서 tBRCA1/2+에 따른 표적치료 매칭률은 PARP 억제제의 경우 치료 가능한 변이(actionable molecular alterations)를 하나 이상 가진 대상 19.2%(14/73), 전체 대상은 16%(14/86)이었으며, 허가된 적응증내 치료는 치료 가능한 변이를 하나 이상 가진 대상에서 56.2%(41/73)로 확인되었다. 2편 중 1편(Watson et al., 2021)에서 치료 가능한 변이가 하나 이상 발견된 환자 대상 표적치료 매칭률은 20.8%(11/53)이었고, tBRCA1+에 따른 PARP 억제제 매칭률은 5.7%(3/53), 그 외 PIK3CA, PTEN

등 변이 확인에 따른 라마마이신 표적단백질(mammalian target of rapamycin, mTOR) 억제제 또는 임상시험 매칭률은 15.1(8/53)%이었다. 치료반응은 부분반응(partial response, PR) 0%, 안정병변(stable disease, SD) 18.2%, 진행병변(progressive disease, PD) 36.4%, 단기치료로 평가 불가능 45.5%로 보고하였다. 나머지 1편(Lee et al., 2019)에서 표적치료 매칭률은 표적 치료가 가능한 대상 10.5%(6/57), 전체 대상 7.14%(6/84)로 확인되었다. BRCA1/2+인 5명은 PARP 억제제(Olaparib)로 치료를 받았으며, PIK3CA+ 1명은 임상시험에 등록되어 단백질 키나아제 B(protein kinase B, AKT) 억제제로 치료받았다. 치료반응은 유지요법으로 PARP 억제제 치료를 받은 환자는 5명 중 4명이었으며, 이 중 3명은 5개월 이상 재발이 없었고, 1명은 7개월 차 PD로 확인되었다. 나머지 1명은 4차 단일요법으로 PARP 억제제 치료를 받았고, 결과분석 시점까지 SD였으며 7개월간 치료를 지속하였다. AKT 억제제로 치료받은 1명은 결과분석 시점까지 SD였고, 2개월간 치료를 지속하였다.

표 3.4 약제선별 및 치료반응

| 연번 | 저자 (출판연도) | 분석대상자 (n) | 표적유전자 | 표적치료제 선별률, %(n) | 치료반응, %(n) | |
|----|------------------|--------------|-------------------|--|--|--|
| 1 | Sa (2022) | EOC (239) | BRCA1/2 | PARPi(Olaparib) sBRCA(8) gBRCA(18) | 7% (8/115¹⁾ 3.3% (8/239) | - |
| | | | | PARPi(14) | 19.2% (14/73²⁾ 16% (14/86) | |
| 2 | Čerina (2022) | EOC (86) | BRCA1/2 | on-label ³⁾ therapy(41) | 56.2% (41/73) 48% (41/86) | - |
| | | | | off-label ⁴⁾ (55) | 64% (55/86) | |
| | | | | | | |
| 3 | Watson (2021) | OC (89) | BRCA1 | PARPi(3) | 20.8% (11/53 ²⁾ | - PR: 0%(0/11) - SD: 18.2%(2/11) - PD: 36.4%(4/11) - n/a: 45.5%(5/11) |
| | | | PIK3CA, PTEN 등 | mTORi(temisiroli mus) 등(8) | 12.4% (11/89) | |
| 4 | Lee (2019) | EOC (84) | BRCA1/2 | PARPi(Olaparib) (5) | 10.5% (6/57²⁾ 7.14% (6/84) | • 유지요법 - 재발없음:50%(3/6) - PD: 16.7%(1/6) • 4차 단일요법 - SD: 16.7%(1/6) |
| | | | PIK3CA | AKTi(1) | | |

1) gBRCA 또는 sBRCA 변이를 가진 환자 대상
 2) 1개 이상 치료 가능한 분자 변이(actionable molecular alterations)를 가진 대상
 3) PARP inhibitors(olaparib, niraparib, rucaparib 등) 포함
 4) PARP inhibitors(talazoparib), PI3K/mTOR inhibitor, MEK inhibitor
 AKTi, protein kinase B inhibitor; EOC, epithelial ovarian cancer; mTORi, mammalian target of rapamycin; OC, ovarian cancer; PARPi, poly ADP-ribose polymerase; PD, progressive disease; SD, stable disease

3. 가이드라인 및 국내 현황 조사결과

3.1 가이드라인 조사

NCCN(2024) 가이드라인에서는 난소암에서 초기치료 및 재발 단계에서 포괄적인 종양 분자 검사를 권고하였다. 초기치료 단계에서 gBRCA 변이가 없는 경우에도 체세포 검사를 통해 sBRCA1/2, 이형접합성상실(loss of heterozygosity, LOH), HRD 상태를 포함한 분자 변이를 확인하여 임상적으로 입증된 치료의 활용 가능성을 최적화할 필요가 있다고 언급하였다. 재발 단계에서는 종양 특이적 또는 종양 비특이적 효과가 있는 표적 치료의 이점을 확인하기 위한 분자검사를 권고하며, 이전 검사에서 HER2 (IHC), BRCA1/2, HRD, MSI, TMB, mismatch repair (MMR), BRAF, FR α (FOLR1), RET, NTRK 항목이 포함되지 않은 경우 추가 검사할 것을 제안하였다(Armstrong et al., 2024).

