

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-19 (2024. 11.)



의료기술재평가보고서 2025

# 차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사-고형암(유방암)

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-19 (2025. 3.)

# 차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사-고형암(유방암)

## 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-24-019)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 .....	l
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
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) .....	23
1.5 체계적 문헌고찰 및 일차문헌 현황 .....	25
1.6 기존 의료기술평가 .....	25
2. 평가목적 .....	26
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>27</b>
1. 문헌고찰 .....	27
1.1 개요 .....	27
1.2 핵심질문 .....	27
1.3 문헌검색 .....	29
1.4 문헌선정 .....	31
1.5 비뚤림위험 평가 .....	32
1.6 자료추출 .....	32
1.7 자료정리 .....	32
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>33</b>
1. 문헌선정 결과 .....	33
1.1 문헌선정 개요 .....	33
1.2 선택연구 특성 .....	34
2. 임상적 유용성 결과 .....	37
2.1 안전성 .....	37
2.2 효과성 .....	38
3. 가이드라인 및 국내 현황 조사결과 .....	40
3.1 가이드라인 조사 .....	40
3.2 국내 현황 조사 .....	44
<b>IV. 결과요약 및 결론 .....</b>	<b>46</b>
1. 평가결과 요약 .....	46
1.1 임상적 유용성 결과 .....	46

1.2 가이드라인 및 국내 현황 조사결과 .....	47
2. 결론 및 제언 .....	47

**V. 참고문헌 .....** 49

**VI. 부록 .....** 51

1. 의료기술재평가위원회 .....	51
2. 소위원회 .....	52
3. 문헌검색현황 .....	53
4. 가이드라인 검색현황 .....	57
5. 최종 선택연구 .....	58

## 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 요양 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	22
표 1.14 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 국외교과서 및 임상진료지침	24
표 2.1 PICOST-SD 세부내용	27
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	30
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	30
표 2.4 가이드라인 및 국내 현황 데이터베이스	31
표 2.5 선정기준 및 배제기준	32
표 3.1 선택문헌 특성	35
표 3.2 검사실패율	37
표 3.3 추가 검출률(IDR)	38
표 3.4 약제선별 및 치료반응	39
표 3.5 분자표적의 임상적 유용성에 따른 등급(ESCAT)	41
표 3.6 재발성 절제 불가능 또는 4기(M1) 유방암에서 표적치료 관련 바이오마커	41
표 3.7 4기(M1) 유방암 대상 최신 바이오마커 기반 잠재적 표적치료	42
표 3.8 이전 내분비 치료에 따른 전이성 유방암 치료 옵션	43
표 3.9 유방암에서 표적치료제 및 유전자검사 국내 현황 조사결과	45

## 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 1.4 유방암의 분자아형(gene expression) .....	19
그림 3.1 문헌선정흐름도 .....	33

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

## 평가방법

유방암 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, 소화기내

과 1인, 산부인과 1인, 근거기반의학 1인, 총 10인으로 구성하였다.

본 평가의 대상자는 유방암 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, 조직재생검률 지표로 설정하였고, 효과성은 추가검출률(incremental detection rate, IDR), 유전자별 억제선별, 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 활용하여 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 ‘breast 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

유방암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 문헌고찰 결과, 최종 선택연구는 9편(비교연구 3편, 증례연구 5편, 증례보고 1편, 대상자 수 1,044명)이었다. 연구대상자는 대부분 진행성, 전이성, 재발성 유방암이었으나 유관상피내암 등의 암종이 일부 문헌에 포함되어 있었고, 분자학적 아형의 분포는 문헌별로 상이하였다. 중재검사의 검체는 종양조직 8편, 종양조직/혈액이 1편이었다. 종양 패널 종류는 문헌별로 상이하였고, 패널에 포함된 유전자 수는 보고하지 않은 2편을 제외하고 최소 23개, 최대 548개의 다중 유전자를 포함하고 있었다. 비교검사는 종양 또는 혈액을 이용한 Sanger 염기서열분석, 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)이 확인되었다.

또한 평가에 포함된 가이드라인은 6편이었으며, 국내 현황 조사결과 유방암 관련 유전자 4종에 대한 표적치료제와 기존검사의 급여현황을 확인하였다.

## 임상적 유용성 결과

NGS 기반 유전자 패널검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 검사실패(미검출)율, 조직재생 검률에 대해 평가하였다. 동 검사 관련 부작용 및 이상반응, 조직재생검률을 보고한 문헌은 없었다. 검사실패(미검출)율은 비교연구 1편에서 보고하였고, BRCA 돌연변이 검출에서 Sanger 염기서열분석(germline BRCA, gBRCA) 대비 중재검사(tumor BRCA, tBRCA)의 실패율은 5.7%(2/35례)로 보고하였으며, 그 원인은 결과해석의 오류인 것으로 보고하였다.

효과성은 표적유전자 돌연변이의 IDR, 유전자별 억제선별 및 치료반응에 대해 평가하였다. 유방암에서 기존 단일 유전자검사 대비 중재검사의 표적유전자 돌연변이의 IDR은 비교연구 3편에서 보고하였다. PIK3CA 유전자 변이 관련 IDR은 2편에서 보고하였고, 이 중 1편은 HR+/HER2- 유방암 대상 RT-PCR 대비 중재검사의 IDR은 46.2%로 보고하였다. 나머지 1편에서는 Sanger 염기서열분석을 두 차례 시행하였으며 1차 시행 대비 중재검사의 IDR 10.9%, 2차 시행 대비 중재검사의 IDR 5.5%로 보고하였고, Sanger 염기서열분석 1차 시행 시 미검출된 3건의 경우 변이 호발 부위(hotspots)의 엑손(exon) 9와 20의 낮은(10% 미만) 변이율이 원인이었다. BRCA 유전자 변이 관련 1편에서 유방암(77명) 대상 Sanger 염기서열분석(gBRCA) 대비 중재검사(tBRCA)의 IDR은 -5.71%로 보고하였다. 유전자 돌연변이에 따른 억제선별 및 치료반응을 보고한 문헌은 총 6편(증례연구 5편, 증례보고 1편)에서 확인되었다. 침습성 유방암 대상 1편은 BRCA 변이 4명, PIK3CA 변이 9명이 확인되어 억제선별은 7.2%(13/180명)이었으며, 이 중 임상시험 등록이나 응급상황의 임상시험용의약품 사용을 통한 표적치료 매칭은 5.6%(10/180명)였다. 다만 PIK3CA 변이 환자 중 33%(3/9명)는 동반진단검사를 추가적으로 시행하고 표적치료를 받았다. 진행성 유방암 대상은 3편에서 보고되었다. 3편 중 1편에서 유전자 변이 확인에 따른 임상시험 매칭은 14.3%(5/35명)이었으며, 이 중 BRCA2 등 변이 확인에 따른 임상시험 매칭은 8.5%(3/35명), 이후 임상시험에 매칭된 환자의 40%(2/5명)가 약물중재 후 다른 치료를 받지 않았다. 다른 1편에서 BRCA, PIK3CA 변이 확인 후 표적치료 매칭은 표적치료 가능한 변이 환자 대상 6.2%(5/81명)였고, 전체 대상 3.9%(5/127명)로 확인되었다. 나머지 1편에서는 PIK3CA/PTEN 등의 변이 확인에 따른 표적치료 매칭은 14.6%(7/48명)였다. 전이성 유방암 대상은 2편에서 보고되었다. 2편 중 1편에서는 PIK3CA 변이 확인에 따른 PI3K 억제제 병용, PI3K 억제제 단독, AKT 억제제 등으로 중재하는 임상시험 매칭은 표적치료가 가능한 변이 환자 대상 13.8%(28/203명), 전체 대상 6.4%(28/440명)로 확인되었다. 약물 최적반응(best response)은 부분반응(partial response) 14.3%, 안정병변(stable disease) 35.7%, 질병진행(progressive disease) 32.1%였고, 17.9%는 추적에 실패하였다. 재발성/전이성 유방암 대상 1편은 악성 흉막삼출을 동반한 재발 및 전이성 유방암(1명)에서 BRCA2 변이가 확인되었고 Olaparib 표적치료로 매칭되었으며, 치료 후 흉막삼출과 뼈/간 전이가 개선되었음을 보고하였다.

## 가이드라인 및 국내 현황 조사결과

유럽종양학회(European Society for Medical Oncology) (2024) 가이드라인 검토 결과, 진행성 유방암에서 종양 기반 NGS 검사는 생식세포 BRCA1/2 검사를 대체할 수 있으며, 표적치료가 가능한 유전자 변이율은 PIK3CA 30~40%, ESR1 30~40%, BRCA1/2 3~4%, PTEN 7%, AKT1 5%로 보고하였다. 또한 NCCN (2024) 가이드라인에 따르면, HR+/HER2- 유방암 대상 PIK3CA 변이 확인 시 Alpelisib + Fulvestrant 병용투여, 하나 이상의 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이를 가진 경우 Capivasertib + Fulvestrant 병용투여를 2차 이상 후속치료로 권고하였다.

국내 현황 조사결과, 표적치료를 위한 생식세포 BRCA 검사의 급여기준은 가족력이 있거나 나이 제한 등으로 제한적으로 적용되었다. 최근 HR+/HER2- 유방암 중 약 50%를 차지하는 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에서 Capivasertib이 Fulvestrant와 병용요법으로 국내 식약처 허가를 받았다.

## 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, 조직재생검률이 문헌에서 보고된 바 없고, 실패(미검출)율 5.7%(2/35례)는 종양검체의 품질저하 및 결과해석에서 발생할 수 있는 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 돌연변이(PIK3CA, BRCA) 검출에 있어 동 검사의 추가검출률은 -5.7~46.2%로 기존 단일 유전자검사 대비 유사하거나 높은 수준으로 추가적 이득이 확인되며, 유전자별 표적치료제 선별에 있어 치료 가능한 표적 변이 대상자 또는 전체 대상자의 10% 내외로 표적치료를 매칭하여 일부 개선된 치료 반응을 보고하고 있는 점에서 동 검사는 임상적 유용성이 있다는 의견이었다. 그러나 선택연구가 동일 집단 내 비교결과를 제시하거나 증례연구로 근거의 수준이 높지 않은 점을 고려했을 때, 소위원회는 진행성 유방암 환자에서 NGS 유전자 패널검사 적용 후 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 유방암 대상 종양 기반 NGS 검사는 생식세포 BRCA1/2 검사를 대체할 수 있고, 특히 전체 유방암의 70%를 차지하는 HR+/HER2- 환자에서 동 검사 수행을 권고하고 있으며, 표준치료로 권고하고 있는 2차 치료제

(Capivasertib)가 최근 식약처 허가를 받은 현 상황들을 종합적으로 고려할 때, 진행성 유방암에서 동 검사는 PIK3CA/AKT1/PTEN 등의 치료 가능한 유전자 돌연변이를 확인하고 억제선별 등 치료 방향을 결정하는데 임상적으로 활용될 수 있다고 판단하였다.

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

## 주요어

유방암, 차세대염기서열분석, 유전자 패널검사, 임상적 유용성

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

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 유방암 환자에서 차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사는 안전하고 효과적인가요?

### 질환 및 의료기술

유방암은 유방에 생긴 악성종양으로서, 주로 유관세포나 유선조직인 소엽에서 발생하며 암세포의 발생 부위와 주변 조직 침범 정도에 따라 다양하게 분류된다. 국내에서 유방암은 여성에게 발생하는 암 중 1위 암이며, 남성에게도 유방암이 발생할 수 있으나 여성에 비해 발생빈도는 매우 낮은 편이다. 유방암의 5~10%는 유전적 요인에 의한 것으로 유방암 또는 난소암의 가족력이 있는 경우 BRCA 유전자 돌연변이를 확인하기 위해 유전자 검사를 고려해야 한다. 현재 건강보험 기준으로 진행성·전이성·재발성(또는 암병기 3기, 4기) 유방암 환자 대상 NGS 기반 유전자 패널검사는 본인부담률 80%로 적용되고 있다.

