

KSGD News Forum

Korean Society for Genetic Diagnostics

Vol.06 / May, 2019

대한진단유전학회 뉴스포럼 발행인 전창호 | 간행이사 고대현 | 간행위원 박혜원 최종문 서수현 | 편집 (주) 트리니티컴즈

Focus on

발상의 전환과 항암면역치료 시대의 개막

도준상 (서울대학교 재료공학부)

Technology Trend

한국로슈진단의 「cobas EGFR Mutation Test v2」
비소세포폐암 환자에게 새로운 가치를 제공하다

Roche Cobas Plasma EGFR Mutation Testing

이우창 (울산의대 서울아산병원 진단검사의학과)

해외학회 참가기

Molecular Med TRI-CON 2019 학회 참가기

권민정(성균관의대 강북삼성병원)

Notable Research

Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy
and Ill Newborns:Results from the BabySeq Project

최종문 (녹십자의료재단 진단검사의학과)

최신보험정보

학회뉴스



발상의 전환과 항암면역치료 시대의 개막

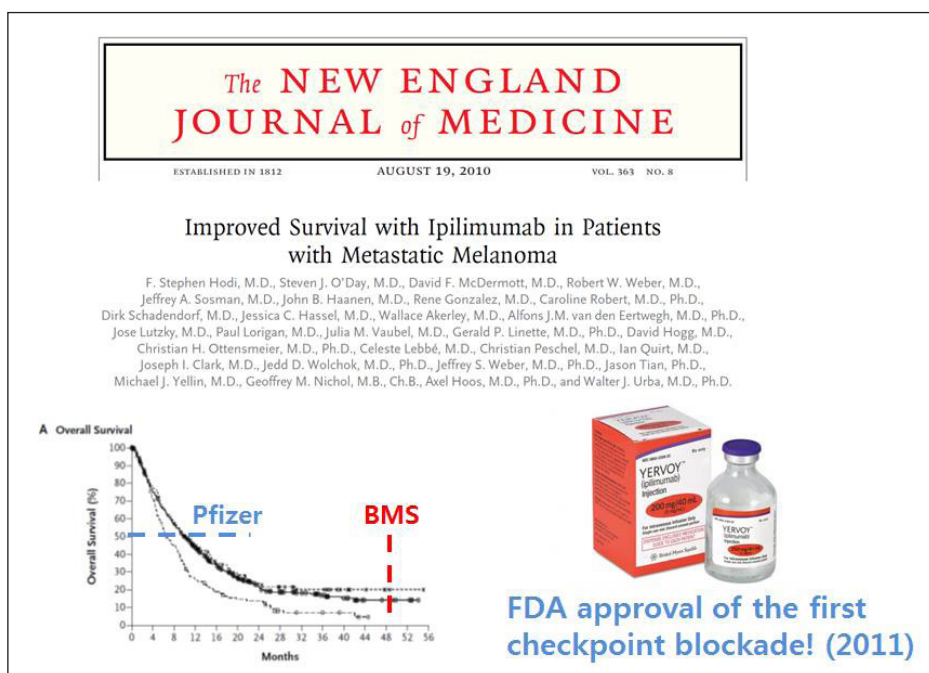
도준상 (서울대학교 재료공학부)

면역 기능의 활성화를 통하여 암을 치료하는 항암면역치료법은 현재 학계와 의료계에서 가장 많은 주목을 받고 활발한 연구와 임상 적용이 이루어지고 있는 항암치료법이다. 그러나, 항암면역치료법이 이렇게 항암치료법의 <주류>로 자리잡은 것은 비교적 최근의 일이며, 이러한 성공이 있기 이전에는 오랜 비주류 기간을 겪으며 미지의 영역을 개척하는 인고의 세월을 겪었어야 했다. 본 기고에서는 항암면역치료제가 기초 연구에서 시작해서 임상 성공을 거쳐 주류로 부상하기까지 필요했던 핵심적인 몇 가지 <발상의 전환>에 대해 간략히 소개하도록 하겠다.

항암면역치료는 그 개념 자체가 <발상의 전환>의 산물이다. 항암면역치료의 기본 개념은 면역 기능을 활성화시켜 암을 면역을 통하여 간접적으로 제어한다는 것이다. 이는 암을 유전자 변이에 의한 질환으로 보는 기존 개념을 면역 기능 저하로 발생하는 면역 관련 질환으로 보는 발상의 전환의 산물이다. 작년(2018년) 노벨생리의학상을 수상한 앨리슨 교수는 CTLA-4의 기능이 면역 활성을 제어하여 과도한 염증반응이나 자가면역 질환을 방지하기 위한 <면역관문(Immune Checkpoint)>이라는 것을 규명하고, 면역 관문 자체의 기능에 초점을 맞추기 보다는 <발상의 전환>으로 면역관문 억제제를 통한 면역의 활성화로 암을 치료하겠다는 개념을 제시한다. 초기에는 이러한 개념의 혁신성이 도리어 주류 학계와 제약산업계의 외면을 받는 원인이 되기도 하여, 면역관문 억제제의 초기 개발 및 임상은 대형 제약회사가 아닌 메다렉스라는 인간 항체를 개발하는 작은 회사를 통하여 이루어 질 수밖에 없었다. (면역관문억제제의 기초 연구와 개발에 대한 보다 구체적인 이야기는 필자가 작년 바이오스펙티어에 기고한 글에 자세히 나와있다.^{[1])}

면역관문 억제제의 임상 성공은 항암 효능 평가 지표에 대한 <발상의 전환>이 있었기에 가능했다. 면역관문 억제제가 초기 임상에서 크게 주목을 받지 못한 이유는 즉각적으로 효능이 나타나지 않기 때문이다. 암세포의 사멸을 직접적으로 유발하는 기존의 항암제의 경우 종양 크기의 감소를 영상으로 판독하여 효능을 조기에 평가할 수 있었다. 그렇지만 면역을 통하여 간접적으로 암세포를 제거하는 항암면역치료제의 경우 투약 초기의 종양 크기 감소 효과는 미미하였다고 한다. 이러한 혼란 속에서 좀 더 많은 임상 사례가 모이고 임상 기간이 길어지면서, 당시 임상연구를 주도하였던 의료진은 면역항암제의 경우 초기 종양 크기 변화와 장기 임상 효능의 상관관계가 정의하기 어려움을 알게 된다. 장기 임상 효능이 좋은 환자 중 종양의 크기가 초기에 증가하는 것으로 보이거나 심지어는 전이가 이루어지는 경우도 있었으며, 이러한 이유로 임상 효능 평가를 기존 항암제와 다르게 해야 한다는 논문이 2009년 Clinical Cancer Research에 발표된다.^[2] 이러한 평가지표를 기존과는 다르게 해야 한다는 <발상의 전환>이 메다렉스 인수를 통하여 본격적인 면역항암제 개발에 나선

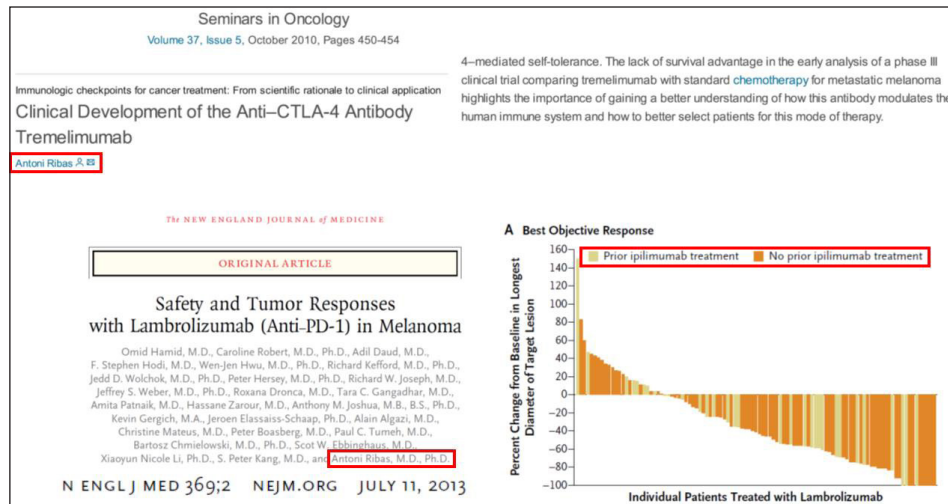
BMS의 Anti-CTLA-4인 Ipilimumab의 임상 성공에 결정적인 역할을 한다. Anti-CTLA-4의 임상 3상은 BMS와 Pfizer의 경쟁으로 이루어졌는데, Pfizer는 기존 항암제 개발에서 주로 사용해 온 'Median Survival'을 보고 (**그림 1**)의 파란 선) '통계적 유의미성이 없다'고 판단하고 3상을 먼저 포기한다. 반면, 4년 넘게 임상 3상을 진행한 BMS는, 그 시점에서 대조군 환자가 대부분 사망한데 반해 Ipilimumab을 투입한 환자는 일부가 살아있다는 것을 알게 되고(Improved Survival, **그림 1**)의 빨간 선), 그 결과 3상을 성공적으로 마무리한다. 이 결과는 2010년 NEJM에 발표되고^[3], 이를 바탕으로 다음 해 최초의 면역관문 억제제인 여보이가 출시된다. 이러한 결과는 기존 항암제와 다른 효능 평가 기준을 적용하여야 한다는 <발상의 전환>이 있었기에 가능한 것이었다.



