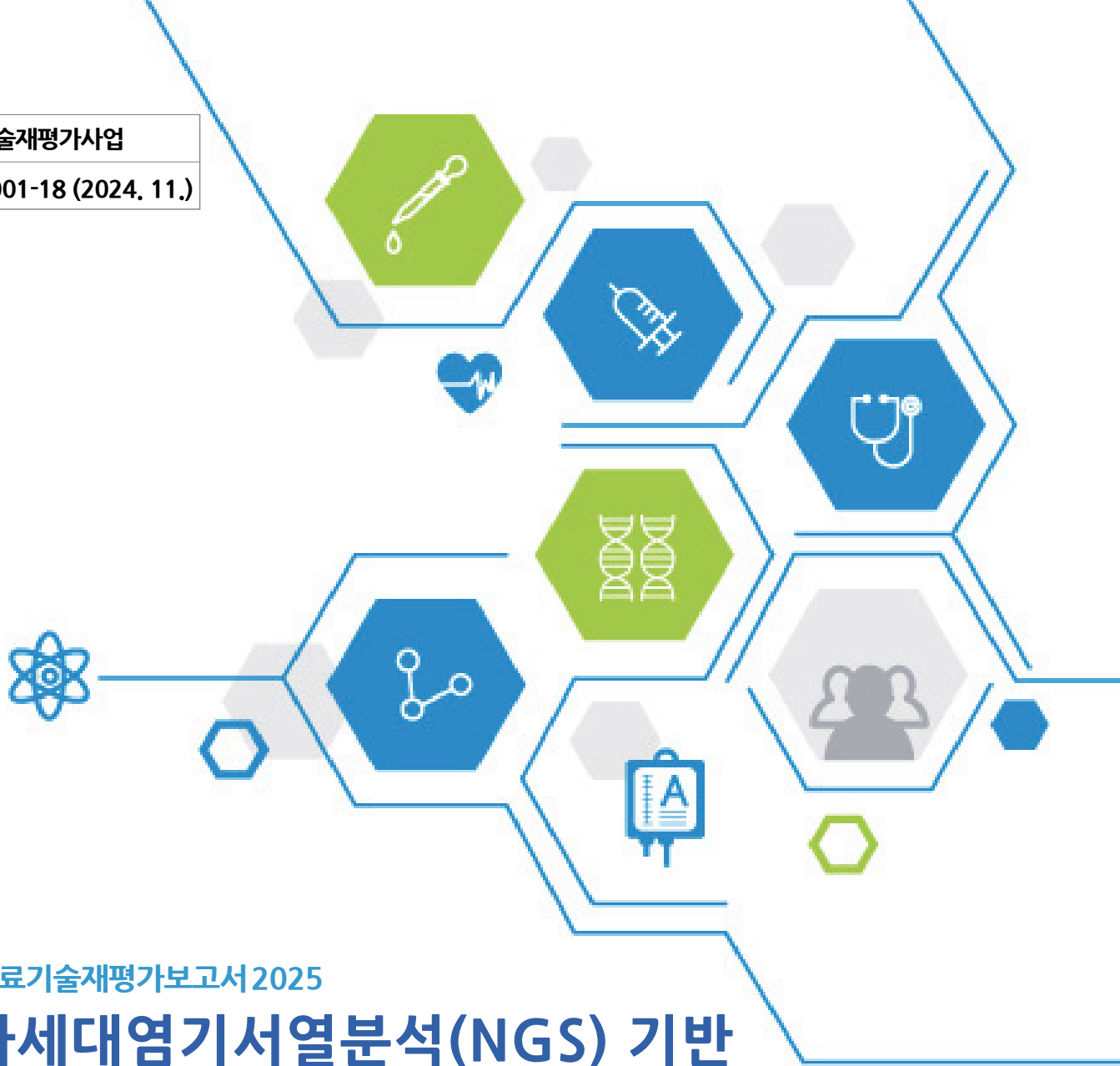


NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-18 (2024. 11.)



의료기술재평가보고서 2025

차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사-고형암(대장암)

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

정진희 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

연구진

담당연구원

박은정 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구위원

부담당연구원

심정임 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-24-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1

I. 서론 1

1. 평가배경	1
1.1 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	12
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	19
1.4 국내외 교과서 및 임상진료지침	23
1.5 선행 체계적 문헌고찰	25
1.6 기존 의료기술평가	26
1.7 선행 일차연구	26
2. 평가목적	26

II. 평가방법 27

1. 문헌고찰	27
1.1 개요	27
1.2 평가범위	27
1.3 문헌검색	31
1.4 문헌선정	33
1.5 비뚤림위험 평가	34
1.6 자료추출	34
1.7 자료정리	34

III. 평가결과 35

1. 연구선정 결과	35
1.1 연구선정 개요	35
1.2 선택연구 특성	36
1.3 비뚤림위험 평가	39
2. 임상적 유용성 결과	39
2.1 안전성	39
2.2 효과성	40
2.3 경제성	44
3. 가이드라인 및 국내현황 조사결과	47
3.1 가이드라인 조사	47
3.2 국내현황 조사	51

IV. 결과요약 및 결론	53
1. 평가결과 요약	53
1.1 임상적 유용성	53
1.2 가이드라인 및 국내현황 조사	54
2. 결론 및 제언	54
V. 참고문헌	56
VI. 부록	58
1. 의료기술재평가위원회	58
2. 소위원회	59
3. 문헌검색현황	60
4. 가이드라인 검색현황	65
5. 최종선택문헌	66

표 차례

표 1.1 NGS 유전자 패널검사 정보	4
표 1.2 고형암에서의 14종 필수유전자	6
표 1.3 체세포 변이 분류	8
표 1.4 식품의약품안전처 NGS 관련 의료기기 허가사항	9
표 1.5 NGS 기반 유전자 패널검사의 제품별 국내 식약처 허가사항	10
표 1.6 대장암 표적치료제 국내 식약처 허가사항	11
표 1.7 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	12
표 1.8 고시항목 상세내용: NGS 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-Level I, II	13
표 1.9 NGS 기반 유전자 패널검사의 급여기준 세부인정사항	14
표 1.10 NGS 기반 유전자 패널검사 실시 조건	15
표 1.11 건강보험 등재 이후 NGS 기반 유전자 패널검사의 청구현황	16
표 1.12 NGS 기반 유전자 패널검사별 청구현황	16
표 1.13 NGS 기반 유전자 패널검사 수가정보	17
표 1.14 국외 보험 및 행위 등재 현황	18
표 1.15 전이성 대장암 유전자 유병률	19
표 1.16 NGS 기반 유전자 패널검사와 비교기술 간 고시 내용 및 비용 정보	21
표 1.17 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 국외교과서 및 임상진료지침	23
표 1.18 표적 유전자별 검사일치도	25
표 2.1 평가범위 및 평가항목 검토 내용	28
표 2.2 평가대상 표적 유전자	28
표 2.3 임상적 유용성 PICOST-SD 세부사항	30
표 2.4 국외 전자 데이터베이스	31
표 2.5 국내 전자 데이터베이스	31
표 2.6 최신 가이드라인 및 국내현황 정보원	32
표 2.7 선정기준 및 배제기준	33
표 3.1 안전성 및 효과성 선택문헌 특성	37
표 3.2 검사실패율	39
표 3.3 유전자 억제선별 및 치료반응률	41
표 3.4 안전성 및 효과성에 대한 결과요약	43
표 3.5 경제성 분석유형 및 고려항목	44
표 3.6 경제성 분석 결과	45
표 3.7 비용추계 및 재정영향 분석관점 및 고려사항	47
표 3.8 NGS 기반 유전자 패널검사 임상실무권고안	48
표 3.9 국내 임상실무권고안에서의 유전자 패널검사 목록	49
표 3.10 유럽종양학회에서 유전자 패널검사 권고 목록	49
표 3.11 대장암에서 표적치료제 억제선별을 위한 유전자변이 진단법	51

그림 차례

그림 1.1 타겟범위에 따른 DNA 시퀀싱의 종류	2
그림 1.2 고형암에서 NGS 유전자 패널검사 임상적용	3
그림 1.3 NGS 기반 유전자 패널검사 진행과정	5
그림 3.1 연구선정흐름도	35
그림 3.2 NCCN 진행성, 전이성 대장암에서 유전자 검사결과에 따른 표적치료제	50

요약문 (국문)

평가배경

차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-고형암(대장암)[Next generation sequencing based gene panel tests-solid tumor (Colorectal cancer)]은 비유전성 고형암 중 대장암 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후 수십에서 수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고 이를 대규모 염기서열분석을 통해 다양한 체세포성 암 관련 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 체외진단검사이며, 치료약제 선택 및 치료반응성 예측 등의 목적으로 이용한다. 차세대염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사는 2017년 3월부터 조건부 선별급여 본인부담률 50%로 등재되었으나, 2019년 5월에 암 질환 급여기준의 확대로 본인부담률이 50%, 90%로 변경된 후, 2023년 12월에는 본인부담률이 진행성, 전이성, 재발성 대장암은 80%이며, 그 외 산정특례 대장암 환자는 90%로 임상에서 사용 중이다. 동 기술은 신의료기술평가 없이 급여화된 검사로, 수요조사를 통해 발굴된 안전이다.

다양한 대체 의료기술이 존재하는 현 시점에서 동 기술의 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 대장암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사가 약제 선별 등 치료방향을 결정하는 목적으로 임상적 안전성, 효과성, 경제성 등 임상적으로 유용한지에 대한 근거를 제공하기 위함이다.

평가방법

대장암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사에 대한 임상적 유용성을 평가하기 위해 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “NGS 기반 유전자 패널검사(Gene panel tests) - 고형암(폐암, 대장암, 유방암, 난소암) 공동 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 혈액종양내과 3인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인, 호흡기내과 1인, 외과(유방) 1인, 소화기내과 1인, 산부인과 1인, 근거기반의학 전문가 1인으로 구성하였다.

본 평가의 대상자는 대장암 환자이며, 임상적 유용성(안전성, 효과성, 경제성)을 확인하기 위한 문헌

고찰은 평가범위를 사전설정하고 세부사항들은 소위원회의 검토 하에 결정하였다. 참고표준 및 비교 검사로는 기 등재된 단일 유전자검사(중합효소연쇄반응, 염기서열분석, 동소교잡반응, 형광동소교잡반응, 면역조직화학검사 등)로 설정하되 유전자별 임상검사방법의 차이로 단일유전자검사법을 특정하지는 않았다. 결과변수로는 안전성, 효과성, 경제성을 확인하였으며, 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응, 검사실패율, 조직재생검물을 지표로 설정하였고, 효과성은 유전자별 억제선별, 치료반응(객관적 반응률, 질병조절률)을 지표로 설정하였다. 핵심질문을 토대로 국외 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews -Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 3개(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS)) 데이터베이스를 기반으로 검색하였다(최종검색일 2024. 5. 3.). 최종 선택연구는 사전에 정한 자료추출 서식을 활용하여 주요변수 혹은 결과치 등을 추출하였고 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하여 의견이 불일치한 경우, 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다.

그 외 임상적 유용성은 새로운 바이오마커가 지속적으로 등장함에 따라 항암치료의 패러다임이 빠르게 변화하고 있어 관련 학회의 최신 가이드라인과 국내외 임상사용현황에 관한 문헌과 자료들을 수기 검색하였다. 미국 공적 의료보험 및 의료급여서비스제도를 중심으로 Medicare Coverage Database (MCD) 웹사이트를 확인하여 NGS 유전자 검사의 임상적용 기준을 살펴 보았으며, 가이드라인은 국내 임상진료지침 정보센터(Korean Medical Guideline Information Center), 국제 진료지침 네트워크(Guideline International Network, GIN) 등에서 주요어를 검색하여 최신의 가이드라인을 확인하였다. 또한, 국내 식품의약품안전처 의약품안전나라, 보건복지부, 건강보험심사평가원 누리집 등의 자료들을 참고하여 국내 임상사용현황을 확인하였으며, 이후 소위원회에서 가이드라인 및 국내 임상사용현황 조사결과의 적절성을 확인하였다.

본 평가의 모든 문헌고찰의 자료정리는 질적 검토를 적용하여 기술하였으며, 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회에서 최종 심의하였다.

평가결과

대장암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 확인하고자 안전성, 효과성, 경제성 과 가이드라인 및 국내 임상사용현황에 대한 문헌고찰을 수행하여 결과를 정성적으로 기술하였다.

임상적 유용성

대장암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적 유용성에 대한 문헌고찰 결과, 총 11편(대상자 수 1,754명)의 연구가 선택되었다. 안전성 및 효과성을 보고한 후향적 환자군 연구 6편과 경제성 분석연구는 5편으로 연구대상자는 모두 전이성 대장암 환자이었다. 중재검사의 검체는 종양조직 1편, 혈장 1편, 종양조직과 혈장을 모두 포함한 연구 2편 등이었으며, 유전자 패널종류와 패널에 포함된 유전자 수는 문헌별로 상이하였다.

안전성은 총 2편에서 불충분한 혈장검체와 품질 부족, 낮은 빈도 변이, 분석과정의 실패 등으로 2.0~28.0%의 검사실패율을 보고하였으며, 검사 관련 부작용과 검사오류로 인한 피해를 보고한 연구는 없었다.

효과성은 총 6편에서 유전자 억제선별과 치료반응률에 대한 문헌적 근거를 확인하였다. 전이성 대장암 환자에서 NGS 유전자 패널검사를 통해 KRAS, BRAF 유전자 변이 등을 확인하고 표적치료제의 임상적용 사례를 보고하였으며, 2편에서 KRAS 변이 표적치료제의 질병조절률은 33.3~43.3%이었고, 1편에서는 BRAF 변이 표적치료제는 44.4%이었다.

경제성은 비용효과성을 보고한 연구는 한 편도 없었으며, 비용추계 및 재정영향을 연구한 5편 중 1편에서 미국의 사보험지불자 관점에서 NGS 유전자 패널검사 비용과 건강보험료 보장에 대한 영향을 평가한 결과, NGS 유전자 패널검사를 시행하지 않은 환자에 비해 암 치료비의 차이는 크지 않았다고 제시하였다.

가이드라인 및 국내현황 조사

안전성, 효과성, 경제성 이외 임상적 유용성을 확인하고자 대한종양내과학회 및 대한병리학회, 유럽 종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO), 미국 종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN), 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서 개정한 최신 가이드라인 4편을 검토하였으며, 표적유전자 5종에 대한 국내 표적치료제와 유전자검사법에 대한 건강보험 등재현황을 확인하였다.

국내외 임상진료지침에서는 진행성 대장암에서 *KRAS/NRAS* 및 *BRAF* 유전자 변이에 대한 유병률을 누적할 경우, 아시아인에서 50% 내외로 추정되고 NGS 기반 유전자 검사를 시행할 경우, *NTRK*와 *RET* 융합 등 치료가능한 유전적 변형을 동반포착이 가능하다고 제시하였다. 또한, 종양 유전자상태, 현미부수체 불안정성(Microsatellite Instable, MSI), 불일치 복구(Mismatch Repair, MMR) 등의 유전자 변이정보까지 부가적으로 확인을 할 수 있었다. 이에 기존 단일검사법에 비용이 더 추가되지 않는다면 일상 진료환경에서 NGS 검사를 권고하고 있었다. 또한, 국내외 임상진료지침에서는 암종을 불문한 고형암에서 5종(*NTRK*, *RET*, *BRAF*, *MSI*, *TMB*) 유전자 변이도 NGS 검사를 권고하였다.

진행성, 전이성 대장암에서 표적유전자 5종(*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *NTRK*, *MSI*)에 대한 기 등재된 표적치료제와 유전자검사법의 현황을 확인한 결과, *EGFR* 변이가 있고 *RAS* 정상형인 환자의 고식적 요법을 위해 급여적용이 가능한 1차 표적치료제는 1종이었고 2차 표적치료제는 1종이었다. 또한, *NTRK* 융합과 관련된 1차 이상 표적치료제는 2종, *BRAF* 돌연변이와 관계된 2차 표적치료제는 1종으로 확인되었다. 그 밖에 현미부수체 불안정성(MSI)이 높은 환자에게 적용이 가능한 표적치료제(3종)는 식품의약품안전처의 품목허가와 사용승인을 받았으나 건강보험 약제급여목록 및 암질환 사용 약제에서는 확인되지 않았다.

우리나라 건강보험에 등재된 표적치료제와 유전자검사법 현황을 바탕으로 NGS 검사의 임상적 위치와 유용성은 국소 진행성 혹은 전이성 대장암 환자에서 고식적 요법의 1차 표적치료제 사용을 위해 유전자 3종(*EGFR*, *NTRK*, *KRAS/NRAS*) 변이에 대한 동시 검출과 *NTRK* 유전자는 기 등재된 단일 유전자검사가 없어 동 검사가 필요한 상황이었다. 그러나, 기 등재된 표적치료제의 적용이 필요한 *NTRK* 유전자 변이유병률은 1% 이내로 낮은 편이며, *EGFR* 변이와 *RAS* 정상형인 환자에서 기존 검사법인 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction, PCR)을 시행할 경우, 검사소요시간(Turnaround Time, TAT)이 NGS 검사보다 단축되어 1차 표적치료제를 신속하게 연계할 수는 있는 상황이었다.

결론

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

NGS 기반 유전자 패널검사(NGS 검사)의 안전성은 2편에서 검사실패율을 2.0~28.0%로 보고하였으나, 검사실패의 사유를 검체량 및 검체품질 부족과 낮은 변이빈도 등에 따른 분석과정의 실패로 제시하였고 검사로 인한 부작용과 위해를 보고한 연구는 없어 소위원회는 동 기술이 안전하다는 의견을 제시하였다. 또한, 종양 채취과정 이외 인체에 직접적인 위해를 가하지 않는 체외 진단검사로 검체를 채취하는 경우는 기존 생검과 유사한 수준이며 실제 임상에서는 검체에 대한 사전 품질관리 하에 검사를 시행하여 안전한 의료기술로 판단하였다.

동 검사의 효과성은 표적치료제가 있는 유전자의 변이를 확인하여 표적치료제에 매칭 사례를 보고한 연구는 총 6편이었다. 이 중 표적치료제를 적용(5편, 43.8~100%)하고 표적치료제의 질병조절률(3편, 33.3~44.4%)을 보고하여 임상적 효과성이 일부 확인은 되지만, 연구대상자의 모수가 적고 후향적 단일군 연구결과로 근거수준이 낮아 임상적 유용성을 판단하기에는 문헌적 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

또한, 동 검사의 비용효과성에 대한 연구는 없고 유전자유병률, 치료비용, 검사 소요시간, 건강보험체계 등의 차이로 국외에서 제시한 비용추계 및 재정영향분석 등의 결과로 경제성 평가를 일반화하기에는 어렵다고 판단하였다.

소위원회에서는 가이드라인 및 국내현황 조사 결과와 관련하여 암종 불문한 5종(*NTRK*, *RET*, *BRAF*, *MSI*, *TMB*) 유전자변이는 NGS 검사를 권고하고 있고, 국소 진행성 또는 전이성 대장암 환자에서 고식적 요법으로 *NTRK*, *BRAF*, *MSI* 변이양상에 대한 1차 및 2차 표적치료제로 승인되어 다중 유전자 돌연변이의 동시 검출을 감안할 때 후속 치료방침을 고려할 수 있어 임상적 유용성이 예상된다는 의견을 제시하였다. 다만, 1차 표적치료제의 신속한 선별을 위해서 기존 PCR 검사법으로 대체가 가능하며, *MSI/MMR* 상태에 따른 치료효과성의 불확실성이 있으며, 기 등재된 단일 유전자검사법이 없는 *NTRK* 유전자는 임상적으로 도움이 되나, 유병률은 1% 이내로 추정되어 문헌적 근거를 확

인하기에는 한계가 있다고 판단하였다.

소위원회는 최근 NGS 검사의 성능이 개선되어 다양한 유전자 변이정보(Tumor Mutational Burden, TMB; Microsatellite instability, MSI)를 포괄적으로 제공함에 따라, 동 검사의 적용범위 확대와 치료대안 선택을 위한 활용도가 높아진 추세이지만, 면역항암제, 항체약물접합제(Antibody Drug Conjugate, ADC)와 같은 새로운 기전의 항암제 개발과 도입으로 유전자검사의 적용 시점 및 방법의 유동성과 치료패턴의 다양성으로 NGS 검사의 임상적 유용성이 빠르게 변화하고 있다는 의견을 제시하였다.

소위원회에서는 국내 임상 실제 사용현황을 정확하게 파악할 필요가 있다고 제언하였다. 각 의료기관마다 검사목적, 절차방법, 유전자 패널 수, 검사 소요시간 등이 상이하고, 새로운 치료제의 도입과 개별 유전자 맞춤형 치료 양상 등으로 인해 임상설텍과 표적치료제의 사용패턴이 복잡하여, 표준화된 자료를 구축하는 것은 어려움이 있다는 의견을 제시하였다. 다만, 이러한 유전자 변이는 일부 치료약제(표적항암제)의 적용 필요성을 확인하기 위한 것으로, 목표질환의 원인이나 치료기전 전체와 연계되는 것은 아니라는 의견이었다. 또한, 환자의 상태와 여러 기전의 항암요법도 다양하며 이러한 요인들이 의료결과에 직접적인 영향을 미치는 반면, 유전자 검사법에 따른 의료결과 지표에 대한 영향은 미미하다고 보았다. 이에 유전자 검사방법에 따른 임상적 성과(사망 등)를 비교하는 것은 적절하지 않으며, 검사법에 따른 치료방침의 변경, 치료양상 등에 대한 영향을 평가하는 것이 적절하다는 의견을 제시하였다.

따라서, 국내 임상환경에서 확보 가능한 환자등록자료를 활용하여 기존 유전자검사와 NGS 유전자패널검사 등에 대한 검사방법별 사용현황, 유전자검사 결과에 따른 약제선별 여부 및 약제 변경내역, 표적치료제를 포함한 항암제 사용현황 등 환자별 특성과 기본 사용현황을 확인하고, 약제선별을 위한 검사방법별 표준임상경로를 파악하여 향후 우리나라 임상실사용데이터 기반의 유전자유병률을 고려한 NGS 검사전략(시나리오)에 따른 비용효과성 혹은 재정영향평가가 필요하다고 제언하였다.