NCCN(2024) 가이드라인의 주요 업데이트사항을 살펴보면, HRD와 관련하여 현재 임상에서 사용되는 HRD 검사는 HRD 대리지표(proxy measures)이며, 기능적 HRD를 예측하는데 정확도가 높지 않으나, gBRCA1/2 변이가 없는 환자에서 PARP 억제제의 유지요법 옵션을 제공하기 위해 HRD 상태를 확인하여 Bevacizumab을 포함한 1차치료 이후 완전 또는 부분 반응이 확인된 HRD 양성 종양에서는 Bevacizumab + Olaparib 유지요법을 권고하였다(Category 1). 전문가 패널은 상동재조합정상(homologous recombination proficient, HRP)은 전체 난소암의 약 절반을 차지하며 이 경우 PARP 억제제를 사용하더라도 생존 기간이 약 3개월(중앙값) 연장으로 보고된 바, 현재로서는 HRP 종양에서 PARP 억제제의 효과는 제한적이라고 판단하였다(Liu et al., 2024).

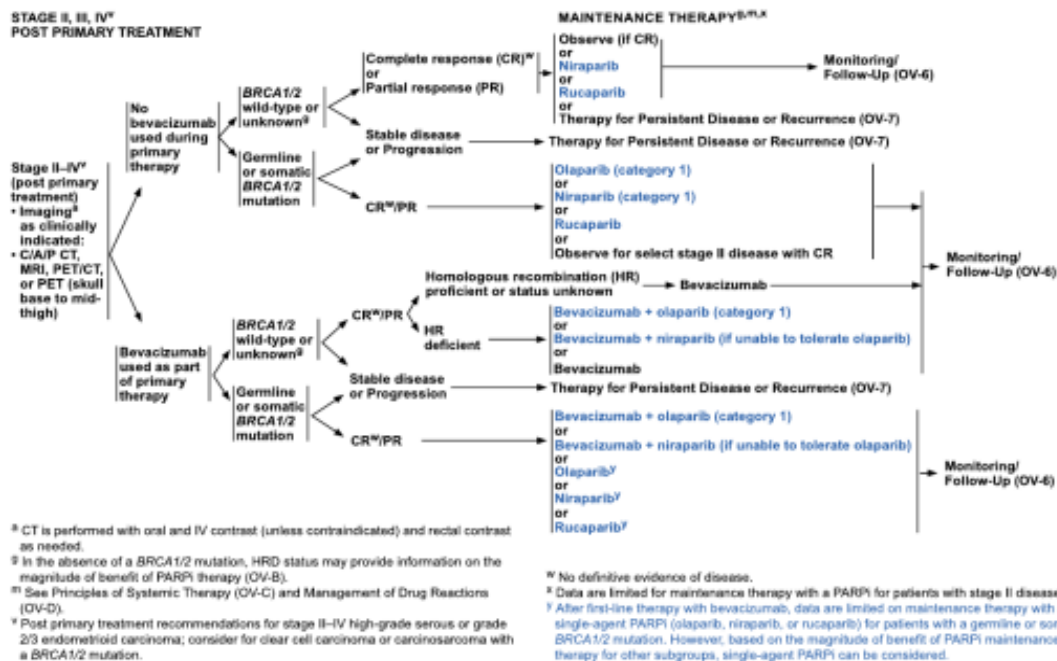


그림 3.2 난소암 stage II-IV 대상 1차 유지요법

(Liu et al., 2024)

ASCO(2022) Provisional Clinical Opinion에서는 전이성 또는 진행성 암 환자에서 특정 치료를 하거나 배제하는 바이오마커로 승인된 유전자 변이가 있는 경우, CLIA 기반 인정된 실험실에서 종양 유전자 염기서열분석을 수행해야 한다(권고강도: 중등도). 2개 이상의 바이오마커와 연결된 승인된 치료제가 있는 경우 다중 유전자 패널 기반 검사를 권고하였다(권고강도: 강함). TMB 증가, MMR 결함, NTRK 융합과 같이 특정 암의 발생 부위와 상관없이 승인(site-agnostic approvals)된 치료가 있는 경우, 모든 고형암에서 유전자 검사를 시행할 필요가 있으며, 이는 다중 유전자 기반 치료옵션이 부족하거나 없는 경우 추가적인 치료옵션을 판단하는데 도움을 줄 수 있다(Chakravarty et al., 2022).

ASCO(2022) 신속 권고사항 업데이트는 1차치료(백금 기반 화학요법)에 완전 또는 부분 반응이 있는 새롭게 진단된 3-4기 상피성 난소암에서 고등급 장액성 또는 자궁내막양 난소암은 1차 유지요법으로 PARP 억제제 치료를 권고하였다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함). BRCA1/2 변이를 가진 경우 치료옵션은 Olaparib, Niraparib, Rucaparib을 포함해야 하며, FDA 승인 CDx 검사를 통해 HRD+을 확인한 경우, Rucaparib, Niraparib이 치료옵션이 될 수 있다. non-BRCA1/2 또는 HRD-의 경우도 Rucaparib과 Niraparib 치료옵션이 될 수 있다. 재발성 난소암 대상 BRCA1/2 변이와 상관없이 백금 기반 화학요법에 반응을 보이고, PARP 억제제로 치료받지 않은 환자는 2차 이상 유지요법으로 PARP 억제제 단독치료를 권고하였다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함). 재발성 백금 민감성 난소암 대상 일상적인 치료로 PARP 억제제 단독사용을 권고하지 않고(근거수준: 중간, 권고강도: 중등도), BRCA 야생형(wildtype) 또는 백금 저항성 재발성 난소암 치료에 권고하지 않는다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함)(Tew et al., 2022).