### 의료기술의 임상적 유용성

총 9편의 문헌 검토 결과, 안전성은 체외진단검사로서 검체 채취과정 이외 인체에 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 검사로 평가하였다. 효과성은 치료 가능한 표적유전자(PIK3CA, BRCA) 돌연변이가 추가검출에 있어 기존 단일 유전자검사 대비 유사하거나 높은 수준으로 추가적 이득이 확인되며, 유전자 돌연변이를 가진 환자의 10% 내외로 표적치료를 매칭하여 일부 개선된 치료반응을 보고하고 있었다. 또한 6편의 가이드라인 검토 결과, 동 검사는 진행성 유방암 대상 생식세포 BRCA 검사를 대체할 수 있으며, 특히 전체 유방암의 70%를 차지하는 호르몬 수용체 양성(HR+)/사람 상피세포성장인자 수용체2 음성(HER2-) 환자에서 동 검사 수행을 권고하고 있다.

### 결론

의료기술재평가위원회는 유방암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사는 안전한 검사이며 임상적으로 유용한 검사로 판단하였으나, 선택연구가 동일대상자 내 비교 결과를 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 안전이다.

본 평가는 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현시점에서 기존기술 대비 유방암 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 복제수변이(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 유전자들로만 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.

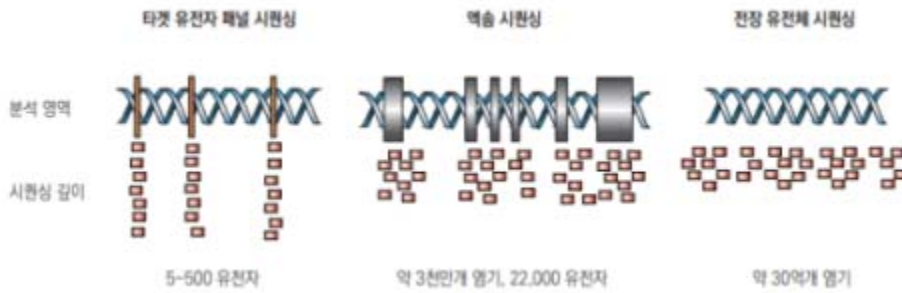


그림 1.1 타겟 범위에 따른 DNA 시퀀싱의 종류  
(출처: 식품의약품안전처, 2022)

### 1.1.2 고형암에서 유전자 패널검사

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

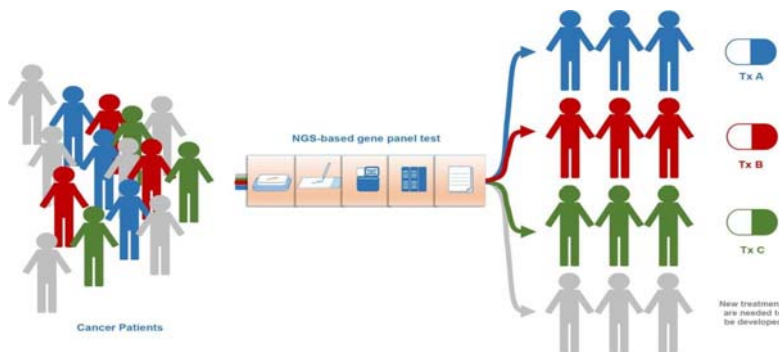


그림 1.2 고형암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사  
(출처: Nagahashi et al., 2018)

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 임상요구의 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, PNRC1, 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.

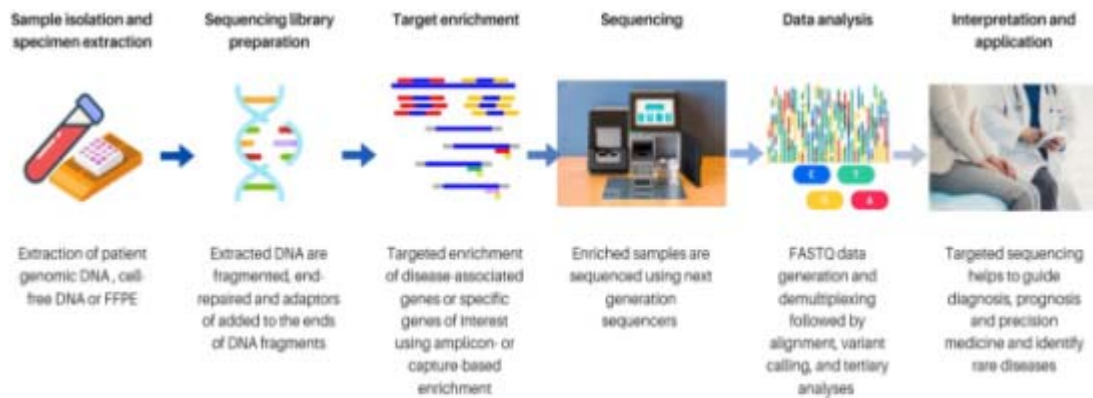


그림 1.3 NGS 기반 유전자 패널검사 진행과정  
(Pei et al., 2023)

#### <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 고형암 샘플 및 필수유전자

암조직은 암세포 외에도 정상세포들(면역세포, 기질세포, 혈관세포 등)을 많이 포함하고 있어 체세포 돌연변이를 희석시켜 NGS 검사의 민감도를 떨어뜨린다(Sohn, 2019). 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	주요변이
1	ALK ALK receptor tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> <li>뇌와 신경 발달에 중요한 역할을 하는 유전자</li> <li>Large cell lymphoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 잘 알려져 있음</li> <li>가장 많이 연구된 암 원인 변이는 gene fusion으로 다양한 유전자와 결합함</li> </ul>	EML4-ALK, TPM3-ALK, KIF5B-ALK
2	BRAF B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAPK/ERK pathway를 관여하여 세포분열 및 분화를 조절하는 역할을 함</li> <li>Melanoma, non-Hdgkin lymphoma, colorectal cancer, thyroid cancer, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	V600E, K601E
3	BRCA1 BRCA1 DNA repair associated	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA double strand break를 repair하기 위해, homologous recombination에 관여하는 유전자로 tumor suppressor 역할을 함</li> <li>이 유전자에 발생한 변이는 유전성 유방암 및 난소암과 관련된 것으로 잘 알려져 있음</li> </ul>	nonsense, frameshift
4	BRCA2 BRCA2 DNA repair associated	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA double strand break를 repair하기 위해, homologous recombination에 관여하는 유전자로 tumor suppressor 역할을 함</li> <li>이 유전자에 발생한 변이는 유전성 유방암 및 난소암과 관련된 것으로 잘 알려져 있음</li> </ul>	nonsense, frameshift
5	EGFR epidermal growth factor receptor	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포 분열 및 생장에 관여하는 대표적인 유전자</li> <li>Non-small cell lung cancer, glioblastoma 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	L858R, T790M, ΔE746G750, G719A
6	ERBB2 erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포분열및생장에관여하는대표적인유전자</li> <li>Breast cancer, stomach cancer, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	ERBB2 amplification, S310F, L755S
7	IDH1 isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1, cytosolic	<ul style="list-style-type: none"> <li>TCA cycle에서 NADPH 생산에 관여하는 효소임.</li> <li>Glioblastoma, thyroid, melanoma의 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	R132X
8	IDH2 isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2, mitochondrial	<ul style="list-style-type: none"> <li>미토콘드리아에서 energy 생성에 관여하는 유전자임</li> <li>Glioblastoma의 원인 유전자 변이로 잘 알려져 있음</li> </ul>	R140Q, R172K
9	KIT KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase	<ul style="list-style-type: none"> <li>세포 신호 전달에 관여하여 세포 분화, 성장 및 이동을 조절하는 역할을 함</li> <li>GIST의 대표적인 원인 유전자 변이로 알려져 있음</li> </ul>	D816X, exon9, 11 mutation
10	KRAS KRAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>RAS/MAPK pathway를 관장하는 유전자로 세포 생</li> </ul>	G12X, G13X,

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

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

### 1.1.5 임상적(종양) 변이해석

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.

미국의학유전학회 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 <b>〈Level-A 치료적 중요성을 가지는 변이〉</b> • 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 <b>〈Level-B 치료적 중요성을 가지는 변이〉</b> • 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 <b>〈Level-B 진단/예후적 중요성을 가지는 변이〉</b> • 전문가들이 합의한 잘 검증된 연구들, 또는 소규모 연구로써 반복적으로 검증되거나 다른 연구그룹들에서 재현되는 결과를 근거로 하는 진단 또는 예후 예측용 바이오마커	치료적, 예후적, 진단적 <b>〈Level-C 치료적 중요성을 가지는 변이〉</b> • 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 <b>〈Level-C 진단/예후예측 중요성을 가지는 변이〉</b> • 복수의 소규모 연구를 통해 진단 및 예후적 중요성이 입증된 바이오마커 • 하나의 연관된 암 그룹의 진단/예후예측에 사용되거나, 다른 변이들과 함께 진단 보조 <b>〈Level-D 치료적 중요성을 가지는 변이 근거〉</b> • 전임상연구들에서 표적치료와 연관성을 보이는 바이오마커들	• 암 관련 유전자에서 발견되는 체성 돌연변이로서, 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
<b>차세대염기서열분석장치</b>	
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
<b>검사시약</b>	
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		<b>차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사 Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test</b>	
		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"> <li>• 진행성, 전이성, 재발성 고형암: 50%</li> <li>• 이외 산정특례 암환자: 90%</li> </ul>
제2023-225호 (2023.12.1.)	차세대염기서열분석(NGS) 유전자 패널검사의 본인부담률 50%/80%/90%로 개정 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 진행성, 전이성, 재발성 비소세포성 폐선암: 50%</li> <li>• 진행성, 전이성, 재발성 고형암 (비소세포성 폐선암 제외), 유전성 질환 및 혈액암*: 80%</li> <li>• 그 외 산정특례 암환자: 90%</li> </ul> *유전성 망막색소변성, 유전성 난청, 샤르코마리투스병, 형질세포종, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 골수형성이상, 골수증식종양, 악성림프종혈액암

표 1.7 급여기준 세부인정사항

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
<b>고형암</b>	<b>HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1 IDH2, MYC(C-myc), N-myc(MYCN)</b>
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, 유전자 패널에 대한 요건을 충족하여 사전에 승인을 받아야 함

<b>시설</b>	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
<b>인력</b>	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.
<b>장비</b>	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
<b>유전자 패널 구성</b>	4) 유전자 패널 구성은 아래와 같이하, 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 검사실내역 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 분석결과, 최근 4개년('18~'21년) 연평균 증가율은 42.4%로 증가 추세이며, '22년 기준 전년 대비 연간보정 후 증가율은 17%로 확인되었다(표 1.9). 패널별 청구현황을 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) <sup>1)</sup>	5,337	12,868	21,968	27,785	37,176	36,243 (43,492)
[증감률 %]			[▲70.7]	[▲26.9]	[▲33.3]	[▲42.4]
총금액 <sup>2)</sup>	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)
유전성질환	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)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, <b>5-50 genes</b> (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, <b>51 or greater genes</b> (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><b>&lt;암 게놈 프로파일링 검사&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 검사방법                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 고행암의 종양세포 또는 혈액을 검사 대상으로 하여, 100개 이상의 암 관련 유전자 변이를 탐지</li> <li>- 차세대염기서열분석(NGS)을 사용하며, 이를 위해 의료기기로 약사법에 따른 승인 또는 인증을 받은 경우에만 해당</li> </ul> </li> <li>• 산정기준                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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</li> </ul> </li> <li>• 대상 환자                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 표준치료법이 없는 고행암 환자</li> <li>- 국소 진행암 또는 전이암 환자로 표준치료가 완료되었거나 종료될 것으로 예상되는 경우</li> <li>- 주치의 환자의 전신 상태와 장기기능을 평가하여 검사 후 화학요법 적용 가능성이 높은 경우</li> </ul> </li> <li>• 데이터관리                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사결과(FASTQ, BAM 형식의 유전자 서열데이터)와 임상정보를 환자의 동의하에 암 게놈 정보 관리센터(C-CAT)에 제출</li> <li>- 환자 동의와 관련된 절차는 기록으로 남기며 개인정보 보호법을 준수</li> </ul> </li> <li>• 특별 규정                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- C-CAT에 데이터를 제출하지 않거나 동의를 얻지 못한 경우에도 검사를 진행할 수 있으며, 이에 대한 내용을 기록</li> </ul> </li> <li>• 기타조건                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- 특정 유전자(예: EGFR, HER2, BRCA1 등)와 관련된 추가검사를 통해 치료방침을 결정</li> <li>- 전문가 패널에서 결과를 검토 후 환자에게 서면으로 설명</li> </ul> </li> </ul>