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

주요어

대장암, 차세대 염기서열분석, 유전자 패널검사, 임상적 유용성

Colorectal Neoplasms, Next Generation Sequencing, Gene Panel Tests, Clinical Utility

알기 쉬운 의료기술재평가

차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 대장암 환자에서 약제선별 등 치료 방향을 결정하는데 임상적으로 유용한가요?

질문 및 의료기술

대장암은 최근 사망률이 감소 추세이지만, 전체 암에서 4번째로 많이 발생하며, 전이성 대장암의 예후는 좋지 않아 조기진단이 주요한 질환이다. 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 대장암 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후에 수많은 유전자를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고 대규모 염기서열 분석법으로 체세포에서 암과 관련된 다양한 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 체외진단검사이다. 국내에서는 약제 선택과 치료 방향을 결정하기 위해서 건강보험 기준 선별급여 본인부담률을 진행성, 전이성, 재발성 대장암에서는 80%, 그 외 산정특례 대장암 환자에서는 90%로 적용하여 임상에서 사용 중이다.

의료기술의 임상적 유용성

대장암 환자에서 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 평가하기 위해 국내외 최신 가이드라인, 임상사용현황, 임상연구 등 관련 자료들을 검토하였다. 문헌고찰을 통해 선택된 연구 2편에서 검사실패율을 2.0~28.0%로 보고하였으나, 검사로 인한 부작용과 위해를 보고한 문헌은 없어 안전하다고 판단하였다. 임상적 효과성과 경제성을 판단하기에는 문헌적 근거가 불충분하여 검토결과를 일반화하기는 어려웠다. 가이드라인 및 국내현황 조사결과, 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사는 다수 유전자 변이의 동시 검출 가능, 순차적응에 따른 단일검사의 소요시간 단축, 검출 가능한 검사법이 없는 유전자의 확인 가능(표적치료제 약제 선별 목적)이라는 임상적 유용성이 예상되지만, 문헌적 근거로 확인하기에는 한계가 있었다고 판단하였다.

결론 및 제언

의료기술재평가위원회는 국내 임상상황, 확보 가능한 환자등록자료의 활용성, 임상적 문헌 근거 등을 종합적으로 고려하여 환자의 기본특성, 검사방법별 사용현황, 항암제 사용이력, 검사 및 치료 관련 표준임상경로 등을 파악하였다. 향후, 이를 바탕으로 우리나라 임상 실사용 데이터 기반의 유전자별 변이유병률에 따른 검사전략을 설정하고 이에 대한 경제성 평가가 필요하다고 제안하였다.

1. 평가배경

차세대염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사(Gene panel test)는 환자의 검체에서 추출한 디옥시리보핵산(Deoxyribo Nucleic Acid, DNA)의 유전자 변이성 및 결합성 영역을 증폭하고, 유전자 서열검사를 이용하여 한 번에 수십에서 수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 유전자를 분석하는 체외진단검사이다.

대장암에서 차세대염기서열분석(이하, NGS) 기반 유전자 패널검사는 신의료기술평가 없이 2017년 3월부터 조건부 선별급여 본인부담률 50%로 건강보험에 등재되었으나, 2019년 5월 암 질환 급여기준의 확대로 본인부담률이 50%, 90%로 변경되었다. 그 이후, 2023년 12월에는 진행성, 전이성, 재발성 대장암에서는 본인부담율 80%, 그 외 산정특례 대장암 환자에서는 90%로 임상에서 사용 중이다.

동 검사는 유관기관의 수요조사를 통해 의료기술재평가 안건으로 의뢰되었으며, 임상전문가 자문회의에서는 NGS 검사결과에 따라 항암제 종류를 결정하고자 임상에서 사용 중으로 급여등재된 대체가능한 단일유전자 검사와의 비용효과성과 경제성 평가가 필요하다는 의견들이 제시되었다.

2024년도 제2차 의료기술재평가위원회(2024.2.16.)에서 재평가 대상선정을 위한 우선순위 심의를 통하여 암종별 근거 수준과 급여 기준 등의 차이로 평가수행의 필요성이 확인되어 의료기술재평가 대상으로 선정되었다. 이에 2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024.3.8.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성을 확정하고 재평가를 수행하였다.

1.1 의료기술 개요

1.1.1 차세대 염기서열분석 유전자 패널검사

비유전성 고형암 환자에서 각 암종별 맞춤형 표적 항암치료가 가능한 돌연변이 유무를 확인하여 치료약제 선택 및 치료반응성을 예측하기 위해 사용하는 검사이다. 검사방법은 종양조직 검체에서 핵산을 추출한 후 고형암의 필수유전자 14종(*HER2*, *EGFR*, *ALK*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *KIT*, *PDGFRA*, *IDH1*, *IDH2*, *MYC(C-myc)*, *N-myc (MYCN)*)을 포함한 유전자를 증폭하여, 염기서열검사로 유전자 변이를 동시에 검출한다.

2000년대 초반부터 상용화되기 시작한 NGS 검사는 수십에서 수백 개의 유전자를 동시에 병렬적으로 처리하는 방법으로 기존의 염기서열분석(Sanger sequencing)에 비해 적은 비용과 시간으로 효율적인

유전체 분석이 가능하게 되었다(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 점 돌연변이(Point mutation), 증폭(Amplification)과 같은 복제수 변이(Copy number variation) 등으로 분류할 수 있다. 이러한 변이들을 확인하기 위해서는 그 종류에 따라 다양한 단일 유전자검사법을 사용해야 하지만, NGS는 적은 양의 검체를 가지고 다양한 변이들을 한 번에 확인할 수 있는 장점이 있다. 또한, 분석하고자 하는 대상 유전체의 범위에 따라서 전장 유전체 염기서열분석(Whole Genome Sequencing, WGS), 엑솜 염기서열분석(Whole Exome Sequencing, WES), 전사체 염기서열분석(Whole Transcriptome Sequencing, WTS), 표적 염기서열분석(Targeted sequencing) 등이 가능하며, 이 중에서도 목적에 따라 특정 유전자들을 선별한 후 패널을 구성하여 분석하는 타겟 시퀀싱은 분석해야 할 데이터의 분량과 시간, 비용의 효율성을 높일 수 있는 방법으로 다양한 임상 분야에서 활용되고 있다(Shendure et al., 2008). 체세포 돌연변이 패널 검사를 통해 발암 유전자(Driver oncogene)를 확인하고 이를 표적으로 하는 치료제를 사용하거나, 항암제 내성 약제 반응 및 예후에 영향을 주는 유전자 변이를 찾아내어 치료에 도움을 받게 된다(Koboldt Daniel. et al., 2013)

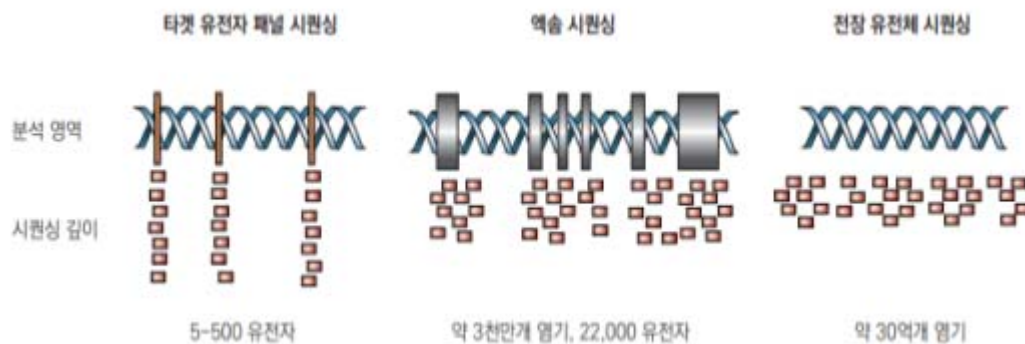


그림 1.1 타겟범위에 따른 DNA 시퀀싱의 종류

출처: 식품의약품안전평가원(2020), 이승태 등(2019).

미국 국립 암연구소(National Cancer Institute, NCI)에서는 NGS는 수백만 개의 DNA 또는 RNA 단편에 대한 뉴클레오타이드 서열의 대량병렬시퀀싱(Massively parallel and high-throughput sequencing)을 수행하는 기술로 유전체(Genome) 또는 특수 유전자의 특정부분의 변형을 식별한다고 보고하고 있다. DNA 시퀀싱(염기서열 해독)의 타겟범위에 따라 WGS, WES, 타겟 패널 시퀀싱(Targeted panel sequencing, multigene panel sequencing)으로 구분하여 NGS 장비에서 샘플(DNA 또는 RNA)을 인식하여 염기서열분석을 하기 위한 NGS 전처리 과정으로써 샘플을 일정한 조각(Fragment)으로 분절화한 후, 양 끝에 특정한 염기서열을 가진 올리고뉴클레오타이드(Oligonucleotide)를 붙여준 라이브러리(Library)를 제작하는 절차를 진행한다. 이때 만들어진 라이브러리를 추가 작업없이 모든 DNA의 데이터를 얻는 것은 WGS라 하며, 원하는 유전자 부위로만 한정하여 부분 DNA 혹은 RNA를 선별하면 타겟선별(Target enrichment)이라고 하고, 이후 NGS 분석을 수행하면 타겟 패널 시퀀싱이라고 한다. 타겟선별은 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 패널에 대한 검사에 유용하지만, 패널의 유전자 수가 많아지거나 WES를 수행하는 경우에는 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 깊이(Depth)가 낮아지기 때문에 분석정확도가 낮아진다. 대신 인트론(Introne)과 비번역부위(Untranslated region)를 분석할 수 있기 때문에 구조적 변이나 유전자 발현 조절과 관련된(Regulatory) 변이를 검출할 수 있는 장점이 있다. WES는 전체 유전체의 1-2% 정도를 차지하고, 단백질을 직접 코딩하는 엑솜(Exome) 부위만을 분석하는 검사이다. 질환과 연관성이 알려진 대부분의 변이는 엑솜 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, 엑솜과 멀리 떨어진 부위의 인트론 및 조절부위(Regulatory region)에 있는 변이까지 검출하기 위해서는 WGS가 필요하다. 또한, 타겟 패널 시퀀싱에 비해 진단율이 높고, 질환과의 연관성이 잘 알려지지 않은 유전자 변이까지 발견이 가능하다. 타겟 패널 시퀀싱(Targeted panel sequencing, multigene panel sequencing)은 특정 질병이나 증상의 원인이 되는 즉 타겟하는 유전자들만으로 구성된 패널을 제작하여 검사하는 방법으로, 하나의 질환과 관련된 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 사용하고 있다(Pei et al., 2023; Belkadi et. al., 2015).

1.1.2 NGS 유전자 패널검사 임상적용

고형암에서 NGS 유전자 패널검사의 임상적용은 환자의 유전자 검사결과(변이유무 및 양상 등)에 따라, 치료약제 선별의 차별화가 가능하며, 이를 모식화하면 다음과 같다(그림 1.2).

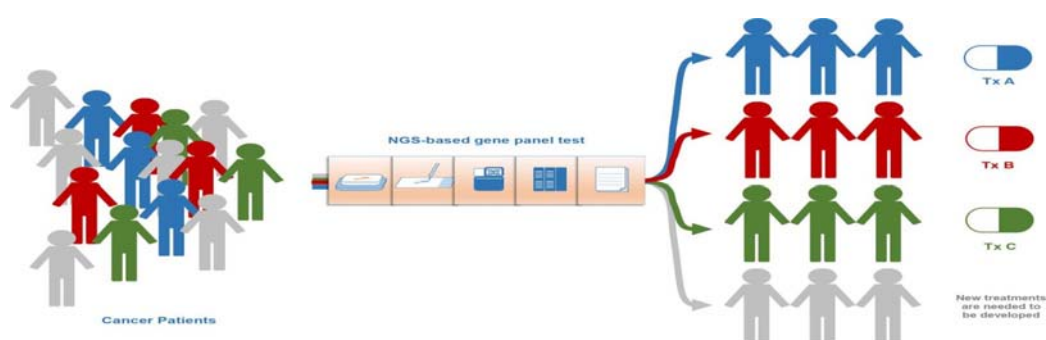


그림 1.2 고형암에서 NGS 유전자 패널검사 임상적용

출처: Nagahashi et., (2019)

고형암에서 유전자패널 검사는 암 진단 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), 총 돌연변이 수(Tumor Mutation Burden, TMB) 등의 검출, TP53 등 예후와 관련된 유전자 변이 검출, 미분화 및 원발 불명 암종의 진단 및 기원 추정 등의 목적으로 시행한다.

다중 유전자패널은 검사실 환경이나 임상적 요구도에 따라 맞춤형 패널을 직접 제작하여 사용하며, 유전성 질환/생식세포 패널, 암 체세포 돌연변이 패널, 약물유전 패널 등이 있다(Nagahashi. et al., 2019)

미국 국립생물공학정보센터(Genetic Testing Registry)에서 제시한 국가별 임상유전자 검사패널 정보는 다음과 같다(표 1.1).

표 1.1 유전자 패널검사 정보

국가	개발기관	패널명	검체	유전자 수	포함 유전자
독일	Centogene AG - the Rare Disease Company	Solid Tumor Panel	Paraffin block	135	<i>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.</i>
미국	Mayo Clinic Laboratories	MayoComplete Solid Tumor Panel (MCSTP)	Paraffin block	476	<i>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.</i>
캐나다	CEN4GEN Institute for Genomics and Molecular Diagnostics	CEN4GEN Comprehensive Solid tumors (somatic genetic testing): Sequencing Panel	Saliva, Isolated DNA, Frozen tissue, Paraffin block	32	<i>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</i>
미국	Quest Diagnostics Nichols Institute San Juan Capistrano	Solid Tumor Core Panel	Paraffin block	49	<i>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</i>

출처: 미국 국립생물공학정보센터(Genetic Testing Registry)

1.1.3 검사방법

NGS 기반 유전자 패널검사(타겟패널 시퀀싱)의 구체적 검사 과정은 <그림 1.3>과 같다(Pei et al., 2023; Sposito et al. 2023).

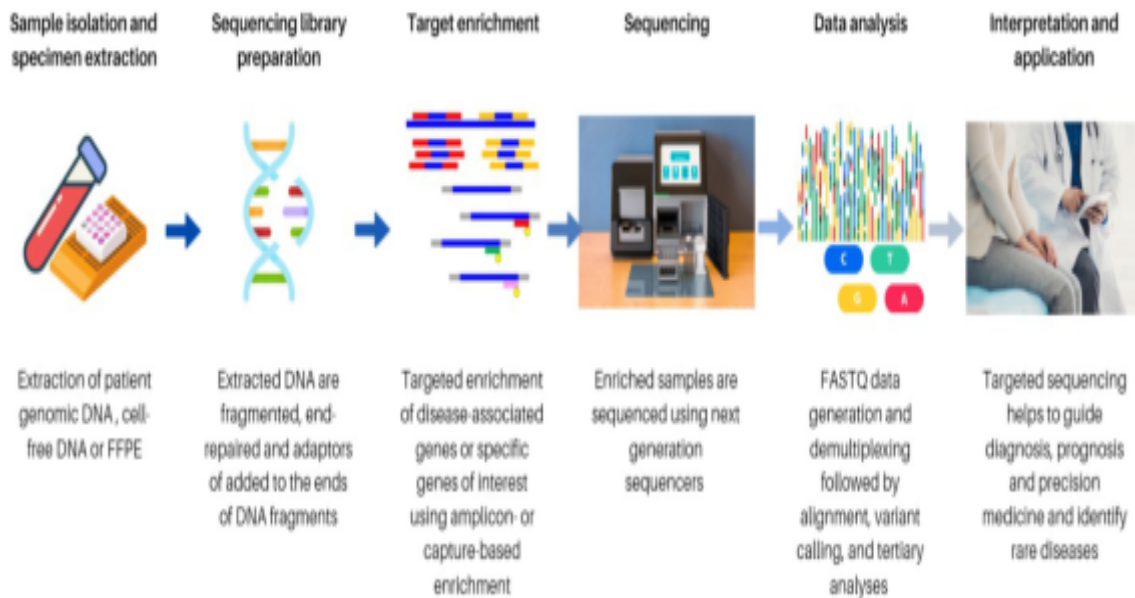


그림 1.3 NGS 기반 유전자 패널검사 진행과정

출처: Pei et al., (2023)

구체적인 검사절차는 다음과 같다.

- 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 올리고뉴클레오타이드(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 검체샘플 및 필수유전자

암 조직은 암세포 외에도 정상세포들(면역세포, 기질세포, 혈관세포 등)을 많이 포함하고 있어 체세포 돌연변이(Somatic mutation)의 감도를 낮춰 NGS 검사의 민감도를 떨어뜨린다. 신선 냉동종양 샘플(Fresh frozen tumor sample)은 양질의 DNA를 제공할 수는 있지만 임상에서 대부분의 암 조직검체는 포르말린 고정 파라핀 내장(Formalin-Fixed, Paraffin Embedded, 이하 FFPE) 종양 블록으로 보관하게 된다. FFPE는 DNA 분절화와 화학적인 반응을 일으켜 시퀀싱 깊이에 영향을 줄 수 있어 검사결과의 위양성을 초래할 수도 있다. 하지만, 최근 기술발전을 통해 FFPE 조직을 이용해서도 미국의 임상실험실 개선 수정조항(Clinical Laboratory Improvement Amendments)의 인증을 받을 수 있을 정도로 양질의 DNA를 얻을 수 있고, 이를 이용하여 정확한 NGS 데이터결과를 확보할 수 있어 최근 대부분의 임상에서는 FFPE 종양 검체로 검사를 수행하고 있다(Shon, 2019).

고형암 관련 국내 식품의약품안전처 허가를 받은 NGS 유전자 검사패널은 표적치료제가 있는 유전자이거나 보건복지부에서 제시하고 있는 필수유전자(14종)를 포함하여 실시하고 있다(표 1.2). 필수유전자(14종)는 각 암종에서 표준치료 또는 현재 강력하게 제한되는 항암제 등의 사용 여부를 결정하는데 기준이 되거나, 빈도가 높다고 알려진 유전자를 포괄하고 있다(식품의약품안전처, 2022).

표 1.2 고형암에서의 14종 필수유전자

No.	유전자	기능	주요변이
1	<i>ALK</i> ALK receptor tyrosine kinase	- 뇌와 신경 발달에 중요한 역할을 하는 유전자 - Large cell lymphoma, neuroblastoma, non-small cell lung cancer 등의 원인유전자 변이로 잘 알려져 있음 - 가장 많이 연구된 암 원인 변이는 gene fusion으로 다양한 유전자와 결합함	<i>EML4-ALK</i> , <i>TPM3-ALK</i> , <i>KIF5B-ALK</i>
2	<i>BRAF</i> B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	- MAPK/ERK pathway를 관여하여 세포분열 및 분화를 조절하는 역할을 함 - Melanoma, non-Hdgkin lymphoma, colorectal cancer, thyroid cancer, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음	<i>V600E</i> , <i>K601E</i>
3	<i>BRCA1</i> BRCA1 DNA repair associated	- DNA double strand break를 repair하기 위해, homologous recombination에 관여하는 유전자로 tumor suppressor 역할을 함 - 이 유전자에 발생한 변이는 유전성 유방암 및 난소암과 관련된 것으로 잘 알려져 있음	nonsense, frameshift
4	<i>BRCA2</i> BRCA2 DNA repair associated	- DNA double strand break를 repair하기 위해, homologous recombination에 관여하는 유전자로 tumor suppressor 역할을 함 - 이 유전자에 발생한 변이는 유전성 유방암 및 난소암과 관련된 것으로 잘 알려져 있음	nonsense, frameshift

No.	유전자	기능	주요변이
5	<i>EGFR</i> Epidermal growth factor receptor	- 세포 분열 및 생장에 관여하는 대표적인 유전자 - Non-small cell lung cancer, glioblastoma 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음	<i>L858R, T790M, ΔE7460750, G719A</i>
6	<i>ERBB2</i> Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2	- 세포분열 및 생장에 관여하는 대표적인 유전자 - Breast cancer, stomach cancer, non-small cell lung cancer 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음	<i>ERBB2</i> amplification, <i>S310F, L755S</i>
7	<i>IDH1</i> Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1, cytosolic	- TCA cycle에서 NADPH 생산에 관여하는 효소임. - Glioblastoma, thyroid, melanoma의 원인 유전자 변이로 알려져 있음	<i>R132X</i>
8	<i>IDH2</i> Isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 2, mitochondrial	- 미토콘드리아에서 energy 생성에 관여하는 유전자임 - Glioblastoma의 원인 유전자 변이로 잘 알려져 있음	<i>R140Q, R172K</i>
9	<i>KIT</i> KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase	- 세포 신호 전달에 관여하여 세포 분화, 성장 및 이동을 조절하는 역할을 함 - GIST의 대표적인 원인 유전자 변이로 알려져 있음	<i>D816X</i> , exon9, 11 mutation
10	<i>KRAS</i> KRAS proto-oncogene, GTPase	- RAS/MAPK pathway를 관장하는 유전자로 세포 성장, 분화 등을 조절하는 역할을 함 - 암 원인 변이의 대표적 유전자로, 다양한 암종에서 발생하는데 특히 colorectal cancer, non-small cell lung cancer에서 많이 발생함	<i>G12X, G13X, Q61H</i>
11	<i>MYCN</i> MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor	- 발생 과정에서 다양한 기관을 형성하는데 중요한 역할을 함 - Neuroblastoma, retinoblastoma의 원인 유전자 변이로 알려져 있음	<i>MYCN</i> amplification
12	<i>MYC</i> MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor	- 세포 성장과 사멸을 조절하는 역할을 함 - Multiple myeloma, Burkitt lymphoma 등의 원인 유전자 변이로 알려져 있음	<i>MYC</i> amplification
13	<i>NRAS</i> NRAS proto-oncogene, GTPase	- 세포 신호전달에 관여하여 세포분열분화 및 성장 등을 조절하는 역할을 함 - 다양한 암종의 원인 유전자 변이로 알려져 있으며, colorectal cancer, non-small cell lung cancer에서 변이 발생 빈도가 높음	<i>G12X, G13X, Q61X</i>
14	<i>PDGFRA</i> Platelet derived growth factor receptor alpha	- 세포 신호 전달에 관여하여 세포 성장 및 분열을 조절하는 역할을 함 - GIST의 대표적인 변이 유전자로 알려져 있음	<i>D842V</i> , exon 18, 12, 14 mutation

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

1.1.5 임상적(종양) 변이해석

비유전성 체세포 변이(Somatic variant)는 단일염기서열변이(Single nucleotide polymorphism), 삽입결손(Indels), 유전체 재배열에 의한 융합유전자(Fusion gene), 복제수변이(Copy number variation)를 포함한다. 미국 분자병리협회(Association for Molecular Pathology, AMP), 미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 및 병리학회(College of American Pathologist, CAP)의 공동 가이드라인 합의문에서는 문헌 검토와 전문가 그룹의 합의에 기반하여 암 조직에서 발견된 변이의 임상적 영향 정도에 따라 변이를 4개의 Tier로 구분할 것을 권고하고 있다(Li et al., 2017). 종양 검사과정에서 병원성 생식세포(유전성) 변이(Germline variant)가 의심되는 경우, 적절한 유전상담과 함께 정상조직 샘플로 변이를 확인하는 것을 권장한다.

