

KSGD

News Forum

Vol.15
September 2021

ksgd.org | 발행인 서울주 | 간행이사 고대현 | 간행위원 박혜원 김영은 임지숙 | 편집 Hicomp Int.

Focus on

Long-read sequencing
검사의 활용과 전망

Technology Trend

신의료기술 취득 :
림프구 종양의 Clonality 확인 및 MRD
monitoring을 위한 LymphoTrack assay

Notable Research

Recommendations for reporting of
secondary findings in clinical exome and
genome sequencing, 2021 update &
SF v3.0 list

최신 보험정보

임상지침

순환 종양 핵산 검사의 분석전 단계 실무를
위한 임상 지침

연간 후원사 안내



Long-read sequencing 검사의 활용과 전망

원동주 / 이승태

연세의대 세브란스병원 진단검사의학과

Long-read sequencing 검사의 정의 및 특성

Long-read sequencing (LRS) 검사는 기존 short-read next-generation sequencing (SR-NGS) 검사의 짧은 분석 범위 단점을 보완한 것으로서 긴 DNA 단일 분자 가닥의 염기서열을 한번에 실시간으로 읽을 수 있는 기술이다. 2세대 염기서열 분석법으로도 알려진 SR-NGS는 75~400 염기쌍의 길이를 가진 조각들을 동시 대량으로 분석하는 방법으로서 저렴한 비용으로 99.9% 이상의 높은 정확도로 염기서열을 읽을 수 있기 때문에 주로 작은 크기의 유전자 변이 (single-nucleotide variants, small indels, copy number variants)를 검출하는데 이용되어 왔다 [1]. 반면 3세대 염기서열 분석법으로 알려진 LRS는 10,000 염기쌍 이상의 길이를 가진 조각들의 염기서열을 PCR 증폭없이 그대로 읽을 수 있다. 따라서 새로운 유전체 조립 (de novo assembly), 홀배수체형 위상 (haplotype phasing) 확인, 구조적 변이 (structural variant) 확인, 일렬반복 부위 확장 (tandem repeat expansion) 확인, 유사유전자 (pseudogene) 구분 등에 유리하다 [2]. 하지만 LRS는 일반적으로 SR-NGS에 비하여 개별 염기서열의 낮은 정확도와 비싼 비용 때문에 아직은 연구용으로 더 많이 사용되고 있다.



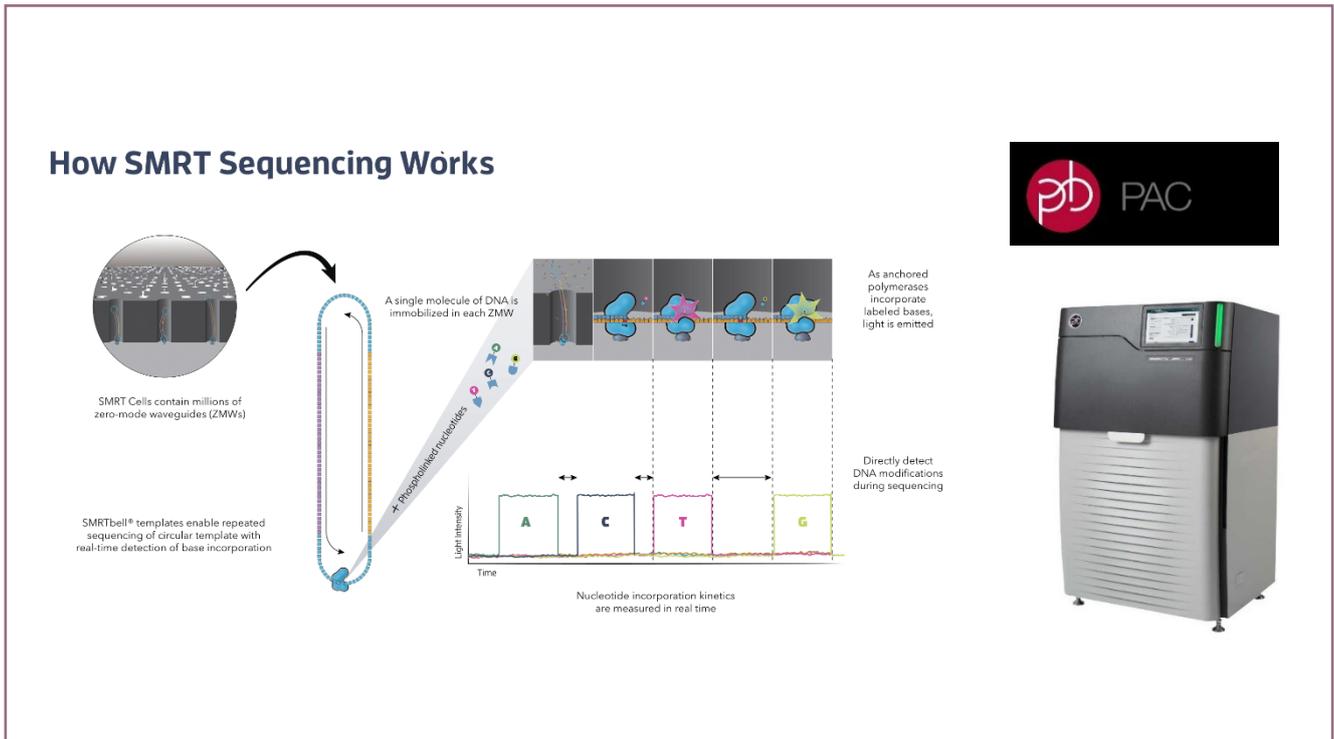


그림1. Pacific Bioscience 장비의 원리 (Pacific Biosciences사의 허가를 받아 사용)

Long-read sequencing 검사의 종류

LRS는 Pacific Biosciences사의 PacBio SMRT sequencing과 Oxford Nanopore Technologies사의 Nanopore sequencing이 대표적이다. 이들은 각기 다른 방법으로 염기서열을 분석하기 때문에 한번에 읽는 염기의 수, 분석의 정확도 등에 차이가 있다.

Pacific Bioscience

PacBio SMRT sequencing은 single-stranded hairpin 구조의 어댑터가 양쪽 끝에 위치하고 분석하려는 double-stranded DNA가 삽입된 원형의 DNA molecule template (SMRTbell)을 이용한다 [3]. PacBio 장비에는 zero mode waveguides (ZMW)라고 불리는 무수히 많은 웰 (well)이 있는데 바닥에 DNA 중합효소가 부착되어 있다. SMRTbell은 이 중합효소에 결합되고 다른 형광

이 부착된 dNTP (dATP, dCTP, dTTP, dGTP) 염기가 SMRTbell에 상보적으로 삽입된다. PacBio 장비는 dNTP가 삽입되면서 발생하는 형광을 검출하여 실시간으로 염기서열을 판독한다. SMRT sequencing은 최근에 에러를 감소시키기 위해 삽입된 DNA를 여러 번 반복해서 읽어내는 circular consensus sequencing (CCS) 방법을 도입하여 정확도를 99% 이상으로 향상시키기도 했다 [4].

Oxford Nanopore Technologies (ONT)

ONT sequencing은 분석하려는 double-stranded DNA에 어댑터가 부착된 선형의 DNA molecule을 이용한다 [5]. 이들은 합성된 얇은 막 위에 있는 수백~수천 개의 나노 크기의 구멍에 들어가게 된다. 이 구멍에는 모터 단백질(motor protein)이 있는데 double-stranded DNA 끝에 결합하여 single-strand DNA를 만들어낸다. 이 single-strand DNA

는 구멍을 통과하면서 전기신호를 발생시키는데 이를 측정하여 염기서열을 판독한다. 이 분석법은 1 Mb 이상의 아주 긴 DNA 조각 (ultra-long read)들이 분석되기도 한다. 장비의 작은 크기로 인하여 휴대용이 가능하며 USB 포트를 전용 소프트웨어가 설치된 컴퓨터에 연결하면 분석이 가능하다는 장점이 있으나, 정확도가 일반적으로 87-98%인것으로 알려져 있다 [6].

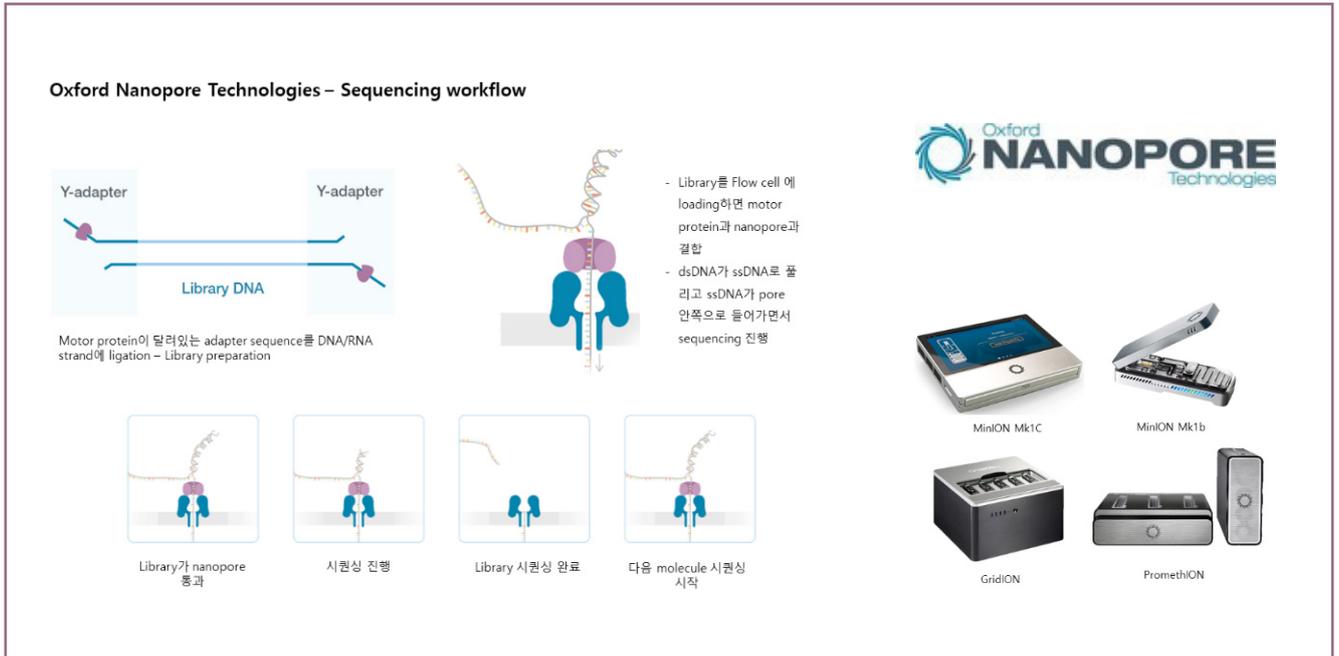


그림2. ONT 장비의 원리 (Oxford Nanopore Technologies사의 허가를 받아 사용)