CPT, current procedural terminology

출처: 미국 CPT 2023; 일본, 후생노동성 홈페이지

## 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

### 1.3.1 유방암의 진행에서 유전자 변이

유방암은 여러 가지 유전자 변형이 모여서 발생한 결과이며, 약 1,000개를 넘는 많은 유전자가 영향을 받는다고 보고하고 있다(한국유방암학회, 2017). 일반적으로 암에서 발견되는 유전자 변형은 후천적으로 발생하는 체세포 돌연변이가 대부분이고, 유전되어 개체 내 모든세포에 발현되는 생식세포(germline) 돌연변이에 의한 것이 나머지를 이룬다. 암에서 발생하는 유전자 변형은 전위(서로 다른 염색체의 일부가 상호 교환되는 것), 증폭(염색체의 많은 부분이 반복되는 것), DNA 염기쌍의 변이(대체, 삽입, 삭제) 및 이수성(염색체 수의 변경) 4가지로 나뉜다. 대부분의 유방암은 산발성(sporadic)이고, 선천성 유방암은 전체의 10% 미만으로 보고된다.

산발성 유방암은 여러 단계에 걸친 체세포 유전자 돌연변이가 차례로 축적된 결과로 발병한다. 즉, 종양 억제 유전자 돌연변이가 없는 비활성화(non-mutational hypermethylation)가 동반된 가운데 MYC, CCND1, ERBB2 (HER2)와 같은 발암유전자 돌연변이에 이은 활성화가 산발성 유방암 초기에 나타나고, 이어서 또 다른 여러 개의 유전자 돌연변이가 뒤를 이어서 나타난다. 돌연변이에 의한 BRACA1/2 비활성화가 산발성 유방암에서 거의 나타나지 않는 것과는 대조적으로 돌연변이 없는 전사 조절부(promotor) 비활성화 등은 흔히 나타난다.

#### 1.3.1.1 발암유전자/암유전자(oncogene)

유방암은 비교적 유전자 복제수 이상(변이)(copy number aberration)이 흔해서 약 50% 정도에서 보고되며, 유전자 증폭으로 특정 부위의 복제수가 증가된다. 그 예로 인체 상피세포 성장인자 수용체(human epidermal growth factor 2, HER2), 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ESR1), MYC와 CCND1을 들 수 있다.

##### ① c-myc (MYC)

MYC는 8번 염색체 긴 팔 24번째 8q24dp 위치하고, 세포 성장 및 증식과 관련된다. 유방암의 20% 내외에서 증폭과 과발현이 보고되었고, 고등급(high grade)과 높은 증식력과 연관이 있어 조기 재발 또는 사망과의 연관성이 제시되었다.

##### ② c-erbB2 또는 HER2/neu

성장인자 수용체군(growth factor receptor family)에 속하는 transmembrane receptor를 암호화하며 유방암의 약 25%에서 증폭에 의해 과발현된다. 증폭된 유전자에 의해 생성된 세포막 수용체는 성장인자의 결합 없이도 지속적으로 세포증식을 위한 신호를 세포 내로 전달하므로 암발생을 유도한다. HER2/neu 유전자의 과발현이 있는 유방암 세포주는 침윤 및 전이 능력이 증가되어 있고, c-erbB-2 유전자의 과발현이 있는 유방암 환자들이 과발현이 없는 환자들에 비해 나쁜 예후를 보인다. 유방암은 다양한 생물학적 그룹으로 이루어져 있으며 각각의 그룹은 그 특징과 치료에 대한 반응이 다르다. 호르몬 수용체(hormone receptor, HR)와 HER2의 발현 정도는 유방암의 표적치료에 있어서 중요한 표지자로 작용한다. 유방암의

분자표현형 분류는 원래 유방암 조직에서 추출한 RNA에 특수염색을 하여 형광 표지된 cDNA를 만들어 유전자 발현 프로파일링을 기준으로 한 것이지만 실제 임상에서는 면역조직화학염색법 (immunohistochemistry, IHC)에 의한 분석으로 얻어진 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), HER2, 사이토케라틴 5/6(cytokeratin, CK 5/6), 상피세포성장 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 등을 통해 관A형(luminal A), 관B형(luminal B), HER2-positive(양성형), basal like 유형의 네 가지 아형으로 나눌 수 있다(Rosa, 2015). basal like는 ER, PR, HER2에 삼중음성형(triple negative)이며, CK 5/6 또는 EGFR에 양성인 소견을 보인다(그림 1.4).

Intrinsic Type	Luminal A	Luminal B	HER2 Enriched	Basal Type
<b>Histological Grade</b>	Low to intermediate	Intermediate to high	High	High
<b>Breast Carcinomas, %</b>	40	20	20-30	~ 15
<b>Most Common Marker Results</b>	ER positive PR positive HER negative Low Ki67	ER (weaker) positive PR positive or negative HER2 positive or negative Higher Ki67	ER negative PR negative HER2 positive	ER negative PR negative HER2 negative CK5/6 positive EGFR positive
<b>Prognosis</b>	Good	Intermediate Mutations in TP53 High risk of relapse	Poor	Poor High frequency of BRCA1 mutations
<b>Targeted Treatment</b>	Hormonal therapy	Hormonal therapy	HER2-targeted therapies (eg, trastuzumab)	No targeted treatment options

그림 1.4 유방암의 분자아형(gene expression)

(Rosa, 2015)

ER 또는 PR이 양성인 경우 예후가 좋고 호르몬 억제치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 반면 HER2 과발현 암의 경우 더 공격적이고 빠르게 성장하는 특징이 있지만 Trastuzumab (Herceptin)라는 표적 치료제가 개발되면서 임상적 유용성은 더욱 커지고 있다(Sposito et al, 2023). 그러나 HER2에 대한 많은 논문에서 상반되는 연구결과들을 보였는데 이는 대부분의 연구들이 검사방법으로 IHC를 이용하였기 때문이다. 단백질의 발현을 검사하는 IHC은 조직의 고정상태, 항체의 종류 및 염색 방법 등에 따라 상이한 결과를 보일 수 있다. HER2의 검사방법으로 형광제자리부합법(fluorescence in situ hybridization, FISH)은 IHC와 비교하여 높은 민감도와 정확성이 입증되었는데 이는 생물학적으로 단백질보다 안정적인 DNA를 이용한 방법이기 때문이다(Kallioniemi et al., 1992).

### ③ ESR

ER은 세포의 핵내부 DNS에 직접 작용하여 유전자의 발현을 조절하는 핵수용체군(nuclear receptor family)에 속하는 단백질로 ER $\alpha$ (ESR1)와 ER $\beta$ (ESR2) 두 종류가 있다. ER $\alpha$ 는 6번 염색체 장완(6q25.1)에 위치한 ESR1 유전자에 의해서 발현되는 67kDa 크기의 단백질이고, ER $\beta$ 는 14번 염색체

장완(14q23.2)에 위치한 ESR2 유전자에 의해 발현되는 60kDa 크기의 단백질이다. ESR1 돌연변이가 항호르몬요법 내성 ER+ 유방암 환자에게 나타나는 중요 돌연변이이다(Ma et al., 2015).

#### ④ PIK3CA

PIK3CA (phosphatidylinositol 3-kinase) 유전자는 세포신호경로(cell signaling pathway)에 관여하는 인산화효소 중 하나인 PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase)의 alpha isoform (p110 $\alpha$ )을 코딩하는 유전자이다. PIK3CA 유전자 변이가 발생할 경우, downstream pathway의 항산성활성화(constitutive activation)를 유발함으로써, 세포 성장/분열, 단백질 번역/ 합성, 고사조절(regulation of apoptosis) 등의 장애를 초래하게 된다. 유방암의 경우, 내분비치료에 대한 저항성 및 질병진행과 연관이 있다. 유방의 약 70%에 해당하는 환자가 HR+/HER2-을 나타내며, 이 중 약 40%에서 PIK3CA 변이를 가지는 것으로 알려져 있다.

### 1.3.1.2 종양억제유전자(tumor suppressor gene)

게놈(genome)의 안정을 유지하는 유전자들은 정상적인 DNA 복제를 적절하게 조절하고, 돌연변이의 발생으로부터 DNA를 보호한다. 이들 중 일부가 틀린 짝 회복(mismatch repair), 뉴클레오타이드 절단 회복(nucleotide-excision repair) 그리고 염기절단 회복(base-excision repair) 유전자를 조절하는데 이들에게 변이가 생기면 암세포의 특징인 염색체 불안정성이 나타난다. 이런 불안정성은 게놈에 돌연변이가 상당히 축적되도록 하며, 다수의 유입된 DNA 조각 손실로 이어져서 유전자 이수성과 이형접합 소실의 원인이 되고, 종양억제유전자 기능 상실(loss of function)로 귀결된다. BRCA1/2, TP53, PTEN 유전자 등이 있다.

#### ① BRCA

BRCA1 (breast cancer gene 1)과 BRCA2 (breast cancer gene 2)는 각각 염색체 17q21과 13q12.3에 위치하며 81kb(1863 amino acids)와 84kb (3418 amino acids)로 크기가 상당히 큰 유전자이다. 현재까지 밝혀진 BRCA 유전자의 기능은 종양억제유전자로서 염색체의 구조와 총체성(integrity)을 유지하는 역할을 하고 DNA 복구와 재조합, 세포주기 조절, 유전자 전사 조절 등에 관여하는 것으로 알려져 있다. BRCA1 돌연변이를 가진 유방암 환자의 조직학적 특징은 암세포의 분화가 나쁘고 주변 조직과 경계가 좋은 합포체 성장을 하며 심한 림프구 침윤을 동반하고 호르몬 수용체 음성이며, p53 돌연변이가 흔하고 HER2/neu 과발현이 없다. BRCA2 돌연변이 관련 유전성 유방암은 산발성 유방암의 조직학적 소견과 큰 차이를 보이지 않는다. 산발성 유방암에서 BRCA1/2 돌연변이 빈도는 상당히 낮지만 환자의 약 50%에서 BRCA1 단백질 발현이 감소되거나 소실되는데, 그 기전은 대개 이형접합성소실(loss of heterozygosity: LOH)과 promoter hypermethylation이며, BRCA1 발현감소는 나쁜 예후인자로 작용한다(배영경, 2006).

#### ② p53 (TP53)

TP53은 유방암의 20~30%에서 돌연변이가 관찰되고 17번 염색체 짧은팔에 위치한다. 전사활성영역, DNA 결합영역 및 C-말단 저중합체 영역의 주요 3부분으로 구성된다. 정상적인 경우, 유비퀴틴화(ubiquitination)을 하는 MDM2와 상호작용을 하며, TP53은 DNA 손상이 있을 경우 인산화되어 활성화 된 뒤 번역이후 변형(post-translational modification)으로 안정화된다. TP53에는 2000개 이상의 단일 염기 변이가 보고되었으나, 명확한 기능에 대해서는 아직 연구가 더 필요한 실정이다. 2/3이상 대부분의 돌연변이는 DNA

결합 영역에 단일염기치환으로 발생하며, 이 중 85%정도가 면역염색으로 핵 p53단백질 과발현을 보인다. 이러한 돌연변이는 유방암 초기에 발생하며 종양크기, 조직 등급 증가, 액와 림프절 전이 및 재발과 관련이 있다고 보고되어 단축된 무병생존률과 전체생존율에 대한 예후인자로 볼 수 있다.