미국의학유전학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 가이드라인에 따르면, 병원성(Pathogenicity)에 대한 근거의 수준 및 개수에 따라 (i) Pathogenic Variants (PV, 병원성 변이), (ii) Likely Pathogenic Variants (LPV, 유사한 병원성변이), (iii) Variants of Uncertain Significance (VUS, 기능 미확인 변이), (iv) Likely benign, (v) Benign 5단계로 분류하여 판정할 것을 권장하고 있다. 병원성 범주에 포함되는 근거 기준들을 각 중요도에 따라 가중치가 적용되어 very strong(PVS1), strong(PS1-PS4), moderate (PM1-PM6), 또는 supporting (PP1-PP5)으로 구분한다(Richards et al., 2015).

표 1.3 체세포 변이 분류

구분	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV
	강력한 임상적 중요성을 가진 변이	잠재적인 임상적 중요성을 가진 변이	알려지지 않은 임상적 중요성을 가진 변이	비병원성 또는 비병원성으로 추정되는 변이
내용	치료적, 예후적, 진단적 〈Level-A 치료적 중요성을 가지는 변이〉 - 특정한 종양 유형에 대하여 FDA로부터 승인된 치료법의 반응성 또는 저항성을 예측할 수 있는 종양표지자(biomarker) - 전문지침서에 특정한 종양유형에 대한 치료, 진단 및 예후용 종양 표지자로 포함된 경우 〈Level-B 치료적 중요성을 가지는 변이〉 - 전문가들이 합의한 잘 검증된 연구들, 또는 소규모 연구로써 반복적으로 검증되거나 다른 그룹들에서 재현되는 결과를 근거로 치료법의 반응성 또는 저항성을 예측 - 가까운 시일 내에 FDA에서 승인	치료적, 예후적, 진단적 〈Level-C 치료적 중요성을 가지는 변이〉 - 다른 암 종에서 FDA로부터 승인된 치료법이 있거나 전문지침서에 포함된, 또는 어느 정도의 임상적 근거를 갖는 탐색적 치료와 관련된 변이 - 레벨-C 근거에 해당하는 또 다른 변이 그룹은 탐색적 표적 치료 개발을 위한 임상시험의 대상자 선정에 사용되는 변이 〈Level-C 진단/예후예측 중요성을 가지는 변이〉 - 복수의 소규모 연구를 통해 진단 및 예후적 중요성이 입증된 바이오마커 - 하나의 연관된 암 그룹의 진단	- 암 관련 유전자에서 발견되는 체성 돌연변이로서, 임상적 중요도가 알려지지 않거나 다른 암종에서 보고된 변이 또는 어느 암종에서도 보고된 적 없는 변이 - 일반적인 인구집단 데이터베이스에서도 유의미한 대립유전형 빈도(VAF)가 관찰되지 않아야 함	- 대부분 희귀한 생식세포 변이일 가능성이 높음 - 드문 경우를 제외하고 약 50% 또는 100%의 대립유전형의 빈도(VAF)가 관찰

구분	Tier I	Tier II	Tier III	Tier IV
	된 치료법을 새로운 적용으로 이 끌거나, 전문지침서에 포함됨으로 Level-A 근거가 될 것으로 예상 〈Level-B 진단/예후적 중요성을 가지 는 변이〉 전문가들이 합의한 잘 검증된 연 구들, 또는 소규모 연구로써 반복 적으로 검증되거나 다른 연구그룹 들에서 재현되는 결과를 근거로 하는 진단 또는 예후예측용 바이 오마커	/예후예측에 사용되거나, 다 른 변이들과 함께 진단 보조 〈Level-D 치료적 중요성을 가지 는 변이 근거〉 전임상연구들에서 표적치료 와 연관성을 보이는 바이오마 커들		

출처: 식품의약품안전처(2022). 차세대염기서열분석 임상검사실 인증 심사분야별 가이드라인-체세포(Somatic) 민원인 안내서

1.1.6 NGS 유전자 패널검사 소요장비

국내 식품의약품안전처(이하, 식약처)에서 NGS 유전자 패널검사 관련 장비 및 종양 관련 유전자검사 시약이 다수 확인되었으며, 일부 제품에 대한 허가사항은 다음과 같다(표 1.4).

표 1.4 식품의약품안전처 NGS 관련 의료기기 허가사항

구분	내용
NGS 장비	
허가번호(허가일)	체외수인 23-4040호(2023.01.25.)
품목명(모델명)	차세대염기서열분석장치(NovaSeq 6000Dx) 외 13건
분류번호(등급)	N01060.01(2)
사용목적	차세대염기서열분석(NGS, Next-Generation Sequencing)법을 이용하여, DNA 라이브러리 의 염기서열을 분석하는데 사용되는 체외진단의료기기
검사시약	
허가번호(허가일)	체외제허 24-57호(2024.01.23.)
품목명(모델명)	종양관련유전자검사시약(ONCOseeker HS) 외 166건
분류번호(등급)	N02030.01(3)
사용목적	고형암 및 혈액암 환자 또는 의심자의 혈액에서 추출한 세포유리핵산(cfDNA)에서 106개의 종양 관련 유전자의 변이를 차세대염기서열분석법(NGS, Next-Generation Sequencing)으로 분석 하여 고형암 및 혈액암의 분자유전학적 분별 진단 또는 분자유전학적 정보를 제공하는 체외진단 의료기기

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

NGS 기반 유전자 패널검사 관련 소요장비 중 제품별 일부 의료기기에 대한 국내 식약처 허가사항은 다음과 같다(표 1.5).

표 1.5 NGS 유전자 패널검사의 제품별 국내 식약처 허가사항

모델명	제품명	허가번호	분류번호 (등급)	업체명	사용목적
Personal Genome Machine Dx	PGM Dx	체외수인 15-1183호	N01060.01(2)	써모피셔사이언티픽솔루션스 유한회사	유전자(DNA 또는 RNA)의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation sequencing)으로 유전자(DNA)서열 검사에 사용하는 장치
DNBSEQ-G50	-	체외수인 20-4733호	N01060.01(2)	(주)비엠에스	짧은 범위의 유전자 염기서열만 분석가능한 기존 염기서열분석기와 달리 유전자 라이브러리 기술, 형광검출 기술, 전위차검출 기술 등으로 넓은 범위의 유전자 염기서열을 분석하여 진단에 사용하는 장치
DNBSEQ-G400	-	체외수인 20-4331호	N01060.01(2)	(주)비엠에스	유전자의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation Sequencing)으로 유전자 서열 검사에 사용하는 장치
DX-410-1001	MiSeqDx	체외수인 18-4469호	N01060.01(2)	일루미나코리아 유한회사	짧은 범위의 유전자 염기서열만 분석가능한 기존 염기서열분석기와 달리 유전자 라이브러리 기술, 형광검출 기술, 전위차검출 기술 등으로 넓은 범위의 유전자 염기서열을 분석하여 진단에 사용하는 장치
MiSeqDx Instrument	-	체외수허 16-145호	N01060.01(2)	(주)사이넥스	유전자의 특정 여러 위치에서 변이 등을 검출하기 위하여 차세대염기서열분석법(NGS, Next-generation Sequencing)으로 유전자 서열 검사에 사용하는 장치

출처: 식품의약품안전처>의료기기전자민원시스템>업체/제품정보 공개, (검색일, 2024.3.19.)

대장암 관련 표적치료제의 국내 식약처 허가사항은 모든 고형암에서 2종, 대장암에서 총 5종이 확인되었으며, 제품명과 표적유전자, 급여현황 등에 대한 세부정보는 다음과 같다(표 1.6).

표 1.6 대장암 표적치료제 국내 식약처 허가사항

No.	암종	성분명	제품명	표적유전자	품목승인	급여현황	검사법
1	모든 고형암	엔트렉티닙	로즐리트렉캡슐	<i>NTRK</i>	허가	비급여	Sanger sequencing, or NGS
		라로트렉티닙황산염	비트락비엑 비트락비캡슐	<i>NTRK</i>	허가	비급여	
		엔코라페닙	비라토비	<i>BRAFV600E</i>	허가	급여* (2차, 병용요법)	
2	대장암	세특시맙	얼바투스주	<i>EGFR(+), KRAS(-) BRAFV600E (+)</i>	허가	급여* (2차, 병용요법)	PCR, Sequencing, IHC, ISH, NGS†
		펄브롤리주맙 pembrolizumab	키트루다 (Keytruda)	MSI -High	허가	급여 (1차 치료)	
		니볼루맙 nivolumab	옵디보주	MSI -High	허가 외	급여 (2차 병용요법)	
		이필리무맙 ipilimumab	여보이	MSI -High	허가 외	급여 (2차 병용요법)	

출처: 의약품안전나라 의약품통합정보시스템, 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

1) 허가 또는 신고범위 초과 약제 사용승인: 급여목록표에 고시되어 있는 약제로 암 환자에게 처방·투여하는 약제 중 허가 또는 신고된 사항의 범위 및 심평원장이 공고한 범위를 벗어나 처방·투여하고자 할 경우, 요양기관에서 다학제적 위원회 심의를 거쳐 심평원에 신청 후 사용승인을 받은 후 사용 가능

† 식품의약품안전처, 시판허가: 한국다케다제약은 자진취하함('23.10.)

‡ NGS에서 MSI(Microsatellite instability) 검사 결과 확인 가능함. MSI-High인 경우 표적치료제 적용 가능
PCR: polymerase chain reaction, FISH: Fluorescence in situ hybridization, IHC: Immunohistochemistry, ISH: in situ hybridization, NGS: Next-generation sequencing

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

1.2.1.1 국내 건강보험 및 행위등재 현황

NGS 기반 유전자 패널검사는 2017년 3월부터 본인부담률 50%로 선별급여 등재되었으나, 2019년 5월, 암 질환 급여기준 확대로 본인부담률 50% 혹은 90%로 변경되었다. 이후 2023년 12월, 비소세포성 폐선암에서 본인부담률 50%, 이외 전이성·진행성·재발성 고형암, 6대 혈액암, 유전성질환에서 본인부담률 80%, 그 외 6대 외 혈액암, 조기암 등에서 본인부담률 90%로 변경되어 현재까지 사용 중이다. 건강보험 급여 변경이력은 아래와 같으며, 건강보험 요양 급여 목록 상의 등재 현황은 <표 1.7>과 같다.

- ① NGS 기반 유전자 패널검사의 급여대상질환 및 필수유전자 추가(보건복지부 고시 제2017-15호, 2017.3.1.)
- ② NGS 기반 유전자 패널검사의 실시기준 등 신설(보건복지부 고시 제2017-25호, 2017.3.1.)
- ③ NGS 기반 유전자 패널검사의 급여대상질환 본인부담률(급여대상질환 중 고형암을 제외한 질환 본인부담률 50% 적용) 추가(보건복지부 고시 제2017-25호, 2017.5.1.)
- ④ NGS 기반 유전자 패널검사의 선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준에 따라 인정한다는 내용 추가(보건복지부 고시 제2017-152호, 2017.9.1.)
- ⑤ NGS 기반 유전자 패널검사 선별급여 본인부담률 50%, 90%로 개정(보건복지부 고시 제2019-76호, 2019.7.1.)
- ⑥ NGS 기반 유전자 패널검사의 본인부담률 50%/80%/90%로 개정(보건복지부 고시 제2023-225호, 2023.12.1.)
 - 진행성, 전이성, 재발성 비소세포성 폐선암 : 50%
 - 진행성, 전이성, 재발성 고형암 (비소세포성 폐선암 제외), 유전성 질환 및 혈액암* : 80%
 - 그 외 산정특례 암 환자 : 90%

* 유전성 망막색소변성, 유전성 난청, 샤르코마리투스병, 형질세포종, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 골수형성이상, 골수증식증양, 악성림프종혈액암

표 1.7 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	
		[사람유전자 분자유전검사]	
		주 : 1. 병리과, 진단검사의학과 전문의 또는 관련분야에 대하여 인증 받은 전문의가 판독하고 판독소견서를 작성·비치한 경우에만 산정한다.	
		2. 각 항목별 유전자 종류는 「요양급여의 적용기준 및 방법	

분류번호	코드	분류	점수
		에 관한 세부사항」에 따라 분류 항목 내 유전자명 코드를 산정코드 첫 번째 자리와 두 번째 자리에 표기한다. 다만, 나-598-1은 제외한다. (중 략)	
나-598-1		차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사 Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test	
	CB011	주 : 1. 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른	
	CB012	요양급여적용	
	CB013	2. RNA fusion gene을 검사한 경우에는 소정점수에10%를	
	CB014	가산한다. (산정코드 두 번째 자리에 1로 기재)	
	CB015	3. 식품의약품안전처 「차세대염기서열분석(NGS) 임상검사실」	
	CB016	인증 요양기관에서 식품의약품안전처장의허가(신고) 받은	
		시약·장비를 사용하지 않은 경우는 Level I 8,664.20점,	
		Level II 12,377.43점을 산정한다. (● 가(1)1), 가(2)2),	
		나(1)(가)3), 나(1)(나)4), 나(2)(가)5), 나(2)(나)6))	
		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 경	
		우에도 소정점수를 산정한다.	
	CB004	(나) Level II	15,815.61

출처: 건강보험심사평가원, 건강보험 요양급여(2024년 1월)

표 1.8 고시항목 상세내용: NGS 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-Level I, II

보험분류번호	나-598-1나(1), 나-598-1나(2)	수가(보험EDI)코드	CB003, CB004
급여 여부	선별급여(50%)	적용일자	2017-03-01
관련근거	보건복지부 고시 제2016-271호(2016.12.29.)		
행위명(한글)	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-Level 1 차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사-비유전성 유전자검사-Level 2		
행위명(영문)	Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test		
정의 및 적응증	-		
실시방법	-		

출처: 요양기관업무포털 홈페이지>의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

표 1.9 NGS 기반 유전자 패널검사의 급여기준 세부인정사항

세부인정사항	
(보건복지부 고시 제2019-75호, 시행일: 2019.5.1)	
(보건복지부 고시 제2023-226호, 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 - 다 음 -	
가. 급여대상 질환 및 필수유전자	
1) 급여 대상 질환은 표1과 같고 필수유전자가 지정된 경우 유전자 패널에 반드시 포함하여 구성하고 실시하여야 함.	
급여대상질환	필수유전자
유전성 망막색소변성*	PRPF31, RHO, RP1, RP2, USH2A, PRPH2, RPGR
유전성 난청	GJB2, POU3F4, SLC26A4, TECTA
샤르코마리투스병	GJB1, MFN2, MPZ, PMP22
상기 세가지(*) 질환을 제외한 유전성 질환	없음
고형암	HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1 IDH2, MYC(C-myc), N-myc(MYC)
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, 골수증식종양	ASXL1, CALR, CSF3R, DNMT3A, JAK2, MPL, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2
악성림프종	MYD88, BRAF, TP53

[좌동]

- 2) RNA fusion gene 검사 시는 급성백혈병에서만 필수유전자를 아래와 같이 함
- ABL1, BCR, CFBF, ETV6, KMT2A, PML, RARA
- 나. 추가 산정 방법
- 1) 유전성 유전자 검사
가) Level I : 유전자수 2~30개 이거나 유전자 길이가 150kb 이하인 경우
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 질환은 본인부담률 50%를 적용
- 2) 위 가. 급여대상 질환 중 고형암은 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 패널검사-유전성 유전자검사는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」(별표 3)에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우에 선별급여로 적용하고 있다. 2024년 2월 시점에는 NGS 기반 유전자 패널검사 실시 승인가관은 총 74개소이었다.

표 1.10 NGS 기반 유전자 패널검사 실시 조건

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

1.2.1.2 국내 건강보험 청구현황

2017년 3월부터 2022년 10월까지의 NGS 기반 유전자 패널검사의 진료내역 분석 결과, 최근 4개년('18~'21년) 연평균 청구량 증가율이 42.4%로 증가 추세이며, '22년 기준 전년 대비 연간보정 후 증가율은 17%로 확인되었다(표 1.11).

표 1.11 건강보험 등재 이후 청구현황

(단위: 회(%), 억 원, 명, 회)

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

1) 사용량: 총사용량으로 위탁검사 가산율이 합산됨

2) 금액: 가산적용금액

- 출처: 건강보험심사평가원 제공자료

NGS 기반 유전자 패널검사별 청구현황을 살펴보면, 비유전성 고형암(51.2%), 유전성 질환(31.1%), 비유전성 혈액암(17.6%) 순으로 청구량이 많았다(표 1.12).

표 1.12 NGS 기반 유전자 패널검사별 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)
유전성 질환	38,367	(31.1)	6,574	(29.9)	8,716	(31.4)	11,916	(32.1)	11,161	(30.8)

출처: 건강보험심사평가원 제공자료

NGS 기반 유전자 패널검사의 수가 정보는 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 1.13).

표 1.13 NGS 기반 유전자 패널검사 추가정보

구분		상대가치점수	진료비용(원)	
코드	산정명칭		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 요양기관업무포털-추가정보(검색일: 2024.4.3.)

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

고형암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사와 관련하여, 국외 관련 보험 및 행위 등재 여부를 확인한 결과, 미국 행위분류코드(Current Procedural Terminology code, CPT code)와 일본의 건강보험 등재목록에서 관련 항목을 확인하였다.

표 1.14 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	81445 Targeted genomic sequence analysis panel, solid organ neoplasm, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 5–50 genes (eg, <i>ALK</i> , <i>BRAF</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>EGFR</i> , <i>ERBB2</i> , <i>KIT</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>MET</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>PGR</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> , <i>RET</i>), interrogation for sequence variants and copy number variants or rearrangements, if performed
		81455 Targeted genomic sequence analysis panel, solid organ or hematolymphoid neoplasm, DNA analysis, and RNA analysis when performed, 51 or greater genes (eg, <i>ALK</i> , <i>BRAF</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CEBPA</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>EGFR</i> , <i>ERBB2</i> , <i>EZH2</i> , <i>FLT3</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>JAK2</i> , <i>KIT</i> , <i>KRAS</i> , <i>MLL</i> , <i>NPM1</i> , <i>NRAS</i> , <i>MET</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>PGR</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>PTEN</i> , <i>RET</i>). interrogation for sequence variants and copy number variants or rearrangements, if performed
일본	진료보수 점수표	〈암 게놈 프로파일링 검사〉 • 검사방법 - 고형암의 종양세포 또는 혈액을 검사 대상으로 하여, 100개 이상의 암 관련 유전자 변이를 탐지 - 차세대염기서열분석(NGS)을 사용하며, 이를 위해 의료기기로 약사법에 따른 승인 또는 인증을 받은 경우에만 해당 • 산정기준 - 검사횟수는 환자 1인당 1회로 제한하며 다음의 경우 혈액을 이용한 검사가 추가적으로 허용됨 1) 의학적 이유로 종양세포를 이용한 검사가 불가능한 경우, 2) 종양세포를 이용한 검사에서 유효한 결과를 얻지 못한 경우 • 대상 환자 - 표준치료법이 없는 고형암 환자 - 국소 진행암 또는 전이암 환자로 표준치료가 완료되었거나 종료될 것으로 예상되는 경우 - 주치의 환자의 전신 상태와 장기기능을 평가하여 검사 후 화학요법 적용 가능성이 높은 경우 • 데이터관리 - 검사결과(FASTQ, BAM 형식의 유전자 서열데이터)와 임상정보를 환자의 동의 하에 암 게놈 정보 관리센터(C-CAT)에 제출 - 환자 동의와 관련된 절차는 기록으로 남기며 개인정보 보호법을 준수 • 특별 규정 - C-CAT에 데이터를 제출하지 않거나 동의를 얻지 못한 경우에도 검사를 진행할 수 있으며, 이에 대한 내용을 기록 • 기타조건 - 특정 유전자(예: <i>EGFR</i>, <i>HER2</i>, <i>BRCA1</i> 등)와 관련된 추가검사를 통해 치료방침을 결정 - 전문가 패널에서 결과를 검토 후 환자에게 서면으로 설명
		D006-19

출처: 미국 CPT 2021. CPT, Current Procedural Terminology
일본, 후생노동성 홈페이지

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 대장암 및 체세포 유전자변이

2019년 국가 암통계에 따르면 우리나라에서 대장암은 전체 발생암의 11.4%를 차지하는 4번째로 흔한 암이고, 암에 의한 사망원인으로는 세 번째로 높다(Hong. et al., 2021). 최근 대장암의 발생률과 사망률은 지속적으로 감소하고 있음에도 불구하고, 전체 대장암의 약 25%에서 진단 시 원격 전이가 확인되었고, 원격 전이성 대장암의 5년 생존율 20%, 평균생존 기간은 30개월로 좋지 못한 예후를 보이고 있다(Siegel. et al, 2017).