Long-read sequencing 검사의 활용

새로운 유전체 조립 (de novo assembly): 새로운 유전체 조립은 임의로 조각난 DNA 분자들의 염기서열을 분석하고 이들의 끝과 끝을 맞추어 조각들을 차례대로 맞추면서 원래의 구조를 만들어가는 방법이다. 이들이 중간에 끊기지 않고 함께 연결되는 단위를 컨티그 (contig)라 한다. 일반적으로 한개의 염색체는 한 개의 컨티그를 만드는 것이 이상적이다. 하지만 인간 유전체 안에는 반복염기 부위가 많기 때문에 sanger-based sequencing나 SR-NGS에 의해 유전체를 조립하게 된다면 수 백만개 이상의 컨티그가 발생한다. 반면 새로운 유전체 조립을 이용하면 긴 DNA 조각들을 정렬할 수 있어서 더 적

은 수의 컨티그를 생성하므로 분석 시간이 단축된다. 특히 표준 염기서열이 없는 미생물 등에서는 새로운 유전체 조립이 필요한 경우가 많다 [7].

홀배수체형 위상 (haplotype phasing) 확인: 인간의 경우 두배수체형 (diploidy)의 유전체를 가지고 있기 때문에 변이나 염기서열의 위상을 확인하는 것이 중요할 수 있다. 예를 들어 상염색체 열성 질환과 연관된 유전자에서 유전자 기능에 영향을 주는 변이들은 같은 위상에 있는지 (cis-), 다른 위상에 있는지 (trans-) 확인해야 한다. 또한 HLA 유전자형은 이식 거부 반응 예측, 질병 연관성 연구 등에 중요하는데, 이 유전자형을 결정하기 위해서는 위상을 확인할 수 있

는 염기서열 분석이 중요하다. LRS는 같은 위상에서 한번에 읽는 염기서열이 길기 때문에 유전자형을 더 정확하게 알 수 있다 [8].

구조적 변이 (structural variation) 확인: 구조적 변이는 50개 이상의 염기를 포함하는데, 기존의 SR-NGS 방법은 한 번에 분석 가능한 염기길이에 제한이 있으므로 이러한 변이는 검출하기 어렵다. 하지만 인간의 유전 질환에는 기존의 방법으로 원인이 밝혀지지 않은 구조적 변이들이 많다고 알려져 있다 [9]. 커다란 구조적 변이 (inversion, translocation, duplication, large indel)를 확인하기 위해서는 이 변이보다 더 큰 DNA 단일분자 조각을 한 번에 읽을 수 있어야 한다.

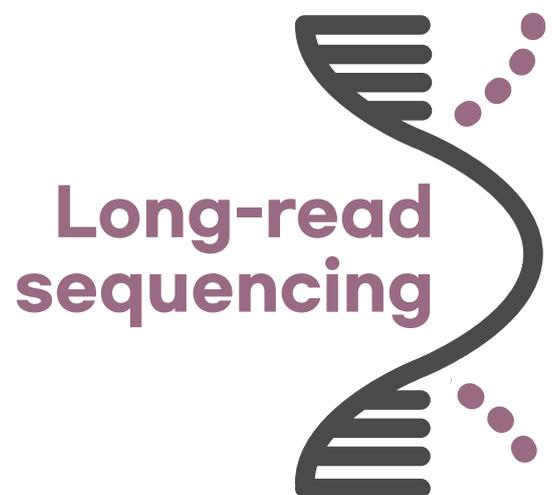
반복서열 확장 (tandem repeat expansion) 확인: 인간 유전체 안에는 많은 반복 염기서열 부위가 있고, 이 부위의 반복 수가 질환과 연관된 경우가 많다. 그런데 반복 수가 크게 증가하게 되면 짧은 길이의 염기서열 분석만으로는 이들의 반복 수를 측정하기 어렵다. 이럴 때 LRS가 도움이 될 수 있다. 예를 들어 뇌 신경 세포의 점진적 퇴화를 일으키는 헌팅턴 질환은 HTT 유전자의 'CAG' 반복 수 증가로 인하여 나타나는데 LRS 방법을 통하여 측정이 가능하다 [10].

유사유전자 (pseudogene)의 구분: 유사유전자는 주로 유전자 복제 (gene duplication)나 역전위 (retrotransposition)로부터 발생한다. 이들은 코딩 유전자의 염기서열과 높은 상동성을 가지고 있으나 일부의 작은 염기서열 차로 인하여 기능을 가지지 못한다. 이러한 유사유전자는 많은 유전 질환의 분자유전 검사를 방해하는 요소로 작용한다. 예를 들어 선천성 부신과다 형성증 (congenital adrenal

hyperplasia)과 관련있는 CYP21A2 유전자와 CYP21AP 유사유전자는 매우 유사한 상동성을 가지고 있다. 본 질환의 유전적 원인을 확인하기 위하여 CYP21A1P가 아닌 CYP21A2에 있는 변이를 확인해야 하는데 일반적인 SR-NGS 방법으로는 분석되는 짧은 리드 (short read)가 두 유전자 중 어디에서 유래되었는지 알기 어렵다. 반면 LRS 분석은 유전자의 측부영역 (flanking region)을 포함하는 긴 리드 (long read)로 인하여 두 유전자 간의 구분이 수월할 수 있다 [11].

Long-read sequencing 검사의 전망

LRS 검사는 기존 SR-NGS 검사에 비해 높은 비용, 낮은 개별 염기서열의 정확도 및 낮은 처리율로 인하여 연구용으로 많이 사용되고 있다가 최근에 이러한 문제점이 점차 개선되면서 임상 진단에 활용이 늘고 있다. 또한 지금까지 DNA 연구 분석 위주로 기술했지만 RNA 연구 분석에도 도움이 될 수 있다 [12]. LRS를 이용하면 조직마다 다양하게 발현되는 full-length RNA isoform을 분석할 수 있고, 증폭 과정이 없기 때문에 생물학적으로 유의미한 발현 데이터를 만들 수 있다.



하지만 당장 SR-NGS 검사가 LRS 검사로 전환되기에 어려운 점도 있다. 기존 LRS 검사의 문제점인 높은 비용, 낮은 정확도 및 낮은 처리율이 개선되었다고 하지만 일반 검사로 하기에는 아직 부족하다. 그리고 기존의 생물정보학 (bioinformatics)은 SR-NGS에 맞추어져 있고, LRS를 위한 분석에는 더 많은 개선이 필요하다. 또한 실제 LRS 검사를 진행해본 경험상 실험 과정에서 SR-NGS 보다 까다로운 부분이 있었다. LRS 검사의 핵심은 긴 리드들을 분석하는 것인데 시퀀싱 장비에 들어가기 전 DNA를 준비하는 과정에서 이 긴 리드들이 절편화 (fragmentation)되지 않고 길게 유지하는데 특별한 주의가 필요했다. 또한 준비된 DNA를 시퀀싱 장비에 로딩하기 전 리드들의 길이 측정을 통한 질관리 (quality control)가 중요한데 긴 리드들의 정확한 측정이 쉽지 않았다.

이러한 제한점들이 개선된다면 향후 유전체 분석은 하나의 참조 유전체 (reference genome)의 염기서열과 다른 변이들을 확인하는 과정이 아니라 개인의 유전체를 새로운 유전체 조립을 통하여 구성하고 완전한 일배체형의 염기서열을 분석할 수 있을 것이다.

Long-read sequencing

[참고문헌]

1. Anderson, M.W. and I. Schrijver, Next generation DNA sequencing and the future of genomic medicine. *Genes (Basel)*, 2010. 1(1): p. 38-69.
2. Mantere, T., S. Kersten, and A. Hoischen, Long-Read Sequencing Emerging in Medical Genetics. *Front Genet*, 2019. 10: p. 426.
3. Rhoads, A. and K.F. Au, PacBio Sequencing and Its Applications. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015. 13(5): p. 278-89.
4. Tang, L., Circular consensus sequencing with long reads. *Nat Methods*, 2019. 16(10): p. 958.
5. Bowden, R., et al., Sequencing of human genomes with nanopore technology. *Nat Commun*, 2019. 10(1): p. 1869.
6. Logsdon, G.A., M.R. Vollger, and E.E. Eichler, Long-read human genome sequencing and its applications. *Nat Rev Genet*, 2020. 21(10): p. 597-614.
7. Moss, E.L., D.G. Maghini, and A.S. Bhatt, Complete, closed bacterial genomes from microbiomes using nanopore sequencing. *Nat Biotechnol*, 2020. 38(6): p. 701-707.
8. Matern, B.M., et al., Long-Read Nanopore Sequencing Validated for Human Leukocyte Antigen Class I Typing in Routine Diagnostics. *J Mol Diagn*, 2020. 22(7): p. 912-919.
9. Merker, J.D., et al., Long-read genome sequencing identifies causal structural variation in a Mendelian disease. *Genet Med*, 2018. 20(1): p. 159-163.
10. Höjjer, I., et al., Detailed analysis of HTT repeat elements in human blood using targeted amplification-free long-read sequencing. *Hum Mutat*, 2018. 39(9): p. 1262-1272.
11. Stephens, Z., et al., PB-Motif-A Method for Identifying Gene/Pseudogene Rearrangements With Long Reads: An Application to CYP21A2 Genotyping. *Front Genet*, 2021. 12: p. 716586.
12. Kovaka, S., et al., Transcriptome assembly from long-read RNA-seq alignments with StringTie2. *Genome Biol*, 2019. 20(1): p. 278.