### ③ PTEN

PTEN (phosphatase and tensin homologue)은 PI3K 신호전달로의 하부 분자 물질인 AKT에 대한 억제 조절자로 인산가수분해효소(phosphatase)에 관한 유전자이다. 따라서 이것의 기능 손실 또는 변이는 결과적으로 AKT의 세포 생존 신호를 증폭시키게 된다. 산발적 유방암의 경우에는 드물지만, Cosden 증후군에서는 이 돌연변이로 인하여 유방암과 난소암의 위험이 증가하게 된다.

## 1.3.2 유전자검사

고형암 진단을 위한 유전자검사는 중합효소연쇄반응(PCR)-확장, 염기서열분석(sequencing), FISH, 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 디데옥시뉴클레오티드 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>와 같다.

표 1.13 유전자검사 관련 고시 및 비용 정보

검사명	평가기술		비교기술		
	유전자검사(유전성, 비유전성)				
	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사	중합효소연쇄반응 (PCR)-확장 <sup>1)</sup>	염기서열분석 <sup>2)</sup>	기타 형광동소교잡반응 (FISH) <sup>3)</sup> 실버동소교잡반응 (SISH)	면역조직(세포)화학검사 (IHC) <sup>4)</sup>
정의 및 적응증	비유전성 고형암·혈액암 진단, 유전질환 및 유전적 소인이 있는 환자 대상 진단	비소세포성 폐암 환자의 표피성장인자 수용체(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, 암 유전체 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 유전자 검사는 특정 종양 관련 효과가 있는 치료에 대한 종양마커의 포괄적인 평가를 가능하게 한다고 언급하였다(표 1.14). 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 검사수행을 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

유방암 환자에서 NGS 유전자 패널검사-고형암를 이용한 약제 선별 및 치료반응 등을 보고한 체계적 문헌고찰을 확인할 수 없었으나, 동 검사로 확인된 다빈도 유전자변이율, 유전자 변이에 따른 항암치료의 장기 효과 등을 보고한 일차문헌은 다수 확인되었다.

Xiong 등(2024)은 유전자 변이와 선행 항암치료 효과 및 장기 예후와의 관련성을 확인하기 위해 HER2+ 유방암 환자(222명) 대상 유전자 패널검사(513 genes) 데이터를 후향적으로 분석하였다. 분석결과, 다빈도 체세포성 유전자 변이율은 TP53 60%, PIK3CA 15%, ERBB2 11%로 확인되었다. 48.65% 환자가 병리학적 완전반응(pathological complete response, pCR)을 보였으며, 분자학적 아형(ER-/PR-/ki67 $\geq$ 20)과 Herceptin + Pertuzumab 병용치료는 개선된 pCR과 유의한 관련이 있었으며, 무병생존 기간(disease free survival) 환자에서 KMT2C, TP53 변이가 유의하게 증가하였다. TP53 변이는 HER+/HR-(hazard ratio [HR]= 3.712, p=0.027), pCR(HR=6.253, p=0.027), Herceptin 단독치료(HR=4.145, p=0.011) 환자에서 임상적 의미가 있다(Xiong et al., 2024).

Akahane 등(2020)은 원발성 유방암, 재발/전이성 유방암, 정상 유방에서 채취된 조직을 이용한 타겟 NGS 검사(QIAseq Human Breast Cancer Panel, 93 genes)를 수행한 결과, 재발/전이성 병변에서 원발성 종양과 비교하여 검출된 추가 돌연변이는 TP53(3명)을 포함한 유전자와 ATR, BLM, CBB, EP300, ERBB2, MUC16, PBRM1, PIK3CA 각 1건이었다. 또한 재발/전이성 유방암의 73%(8/11명)에서 치료 가능한 변이 및 복제수 변이가 검출되었다(Akahane et al., 2020).

Liang 등(2018)은 염증성 유방암(inflammatory breast cancer, IBC)에서 임상적 관련이 있는 체세포성 유전자 변이를 비(non)-IBC와 비교 분석하기 위해 IBC로부터 156개의 종양조직 검체를 이용한 타겟 NGS 검사(custom-made panel, 91 genes)를 수행하였다. non-IBC 데이터는 외부대조군(TCGA)의 197명의 원발성 종양에 해당하는 분자학적 프로파일 데이터를 이용하여 비교하였다. 분석결과, 유전자 변이는 IBC군에서 더 많은 돌연변이가 확인되었고, 군 간 유의한 차이가 있었다(IBC, 샘플당 2.5개; non-IBC, 샘플당 1.6개, p<0.0001). IBC에서 확인된 다빈도 유전자 변이는 TP53 43.0%, PIK3CA 29.5%, MYH9 8.3%, NOTCH2 8.3%, BRCA2 7.7%, ERBB4 7.1%, FGFR3 6.4%, POLE 6.4%, LAMA2 5.8%, ARID1A 5.1%, NOTCH4 5.1%, ROS1 5.1%이었다. 무전이 생존기간(metastasis free survival, MFS)은 PIK3CA 돌연변이형 중앙값 26개월, PIK3CA 야생형(wild type) 중앙값 101.1개월로 PIK3CA 돌연변이는 MFS와 유의한 관련성이 있었으며(p=0.002), 이러한 관련성은 삼중음성 유방암과 HR-/HER2+에서 확인되었고, HR+/HER2-에서 확인되지 않았다(Liang et al., 2018).

## 1.6 기존 의료기술평가

유방암에서 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 의료기술평가는 국외 1건이 확인되었다

노르웨이 공중보건원(2022)에서는 국소 진행성 혹은 전이성 유방암 HR+/HER2- 환자에서 PIK3CA 변이 확인을 위한 검사들의 진단정확도를 확인하기 위해 의료기술평가를 수행하였다. PIK3CA 변이를 가진 종양은 HR+/HER2- 유방암 환자의 최대 36%를 차지하며, 노르웨이에서 매년 약 48명의 환자가 PI3k 억제제(Alpelisib) 치료를 고려할 수 있고, 표적치료제 선별에 있어 PIK3CA 변이 확인은 중요하다.

평가결과, PIK3CA 변이 확인을 위해 1) 2개의 PCR 검사, 2) 2개의 NGS 유전자 패널검사, 3) PCR & NGS 검사간의 일치성을 보고한 3개의 연구를 포함하였으나, 검사정확도에 대한 근거는 불충분하고 근거수준은 높지 않았다. 표본의 크기가 적은 단일군 연구는 검사 간 일치성이 높았다(Cohen's  $k$ : 0.80~0.86). PIK3CA를 분리하여 검출하는 경우, PCR을 사용한 검사비용이 NGS 유전자 패널검사보다는 비용이 적으나 추가 돌연변이 검출을 위해 PCR 분석을 사용할 경우, 총비용이 증가하였다. 노르웨이에서 매년 약 140명의 전이성 유방암 환자가 PIK3CA 변이 검사의 대상이라고 가정하면 비용은 약 322,000 Norwegian Krone (NOK)으로 추정되었다. 모든 검사는 장점과 제한점이 있으나 불완전한 정보로 인해 적절한 비교가 어려웠으며, PIK3CA 변이 확인을 위한 검사의 선택은 검사의 접근성, 경제적 고려사항, 검체 유형 및 위음성 위험, 검사 소요시간 등에 따라 달라지며 향후 검사 여부에 따른 대규모 코호트 연구를 수행하여 치료 및 최종 결과를 확인해야 한다고 보고하였다(Flodgren et al., 2022).

## 2. 평가목적

유방암 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

유방암 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 평가범위(PICOTS-SD)를 중심으로 수행하였다.

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

표 2.1 PICOST-SD 세부내용

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

구분	세부내용
	사회적 가치      해당없음
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 mutations): 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 유방암 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 종양 패널의 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 처리속도, 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 추가 검출률(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 유전자검사(genetic tests for germline variants)를 권장하고 있다. 종양조직 단독검사에서의 임상적 중요성을 가진 BRCA1/2 생식세포 변이(germline variants)가 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 폴리 중합효소(poly ADP-ribose polymerase, PARP) 억제제인 Olaparib이 식약처 허가를 받았다. 소위원회에서는 현재 PARP 억제제 선별(매칭)을 위해 동 검사를 직접적으로 적용하지

않으나, 동 검사 시행으로 somatic BRCA (sBRCA)+일 때, 단일 유전자검사를 추가 시행하여 gBRCA 변이를 확인하는 시스템으로 약제 매칭을 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 종양조직 기반 BRCA (tumor BRCA) 검사를 모두 시행하고 있는 점을 고려할 때, 기존검사(gBRCA) 대비 동 검사(sBRCA)에서 향상된 결과를 측정할 수 있는 지표가 필요하다는 종합적인 의견이었다. 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 무진행 생존(progression free survival), 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 검사 간 진단정확성을 비교하는 것은 적절하지 않다는 의견이었다.

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)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>

### 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	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>

### 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 평가 주제와 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 ‘breast 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
<b>가이드라인</b>	
국내 임상진료지침 정보센터	<a href="https://www.guideline.or.kr/">https://www.guideline.or.kr/</a>
국제 진료지침 네트워크	<a href="https://g-i-n.net/international-guidelines-library">https://g-i-n.net/international-guidelines-library</a>
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a>
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines	<a href="https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines">https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines</a>
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	<a href="https://ascopubs.org/jco/special/guidelines">https://ascopubs.org/jco/special/guidelines</a>
European Society for Medical Oncology (ESMO)	<a href="https://www.esmo.org/guidelines">https://www.esmo.org/guidelines</a>
한국유방암학회(KBCS)	<a href="https://www.kbcs.or.kr/html/">https://www.kbcs.or.kr/html/</a>
<b>국내 현황</b>	
보건복지부	<a href="https://www.mohw.go.kr/">https://www.mohw.go.kr/</a>
의약품안전나라 의약품통합정보시스템	<a href="https://nedrug.mfds.go.kr/index">https://nedrug.mfds.go.kr/index</a>
건강보험심사평가원	<a href="https://www.hira.or.kr/main.do">https://www.hira.or.kr/main.do</a>

## 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"> <li>- 유방암 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>- NGS 기반 유전자 패널검사를 수행한 연구</li> <li>- 사전에 정의한 결과변수를 1개 이상 제시한 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>- 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>- 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료 심사를 거치지 않은 경우)</li> <li>- 원문 확보 불가</li> <li>- 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구</li> </ul>

### 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 종양 패널의 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.

### 2. 문헌선정 결과

#### 2.1 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 9편을 선택하였다(그림 3.1).

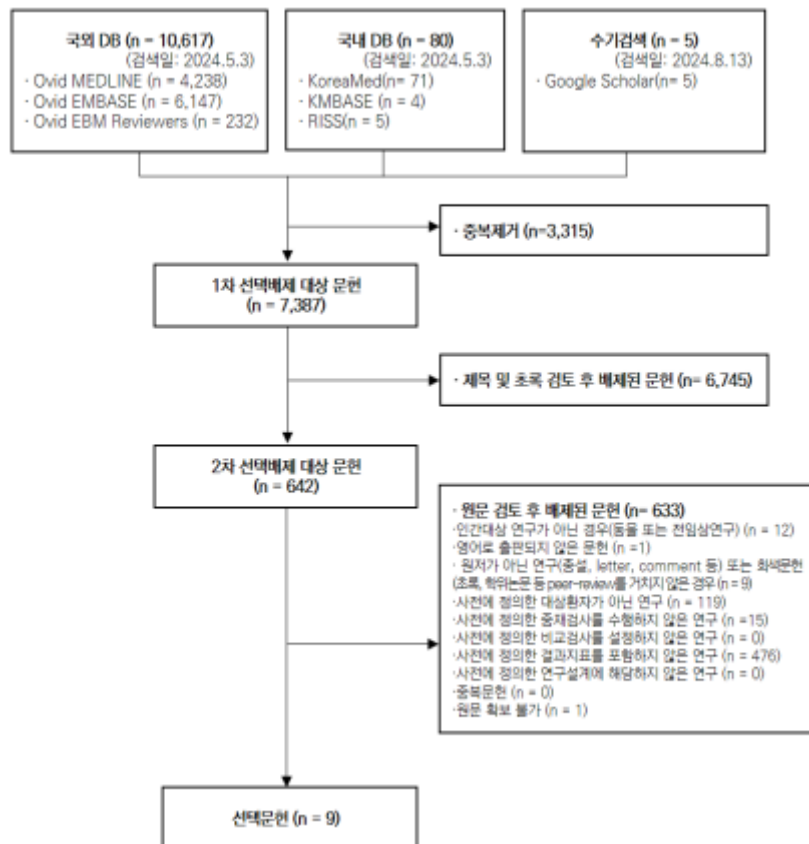


그림 3.1 문헌선정흐름도

## 2.2 선택연구 특성

유방암 환자 대상 선택문헌은 총 9편으로, 이 중 동일대상자 내 비교결과를 제시한 연구는 3편이었다. 연구수행 국가는 한국 3편(Lee et al., 2024; Kim et al., 2023; Suh et al., 2022), 미국 2편(Gurda et al., 2017; Rizvi et al., 2017), 이탈리아 2편(Falcone et al., 2023; Venetis et al., 2022), 캐나다 1편(Pezo et al., 2018), 독일 1편(Arsenic et al., 2015)이었다.