ESMO Precision Medicine Working Group (2024)에서는 진행성 난소암 환자에서 검증된 분석법을 이용한 BRCA1/2 변이 및 HRD 검사 수행을 권고하였고, HRD+ 고등급 상피성 난소암 대상 종양 기반 NGS 검사 수행을 권고하였다. 또한 가족력이 있거나 검출 가능한 종양 BRCA1/2 변이가 확인되지 않는 경우 추가적인 임상 유전자검사 수행을 권고하였다. HGSC에서 HRD의 유병률이 약 50%인 점을 고려할 때, HRD 상태 확인은 1차 유지요법으로 PARP 억제제를 사용하는데 있어 임상적 유용성이 있다고 언급하였다(표 3.5)(Mosele et al, 2024).

ESMO Asia-Pacific Oncology Drug Development Consortium (2023)에서는 상피성 난소암으로 진단받은 여성은 임상적 특징 또는 가족력과 상관없이 BRCA1/2 및 기타 난소암 감수성(susceptibility) 유전자에 대한 생식세포 또는 체세포 유전자검사가 필수적이다. 또한 HGSC는 PARP 억제제 유지요법을 위해 체세포 HRD 검사가 필수적이다. PARP 억제제 반응을 예측하기 위해 단일 또는 non-BRCA 상동유전자복구(homologous recombination repair) 유전자 패널의 임상적 타당성을 확인할 만한 근거는 아직 충분하지 않으므로 전향적 연구 수행이 필요하다고 언급하였다. 다만 분자 스크리닝 프로그램이 구축된 임상연구센터의 관점에서, 유전자 변이에 따른 표적치료를 입증하는 임상시험에 난소암 환자를 참여시키는 것이 중요하다고 언급하였다. 또한 투명세포형, 자궁내막양, 또는 점액성 난소암으로 진단받은 경우 MMR 또는 TMB 검사가 필수적이다(Loong et al., 2023).

표 3.5 분자표적의 임상적 유용성에 따른 등급(ESCAT)

| gene/signature | alteration | estimated prevalence | ESCAT score* | Drug class matched |
|--------------------------------|----------------|----------------------|--------------|------------------------|
| Advanced Ovarian Cancer | | | | |
| BRCA1/2 | germline P/LPV | 15-17% | IA | PARP inhibitors |
| | somatic P/LPV | 5-7% | | |
| HRD | HRD | 50% HGSOc | IA | PARP inhibitors |

HGSOc, high-grade serous ovarian cancer; HRD, homologous recombination deficiency; PARP, poly ADP-ribose polymerase

*ESCAT evidence tier I, ready for routine use, IA: prospective, randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point; tier II, investigational; tier III&IV, hypothetical target; tier V, combination development; tier X, lack of evidence

3.2 국내 현황 조사

한국인 상피성 난소암 환자 298명을 대상으로 BRCA 변이율을 보고한 국내 연구에 따르면, gBRCA 변이율은 26.2%(78/298명)이었으며, gBRCA- 86명을 대상으로 sBRCA 변이율은 12.8%(11/86명)로 보고하였다(Paik et al., 2021). 한편 BRCA1/2 유전자 변이 확인을 위한 유전성 검사의 급여기준은 가족력 유무로 제한적으로 적용되며, 난소암의 경우 상피성 난소암으로 난관암과 원발성 복막암이 포함되나 조직학적으로 순수 점액성 난소암은 제외되고 있다(건강보험심사평가원, 2024). BRCA 변이 확인을 위한 기준검사는 단일 유전자검사(PCR, 염기서열분석)이 있으며, 혈액 및 종양 기반 NGS 유전자 패널검사를 이용하여 진단 가능하다. 난소암의 표적치료와 관련하여 '24년 10월부터 진행성 난소암/난관암/일차복막암 대상 1차치료 유지요법으로 Niraparib의 단독요법 투여대상이 기존 'BRCA 변이' 환자에서 'HRD 양성(BRCA 변이 또는 유전체 불안정성)'으로 확대 시행되었다(표 3.6). HRD 진단검사는 등재 비급여인 상동재조합결핍검사가 있으며, 일부 기관에서 제한적으로 실시되고 있다. 현재 일부 상업용 NGS 유전자 패널에서 HRD 상태 확인이 가능하며, 유사의료기술(Myriad MyChoice assay)과 유사한 성능으로 보고되고 있다(Roma et al., 2024).