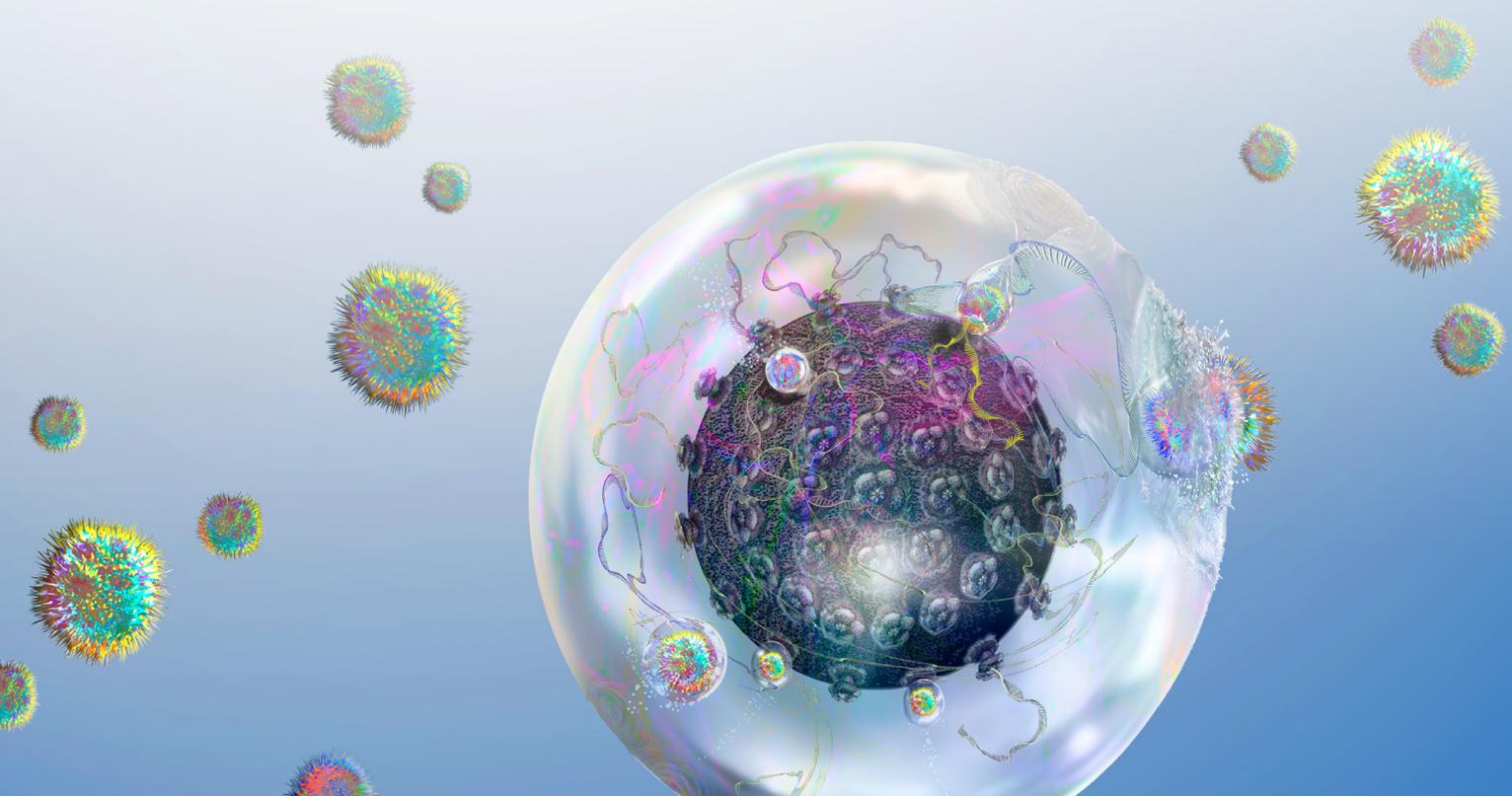
신의료기술 취득 : 림프구 종양의 Clonality 확인 및 MRD monitoring을 위한 LymphoTrack assay

GC녹십자지놈

LymphoTrack은 차세대염기서열분석(NGS) 기반 clonal antigen receptor gene rearrangement assay로, 2020년 8월에 신의료기술을 취득하였다.

<신의료기술의 안정성 유효성 평가 결과 고시>

- 801호, IGH 유전자 재배열 검사 [염기서열검사]
- 802호, IGH / IGK 유전자 재배열 검사 [염기서열검사]
- 803호, T세포 수용체 베타 / T세포 수용체 감마 유전자 재배열 검사 [염기서열검사]



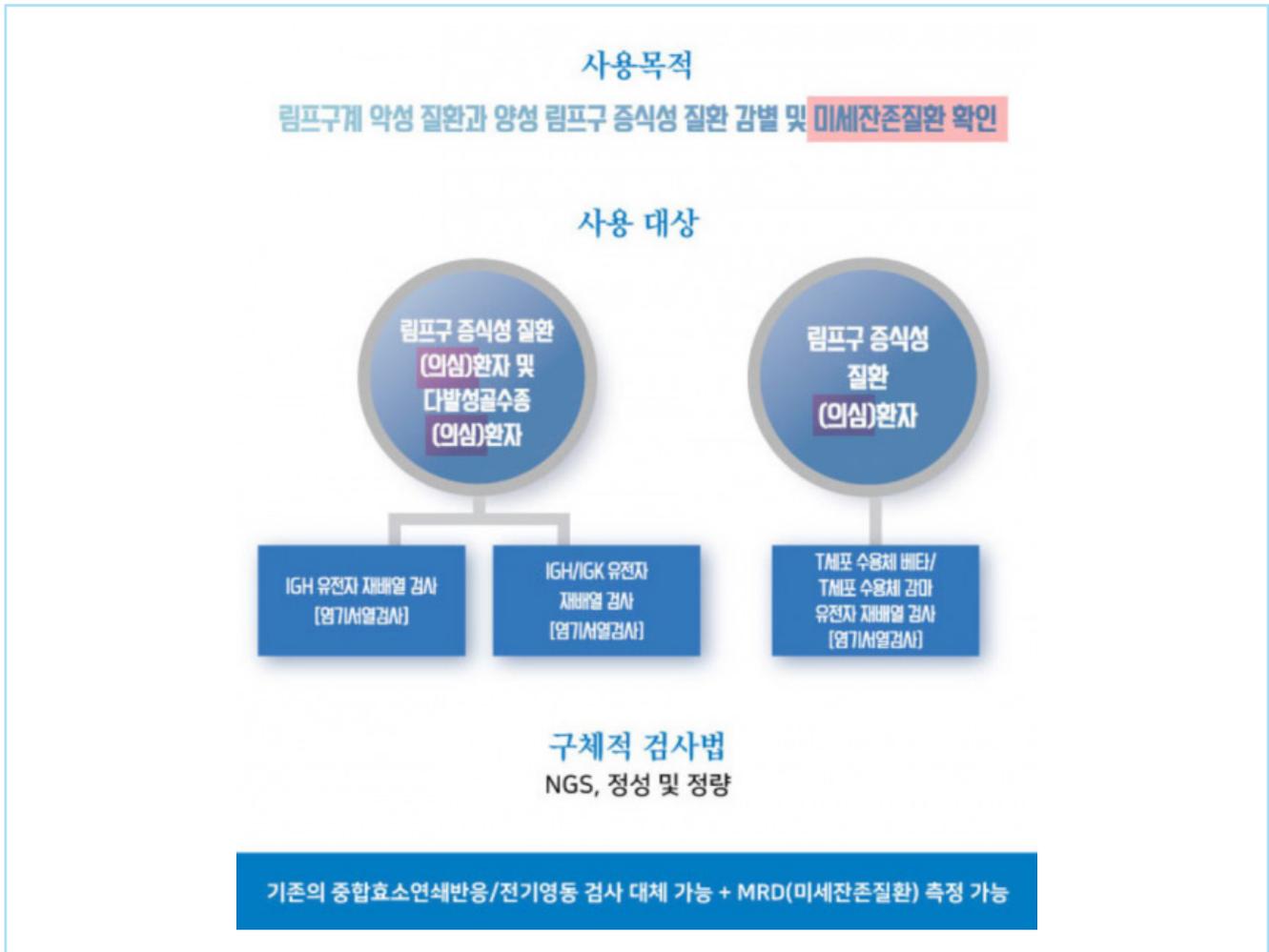


그림 1. NGS 기반 림프구 수용체 유전자 재배열 검사의 신의료기술 허가 현황

다른 체세포와 달리, 림프구는 성숙 과정 중 antigen receptor 유전자(IGH, IGK, TRB, TRG)의 genomic DNA가 재배열 단계를 거치면서, 림프구마다 고유한 재배열 DNA를 갖게 된다. 혈액암은 개별적인 림프구가 암세포로 형질 전환되어 혈액 내에서 증식하는 질환이므로, 림프구계 종양 세포들은 특이적인 재배열 DNA를 공유하게 된다. 이러한 재배열 DNA에 대한 검사는 PCR 후 전기영동을 이용한 절편분석법으로 시행됐으나, 최근에는 NGS 기반의 검사가 개발되었고, 2019년 3월, KSGD News Forum 5 에서 NGS 기반의 검사법인 LymphoTrack 검사가 소개된 바 있다. NGS 기반의

검사는 PCR 산물의 절편 길이뿐 아니라 염기서열을 추가로 확인한다는 점으로 인해 PCR 기반의 검사에 비해 높은 민감도와 특이도 갖고, Ultra deep sequencing을 통해 0.01~0.001%까지의 민감도를 확보할 수 있다. 이러한 결과를 바탕으로 NGS 기반의 림프구 수용체 유전자 재배열 검사가 위와 같이 신의료기술허가를 획득하였다. 본 호에서는 해당 기술을 이용하여 림프구 증식성 종양의 MRD 검사가 실제 이루어지는 방식 및 2019년 이후 개선된 LymphoTrack 검사의 내용을 간략히 소개하고자 한다.

1) 스크린 검사.