대상환자는 각 문헌별 진행성, 전이성, 재발성 유방암이 대부분을 차지하였으나, 조직학적 진단상 유관상피내암(ductal carcinoma in situ), 화생성 유방암(metaplastic carcinoma), 아포크린분화암종(carcinoma with apocrine differentiation), 수질 패턴을 보이는 침윤성 유방암(invasive breast cancer with medullary pattern) 등의 암종이 일부 문헌에 포함되어 있었으며 분자학적 아형 분포는 문헌별로 상이하였다. 중재검사의 검체는 종양조직 8편, 종양조직 또는 혈액이 1편이었다. 종양 패널 종류는 문헌별로 상이하였고, 패널에 포함된 유전자 수는 보고하지 않은 2편을 제외하고 최소 23개, 최대 548개의 다중 유전자를 포함하고 있었다. 비교검사는 종양 또는 혈액을 이용한 Sanger 염기서열분석, RT-PCR이 확인되었다.

안전성은 총 1편에서 검사실패율을 보고하였다. 효과성은 총 9편에서 보고하였으며, 이 중 IDR은 3편, 약제선별(률)은 6편, 치료반응은 2편에서 보고하였다.

선택문헌의 특성은 <표 3.1>과 같다.

표 3.1 선택문헌 특성

연번	1저자 (연도)	연구 유형	연구 국가	대상 환자				중재검사				결과지표		
				N	암(종)	molecular subgroup, n(%)		검체	패널 종류 (유전자수)	관심 표적유전자 (5종)	표적치료제	비교검사 (검체)	안전성	효과성
<b>검사실패(미검출) 및 추가검출률(3편)</b>														
1	Kim (2023)	비교연구	한국	77	BC	HR+	23(29.9)	tumor	K-MASTER panel (409)	BRCA	-	Sanger sequencing (blood)	검사실패율	추가검출률
						HER2+	17(22.1)							
						TNBC	27(35.1)							
2	Venetis (2022)	비교연구	이탈리아	16	MBC	HR+/HER2-	16(100)	tumor	(13명)custom panel (3명)Oncomine Comprehensive Assay v3	PIK3CA	-	RT-PCR (tumor)	-	추가검출률
3	Arsenic (2015)	비교연구	독일	64	MBC	ER+/HER2-	57(42.5)	tumor	customized sequencing panel (48)	PIK3CA	-	Sanger sequencing (blood)	-	추가검출률
						ER+/HER2+	1(10)							
						ER-/HER2+	2(16.7)							
						ER-/HER2-	4(13.3)							
<b>약제선별 및 치료반응(6편)</b>														
4	Lee (2024)	증례연구	한국	180	BC	HR+/HER2-	72(40)	tumor	(70명)CancerSCAN (375) (110명)TruSight Oncology (TSO) 500 DNA/RNA NextSeq kit(523)	PIK3CA BRCA1/2 ESR1	Olaparib PARPi Talazoparib Alpelisib	-	-	약제선별
						HER2+	12(6.7)							
						TNBC	96(53.3)							
5	Falcone (2023)	증례연구	이탈리아	38	ABC	HR+/HER2-	20(53)	tumor/ blood	FoundationOne CDx (324)	PIK3CA BRCA2 ESR1	AKTi PARPi (immunoTx)	-	-	약제선별
						HR+/HER2+	1(2.6)							
						HR-/HER2+	1(2.6)							
						TNBC	15(39)							
						other	1(2.6)							

연번	1저자 (연도)	연구 유형	연구 국가	대상 환자			중재검사				결과지표			
				N	암(종)	molecular subgroup, n(%)	검체	패널 종류 (유전자수)	관심 표적유전자 (5종)	표적치료제	비교검사 (검체)	안전성	효과성	
6	Suh (2022)	증례연구	한국	137	ABC	HR+/HER2-	87(63)	tumor	(64명)SNUBH Pan_Cancer v1.0, (89)	PIK3CA BRCA1/2 ESR1 PTEN	PARPi PI3Ki	-	-	약제선별
						HER2+	6(4)							
						TNBC	44(32)							
7	Pezo (2018)	증례연구	캐나다	483	MBC	ER+/HER2+	44(9.1)	tumor	TruSeq Amplicon Cancer Panel(48)	PIK3CA AKT1 PTEN	PI3Ki AKTi	-	-	약제선별/ 치료반응
						ER+/HER2-	265(54.9)							
						ER-/HER2+	18(3.7)							
						TNBC	91(18.8)							
						ER+/ HER2unknown	10(2.1)							
unknown	55(11.4)													
8	Gurda (2017)	증례연구	미국	48	ABC	HR+/HER2-	17(37)	tumor	AmpliSeq iCancer Hotspot Panel v.2(50)	PIK3CA PTEN	mTORi Bevacizumab FGFRi (Lucitinib)	-	-	약제선별
						HR+/HER2+	2(4)							
						HR-/HER2+	1(2)							
						HR-/HER2-	26(57)							
9	Rizvi (2017)	증례보고	미국	1	recurrent MBC	ER+ PR+ HER2 1+ MKI67+	tumor	Foundation 1 (F1 LDT)	BRCA2	Olaparib	-	-	약제선별/ 치료반응	

-, not reported

ABC, advanced breast cancer; ER, estrogen receptor; HR, hormone receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; MBC, metastatic breast cancer; PR, progesterone receptor; MKI-67, marker of proliferation antigen; TNBC, triple-negative breast cancer

### 1.3 비뚤림위험 평가

유방암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사-고형암의 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, 조직재생검률에 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(tumor BRCA)의 실패율은 5.7%(2/35례)이었으며, 그 원인은 종양 검체의 품질이 동등한 것으로 확인되어 결과해석의 오류인 것으로 언급하였다.

표 3.2 검사실패율

연번	저자 (출판연도)	표적유전자 돌연변이(n) (D+/D-)	검사법	검출률(%)	실패(미검출)율(%)
1	Kim (2023)	77(34/43) - gBRCAp(26) - gBRCA2v(8) - gBRCAw(43)	Sanger sequencing	100% (35/35 <sup>1)</sup> )	-
			tumor based targeted NGS panel	94.3% (33/35)	5.7% (2/35)

1) 1명에서 2개 변이가 확인되어 검출 건수로 제시

-, not applicable; gBRCA, germline BRCA; IDR, incremental detection rate; mt, mutation; p, pathogenic variant; RT-PCR, real time polymerase chain reaction; tBRCA, tumor BRCA; v, variants of uncertain significant; w, wildtype

#### 2.1.3 조직재생검률

동 검사 실패로 인한 조직재생검률을 보고한 문헌은 없었다.

## 2.2 효과성

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

### 2.2.1 추가 검출률(IDR)

단일 유전자검사 대비 중재검사의 IDR은 비교연구 3편에서 보고하였다.

PIK3CA 유전자 변이 관련 IDR은 2편에서 보고하였다. 2편 중 1편(Venetis et al., 2022)에서 PIK3CA+, HR+/HER2- 전이성 유방암(16명) 대상 역전사 중합효소연쇄반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 대비 중재검사의 IDR은 원발성 종양조직 37.5%, 전이조직 46.2%로 확인되었다. 나머지 1편(Arsenic et al., 2015)에서는 엑손(exon) 9와 20에서 발생한 PIK3CA+(55례) 대상 Sanger 염기서열분석을 두 차례 시행하였고, 1차 시행 대비 중재검사의 IDR은 10.9%, 2차 시행 대비 중재검사의 IDR은 5.5%로 확인되었다. 1차 시행 시 Sanger 염기서열분석의 미검출(3례) 사유는 변이 호발 부위(hotspots)의 낮은 변이율(10% 미만)이 원인이었다.

BRCA 유전자 변이 관련 IDR은 1편(Kim et al., 2023)에서 유방암(77명) 대상 Sanger 염기서열분석(gBRCA) 대비 중재검사(tumor BRCA)의 IDR은 -5.71%이었으며, 그 사유는 결과해석의 오류로 언급하였다.

표 3.3 추가 검출률(IDR)

연번	저자 (출판연도)	표적유전자 돌연변이(n) (D+/D-)	검사법	검출률, %	IDR, %	
1	Kim (2023)	77(34/43) - gBRCAp(26) - gBRCA2v(8) - gBRCAw(43)	Sanger sequencing	100% (35/35 <sup>1)</sup> )	-	
			tumor based targeted NGS panel	94.3% (33/35)	-5.7%	
2	Venetis (2022)	PIK3CAmt (16/0)	primary tumor sites (8/0)	RT-PCR	62.5% (5/8)	-
			metastatic sites(13/0)	tumor based targeted NGS panel	100% (8/8)	37.5%
				RT-PCR	53.8% (7/13)	-
				tumor based targeted NGS panel	100% (13/13)	46.2%
3	Arsenic (2015)	PIK3CAmt (hotspots: exon 9, 20) (55/0)	Sanger sequencing	1st	89.1% (49/55)	-
				2nd	94.5% (52/55)	-
			tumor based targeted NGS panel	100% (55/55)	1st 10.9%	
				re-seq	5.5%	

1) 1명에서 2개 변이가 확인되어 검출 건수로 제시

-, not reported; gBRCA, germline BRCA; IDR, incremental detection rate; mt, mutation; p, pathogenic variant; RT-PCR, reverse transcription polymerase chain reaction; v, variants of uncertain significant; w, wildtype.

### 2.2.2 약제선별 및 치료반응

표적유전자 변이 확인에 따른 약제 선별(률) 및 치료반응을 보고한 문헌은 총 6편에서 보고하였다.

침습성 유방암 대상 1편(Lee et al., 2024)은 BRCA 변이 4명, PIK3CA 변이 9명이 확인되어 약제선별은 7.2%(13/180명)이었으며, 이 중 임상시험 등록이나 응급상황의 임상시험용의약품(emergency investigational new drug) 사용을 통한 표적치료 매칭은 5.6%(10/180명)였다. 다만 PIK3CA 변이 환자 중 33%(3/9명)는 CDx 검사를 추가적으로 시행하고 표적치료를 받았다.