표 3.6 난소암에서 표적치료제 및 유전자검사 국내 현황

| gene/signature | 표적치료제 | | 기준검사 | | NGS 기반 유전자 패널검사 (선별급여 80%) |
|-----------------------|----------------|------------------|------------------------|-------------|---|
| | 성분명/제품명 | 급여현황 | 검사명 | 급여현황 | |
| germline/somatic BRCA | Olaparib/ 린파자 | 급여 | PCR, 염기서열분석 | 급여 | 생식세포 및 체세포 변이 모두 확인 |
| 상동재조합결핍 (HRD) | Niraparib/ 제졸라 | 급여 ¹⁾ | 상동재조합결핍검사 [sequencing] | 비급여 (노598모) | 일부 고성능 상업용 패널에서 확인 가능 (예, OCA plus panel) |

HRD, homologous recombination deficiency; NGS, next generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction
 1) 1차 유지요법의 급여대상을 기존 'BRCA 변이' 환자에서 '상동재조합결핍(Homologous Recombination Deficiency, HRD) 양성(BRCA 변이 또는 유전체 불안정성)' 환자로 급여기준 확대 개정공고(시행일: '24.10.01)

IV

결과 요약 및 결론

1. 평가결과 요약

난소암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 문헌고찰 결과, 최종 선택연구는 6편(비교연구 3편, 증례연구 3편, 대상자 수 1,149명)이었다. 연구대상자는 대부분이 진행성, 재발성 상피성 난소암이었으며, 분자학적 아형의 분포는 문헌별로 상이하였다. 또한 모든 문헌에서 초기 병기(stage I/II) 난소암을 일부 포함하고 있었다. 중재검사의 검체는 모두 종양조직이었다. 종양패널 종류는 문헌별로 상이하였고, 패널에 포함된 유전자 수는 최소 2개, 최대 382개의 다중 유전자를 포함하고 있었다. 비교검사는 혈액을 이용한 Sanger 염기서열분석이 확인되었다. 다만 1편의 문헌에서 생식세포(gBRCA) 검사를 위해 2007년~2015년까지는 Sanger 염기서열분석, 2015년 이후로는 다중유전자 패널검사를 수행하였다.

또한 평가에 포함된 가이드라인은 4편이었으며, 국내 현황 조사결과 난소암에서 BRCA 유전자 및 HRD 관련 표적치료제와 기존검사의 급여현황을 확인하였다.

1.1 임상적 유용성 결과

동 검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 검사실패(미검출)율, 조직재생검물에 대해 평가하였다. 동 검사 관련 부작용 및 이상반응 및 조직재생검물을 보고한 문헌은 없었다. 검사실패(미검출)율은 비교연구 1편에서 보고하였고, BRCA 돌연변이 검출에서 Sanger 염기서열분석(gBRCA) 대비 중재검사(tBRCA)의 실패율은 6.4%(3/47례)였으며, 그 원인은 결과해석의 오류(1례)와 종양검체의 품질저하(2례)로 보고하였다.

효과는 표적유전자 돌연변이의 IDR, 유전자별 억제선별 및 치료반응에 대해 평가하였다. 난소암에서 단일 유전자검사 대비 중재검사의 BRCA1/2 유전자 돌연변이의 IDR은 비교연구 3편에서 보고하였다. 상피성 난소암 대상 2편에서 gBRCA 대비 sBRCA의 IDR은 각 25.9%, 4.29%로 확인되었고, HGSC 대상 1편에서는 gBRCA 대비 tBRCA IDR은 4.08%로 확인되었다. 표적유전자 변이 확인에 따른 억제 선별(률) 및 치료반응을 보고한 문헌은 4편이었다. BRCA1/2 변이 확인에 따른 PARP 억제제 선별(매칭)율은 4편 중 1편에서 gBRCA 또는 sBRCA1/2+ 대상 7%(8/115), Sanger 염기서열분석(gBRCA) 검사를 받은 환자를 대상으로 3.3%(8/239)로 확인되었다. 3편 중 1편에서 tBRCA1/2+에 따른 표적치료 매칭률은 PARP 억제제의 경우 치료 가능한(actionable molecular alterations) 변이를 하나 이상 가진 대상 19.2%(14/73), 전체 대상은 16%(14/86)이었으며, 허가된 적응증내(on-label) 치료는 치료 가능한 변이를 하나 이상 가진 대상에서 56.2%(41/73)로 확인되었다. 2편 중 1편에서 치료 가능한 변이가 하나 이상 발견된 환자 대상 표적치료 매칭률은 20.8%(11/53), tBRCA1+에 따른 PARP 억제제 매칭률은 5.7%(3/53), 그 외 PIK3CA, PTEN 등 변이 확인에 따른 mTOR 억제제 또는 임상시험 매칭률은

15.1(8/53)%이었다. 치료반응은 PR 0%, SD 18.2%, PD 36.4%, 단기치료로 평가 불가능 45.5%로 보고하였다. 나머지 1편에서 표적치료 매칭률은 표적 치료가 가능한 대상 10.5%(6/57), 전체 대상 7.14%(6/84)로 확인되었다. BRCA1/2+인 5명은 PARP 억제제(Olaparib)로 치료를 받았으며, PIK3CA+ 1명은 임상시험에 등록되어 AKT 억제제로 치료받았다. 치료반응은 유지요법으로 PARP 억제제 치료 환자는 5명 중 4명이었으며, 이 중 3명은 5개월 이상 재발이 없었고, 1명은 7개월 차 PD로 확인되었다. 나머지 1명은 4차 단일요법으로 PARP 억제제 치료를 받았고, 결과분석 시점까지 SD였으며 7개월간 치료를 지속하였다. AKT 억제제로 치료받은 1명은 결과분석 시점까지 SD였으며 2개월간 치료를 지속하였다.