[그림 1]

현재 항암면역치료제 시장의 최강자는 머크의 키트루다다. 항암면역치료제 개발 후발주자인 머크가 BMS를 역전하게 된 배경에도 많은 <발상의 전환>이 있었다. 이러한 대역전극에 관련된 자세한 내용은 2017년 포브스에 나온 기사에 잘 나와 있고^[4], 본 기고에서는 그중 첫번째 발상의 전환인 소규모로 진행하는 것이 관례인 임상 1상을 1,235명의 환자를 대상으로 항암제 개발 사상 최대 규모의 임상 1상을 진행하게 된 배경에 대해서만 간략히 이야기하도록 하겠다. 머크의 초기 임상을 이끌던 의사는 UCLA의 리바스 박사인데, 필자가 알아낸 바에 따르면 흥미롭게도 Pfizer의 Anti-CTLA-4 임상 3상 실패를 Seminars in Oncology에 혼자 쓸쓸히 보고한 패장 출신이다.

[그림 2] 그는 소규모로 시작한 머크의 Anti-PD-1 임상 1상의 초기 결과가 Anti-CTLA-4에 비하여 너무 좋아, 경영진에게 “I could not go to sleep if trial closed.”라며, 임상시험 규모를 키울 것을 강력히 건의하고, 임상 1상에 대한 <발상의 전환>을 한 경영진은 그 규모를 계속



키운다. 그중 일부 결과로 리바스 박사가 2013년 NEJM에 발표한 논문이 흥미로운 이유는 BMS의 Anti-CTLA-4인 Ipilimumab의 치료에서 실패한 환자를 포함시켰다는 것! 여러가지 이유(소심한 복수 심리 포함?)로 그러한 임상 시험을 디자인했겠지만, 이는 그가 또 다른 Anti-CTLA-4 임상 실패했기 때문에 가능한 것이었고, 그 결과 BMS의 Ipilimumab에 내성을 보인 환자도 머크의 Pembrolizumab (논문 발표 당시 이름은 Lambrolizumab)으로 치료 가능함을 보이면서, 결국 머크의 키트루다가 BMS의 옴디보보다 더 빠르게 FDA 승인을 받는데 일조하게 된다.

[그림 2]

지금까지 <발상의 전환>이 항암면역치료제 개발에 어떤 역할을 했는지 몇 가지 사례를 통하여 살펴보았다. 마지막으로 이러한 <발상의 전환>은 단순한 엉뚱한 상상력의 산물이 아닌, 기존의 관점을 맹목적으로 따르지 않고 현상을 주의 깊게 관찰하고 열린 마음으로 해석하는 자세의 산물임을 이야기하고 싶다. 또한 <발상의 전환>의 산물은 대체로 사람들에게 쉽게 받아들여지지 않기에, 자신의 확신을 사람들에게 입증하기 위해서는 끈기와 집념이 필요함을 강조하고 싶다.

[참고문헌]

- [1] http://www.biospectator.com/view/news_view.php?varAtclId=6324
- [2] J.D. Wolchock et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria, Clin. Cancer Res. 15, 7412 (2009).
- [3] F.S. Hodi et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma, NEJM 363, 711 (2010).
- [4] <https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2017/07/26/the-startling-history-behind-mercks-new-cancer-blockbuster/#6085761b948d>
- [5] O. Hamid et al. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma, NEJM 369, 134 (2013).

한국로슈진단의 「cobas EGFR Mutation Test v2」

비소세포폐암 환자에게 새로운 가치를 제공하다

Intended Use

제품은 식품의약품안전처의 의료기기수입품목허가를 받은 체외진단용 의료기기로, 허가번호는 수허 17-13호이다. cobas EGFR Mutation Test는 포르말린 고정 후 파라핀 포매된(FFPE) 비소세포성폐암(NSCLC) 종양조직 및 EDTA 혈장의 cfDNA로부터 분리된 DNA에서 표피세포 성장인자 수용체(EGFR) 유전자 중 Exon 18, 19, 20, 21의 돌연변이를 실시간 PCR 검사법으로 정성하고, 표적치료제(Tarceva 또는 Tagrisso) 처방을 위해 비소세포성폐암(NSCLC) 환자의 선별을 돕는 체외진단용 의료기기이다. Tarceva(erlotinib) 투여를 위해 포르말린 고정 후 파라핀 포매된 종양조직(FFPET) 및 혈장(Plasma)검체에서 Exon 19 deletion 또는 L858R 돌연변이 양성 환자를 선별한다. Tagrisso(osimertinib) 투여를 위해 포르말린 고정 후 파라핀 포매된 종양조직(FFPET) 및 혈장(Plasma)검체*에서 T790M 돌연변이 양성 환자를 선별한다. 약물 투여를 위해 혈장(Plasma)검체를 사용한 검사에서 Exon 19 deletion, L858R 및 T790M 돌연변이에 대해 음성 결과를 보인 환자의 경우, 조직검사를 시행하고 포르말린 고정 후 파라핀 포매된 종양조직(FFPET)으로 시험한 EGFR 변이 검사결과를 반영해야 한다.^[1,2]

*혈장검체

T790M 돌연변이가 혈장에서 양성이고 조직에서 '음성 또는 T790M 돌연변이 여부가 확인되지 않은 환자군'에서는 Tagrisso(osimertinib) 효능이 입증되지 않았고 '혈장에서 T790M 돌연변이 양성인 환자군'의 임상 결과는 제한적이다. 그러므로 혈장검체를 사용하는 검사는 조직검체를 채취할 수 없는 환자에게 고려되는 것이 적절하다.



폐암은 조직학적 모양에 따라 크게 '소세포폐암(Small Cell Lung Cancer: 15%)'과 '비소세포폐암(Non-small Cell Lung Cancer: 85%)'으로 분류하며, 비소세포폐암은 다시 '선암(Adenocarcinoma: 40%)', '편평상피세포암(Squamous Cell Carcinoma: 30%)', '대세포암(Large Cell Carcinoma)' 등으로 구분된다. 소세포폐암(SCLC)은 폐암 환자의 약 15~25%에서 발생하며, 전반적으로 악성도가 강하여 발견 당시 다른 장기 등에 전이되어 있는 경우가 많은 반면, 비소세포폐암(NSCLC)은 조기에 진단하면 수술적 치료를 통하여 완치할 수 있다.^[3]

EGFR 돌연변이는 주로 NSCLC에서 발생하며, 이는 EGFR 단백질의 인산화 반응의 구조적인 활성을 야기하여 발암 과정에 기여한다. NSCLC의 가장 일반적인 EGFR 돌연변이는 Exon 19에서의 다양한 결손과 Exon 21에서의 L858R 치환 돌연변이를 포함한다. 이러한 돌연변이는 NSCLC에서 관찰되는 EGFR 돌연변이의 약 85%를 이룬다. cobas EGFR Mutation Test v2 는 Real-time PCR 분석법으로 Exon 18의 G719X 치환 돌연변이, Exon 19의 결실 돌연변이, Exon 20의 T790M 및 S768I 치환 돌연변이, Exon 20의 삽입 돌연변이, 그리고 Exon 21의 L858R 및 L861Q의 치환 돌연변이를 탐지하기 위해 고안되었다.^[2]

cobas EGFR Mutation Test v2는 동반진단(Companion Diagnostics, CDx)^[4]으로 미국 FDA 인증을 받은 제품이며 Tarceva(erlotinib) 투여를 위해 포르말린 고정 후 파라핀 포매된 종양조직(FFPET) 및 혈장(Plasma) 검체에서 Exon 19 deletion 또는 L858R 돌연변이 양성 환자를 선별하는데 사용할 수 있다. 또한 Tagrisso(osimertinib) 투여를 위해 포르말린 고정 후 파라핀 포매된 종양조직(FFPET) 및 혈장(Plasma)검체에서 T790M 돌연변이 양성 환자를 선별하는데 사용할 수 있다. 본 검사는 아래의 표에 기재된 표적치료제 처방을 위한 NSCLC 환자 선별에 도움을 주는 동반진단을 나타낸다.^[2]