진행성 유방암 대상은 3편에서 보고되었다. 3편 중 1편(Falcone et al., 2023)에서 유전자 변이 확인에 따른 임상시험 매칭은 14.3%(5/35명)이었으며, 이 중 BRCA2 등 변이 확인에 따른 임상시험 매칭은 8.5%(3/35명), 이후 임상시험에 매칭된 환자의 40%(2/5명)가 약물중재 후 다른 치료를 받지 않았다. 다른 1편(Suh et al., 2022)은 BRCA, PIK3CA 변이 확인 후 표적치료 매칭은 표적치료 가능한 변이 환자 대상 6.2%(5/81명)이었고, 전체 대상 3.9%(5/127명)로 확인되었다. 나머지 1편(Gurda et al., 2017)에서는 PIK3CA/PTEN 등의 변이 확인에 따른 표적치료 매칭은 14.6%(7/48명)였다.

전이성 유방암 대상은 2편에서 보고되었다. 2편 중 1편(Pezo et al., 2018)에서는 PIK3CA 변이 확인에 따른 PI3K 억제제 병용(combination with PI3Ki), PI3K 억제제 단독, AKTi 억제제 등으로 중재하는 임상시험 매칭은 표적치료가 가능한 변이 환자 대상 13.8%(28/203명), 전체 대상 6.4%(28/440명)로 확인되었다. 약물 최적반응(best response)는 부분반응(partial response, PR) 14.3%, 안정병변(stable disease, SD) 35.7%, 질병진행(progressive disease, PD) 32.1%였고, 17.9%는 추적에 실패하였다. 재발성/전이성 유방암 대상 1편(Rizvi et al., 2017)은 악성 흉막삼출을 동반한 재발 및 전이성 유방암(1명)에서 BRCA2 변이가 확인되었고, Olaparib 표적치료로 매칭되었다. 치료 후 흉막삼출과 뼈/간 전이가 개선되었음을 보고하였다.

표 3.4 약제선별 및 치료반응

연번	저자 (출판연도)	분석대상자(n)	표적유전자 돌연변이	표적치료제 선별률, %(n)	치료반응, %(n)	
1	Lee (2024)	IBC-NST (180)	BRCA1	Olaparib(1)	7.2% (13/180)	-
			BRCA2	PARPi(1)		
				Talazoparib(2)		
			PIK3CA	Alpelisib(9)		
2	Falcone (2023)	ABC (35)	BRCA2, PALB2 등	AKTi(1)	8.5% (3 <sup>1</sup> /35) 14.3% (5/35)	40%(2/5)가 임상시험의 약물중재 후 다른 치료를 받지 않음
				PARPi(2)		
				immunoTx(2)		
3	Suh (2022)	ABC (127)	BRCA1/2	Olaparib(3) PARPi(1)	3.9% (5 <sup>2</sup> /127) 6.2% (5/81 <sup>3</sup> )	-
			PIK3CA	Alpelisib + Fulvestrant(1)		

연번	저자 (출판연도)	분석대상자(n)	표적유전자 돌연변이	표적치료제 선별률, %(n)	치료반응, %(n)	
4	Pezo (2018)	MBC (440)	PIK3CA	combination with PI3Ki(10)	PR 14.3%(4/28)	
				PI3Ki(15)	SD 35.7%(10/28)	
					PD 32.1%(9/28)	
				AKTi(3)	n/a 17.9%(5/28)	
6.4% (28/440)	13.8% (28/203 <sup>3)</sup> )					
5	Gurda (2017)	ABC (48)	PIK3CA/ PTEN 등	mTORi/Everolimus(4) Bevacizumab(2) FGFRi/Lucitinib(1)	14.6% (7/48)	-
6	Rizvi (2017)	recurrent MBC(1)	BRCA2	PARPi(Olaparib)(1)	홍막삼출액 및 림프절 병증 개선 뼈와 간 전이 개선	

1) 매칭된 치료에서 면역치료 2명 제외 환자 수

2) ERBB2-neratinib 1명 제외 환자 수

3) targetable genomic alterations

ABC, advanced breast cancer; IBC-NST, invasive breast carcinoma of no special type; MBC, metastatic breast cancer; N/A not available; PARPi, poly ADP-ribose polymerase inhibitor; PD progressive disease; PR partial response; SD, stable disease.

### 3. 가이드라인 및 국내 현황 조사결과

#### 3.1 가이드라인 조사

가이드라인은 총 6편(국외 5편, 국내 1편) 확인하였다. ESMO (2024)는 진행성 유방암에서 종양 조직으로부터 체세포 변이를 검출하는 종양기반(tumor based) NGS 검사는 대부분의 유방암에서 생식세포 BRCA1/2 검사를 대체할 수 있다. ESR1이 IA(ready for routine use) 상향 조정됨에 따라 HR+/HER2- 진행성 유방암에서 종양(또는 혈장) 기반 NGS 검사를 표준치료로 수행할 것을 권고하였다. 또한 ESR1 변이 검출을 최적화하기 위해 내분비치료에 내성을 보이는 환자에서 수행되어야 한다고 제시하였다(표 3.5)(Mosele et al., 2024).

ESMO(2021)는 전이성 유방암에서 체세포 시퀀싱이 생식세포 BRCA 검사를 완전히 대체할 수 없는 점을 고려할 때, PIK3CA 상태는 3개의 hotspots에서 PCR로 확인할 수 있고, HER2는 IHC/ISH 검사로 정확하게 실시되므로, 일상적인 진료상황에서 전이성 유방암을 대상으로 NGS 다중 유전자 패널검사를 수행할 필요가 없다고 제시하였다(Gennari et al., 2021). 또한 ESMO Asia-Pacific Oncology Drug Development Consortium (2023)는 전이성 유방암 대상 치료와 관련된 대부분의 바이오마커는 IHC, ISH, 또는 PCR을 통해 확인 가능하여 NGS 다중유전자 패널검사는 권장하지 않는다. 다만 전이성 유방암 대상 NGS 검사를 수행하여 유전자 변형과 일치하는 표적치료로 중재하는 임상시험 및 분자 스크리닝 프로그램에 환자를 참여시키는 것이 중요하다고 언급하였다(Loong et al., 2023).

표 3.5 분자표적의 임상적 유용성에 따른 등급(ESCAT)

genes	alteration	estimated prevalence	ESCAT score*	Drug class matched
<b>Advanced Breast Cancer</b>				
ERBB2	amplifications	15-20%	IA	Anti-HER2 monoclonal antibodies HER2 TKIs Anti-HER2 ADCs
	hotspot mutations	4%	IIB	Pan-HER TKIs Anti-HER2 ADCs
PIK3CA	hotspot mutations	30-40%	IA (ER+/HER2- ABC)	$\alpha$ -specific PI3K inhibitors
ESR1	mutations	30-40%	IA (ER+/HER2- ABC resistant to AI)	SERDs
BRCA1/2	germline P/LPV	4%	IA	PARP inhibitors
	somatic mutation	3%	IIB	PARP inhibitors
PTEN	mutation/deletions	7%	I/II	AKT inhibitors
AKT1	mutations	5%	I/II	AKT inhibitors
PALB2	germline p/LPV	1%	IIB	PARP inhibitors

ABC, advanced breast cancer; ADCs, antibodydrug conjugates; AI, aromatase inhibitors; HER, human epidermal growth factor receptor; PARP, poly (ADP-ribose) polymerase; ER, estrogen receptor; ESCAT, European society for medical oncology (ESMO) scale for clinical actionability of molecular targets; SERDs, selective estrogen receptor degrader; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.

\*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, IIB: prospective clinical trial(s) show the alteration-drug match in a specific tumour type results in increased responsiveness when treated with a matched drug, however, no data currently available on survival end points; tier III&IV, hypothetical target; tier V, combination development; tier X, lack of evidence

NCCN(2024) 가이드라인 검토 결과, 재발성 절제 불가능 또는 4기(M1) 유방암 대상 표적치료를 위한 NGS 검사와 관련하여 HR+/HER2-에서 PIK3CA 변이는 Alpelisib + Fulvestrant 병용투여를 2차 이상 후속치료로 권고하였고(Category 1), PIK3CA/AKT1/PTEN 변이는 Capiasertib + Fulvestrant 병용투여를 2차 이상 후속치료로 권고하였다(Category 1)(표 3.6). 최근에는 새로운 표적치료를 위한 최신 바이오마커가 발견되면서 표적항암치료 분야의 패러다임이 빠르게 변화하였다(표 3.7)(Gradishar et al., 2024).

표 3.6 재발성 절제 불가능 또는 4기(M1) 유방암에서 표적치료 관련 바이오마커

breast cancer subtype	biomarker	detection	FDA-approved agents	NCCN Category of Evidence	NCCN category of preference
HR+/HER2-	PIK3CA activating mutation	NGS, PCR	Alpelisib + Fulvestrant	Category 1	Preferred second or subsequent line therapy
	PIK3CA or AKT1	NGS	Capiasertib +	Category 1	Preferred second

breast cancer subtype	biomarker	detection	FDA-approved agents	NCCN Category of Evidence	NCCN category of preference
Any	activating mutations or PTEN alterations		Fulvestrant		or subsequent line therapy in select patients
	ESR1 mutation	NGS, PCR	Elacestrant	Category 2A	other recommended regimen
	Germline BRCA1 or BRCA2 mutation	germline sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1	Preferred
	NTRK fusion	FISH, NGS, PCR	Larotrectinib Entrectinib	Category 2A	
	MSI-H/dMMR	IHC, NGS, PCR	Pembrolizumab Dostarlimab-gxly	Category 2A	Useful in certain circumstances
	TMB-H (≥ 10 mut/Mb)	NGS	Pembrolizumab	Category 2A	
	RET-fusion	NGS	Selpercatinib	Category 2A	

FDA, food and drug administration; FISH, fluorescence in situ hybridization; IHC, immunohistochemistry; NCCN, National comprehensive cancer network; NGS, next generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction.  
 \*Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; Category 2A Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; Category 2B Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate; Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate

표 3.7 4기(M1) 유방암 대상 최신 바이오마커 기반 잠재적 표적치료

breast cancer subtype	biomarker	detection	FDA-approved agents	NCCN Category of Evidence	NCCN category of preference
ER+/HER2- ER-/HER2-	HER2 activating mutations	NGS	Neratinib ± Fulvestrant, Neratinib ± Trastuzumab/ Fulvestrant	Category 2A	Useful in certain circumstances <ul style="list-style-type: none"> <li>If ER+/HER2-, in patients who have already received CDK4/6 inhibitor therapy.</li> </ul>
Any	Somatic BRCA1/2 mutations	NGS	Olaparib	Category 2A	Useful in certain circumstances
Any	Germline PALB2	Germline sequencing	Olaparib	Category 2A	Useful in certain circumstances

FDA, food and drug administration; NCCN, National comprehensive cancer network; NGS, next generation sequencing  
 \*Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; Category 2A Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; Category 2B Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate; Category 3 Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate

ASCO (2024) 신속 권고사항 업데이트에서는 HR+/HER2- 전이성 유방암 대상 ESR1, PIK3CA, AKT1의 활성화 또는 PTEN의 비활성화 돌연변이 확인을 위한 정기적인 검사를 기반으로 이전 치료이력을 고려하여 내분비 치료를 여러 단계에 걸쳐 시행할 것을 권고하였고, 내분비치료는 표적치료제와 병용된다고 언급하였다. 1차 치료로 내분비치료와 CDK4/6 억제제 병용을 권장하며, 2차 이상 치료에서는 CLIA 인증 실험실에서 수행된 종양 기반 패널검사를 통하여 PIK3CA, AKT1 활성화 돌연변이 또는 PTEN 비활성화 확인 시, 내분비요법 + Capivasertib (AKT 경로 억제제) 병용, PIK3CA 변이는 내분비요법 + Alpelisib (PIK3 kinase 억제제) 병용, ESR1 변이는 선택적 에스트로겐 수용체 분해제(selective estrogen receptor degrader)인 Elacestrant 단독요법을 권고하였다(근거 수준: 높음, 권고 강도: 강함)(Burstein et al., 2024).