1.2 가이드라인 및 국내 현황 조사결과

NCCN (2024) 가이드라인 검토 결과, 난소암에서 초기치료 시 gBRCA 변이가 없는 경우에도 체세포 검사를 통해 sBRCA1/2, LOH, HRD 상태를 포함한 분자 변이를 확인할 필요가 있으며, 재발 단계에서 표적치료의 가능성을 확인하기 위해 분자 검사를 권고하였다. 또한 ESMO (2024) 가이드라인에 따르면, HGSC에서 HRD 추정 유병률이 약 50%인 점을 고려할 때, HRD 상태 확인은 진행성 난소암에서 1차 유지요법으로 PARP 억제제를 사용하는데 있어 임상적 유용성이 있다고 언급하였다. HRD와 관련하여 현재 임상에서 사용되는 HRD 검사는 기능적 HRD를 예측하는데 정확도가 높지 않으나, gBRCA1/2 변이가 없는 환자에서 PARP 억제제의 유지요법을 선별하기 위해 HRD 상태를 확인하여 Bevacizumab을 포함한 1차치료 이후 완전 또는 부분 반응이 확인된 HRD+ 종양에서는 Bevacizumab + Olaparib 유지요법을 권고하였다. 국내 현황 조사결과, 최근 진행성 난소암/난관암/일차복막암 대상 유지요법으로 Niraparib의 단독요법 투여대상이 기존 'BRCA 변이' 환자에서 'HRD 양성(BRCA 변이 또는 유전체 불안정성)'으로 확대 시행되었다.

2. 결론 및 제언

의료기술재평가 소위원회는 현재의 문헌적 근거와 국내 임상상황 등을 종합적으로 고려하여 다음과 같이 제언하였다.

NGS 기반 유전자 패널검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 조직재생검물이 선택연구에서 보고된 바 없고, 실패(미검출)율 6.4%(3/47례)는 종양검체의 품질저하 및 결과해석에서 발생한 오류로 이는 임상적으로 수용 가능하다는 의견이었다. 또한 동 검사는 체외진단 검사로서 종양 및 혈액 채취과정 이외 인체에 직접적인 위해를 가하지 않고, 검체채취는 기존의 생검과 유사한 정도의 안전성이 있을 것으로 판단하였다. 실제 임상에서도 품질관리(quality control)가 되지 않은 검체는 동 검사에 부적합한 것으로 간주하고 검사에서 제외하고 있으므로 종양내 이질성(종양순도) 및 선행치료 여부를 충분히 고려하고 검체를 채취할 시 안전한 기술로 판단하였다.

효과성은 치료 가능한 표적유전자(BRCA) 돌연변이 검출에 있어 동 검사의 추가검출률은 4.1~25.9%로 기존 단일 유전자검사 대비 유사하거나 높은 수준으로 추가적 이득이 확인되며, 유전자별 표적치료제 선별에 있어 치료 가능한 표적 변이 대상자 또는 전체 대상자의 20% 내외로 표적치료를 매칭하여 일부

개선된 치료반응을 보고하고 있는 점에서 동 검사는 임상적 유용성이 있다는 의견이었다. 그러나 선택연구가 동일집단 내 비교 결과를 제시하거나 증례연구로 근거의 수준이 높지 않은 점을 고려했을 때, 소위원회는 진행성 난소암 환자에서 NGS 유전자 패널검사 이후 해당 유전자 변이를 표적으로 하는 항암제의 효과성에 대한 문헌적 근거가 아직은 충분하지 않다고 판단하였다.

가이드라인 및 국내 현황 조사결과와 관련하여 현재 공신력 있는 가이드라인에서 진행성 난소암 대상 PARP 억제제 선별을 위해 BRCA1/2, 상동재조합결핍(HRD), 이형접합성상실(LOH) 상태 등을 포함한 포괄적인 종양기반 NGS 검사를 시행할 것을 권고하고 있으며, 전체 난소암 중 HRD 유병률이 약 50%인 점, 최근 진행성 난소암/난관암/일차복막암 대상 1차치료 유지요법으로 Niraparib 단독요법 투여대상이 'BRCA 변이'에서 'HRD 양성'으로 적응증이 확대 시행된 점 등을 종합적으로 고려했을 때, 진행성 난소암/난관암/일차복막암에서 동 검사는 BRCA1/2 돌연변이 및 HRD 상태를 확인하고 PARP 억제제 선별 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 유용하다고 판단하였다. 다만 현재 일부 상업용 NGS 유전자 패널에서 HRD 상태 확인이 가능하며, 성능은 유사의료기술(Myriad MyChoice assay)과 유사한 수준이나, HRD 점수를 계산하는 방법이 표준화되어 있지 않아 HRD 결과를 일반화하기 위해서는 국내 실정에 맞는 표준화 방안이 필요하다고 제언하였다.