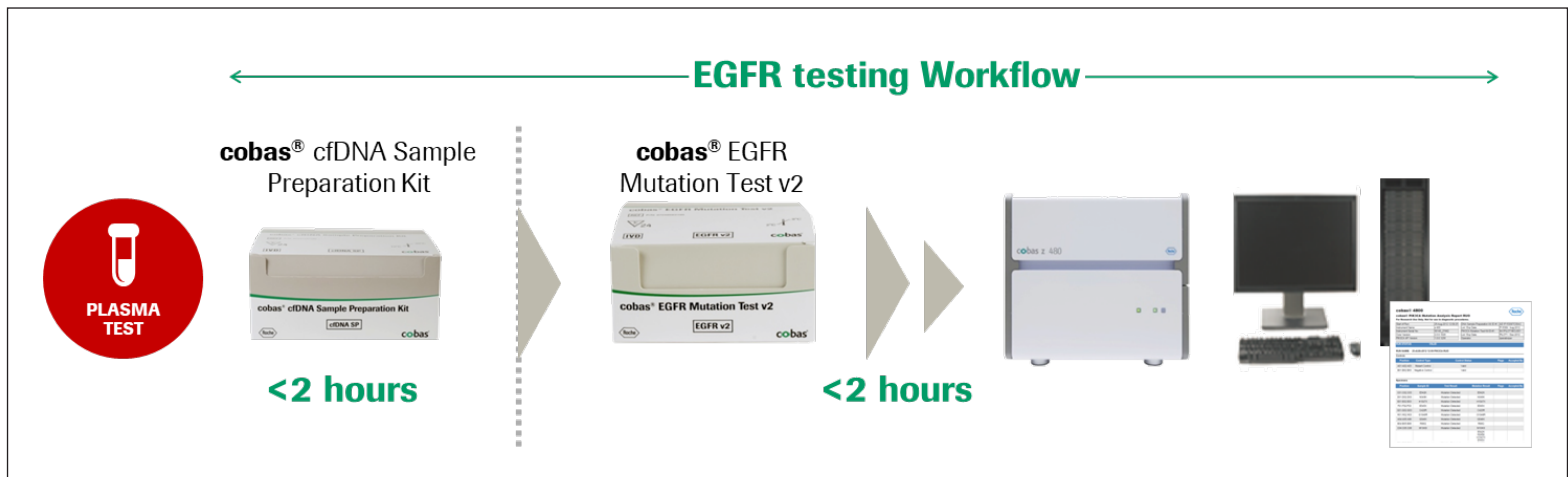
Drug	FFPET	Plasma
TARCEVA(erlotinib)	Exon 19 deletions and L858R	Exon 19 deletions and L858R
TAGRISSO(osimertinib)	T790M	T790M*

혈장검체를 사용한 검사 결과에서 상기의 EGFR 돌연변이가 양성으로 나타난 환자는 표에 해당하는 약물 치료가 가능하다. 이와 같은 검사에서 이러한 돌연변이에 대해 음성을 나타낸 환자는 반드시 일반적인 생검 및 FFPET 검체를 가지고 EGFR 돌연변이 검사를 수행해야 한다. 그러나 본 제품에 의해 검출되는 다음의 EGFR 돌연변이에 대해 약물 안전성 및 유효성은 아직 검증되지 않았다.^[2]

한국로슈진단의 「cobas EGFR Mutation Test v2」

Drug	FFPET	Plasma
TARCEVA(erlotinib)	G719X, exon 20 insertions, T790M, S768I and L861Q	G719X, exon 20 insertions, T790M, S768I and L861Q
TAGRISSEO(osimertinib)	G719X, exon 19 deletions, L858R, exon 20 insertions, S768I, and L861Q	G719X, exon 19 deletions, L858R, exon 20 insertions, S768I, and L861Q

cobas EGFR Mutation Test v2 (플라즈마에서 cfDNA 추출 시 cobas cfDNA Sample Preparation Kit 사용)는 간단한 워크플로우를 제공한다. [1, 5]



비소세포폐암 환자에서 EGFR Gene 검사(중합효소연쇄반응-교잡반응)를 혈장 검체로 시행할 때는 아래의 경우에 급여적용 된다.[6]

- ▲ 환자의 전신상태가 좋지 않아 조직검사를 시행하기 어려운 경우(호흡곤란, 의식저하, 출혈위험이 높은 경우 등)
- ▲ 병변의 위치가 조직검사가 어려운 경우(접근 불가 또는 대량 출혈과 기흉, 중추신경계 손상 위험이 있는 병변 등)
- ▲ 이전의 방사선치료로 조직채취 가능한 병변이 없거나 괴사, 섬유화로 조직검사 시행이 어려운 경우
- ▲ 조직검사를 시행하였으나 적절한 조직을 얻지 못한 경우 또는 남은 조직이 없는 경우에 한하여 급여 적용된다.

[참고문헌]

- [1] 수허 17-13 cobas EGFR Mutation Test v2
- [2] cobas EGFR Mutation Test v2 Package Insert
- [3] 대한폐암학회, https://www.lungca.or.kr/guest/about_lungcancer01.php
- [4] FDA P150044
- [5] 수신 15-801호 cobas cfDNA Sample Preparation Kit
- [6] 보건복지부 고시 제 2018-88호

Roche Cobas Plasma EGFR Mutation Testing

이우창 (울산의대 서울아산병원 진단검사의학과)

액체생검(Liquid Biopsy)은 종양 세포에서 유래한 혈중 핵산(DNA, RNA) 혹은 혈중 종양 세포를 검출하기 위해 혈액 검체를 이용하여 이루어지는 검사를 포괄하는 개념으로서 질병의 조기 진단, 약물의 치료 효과 예측 등 여러 분야에서 적용 가능하고 비침습적으로 필요한 정보를 얻을 수 있다는 장점이 있어 전 세계적으로 각광받고 있는 분야이며 연관된 기술의 발전과 더불어 급속히 성장하고 있어 연구뿐 아니라 임상 적용을 하려는 시도도 많이 이루어지고 있다.

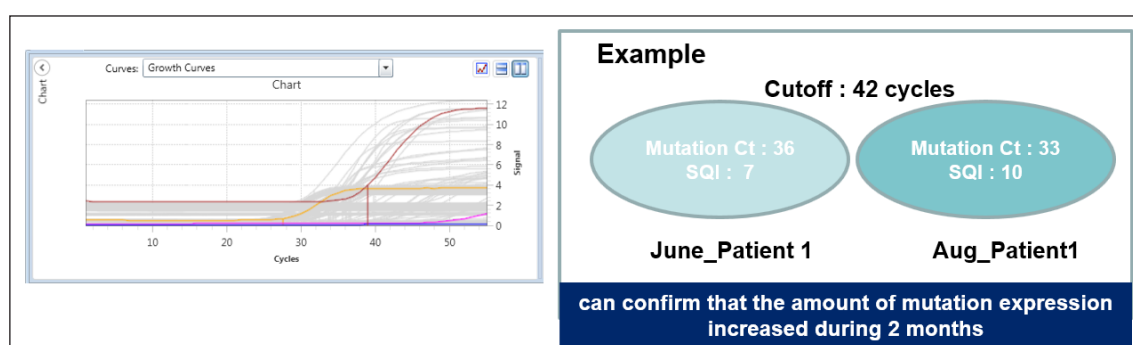
비소세포폐암은 원발성 폐암의 약 85%를 차지하며 진단 당시 병기가 높은 경우가 많아 환자의 생존율을 높이기 위한 효과적인 치료법에 대한 요구가 많았고 2004년도에 EGFR 유전자 돌연변이를 가지는 비소세포폐암 환자에서 EGFR Inhibitor Gefitinib이 효과를 보이는 것이 보고된 이후 임상 적용과 표적 치료제 관련 연구가 폭발적으로 증가하게 되었다. Gefitinib, Erlotinib 등의 1세대 Tyrosine Kinase Inhibitor들은 10년이 넘는 기간 동안 비소세포폐암에 효과적인 표적 치료제로 각광을 받아왔고 약물에 대한 감수성 여부를 판단할 수 있는 근거가 되는 EGFR 유전자 돌연변이 검사는 대표적인 동반진단검사의 역할을 해왔다. 그러나 Gefitinib 등의 장기간 투약 후 대부분의 환자에서 내성이 발현되고 그중 과반수에서 T790M 돌연변이가 보고됨에 따라 기존의 EGFR Inhibitor에 내성을 가지는 환자에 사용 가능한 표적 항암제에 대한 요구가 커지게 되었다.

이 같은 요구에 부응하여 AstraZeneca 사는 T790M 돌연변이를 가지는 환자에 적용 가능한 표적 항암제 Osimertinib(Tagrisso™)을 개발하였는데 Osimertinib의 임상적 성능을 평가하기 위한 임상 시험에서는 Roche사의 cobas z 480 Analyzer와 cobas EGFR Mutation Test V2 시약을 이용해 혈장 내에 존재하는 EGFR 유전자 돌연변이를 검사하였고 이 자료를 바탕으로 미국 FDA는 AstraZeneca의 Osimertinib(Tagrisso™)과 Roche사의 cobas EGFR Mutation Test V2를 표적 항암제 및 동반 진단 검사법으로 승인하여 액체 생검이 임상 진료 현장에서 정규 검사로 활용되는 계기가 되었다.