림프구 증식성 질환 환자의 골수 또는 말초 혈액을 채취 후 림프구 수용체 DNA 재배열 양상을 통해 monoclonality를 확인하는 검사이다. 검체 내 전체 림프구의 재배열 DNA를 염기서열분석하여, 고유한 재배열 DNA 염기서열 별로 차지하는 비율(proportion)을 기준으로 순위(ranking)를 매긴다. 그림 2의 기준을 만족하는 고유한 재배열 DNA를 monoclonal sequence로 판단하고, MRD(Minimal Residual Disease) 모니터링 검사의 추적 대상으로 사용한다. 향후 MRD 모니터링 검사가 시행되기 위해서는 반드시 “치료 전 검체”를 활용한 스크린 검사를 통해 추적 대상 클론의 확인이 선행되어야 한다.

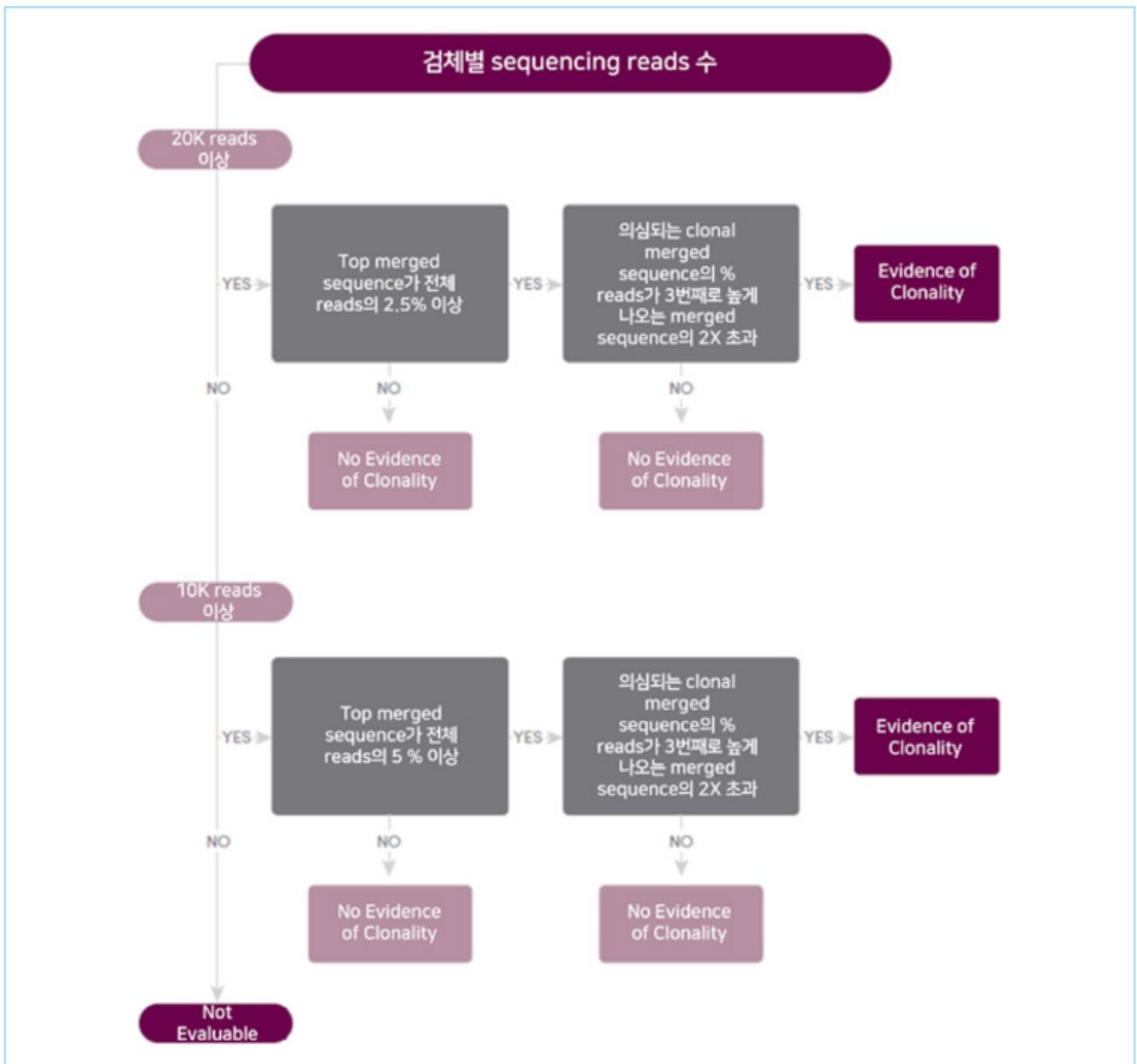


그림2. LymphoTrack 스크린 검사, monoclonality 판독 기준 (제조사 자료)

2) 미세잔존질환(MRD, Minimal Residual Disease) 모니터링 검사.

MRD 검사는 스크린 검사에서 확인된 clonal read가 모니터링 검체에서 발견되는지를 확인하는 것을 목표로 한다. 모니터링 검체에서 clonal read가 확인될 경우 clonal read count와 clonal read frequency(%), cell equivalent, clonal cell frequency(%) 형식의 결과로 보고한다. 추적 중인 clonal read가 MRD 검사에서 발견되지 않는다면, “Not detected”로 보고한다.

식약처는 미세잔존질환(MRD) 양성인 전구 B세포 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 환자에게 블리나투모맵(블린사이토주, 암젠) 처방을 허가하였다. LymphoTrack은 MiSeqDx 장비와 250ng 이상 DNA 검체 조건에서 10^{-4} 민감도(0.01%) 수준의 검사가 가능하다.

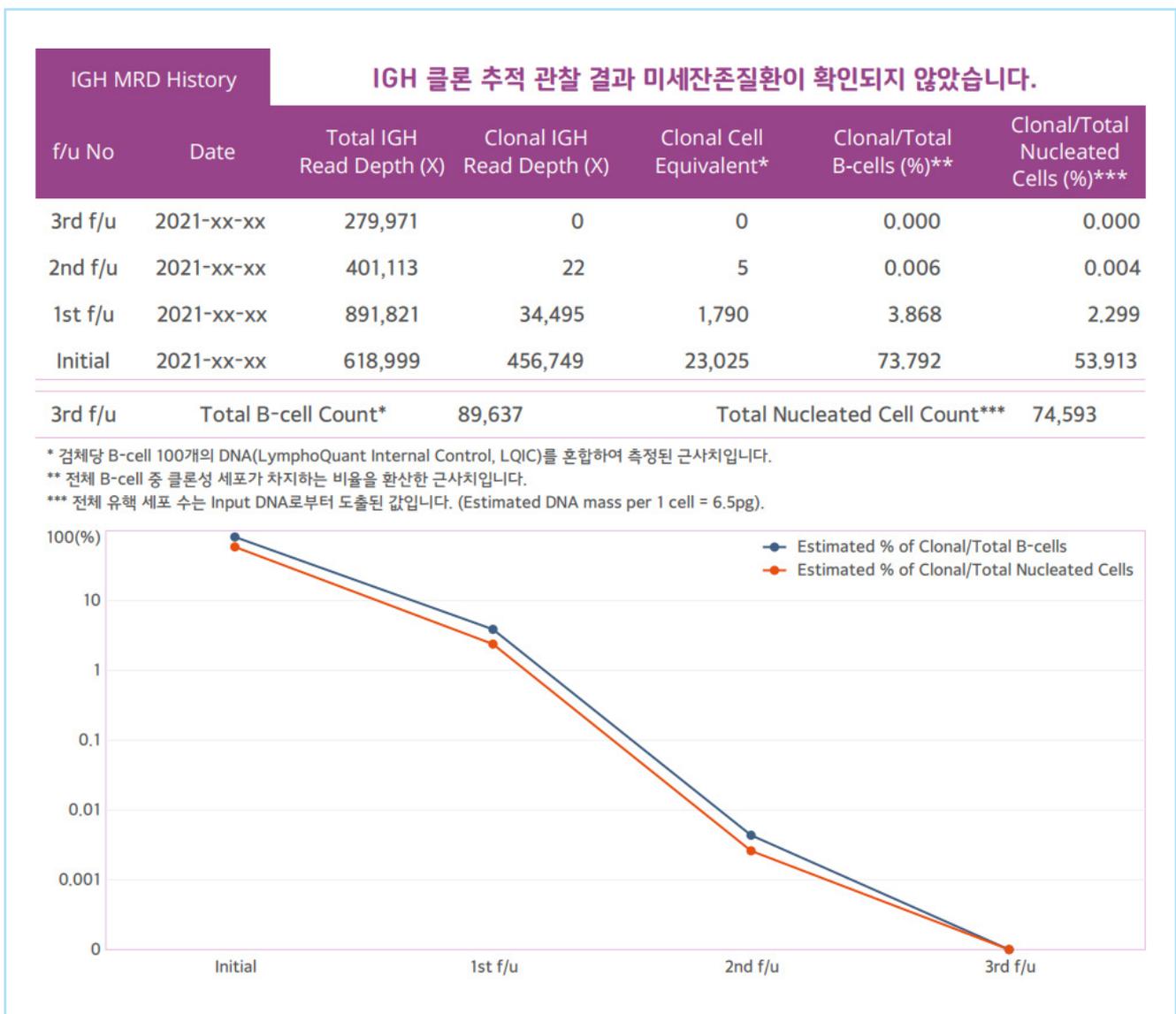


그림3. GC녹십자지놈 MRD 검사 레포트 예시

3) LymphoQuant internal control(LQIC) 활용한 cell equivalent 계산

LymphoTrack을 활용한 MRD 검사는 전체 림프구 집단에서 유래한 재배열 DNA 중 추적 대상 림프구의 재배열 DNA 비율(proportion, %)로 표기한다. 해당 비율은 read depth의 비율을 통해 계산되는데, 항암치료에 따른 림프구감소증(lymphopenia)은 MRD 모니터링 검사 결과의 분모를 많이 감소시킨다. 이러한 림프구감소증의 정도는 LQIC를 통해 간접적으로 측정될 수 있다. LQIC는 모든 검체에 혼입(spike-in)되는 림프구 세포 주로서, 혼입되는 LQIC의 양은 림프구 100개에 상응한다. LQIC 내 재배열 DNA는 검체 내 전체 림프구 수에 따라 비율(proportion, %)이 다르게 나타나는데, LQIC 고유 염기서열의 비율(%) 증가는 검체 내 림프구 감소를 반영한다. 또한, LQIC로 추적 대상의 재배열 DNA의 비율(%)을 cell equivalent로 표기할 수 있다. Cell equivalent는 LQIC와 특정 재배열 DNA의 비(ratio)를 통해 계산되며, LQIC 재배열 DNA 비율(proportion)이 언제나 세포 수 100개를 반영한다는 가정이 적용된다.