2024년 제11차 의료기술재평가위원회(2024. 11. 8.)는 'NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(난소암)'에 대해 공동 소위원회에서 제시한 결론 및 분과위원회 의견을 검토하여 원안대로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원. 영양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항과 심사지침. 2024년 7월판.
2. 건강보험심사평가원 영양기관업무포털. Available from: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
3. 국가암정보센터 홈페이지. Available from: <https://www.cancer.go.kr/>
4. 대한진단검사의학회편. 진단검사의학 제6판. 2021.
5. 미국 국립보건원 홈페이지. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>
6. 식품의약품안전처 의료가기전자민원시스템. Available from: <https://emedi.mfds.go.kr/search/data/MNU20237>
7. 식품의약품안전처. NGS(Next generation sequencing) 기반 유전자 검사의 이해. 2022.
8. 식품의약품안전처. 차세대염기서열분석(Next generation sequencing) 임상검사실 인증 검사분야별 가이드라인-체세포(Somatic)[민원인 안내서]. 2022.
9. Foster KI, Shaw KRM, Jin J, Westin SN, Yap TA, Glassman DM, et al. Clinical implications of tumor-based next-generation sequencing in high-grade epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2023;129(11):1672-80.
10. Gagan J, Van Allen EM. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Med*. 2015;7(1):80.
11. Goldman L, Cooney KA. *Goldman-Cecil Medicine*. 27th edition. 2023.
12. Kang S, Yu YL, Cho SY, Park SY. Prevalence of pathogenic variants in actionable genes in advanced ovarian cancer: a next-generation sequencing analysis of a nationwide registry study. *Eur J Cancer*. 2020;141:185-92.
13. Kim J, Park EY, Kim O, Schilder JM, Coffey DM, Cho C-H, Bast RC. Cell origins of high-grade serous ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2018;10(11):433.
14. Kim J, Park W-Y, Kim NKD, Jang SJ, Chun S-M, Sung C-O, et al. Good laboratory standards for clinical next-generation sequencing cancer panel tests. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(3):191-204.
15. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*. 2010;177(3):1053-64.
16. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Linderman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A joint consensus recommendation of the association for molecular pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diag*. 2017;19:4-23.
17. Liu J, Berchuck A, Backes FJ, Cohen J, Crisham R, Leath CA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(8):512-9.
18. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Long DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 21th edition. 2022.
19. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-505.

20. Morton C, Sarker D, Ross P. Next-generation sequencing and molecular therapy. *Clin Med (Lond)*. 2024;23(1):65-9.
21. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Takabe K, Okuda S, et al. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer Sci*. 2018;110(1):6-15.
22. Paik ES, Heo EJ, Choi CH, Kim JH, Kim JW, Kim YM, et al. Prevalence and clinical characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer Sci*. 2021;112(12):5055-7.
23. Pei XM, Yeung MHY, Wong ANN, Tsang HF, Yu ACS, Yim AKY, et al. Targeted sequencing approach and its clinical applications for the molecular diagnosis of human diseases. *Cells*. 2023;12(3):493.
24. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
25. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisnel DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-small cell lung cancer, Version 4. 2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(4):249-74.
26. Roma C, Abate RE, Sacco A, Califano D, Arenare L, Bergantino F, et al. Harmonization of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer: Results from the MITO16A/MaNGO-OV2 trial. *Eur J Cancer*. 2024;206:114127.
27. Ross JS, Ali SM, Wang K, Palmer G, Yelensky R, Lipson D, et al. Comprehensive genomic profiling of epithelial ovarian cancer by next generation sequencing-based diagnostic assay reveals new routes to targeted therapies. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):554-9.
28. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2008;26(10):1135-45.
29. Sohn J. Next generation sequencing and anti-cancer therapy. *Journal of the Korean Medical Association*. 2019;62(2):119-29.
30. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the ovary and peritoneum. *Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. France IARC Press. 2003:113-203.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암, 유방암, 대장암, 난소암)의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1. 2024년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 3월 8일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성안 심의

1.2. 2024년 제11차 의료기술재평가위원회

1.2.1. 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 10월 25일 ~ 2024년 10월 31일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2. 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 11월 8일
- 회의내용: 결론검토 및 최종심의

2. 소위원회

NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암, 유방암, 대장암, 난소암)의 공동 소위원회는 내외부 추천을 통해 구성된 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 혈액종양내과 3인, 호흡기내과 1인, 외과(유방) 1인, 소화기내과 1인, 산부인과 1인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 근거기반의학과 1인, 총 10인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 4월 23일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2024년 6월 18일
- 회의내용: 문헌선택 등 논의

2.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2024년 8월 20일
- 회의내용: 선택문헌 결과 및 결론 논의

2.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2024년 10월 24일
- 회의내용: 가이드라인 및 국내 현황 결과 및 결론 논의

3. 문헌검색현황

3.1. 국외 데이터베이스

3.1.1. Ovid MEDLINE® 1946 to 현재까지

(검색일: 2024. 5. 3.)