Roche사의 cobas 검사법은 주요 돌연변이를 가지는 세포주에서 추출한 DNA를 이용하여 각 변이별 검출 한계(Limit of Detection)를 검증하였고(≤100 Copies of Mutant DNA Per mL Plasma), 다른 임상 연구에서 사용한 혈장 검체(Aspiration Cohort) 및 종양 검체(Ensure Study)에서 얻은 EGFR 유전자 돌연변이 검사와 비교하는 연구를 수행하여 우수한 상관성을 확인하였다. 또한 이 검사 결과와 Clinical Outcome의 상관성을 비교 평가하는 연구를 수행하여 cobas Plasma EGFR 검사법을 기반으로 한 치료를 통해 임상적으로 유의한 Progression-free Survival의 차이를 확인할 수 있었다.

Roche사의 분석적, 임상적 수행능력 평가를 통해 우수성을 인정받은 cobas Plasma EGFR Test는 국내에서 2018년 5월부터 액체생검을 통해 얻은 검사 결과에 근거해 투약하는 Tagrisso의 보험 급여가 인정됨에 따라 국내의 임상검사실에서 검사가 이루어지고 있으며 전이성, 재발성 비소세포폐암 환자의 진료에 도움을 주고 있다.

cobas Plasma EGFR Test는 G719X, Exon 19 Deletion, T790M, S768I, Exon 20 Insertion, L858R, L681Q의 7가지 변이를 검출할 수 있도록 디자인되어 있으며 각각의 변이에 대해 양성/음성으로 보고한다. 그리고 각 반응에 대한 내부정도관리를 위해 Internal Control(IC) 반응을 모든 반응 Well에 추가하여 IC의 Ct 값이 허용범위 안에 들어올 경우만 결과를 판정하고 IC의 Ct 값이 허용범위를 벗어날 경우 결과를 보고하지 않고 있다. 그리고 SQI (Semi-Quantitative Index)라는 지표를 추가로 설정하여 Amplicon의 정량적 비교가 가능하도록 하여 검사 결과에 대한 추가적인 검토가 가능하도록 하고 있다.



▶ [그림 1] SQI 지표에 대한 설명
 SQI : Cut off Ct + 1 - (Target Ct)
 SQI Minimum : 1
 SQI가 클수록 증폭 산물이 많다는 의미임.
 SQI 값의 추적 관찰을 통해 돌연변이를 가진 DNA의 양을 추적 관찰할 수 있음.

국내 임상검사실의 신빙도 조사 업무를 수행하는 대한임상검사정도관리협회에서는 혈장 EGFR 돌연변이 검사를 시행하는 임상검사실에 대한 외부정도관리사업을 시행하고 있으며 혈장에 세포주 유래 DNA를 Spiking한 검체를 각 검사실에 연 2회 발송하여(1회차당 2검체) 혈장에서 DNA를 추출하는 단계와 PCR 반응 단계를 종합적으로 평가하고 있다. 저자는 외부정도관리물질 제조 및 프로그램 운영을 맡고 있다.

Roche Cobas Plasma EGFR Mutation Testing

2018년 2차의 경우 23개 검사실이 참여하였는데 모든 검사실이 Roche 사의 cobas Reagent V2를 사용하고 있었고 모든 검사실에서 정답을 보고하여 현재 우리나라의 액체생검 임상검사가 안정적으로 이루어지고 있음을 알 수 있었다. 또한 향후 적용 범위가 확장될 것으로 기대되는 액체생검 검사를 성공적으로 시작했다고 평가할 수 있다.

2018년 02차 액체생검(Liquid biopsy) 공통보고서

EGFR Mutations

GLB-18-03		
	Negative (%)	Positive (%)
Codon 719	23 [100]	
Real-time PCR, hydrolysis probe	23 [100]	

GLB-18-04		
	Negative (%)	Positive (%)
Codon 719	23 [100]	
Real-time PCR, hydrolysis probe	23 [100]	

GLB-18-03		
	Negative (%)	Positive (%)
Exon 19 deletion		23 [100]

2018년 02차 액체생검(Liquid biopsy) 공통보고서

GLB-18-04		
	Negative (%)	Positive (%)
L861Q	23 [100]	
Real-time PCR, hydrolysis probe	23 [100]	

GLB-18-03		
	Negative (%)	Positive (%)
T790M		23 [100]
Real-time PCR, hydrolysis probe		23 [100]

GLB-18-04		
	Negative (%)	Positive (%)
T790M	23 [100]	
Real-time PCR, hydrolysis probe	23 [100]	

[그림 2] 대한임상검사정도관리협회 2018년 2차 액체생검 공통보고서

액체생검 검사는 항응고제 처리한 용기로 채혈한 후 분리한 혈장에서 미량으로 존재하는 핵산을 추출하고 이를 이용해 검사를 하기 때문에 검체 전처리 과정이 검사 결과에 지대한 영향을 미치게 되며 실무적으로 볼 때 채혈 튜브의 종류와 원심분리 시간, 조건 등이 결과에 영향을 미치게 된다. Roche 사에서는 EDTA tube로 채혈한 후 4시간 이내에 혈장을 분리할 것을 권고하고 있으나 대부분의 검사실에서는 Cell-free DNA 추출을 위한 안정화물질을 포함한 채혈 용기를 사용하고 있다. 이 같은 용기를 사용할 경우 상온에서 수일간 안정한 상태를 유지할 수 있으므로 업무 편의성이 증대되는 장점이 있다. 최근 들어 Roche 사에서도 안정화물질을 포함한 채혈 용기의 사용을 권고하는 방향으로 Labeling을 변경하기 위한 작업을 진행하는 것으로 알려져 있어 향후 검체 전처리에 대한 통일된 지침이 제시될 수 있을 것으로 기대된다.

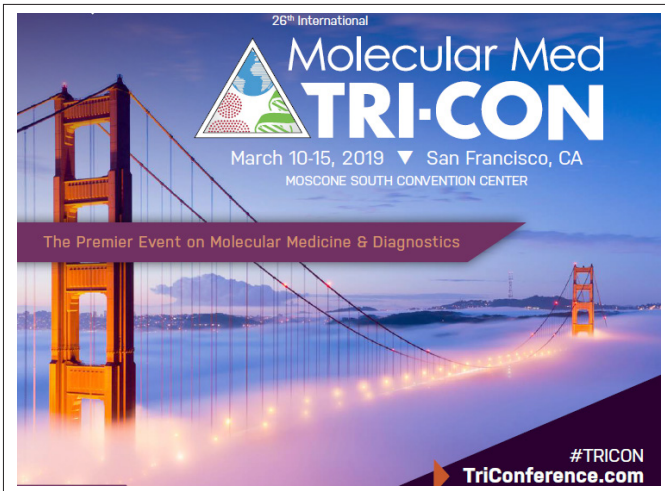
Roche 사의 cobas Plasma EGFR 검사법은 액체생검을 통한 동반진단의 새로운 장을 열게 한 중요한 이정표가 됐으며, 향후 Roche 사가 이 경험을 통해 향후 발전하는 액체생검 분야를 주도할 것을 기대한다.

[참고문헌]

- [1] Ahmed Y, Yousif H. Treatment of epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: current role and the future perspective. *Journal of Unexplored Medical Data* 2017;2:39-47.
- [2] Cobas® EGFR Mutation Test v2 Package Insert.
- [3] TAGRISSO™ (osimertinib) Package Insert.
- [4] Rosell R. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13 v3:239-246.

Molecular Med TRI-CON 2019 학회 참가기

권민정(성균관의대 강북삼성병원)



2019년 3월 10일(일)~15일(금) 6일간 미국 샌프란시스코 Moscone Conventional Center에서 26th International Molecular Med TRI-CON^[1]이 개최되었습니다. ‘올해 어떤 학회를 갈까?’라는 즐거운 고민은 언제라도 환영이지만 이번 TRI-CON 학회는 유전체검사 및 연구 활성화 구상 병원 과제로 업무 출장 차 다녀온 학회라서 참석 전 기대보다는 부담감이 더 컸었습니다. NGS 시작 한 달 남짓 되었을 뿐이고, 검사실 준비하면서 발생한 문제들과 여러 한계들로 심신이 지친 상태인데 병원 출장을 가려니 출국이 다가올수록 부담감이 더해졌습니다. 이유가 어떤 학회인지 알고 가야 했기에 첫 해외학회 참석을 앞둔 전공의 시절을 떠올리며, 빼곡한 강의 제목들의 학회 프로그램을 보면서 어떤 세션을 듣고 와야 할지 발표자 이름과 분야를 Google, PubMed에 검색해보면서 준비했습니다. 이런 과정이 있어서인지 과거 참석했던 학회들보다 인상 깊은 강의를 많았고, 오래 기억에 남을 학회이기에 본 원고 요청을 받았을 때 밀려왔던 부담감을 떨치고 용기를 낼 수 있었습니다.