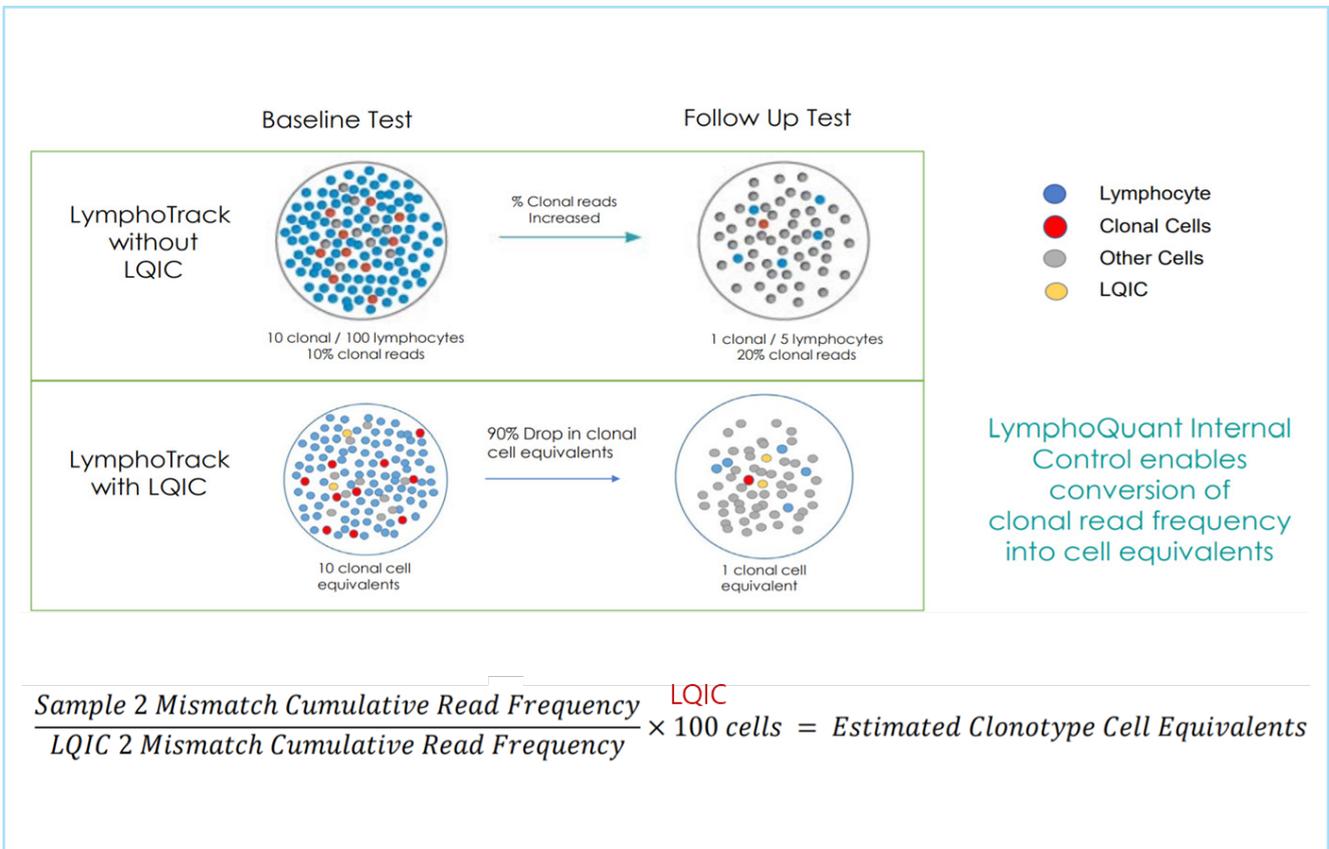


그림4. LQIC를 사용한 Cell equivalent 계산

4) 유핵세포(nucleated cell) 기준 clonal cell frequency 보고.

림프구 유래 재배열 DNA의 비율(proportion)로 보고되는 LymphoTrack 결과는 림프구감소증 등 검체 내 전체 림프구 수량에 영향을 받는다는 문제점을 안고 있다. 이에 LymphoTrack에서는 아래와 같은 수식으로 전체 유핵세포를 분모로 한 clonal cell frequency를 계산하여 제공한다.

[수식 표현]

% of clonal lymphocyte among nucleated cell = monoclonal read cell equivalent / estimated nucleated cell equivalent

유핵세포 한 개에서 추출한 DNA양은 대략 6.5pg으로 알려져 있다. ii LympoTrack 활용한 MRD 검사 시에 DNA 검체량(ng)은 비례식을 통해 nucleated cell equivalent로 변환할 수 있다. 일반적인 검체량 250ng은 약 38,462 cell equivalent로 변환되며, 10^{-4} 민감도(0.01%)를 충족하기 위한 유핵세포 수량으로서 적합하다.

[결론] 높은 민감도와 임상적 유용성의 LympoTrack MRD Assay가 전구 B-ALL 환자의 완전 관해 후 MRD 존재 여부를 판단하는 검사로서 기여하고, ALL뿐만 아니라 CLL, MM, Lymphoma 등 림프구 증식성 질환으로 적응증을 넓혀 새로운 진단과 모니터링 방법을 제공할 수 있기를 기대한다.

[참고문헌]

i 신의료기술평가 결과 자료,

ii Fabianova, B., Kropacova, K. & Misurova, E. DNA content and size of cell nuclei in the regenerating rat liver. Bull Exp Biol Med 83, 426-428 (1977). <https://doi.org/10.1007/BF00799384>

LympoTrack 제조사의 Instrument For User 자료에 근거하여 작성되었습니다.

1. IFU_IVS_LympoTrackDx_IGHV_Leader_280351 (June 2020)
2. IFU_IVS_LympotrackDx_IGH_FR1_FR2_FR3_280389 (June 2020)
3. IFU_IVS_LympotrackDx_TRG_280346 (June 2020)
4. Study Guideline of LympoTrack MRD solution (March 2021)

Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update & SF v3.0 list

김영은

한양대학교병원 진단검사의학과

2013년 American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)에서는 exome 혹은 genome sequencing (ES/GS)에서 발견된 actionable gene의 known pathogenic (KP) 또는 expected pathogenic (EP) variant를 보고하도록 권고하는 지침을 발표했습니다. 또한 목적인 질환이나 유전자 외에 이렇게 우연히 발견된 변이들을 “Secondary finding (SF)”으로 정의하고, 최소한의 유전자 목록을 제시하였습니다. 2017년에 해당 목록을 업데이트 하면서 4개 유전자가 추가되고 1개 유전자가 삭제되었습니다. 이후 SF Working Group (SFWG)는 실제 임상에서 SF 정보가 받아들여지고 이용되는 방식과 인종 별 빈도에 대한 연구를 검토하였으며 이를 바탕으로 다음과 같은 여러가지 측면을 고려하여 새로운 권고안을 발표했습니다.

1) SF 결과 제공에 대한 동의

이전 권고안은 SF를 보고하는 것을 원칙으로 하였으나, 현 권고안부터는 동의서를 받을 때 SF 정보를 받지 않을 수 있는 선택지를 줄 것을 권고합니다. 동의는 자율성과 결과에 따른 이득, 무해성의 원칙에 입각하여 결정되어야 합니다. 동시에 미성년자에게 검사를 시행할 경우 성인기에 발병할 수 있는 질환의 위험을 알리는 것이 우선적으로 중요한 사안임을 고려해야 하며, SF를 확인하는 것은 부모들이 자녀가 가진 치명적 유전적 위험요소를 알 수 있는 유일한 기회일 수도 있습니다.

또한 환자에게 SF 결과의 범위와 적응증을 설명해야 하며 필요에 따라 동의서에 유전정보에 근거한 차별에 관한 법률 적용에 대한 내용을 포함할 수 있습니다. 이 권고안에서 제시하는 SF 목록은 최소한이며 필요시 추가할 수 있습니다. 이 경우 동의서에 보고할 유전자를 모두 포함해야 합니다.

가족력이 없는 환자에서 pathogenic (P) 혹은 likely pathogenic variant (LP)가 발견될 경우 침투도가 떨어질 가능성이 있으며, 추후 의학적 처치를 권고할 때 실제 임상양상을 고려해야 합니다. 또한 체세포의 모자이시즘이 발견될 가능성 또한 고려해야 하는데, 특히 나이든 사람에서 발견되는 clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP)이나 이전에 암에 걸려 치료를 받은 경우가 해당합니다. 필요시 해당 내용 또한 동의서에 포함할 수 있습니다.

> Policy recommendations

- 권고안의 SF 목록은 actionable한 유전자의 최소 목록입니다.
- 환자가 원한다면 동의서를 받을 때 SF 정보를 제공

받지 않을 선택지를 제공해야 합니다.

- 기형 등으로 시행하는 산전 ES/GS에서도 SF를 받지 않을 선택지를 제공해야 합니다.
- 동의를 받을 때 SF 목록에 어떤 유전자-질환이 있는지 설명해야 합니다.
- SF에서 의미있는 소견이 발견된 경우 추가적인 의학적 처치에 대한 권고를 해야합니다.
- SF에 해당하는 체세포 모자이시즘을 보고할 경우는 동의서에 명시되어야 합니다.
- 검사 전후 유전상담은 SF 결과를 받는 모든 사람에게 제공되어야 하며, 가능한 결과, 검사의 한계, 결과에 따른 의학적 영향에 대한 내용이 포함되어야 합니다.

2) ES/GS이외의 검사에서 SF 보고 여부

이전 권고안에서 ES/GS를 시행할 경우 SF의 최소 목록에 대한 변이를 보고할 것을 권고했습니다. 또한 유전자 패널이나 virtual panel인 경우 또한 마찬가지로 권고했으나, 다음과 같은 논의점들이 대두되었습니다.