| 구분 | 연번 | 검색어 | 검색결과(건) |
|-------------|----|--|-----------|
| 대상자 | 1 | exp Lung Neoplasms/ OR Lung Neoplasms.mp. | 284,975 |
| | 2 | (lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp. | 281,200 |
| | 3 | OR/1-2 | 385,518 |
| | 4 | exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp. | 246,452 |
| | 5 | (Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp. | 121,923 |
| | 6 | OR/4-5 | 286,915 |
| | 7 | exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp. | 355,010 |
| | 8 | ((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp. | 437,982 |
| | 9 | OR/7-8 | 503,788 |
| | 10 | exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp. | 98,545 |
| | 11 | ((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp. | 118,545 |
| | 12 | OR/10-11 | 144,546 |
| 대상자 종합 | 13 | 3 OR 6 OR 9 OR 12 | 1,231,600 |
| 중재 | 14 | exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp. | 54,559 |
| | 15 | (next generation sequencing OR NGS).mp. | 67,320 |
| | 16 | (target* adj2 sequencing).mp. | 14,147 |
| | 17 | (multipl* gene* adj3 test*).mp. | 272 |
| | 18 | 14 OR 15 OR 16 OR 17 | 108,172 |
| | 19 | (panel or profil*).mp. | 1344,960 |
| | 20 | 18 AND 19 | 29,757 |
| 대상자 전체 & 중재 | 21 | 13 AND 20 | 4,271 |
| 동물연구제외 | 22 | exp animal/ NOT exp human/ | 5,217,236 |
| | 23 | 21 NOT 22 | 4,238 |
| 최종 MEDLINE | | | 4,238 |

3.1.2. Embase (1974 to 2024 May 01)

(검색일: 2024. 5. 3.)

| 구분 | 연번 | 검색어 | 검색결과(건) |
|-------------|----|--|-----------|
| 대상자 | 1 | exp Lung Neoplasms/ OR Lung Neoplasms.mp. | 510,508 |
| | 2 | (lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp. | 537,480 |
| | 3 | OR/1-2 | 612,915 |
| | 4 | exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp. | 479,110 |
| | 5 | (Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp. | 232,185 |
| | 6 | OR/4-5 | 506,804 |
| | 7 | exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp. | 680,575 |
| | 8 | ((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp. | 773,471 |
| | 9 | OR/7-8 | 783,349 |
| | 10 | exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp. | 189,699 |
| | 11 | ((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp. | 219,688 |
| | 12 | OR/10-11 | 233,140 |
| 대상자 종합 | 13 | 3 OR 6 OR 9 OR 12 | 1,872,182 |
| 중재 | 14 | exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp. | 143,346 |
| | 15 | (next generation sequencing OR NGS).mp. | 124,165 |
| | 16 | (target* adj3 sequencing).mp. | 26,242 |
| | 17 | (multipl* gene* adj3 test*).mp. | 454 |
| | 18 | 14 OR 15 OR 16 OR 17 | 232,880 |
| | 19 | (panel or profil*).mp. | 1805,376 |
| | 20 | 18 AND 19 | 60,966 |
| 대상자 전체 & 중재 | 21 | 13 AND 20 | 13,095 |
| 제한 | 22 | exp animal/ NOT exp human/ | 5,249,652 |
| | 23 | 20 NOT 21 | 12,930 |
| | 24 | conference.pt. | 5,901,814 |
| 합계 | 25 | 23 NOT 24 | 6,147 |
| 최종 EMBASE | | | 6,147 |

3.1.3. EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (March, 2024)

(검색일: 2024. 5. 3.)

| 구분 | 연번 | 검색어 | 검색결과(건) |
|-------------|----|--|---------|
| 폐암 | 1 | exp Lung Neoplasms/ OR Lung Neoplasms.mp. | 12,092 |
| | 2 | (lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp. | 27,177 |
| | 3 | OR/1-2 | 28,897 |
| 대장암 | 4 | exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp. | 12,847 |
| | 5 | (Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp. | 9,347 |
| | 6 | OR/4-5 | 18,230 |
| 대상자 | 7 | exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp. | 20,632 |
| | 8 | ((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp. | 45,155 |
| | 9 | OR/7-8 | 46,477 |
| 난소암 | 10 | exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp. | 3,443 |
| | 11 | ((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp. | 9,197 |
| | 12 | OR/10-11 | 9,466 |
| 대상자 종합 | 13 | 3 OR 6 OR 9 OR 12 | 98,180 |
| 증재 | 14 | exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp. | 236 |
| | 15 | (next generation sequencing OR NGS).mp. | 1,880 |
| | 16 | (target* adj2 sequencing).mp. | 395 |
| | 17 | (multipl* gene* adj3 test*).mp. | 10 |
| | 18 | 14 OR 15 OR 16 OR 17 | 2,269 |
| | 19 | (panel or profil*).mp. | 112,320 |
| | 20 | 18 AND 19 | 792 |
| 대상자 전체 & 증재 | 21 | 13 AND 20 | 232 |
| 동물연구제외 | 22 | exp animal/ NOT exp human/ | 3,665 |
| | 23 | 21 NOT 22 | 232 |
| 최종 Cochrane | | | 232 |

3.2. 국내 데이터베이스

(검색일: 2024. 5. 3.)