표 3.8 이전 내분비 치료에 따른 전이성 유방암 치료 옵션

Line of Therapy	Tumor Genomic Findings	Prior Endocrine Therapy	
		None, tamoxifen only, or no prior recent AI therapy (Anastrozole, Exemestane, Letrozole)	None, tamoxifen only, or no prior recent AI therapy (Anastrozole, Exemestane, Letrozole)
First-line treatment		AI + CDK4/6 inhibitor	Fulvestrant + CDK4/6 inhibitor
<b>Tumor Genomic Testing</b>			
Second-line treatment	No targetable mutations	Fulvestrant or Fulvestrant + Everolimus	Fulvestrant + Everolimus, or Chemotherapy
	ESR1 mutation	Elacestrant or Fulvestrant + Everolimus	Elacestrant
	PIK3CA mutation	Fulvestrant + Capivasertib, Fulvestrant + Alpelisib, or Fulvestrant	Fulvestrant + Capivasertib, or Fulvestrant + Alpelisib
	AKT1 mutation or PTEN inactivation	Fulvestrant + Capivasertib, or Fulvestrant	Fulvestrant + Capivasertib
Third-line treatment and beyond	No targetable mutations or targeted therapy already given	Chemotherapy or Further endocrine-based treatments	Chemotherapy or Further endocrine-based treatments
	ESR1 mutation	Elacestrant or Chemotherapy	Elacestrant or Chemotherapy
	PIK3CA mutation	Fulvestrant + Capivasertib, or Fulvestrant + Alpelisib or Chemotherapy	Fulvestrant + Capivasertib or Fulvestrant + Alpelisib or Chemotherapy
	AKT1 mutation or PTEN inactivation	Fulvestrant + Capivasertib, or Chemotherapy	Fulvestrant + Capivasertib, or Chemotherapy

AI, aromatase inhibitor; CDK4/6, cyclin-dependent kinase 4/6

제10차 한국유방암 진료권고안(2023)에서는 NGS 기반 다중 유전자 패널검사의 임상 적용에 있어 다음과

같은 고려사항을 제시하였다(한국유방암학회, 2023).

첫째, 다중유전자 패널검사에는 고위험 유전자뿐 아니라 중간 또는 저위험 유전자가 포함될 수도 있다. 이러한 유전자들은 많은 경우 변이에 대한 암 위험도나 변이 보인자를 위한 가이드라인이 부족하기 때문에, 다중 유전자패널에 포함될 수 있는 유전자 변이정보가 모두 임상적으로 활용 가능한 것은 아니다. 둘째, 단일 유전자검사에 비해 미분류 변이(VUS)가 발견될 가능성이 증가하나, 다중 유전자 패널의 사용이 증가하고 임상데이터가 축적되면서 미분류 변이의 비율은 점차 감소할 것으로 예상되며, 유전적으로 구별되는 세포주(genetic mosaicism)를 발견할 확률도 증가한다. 셋째, 패널에 포함되는 유전자의 종류, 검사 후 검사결과소요일(turnaround time), 유전자 변이 재분류 관련 프로토콜, DNA/RNA 분석 방법이 서로 다를 수 있어 의료기관 및 대상 환자 조건에 적합한 검사실/검사 패널을 선택할 필요가 있다.

결론적으로 BRCA1/2 외 유방암 관련 유전자 변이 확인을 위해 다중 유전자 패널검사가 효율적 대안이 될 수 있음을 고려할 때, 기왕력 혹은 가족력에서 여러 가지 유전성 유방암을 의심할 수 있거나 단일 유전자검사에서 변이가 발견되지 않은 유전성 유방암 고위험군의 경우, 다중유전자 패널검사를 고려할 수 있다(근거수준 4, 권고등급 B).

### 3.2 국내 현황 조사

국내 연구에 따르면, HER2- 전이성 유방암 대상 gBRCA 변이율은 약 7.4%(42/570명)로 보고하였다(Ahn et al., 2023). Olaparib의 적응증은 기존 gBRCA+/HER2- 전이성 유방암에 이어 gBRCA+/HER2-고위험 조기 유방암에서 수술 후 보조요법으로 확대되었다. 한편 국내 유전성 BRCA 검사의 급여기준은 유방암이 진단되고 환자의 가족 및 친척(3차 관계 이내)에서 1명 이상 유방암, 난소암, 남성유방암, 전이성 전립선암, 췌장암이 있는 경우, 40세 이하에 진단된 유방암, 60세 이하에 진단된 삼중음성 유방암, 양측성 유방암, 유방암과 함께 난소암 또는 췌장암이 발생한 경우, 남성유방암, 난소암인 경우로 보험급여가 제한적으로 적용되고 있다(건강보험심사평가원, 2024). 이 외에는 혈액을 이용한 gBRCA 검사의 급여적용이 불가하여 진행성 전이성 유방암일 경우 종양 기반 NGS 유전자 패널검사를 통해 간접적인 검사가 가능하다.

PIK3CA 변이는 HR+/HER2- 진행성 유방암의 약 40%에서 나타나며, 내분비치료에 대한 내성, 질병진행, 좋지 않은 예후와 관련이 있다. PIK3CA+, HR+/HER2-인 폐경 후 진행성 전이성 유방암에서 내분비치료 후 질환이 진행된 경우 Fulvestrant와 병용요법으로 Alpelisib이 식약처 허가를 받았다(2021. 5. 13). PIK3CA 변이 확인을 위한 검사로는 PIK3CA CDx (therascreen PIK3CA RGQ PCR kit)가 있으며, 그 외 종양 기반 NGS 유전자 패널검사를 이용하여 진단 가능하다.

HR+/HER2- 환자 중 약 50%를 차지하는 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 경우, 질병의 진행이 빨라질 수 있는데, 최근 HR+/HER2- 이면서 하나 이상의 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에서 내분비요법 중 또는 완료 후 질병이 진행되거나, 보조요법 완료 후 12개월 이내 재발 시 Fulvestrant와 병용요법으로 Capiivasertib이 식약처 허가를 받았다(2024. 4. 29.). 식약처 허가사항에서는 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이의 정확한 진단을 위해 임상시험 시 사용한 동반진단(FoundationOne CDx) 검사를 권장하고 있었으며, 종양 기반 NGS 유전자 패널검사를 이용하여 진단 가능하다.

표 3.9 유방암에서 표적치료제 및 유전자검사 국내 현황 조사결과

유전자	표적치료제		기존검사		NGS 기반 유전자 패널검사 (선별급여 80%)	
	성분명/제품명	급여현황	검사명	급여현황		
생식세포 변이	gBRCA	Olaparib/ 린파자	급여기준 미설정	PCR, 염기서열분석	급여 (나580다(4)/(5))	생식세포 및 체세포 변이 모두 확인 가능
	PIK3CA	Alpelisib/ 피크레이	급여기준 미설정	PIK3CA 동반진단검사 [PCR]	급여 <sup>1)</sup> (나583나(1)(33))	확인 가능
체세포 변이	PIK3CA/AKT1 /PTEN	Capivasertib/ 티루캡	급여기준 미설정	-	-	확인 가능
	HER2 (과발현)	Trastuzumab Deruxtecan 등/ 엔허투	급여	IHC, FISH, SISH	급여	복제수변이(CNV) 확인 가능

CNV, copy number variants; FISH, fluorescence in situ hybridization; IHC, immunohistochemistry; NGS, next generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; SISH, silver in situ hybridization

1) '23년 제4차 의료행위전문평가위원회 심의결과, 'PIK3CA 동반진단검사[실시간 중합효소연쇄반응]'은 진행성 유방암 환자(폐경 후 여성 및 남성) 중 호르몬 수용체(HR) 양성, 사람상피세포성장인자 수용체2(HER2) 음성인 환자의 PIK3CA 돌연변이 유무 확인을 통해 Alpelisib 투여 대상을 선별하는 행위로, NCCN 가이드라인에서 진행성 유방암 환자 중 호르몬 수용체(HR) 양성, 사람상피세포성장인자 수용체2 (HER2) 음성인 환자 중 PIK3CA 돌연변이 양성인 경우 Alpelisib과 Fulvestrant 병용 투여를 권고하는 점, '유전자검사 급여 여부 결정원칙'에서 비유전성 유전자검사는 항암제 선택, 진단, 치료 반응 평가 및 예후 예측 등 치료방침 설정에 필수적인 경우 급여로 정하고 있는 점을 고려하여 급여로 함(보건복지부 고시 제2023-121호, 2023. 7. 1.시행)

## 1. 평가결과 요약

유방암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 문헌고찰 결과, 최종 선택연구는 9편(비교연구 3편, 증례연구 5편, 증례보고 1편, 대상자 수 1,044명)이었다. 연구대상자는 대부분 진행성, 전이성, 재발성 유방암이었으나 유관상피내암 등의 암종이 일부 문헌에 포함되어 있었고, 분자학적 아형의 분포는 문헌별로 상이하였다. 중재검사의 검체는 종양조직 8편, 종양조직/혈액이 1편이었다. 종양 패널 종류는 문헌별로 상이하였고, 패널에 포함된 유전자 수는 보고하지 않은 2편을 제외하고 최소 23개, 최대 548개의 다중 유전자를 포함하고 있었다. 비교검사는 종양 또는 혈액을 이용한 Sanger 염기서열분석, RT-PCR이 확인되었다. 비돌림위험 평가는 RoB 또는 RoBANS 2.0을 이용하여 평가할 예정이었으나, 관련 연구유형이 확인되지 않아 수행할 수 없었다.

또한 평가에 포함된 가이드라인은 6편이었으며, 국내 현황 조사결과 유방암 관련 유전자 4종에 대한 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, 조직재생검물을 보고한 문헌은 없었다. 검사실패(미검출)율은 비교연구 1편에서 보고하였고, BRCA 돌연변이 검출에서 Sanger 염기서열분석(gBRCA) 대비 중재검사(tumor BRCA)의 실패율은 5.7%(2/35례)로 보고하였으며, 그 원인은 결과해석의 오류인 것으로 확인되었다. 효과성은 표적유전자 돌연변이의 IDR, 유전자별 약제선별 및 치료반응에 대해 평가하였다. 유방암에서 기존 단일 유전자검사 대비 중재검사의 표적유전자 돌연변이의 IDR은 비교연구 3편에서 보고하였다. PIK3CA 유전자 변이 관련 IDR은 2편에서 보고하였고, 이 중 1편은 HR+/HER2- 유방암 대상 RT-PCR 대비 중재검사의 IDR은 46.2%로 보고하였다. 나머지 1편에서는 Sanger 염기서열분석을 두 차례 시행하였으며 1차 시행 대비 중재검사의 IDR 10.9%, 2차 시행 대비 중재검사의 IDR 5.5%로 보고하였고, Sanger 염기서열분석 1차 시행 시 미검출된 3건의 경우 변이 호발 부위(hotspots)의 엑손(exon) 9와 20의 낮은 (10% 미만) 변이율이 원인이었다. BRCA 유전자 변이 관련 1편에서 유방암(77명) 대상 Sanger 염기서열분석(gBRCA) 대비 중재검사(tumor BRCA)의 IDR은 -5.71%로 보고하였다. 유전자 돌연변이에 따른 약제선별 및 치료반응을 보고한 문헌은 총 6편(증례연구 5편, 증례보고 1편)에서 확인되었다. 침습성 유방암 대상 1편은 BRCA 변이 4명, PIK3CA 변이 9명이 확인되어 약제선별은 7.2%(13/180명)이었으며, 이 중 임상시험 등록이나 응급상황의 임상시험용의약품 사용을 통한 표적치료 매칭은 5.6%(10/180명)였다.