우선 일반적으로 시행되는 유전자 패널 검사 시행시 ES/GS 시행 시에 비해 문서화된 동의서가 없을 가능성이 있으며, 유전 전문가가 아니라면 유전자 검사 동의서에 필요한 내용이 누락될 가능성이 있습니다. 따라서 SF에 대해 수진자에게 적절한 동의를 획득하지 못하거나 추가 동의가 필요한 상황이 발생할 수 있습니다. 둘째로, 일반적인 유전자 패널 검사 시에도 SF를 보고하는 것은 검사실의 업무 부담을 증가시킬 수 있습니다. 유전자 패널 검사 보고를 위해 exome capture kit를 썼더라도 SF 정보를 확인하기 위해서는 훈련된 전문가에 의한 추가적인 분석과 임상적인 검토가 필요하기 때문입니다. 마지막으로 유전자 패널이 SF 최소 목록을 모두 포함하지 않

는 경우 SF에 대한 정확한 결과를 도출하지 못할 수 있고, 수진자에게는 전체 SF 유전자를 검사했다는 오해를 불러올 수 있습니다.

> Policy recommendations

- SF에 대한 권고안은 의료진이 임상적인 목적으로 ES/GS를 처방할 경우 적용합니다.
- Non genome-wide test (gene panel, virtual panel 등)에서는 SF를 보고하지 않아도 됩니다. 하지만 만약 이런 검사에서 SF를 보고한다면 ES와 동일하게 필요한 내용을 담은 동의를 받아야 하며, 최소한의 SF 목록을 모두 포함해야 합니다.
- 현 시점에서 Mitochondrial DNA sequencing에서 발견된 소견은 SF로 고려하지 않습니다.
- SF를 보고하는 것은 임상적 목적으로 검사를 시행할 때이며, 연구 목적으로 시행한 경우는 해당 연구진과 IRB의 논의에 따라 결정해야 합니다.

3) 변이의 분석 성능(analytical validity)에 대한 고려
 현재 시행되는 ES/GS로 확인이 어려운 종류의 변이가 발견되는 유전자를 SF 목록에 넣을 것인지에 대해 논의되었습니다. 이러한 변이는 actionable gene이라 하더라도 ES/GS에서 검출되지 않아 민감도가 떨어질 수 있고, 추가적인 검사로 확인하기도 어려울 수 있습니다. 분석 성능을 고려할 때 SF 목록에 포함되기 어려운 경우는 다음과 같습니다.

- a. 하나 이상의 pseudogene이 있는 유전자들과 recombination이나 gene-conversion event를 유발하는 homologous sequence가 있는 유전자들은 ES/GS에서 검출이 어렵습니다. (예.CYP21A2)
- b. pharmacogenetic (PGx) phenotype에 연관된 유전자/변이들은 특정 약물 치료에 임상적 유용성

이 있지만 1) 많은 경우 변이가 intronic region에 있어서 현재의 standard reagent로 capture하지 못하고 반복서열인 경우 ES에서 검출이 어려우며, 2) 일부 변이와 유전자는 약물역동학에 미치는 영향이 명확하지 않고, 3) PGx 유전형은 하나의 유전자에서도 여러 부위를 확인해야 하므로 분석과 해석이 복잡합니다.

c. 유전자 내 exon-level copy number variant (deletion/duplication)이 흔히 질환의 원인이 되는 유전자들은 ES로 검출이 어렵습니다 (예.MSH2, EPCAM)

> Policy recommendations

- SF 목록은 일반적인 ES/GS에서 확인 가능한 임상적으로 의미있는 주요 유전자만을 포함해야 하며 발견된 변이들은 검사실에서 다른 방법으로 확인이 가능해야 합니다.
- ES의 기술적 한계 때문에 배제된 일부 유전자와 변이가 GS에서는 검출가능할 수 있지만 해당 권고안에서는 ES/GS에 적용되는 SF 목록에 차이를 두는 것은 권고하지 않는다.

4) ACMG/AMP 가이드라인 업데이트에 맞춰 변이 분류 수정

이전 권고안에는 “이전에 보고되었거나(known pathogenic, KP), 보고된 적은 없지만 질환을 일으킬 것으로 예상되는 변이(expected pathogenic, EP)”라고 칭했으나, 최근 ACMG/AMP 가이드라인에 맞추어 용어를 변경 적용하였습니다. 이를 위해 Likely pathogenic (LP)가 EP를 반영할 수 있는지 변이를 재분석(reanalysis)한 문헌들을 고찰하였고, LP의 정의인 90% 이상 pathogenic 할 것으로 생각되는 변이를 만족한다는 것을 확인하였습니

다. 또한 SF를 보고하는 목적이 의학적 처치가 가능한 actionable variant의 존재에 주의를 기울이게 하기 위함이었는데, LP 또한 동일한 효과를 나타낼 수 있음을 확인하였습니다. 실제로 actionable LP를 보고하지 않는 경우가 나중에 하향조정될 가능성이 있는 LP를 보고하지 않는 경우보다 더 위험하기 때문입니다.

또한 SF 목록 중 novel variant가 발견된 경우 Loss-of-function variant만 보고하는 안과 같은 더 보수적인 방안도 고려하였으나, 최근 ACMG/AMP 가이드라인이 novel missense variant를 LP로 판정하는 데 까다로운 기준을 적용하고 있고, LP가 VUS로 하향조정되는 경우가 적으므로 SF 목록에 해당하는 모든 LP와 P를 보고하는 것을 권고하기로 결정하였습니다. LP 이상으로 분류된 변이라면

actionable할 가능성이 높고, 추후 일부 LP들이 하향조정되더라도 이 변이에 관한 근거들이 누적될 것이기 때문입니다. 그러나 현재로서는 변이 재분류의 빈도나 정도에 대한 권고안이 부족한 현실이며, 해당안이 재분류의 기준을 개발하는데 도움이 되기를 바랍니다.

> Policy recommendations

- ACMG v.3.0 목록에서 특별히 지정하지 않는 한, ACMG 가이드라인에 따라 P/LP로 분류되는 모든 변이들은 보고되어야 합니다. KP와 EP용어는 더 이상 사용하지 않습니다.
- VUS, LB, B로 분류되는 변이는 SF에서는 보고하지 않습니다.
- 이 권고안과 v.3.0 목록 적용 전에 시행된 검사들은 수정하지 않아도 됩니다.

actionable gene

known pathogenic

Recommendations

expected pathogenic variant

Secondary finding



5) SF로 보고하는 유전자와 변이의 범위

특정 변이 유형: 어떤 유전자들은 특정한 변이에 국한하여 의학적으로 처치가가능한(actionable) 양상을 보이기도 합니다. 하지만 해당 권고안에서는 전체 유전자에서 발견된 모든 P/LP를 보고하는 것을 원칙으로 합니다.

양성예측율과 침투도: 기존 권고안은 침투도의 기준을 정하지 않고 “높은 침투도를 보이는 질환군”으로 정의했습니다. SF는 임상적으로 위험성이 높은 유전자의 P/LP 변이를 선택적으로 보고함으로써 양성예측율이 높은 변이를 확인하는 것이 목적입니다. 따라서 분석적 측면에서 양성예측율을 떨어뜨리는 pseudogene 의 존재나 임상적 측면에서 양성예측율에 영향을 주는 낮은 침투도를 보이는 유전자를 포함하는 것은 권고하지 않습니다. 침투도는 나이, 표현형, 성별, 유전자, 환경 등에 따라 달라질 수 있으며, 동일한 표현형을 나타내는 유전자들 사이에서도 다양합니다. 또한 germline cancer risk gene 의 침투도는 질병에 이환된 가족들을 적극적으로 확인하기 때문에 다소 과장되어 있습니다. 여러 유전자에서 시간이 지나 데이터가 쌓이고 다양한 인구집단의 결과를 포함해 고려할수록 침투도는 떨어지는 경우가 많습니다. 그러므로 가능하다면, 이환 유무에 상관없이 염기서열 분석을 시행한 큰 규모의 코호트에서 예측된 lifetime penetrance를 이용할 것이 권고됩니다.

> policy recommendation

- 불확실하거나 낮은 침투도를 보이는 유전자-질환을 SF에 포함하지 않을 것을 권고합니다.
- 유전자와 연관된 표현형을 나타낼 가능성이 높은 유전자-질환을 우선으로 고려해야 합니다.
- surveillance/intervention 권고에 따르는 부담과

시행 가능성을 고려하여 유전자-질환을 선택하는 안을 고려해야 합니다.

- 침투도에 대한 정보는 이상적으로 다양한 인구집단을 포함한 데이터베이스에서 얻어야 합니다.

6) 연간 SF 목록 갱신 계획

SFWG는 매년 SF 목록에 대해 Major/minor revision을 시행할 예정입니다. 주요한 변화가 있거나 유전자-질환의 유형 및 가짓수가 변경될 경우는 Major revision이며, 이는 version의 숫자로 표시됩니다(예. v3.0, v4.0 등). 한 두개 유전자나 변이가 추가 혹은 삭제되는 경우는 Minor revision으로 “.”뒤의 숫자로 표시됩니다(예. v3.1, v3.2 등). 검사할 당시의 기준을 적용하여 보고서를 작성하면 되고, 새로운 버전이 나오더라도 이전 보고서를 수정할 필요는 없습니다.

이러한 논의를 바탕으로 SF list v3.0을 발표되었고 추가된 유전자의 목록은 아래와 같습니다.

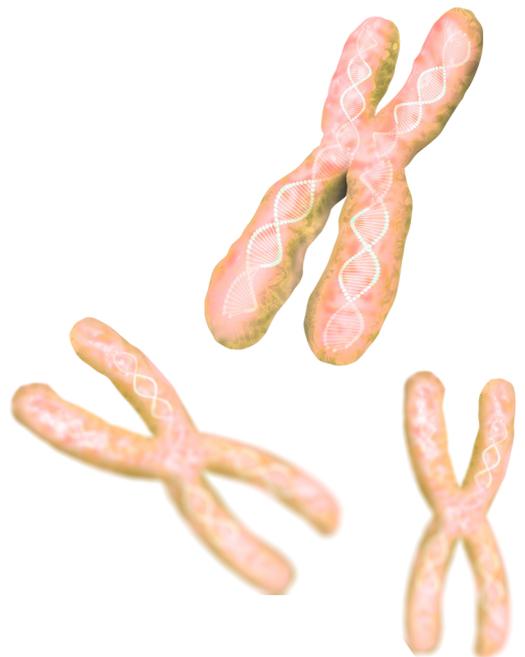


Table 2. New gene–phenotype pairs for secondary findings (SF) list.