TRI-CON 학회는 Molecular Diagnostics&Digital Health/Liquid Biopsy &Immuno-oncology/Bio-IT World Expo 세 개의 큰 분야가 종합된 학회입니다. 각 분야는 6일의 학회 기간 중 첫 1.5일은 한 강의당 3시간에 걸친 Short Courses (Afternoon, Dinner, Morning), 3일간은 Conference Programs, 마지막 1.5일간은 Symposia or Training Seminars로 구성되어 있습니다. 6일 모든 일정에 등록하면 등록비는 Early-bird(USD2,299)라서 이 학회 참석 경험이 있는 분들께 듣기로는 대개는 3일 프로그램으로 등록(USD1,499)하는 것이 일반적이라고 합니다. 하지만 3시간 동안 각 분야의 최고 강사의 분야 집중 강의로 진행된 Short Course 프로그램이 인상적이라서 다음에도 관심 분야의 Short Course를 선택하고 참석할 것입니다.

가장 인상 깊었던 발표는 Diagnostic Metagenomics Testing-From Research to Clinical Care라는 제목으로 Charles Chiu(USCF Clinical Microbiology Laboratory, MD, PhD)^[2] 연구자의 Short Course 3시간 강의였습니다. 학회장에서 주는 아침과 커피를 위해 아침 7시쯤 도착하여 시작 전 30분 일찍 강의장에 갔더니 연자도 이미 도착했고, 기다리는 동안 등록자들이 각자 자기 소개와 이 강의를 선택한 이유를 이야기하고, 원하면 연락처까지 주고받는 기이한 경험과 함께 강의가 시작되었습니다. Metagenomics 분야에서 소위 가장 뜨고 있는 연구자이기도 하고, UCSF 대표 성공한 Lab 중의 한 곳을 운영하며 개발 특허 받은 검사 기법들과 Prof. Chiu의 초기 연구부터 Nature Review Genetics (2019, Chiu, et al)^[3]에 이르기까지 연구 과정과 결과들에 대한 강의를 듣다 보니 3시간은 금세 끝이 났습니다. 다음날 Conference Program과 마지막 날 Symposia까지 총 3번의 강의를 모두 들었기 때문에 더 기억에 남았을지 모르겠지만 Metagenomics에 대한 최신 지식을 얻고 앞으로의 연구 방향들에 대해서 생각해 볼 수 있는 유익한 강의였습니다. 비슷한 주제의 발표 영상도 있어서 다녀온 뒤에 찾아서 보기도 하였습니다.^[4]

그 외 가장 인상 깊었던 분야는 NGS 분석 기법들에 대한 강의들로 Improving Clinical Quality with Bioinformatics Automation 제목으로 Elaine Gee (Founder and President of BigHead Analytics Group, PhD)^[5] 연자 발표와 Current and Future Approaches to Sequence Variant Interpretation 제목으로 Julie M. Eggington (Co-Founder and CEO of the non-profit Center for Genomic Interpretation, MS, PhD)^[6] 연자 발표였습니다. Dr. Gee는 Salt Lake City, UT, ARUP Laboratories 유전 분석 연구진으로 Bioinformatics Pipeline 기법을 더 쉽고 간단하게 개발해온 과정에 대한 발표였고, Dr. Eggington는 위양성 변이보고서들로부터 파급된 위험도와 ClinVar 분류오류(Shah, et al. AJHG 2018)^[7] 빈도에 대해 고민하며 변이 결과 보고서의 신뢰도를 높이는 분석 기법 개발에 대해 발표하였습니다. 인상 깊은 강의 중 하나였기 때문에 다녀와서 관련 발표 자료와 영상들을 찾아보기도 했습니다.^[8] NGS 검사실을 운영하고 있다면 그 누구라도 현재 진행형으로 걱정하고 있을 공통의 고민들이라서 동서를 아우르는 같은 업계(?) 동병상련을 느낄 수 있던 시간이었습니다.

국내 참석자는 많지 않았지만 Single Cell Analysis 분석 기법^[9] 개발을 발표한 국내 발표자가 있었습니다. 학회 중에 우연히 만난 타 기관 전문의 선생님께서 바다 위로 석양이 내려다보이는 Pier 39 해산물 레스토랑에서^[10] 근사한 저녁을 사주시기도 하였습니다. 마지막 여유가 있던 날에는 샌프란시스코 북쪽에 위치한 Napa Valley 지역의 V. Sattui Winery^[11]와 Robert Mondavi Winery^[12]를 다녀왔습니다. 자동차로 2시간 떨어진 거리라서 한인 여행사 투어 프로그램을 신청하여 다녀왔는데, 학회 마지막 날이 되어서야 샌프란시스코 랜드마크 금문교를 배경으로 사진도 찍고, 캘리포니아 햇살을 흠뻑 받으며 와이너리 투어 관광객의 여유도 즐길 수 있었습니다. 두 와이너리에서 대략 8종류의 와인을 접해보았는데, 품종과 제조 과정의 특징들에 대해 설명 들으면서 조금씩 맛을 느끼고 평가해보았던 와인들에 대한 추억은 이 글을 쓰는 지금도 미세하게 그 향기가 남아있 것 같은 기분을 떠올리게 합니다. 와인을 좋아하는 분이라면 혹은 그렇지 않은 분이라도 기회가 된다면 Napa Valley 와이너리 방문을 적극 추천 드립니다. TRI-CON 학회를 다녀와서 모 진검 전문의 선생님에게 밝힌 여러 소감 중의 한 가지는, 세상에 천재는 많은 것 같다는 감탄이었습니다. TRI-CON 학회에는 대학 교수진들뿐만 아니라 업체 개발자들도 다수 참석하고 발표하는 학회라서 그런지 평소 해외학회에서 느꼈던 발표자들의 학술적 노력과 뛰어난 업적에 대한 경외감에 추가하여 검사실 지식을 발전시켜 특허와 상품으로 개발해내는 능력자들에 대한 신기함을 경험해 볼 수 있는 학회였습니다.

또한, 학회장 근처의 샌프란시스코 현대미술관(SF MoMA), 스탠포드 대학 투어, 근교 와이너리 방문까지 경험하며 샌프란시스코가 품고 있는 매력을 즐길 수 있던 시간이었습니다. 내년 3월에도 같은 장소에서 TRI-CON 2020이 개최됩니다. 반복되는 검사실 업무와 일상적인 전공 분야 일들에 익숙해져 차질 발전 필요성을 느끼지 못하거나 다른 연구자들의 열정에 무관심해졌다면 몇 년 안이라도 다시 방문할 생각입니다. 참석할 수 있는 기회를 주신 병원과 과장님께 감사드리며, 그 경험을 바탕으로 다시 본업에 충실할 수 있는 힘을 내도록 하겠습니다. 두서없는 글 읽어주셔서 감사드립니다.

[참고문헌]

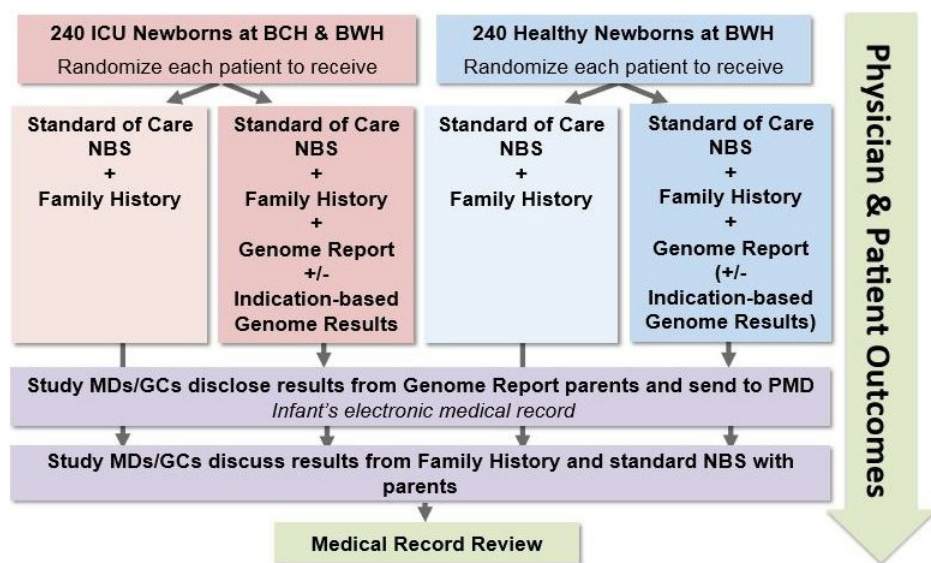
- [1] <https://www.triconference.com/>
- [2] <https://profiles.ucsf.edu/charles.chiu>
- [3] <https://www.nature.com/articles/s41576-019-0113-7>
- [4] <https://www.youtube.com/watch?v=SAZCwUlkMgA>
- [5] <https://www.linkedin.com/in/elainegee>
- [6] <https://www.linkedin.com/in/julie-eggington-ms-phd-9621327>
- [7] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625023>
- [8] https://www.youtube.com/watch?v=_OqDtT9FPcc
- [9] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29423464>
- [10] <https://www.chart-house.com/>
- [11] <https://www.vsattui.com/>
- [12] <https://www.robertmondaviwinery.com/>

Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project

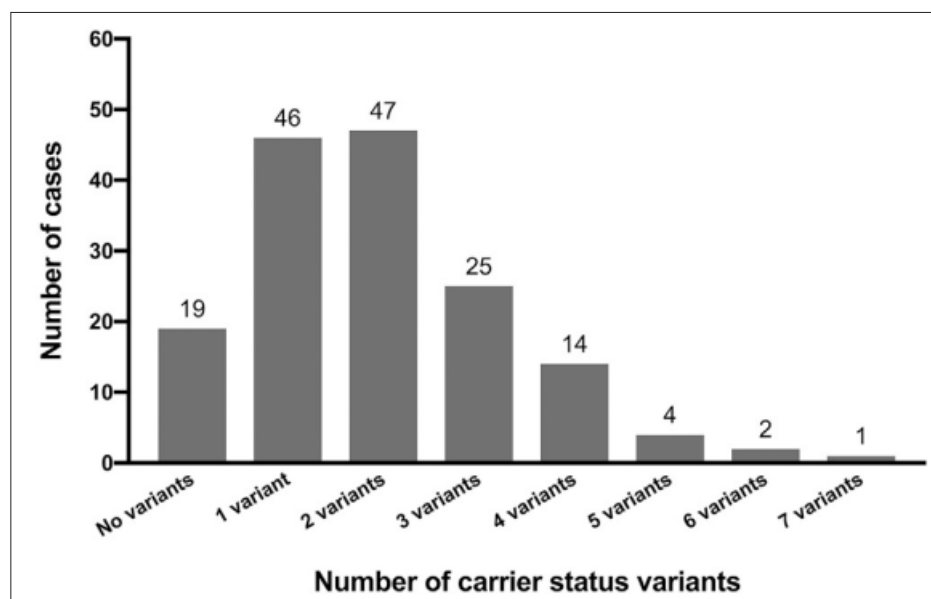
최종문 (녹십자의료재단 진단검사의학과)

유전학은 빠른 속도로 발전하고 있습니다. 2014년에 일루미나(Illumina)는 HiSeq X Ten으로 전장 유전체 분석(Whole genome sequencing, WGS) 비용을 1,000 달러까지 낮출 수 있다고 한 바 있으며, 최근에는 NovaSeq을 이용해 100달러까지도 낮출 수 있다고 공언한 바 있습니다. 조만간 지갑이 얇은 사람들도, 질환을 있든지 없든지 관계없이, 모든 사람들이 자신의 유전체 데이터를 들고 다닐 날이 올 수도 있습니다. 물론 우리는 유전자에 대해 아직 많은 것을 알지 못합니다. 지금 당장 10만 원으로 WGS를 할 수 있다 하더라도, 그 의미를 해석하는 것은 전혀 다른 문제입니다. 해석이 안 되는 유전자 정보는 데이터 스토리지 낭비에 불과합니다. 하지만 우리는 어지간해서는 DNA 염기 서열이 변하지 않는다는 것은 알고 있습니다. 유전자 검사 업체들은 이러한 점에 대해 잘 알고 있을 것입니다. 지금은 해석할 수 없다 하더라도 조만간 유전자의 비밀이 밝혀질 것이며, 그때 대용량 하드디스크에 저장되었던 당신의 유전 정보를 꺼내서 맞춰 보면 질환의 여부와 그 대처 방법에 대하여 알 수 있을 것이라고 말할 것입니다. 질환이 없는 사람에게 전장 유전체 검사를 하는 것이 도움이 될까요? 도움이 된다면 얼마나 도움이 될까요? 건강한 사람도 유전자 검사를 해보면 도움이 되는 게 있을까요? 이런 질문에 대해 약간의 답을 줄 수 있는 연구가 미국 국립보건원(NICHHD) 및 국립 인간 유전체 연구(National Human Genome Research)의 지원을 받은 BabySeq 프로젝트 컨소시엄 그룹에 의해 5년간 진행 되었습니다.^[1]

240명의 건강한 신생아와 240명의 신생아 중환자실에 입원한 아이를 대상으로 WES을 시행한 후 도움이 될 만한 데이터가 있는지 분석했습니다. 멘델리안 유전 법칙을 충실히 따르면서 명확하게 질환 관련성이 높아 보이는 변이들, 약물 유전자 관련 변이들, 성인이 되어서



[Fig 1] Babyseq workflow (www.genomes2people.org/research/babyseq)



[Fig 2] Carrier status of newborn

걸리는 유전 질환이라 하더라도 치료나 모니터링 지침 등 도움이 될 수 있는 지침이나 정보, 즉 Actionable Variant 등에 대해 확인했습니다. 그리고 신생아 중환자실에 입원한 아이들을 위해서는 그 의미가 명확하진 않더라도 관련성이 있어 보이는 변이가 있는지 확인했습니다. [Fig 1] 이에 대해 좀 더 구체적으로 이야기하자면 투과도 (penetrance)가 80%를 넘는 변이들, 식이 조절이나 약물 처방으로 사망이나 장기 부전 등 심각한 건강 이상을 막을 수 있는 정보 등이 이에 해당합니다. 이와 관련하여 1,514개의 질환 관련성이 명확해 보이는 보고할 만한 유전자들을 정리했으며 이와 관련하여 별도로 논문도 작성했습니다.^[2] 그 결과는 어떨까요? 놀랍게도 9.4%의 신생아에서 “무언가 좋지 않은 것”이 발견되었으며, 그중 2/3가 정상 신생아 그룹에서 나왔습니다. 총 88% 신생아가 어떠한 질환의 보인자 (Carrier)였으며 최대 7개 유전자에서 질환 관련성이 있는 변이가 나온 보인자도 존재했습니다. [Fig 2] 5%에서는 약물유전체 정보에서 약물 처방에 참고할 수 있는 정보를 얻을 수 있었습니다. 결국은 질환이 있든지 없든지 WGS이나 WES 유전자 검사를 하면 대부분 도움을 줄 만한 정보를 얻을 수 있다는 말이 됩니다. 유전체 분석 회사에게는 매우 희망적인 소식이군요! 좀 비판적인 시각에서 논문에 나온 데이터를 디테일하게 살펴보겠습니다. 변이 숫자를 기준으로 했을 때 총 12개의 질환 연관성 변이가 정상 신생아 그룹에서 발견되었습니다.[Table 1]

Notable Research

Gene	Variant	Disease
BRCA2	c.8297delC p.Thr2766Asnfs*11	hereditary breast and ovarian cancer
BTD	c.[44+1G>A;1612C>T] (p.[?;Arg538Cys])	biotinidase deficiency
CD46	c.286+2T>G (p.?)	atypical hemolytic-uremic syndrome
ELN	c.1957G>T (p.Gly653*)	supravalvular aortic stenosis
KCNQ4	c.1671_1672insACGAC (p.Val558Thrfs*3)	non-syndromic hearing loss
MYBPC3	c.1624G>C (p.Glu542Gln)	hypertrophic cardiomyopathy
TTN	c.34894_34895insG (p.Met11632Serfs*8)	dilated cardiomyopathy
TTN	c.12344delC (p.Pro4115Glnfs*14)	dilated cardiomyopathy
TTN	c.54172C>T (p.Arg18058*)	dilated cardiomyopathy
TTN	c.64276_64282delinsTA (p.Ala21426*)	dilated cardiomyopathy
VCL	c.1713delA (p.Ala573Hisfs*8)	dilated cardiomyopathy

[Table 1] Findings Pertaining to Monogenic-Disease Risk (Well-Baby Cohort)