대장암의 계놈 분석을 수행한 많은 연구들은 돌연변이 분석에 초점을 맞추었으며, 소수의 연구에서 유전자 복제수 변이(Copy-Number Variation, CNV)에 대해 분석했다. 돌연변이 식별을 위한 검사방법은 주로 단일 유전자분석 또는 NGS를 기반으로 시행한다. The Cancer Genome Atlas Network는 원발성 대장암에서 검체의 16%가 과돌연변이(Hypermuted)로 이 중 4분의 3에서는 고빈도 현미부수체 불안정성(Microsatellite Instability-High, MSI-H)이며, 4분의 1에서는 부정합 교정 유전자(Mismatch Repair gene, MMR) 돌연변이가 있다고 보고하였다. 이러한 과돌연변이 검체를 제외한 대부분은 과돌연변이가 없는(Non-hypermuted) 대장암으로 분류되었으며, 이 대장암에서는 24개의 유전자에서 돌연변이가 관찰되었는데 빈도가 가장 높은 유전자 순으로는 *APC*, *TP53*, *KRAS*, *TTN*, *PIK3CA*, *FBXW*, *SMAD4* 등으로 제시되었다(Cancer Genome Atlas Network, 2012).

기본적으로 원발성 대장암과 전이성 대장암 간의 주요 발암변이(Driver mutation; *APC*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *SMAD4* 및 *p53*)의 일치도는 매우 높은 것으로 알려져 있다(Bhulla. et al., 2022).

각 연구에서 보고하고 있는 대장암에서의 유전자 5종(*KRAS*, *NRAS*, *BRAFV600E*, *NTRK1*, *MSI-H*)에 대한 유전자변이 유병률은 다음과 같다(표 1.15).

표 1.15 전이성 대장암 유전자변이 유병률

유전자	변이양상	유전자 변이 유병률(%)	제 1저자 (출판연도)	연구국가	비고
KRAS, NRAS	Mutations (exon 2, 3 and 4)	53	Mosele (2020, 2024)	유럽 다국가	종설
	Mutations	52.6	LEE(2020)	한국	효과성
KRAS	Mutations	42.5	Nakamura(2022)	일본	효과성
	Mutations	52.6	Proudman(2022)	미국	암 환자
	Mutations	41	Hsu (2018)	대만	효과성(n=32)
	Mutations (p. G12C)	4	Mosele (2024)	유럽 다국가	종설
	Mutations	4	Mosele (2020)	유럽 다국가	종설
NRAS	NRAS mutation	1.3	LEE(2020)	한국	효과성
	NRAS mutation	5.2	Nakamura(2022)	일본	효과성
	NRAS mutation	3.8	Proudman(2022)	미국	암 환자

유전자	변이양상	유전자 변이 유병률(%)	제 1저자 (출판연도)	연구국가	비고
BRAFV600E	Mutations	8.5	Mosele (2020)	유럽 다국가	종설
	MSI-H	4~5	Mosele (2020)	유럽 다국가	종설
	Mutations	7.3	Nakamura(2022)	일본	효과성
	Mutations	13	Hsu (2018)	대만	효과성(n=32)
	Mutations	6.4	Proudman(2022)	미국	암 환자
NTRK1 *	Fusion	0.5	Mosele (2020)	유럽 다국가	종설
	Fusion	0.1	Nakamura(2022)	일본	효과성(n=1,064)
MSI-H	MSI-H	2.0	Nakamura(2022)	일본	효과성
	MSI-H/dMMR	4.5	Mosele (2024)	유럽 다국가	종설

1.3.2 고형암 진단을 위한 유전자검사(국가암정보센터 홈페이지)

고형암 진단을 위한 유전자검사로서는 중합효소연쇄반응-확장(Polymerase Chain Reaction-extended, 이하, PCR), (단일)염기서열분석(Sequencing), 형광동소교잡반응(Fluorescence In Situ Hybridization, 이하, FISH), 면역조직(세포)화학검사(ImmunoHisto(cyto)Chemistry, 이하, IHC) 등이 있다.

PCR은 이중나선의 DNA에 열을 가해 단일 가닥으로 만든 다음, 한 쌍의 시발체를 결합시켜(Primer annealing), 시발체를 기점으로 DNA 중합효소가 DNA에 상보적인 염기를 합성하여 다시 두 가닥의 DNA를 만든다. 이 과정을 반복하면서 PCR 산물이 만들어지고 PCR 주기에 비례하여 기하급수적으로 합성되며 30~40회 PCR 주기를 반복하면 230~240배의 DNA가 증폭하게 되어 소량의 DNA로부터 염기순서가 동일한 많은 양의 DNA를 증폭할 수가 있다. PCR은 DNA를 조작하는 가장 기본적인 검사기법이다.

유전자 염기서열검사는 Sanger 등이 개발한 디데옥시뉴클레오타이드 사슬종결법 원리의 효소반응법이 보편적으로 이용되고 있고, 이 기법을 바탕으로 형광표지와 모세관 전기영동 기반의 자동화된 염기서열검사가 일반적이다. Sanger 방법으로 유전자 검사를 진행하면 환자로부터 추출된 이중나선의 DNA를 PCR을 통해 증폭한 후 유전자 염기서열검사를 통해 돌연변이 유무를 판별한다.

FISH는 분자세포유전학 검사 기법으로 염색체의 특정 DNA 염기서열의 존재유무를 규명하기 위한 목적으로 이용한다. 교합 또는 교잡반응(Hybridization)은 DNA 탐색자(Probe)에 표지물질(Probe)을 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 첨가한 후 자외선을 받으면 형광을 내면서 대응하는 DNA 염기서열의 유무 및 위치를 분석한다.

IHC는 항체 중 어느 것도 종양특이항원이 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 신경내분비적인 염색에 양성으로 나오는 것이 아니기 때문에 광학현미경소견과 임상적 특성과 함께 연관하여 해석이 필요하다. 현재 유전자검사 관련 고시 및 비용 정보는 다음과 같다(표 1.16).

표 1.16 NGS 유전자 패널검사와 비교기술 간 고시 내용 및 비용 정보

검사항목	평가기술		비교기술	
	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사	중합효소연쇄반응-확장 ¹⁾	유전자검사(유전성, 비유전성) 염기서열분석 ²⁾	기타 형광동소교잡반응 ³⁾ 실버동소교잡반응
정의 및 적응증	비유전성 고형암·혈액암 진단, 유전질환 및 유전적 소인이 있는 환자 대상 진단	비소세포성 폐암 환자의 표피성장인자수용체(epidermal growth factor receptor) 타이로신키나아제억제제(tyrosine kinase inhibitors) 치료를 위하여 치료약제가 민감성을 갖고 있는	유방암, 위암 환자의 HER-2 유전자 증폭 여부를 확인하고 그 결과에 따라 예후예측 및	면역조직(세포)화학검사 ⁴⁾ 비소세포성 폐암 환자 등에서 병리학적 진단을 위해 환자로부터 채취된 조직 및 세포 검체에서 PD-L1의 발현과 분포를 '면역조직/세포화학적'

평가기술		비교기술			
검사명	차세대염기서열분석 기반 유전자 패널검사	유전자검사(유전성, 비유전성)			
		중합효소연쇄반응 -확장 ¹⁾	염기서열분석 ²⁾	기타 형광동소교잡반응 ³⁾ 실버동소교잡반응	면역조직(세포)화학검사 ⁴⁾
		EGFR 돌연변이를 검출하기 위함		치료방향 선택	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) 12,12 3 (C5834) 9,242	52,114	(C5672) (C5673-Level I) 1,523,161 (C5674-Level II) 66,424

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

진단검사의학 교과서(2022)에서는 최근 NGS 기술의 발전으로 종양 유전자변이에 대한 데이터가 급속히 축적되고 있고, 암 유전체 연구 컨소시엄(The Cancer Genome Atlas, TCGA; International Cancer Genome Consortium, ICGC)에서 50여 개 암종에 대한 염기서열 뿐만 아니라, RNA 발현량, 염기서열 정보, 후성유전체 정보 등의 분석이 완료되어 웹사이트에 공개하고 있다고 제시하였다. 또한, 최근에는 많은 수의 암 관련 유전자를 분석하고자 할 경우, 순환 종양 DNA (Circulating-tumor DNA, ctDNA)를 통하여 표적 서열분석(Targeted sequencing)을 이용할 수도 있으며, 암 관련 유전자 중 특정 호발 부위가 정해져 있지 않은 경우에도 NGS 기반 검사를 이용할 수 있다고 제시하였다.

Goldman-Cecil 의학교과서(2023)는 NGS 기반 유전자검사가 특정 종양에서 효과가 있는 치료에 대한 종양마커의 전반적인 평가를 가능하게 한다고 보았다. 최근 종양 관련 돌연변이 스펙트럼을 정의하고, 유전체 매핑 등 암 기전에 대한 암 유전체 연구 컨소시엄의 국제적인 노력으로 새로운 표적에 대한 치료 개발과 동시에 치료 저항성도 발생할 수 있어 NGS의 이점에도 불구하고 특정 환자에게 가장 적합한 치료제를 선택하려면 다학제 간 접근방식이 필요하다고 언급하였다. 분자종양위원회(Molecular Tumor Board, MTB)에서는 NGS 분석 데이터의 사용은 치료법을 선택하기 위한 의사결정을 촉진하는 강력한 플랫폼이라 언급하였다.

Harrison 내과학교과서(2022)에서는 암의 병기에 따라 치료법을 결정하기 위해서 분자진단 또는 NGS 분석을 수행하도록 제시되었다. 일부 미국 대규모 센터에서는 전이없는 원발성 종양을 포함하여 모든 검체에 대해 통상적으로 NGS를 수행한다고 기술되었다.

2022년 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서는 전이성 또는 진행성 고형암 환자의 경우, 규제기관에서 승인한 바이오마커 치료제가 바이오마커와 부합할 때마다 다중유전자 패널 서열검사를 선호하며(권고의 강도: 중증도), 규제기관의 승인된 치료제와 한 개 이상의 바이오마커와 부합할 때에는 다중유전자 패널서열검사를 사용해야 한다고 권고하였다(권고의 강도: 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 권고하였다.

2020년 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO)에서는 NGS 사용에 대해 진행성 비편평비소세포폐암(NSCLC), 전립선암, 난소암 및 담관암종의 종양 샘플을 이용한 NGS를 사용할 것을 권장한다. 이들 종양에서 소형 패널에서 추가비용이 발생할 경우 대규모 다중유전자 패널을 사용할 수 있으며, 대장암에서는 NGS가 PCR을 대체할 수 있다고 언급하였다.

표 1.17 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 국외교과서 및 임상진료지침

구분	내용
Goldman-Cecil Medicine (2023)	Chapter 33. Applications of Molecular Technologies to Clinical Medicine: 암 약리유전체학 : 표적 약물치료를 위한 종양 DNA의 체세포 차세대염기서열 유전자 검사는 최근

구분	내용
	특정 암 치료제가 특정 종양에서 효능을 가질 가능성을 나타내는 작용 가능한 종양 표지자를 포괄적으로 평가할 수 있게 됨 국제 암 유전체 컨소시엄과 암 유전체 아틀라스는 종양에서 발견되는 돌연변이의 스펙트럼을 정의하기 위한 국제적 협력을 시도한 대표적인 사례이며, 암의 유전체 지역적 양상들을 매핑함 이러한 국제적 협력에 대한 노력들은 새로운 표적에 대한 추가 치료전략을 개발할 수 있는 토대를 제공하고 있지만, 치료전략들이 개발되고 성공 하더라도 치료저항성으로 그 결과는 단기간 양상에 불과할 수 있음 차세대염기서열 분석방법이 가능함에도 불구하고, 환자에게 가장 적합한 치료옵션을 선택하기 위해서는 통합적인 학제 간 치료 접근방식이 필요함. 분자종양위원회는 차세대염기서열분석방법을 통한 데이터를 활용하여 치료 선택에 있어 전반적인 의사소통, 치료방침을 결정, 촉진하기 위한 논의기구로서 강력한 플랫폼이 됨
Harrison's Principles of Internal Medicine (2022)	Chapter 80: Upper Gastrointestinal Tract Cancers 종양 단계에 따라 잠재적 치료법을 결정하는데 도움이 되는 분자진단 또는 차세대 염기서열 분석(NGS)을 적용함 (중략) 일부 대규모 미국 의료기관에서 비전이성 원발성 종양 환자를 포함한 모든 종양 환자의 검체는 정기 검사로서 NGS 검사를 제공함
ASCO (2022)	Somatic Genomic Testing in Patients With Metastatic or Advanced Cancer: ASCO Provisional Clinical Opinion 섹션 1: 질병별 승인된 유전자 마커를 사용한 다중 차세대염기서열 기반 유전자 패널검사에 대한 의사 결정 프레임워크 (중략) 항암제의 규제 승인과 관련된 단일 유전체 바이오마커 또는 소수의 유전체 바이오마커만 있는 경우 다중 차세대염기서열 기반 유전자 패널검사는 언제 수행해야하는가? PCO 1.2.1. 전이성 또는 진행성 고형암 환자의 경우, 규제기관이 승인한 유전체 바이오마커와의 연계치료에 적절한 환자에게 다중 차세대염기서열 기반 유전자 패널검사를 사용이 선호됨(권장 강도: 중등도). PCO 1.2.2. 다중 차세대염기서열 기반 유전자 패널검사는 여러 유전체 바이오마커가 규제 기관이 승인한 치료법으로 연계될 때마다 사용해야 함(권장 강도: 강함). (중략) 적격 사용에 대한 합의문 유전적 성향을 시사하는 개인 또는 가족력이 있는 환자에게는 다양한 시퀀싱 패널을 사용한 종양 유전체 시퀀싱 중에 생식세포 변화가 확인되지 않더라도 생식세포검사와 유전 상담은 여전히 필요할 수 있음

NSCLC, non-squamous non-small-cell lung cancer; PCR, polymerase chain reaction; ASCO, American Society of Clinical Oncology; PCO, Provisional Clinical Opinion; NGS, Next generation sequencing

1.5 선행 체계적 문헌고찰

대장암에서 NGS 유전자 패널검사와 기존 유전자 검사방법 간의 임상적 유용성, 비교효과성 등을 확인한 체계적 문헌고찰은 확인할 수는 없었다.

1.5.1 검사일치도

2015년 D'haene 등의 연구에서 22개 유전자의 1,850개 대장암 및 폐암 유전자 패널을 검증하였는데 상용 참조표준을 사용하여 대립유전자 빈도(Alle Frequency, AF)가 4% 초과인 경우에서 돌연변이를 감지하는 민감도와 정확도는 100%이었으며, 90건 중 89건(98.9%)이 성공적으로 시퀀싱되었으며, NGS와 참조검사가 모두 유의한 86개 샘플 중 83개는 NGS와 참조검사 결과가 일치하였으며, 불일치 사례의 3건은 AF가 10% 미만이었다.

2017년에 수행된 Baum 등 연구에서 기존 검사법과 NGS 간의 검사일치율은 90% 수준이었으며, 종양조직 검체가 100개 이상인 경우는 검사성공률이 93%라고 보고하였다.

또한, Kato 등 연구(2023)에서는 돌연변이 검출에 대한 기존 검사방법과 NGS 유전자 패널검사와의 상관계수는 0.966 ~ 0.992였으며, 기 승인된 유전자검사법과 NGS 유전자패널검사법 간의 일치도는 높은 수준이었다(표 1.18).

표 1.18 표적 유전자별 검사일치도

NO	유전자	양성일치도 (95% 신뢰구간)	음성일치도 (95% 신뢰구간)	비고
1	<i>EGFR</i>	100 (95.5~100)	90.9 (82.2~96.3)	Index) Compact Panel Ref. T) Cobas EGFR Mutation Test v2
2	<i>BRAF</i>	100 (59.0~100)	100 (94.9~100);	Index) Compact Panel Ref. T) Oncomine Dx Target Test
3	<i>KRAS G12C</i>	100 (92.7~100)	100 (93.0~100)	Index) Compact Panel Ref. T) theascreen KRAS RGQ PCR Kit
4	<i>ALK</i>	96.7 (83.8~99.9)	98.4 (97.2~99.2)	Index) Compact Panel Ref. T) Histofine ALK iAEP kit/Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit
5	<i>ROS1</i>	100 (66.4~100)	99.0 (94.6~100)	Index) Compact Panel Ref. T) OncoGuide AmoyDx ROS1
6	<i>MET</i>	98.0 (89.0~99.9)	100 (92.8~100)	Index) Compact Panel Ref. T) ArcherMET
7	<i>RET</i>	93.8 (69.8~100)	100 (94.9~100)	Index) Compact Panel Ref. T) Oncomine Dx Target Test

1) Index : NGS Panel Test

2) Ref. T: 기 승인된 진단검사방법(Reference Test)

출처: Kato et al. (2023)

1.5.2 추가 검출률

대장암에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 추가 검출률에 대한 연구는 확인되지 않았다.

1.6 기존 의료기술평가

대장암에서 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 의료기술평가 보고서는 확인되지 않았다.

1.7 선행 일차연구

Udar 등(2018)은 전이성 대장암 샘플에서 추출한 DNA를 NGS와 Sanger 시퀀싱 결과를 비교하였다. 441개 샘플에서 확장 RAS 패널과 Sanger 시퀀싱과의 양성 일치율은 98.7%, 음성 일치율은 97.6%이었다. 임상적 검증($n = 528$)을 위해 RAS 돌연변이가 있는 환자(RAS 양성)와 없는 환자(RAS 음성) 간에 무진행 생존율(PFS)을 비교하였고, 표적치료제와 항암제 병용치료제인 panitumumab+FOLFOX4는 RAS 음성 환자의 PFS를 개선하였다($p=0.02$). NGS는 표적치료제인 panitumumab을 적용할 환자선택을 위한 동반진단검사로 활용할 수 있다고 보고하였다.

2. 평가목적

본 평가의 목적은 대장암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사가 약제 선택 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 유용한지에 대하여 안전성, 효과성, 경제성 측면의 신뢰도 높은 최신의 근거를 제공하여 보건의료분야의 정책적 의사결정을 지원하기 위함이다.

1. 문헌고찰

1.1 개요

NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(대장암)의 임상적 유용성을 평가하기 위하여 문헌고찰을 수행하였다. 의료기술의 구체적인 평가범위 및 평가방법은 “NGS 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암, 대장암, 유방암, 난소암)” 공동소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)의 검토에 따라 최종 확정하였다.

1.2 평가범위

본 평가에서는 NGS 기반 유전자 패널검사에 대한 건강보험 선별급여의 본인부담률이 암종별로 차이가 있고 고시 개정시점(보건복지부 고시 제2023-226호, 시행일: 2023년 12월 1일)으로부터 1년 이내 재평가를 수행하는 점을 고려하여 소위원회에서는 국내 임상상황에 맞는 유전자 검사전략 설정과 시나리오 분석을 위한 정보 제공의 목적으로 동 검사의 임상적 유용성에 관한 문헌고찰을 수행하기로 하였다.

본 평가는 대장암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 임상적 유용성(안전성, 효과성, 경제성)과 가이드라인 및 국내현황 조사를 구분하여 문헌고찰을 수행하기로 하였으며, 평가항목 중에서 임상적 유용성(임상적 안전성, 효과성, 경제성)은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD를 설정하여 문헌고찰을 수행하였다.

- 대장암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사는 약제 선별 등 치료방향을 결정하는데 임상적으로 유용한가?

소위원회에서는 암종별 유전자 검출률이 상이하고 같은 유전자 내 변이양상도 다양하며 인종별 유전자 변이 유병율도 상이하여 기존 체계적 문헌고찰 방법론으로 NGS 기반 유전자 패널검사의 진단정확성과 임상적 유용성 등을 확인하기에는 제한점이 있다고 판단하였다.

또한, 동 검사법은 임상에서 치료를 위해 사용 중인 기술로 교과서나 가이드라인에서도 진단 및 치료방향 결정을 위해 NGS 유전자검사를 권고하는 현 상황에서 기존 체계적 문헌고찰 방법론을 적용하여 광범위한 평가범위를 수반하여 평가하는 것은 적절하지 않다고 판단하였다. 대장암 환자에서의 NGS 검사법에 대한 의료기술평가를 수행한 사례가 없고 현재의 임상상황에서 문헌적 근거를 확인하는 것은 NGS 검사에 대한 비용효과성 및 재정영향분석 등을 파악하기 위해 의미가 있다고 판단하였다. 따라서, 소위원회에서는 건강보험에 등재된 유전자별 검사방법, 약제 정보조사, 의학교과서, 가이드라인 등 다양한 문헌과 정보원을

활용한 문헌고찰을 통하여 대장암에서 NGS 유전자 패널검사의 임상적 유용성을 확인하기로 하였다. 평가범위 및 평가항목에 대한 소위원회의 종합적인 검토의견은 다음과 같다(표 2.1).