Gene–phenotype	Key considerations
Genes related to cancer phenotypes	
<i>MAX</i> /hereditary paraganglioma/pheochromocytoma	Penetrance met threshold to include with other PGL/PCC genes
<i>PALB2</i> /hereditary breast cancer	Risk of breast cancer risk meets penetrance threshold
<i>TMEM127</i> /hereditary paraganglioma/pheochromocytoma	Penetrance met threshold to include with other PGL/PCC genes
Genes related to cardiovascular phenotypes	
<i>CASQ2</i> /catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT)	Risk of sudden death with preventive interventions available
<i>FLNC</i> /cardiomyopathy	Risk of sudden death with preventive interventions available
<i>TRDN</i> /catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) & long QT syndrome	Risk of sudden death with preventive interventions available
<i>TTN</i> /cardiomyopathy	Risk of sudden death with preventive interventions available
Genes related to inborn errors of metabolism phenotypes	
<i>BTBD</i> /biotinidase deficiency	Features can be nonspecific; highly effective treatment in children and adults
<i>GAA</i> /Pompe disease	Availability of effective enzyme replacement therapy in infantile and later-onset cases
Genes related to miscellaneous phenotypes	
<i>ACVRL1</i> /hereditary hemorrhagic telangiectasia	Potential morbidity meets penetrance threshold and has efficacious intervention
<i>ENG</i> /hereditary hemorrhagic telangiectasia	Potential morbidity meets penetrance threshold and has efficacious intervention
<i>HFE</i> /hereditary hemochromatosis (<i>HFE</i> p.C282Y homozygotes only)	Potential morbidity meets penetrance threshold and has efficacious intervention
<i>HNF1A</i> /maturity-onset diabetes of the young (MODY3)	Accounts for 30–50% of known MODY cases likely to respond to high dose sulfonylureas; early treatment may prevent complications
<i>RPE65</i> / <i>RPE65</i> -related retinopathy	Availability of gene therapy treatment that may be more efficacious earlier in disease progression
<i>PGL/PCC</i> paraganglioma/pheochromocytoma.	

Table 1. New gene–phenotype pairs for secondary findings list

[참고문헌]

- [1] Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2021 update: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021 May 20. doi: 10.1038/s41436-021-01171-4.
- [2] ACMG SF v3.0 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021 May 20. doi: 10.1038/s41436-021-01172-3.

🔍 최신 보험정보

제 목	세부인정사항	고 시
<p>헬리코박터파이로리균 클라리스로마이신 내성 돌연변이검사[중합효소연쇄반응법, 염기서열분석]의 급여기준</p>	<p>1. 헬리코박터파이로리균 클라리스로마이신 내성 돌연변이검사[중합효소연쇄반응법, 염기서열분석]는 다음의 경우에 요양급여를 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 헬리코박터파일로리에 의한(H. pylori 균주 확인) 소화성궤양에 헬리코박터파일로리 박멸요법이 필요한 경우 나. 헬리코박터파일로리에 의한(H. pylori 균주 확인) 저등급 MALT(Mucosa Associated Lymphoid Tissue) 림프종에 헬리코박터파일로리 박멸요법이 필요한 경우 다. 헬리코박터파일로리에 감염된 환자의 조기위암절제술 후 제균요법이 필요한 경우</p> <p>2. 상기 1항의 급여 대상 이외 제균요법이 필요한 다음의 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 헬리코박터파일로리 감염이 확인된 위선종의 내시경절제술 후 나. 헬리코박터파일로리 감염이 확인된 위암 가족력[부모, 형제, 자매 (first degree)의 위암까지] 다. 헬리코박터파일로리 감염이 확인된 위축성 위염 라. 헬리코박터파일로리 감염이 확인된 기타 진료상 제균요법이 필요하여 환자가 투여에 동의한 경우</p> <p>3. 산정방법 다음 검사 항목을 동시 실시한 경우에는 1가지 검사만 1회 인정함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 누591다 핵산증폭-약제내성그룹1-Helicobacter pylori 클라리스로마이신 내성 돌연변이[중합효소연쇄반응법] 나. 누589마 Helicobacter pylori 검사-헬리코박터파이로리균 클라리스로마이신 약제내성유발 돌연변이[염기서열분석]</p> <p>※ ‘누589마 Helicobacter pylori 검사-헬리코박터파이로리균 클라리스로마이신 약제내성유발 돌연변이[염기서열분석]’은 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함.</p>	<p>보건복지부 고시 제2021-177호 (2021년 7월 1일부터 시행)</p>

제 목	세부인정사항	고 시
HLA-B5801 유전자형 검사의 급여기준	<p>누841다 조직형검사-단일형-핵산증폭-(03)HLA-B5801, 누841라 조직형검사-단일형-염기서열분석-(03)HLA-B5801은 알로푸리놀 약제 투여가 필요한 환자에게 다음과 같이 요양급여함.</p> <p style="text-align: center;">- 다음 -</p> <p>1. 인정대상 가. 만성 신질환 환자로 통풍 진단 후, 고노산혈증의 치료가 필요한 경우(uric acid 검사상 9mg/dL이상): 누841다 조직형검사-단일형-핵산증폭-(03)HLA-B5801 또는 누841라 조직형검사-단일형-염기서열분석-(03)HLA-B5801 인정</p> <p>나. 상기 가.에 해당되지 아니한 경우: 누841다 조직형검사-단일형-핵산증폭-(03)HLA-B5801 인정</p> <p>2. 인정횟수 알로푸리놀 최초 투여 전 1회</p>	<p>보건복지부 고시 제2021-206호 (2021년 8월 1일부터 시행)</p>
SARS-CoV-2 [실시간역전사중합 효소연쇄반응법] 검사의 급여기준	<p>2) 코로나19 관련 임상증상이 없이 선별목적으로 실시하는 경우 1회 인정 (1) 응급실* 내원환자로서, 중증응급환자** 또는 6시간 이상 지연할 수 없는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자** 에게 선별목적으로 실시</p> <p>*「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관의 응급실 **「응급의료에 관한 법률 시행규칙」 제18조의3(응급환자의 중증도 분류)에 따른 「한국 응급환자 중증도 분류기준」고시 참고</p> <p>(2) 상급종합병원, 종합병원, 병원, 요양병원, 정신의료기관(상급종합병원, 종합병원은 제외), 재활의료기관으로 입원하는 환자 (3) 사회복지시설 중 「노인복지법」 제31조제2호에 따른 노인의료복지시설 및 「장애인복지법」 제58조제1항제1호에 따른 장애인 거주시설에 입소하는 입소자 (4) 「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관에 내원하여 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자</p> <p>나. 검사방법 단독검사와 취합검사로 구분하며 아래의 급여대상별 적용가능검사에 따라 선택하여 실시함</p>	<p>보건복지부 고시 제2021-217호 (2021년 8월 13일부터 시행) (감염병의 대유행 상황 종료에 따라 별도 안내시까지 한시적으로 적용)</p>

제 목	세부인정사항	고 시
<p>SARS-CoV-2 [실시간역전사중합 효소연쇄반응법] 검사의 급여기준</p>	<p style="text-align: center;">-아 래 - 표1¹⁾(p25) 참조</p> <p>다. 수가산정방법 검사방법 및 급여대상에 따라 아래와 같이 수가를 적용하며, 상기 가. 급 여대상 2)의 경우 상기도검체로 실시한 경우에 한하여 인정함. 급여대상 가. 2)의 (2), (3)에 해당되는 취합검사와 단독검사의 청구코드는 아래와 같이 구분하여 신종 감염병 관리의 목적으로 한시적으로 기재토록 함.</p> <p style="text-align: center;">-아 래 - 표2²⁾(p25) 참조</p> <p>주. 해당 검사비용의 20%를 본인부담하는 경우의 청구코드로 급여대상 가. 2)의 (2), (3)에 해당하는 경우에 한하여 기재</p> <p>라. 본인부담률 상기 가. 급여대상 2)의 (2), (3)은 입원 환자(입소자) 및 입원(소) 예정자로 입원진료에 준하여 「국민건강보험법」 제44조 및 동법 시행령 [별표2] 제 1호 가목에 따라 해당 검사비용의 본인부담률은 20%로 적용하며, 해당 수가의 세부코드를 '97'로 기재하여 청구함</p> <p>마. 기타</p> <p>1) 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사와의 동시 실시는 불인정함 2) 허가병상이 150병상 미만인 병원은 취합검사가 어려운 경우 단독검사 를 1회 인정하며, 본인부담률은 해당 검사비용의 20%로 함</p> <p>2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은「감염병의 예방 및 관리 에 관한 법률」제16조의2제2항에 따라 실험실 검사능력 평가를 완료한 요양기관으로 하며, 식품의약품안전처장이 긴급사용을 승인한 검사시약 을 사용할 수 있는 기간은 식품의약품안전처장이 별도로 정한 기간까지 로 함</p> <p>3. 상기 가. 급여대상 1)에 해당하는 환자가 코로나19 검사가 필요하다 는 타 요양기관의 소견에 따라 종합병원, 병원 내 선별진료소를 내원하 여 별도 진찰 등 없이 코로나19 검사 시행만을 원하는 경우 해당 검사비 용만 산정함</p> <p>4. 상기 1.의 급여대상 이외에 환자가 원하여 시행하는 경우 등은 요양급 여비용 전액을 본인이 부담토록 함</p>	<p>보건복지부 고시 제2021-217호 (2021년 8월 13일 부터 시행) (감염병의 대유행 상황 종료에 따라 별도 안내시까지 한시적으로 적용)</p>