그중 두 개는 BTD 유전자의 변이가 한 명의 환자에서 Compound Heterozygote로 발견된 것으로, 이 유전자의 이상은 Biotinase Deficiency를 일으킨다고 알려져 있습니다. 이 질환은 청력 상실이나 발달 지연 같은 비가역적인 이상을 일으킬 수 있으나, 비타민 영양제(Biotine) 처방으로 질환의 진행을 막을 수 있어 유전자 검사가 환자의 인생에 결정적인 도움을 줄 수 있습니다. 그러나 유전자 검사가 Biotinase Deficiency의 유일한 검사법은 아닙니다. Biotinase는 신생아 스크리닝 항목으로 권장되는 대사성 산물 검사 항목에 포함되어 있으며, 최근 Tandem Mass Spectrometer의 보험 급여 확대 이슈 등을 고려해 보면 신생아 스크리닝 검사로서 유전자 검사의 유용성이 크게 다가오진 않습니다. 그리고 그 10개 중 4개는 TTN 유전자의 조기 절단을 유발하는 변이입니다. TTN 유전자의 Truncation Variant는 확장성 심근 병증 (Dilated Cardiomyopathy)을 일으킨다고 알려져 있습니다. 그러나 이 변이를 가진 사람은 질환이 생길지 여부는 사실 명확하지 않습니다. TTN 유전자에 Truncation Variant는 인구의 2~3%에서 발견되며, Heart Failure의 Prevalence는 높게 쳐도 1.5% 정도, 그중 유전성으로 발생하는 비율을 50% 정도로 가정했을 때, 상당수의 TTN 유전자의 조기 절단 변이 보유자들은 심장에 별다른 문제없이 살 확률이 높습니다. TTN의 절단 변이가 질환 발생에 기여 정도에 대해서는 정확하게 알지 못하는 상황에서 이에 대해 보고하는 것은 논란의 여지가 있습니다. 이 변이가 질환과 명확한 관련이 있다면 생명을 구할 수도 있겠지만, 그렇지 않은 경우에는 환자는 잘못된 의학 정보로 인해 평생 불안감을 가지고 살아야 할 것입니다. 신생아 중환자실에 입원한 환자들도 질환 연관성이 의심된다고 보고한 변이 중 환자의 임상 정보와 발견된 변이들 간에 명확한 연관성은 보이지 않습니다. Carrier Screening 검사도 이 검사를 어떻게 활용하느냐에 따라 그 유용성이 달라집니다. 현시대에서는 별다른 문제가 없지만 배우자가 가진 유전자와 확률에 따라 그다음 세대에서 문제가 생길 수도 그렇지 않을 수도 있습니다.

논란의 여지가 있는 부분을 제외한다 하더라도 여전히 유전 이상이 생각보다 많은 사람에서 관찰된다는 사실은 변하지 않습니다. 본 논문을 비판적으로 보더라도 20명 중 1명은 문제를 일으킬 수 있는 유전자 변이를 보유하고 있습니다. Genetic Screening Test의 유용성은 향후 데이터를 어떻게 활용할지, 검사 비용이 얼마나 더 떨어질지, 그리고 우리의 지갑이 얼마나 열려 있는지에 따라 달라질 것입니다. 확실한 것은 시간이 지날수록 데이터는 축적되고 검사 비용은 낮아질 것입니다. 아직은 모든 사람들을 대상으로 유전자 분석을 할 필요는 없다고 개인적으로 생각합니다. 하지만 가까운 미래에 모든 사람들이 자신의 유전자 분석 데이터를 가지게 될 날을 대비하여, 정상인에게서 질환 연관성이 높은 변이가 발견되었을 때 적절한 분석 방법과 보고 방침, 그리고 검사 결과가 미칠 사회적, 정서적 측면에서도 고민해 봐야 할 시점이라고 생각합니다.

[참고문헌]

- [1] Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Fayer S, Genetti CA, Schwartz TS, Agrawal PB, Parad RB, Holm IA, McGuire AL, Green RC, Rehm HL, Beggs AH; BabySeq Project Team. Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet.* 2019 Jan 3;104(1):76-93.
- [2] Ceyhan-Birsoy O, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Agrawal PB, Parad RB, Holm IA, McGuire A, Green RC, Beggs AH, Rehm HL, . A curated gene list for reporting results of newborn genomic sequencing. *Genet Med.* 2017 Jul;19(7):809-818.

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
누591 핵산증폭	Ureaplasma species 검사의 급여기준	1. 누591가 핵산증폭-정성그룹1-(14) Ureaplasma species (Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum)[중합효소연쇄반응법], 누591나 핵산증폭-정성그룹2-(04) Ureaplasma species(Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum)[실시간중합효소연쇄반응법] 검사는 Ureaplasma species 감염 의심환자 중 클라미디아 및 임균검사 결과 음성이면서 Ureaplasma species 양성으로 확인되어 치료 후 추적검사(F/U) 목적으로 실시하는 경우에 요양급여를 인정함 2. 상기 1. 이외 Ureaplasma species 감염증이 의심되어 실시하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함	보건복지부 고시 제2019-28호 (2019.3.1시행)
나598-1 차세대염기서열분석 (NGS) 기반 유전자 패널검사	차세대염기서열분석(NGS) 기반 유전자 패널검사의 급여기준	차세대 염기서열분석 기반 유전자 패널검사(Next Generation Sequencing(NGS) Technology base Genetic Panel Test) 는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표3에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우 다음과 같이 인정함. - 다 음 - 가. 급여대상 질환 및 필수유전자 1) 급여 대상 질환은 아래와 같고 필수유전자가 지정된 경우 유전자 패널에 반드시 포함하여 구성하고 실시하여야 함. 2) RNA fusion gene 검사 시는 급성백혈병에서만 필수유전자를 아래와 같이 함. - ABL1, BCR, CFB, ETV6, KMT2A, PML, RARA 나. 수가 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, 진단시 1회 인정을 원칙으로 함. 다만, 재발 및 치료불응 시에 한하여 추가 1회를 인정함. 다. "가. 급여대상 질환" 본인부담률은 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따라 아래와 같이 적용함 - 아 래 - 1) 위 "가. 급여대상 질환 중 고형암을 제외한 질환"은 본인부담률 50%를 적용 2) 위 "가. 급여대상 질환 중 고형암" 은 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 50%를 적용하고, 이외 산정특례 암환자의 경우에는 본인부담률 90%를 적용함. 다만, 본인부담률 90% 적용시 치료 등 의학적 타당성에 대한 의사소견서를 첨부하여야 함 * 진행성, 전이성, 재발성 고형암 : 「암환자에게 처방 투여하는 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	보건복지부 고시 제2019-75호 (2019.5.1 시행)
누-680 핵산증폭	누680가 다중그룹 1-(05) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06)호흡기 바이러스 및 누680나 다중그룹 2-(05) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06)호흡기 바이러스검사의 급여기준	누680가 다중그룹1-(05)호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06)호흡기 바이러스 및 누680나 다중그룹 2-(05)호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06)호흡기 바이러스검사의 급여기준은 다음과 같이 하며, 동 기준 이외에 시행한 경우에는 비급여토록 함. - 다 음 - 가. 급여대상 1) 당해 요양기관이 아닌 곳에서 출생하여 신생아중환자실로 새로 입원하는 환자 2) 신생아중환자실에 입원중인 환자가 호흡기 바이러스에 의한 감염 혹은 패혈증으로 의심되는 경우 3) 중환자실에 입원중인 환자의 폐렴이 호흡기 바이러스에 의한 감염으로 의심되는 경우 나. 급여횟수: 입원기간 중 최대 2회 이내	보건복지부 고시 제 2018-254호 (2019.1.1 시행)

차세대염기서열분석기반 유전자 패널검사 대상 질환 및 필수유전자

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

'2019 대한진단유전학회 학술대회' 개최

대한진단유전학회는 5월 29일부터 30일까지 이틀 간 더케이호텔 서울 컨벤션센터에서 2019 대한진단유전학회 학술대회를 개최한다. 이번 심포지엄에서는 주제강연을 비롯 한국유전자검사평가원과의 공동개최 교육세션, 구연발표를 포함한 총 26개의 세션이 진행된다.