표 2.1 평가범위 및 평가항목 검토 내용

구분	평가항목	소위원회 의견	비고
1	분석적 타당도 및 진단정확성	- 단일유전자검사법과 검사목적, 적용시점 등이 상이함: 유전자별 표준검사법 및 검출 수준이 다르며, 변이율이 낮을 경우, 상호보완적으로 검사를 시행할 수도 있음 - 유전자검사 특성 상 위음성/위양성 확인이 어려움 - NGS 적용환자는 단일 유전자검사 적용 환자보다 상대적으로 더 적어 전체 대상자의 분포의 차이로 진단정확성 접근에서 비교성이 상대적으로 떨어질 수 있음 - NGS 검사를 통한 진단정확성을 높이는 임상사례가 있으나, 체계적문헌고찰 방법으로는 내용 확인이 어려움 - 유전자 변이 유병률과 추가 검출율은 종설 문헌과 가이드라인을 참고하여 서론에 제시하기로 함	평가 제외 - 서론 제시
2	임상적 유용성	- 부작용 및 이상반응 - 검사 관련 부작용 - 검사 실패율, 재생검률, 검사결과 오류로 인한 위해	평가 포함 - 문헌고찰
	2.1 안전성		
	2.2 효과성: 의료결과에의 영향	- ‘유전자별 억제선별’ 설정 - 검사결과에 따른 유전자별 억제 적용률 - 검사결과에 따른 표적치료제 변경률 - ‘표적치료제 치료반응률’ 설정 - ORR (%)= overall response rate - DCR (%) = disease control rate	평가 포함 - 문헌고찰
	(1) 치료방향 결정	검사 적용에 따른 장기 효과성의 차이를 판단하기는 임상치료과정 중의교란요인 등으로 검사법 차이로 인한 결과지표 설정으로는 부적절함	평가 제외
	(2) 단기 임상적 결과	※ 억제 임상연구를 통한 기 확립된 근거(가이드라인, 허가, 건보 등재 등) 활용 가능 ※ 유전자 검사방법, VAF (variant allele frequency), 표적치료제 적용 등에 따른 생존 (OS, PFS 등) 예후 관련 결과변수 등은 제외하기로 함	평가 포함 - 문헌고찰
	(3) 장기 임상적 결과 (재발률, 생존률 등)		평가 제외
	2.3 경제성	- 비용효과성 - 비용산출 및 재정영향	평가 포함 - 문헌고찰
3	가이드라인 및 국내현황		
	3.1 최신 가이드라인 검토	- 국내외 최신 가이드라인 검토 결과 제시	평가 포함
	3.2 건강보험 급여 현황	- 국내 등재된 표적치료제 선별 및 유전자 검사법 제시	- 문헌고찰

또한, 암종별 표적치료제에 대한 유전자를 고려하되 전이성 대장암의 경우, MSI-High로 확인되면 1st line으로 면역항암제인 pembrolisumab (Keytruda)을 사용하며, 면역항암제도 표적치료제로 볼 수 있으므로 MSI 변이율도 포함하기로 하였다.

표 2.2 평가대상 표적 유전자

암종	유전자 종류	비고
대장암	5종 KRAS, NRAS, BRAFV600E, NTRK1	기 등재된 표적치료제 기반 표적 유전자
	MSI	기 등재된 면역항암제 추가 제시

본 평가의 문헌고찰은 임상적 유용성을 확인하고자 PICOTS-SD를 설정하고 안전 담당자가 기본적인 사항에 대한 초안을 작성하였다. 대상환자, 중재검사, 비교검사, 결과변수 등은 추후 소위원회의 논의를 거쳐 구체적인 세부 사항들을 확정하여 문헌고찰을 수행하였다(표 2.3).

첫째, 대상환자는 대장암에서 전이성, 진행성 병기를 구분하지 않고 문헌을 선택하였다.

둘째, 중재검사는 고형암 관련 NGS 유전자 패널검사에 포함된 유전자 수는 문헌마다 다양하였고, 'NGS panel' 또는 'Comprehensive Genomic Profiling (이하, CGP)'로 언급한 경우 중재검사에 포함하였다. 문헌선택 시에는 패널종류, 유전자 수, 검체종류(종양조직, 액상)를 한정하지는 않았으나, 중재검사의 특성으로 NGS 검체, 유전자 패널수, DNA/RNA 여부 등은 구분하였다

셋째, 비교검사는 유전자별 표준검사방법인 단일유전자검사법을 비교검사로 설정하려고 하였으나, 각 검사법 적용의 목적성이 다르고 시점별 검사법의 비교가능성이 적절하지 않아 비교검사를 제한하지 않았다. 다만, 경제성 평가에서는 순차 단일검사와 순차 단일검사 적용 후 NGS 검사를 적용한 사례는 평가에 포함하였으며, 조직과 액상검체 간 NGS 검사비교는 평가에서 제외하였다.

넷째, 결과지표로는 대장암에서 NGS 유전자 패널검사의 유용성을 확인하기 위해 안전성 지표는 검사실패율(위음성률) 또는 검사성공률(역산), 검사실패로 인한 조직재생검률로 설정하였다. 검사의 실패는 추가검사를 위해 침습적 조직검사를 통해 검체채취로 노출될 수 있어 안전성에 포함하기로 하였다.

또한, 문헌에서 제시한 표적치료제와 관련된 약제 부작용은 제외하기로 하였다. NGS 검사의 실제 적용목적은 검사결과에 따른 유전자별 약제 선택이기 때문에 효과성 지표로는 유전자 검사에 따른 표적치료제의 임상적 단기 결과지표인 객관적 치료반응률(Overall Response Rate, ORR), 질병조절률(Disease Control Rate, DCR)을 포함하였다.

다만, 암 환자에서 임상적으로 주요한 결과지표인 무진행생존(Progression Free Survival, PFS), 전체생존율(Overall Survival, OS) 등의 임상적 장기 결과지표는 임상적 교란요인, 예후 유전자, 약제 효능 등의 영향이 크므로 본 평가의 핵심질문과 평가 관점에 맞지 않아 포함하지 않았다.

또한 각 유전자별 진단정확도와 관련해서는 기존 단일 유전자검사법으로 진단하지 못한 것을 NGS 검사로 유전자 변이를 확인해 표적치료를 적용한 사례들이 임상적 유용성을 설명할 수는 있겠으나, 해당 사례만으로 논문을 게재하기는 어려워 문헌고찰을 통해 평가하기에는 한계가 있다는 의견을 제시하였다. 소위원회에서는 유전자별로 단일유전자검사를 순차적으로 적용하여 진단정확도를 확인하는 연구설계는 조직검체를 통한 검사법인 점을 감안할 때, 조직검체의 보존력과 재생검의 어려움, 환자의 중증도, 다양한 임상상황에서 연구 수행자체에 한계가 있다는 의견을 제시하여 문헌고찰을 통한 진단정확도는 결과지표에 포함하지 않았다.

다섯째, 연구환경과 추적기간은 자료검색, 분석과정 등에서 제한하지 않았다.

여섯째, 연구설계는 문헌선정과정에서 증례연구만 제외하였다.

표 2.3 임상적 유용성 PICOST-SD 세부사항

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	대장암
Index test (중재검사)	NGS 기반 유전자 패널검사 (나598-1)
Comparator (비교검사)	유전자별 검사법 제한 없음¹⁾ - 단일 유전자검사법 단회, 순차 다회 적용 등 • 중합효소연쇄반응-확장 Polymerase Chain Reaction (PCR) - Extended (나593나) • 단일 염기서열분석 Sequencing (나593가) • 동소교잡반응 (In Situ Hybridization, ISH), • 형광동소교잡반응 (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) • 면역조직(세포)화학검사 (Immunohistochemical stains, IHC)
Outcomes (결과변수)	부작용 및 이상반응 임상적 안전성 - 검사 관련 부작용 - 검사실패율²⁾ - 재생검률³⁾ - 검사결과 오류로 인한 위해⁴⁾
	의료결과에의 영향 임상적 효과성 - 유전자별 약제 선별⁵⁾ - 치료반응률
	경제성 비용효과성 비용추계 및 재정영향
	사회적 가치 해당사항 없음
Setting (연구환경)	제한 없음
Time (추적기간)	제한 없음
Study design (연구유형)	증례연구 제외 (그 외 연구유형 제한 없음)

1) 단일 유전자검사법의 단회, 순차적 다회, 병행 등 모두 포함 가능

2) 검체(조직/액상 등) 채취로 인한 위험노출

3) 검체(조직/액상 등) 채취로 인한 추가위험 노출

4) 불필요한 약물치료, 치료 불이행 혹은 치료지연 가능성

5) 표적치료제가 있는 유전자변이에 따른 표적치료제 적용률

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 2.4).

표 2.4 국외 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.5).

표 2.5 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.3 검색전략

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 출판언어

연구검색 시점에서는 출판연도를 제한하지 않았으며, 출판언어도 제한하지 않았다.

1.3.5 수기검색

1.3.5.1 임상적 유용성

임상적 유용성을 확인하기 위한 안전성, 효과성, 경제성 관련 연구검색은 전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제기준에 적합한 연구를 수기로 추가하였다.

1.3.5.2 가이드라인 및 국내현황 조사

안전성, 효과성, 경제성 이외의 임상적 유용성을 확인하기 위한 연구검색은 최신 가이드라인과 국내 임상 사용현황 관련 자료들을 다음의 방법으로 확인하였다.

가이드라인은 국내 임상진료지침 정보센터(Korean Medical Guideline Information Center), 국제 진료지침 네트워크(Guideline International Network, GIN), 영국 국립보건임상연구소(National Institute for Health and Care Excellence, NICE), 미국 종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)에서 “Lung cancer”, “next generation sequencing”, “NGS”, “multigene profiling” 등 주요어를 조합하여 검색하였고 검색된 가이드라인을 활용하여 국내외 의료기술평가기관 및 전문학회, 국제기구에서 발간한 가이드라인을 수기 검색하였다(표 2.6)(검색일: 2024. 10. 14.).

또한, 국내 임상사용 현황은 보건복지부, 식품의약품안전처 의약품안전나라, 건강보험심사평가원 누리집의 웹사이트를 활용하여 검색하였으며, 이후 소위원회에서 가이드라인 및 국내 임상사용현황 조사결과의 적절성을 확인하였다.

표 2.6 최신 가이드라인 및 국내현황 정보원

검색원	URL 주소
최신 가이드라인	
국내 임상진료지침 정보센터	https://www.guideline.or.kr/
국제 진료지침 네트워크	https://g-i-n.net/international-guidelines-library
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	https://www.nice.org.uk/
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines	https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	https://ascopubs.org/jco/special/guidelines

검색원	URL 주소
European Society for Medical Oncology (ESMO)	https://www.esmo.org/guidelines
국내 임상사용 현황	
보건복지부	https://www.mohw.go.kr/
의약품안전나라 의약품통합정보시스템	https://nedrug.mfds.go.kr/index
건강보험심사평가원	https://www.hira.or.kr/main.do

국내 등재된 표적치료제 선별과 유전자검사법을 확인하기 위해 건강보험 급여 현황 및 적응증은 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(건강보험심사평가원 공고)」(2024.10.01.) 개정판을 참고하였다.

또한, 표적치료제와 관련하여 국내 생산의약품 및 수입의약품에 관한 제반 정보를 수집한 데이터베이스인 약학정보원 (<https://www.health.kr/>)을 활용하거나 식품의약품안전처의 의약품통합정보시스템을 활용하였다. 이 외 표적치료제 선별을 위한 유전자검사법에 대한 조회는 요양기관업무포털 홈페이지에서 고시항목을 바탕으로 표적유전자별로 별도 검색을 통하여 건강보험에 등재된 유전자검사법을 개별 확인하여 정리하였다.

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 판단되거나 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌은 배제하였다. 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 2.7>과 같다.

표 2.7 선정기준 및 배제기준

선정기준	배제기준
- 고품암(대장암) 환자를 대상으로 한 연구 - NGS 기반 유전자 패널검사를 수행한 연구 • 유전자 패널종류와 수 등은 제한하지 않음 • 검체: 종양조직, 액상 • DNA/RNA 모두 포함 - 사전에 정의한 결과변수를 1개 이상 제시한 연구 • 안전성: 부작용 또는 이상반응 등 - 검사실패율, 재생검률 - 검사결과 오류로 인한 위해 가능성 • 효과성: 의료결과에의 영향 - 유전자별 약제선별, 치료반응률 • 경제성	- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 동료심사를 거치지 않은 경우) - 원문 확보 불가 - 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구 - 증례연구

1.5 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가는 두 명 이상의 연구자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 논의를 통해 조정하였다. 비뚤림위험 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 이용하였다. 다만, 단일군 연구이거나 연구유형을 구분하기 어려울 경우, 비뚤림위험 평가를 진행하지 않기로 하였다.

1.6 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 서식을 활용하여 수행하였다. 한 명의 담당자가 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리하였고 자료추출 내용과 제시방법 등에 대해 내부 논의를 진행하였다.

자료추출 양식은 담당자가 초안을 작성한 후, 내부 회의 및 소위원회에서 최종 확정하였다. 자료추출의 주요 내용은 연구의 일반적 특성(출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상, 중재방법, 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였다.

1.7 자료정리

자료정리는 질적 검토(Qualitative review)를 적용하여 기술하였다.

1. 연구선정 결과

1.1 연구선정 개요

임상적 유용성에 대한 국내외 연구를 검색한 결과, 총 10,697건이었고 각 데이터베이스에서 중복 검색된 3,315건을 제외하여 총 7,382편을 검토하였다. 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관된 631편을 1차적으로 선별하였으며, 원문을 검토한 후 연구선택 기준에 따른 선택과정을 거쳐 최종 선택된 연구는 총 11편이었다.

본 평가의 연구선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 다음과 같으며<그림 3.1>, 배제연구의 목록은 [별첨 2]에 제시하였다.

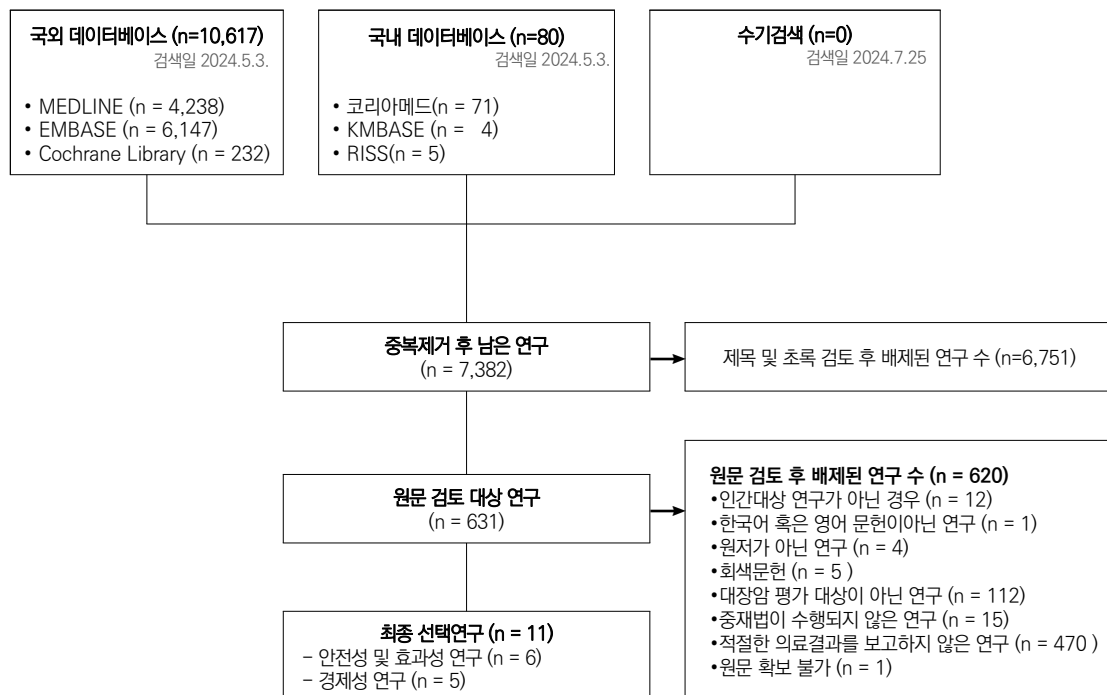


그림 3.1 연구선정 흐름도

1.2 선택연구 특성

대장암에서 문헌고찰을 통한 임상적 유용성을 확인하기 위해 선택한 연구는 총 11편이었으며, 안전성 및 효과성을 보고한 연구는 6편이었고 경제성 분석연구는 5편이었다.

안전성 및 효과성을 보고한 연구는 6편으로 모두 후향적 환자군연구였으며, 출판연도는 2018년부터 2022년까지로 확인되었다. 연구수행 국가는 미국이 3편으로 가장 많았고 한국에서 수행한 연구는 1편이었으며, 선택연구 6편 모두 연구대상자는 전이성 대장암 환자이었다.

중재검사는 종양조직을 기반으로 NGS/CGP 1편이었고 혈장검체를 통한 NGS 검사(Guardant360)가 1편, 종양 조직검체와 혈장검체를 모두 활용한 경우가 2편이었다. 유전자 검사패널의 종류와 패널에 포함된 유전자수는 문헌별로 상이하였으며, 선택문헌 특성표는 다음과 같다(표 3.1).

경제성 분석연구는 총 5편으로 비용효과성을 확인한 연구는 없었으며, 비용추계 및 재정영향분석이 5편이었다. 경제성 분석연구의 특성은 분석 시 관점, 매개변수, 고려사항 등이 주요 결과에 해당되어 경제성 결과에 표로 제시하였다.

표 3.1 안전성 및 효과성 선택문헌 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구국가	대상질환	연구대상자수 (연령)	중재검사					표적치료법	안전성	효과성	비고
						패널종류	유전자	수	검체	표적영역				
1	Nakamura (2022)	이차자료원 내 환자군 연구	일본	전이성 대장암	1,064 (59)	Guardant 360	KRAS, NRAS, BRAF, NTRK1 MSI-H ERBB2	74	액상	DNA	NR	검사실패율	TTD (치료중단시점) 표적치료별 생존분석	Guardant INFORM -FGFR면역관문억제제 관련 연구
2	Singh (2020)	환자군 연구	미국	전이성 대장암	47 (NR)	Multi- gene panels.	NR	NR	NR	NR	Crizotinib, Erlotinib, Crizotinib- Erlotinib, Afatinib, Osimertinib 등	NR	NR	추적관찰기간: 3개월 National guidelines 따른 검사 extended - RAS 시행
3	Lee (2020)	환자군 연구	한국	전이성 대장암	76 (58; 22~79)	Oncomine comprehe- nsive assay	KRAS NRAS BRAF SMAD4 FGFR1	143	NR	DNA/ RNA	Fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin with/without Cetuximab or bevacizumab/ aflibercept	NR	PFS, RR, DCR	Genomic landscape 제시
4	Kato (2019)	환자군 연구	미국	전이성/진행성 대장암	94 (50; 25~84)	NR	TP53, KRASAPC BRAF, PIK3CA, EGFR, MYC, or ERBB2	54~73 genes	혈장 /종양 조직	DNA	FDA 승인된 약제 적용으로 제시	NR	PFS, OS	Unmatched 치료법 vs matched 치료법 간 치료반응 비교
5	Udar (2018)	환자군 연구	미국	전이성 대장암	441(NR)	MiSeqDx Extended RAS Panel	RAS	56	종양조 직	DNA	Panitumumab plus FOLFOX4: FOLFOX4 alone	NR	추가 검출률 PFS OS (유전자 변이 유무에 따른 차이)	Detected by MiSeqDx and Sanger agreement phase 3 PRIME study

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구국가	대상질환	연구대상자수 (연령)	증재검사					표적치료법	안전성	효과성	비고
						패널종류	유전자	수	검체	표적영역				
6	Hsu (2018)	환자군 연구	타이완	전이성 대장암	32 (58.5)	Ion PGM sequencer and the Ion 318 chip	AKT1, BRAF, CDKN2A, CTNNB1, EGFR, HRAS, KRAS, NRAS, IDH1, IDH2, PIK3CA, TP53	12	종양 조직, 혈장	DNA	Cetuximab/ FOLFIRI Bevacizumab/F OLFIRI	검사 실패율	유전자 변이 양상	순환종양DNA 검사

DNA, Deoxyribo nucleic acid; RNA, Ribonucleic Acid; OS, Overall survival; *PFS*, *Progression-free survival*; *RR*, *objective response rate*; *DCR*, *disease control rate*; NR, Not report

1.3 비돌림위험 평가

대장암 환자에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 비돌림위험 평가는 선택된 연구들의 연구유형을 특정할 수 없어 수행할 수 없었다.

2. 임상적 유용성 결과

2.1 안전성

대장암에서의 NGS 유전자 패널검사의 안전성은 검사 관련 부작용, 검사실패율, 조직재생검출, 검사결과 오류로 인한 위해로 평가하기로 논의하였으나 검사관련 부작용, 검사결과 오류로 인한 위해를 보고한 문헌은 없었다. 소위원회 논의를 통해 검사실패율을 보고한 총 2편을 평가하였다.

2.1.1 검사 관련 부작용

NGS 유전자 패널검사를 위해 검체 채취과정에서 발생한 직접적인 부작용 발생을 보고한 연구는 없었다.

2.1.2 검사실패율

NGS 유전자 패널검사의 검사실패율은 2.0 ~ 28.0%였으며, 검사실패의 사유로는 검출한계 이하의 유전적 변이를 보이거나 종양절제와 종양샘플, 혈장 샘플 등을 얻는 데 걸리는 시간 차이(평균 41주), 낮은 빈도 변이 등으로 추정한다고 제시하였다.

표 3.2 검사실패율

제 1저자 (출판연도)	연구 국가	세부항목	NGS	비고
Nakamura (2021)	일본	검사실패율	1/55 (2%)	액상 검출 (Guardant360)
		(검사성공률)	54/55 (98%)	
Hsu (2018)	대만	검사실패율	종양조직 0/32 (0%)	Ion PGM Sequence, Ion 318 chip (Life Technologies) 사용
			혈장 a) 9/32 (28%)	

a) 검사실패율 사유: 검출한계 이하의 유전적 변이를 보이거나 종양절제와 종양샘플, 혈장샘플 등을 얻는 데 걸리는 시간 차이(평균 41주), 낮은 빈도 변이 등으로 추정한다고 제시함

2.1.3 조직재생검출

선택된 연구 중 조직재생검출을 보고한 연구는 없었다.

2.1.4 검사오류로 인한 위해

검사오류로 인해 실제적인 위해(불필요한 약물치료, 치료지연 등)를 보고한 연구는 없었다.