| 데이터베이스 | 연번 | 검색어 | 검색결과(건) | 비고 |
|-----------------------|----|--|---------|--------------------|
| KoreaMed | 1 | ("Lung cancer"[ALL] AND "next-generation sequencing"[ALL]) | 22 | Advanced search |
| | 2 | ("Colorectal cancer"[ALL] AND "next-generation sequencing"[ALL]) | 17 | |
| | 3 | ("Breast cancer"[ALL] AND "next-generation sequencing"[ALL]) | 18 | |
| | 4 | ("Ovarian cancer"[ALL] AND "next-generation sequencing"[ALL]) | 14 | |
| | 소계 | | 71 | |
| 한국의학논문데이터베이스 (KMbase) | 1 | (폐암 total) AND (차세대염기서열분석 total) | 3 | 고급검색, 국내발표 논문 전체 |
| | 2 | (대장암 total) AND (차세대염기서열분석 total) | 0 | |
| | 3 | (유방암 total) AND (차세대염기서열분석 total) | 0 | |
| | 4 | (난소암 total) AND (차세대염기서열분석 total) | 1 | |
| | 소계 | | 4 | |
| 한국교육학술정보원 (RISS) | 1 | 폐암 <AND> 차세대염기서열분석 | 2 | 상세검색 국내학술 논문 전체 |
| | 2 | 대장암 <AND> 차세대염기서열분석 | 1 | |
| | 3 | 유방암 <AND> 차세대염기서열분석 | 1 | |
| | 4 | 난소암 <AND> 차세대염기서열분석 | 1 | |
| | 소계 | | 5 | |

4. 가이드라인 검색현황

(검색일: 2024. 10. 14.)

| 검색원 | 웹사이트 | 검색어 | 검색결과 (관련건수/전체) | 가이드라인 목록 |
|-------------|---|---|-------------------|---|
| GIN | https://g-i-n.net/international-guidelines-library | “ovarian cancer” | 2/23 | <ul style="list-style-type: none"> Germline and somatic tumor testing in epithelial ovarian cancer: ASCO guideline (2020) <ul style="list-style-type: none"> PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: Rapid recommendation update (2022) |
| | | “next generation sequencing” | 0/0 | - |
| | | “multigene profiling” | 0/1 | - |
| | | “ovarian cancer” AND “next generation sequencing” | 0/0 | - |
| NICE | https://www.nice.org.uk/guidance | “ovarian cancer” AND “next generation sequencing” | 0/1 | - |
| | | “next generation sequencing” | 0/14 | - |
| NCCN | https://www.nccn.org/guidelines/category_1 | “ovarian cancer” | 1/47 | <ul style="list-style-type: none"> Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. NCCN Guideline Version 3. 2024 |
| 임상진료지침 정보센터 | https://www.guideline.or.kr/ | “난소암” OR “차세대염기서열” | 0/1 | - |
| 수기검색 | | | | |
| ASCO | https://society.asco.org/practice-patients/guidelines/gynecologic-cancer | “ovarian cancer” | 1/8 | <ul style="list-style-type: none"> PARP inhibitors in the management of ovarian cancer: Rapid recommendation update (2022) |
| ESMO | https://www.esmo.org/guidelines | “next-generation sequencing” OR “NGS” | 2/1,565 | <ul style="list-style-type: none"> Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO precision medicine working group (2024) Recommendations for the use of next-generation sequencing in patients with metastatic cancer in the Asia-Pacific region: a report from the APODDC working group (2023) |

5. 최종 선택연구

5.1. 문헌고찰 선택연구

| 연번 | 서지정보 |
|----|---|
| 1 | Čerina D, Matković V, Katić K, Lovasić IB, Šeparović R, Canjko I, et al. Comprehensive genomic profiling in the management of ovarian cancer-national results from Croatia.J Pers Med. 2022;12(7):1176. |
| 2 | Sa JK, Kim J, Kang S, Kim SW, Song T, Shim S-H, et al. Somatic genomic landscape of east asian epithelial ovarian carcinoma and its clinical implications from prospective clinical sequencing: A Korean gynecologic oncology group study (KGOG 3047). Int J Cancer. 2022;151(7):1086-97. |
| 3 | Bekos C, Grimm C, Kranawetter M, Polterauer S, Oberndorfer F, Tan Y, et al. Reliability of tumor testing compared to germline testing for detecting BRCA1 and BRCA2 mutations in patients with epithelial ovarian cancer. J Pers Med. 2021;11(7):593. |
| 4 | Watson CH, Broadwater G, Wong J, Spinosa D, de Oca MKM, et al. Results and clinical utilization of foundation medicine molecular tumor profiling in uterine and ovarian cancer. Target Oncol. 2021;16(1):109-18. |
| 5 | Eoh KJ, Kim HM, Lee J-Y, Kim S, Kim SW, Kim YT, et al. Mutation landscape of germline and somatic BRCA1/2 in patients with high-grade serous ovarian cancer. BMC Cancer. 2020;20(1):204. |
| 6 | Lee YJ, Kim D, Kim HS, Na K, Lee JY, Nam EJ, et al. Integrating a next generation sequencing panel into clinical practice in ovarian cancer. Yonsei Med J. 2019;60(10):914-23. |

5.2. 가이드라인

| 연번 | 서지정보 |
|----|---|
| 1 | Armstrong DK, Alvarez RD, Backes FJ, Barroilhet LB, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Natl Compr Canc Netw. 2024. |
| 2 | Mosele MF, Westphalen CB, Stenzinger A, Barlesi F, Bayle A, Bièche I, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2024;35(7):588-606. |
| 3 | Loong HH, Shimizu T, Prawira A, Tan AC, Tran B, Day D, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing in patients with metastatic cancer in the Asia-Pacific region: a report from the APODDC working group. ESMO Open. 2023;8(4):101586. |
| 4 | Tew PW, Lacchetti C, Kohn EC, PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer Guideline Expert Panel. Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibitors in the management of ovarian cancer: ASCO guideline rapid recommendation update. 2022;40(33):3878-81. |

발행일 2025. 3. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-7337-027-4