■ 05월 29일

	그랜드볼룸B	금강홀A	크리스탈볼룸
08:00-08:30	Registration		
08:30-09:00	Registration		
09:00-10:30	[Symposium I] Expanding clinical application of NGS	[Symposium II] Back to basics: Karyotyping	[Education I] 한국유전자검사평가원- 대한진단유전학회 공동교육
10:30-11:00	Coffee Break / 기기관람		
11:00-12:00	[Plenary Lecture I]		
12:00-13:10	[Luncheon Symposium I] 한국로슈진단	[Luncheon Symposium II] 바이오세움	[Luncheon Symposium III] 일루미나 코리아
13:10-14:40	[Symposium III] Emerging concepts in genomic diagnosis	[Symposium IV] 유전상담클리닉 시작하기	[Education II] NGS data 분석의 현재와 미래
14:40-15:10	Coffee Break / 기기관람		
15:10-16:40	[Symposium V] Recent advances in clinical genetics and genomics	[Symposium VI] Biochemical diagnosis of relatively common inherited metabolic diseases	[Education III] 혈액 중앙에서 유전자검사의 시행과 정도관리
17:00-18:00	평의원회		

■ 05월 30일

	그랜드볼룸B	금강홀A	크리스탈볼룸
08:30-09:00	Registration		
09:00-10:30	[Symposium VII] Clinical applications of droplet digital PCR (ddPCR)	[Symposium VIII] Microbiome and metagenomics	[Education IV] Practical considerations in NGS testing
10:30-11:00	Coffee Break / 기기관람		
11:00-12:00	[Plenary Lecture II]		
12:00-13:10	[Luncheon Symposium IV] 써모피셔 사이언티픽		[Luncheon Symposium V]
13:10-14:40	[Industrial Workshop]	[Oral Presentation I]	[Oral Presentation II]
14:40-15:00	Coffee Break / 기기관람		
15:00-16:30	[Symposium IX] Genomic prediction of susceptibility to complex trait disease	[Symposium X] NGS in molecular microbiology	[Education V] Guidelines for variant interpretation: Updates & practical considerations
16:30-17:00	총회 및 시상식		

DTC 유전자 검사 허용 관련 성명서 발표

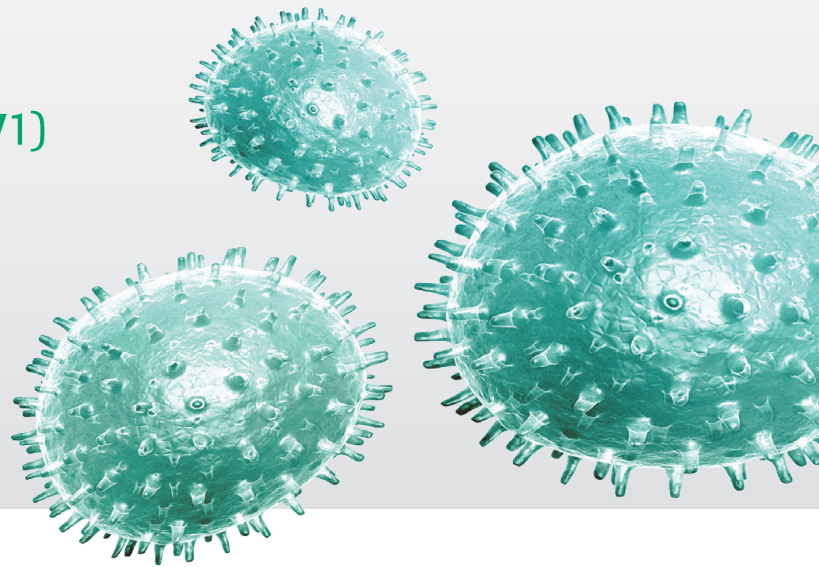
대한진단유전학회는 지난 3월 DTC 유전자 검사 허용 관련 성명서를 뉴스포럼 호외를 통해 발표했다. 최근 산업통상자원부의 질병 유전자 검사를 DTC 형태로 특정 업체에 허용하는 방안을 내놓았다. 이에 학회는 개인의 민감한 정보를 다루는 DTC 유전자 검사가 영리화 차원에서 규제 면제의 대상이 돼 안전장치 없이 국민에게 전달되는 것에 대해 심각한 우려를 표명하고, 합리적인 관리 방안 논의를 촉구했다.

'2019 유전상담 연수강좌' 안내

'2019 유전상담 연수강좌'가 오는 8월 23일 개최된다. 지난 해와 마찬가지로 강좌는 기초 과정으로 진행되며 세부 일정 및 프로그램은 추후 홈페이지를 통해 공지될 예정이다.

cobas[®] Influenza A/B & RSV¹⁾

한번의 테스트로 세가지 바이러스를 동시에 검출할 수 있습니다!



독감 계절에 흔히 발생하는 바이러스성 호흡기 질환은 면역 체계가 약화된 어린이나 노인들에게서 심각한 합병증을 유발할 수 있습니다. 호흡기세포융합바이러스 (respiratory syncytial virus, RSV)는 급성하기도감염의 주요 원인이 되며, 소아 급성하기도감염의 60%, 1세 미만 영유아 급성하기도감염의 80%의 원인이 됩니다.²⁾

cobas[®] Liat⁵⁾ 장비에서 구동 가능한 cobas[®] Influenza A/B & RSV¹⁾ 어세이는 실시간 real-time PCR 기법으로 Influenza A, Influenza B, RSV 를 20분 이내에 동시에 검출할 수 있어, 종합병원, 병원 및 의원에서 현장 검사로 긴급하게 사용 가능합니다.

cobas[®] Influenza A/B & RSV¹⁾ 의 특징점:

검출 가능 항목: 인플루엔자 A & B, RSV를 동시에 검출 가능

빠른 결과 제공: 20분 미만의 소요 시간

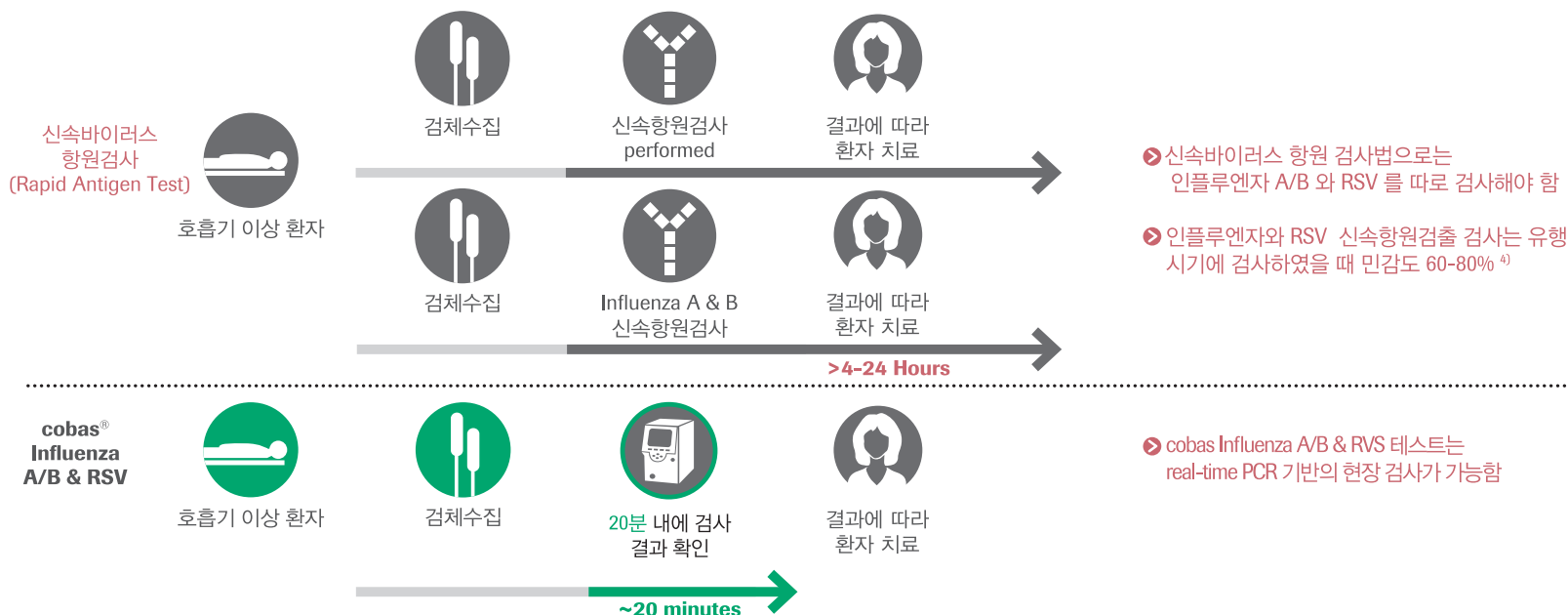
간편한 사용법: 최소한의 hands-on-time 으로 결과 제공

Roche PCR 정확도: 로슈의 PCR 기술력을 기반으로 한 현장검사 (Point of Care Testing) 가능

cobas[®] Influenza A/B & RSV performance³⁾

	Positive Agreement	Negative Agreement	LOD
Influenza A	98.4%	96.5%	$2 \times 10^{-3} - 2 \times 10^{-2}$ TCID ₅₀ /mL
Influenza B	97.9%	99.4%	$2 \times 10^{-3} - 4 \times 10^{-3}$ TCID ₅₀ /mL
RSV	97.8%	98.4%	4×10^{-1} TCID ₅₀ /mL

Example of a patient impact workflow



Reference:

1) cobas Liat Influenza A/B & RSV, 수허 18-306호

2) Piedimonte G, Perez MK. (2014). Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. Pediatrics in Review. 35:519-530.

3) cobas Influenza A/B & RSV Package insert

4) 소아청소년 하기도감염의 항생제사용지침 (2017), 질병관리본부

5) Cobas Liat Analyzer, 수인 18-4722호