2.2 효과성

대장암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사의 효과성은 유전자별 약제선별과 치료반응률로 평가하였다. 전이성 대장암 환자를 대상으로 NGS 기반 유전자 패널검사를 통하여 KRAS, BRAF 유전자 변이 등을 보고하고 유전자별 표적치료제의 임상적용 여부에 대한 표적치료제 적용률을 제시한 연구는 총 5편이었다. 유전자별 표적치료제 적용률은 RAS 변이는 3편에서 52.4~85.5%, BRAF는 2편에서 43.8~90.5%로 제시하였다. 또한, ERBB2는 2편에서 90.5~100.0%로 높았으나, 표적치료제 적용률이 100.0%인 경우는 매칭된 환자가 1명에 불과하였다.

또한, 1편의 연구(Singh, 2020)에서 NGS 검사를 적용하여 유전자 돌연변이와 현미부수체 불안정성을 확인하여 표적치료제를 Pembrolizumab로 변경한 사례를 보고하였으며, 또 다른 한 편의 연구(Udar, 2018)에서는 RAS 변이유무에 따라, FOLFOX4 단독 투여 혹은 파니투무맙 플러스 FOLFOX4 투여로 적용한 사례를 보고하였으며, 유전자 변이여부에 따른 약제선별로 무진행 생존기간이 개선되었다고 보고하였다.

치료반응률을 제시한 3편 중 2편에서 확인한 KRAS 변이 표적치료제의 질병조절률은 33.3~43.3%이었고 그 외 1편에서는 BRAF 유전자변이에 대한 표적치료제의 질병조절률은 44.4%로 보고하였다.

2.2.1 유전자 억제선별 및 치료반응률

대장암에서의 NGS 유전자 패널검사에 따른 표적치료제 사용에 대한 의료결과에의 영향으로서 억제선별과 치료반응률을 확인한 연구는 다음과 같다(표 3.3).

표 3.3 유전자 억제선별 및 치료반응률

연번	1저자 (출판연도)	NGS panel	분석 대상자 (N)	유전자	표적 치료제	매칭 환자 수	약제 적용		의료결과에의 영향 (약제선별)	ORR n(%)	PR n(%)	DCR n(%)	비고
							n	%					
1	Nakamura (2022)	73종 유전자 cfDNA	전이성 대장암 1,064	EGFR	Target Tx	233	156	67.0	약제명 미제시	-	-	-	EGFR 표적 치료를 받은 환자 에서 치료중단 시점 ^{a)} 이 표적 치료를 받은 환자(5.5개월)가 표적치료를 받지 않은 환자 (3.2개월 log-rank p = 0.0040)보다 유의하게 길었음
				BRAF	Target Tx	16	13	90.5	약제명 미제시	-	-	-	
				ERBB2	Target Tx	21	19	90.5	약제명 미제시	-	-	-	
				Other	Target Tx	1	1	100	약제명 미제시	-	-	-	
				Immune checkpoint inhibitor	Target Tx	78	16	20.5	약제명 미제시	-	-	-	
2	Singh (2020)	CGP	전이성 대장암	다수 변이	Pembrolizu mab	1	1	100	치료방침 변경: 검출된 돌연변이와 MSI 상태: Pembrolizumab	-	-	-	
				ERBB2 증폭, V777L	Adotrast- uzumab emtansine	1	1	100	치료방침 변경: MATCH 연구, 약제 선택	-	-	-	

연번	1저자 (출판연도)	NGS panel	분석 대상자 (N)	유전자	표적 치료제	매칭 환자 수	약제 적용		의료결과에의 영향 (약제선별)	ORR n(%)	PR n(%)	DCR n(%)	비고
							n	%					
3	LEE (2020)	413종 유전자 DNA/ RNA	전이성 대장암 76	KRAS: 54% BRAF: 5%	Regorafenib	76	65	85.5	기존 항혈관형성제 (베바시주맙 및 / 또는 아플리베르셉트) 투여: 74명 (97.4%) 기존 anti-EGFR(세특시맙) : 25명(32.9)	0 (0)	7 (9.2)	33 (43.4)	Overall RR: 7(9.2) Stable disease: 26 (34.2%) Progressive disease: 32 (42.1%), NE: 11 (14.5%) BRAF 변이가있는 경우, 레도르페닙 약제예후가 더 나쁨 PFS 정상 85.0 days vs 돌연변이 41.5 days
4	Udar (2018)	56종 유전자/ RAS	전이성 대장암 441	RAS (+)	Panitumumab	311	163	52.4	RAS 변이유무에 따라, FOLFOX4 단독 투여와 파니투무맙 플러스 FOLFOX4 투여로 적용	-	-	-	RAS 양성 환자에서 무진행 생존율에 대한 HR은 1.156 (95% CI 0.906-1.476). 파니투무맙 + FOLFOX4는 RAS 음성 환자의 PFS를 개선함(P =0.02)
				RAS (-)	Panitumumab	217	106	48.8					
5	Hsu (2018)	12종 유전자 패널	전이성 대장암 32	RAS	세특시맙/ FOLFIRI	13	18	56.3	-	0 (0)	5 (55.5)	3 (33.3)	Progressive disease: 1 (11.1%)
				BRAF 등	베바시주맙/ FOLFIRI	11	14	43.8	-	0 (0)	4 (44.4)	4 (44.4)	Progressive disease: 1 (11.1%)

EGFR, epidermal growth factor receptor; BRAF, B-Raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase; ERBB2, erb-b2 receptor tyrosine kinase 2, ORR: objective response rate;
PR: partial remission; CR: complete remission, DCR (%) = disease control rate, NR: Not reported; NE: Not estimable/Evaluable.

대장암에서의 NGS 기반 유전자 패널검사의 안전성과 효과성에 대한 총 6편의 문헌고찰 결과를 요약하면, 다음과 같다(표 3.4).

표 3.4 안전성 및 효과성에 대한 결과 요약

	결과지표	문헌수	결과내용	비고
안전성	검사 관련 부작용	0	NR	- 보고 문헌 없음
	검사실패율	2	(액상) 2%~28%* (조직) 0%	- *사유: 혈장샘플 품질부족, 낮은 빈도 변이 등
	재생검률	0	NA	- 보고 문헌 없음
	검사오류로 인한 위해	0	NA	- 위해보고 문헌 없음
효과성	유전자 억제선별	5	- 5편: 억제선별 활용 RAS (3편, 52.4~85.5%) BRAF (2편, 43.8~90.5%) ERBB2 (2편, 90.5~100%**)	- EGFR, BRAF, ERBB2, KRAS - RAS 추가검출률: 1편(0.4%) - ** 매칭 환자 수: 1명(100%)
	치료반응률	3	표적치료제 DCR (Disease control rate) - KRAS: 2편 (33.3 ~ 43.4%) - BRAF: 1편 (44.4%)	

DCR (%) = disease control rate, NR: Not reported;

2.3. 경제성

대장암에서 NGS 기반 유전자 패널검사의 경제성 분석연구는 총 5편이었고, 연구국가별로 미국이 3편으로 가장 많았다. 경제성 분석연구는 4편이 재정영향분석이었다. 또한, Saito 등(2017)의 연구에는 일본 보건의료시스템 관점에서 마콥모형을 적용하여 RAS 유전자검사와 대장암 검진을 통한 스크리닝 검사 간 ICER와 QALY를 산출하였으나, 동 평가에서는 경제성분석을 위한 분석관점, 결과지표, 고려항목 등을 참고하기 위한 목적으로 자료추출을 진행한 결과는 다음과 같다(표 3.5).

표 3.5 경제성 분석유형 및 고려항목

제1저자 (출판연도)	연구 국가	대상자	분석유형/ 관점	중재군	비교군	분석기간 (FU/Y)	결과 지표	고려항목
Kacew (2021)	미국	전이성 대장암	결정수형 모형	NGS 시나리오 • NGS 단독 • HS AI +NGS • HS AI +NGS	시나리오 • HS PCR/IHC • HS AI 단독 • HS AI +HS PCR/IHC 등	-	• 진단전략에 따른 비용산출 및 비교	• 진단전략별 비용 • 치료방법별 비용 • 유전자 변이율 • 검사 및 치료 기간
Pruneri, (2021)	이탈 리아	전이성 대장암	비용최소화 병원관점	NGS & TMB	SGT	1Y (2016~ 2018)	• 환자당 평균비용 • (단일검사 →NGS) 시간 절감에 따른 환자 추계	• 검사소요시간 • 유전자변이빈도 • 순차별 검사비용 * 단일-NGS * NGS 단독 • 환자별 평균 검사횟 수 등
Wong (2023)	미국	전이성 대장암	결정수형 모형 보험자관점	MGPT (multigene panel tests)	non-MGPT	14.8M	• 환자당 의료비용 • MGPT 검사 보험료 보장에 따른 영향	• 유병률 • 검사별 평균 비용 • 검사 보험료 보장에 따른 시나리오 등
Proudman (2022)	미국	전이성 대장암 (500만명 가상DB)	결정수형 모형/ 보건의료시 스템관점	Tempus xT CGP assay hybrid capture NGS-based targeted oncology panel	non-CGP other CGP	2Y	• 재정 영향	• mCRC 연간 발생률 • 보험 보장을 • 검사받는 환자 수 • 검사별 비용 • 유전자 변이율 • 재생검을 및 서비스 비용 • 검사결과에 따른 표 적치료 비용 등 (진 단-치료-관리)
Saito (2017)	일본	전이성 대장암	마콥모형/ 보건의료시 스템 (지불자) 관점	Comprehensive screening CancerPlex (KEW Group Inc.) 400개 이상 genes, DNA	- No test - 종합검진	5Y 할인율: 2%/연	ICER QALYs	• 유전자검사 비용 • 유전자별 검사비용 • 1차 표적치료 소요 시간 • 치료반응률 • AE 발생률 • 건강 관련 직접적 비 용 등 (생산성 및 사 망률 비용 미포함)

Y, year; ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio; Quality Adjusted Life Year; TMB, Tumor mutational burden; SGT, single-gene test;

NGS 경제성 분석과 관련하여 비용효과성 혹은 재정영향을 분석한 연구는 총 5편이었다. 그 중 1편에서 미국의 사적 건강보험지불자 관점에서 NGS 기반 유전자 패널검사 비용과 건강보험료 보장에 대한 영향을 평가한 결과, NGS 유전자 패널검사를 시행하지 않은 환자에 비해 암 치료비의 차이는 크지 않았다고 제시하였다.

각 연구에서는 국가별 건강보험 및 보건의료시스템 관점에서 NGS 검사를 도입하여 임상에 검사를 적용할 경우, 비용최소화에 따른 재정절감 수준을 확인하거나 건강보험시스템 내에서의 재정영향 등을 분석결과로 제시하였으며, 각 연구별 분석결과를 요약하면 다음과 같다(표 3.6).

표 3.6 경제성 분석 결과

제1저자 (연도)	경제성 분석결과
Kacew (2021)	- 주요 목적은 시나리오 전체에서 검사와 1차 치료의 총 비용 비교이며, 각 진단전략의 임상적 영향을 평가하기 위해 치료시작까지의 시간, 실험실 검체수령 후 지침에서 권장하는 10일 이내 결과받는 환자비율, 1차 치료받은 환자 비율 등을 추정함. 임상검사방법과 임상결과를 연결할 수 있는 직접적인 방법이 없어 ICER 제시를 통한 비교는 진행하지 않음 - 치료시작까지의 소요시간은 NGS의 경우 12일이며, AI를 적용할 경우, 모든 환자(100%)는 가이드라인에서 권장하는 10일 이내에 결과를 받음. NGS의 경우 32,549명(100%)의 모든 환자가 KEYNOTE-177 치료 지원을 받음 - NGS만 검사할 경우, 31억 3천만달러이며, 고감도 AI/고특이성 패널전략을 사용할 경우, 총 검사 및 1차 약물치료비용이 가장 낮아질 것으로 예상함(27억 2천만 달러). 고특이성 패널 전용 시나리오와 고특이성 AI 전용 시나리오는 거의 비슷한 비용 절감효과를 가져옴(각각 3억 6천만 달러와 3억 7천만 달러)
Pruner, (2021)	- KRAS, NRAS, PD-L1 status, MGMT, MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, HER2 and EGFR status (copy number alteration, protein expression); MSI, RET and NTRK1/NTRK2/NTRK3 pan neurotrophic tropomyosin receptor kinase (PANTRK) fusions, FGFR2 gene status and TMB 이탈리아 병원 관점에서 비용 추정, NGS 기반 접근법의 경우 환자당 진단 평균비용은 €501~€3,150이고 SGT 기반 접근법의 경우 €476~€3,783로 산출
Wong (2023)	미국 상업적 건강보험자 관점에서 다중 유전자 패널검사(MGPT) 비용과 보험료 보장에 대한 영향을 평가한 결과, 전이성 대장암에서 MGPT 청구 환자(\$58,168)와 MGPT 비청구 환자(\$65,353)의 암 치료비 차이는 크지 않음(p>0.05). 가입자 1인당 월보험료 총 변화액 추정치: \$0.013 ~ 0.016 수준이며, MGPT 비용은 총 환자 비용의 일부에 불과함. MGPT 적용으로 인해 지불자에게 미치는 예산 영향은 최소 수준으로 다양한 보험유형에서 보장범위가 보험료에 미치는 영향은 미미할 것으로 추산함
Proudman (2022)	- 가상의 1500만 명 건강보험 가입자 플랜에서 50%는 Medicare이고 50%는 상업적 건강보험 에서 매년 1,112건의 새로운 mCRC 사례가 발생이 예상됨. 이 중 566건(51%)은 1차 분자검사를 받고 55건은 진행 시 재검사를 받음. 현재 검사율을 기준, 유전체 정보를 기반으로 한 치료의 기회를 놓친 경우가 521건(신규 사례의 47%)으로 예상됨, 이 중 442건은 검사를 받지 않아 놓쳤고 79건은 CGP 없이 검사를 받아 놓친 것임. 일반적인 검사의 20%를 Tempus xT CGP로 대체하면 가입자당 월 검사비용이 최대 0.003달러 증가하고(500만 명의 가입자 플랜의 순 총 비용은 202,102달러) 유전체 정보기반으로 치료 받는 기회가 생기는 환자가 15.5명 (치료받는 환자 12.7명, 임상시험 환자 2.8명)으로 추산됨 mCRC 환자 한 명을 매칭치료 또는 매칭 임상시험에 투입하기 위한 총 검사비용(초기 검사, 반복 검사, 생검 및 의사 서비스, 행정 비용)은 13,005달러로 추산됨. Tempus xT CGP를 사용하여 일반적인 검사와 비교하여 표적치료가 가능한 유전자 변이를 식별하기 위해 검사해야 하는 환자 수는 7.8명임 - 일반적인 테스트의 20%를 Tempus xT CGP로 대체하면 검사비용이 소폭 증가하나, 치료가능한 유전자 변이를 식별할 수 있음
Saito (2017)	- 전이성 대장암에 대한 항-EGFR 요법을 시작하기 전에 포괄적 분자 프로파일링(CGP)의 비용효과성을 확인 하고 anti-EGFR 약물치료로 얻은 수명연장과 QALY를 추정함 - 단일클론 항체요법 전 종합스크리닝은 268,274엔(JPY)으로 0.063 QALY(0.075 수명연장)를 추가함.

제1저자 (연도)	경제성 분석결과
	ICER는 RAS 스크리닝과 비교하여 4,260,187 JPY/QALY이었고 anti-EGFR 요법에 반응하지 않는 하위 그룹에 대한 민감도 분석결과, median PFS는 종합건강검진과 파니투무맙 가격이 비용효과성에 가장 큰 영향을 주는 요인임 • QALY당 증가비용은 RAS 검사에 비해 종합건강검진이 비용효과적임. 임계값 600만 JPY/QALY을 고려하였을 때 종합건강검진은 단일클론 항체요법을 제공하기 전에 환자의 유전자 검사로 고려될 수는 있음 • RAS 검진(9,638,631 JPY)은 종합검진(9,906,906 JPY)보다 비용이 적게 들었지만, 기대수명 기댓값이 종합검진이 더 높았고(RAS 검진 1.631년 vs 종합검진 1.706년), QALY에 대한 기대값도 RAS 검사 (1.292/QALY)는 종합검진(1.355/QALY)보다 낮았음 • 종합검진에 대한 ICER는 3,587,395JPY/LY 및 4,260,187JPY/QALY로 추산되어 임계값 600만 JPY/QALY 한도보다 낮아 종합검진이 RAS 검진에 비해 비용효과적이었음

LY, life years; QALY, quality-adjusted life years; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; JPY, Japanese yen.

3. 가이드라인 및 국내현황 조사결과

3.1. 가이드라인 조사

국내외 가이드라인에 따르면, 전이성 대장암에서는 5종 표적유전자(*EGFR*, *ALK*, *MET*, *RET*, *NTRK*)의 유전자변이 유병률을 누적하면, 아시아인에서 50% 내외로 추정되며, 다종 유전자의 변이를 확인하기 위해 단일 유전자검사를 순차적으로 진행할 경우, 검사소요기간이 늘어나고 소량의 조직검체를 여러차례 분할하여 사용하게 되는 상황들을 감안한다면, NGS 검사로는 다종 변이의 동시검출이 가능하므로 승인된 표적치료제의 약제 선별 등을 위해 NGS 검사를 권고하고 있었다(Mosele et al., 2024, Kim et al., 2024). 국내외 최신 가이드라인을 수기검색한 목록은 다음과 같다(표 3.7).

표 3.7 가이드라인 검토 목록

학회/기관	암종	발행연도	제목 / 웹사이트
대한종양내과학회 & 대한병리학회	고형암	2024	Clinical Practice Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing in Patients with Solid Cancer: A Joint Report from KSMO and KSP https://synapse.koreamed.org/articles/1516087882
		2024	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 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092375342400111X
유럽종양학회	고형암		Implementing the ESMO recommendations for the use of circulating tumor DNA (ctDNA) assays in routine clinical application/diagnostics https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/labmed-2024-0029/html
		2023	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 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702923008207
NCCN 가이드라인	대장암	2024	Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology https://jnccn.org/view/journals/jnccn/22/4/article-p249.xml

KSMO, The Korean Society of Medical Oncology, KSP, The Korean Society of Pathologists, NCCN, National comprehensive cancer Network

3.1.1. 대한종양내과학회 & 대한병리학회

대한종양내과학회와 대한병리학회가 공동으로 제시한 가이드라인(2024)에서는 NGS 기반 유전자 검사의 사용이 계속 확대됨에 따라 환자의 이익을 극대화하는 동시에 비용효과성을 고려해야 하며, NGS 기반

유전자 검사의 주요 목적은 치료방법을 선택하도록 치료가능한 표적 유전자를 식별하는 것이나 최근 NGS 유전자 검사의 적용범위가 진단 및 내성 메커니즘 탐색까지도 포괄하는 것으로 확대되어 점차 개인맞춤형 치료 옵션이 가능해지고 있다. 또한, 상동 재조합 결핍(HRD), 현미부수체 불안정성-높음(MSI-H)/불일치 복구 결핍(MMR-D), 종양 돌연변이 부담-높음(TMB-H)과 같은 바이오마커의 중요성이 점점 커지고 있으며, 결과적으로 NGS 기반 유전자검사를 통해 바이오마커를 분석하고 그 유전자정보에 입각하여 치료방침을 결정하는데 널리 사용되고 있다.

NGS 기반 유전자 검사에 대한 적절한 권장사항은 전신 치료를 받을 수 있는 진행성 또는 전이성 고형암 환자에서 임상실무지침으로 권장하고 있다.