다만 PIK3CA 변이 환자 중 33%(3/9명)는 CDx 검사를 추가적으로 시행하고 표적치료를 받았다. 진행성 유방암 대상은 3편에서 보고되었다. 3편 중 1편에서 유전자 변이 확인에 따른 임상시험 매칭은 14.3%(5/35명)이었으며, 이 중 BRCA2 등 변이 확인에 따른 임상시험 매칭은 8.5%(3/35명), 이후 임상시험에 매칭된 환자의 40%(2/5명)가 약물중재 후 다른 치료를 받지 않았다. 다른 1편에서 BRCA, PIK3CA 변이 확인 후 표적치료 매칭은 표적치료 가능한 변이 환자 대상 6.2%(5/81명)였고, 전체 대상 3.9%(5/127명)로 확인되었다. 나머지 1편에서는 PIK3CA/PTEN 등의 변이 확인에 따른 표적치료 매칭은 14.6%(7/48명)였다. 전이성 유방암 대상은 2편에서 보고되었다. 2편 중 1편에서는 PIK3CA 변이 확인에 따른 PI3K 억제제 병용, PI3K 억제제 단독, AKT 억제제 등으로 중재하는 임상시험 매칭은 표적치료가 가능한 변이 환자 대상 13.8%(28/203명), 전체 대상 6.4%(28/440명)로 확인되었다. 약물 최적반응(best response)은 PR 14.3%, SD 35.7%, PD 32.1%였고, 17.9%는 추적에 실패하였다. 재발성/전이성 유방암 대상 1편은 양성 흉막삼출을 동반한 재발 및 전이성 유방암(1명)에서 BRCA2 변이가 확인되었고 Olaparib 표적치료로 매칭되었으며, 치료 후 흉막삼출과 뼈/간 전이가 개선되었음을 보고하였다.

## 1.2 가이드라인 및 국내 현황 조사결과

ESMO (2024) 가이드라인 검토 결과, 진행성 유방암에서 종양 기반 NGS 검사는 생식세포 BRCA1/2 검사를 대체할 수 있으며, 표적치료가 가능한 유전자 변이율은 PIK3CA 30~40%, ESR1 30~40%, BRCA1/2 3~4%, PTEN 7%, AKT1 5%로 보고하였다. 또한 NCCN (2024) 가이드라인에 따르면, HR+/HER2- 유방암 대상 PIK3CA 변이 확인 시 Alpelisib + Fulvestrant 병용투여, 하나 이상의 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이를 가진 경우 Capiwasertib + Fulvestrant 병용투여를 2차 이상 후속치료로 권고하였다.

국내 현황 조사결과, 표적치료를 위한 생식세포 BRCA 검사의 급여기준은 가족력이 있거나 나이 제한 등으로 제한적으로 적용되었다. 최근 HR+/HER2- 유방암 중 약 50%를 차지하는 PIK3CA/AKT1/PTEN 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 유방암에서 Capiwasertib이 Fulvestrant와 병용요법으로 국내 식약처 허가를 받았다.

## 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, 조직재생검체가 문헌에서 보고된 바 없고, 실패(미검출)율 5.7%(2/35례)는 종양검체의 품질저하 및 결과해석에서 발생할 수 있는 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 돌연변이(PIK3CA, BRCA) 검출에 있어 동 검사의 추가 검출률은

-5.7~46.2%로 기존 단일 유전자검사 대비 유사하거나 높은 수준으로 추가적 이득이 확인되며, 유전자별 표적치료제 선별에 있어 치료 가능한 표적 변이 대상자 또는 전체 대상자의 10% 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 고려할 때, 소위원회는 진행성 유방암 환자에서 NGS 유전자 패널검사 적용 후 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 유방암 대상 종양 기반 NGS 검사는 생식세포 BRCA1/2 검사를 대체할 수 있고, 특히 전체 유방암의 70%를 차지하는 HR+/HER2- 환자에서 동 검사 수행을 권고하고 있으며, 표준치료로 권고하고 있는 2차 치료제 (Capivasertib)가 최근 식약처 허가를 받은 현 상황들을 종합적으로 고려할 때, 진행성 유방암에서 동 검사는 PIK3CA/AKT1/PTEN 등의 치료 가능한 유전자 돌연변이를 확인하고 억제선별 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 활용될 수 있다고 판단하였다.

2024년 제11차 의료기술재평가위원회(2024. 11. 8.)는 ‘NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(유방암)’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. 배영경. 유방암의 분자병리. 대한유방검진학회지. 2006;3:13-8.
7. 식품의약품안전처 의료가기전자민원시스템. Available from: <https://emedi.mfds.go.kr/search/data/MNU20237>
8. 식품의약품안전처. NGS(Next generation sequencing) 기반 유전자 검사의 이해. 2022.
9. 식품의약품안전처. 차세대염기서열분석(Next generation sequencing) 임상검사실 인증 검사분야별 가이드라인-체세포(Somatic)[민원인 안내서]. 2022.
10. 한국유방암학회. 유방학. 제4판. 바이오메디북출판. 2017.
11. Ahn HK, Kim JH, Kim M, Park S, Koh S-J, Sohn JH, et al. Abstract P5-03-14: Prevalence of germline BRCA mutations in unselected Korean patients with HER2-negative breast cancer: A Prospective cohort study. *Cancer Res.* 2023;83(5):P5-03-14.
12. Akahane T, Kanomata N, Harada O, Yamashita T, Kurebayashi J, Tanimoto A, et al. Targeted next-generation sequencing assays using triplet samples of normal breast tissue, primary breast cancer, and recurrence/metastatic lesions. *BMC Cancer.* 2020;20:944.
13. Chakravarty D, Johnson A, Sklar J, Linderman NI, Moore K, Ganesan S, et al. Somatic genomic testing in patients with metastatic or advanced cancer: ASCO provisional clinical opinion. *Clin Oncol.* 2022;40(11):1231-58.
14. Flodgren GM, Hamidi Ashtiani V, Meneses Echavez JF, Bidonde Torre MJ. Molecular tests for detection of PIK3CA mutations in men and postmenopausal women with HR+/HER2-, locally advanced or metastatic breast cancer: A Health Technology Assessment. Norwegian Institute of Public Health. 2022.
15. Gagan J, Van Allen EM. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Med.* 2015;7(1):80.
16. Goldman L, Cooney KA. Goldman-Cecil Medicine. 27th edition. 2023.
17. Kallioniemi OP, Kallioniemi A, Kurisu W, Thor A, Chen LC, Smith HS, et al. ERBB2 amplification in breast cancer analyzed by fluorescence in situ hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:5321-5.
18. 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.
19. 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.
20. Liang Xu, Vacher S, Boulai A, Bernard V, Baulande S, Bohec M, et al. Targeted next-generation sequencing identifies clinically relevant somatic mutations in a large cohort of inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018;20(1):88.
  21. Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Long DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine.* 21th edition. 2022.
  22. Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, Ellis MJ. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(5):261-75.
  23. 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.
  24. Morton C, Sarker D, Ross P. Next-generation sequencing and molecular therapy. *Clin Med (Lond).* 2024;23(1):65-9.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. Rosa M. Advances in the molecular analysis of breast cancer: pathway toward personalized medicine. *Cancer Control.* 2015;22(2):211-9.
  30. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2008;26(10):1135-45.
  31. Sohn J. Next generation sequencing and anti-cancer therapy. *Journal of the Korean Medical Association.* 2019;62(2):119-29.
  32. Sposito M, Belluomini L, Pontolillo L, Tregnago D, Tregnago D, Trestini I et al. Adjuvant targeted therapy in solid cancers: pioneers and new glories. *J Pers Med.* 2023;13(10):1427.
  33. Xiong M, Wang X, Liu D, Xiu B, Zhang Q, Chi W, et al. Somatic mutations in a multigene panel and impact on prognosis based on TP53 status in Chinese HER2-positive patients undergoing neoadjuvant therapy: A single-institution retrospective cohort. *Cancer Med.* 2024;13(2): e6955.

## 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	
	폐암	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	281,200
		3	OR/1-2	385,518
	대장암	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
	유방암	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
	난소암	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	

3.1.1 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	
	폐암	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
	대장암	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
	유방암	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
	난소암	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	

## 3.1.2 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
중재	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 & 중재	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	“breast cancer”	0/83	-
		“next generation sequencing”	0/0	-
		“multigene profiling”	0/1	-
		“breast cancer” AND “next generation sequencing”	0/0	-
NICE	https://www.nice.org.uk/guidance	“breast cancer” AND “next generation sequencing”	0/6	-
		“next generation sequencing”	0/17	-
NCCN	https://www.nccn.org/guidelines/category_1	“breast cancer”	1/80	• NCCN Guideline Version 3. 2024 Breast Cancer
임상진료지침 정보센터	https://www.guideline.or.kr/	“유방암” OR “차세대염기서열”	0/3	-
<b>수기검색</b>				
ASCO	https://society.asco.org/practice-patients/guidelines/breast-cancer	“targeted therapy”	1/26	• Endocrine and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer- capivasertib-fulvestrant: ASCO rapid recommendation update (2024)
ESMO	https://www.esmo.org/guidelines	“next-generation sequencing” OR “NGS”	3/1,565	• 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) • ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer (2021)
한국유방암학회	https://www.kbcs.or.kr/html/	“유방암” OR “차세대염기서열”	1/-	2023 제10차 한국유방암 진료권고안

## 5. 최종 선택연구

### 5.1. 문헌고찰 선택연구

연번	서지정보
1	Lee H, Cho YA, Kim DG, Cho EY. Next-generation sequencing in breast cancer patients: real-world data for precision medicine. <i>Cancer Res Treat.</i> 2024;56(1):149-61.
2	Falcone R, Lombardi P, Filetti M, Fabi A, Altamura V, Scambia G, et al. Molecular profile and matched targeted therapy for advanced breast cancer patients. <i>Curr Oncol.</i> 2023;30(2):2501-9.
3	Kim JW, Kang HE, Choi J, Yun SG, Jung SP, Bae SY, et al. Genomic signatures from clinical tumor sequencing in patients with breast cancer having germline BRCA1/2 mutation. <i>Cancer Res Treat.</i> 2023;55(1):155-66.
4	Suh KJ, Kim SH, Kim YJ, Chin H, Kang E, Kim E-K, et al. Clinical application of next-generation sequencing in patients with breast cancer: real-world data. <i>J Breast Cancer.</i> 2022;25(5):366-78.
5	Venetis K, Pepe F, Munzone E, Sajjadi E, Russo G, Pisapia P, et al. Analytical performance of next-generation sequencing and RT-PCR on formalin-fixed paraffin-embedded tumor tissues for PIK3CA testing in HR+/HER2- breast cancer. <i>Cells.</i> 2022;11(22):3545.
6	Pezo RC, Chen TW, Berman HK, Mulligan AM, Razak AA, Siu LL, et al. Impact of multigene mutational profiling on clinical trial outcomes in metastatic breast cancer. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2018;168(1):159-68.
7	Gurda GT, Ambros T, Nikiforova MN, Nikiforova YE, Lucas PC, Dabbs DJ, et al. Characterizing molecular variants and clinical utilization of next-generation sequencing in advanced breast cancer. <i>Appl Immunohistochem Mol Morphol.</i> 2017;25(6):392-8.
8	Rizvi W, Truong P, Truong Q. Metastatic breast cancer with BRCA mutation discovered by next-generation sequencing responding to olaparib. <i>Cureus.</i> 2017;9(6):e1337.
9	Arsenic R, Treue D, Lehmann A, Hummel M, Dietel M, Denkert C, et al. Comparison of targeted next-generation sequencing and Sanger sequencing for the detection of PIK3CA mutations in breast cancer. <i>BMC Clin Pathol.</i> 2015;15:20.

### 5.2. 가이드라인

연번	서지정보
1	Burstein HJ, DeMichele AD, DPhil LF, Somerfield MR, Henry NL, et al. Endocrine and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer—capivasertib-fulvestrant: ASCO rapid recommendation update. <i>J Clin Oncol.</i> 2024;42(12):1450-3.
2	Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Abramson V, Aft R, Agnese D, et al. Breast Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2024;22(5):331-57.
3	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. <i>Ann Oncol.</i> 2024;35(7):588-606.

연번	서지정보
4	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. <i>ESMO Open</i> . 2023;8(4):101586.
5	Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2021;32(12):1475-95.
6	한국유방암학회. 2023 제10차 한국유방암 진료권고안.

**발행일** 2025. 3. 31.

**발행인** 이재태

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 979-11-7337-026-7