표 3.8 NGS 기반 유전자 패널검사 관련 임상실무권고안

구분	임상실무권고안 관련 내용
질문	고형암에 대한 NGS 기반 유전자 검사에 대한 적절한 권장 사항은 무엇입니까? 권장사항 1. NGS 기반 유전자 검사는 전신적 치료를 받을 수 있는 진행성 또는 전이성 고형암 환자에게 권장함 NGS 기반의 맞춤 치료법 이 진행성 또는 전이성 암 환자의 치료 결과를 향상시킨다는 증거가 늘어나고 있음 규제기관에서 유전체 바이오마커와 일치하는 승인된 치료법이 있는 경우, 진행성 또는 전이성 고형암 환자에게 유전체 검사를 실시해야 함. 예를 들어, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, KRAS, ERBB2 및 RET 를 포함한 여러 유전자 검사는 비편평세포성 비소세포 폐암(NSCLC) 환자에게 실시해야 함. 여러 유전자 검사가 필요한 경우 NGS는 개별 유전자를 검사하는 것에 비해 종양 조직을 효율적으로 활용할 수 있음. NSCLC에 대한 NCCN 지침도 NGS에 의한 패널 기반 유전체 검사를 권장함 치료 가능한 유전적 변화가 거의 발견되지 않는 암 환자에서도 종양과 무관한 바이오마커를 고려하여 NGS가 권장됨. MSI-H/MMR-D, TMB-H, BRAF V600E, RET 융합 및 NTRK 융합은 미국 식품의약국(FDA)에서 종양과 무관한 바이오마커로 승인됨. 한국에서는 MSI-H/MMR-D와 NTRK 융합이 있는 종양에 대한 맞춤 치료법이 승인되었음 임상적 이점을 보이는 바이오마커 매칭치료법이 아직 규제 승인을 받지 못했다면, NGS의 분자 프로파일은 기반으로 한 임상시험에 환자가 참여할 것을 강력히 권장하며, 목표는 진행성 또는 전이성 암이 있는 개별 환자에게 최대한의 치료 옵션을 제공하는 것임. NGS를 사용하여 치료 가능한 유전자 변형을 감지할 확률은 암 유형에 따라 다름. NGS의 잠재적 이점은 개인마다 다를 수 있으므로 환자와 NGS의 목적과 한계에 대해 논의하는 것이 필수적임. 또한 환자의 전신 상태, 합병증, 사회경제적 조건을 포함한 요인으로 인해 전신 치료가 불가능한 경우 NGS를 권장하지 않음
권고사항	권장 사항 3. NGS 기반 유전자 검사는 질병 재발 또는 약물 내성 발생 시 고형암 환자에게 반복 실시할 수 있음 획득 내성은 다양한 드라이버 온코진을 표적으로 하는 표적치료제 사용증가에 따라 불가피하게 발생함. 대표적으로, 3세대 상피성장인자수용체(EGFR) 티로신키나제억제제(TKI)인 오시메르티닙을 성공적으로 개발함. EGFR T790M 검출은 1세대 또는 2세대 EGFR TKI로 치료가 실패한 환자의 치료결정을 내리는데 중요함. EGFR T790M 외에도 NGS를 통해 ERBB2 증폭이나 MET 증폭과 같은 다른 유형의 획득 내성 메커니즘이 밝혀짐. 최근 내성 메커니즘 발견을 고려하여 치료 중인 종양조직과 액체 생검샘플에서 획득한 내성을 감지하기 위해 반복적인 NGS를 사용하기 시작함 일반적으로 획득 내성은 두 가지 범주로 분류할 수 있음.(1) 표적유전자 돌연변이와 같은 표적의존성 및 (2) 우회경로의 유전자 이상과 같은 표적 독립적 내성. EGFR T790M 돌연변이를 넘어 EGFR C797S 돌연변이는 osimertinib에 대한 가장 흔한 EGFR 의존성 내성 메커니즘 중 하나임. MET 증폭은 NSCLC의 종양 유전자 주도 하위집단에서 발생하는 또 다른 유형의 우회 경로 내성메커니즘임. 모든 NSCLC 사례의 3%-7%에서 발생하는 EML4 -ALK 융합은 현재 2세대 ALK TKI인 알렉티닙 또는 브리가티닙으로 치료하고 있으며, 이는 치료를 받지 않은 ALK 양성 NSCLC 환자의 표준치료법임. ALK G1202R은 활성부위에 대한 약물결합에 영향을 미치는 용매 전선 돌연변이로 가장 흔한 표적 의존성 돌연변이임. NGS를 통해 ALK G1202R 돌연변이를 검출하면 후속 로를라티닙에 대한 주목할 만한 반응을 예측할 수 있음. NTRK 융합은 고형암의 1% 미만에서 검출되는 종양 작용성 드라이버 온코진임. 임상에 라로트렉티닙과 엔트렉티닙이 도입되면서 여러 표적 의존성 점 돌연변이가 발견되었으며 이는 NGS로 찾을 수 있음. 레포트렉티닙(TPX-0005)은 이전에 NTRK 표적 TKI로 치료받고 표적 의존성 TRK 돌연변이를 보유한 환자에서 항종양 효능을 입증함 2000년대 이후 NGS의 임상적 사용은 드라이버 종양 유전자의 검출을 넘어 확대됨. 획득된 내성과 관련된 새로운 표적을 발견할 수 있는 길을 열었고 차세대 표적치료제의 잠재적 표적에 대한 귀중한 통찰력을 제공함. 그러나 NGS 검사의 반복과 관련된 특정 한계를 인정하는 것이 중요함. 검사적용의 어려움에는 비용 증가, 반복적인 종양생검을 얻는데 어려움 및 관련 위험을 포함함. 또한 내성지점에서 치료 가능한 표적을 식별할 가능성은 특정 암 유형과 약물에 따라 다를 수 있으며 약물가용성에 잠재적인 제한이 있음. 그럼에도 불구하고

구분	임상실무권고안 관련 내용
	NGS가 표적치료제로 치료를 실패한 특정 환자의 후속 치료결정을 하는데 중요한 역할을 할 수 있다는 것은 분명함
임상연구의 근거 수준과 임상적 이점을 모두 고려하여 대한종양내과학회 및 대한병리학회 임상실무권고안에서는 KPMNG 척도를 고려하여 비소세포폐암에 대한 치료가능한 유전자 목록(8종)과 각 유전자별 변이유병률을 다음과 같이 제시하였다(표 3.10). 진행성 비소세포성 폐암에서 EGFR 유전자의 유병률이 30~46%로 가장 높았으며, 치료약제가 존재하여 K-CAT 1로 제시하였다. 종양조직의 검사 효율성을 고려하여 단일 유전자검사보다 여러 유전자검사를 수행할 수 있는 이점이 있어 제시된 8종 유전자 모두 NGS 검사를 권고하였다. 또한 유전자별로 유전자변이 유형을 함께 고려해야 하는데, 융합(Fusion), 복제수 변이, 재배열 등과 같이 다양한 변이양상들도 확인하도록 권고하고 있다.	

표 3.9 진행성 대장암에서의 유전자변이 유병률

유전자	변이	유병률(%)	K-CAT
<i>KRAS</i>	Oncogenic mutations	40	R
<i>NRAS</i>	Oncogenic mutations	3-5	R
<i>BRAF</i>	V600E	5-10	1
<i>Mismatch repair deficiency</i>	MSI-H/MMR-D	4-5	1
<i>ERBB2</i>	Amplification	4-5	1
<i>KRAS</i>	G12C	3	2
<i>POLE</i>	Exonuclease domain mutations	1-3	2

K-CAT, Korean Precision Medicine Networking Group scale of Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high; MMR-D, mismatch repair deficiency

3.1.2. 유럽종양학회

진행성 대장암 환자의 일상적인 진료에서는 단일 유전자검사인 면역조직화학염색법(IHC), 중합효소연쇄반응(PCR), 샌거 시퀀싱에 비해 NGS 유전자 검사비용이 더 추가되지 않는다면, 다중유전자 변이를 확인하기 위한 종양 NGS 유전자검사를 권장하였다.

표 3.10 유럽종양학회에서 유전자 패널검사 권고 목록

유전자	변이	추정 유병률 (%)	ESCAT score	약제 매칭
<i>KRAS, NRAS</i>	Mutations (exon 2, 3 and 4)	53%	NA	Anti-EGFR monoclonal antibodies
<i>BRAF</i>	Mutations (p. V600E)	8.5%	IA	BRAF inhibitors ± EGFR inhibitors
<i>MSI-H/dMMR</i>	MSI-H/dMMR	4.5%	IA	PD-1 checkpoint inhibitors
<i>ERBB2</i>	Amplifications	2%	IIB	Anti-HER2 monoclonal antibodies ± anti-HER2 TKIs, Anti-HER2 ADCs

유전자	변이	추정 유병률 (%)	ESCAT score	약제 매칭
<i>POLE</i>	Mutations	<1%	IIB	PD-1 checkpoint inhibitors

ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets;

3.1.3. NCCN 가이드라인

진행성 또는 전이성 대장암 치료를 위한 표적치료제의 역할이 점차 중요해짐에 따라 NCCN에서는 바이오마커 검사에 대한 권장사항을 확대하였다. 전이성 대장암 환자에게 KRAS/NRAS 및 BRAF 돌연변이에 대한 종양 유전자 상태, HER2 증폭 및 현미부수체 불안정성(MSI)/불일치 복구(MMR) 상태의 확인을 권장하였다. 단일 유전자검사나 차세대 시퀀싱(NGS) 유전자 패널검사를 시행할 수 있으나, NGS 검사를 더 선호한다고 제시하였다. NGS 기반 유전자 패널검사는 NTRK 및 RET 융합과 같은 희귀하고 치료가능한 유전자 변형을 포착할 수 있다는 장점이 있으며 조직 또는 혈액 기반(예: 액체) 생검을 사용할 수 있다는 측면을 제시하였다. 또한, 표준치료인 세포독성 화학요법 후에는 분자유전학적 변화가 거의 관찰되지 않기 때문에 반복적인 분자유전학적 검사를 권고하지는 않았다.

CONTINUUM OF CARE - SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE ^{a,b,o} pMMR/MSS (or dMMR/MSI-H or <i>POLE/POLD1</i> mutation that is ineligible for or progressed on checkpoint inhibitor immunotherapy)		
SECOND-LINE AND SUBSEQUENT THERAPY OPTIONS (if not previously given) ^{c,p}		
Previous oxaliplatin-based therapy without irinotecan	Previous therapy with oxaliplatin and irinotecan	Biomarker-directed therapy
• FOLFIRIⁱ or irinotecanⁱ • FOLFIRIⁱ + (bevacizumab^{q,q} [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • Irinotecanⁱ + (bevacizumab^{q,q} [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WT^h: ▶ FOLFIRIⁱ + (cetuximab or panitumumab)^{f,s} ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	• If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WT^h: ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy) • For disease that has progressed through all available regimens: ▶ Fruquintinib ▶ Regorafenib ▶ Trifluridine + tipiracil ± bevacizumab^e (bevacizumab combo preferred) • Best supportive care (NCCN Guidelines for Palliative Care¹)	• <i>BRAF</i> V600E mutation positive^f ▶ Encorafenib + (cetuximab or panitumumab)^t • HER2-amplified and <i>RAS</i> and <i>BRAF</i> WT^f ▶ (Trastuzumab^l + [pertuzumab or lapatinib or tucatinib])^m • HER2-amplified (IHC 3+) ▶ Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki^u • <i>KRAS</i> G12C mutation positive^f ▶ (Sotorasib or adagrasib)^y + (cetuximab or panitumumab) • <i>NTRK</i> gene fusion-positive ▶ Entrectinib or larotrectinib • <i>RET</i> gene fusion-positive ▶ Selpercatinib
Previous irinotecan-based therapy without oxaliplatin	Previous therapy without oxaliplatin or irinotecan	
• FOLFOX^d or CAPEOX^d • FOLFOX^d + bevacizumab^e • CAPEOX^d + bevacizumab^e • If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WT^h: ▶ FOLFOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f ▶ CAPEOX^d + (cetuximab or panitumumab)^f ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	• FOLFOX^d or CAPEOX^d • (FOLFOX or CAPEOX)^d + bevacizumab^e • FOLFIRIⁱ or irinotecanⁱ • (FOLFIRI or irinotecan)ⁱ + (bevacizumab^{q,q} [preferred] or ziv-aflibercept^{q,r} or ramucirumab^{q,r}) • Irinotecanⁱ + oxaliplatin^d ± bevacizumab^e • FOLFIRINOX^{d,k} ± bevacizumab^e • If <i>KRAS/NRAS/BRAF</i> WT^h: ▶ FOLFIRIⁱ + (cetuximab or panitumumab)^{f,s} ▶ (Cetuximab or panitumumab)^{f,s} ± irinotecanⁱ • Biomarker-directed therapy (see Biomarker-directed therapy)	

그림 3.2 NCCN(2024) 진행성, 전이성 대장암에서 유전자 검사결과에 따른 표적치료제

3.2. 국내현황 조사

진행성, 전이성 대장암에서 표적유전자 5종(*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *NTRK*, *MSI*)에 대한 기 등재된 표적치료제와 유전자검사법의 현황을 확인한 결과, *EGFR* 변이가 있고 *RAS* 정상형인 환자의 고식적 요법을 위해 급여적용이 가능한 1차 표적치료제는 1종이었고 2차 표적치료제는 1종이었다. 또한, *NTRK* 융합과 관련된 1차 이상 표적치료제는 2종, *BRAF* 돌연변이와 관계된 2차 표적치료제는 1종으로 확인되었다. 그 밖에 현미부수체 불안정성(MSI)이 높은 환자에게 적용이 가능한 표적치료제(3종)는 식품의약품안전처의 품목허가와 사용승인을 받았으나 건강보험 약제급여목록 및 암질환 사용약제에서는 확인되지 않았다.

우리나라 건강보험에 등재된 표적치료제와 유전자검사법 현황을 바탕으로 NGS 검사의 임상적 위치와 유용성은 국소 진행성 혹은 전이성 대장암 환자에서 고식적 요법의 1차 표적치료제 사용을 위해 유전자 3종(*EGFR*, *NTRK*, *KRAS/NRAS*) 변이에 대한 동시검출을 위해 동 검사를 이용할 수 있으며, *NTRK* 유전자는 기 등재된 단일 유전자검사가 없어 동 검사가 필요하였다. 그러나, 기 등재된 표적치료제의 적용을 위해 *NTRK* 유전자 유병률은 1% 이내로 낮으며, *EGFR* 변이와 *RAS* 정상형인 환자에게 기존 유전자검사법(Polymerase Chain Reaction, PCR)을 시행할 경우, 검사소요시간(Turnaround Time, TAT)이 NGS 검사보다는 짧아 1차 표적치료제를 신속하게 연계할 수는 있는 상황이었다.

소위원회의 검토를 통해 대장암에서 표적치료제 약제선별을 위한 국내 임상에서 적용 가능한 유전자변이별 진단법을 요약하여 제시한 결과는 다음 <표 3.11>와 같으며, 이를 바탕으로 대장암에서의 NGS 검사에 대한 임상적 유용성에 대한 결론을 도출하였다.

표 3.11 대장암에서 표적치료제 약제선별을 위한 유전자변이 진단법

연번	바이오마커	표적항암제		기존검사		NGS 패널검사	비고
		성분명/제품명	급여 현황	검사명	급여 현황		
1	비유전성	EGFR KRAS/ NRAS 세특시맙 (Cetuximab)/ 엘비투스주	급여 (전액본인 부담)	PCR, sequencing	급여 N583나(1) N583다(2)	선별급여 80% 변이 확인 가능 EGFR(+), RAS (wild type)	유전자 복합 돌연변이 확인 고식적요법 1차/2차 치료
2	비유전성	EGFR KRAS/ NRAS 레고라페닙 (Regorafenib)/ 스티바가	급여 (전액본인 부담)	PCR, sequencing	급여 N583나(1) N583다(2)	선별급여 80% 변이 확인 가능 EGFR(+), RAS (wild type)	유전자 복합 돌연변이 확인 고식적요법 2차 치료
3	비유전성	BRAF V600E 엔코라페닙 (Encorafenib)/ 비라도비캡슐	급여	PCR, sequencing	급여 N583나(1) N583다(1) N-567 C567A, N(17)	선별급여 80% 변이 확인 가능	고식적요법 2차 이상
4	비유전성	NTRK 융합 엔트렉티닙 (Entrectinib)/ 로줄리트렉캡슐	급여	-	-	선별급여 80% 변이 확인 가능	기 등재된 단일 유전자검사법 없음 고식적요법 1차 이상 치료
5	비유전성	NTRK 융합 라로트렉티닙 (Larotrectinib) 비트렉비캡슐(액)	급여	-	-	선별급여 80% 변이 확인 가능	기 등재된 단일 유전자검사법 없음 고식적요법 1차 이상 치료

연번	바이오마커	표적항암제		기준검사		NGS 패널검사	비고
		성분명/제품명	급여 현황	검사명	급여 현황		
6	비유전성	MSI	펜브리주맵 (Pembrolizumab)/ 키트루다	허가 또는 초과 2) 급여확대 신청 재논의	PD-L1 3) 동반진단검사 [IHC], [PD-L1] 6)	급여 나567 C5674, 나 Level II, (01) 선별급여 80% 확인 가능 4)	-
7	비유전성	MSI	니볼루맵 (Nivolumab)/ 옵티보주	허가 또는 초과 2) 급여확대 신청 재논의	PD-L1 3) 동반진단검사 [IHC], [PD-L1] 6)	급여 나567 C5674 나 Level II, (01) 선별급여 80% 확인 가능 4)	-
8	비유전성	MSI	이필리무맵 (Ipilimumab)/ 여보이주	허가 또는 초과 2) 급여 등재 정보 없음	PD-L1 3) 동반진단검사 [IHC], [PD-L1] 6)	급여 나-567 C5674, 나 Level II, (01) 선별급여 80% 확인 가능 4)	고스직요법 허가 2차 병용요법 5)

- 1) BRAF 유전자, 돌연변이[핵산증폭법] 포함함: 전이성 대장직장암 환자에게 실시한 'BRAF 유전자, 돌연변이[핵산증폭법]' 검사는 나583나 중합효소연쇄반응-확장-(1)중합효소연쇄반응-교잡반응-(17)BRAF Gene의 소정점수를 산정함(단, 약제 선택 목적 외 비급여임) (고시 제2018-135호)
- 2) 허가 또는 신고범위 초과 약제 사용승인: 급여목록표에 고시되어 있는 약제로 암 환자에게 처방·투여하는 약제 중 허가 또는 신고된 사항의 범위 및 심평원장이 공고한 범위를 벗어나 처방·투여하고자 할 경우, 요양기관에서 다학제적 위원회 심의를 거쳐 심평원에 신청 후 사용승인을 받은 후 사용 가능
- 3) 나-567 면역조직(세포)화학검사(종목당) Immunohisto(Cyto)Chemistry, C5674, 나. Level II (01) PD-L1 (programmed death-ligand 1) 단백을 정성적으로 검사함
- 4) NGS에서 MSI(Microsatellite instability) 검사 결과 확인 가능함. MSI-High인 경우 표적치료제 적용 가능하나 동반진단검사 제시
- 5) 식약처 허가 (2020.12.29.): 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴 및 이리노테칸 치료 후 재발한, 고빈도-현미부수체 불안정성(microsatellite instability-high, MSI-H) 또는 불일치 복구 결함(mismatch repair deficient, dMMR)이 있는 전이성 직결장암 성인 환자에서 니볼루맵과의 병용요법
- 6) IHC 22C3 pharmDx, VENTANA PD-L1(SP263) Assay 검사 동반진단기기(companion diagnostics, CDx), VENTANA PD-L1(SP263) Assay 검사

1. 평가결과 요약

차세대염기서열분석(Next generation sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사-고형암(대장암)은 비유전성 고형암(대장암) 환자의 검체에서 핵산을 추출한 후 수십에서 수백 개의 유전자를 하나의 패널로 구성하여 증폭하고 이를 대규모 염기서열분석을 통해 다양한 체세포성 암 관련 유전자 돌연변이를 동시에 검출하는 체외진단검사이며, 치료약제 선택 및 치료반응성 예측 등의 목적으로 임상에서 이용하고 있다. 차세대염기서열분석(Next Generation Sequencing, NGS) 기반 유전자 패널검사는 2017년 3월부터 조건부 선별급여 본인부담률 50%로 등재되었으나, 2019년 5월에 암 질환 급여기준의 확대로 본인부담률이 50%, 90%로 변경된 후, 2023년 12월에는 본인부담률이 진행성, 전이성, 재발성 대장암은 80%이며, 그 외 산정특례 대장암 환자는 90%로 변경되어 임상에서 사용 중이다. 동 기술은 신의료기술평가 없이 급여화된 검사로 수요조사를 통해 평가 의뢰되어 재평가를 수행하였다.

문헌고찰 결과, 최종 선택된 연구는 총 11편(대상자수 1,754명)으로 환자군 연구 6편과 경제성 평가 연구 5편이었다. 연구대상자는 전이성 대장암 환자이었으며 중재검사는 종양조직을 기반으로 NGS 검사는 1편이었고 혈장이 1편, 종양 조직과 혈장을 모두 활용한 경우는 2편이었다. 또한, 최신 가이드라인 검토는 대한종양내과학회 및 대한병리학회, 유럽종양학회(European Society for Medical Oncology, ESMO), 미국국립종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN), 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서 개정한 4편이었고 국내 표적유전자 5종에 대한 표적치료제 및 유전자 검사법의 건강보험 등재현황을 확인하였다.

1.1 임상적 유용성

안전성은 총 5편에서 검사 관련 부작용, 검사실패율, 재생검률, 검사오류로 인한 위해로 안전성을 확인하였으며, 불충분한 검체조직과 품질 부족, 분석과정의 실패 등으로 2.0~28.0%의 검사실패율을 보고하였고 검사 관련 부작용, 조직재생검률, 검사오류로 인한 위해를 보고한 연구는 없었다.

효과성은 총 6편에서 유전자 약제선별과 치료반응률을 지표로 문헌적 근거를 확인하였으며, 전이성 대장암 환자에서 NGS 검사를 통해 RAS, BRAF 유전자 변이를 확인하고 표적치료제의 임상적용 사례를 보고한 연구는 총 5편이었다. 그 중 3편에서 표적치료제의 질병조절률은 33.3~44.4%로 보고하였다.

경제성은 비용효과성 및 재정영향을 분석한 총 5편 중 한 편에서 미국의 사보험 지불자관점에서 NGS 기반 유전자 패널검사 비용과 건강보험료 보장에 대한 영향을 평가한 결과, NGS 유전자 패널검사를 시행하지

많은 환자에 비해 암 치료비의 차이는 크지 않았다고 제시하였다.

1.2 가이드라인 및 국내현황 조사

국내의 가이드라인에서는 진행성 대장암에서 *KRAS/NRAS* 및 *BRAF* 유전자 변이에 대한 누적 유병률이 50% 내외로 추정되고 *NTRK*와 *RET* 융합 등 치료 가능한 유전적 변형의 동반 포착이 가능하며, 종양 유전자상태, 현미부수체 불안정성(Microsatellite Instable, MSI), 불일치 복구(Mismatch Repair, MMR) 등의 유전자 변이정보까지 확인이 가능함을 제시하고 있었다. 이에 기존 단일검사법에 비용이 추가되지 않는다면 일상 진료환경에서 NGS 검사의 사용을 권고하였다. 또한, 국내외 임상진료지침에서 암종을 불문한 고형암에서 5종(*NTRK*, *RET*, *BRAF*, *MSI*, *TMB*) 유전자 변이에서도 NGS 검사를 권고하였다(Mosele et al., 2024, Kim et al., 2024).

진행성, 전이성 대장암에서 표적유전자 5종(*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *NTRK*, *MSI*)에 대한 기 등재된 표적치료제와 유전자검사법의 현황을 확인한 결과, EGFR 변이가 있고 RAS 정상형인 환자의 고식적 요법을 위해 급여적용이 가능한 1차 표적치료제는 1종이었고 2차 표적치료제는 1종이었다. 또한, *NTRK* 융합과 관련된 1차 이상 표적치료제는 2종, *BRAF* 돌연변이와 관계된 2차 표적치료제는 1종으로 확인되었다. 그 밖에 현미부수체 불안정성(MSI)이 높은 환자에게 적용이 가능한 표적치료제(3종)는 식품의약품안전처의 품목허가와 사용승인을 받았으나 건강보험 약제급여목록 및 암질환 사용약제에서는 확인되지 않았다.

우리나라 건강보험에 등재된 표적치료제와 유전자검사법 현황을 바탕으로 NGS 검사의 임상적 위치와 유용성은 국소 진행성 혹은 전이성 대장암 환자에서 고식적 요법의 1차 표적치료제 사용을 위해 유전자 3종(*EGFR*, *NTRK*, *KRAS/NRAS*) 변이에 대한 동시검출을 위해 동 검사를 이용할 수 있으며, *NTRK* 유전자는 기 등재된 단일 유전자검사가 없어 동 검사가 필요하였다. 그러나, 기 등재된 표적치료제의 적용을 위해 *NTRK* 유전자 유병률은 1% 이내로 낮으며, *EGFR* 변이와 *RAS* 정상형인 환자에게 기존 검사법(PCR)을 시행할 경우, 검사소요시간(Turnaround Time, TAT)이 NGS 검사보다 단축되어 1차 표적치료제를 신속하게 연계할 수 있는 상황이었다.

결론 및 제언

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

NGS 기반 유전자 패널검사(NGS 검사)의 안전성은 2편에서 검사실패율을 2.0~28.0%로 보고하였으나, 검사실패의 사유를 검체량 및 검체품질 부족과 낮은 변이빈도 등에 따른 분석과정의 실패로 제시하였고 검사로 인한 부작용과 위해를 보고한 문헌은 없어 소위원회는 동 기술이 안전하다는 의견을 제시하였다. 또한, 종양 채취과정 이외 인체에 직접적인 위해를 가하지 않는 체외 진단검사로 검체를 채취하는 경우는 기존 생검과 유사한 수준이며 실제 임상에서는 검체에 대한 사전 품질관리 하에 검사를 시행하여 안전한 의료기술로 판단하였다.

동 검사의 효과성은 표적치료제가 있는 유전자의 변이를 확인하여 표적치료제와 매칭된 사례를 6편에서

보고하였다. 이 중 5편에서 표적치료제의 적용율은 43.8~100%이었으며, 표적치료제의 질병조절률은 3편에서 33.3~44.4%로 확인되었다. 이를 근거로 임상적 효과가 일부 확인되지만, 연구대상자의 모수가 적고 후향적 단일군 연구결과로 근거수준이 낮아 임상적 유용성을 판단하기에는 문헌적 근거가 충분하지 않다고 판단하였다.

또한, 동 검사의 비용효과성에 대한 연구가 없고 유전자유병률, 치료비용, 검사소요시간, 건강보험체계 등의 차이로 국외에서 제시한 비용추계 및 재정영향분석 등의 결과로 경제성 평가를 일반화하기에는 어렵다고 판단하였다.

소위원회에서는 가이드라인 및 국내현황 조사 결과와 관련하여 암종 불문한 5종(*NTRK*, *RET*, *BRAF*, *MSI*, *TMB*) 유전자변이는 NGS 검사를 권고하고 있고, 국소 진행성 또는 전이성 대장암 환자에서 고식적 요법으로 *NTRK*, *BRAF*, *MSI* 변이양상에 대한 1차 및 2차 표적치료제로 승인되어 다중 유전자 돌연변이의 동시검출을 감안할 때 후속 치료방침을 고려할 수 있어 임상적 유용성이 예상된다는 의견을 제시하였다. 다만, 1차 표적치료제의 신속한 선별을 위해서 기존 PCR 검사법으로 대체가 가능하며, MSI/MMR 상태에 따른 치료효과성의 불확실성이 있으며, 기 등재된 단일 유전자검사법이 없는 *NTRK* 유전자는 임상적으로 도움이 되나, 유병률은 1% 이내로 추정되어 문헌적 근거를 확인하기에는 한계가 있다고 판단하였다.

소위원회는 최근 NGS 검사의 성능이 개선되어 다양한 유전자 변이정보(Tumor Mutational Burden, TMB; Microsatellite instability, MSI)를 포괄적으로 제공함에 따라, 동 검사의 적용범위 확대와 치료대안 선택을 위한 활용도가 높아진 추세이지만, 면역항암제, 항체약물접합제(Antibody Drug Conjugate, ADC)와 같은 새로운 기전의 항암제 개발과 도입, 유전자검사의 적용 시점 및 방법의 유동성과 치료패턴의 다양성으로 NGS 검사의 임상적 유용성이 빠르게 변화하고 있다는 의견을 제시하였다.

소위원회에서는 국내 임상 실사용 현황을 정확하게 파악할 필요가 있다고 제언하였다. 각 의료기관마다 검사목적, 절차방법, 유전자 패널 수, 검사 소요시간 등이 상이하고, 새로운 치료제의 도입과 개별 유전자 맞춤형 치료 양상 등으로 인해 임상설팅과 표적치료제의 사용패턴이 복잡하여, 표준화된 자료를 구축하는 것은 어려움이 있다는 의견을 제시하였다. 다만, 이러한 유전자 변이는 일부 치료약제(표적항암제)의 적용 필요성을 확인하기 위한 것으로, 목표질환의 원인이나 치료기전 전체와 연계되는 것은 아니라는 의견이었다. 또한, 환자의 상태와 여러 기전의 항암요법도 다양하며 이러한 요인들이 의료결과에 직접적인 영향을 미치는 반면, 유전자 검사법에 따른 의료결과 지표에 대한 영향은 미미하다고 보았다. 이에 유전자 검사방법에 따른 임상적 성과(사망 등)를 비교하는 것은 적절하지 않으며, 검사법에 따른 치료방침의 변경, 치료양상 등에 대한 영향을 평가하는 것이 적절하다는 의견을 제시하였다.

따라서, 국내 임상환경에서 확보 가능한 환자등록자료를 활용하여 기존 유전자검사와 NGS 유전자 패널검사 등에 대한 검사방법별 사용 현황, 유전자 검사결과에 따른 약제선별 여부 및 약제 변경 내역, 표적치료제를 포함한 항암제 사용 현황 등 환자별 특성과 기본 사용 현황을 확인하고, 약제선별을 위한 검사방법별 표준임상경로를 파악하여 향후 우리나라 임상실사용데이터 기반의 유전자 유병률을 고려한 NGS 검사전략(시나리오)에 따른 비용효과성 혹은 재정영향평가가 필요하다고 제언하였다.

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



1. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템. Available from <https://opendata.hira.or.kr/home.do>
2. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털. Available from : <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
3. 국가암정보센터 홈페이지. (<https://www.cancer.go.kr/>)
4. 미국 국립 암연구소(National Cancer Institute).
(<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/next-generation-sequencing>)
5. 대한진단검사의학회편. 진단검사의학 제6판. 2021.
6. 미국사보험 Aetna. Genetic Testing. (<https://www.aetna.com/>.)
7. Genetic Testing Registry 홈페이지. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>)
8. 방영주, 김열홍, 박웅양, 신수용, 심효섭, 이범희, 이원복, 최종일. 한국과학기술한림원 연구보고서. 유전체정보기반 정밀의료 발전방향. 경성문화사. 2020.
9. 식품의약품 안전평가원(2020),[생물의약품] NGS (Next Generation Sequencing) 기반 유전자검사의 이해(입문용, 심화용)
10. 식품의약품안전처 의료기기전자민원시스템 Available from URL: <https://emedi.mfds.go.kr/search/data/MNU20237>
11. 식품의약품안전처. 차세대염기서열분석 임상검사실 인증 검사분야별 가이드라인-체세포(Somatic) 민원인 안내서
12. 이승태, 이경아, 심효섭 외 6명, 바이오의약품 허가심사 역량강화를 위한 NGS 기술 기반 유전체검사법 조사연구
13. Baum JE, Zhang P, Hoda RS, Geraghty B, Rennert H, Narula N, Fernandes HD. Accuracy of next-generation sequencing for the identification of clinically relevant variants in cytology smears in lung adenocarcinoma. *Cancer Cytopathology*. 2017;125(6):398-406.
14. Bauml, J. M., Viteri, S., Minchom, A., Bazhenova, L., Ou, S., Schaffer, M., et al. FP07.12 Underdiagnosis of EGFR exon 20 insertion mutation variants: Estimates from NGS-based real-world datasets. *J. Thorac. Oncol*. 2021;16(3), S208-S209.
15. D'Haene N, Le Mercier M, De Nève N, Blanchard O, Delaunoy M, El Housni H, Dessars B, Heimann P, Rummelink M, Demetter P, Tejpar S. Clinical validation of targeted next generation sequencing for colon and lung cancers. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138245.
16. 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.
17. Foster KI, Shaw KRM, Jin J, Westin SN, Yap TA, Glassman DM, Jazaeri AA, Rauh-Hain JA, Lee S, Fellman BM, Ju Z, Liu Y, Fleming ND, Sood AK. Clinical implications of tumor-based next-generation sequencing in high-grade epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2023;129(11):1672-1680.
18. Gagan J, Van Allen EM. Next-generation sequencing to guide cancer therapy. *Genome Medicine*. 2015;7(1):80. doi: 10.1186/s13073-015-0203-x.

19. Garon EB, Reck M, Nishio K, Heymach JV, Nishio M, Novello S, Paz-Ares L, Popat S, Aix SP, Graham H, Butts BD, Visseren-Grul C, Nakagawa K; RELAY study investigators. Ramucirumab plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in previously untreated EGFR-mutated metastatic non-small-cell lung cancer (RELAY): exploratory analysis of next-generation sequencing results. *ESMO Open*. 2023;8(4):101580.
20. Goldman, Lee, Cooney, Kathleen A. *Goldman-Cecil Medicine* 27th edition. 2023.
21. *Harrison's principles of internal medicine* 21st edition. 2022.
22. Kang DW, Park SK, Yu YL, Lee Y, Lee DH, Kang S. Effectiveness of next-generation sequencing for patients with advanced non-small-cell lung cancer: a population-based registry study. *ESMO open*. 2024;9(1):102200.
23. Kang S, Yu YL, Cho SY, Park SY. Prevalence of pathogenic variants in actionable genes in advanced ovarian cancer: a next-generation sequencing analysis of a nationwide registry study. *Eur J Cancer*. 2020;141:185-192.
24. Kato K, Okami J, Nakamura H, Honma K, Sato Y, Nakamura S, Kukita Y, Nakatsuka SI, Higashiyama M. Analytical performance of a highly sensitive system to detect gene variants using next-generation sequencing for lung cancer companion diagnostics. *Diagnostics*. 2023 ;13(8):1476.
25. Koboldt Daniel C, Steinberg Karyn M, Larson David E, Wilson Richard K, Mardis ER. The Next-Generation Sequencing Revolution and Its Impact on Genomics. *Cell*. 2013;155(1):27-38.
26. Melosky B, Kambartel K, Haentschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, Kayser A, Moran M, Cappuzzo F. Worldwide prevalence of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2022;26(1):7-18.
27. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, Normanno N, Scarpa A, Robson M, Meric-Bernstam F, Wagle N, Stenzinger A, Bonastre J, Bayle A, Michiels S, Bièche I, Rouleau E, Jezdic S, Douillard JY, Reis-Filho JS, Dienstmann R, André F. 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):1491-1505.
28. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Takabe K, Okuda S, Wakai T. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer science*. 2019;110(1):6-15.
29. Nagahashi M., *Cancer science*. 2019;110(1):6-15.
30. Pei XM, Yeung MH, Wong AN, Tsang HF, Yu AC, Yim AK, Wong SC. Targeted sequencing approach and its clinical applications for the molecular diagnosis of human diseases. *Cells*. 2023;12(3):493.
31. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nature Biotechnology*. 2008;26(10):1135-45. doi: 10.1038/nbt1486.
32. Sohn J. Next generation sequencing and anti-cancer therapy. *Journal of the Korean Medical Association*. 2019;62(2):119-29.
33. Sposito et al. Targeted Sequencing Approach and Its Clinical Applications for the Molecular Diagnosis of Human Diseases. *Cells*. 2023;12(3):493.
34. Udar N, Lofton-Day C, Dong J, Vavrek D, Jung AS, Meier K, Iyer A, Slaughter R, Gutekunst K, Bach BA, Peeters M, Douillard JY. Clinical validation of the next-generation sequencing-based Extended RAS Panel assay using metastatic colorectal cancer patient samples from the phase 3 PRIME study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(10):2001-2010.
35. Yu IS, Aubin F, Goodwin R, Loree JM, Mather C, Sheffield BS, Snow S, Gill S. Tumor biomarker testing for metastatic colorectal cancer: A Canadian consensus practice guideline. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2022;17588359221111705.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 차세대 염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사-고형암(폐암, 유방암, 대장암, 난소암)의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최되었다.

1.1 2024년 제3차 의료기술재평가위원회

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

1.2 2024년 제10차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 10월 11일
- 회의내용: 평가방법 및 평가범위 내용 추가 및 평가 기간 연장

1.3 2024년 제11차 의료기술재평가위원회

1.3.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 10월 25일 ~ 2024년 10월 31일
- 회의내용: 최종 결론 및 제언 사전검토

1.3.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 11월 8일
- 회의내용: 최종 결론 및 제언 결정

2. 소위원회

차세대 염기서열분석(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, 근거기반의학 전문가 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: 문헌검토 결과 및 결론 초안 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2024년 10월 24일
- 회의내용: 가이드라인, 국내현황 결과 검토, 결론 및 제언 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.	284975
	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	281200
	3	OR/1-2	385518
	4	exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp.	246452
	5	(Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	121923
	6	OR/4-5	286915
	7	exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp.	355010
	8	((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	437982
	9	OR/7-8	503788
	10	exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp.	98545
	11	((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	118545
	12	OR/10-11	144546
대상자 종합	13	3 OR 6 OR 9 OR 12	1231600
중재	14	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp.	54559
	15	(next generation sequencing OR NGS).mp.	67320
	16	(target* adj2 sequencing).mp.	14147
	17	(multipl* gene* adj3 test*).mp.	272
	18	14 OR 15 OR 16 OR 17	108172
	19	(panel or profil*).mp.	1344960
	20	18 AND 19	29757
대상자 전체 & 중재	21	13 AND 20	4271
동물연구제외	22	exp animal/ NOT exp human/	5217236
	23	21 NOT 22	4238
최종 MEDLINE			4238

3.1.2 Embase (1974 to 2024 May 01)

(검색일: 2024.5.3.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Lung Neoplasms/ OR Lung Neoplasms.mp.	510508
	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	537480
	3	OR/1-2	612915
	4	exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp.	479110
	5	(Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	232185
	6	OR/4-5	506804
	7	exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp.	680575
	8	((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	773471
	9	OR/7-8	783349
	10	exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp.	189699
	11	((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	219688
	12	OR/10-11	233140
대상자 종합		13 3 OR 6 OR 9 OR 12	1872182
중재	14	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp.	143346
	15	(next generation sequencing OR NGS).mp.	124165
	16	(target* adj3 sequencing).mp.	26242
	17	(multipl* gene* adj3 test*).mp.	454
	18	14 OR 15 OR 16 OR 17	232880
	19	(panel or profil*).mp.	1805376
	20	18 AND 19	60966
대상자 전체 & 중재		21 13 AND 20	13095
제한	22	exp animal/ NOT exp human/	5249652
	23	20 NOT 21	12930
	24	conference.pt.	5901814
합계		25 23 NOT 24	6147
최종 EMBASE			6147

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

(검색일: 2024.5.3.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Lung Neoplasms/ OR Lung Neoplasms.mp.	12092
	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	27177
	3	OR/1-2	28897
	4	exp Colorectal Neoplasms/ OR Colorectal Neoplasms.mp.	12847
	5	(Colon OR Rectal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	9347
	6	OR/4-5	18230
	7	exp Breast Neoplasms/ OR Breast Neoplasms.mp.	20632
	8	((Breast OR mammary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	45155
	9	OR/7-8	46477
	10	exp Ovarian Neoplasms/ OR Ovarian Neoplasms.mp.	3443
	11	((Ovar* OR fallopian tube* OR peritone*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	9197
	12	OR/10-11	9466
	대상자 종합	13 3 OR 6 OR 9 OR 12	98180
중재	14	exp High-Throughput Nucleotide Sequencing/ OR High-Throughput Nucleotide Sequencing.mp.	236
	15	(next generation sequencing OR NGS).mp.	1880
	16	(target* adj2 sequencing).mp.	395
	17	(multipl* gene* adj3 test*).mp.	10
	18	14 OR 15 OR 16 OR 17	2269
	19	(panel or profil*).mp.	112320
	20	18 AND 19	792
대상자 전체 & 중재	21	13 AND 20	232
동물연구제외	22	exp animal/ NOT exp human/	3665
	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	

3.3 자료추출 양식

연번(Ref ID)	
1저자(출판연도)	
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계 - 연구목적
연구대상자	- 연구대상자 (대상자 특성) 정의, 선택/배제기준, 대상자 수, 검사목적, 동반질환 - 검사법 (중재/비교) 검사명, 검사방법, 검사장비, 검사결과 정의 - 참고표준검사
중재법	- 중재명 - 중재방법: - 의료기기(장비명)
비교중재법	- 중재명 - 중재방법 - 의료기기(장비명)
결과변수	- 안전성 - 효과성: 변수정의, 측정방법 등 - 추적관찰 기간 - 탈락률
연구결과-안전성	- 검사 관련 부작용 및 이상반응 - 결과 기술
연구결과-효과성	-
연구결과-경제성	
결론	
비고	참고사항 등

* 제 1저자 기준

4. 가이드라인 검색현황

검색원	웹사이트	검색어	검색결과 (관련건수/전체)	가이드라인 목록
GIN	https://guidelines.ebmportal.com/	“Colorectal cancer”	0/44	Filter_Publication Scope: Guidelines (0)
NICE	https://www.nice.org.uk/guidance	“Colorectal cancer” AND “next generation sequencing”	0/5	-
		“next generation sequencing”	0/18	-
임상진료지침 정보센터	https://www.guideline.or.kr/	“대장암”	0/2	-
수기검색				
ASCO	https://ascopubs.org/search/advanced	“Colorectal cancer” Filter: 2023~2024	0/6,805	-
ESMO	https://www.esmo.org/guidelines	“next-generation sequencing”	3/1,613	- 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) - Implementing the ESMO recommendations for the use of circulating tumor DNA (ctDNA) assays in routine clinical application/diagnostics - 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)
NCCN	https://www.nccn.org/guidelines/category_1 https://nccn.org/	“Colorectal cancer” Filter: 2020~2024	2/396	- Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, - Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

5. 최종선택연구

연번	제목 & 서지정보
1	Wong WS, D.Liu, Y.To, T. M. Costs associated with the use of multigene panel tests in three solid tumor types and the impact on insurance premiums. <i>Fut Oncol.</i> 2023;19(10):705-14.
2	Proudman DD, N. C.Belinson, S.Allo, M. A.Morris, E. D.Signorovitch, J.Patel, A. K. Comprehensive genomic profiling in advanced/metastatic colorectal cancer: number needed to test and budget impact of expanded first line use. <i>J Med Econ.</i> 2022;25(1):817-25.
3	Nakamura YO, S.Zhang, N.Liao, J.Yoshino, T. Comprehensive Genomic Profiling of Circulating Tumor DNA in Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of a Real-World Healthcare Claims Database. <i>Curr.</i> 2022;29(5):3433-48.
4	Pruneri GDB, F.Sapino, A.Aglietta, M.Vecchione, A.Giusti, R.Marchio, C.Scarpino, S.Baggi, A.Bonetti, G.Franzini, J. M.Volpe, M.Jommi, C. Next-Generation Sequencing in Clinical Practice: Is It a Cost-Saving Alternative to a Single-Gene Testing Approach? <i>Pharmacoeconom Open.</i> 2021;5(2):285-98.
5	Kacew AJS, G. W.Saulsberry, L.Laiteerapong, N.Cipriani, N. A.Kather, J. N.Pearson, A. T. Artificial Intelligence Can Cut Costs While Maintaining Accuracy in Colorectal Cancer Genotyping. <i>Front.</i> 2021;11:630953.
6	Singh APS, E.Rajdev, L.Cheng, H.Goel, S.Perez-Soler, R.Halmos, B. Impact and Diagnostic Gaps of Comprehensive Genomic Profiling in Real-World Clinical Practice. <i>Cancers (Basel).</i> 2020;12(5):04.
7	Lee MSC, H. J.Hong, J. Y.Lee, J.Park, S. H.Park, J. O.Park, Y. S.Lim, H. Y.Kang, W. K.Cho, Y. B.Kim, S. T. Clinical and molecular distinctions in patients with refractory colon cancer who benefit from regorafenib treatment. <i>Ther Adv Med Oncol.</i> 2020;12:1758835920965842.
8	Kato SS, M. C.Fanta, P. T.Okamura, R.Leichman, L.Lippman, S. M.Lanman, R. B.Raymond, V. M.Talasaz, A.Kurzrock, R. Genomic assessment of blood- derived circulating tumor DNA in patients with colorectal cancers: Correlation with tissue sequencing, therapeutic response, and survival. <i>JCO precis.</i> 2019;3:1-16.
9	Udar NL-D, C.Dong, J.Vavrek, D.Jung, A. S.Meier, K.Iyer, A.Slaughter, R.Gutekunst, K.Bach, B. A.Peeters, M.Douillard, J. Y. Clinical validation of the next-generation sequencing-based Extended RAS Panel assay using metastatic colorectal cancer patient samples from the phase 3 PRIME study. <i>J Cancer Res Clin Oncol.</i> 2018;144(10):2001-10.
10	Hsu HCL, N.Wang, C. W.Lin, P. Y.You, J. F.Yeh, C. Y.Tsai, W. S.Hung, H. Y.Chiang, S. F.Chen, H. C.Chen, S. J.Hsu, A.Yang, T. S. Targeted Sequencing of Circulating Tumor DNA to Monitor Genetic Variants and Therapeutic Response in Metastatic Colorectal Cancer. <i>Mol Cancer Ther.</i> 2018;17(10):2238-47.
11	Saito SK, H.Muneoka, Y.Okuda, S.Wakai, T.Akazawa, K. Cost-effectiveness analysis of the use of comprehensive molecular profiling before initiating monoclonal antibody therapy against metastatic colorectal cancer in Japan. <i>Journal of Cancer Policy.</i> 2017;12:61-6.

발행일 2025. 3. 31.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-7337-025-0