제 목	세부인정사항	고 시
<p>코로나바이러스 감염증-19 [핵산증폭법]응급용 선별검사의 급여기준</p>	<p>1. 코로나바이러스감염증-19[핵산증폭법]응급용 선별검사는 빠르게 코로나19 음성을 확인하여 신속한 치료방향 등을 결정하기 위해 선별 목적으로 실시하는 검사로 응급 대응 성능 (1시간 내 검사완료)을 고려하여 식품의약품안전처장이 긴급사용을 승인한 응급용 검사 시약을 사용한 검사에 한하여 다음과 같이 요양급여를 인정함</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 급여대상 응급진료가 불가피하여「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관에 내원한 환자로, 코로나19 감염 판별이 필요한 경우</p> <p>1) 응급실* 내원환자로서, 중증응급환자** 또는 6시간 이상 지연할 수 없는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자** *「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관의 응급실 **「응급의료에 관한 법률 시행규칙」 제18조의3(응급환자의 중증도 분류)에 따른 「한국 응급환자 중증도 분류기준」고시 참고</p> <p>2) 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자</p> <p>나. 적용수가 상기도 검체로 실시한 경우에 한하여, 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사 유형에 따라 아래와 같이 수가를 적용하고, 신종 감염병 관리의 목적으로 청구코드는 한시적으로 기재함</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 - 표3³⁾(p25) 참조</p> <p>다. 인정횟수</p> <p>1) 응급실(응급분만) 내원시 1회 급여하며, 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법]응급용 선별검사 결과가 양성***인 경우 SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사 (청구코드 D6584, 세부코드(04))의 추가 실시를 인정함 ***「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」제11조에 따라 관할 보건소를 거쳐 질병관리청에 신고되어야 함</p> <p>2) 단, 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사와 SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사의 동시 실시는 불인정함 라. 상기 가. 이외에 응급실 내원환자에게 동 검사를 실시한 경우「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따른 본인부담률을 50%로 적용함</p> <p>2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사 유형에 따라 아래와 같으며 응급검사인 점을 고려하여 검사위탁은 불가함.</p>	<p>보건복지부 고시 제2021 - 217호 (2021년 8월 13일 부터 시행) (감염병의 대유행 상황 종료에 따라 별도 안내시까지 한시적으로 적용)</p>

제 목	세부인정사항	고 시
<p>코로나바이러스 감염증-19 [핵산증폭법]응급용 선별검사의 급여기준</p>	<p>-아 래-</p> <p>가. 「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」 제16조의2제2항에 따라 실험실 검사능력 평가를 완료한 요양기관</p> <p>1) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 I 2) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 III (COVID-19를 포함한 호흡기 바이러스, 폐렴원인균)</p> <p>나. 「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관으로 진단검사 의학과 전문의가 상근하는 기관</p> <p>1) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 II</p>	<p>보건복지부 고시 제2021 - 217호 (2021년 8월 13일 부터 시행) (감염병의 대유행 상황 종료에 따라 별도 안내시까지 한시적으로 적용)</p>
<p>폐렴사슬알균 검사의 급여기준</p>	<p>1. 누584다(02) 소변 세균항원검사-간이검사 및 누591나(16) 핵산증폭- 정성그룹2의 폐렴사슬알균(<i>Streptococcus pneumoniae</i>) 검사는 다음 과 같은 경우에 요양급여를 인정함.</p> <p>- 다 음 -</p> <p>가. 적용대상 : 폐렴사슬알균으로 인한 지역사회획득폐렴이 의심되는 14 세 이상의 환자</p> <p>나. 인정횟수 : 치료기간 중 1회 인정. 다만, 동일 목적의 검사인 점을 고려 하여 중복 산정은 인정하지 않는 것이 원칙이나, 누584다(02) 소변세균 항원검사-간이검사 결과에 대한 재확인이 필요한 경우, 누591나(16) 핵 산증폭-정성그룹2 검사의 중복 산정을 인정함.</p>	<p>보건복지부 고시 제2021 - 229호 (2021년 9월 1일 부터 시행)</p>
<p>HIV- Line Immunoassay (Immunoblot) 검사의 준용항목</p>	<p>HIV 항체 검사를 Line Immunoassay(Immunoblot) 검사법으로 시행한 경우 누722가. 웨스턴블롯-HIV 항체검사의 소정점수를 산정함.</p>	<p>보건복지부 고시 제2021 - 229호 (2021년 9월 1일 부터 시행)</p>
<p>각 분류항목별 세부 검사항목 신설 (14)~(17)</p>	<p>나. 정성그룹2</p> <p>(14) <i>Bordetella pertussis</i> [실시간중합효소연쇄반응법] (15) <i>Legionella pneumophila</i> [실시간중합효소연쇄반응법] (16) <i>Streptococcus pneumoniae</i> [실시간중합효소연쇄반응법] (17) <i>Haemophilus influenzae</i> [실시간중합효소연쇄반응법]</p>	<p>보건복지부 고시 제2021 - 229호 (2021년 9월 1일 부터 시행)</p>

1) 표1

급여대상	검사방법
1) 확진환자, 의사환자, 조사대상유증상자	단독검사
2)-(1) 코로나19 관련 임상증상이 없는 중증응급환전 또는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자 2)-(4) 코로나19 관련 임상증상이 없는 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자	단독검사
2)-(2) 코로나19 관련 임상증상이 없는 상급종합병원, 종합병원, 병원 입원 환자 * 단, 허가병상이 150병상 미만인 병원은 취합검사가 어려운 경우 단독검사 가능	취합검사
2)-(2) 코로나19 관련 임상증상이 없는 요양병원, 정신의료기관(상급종합병원, 종합병원은 제외), 재활의료기관 입원 환자 2)-(3) 코로나19 관련 임상증상이 없는 「노인복지법」 제31조제2호에 따른 노인의료복지시설 또는 「장애인복지법」 제58조제1항제1호에 따른 장애인 거주시설 입소자	취합검사

2) 표2

검사방법	유형	산정기준	적용수가	청구코드
단독검사	-	1인 검사시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] (727.94점)	D6584 세부코드(04)
				D6584 세부코드(97) ^{주)}
취합검사	1단계 (그룹검사)	2~5인 취합 검사시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수의 25% (181.99점)	D6588 세부코드(00), (97) ^{주)}
	2단계 (개별검사)	1단계 검사결과 양성 그룹에 대한 개별검사 실시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SARS-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수의 75% (545.96점)	D6589 세부코드(00), (97) ^{주)}

3) 표3

유형	적용수가	청구코드
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사I	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4-SAFS-CoV [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수	D6584, 세부코드 98
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사II		D6584, 세부코드 99
코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사III (COVID-19를 포함한 호흡기 바이러스, 폐렴원인균)	누-680 나. 핵산증폭-다중그룹2 소정점수	D6802 세부코드 98

순환 종양 핵산 검사의 분석전 단계 실무를 위한 임상 지침

이경아

연세의대

혈장 검체를 이용한 순환 종양 핵산(circulating-tumor DNA, ctDNA) 분석은 최근 관련 기술의 발전과 함께 많은 임상 연구 결과들이 축적되면서 빠르게 그 임상 적용이 확대되고 있는 검사 분야이다. 국내에서는 2017년에 혈장 EGFR 변이 검사가 도입되어 비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC) 환자에서 tyrosine kinase inhibitor (TKI)을 치료제로 선택하기 위한 동반진단 검사로 활용되고 있다. 현재 혈장 EGFR 검사에 대한 국내 급여 기준에서는 주로 일차 치료에 따르는 저항성이 왔을 때 이차 치료 방침을 정하기 위하여 질병이 진행된 상태의 환자를 대상으로 사용하는 것을 주된 목적으로 하고 있다. 반면 NCCN 가이드라인에서는 혈장 검사를 치료 이력이 없는 초진 환자의 경우에도 조직검사에 상호 보완적으로 사용할 것을 권고하고 있으며, TKI 치료 후 저항성이 획득된 경우에는 혈장 검사를 우선적으로 활용할 것을 권고하고 있어 NSCLC의 다양한 임상 상황에서 활용이 확대되고 있다. 조혈 세포 등 비종양성 세포 유리 핵산 (cell-free DNA, cfDNA)에 의해 희석

되어 종양 유래 ctDNA는 혈장내에 매우 소량만 존재할 수 있으며 반감기가 짧기 때문에 채혈량, 채혈튜브, 검체 처리 방법, 저장 조건 등 다양한 요인에 의해 검출 민감도가 달라질 수 있다. 그러므로 임상적 유용성을 뒷받침할 수 있는 최대의 분석적 성능을 유지하기 위해서는 각 임상검사실에서 분석 단계뿐 아니라 분석전 변수에 대하여 고려하고 일상적으로 관리할 필요가 있으며 이를 위하여 분석 전 단계에 대한 표준화된 실무 지침이 필요하게 되었다. 이에 본 연구진은 대한진단검사의학회 정도관리위원회 및 대한진단유전학회의 지원 하에 문헌 고찰 및 실험 결과를 바탕으로 분석전 단계에 대한 구체적인 권고사항을 마련하였으며 (표1) 지침 전문은 Annals of Laboratory Medicine에 게재 예정이다. 검사전 단계의 표준화는 검사실간 변이 요인을 줄이고, ctDNA 검사 분석 성능을 향상시키는데 기여할 수 있을 것으로 생각된다.

단 계	권고안
1. 전혈 검체의 채취	1.1. 세포유리핵산(cfDNA) 검사에 혈장(plasma)이 혈청(serum)보다 적합하다. 1.2. 세포 안정제(cell stabilizer)가 첨가되지 않은 채혈관의 경우 EDTA 채혈관이 권고된다. 채혈 후 4-6 시간 이내에 검체 처리가 불가능할 경우 세포 안정제가 첨가된 채혈관의 사용을 고려해야 한다. 1.3. 제조사에서 권고하는 양의 혈장을 얻기에 충분한 만큼 혈액을 채취해야 한다.
2. 전혈 검체의 이송	2.1. 전혈의 용혈과 물리적 충격을 피해야 한다. 2.2. 전혈 검체는 채취 후 적절한 보관 시간 이내에 운송되어야 한다.
3. 전혈 보관	3.1. EDTA 채혈관에 채취한 전혈은 상온이나 4°C 에서 4 - 6시간 이내에 처리해야 한다. 3.2. 세포 안정제가 첨가된 채혈관의 경우 제조사의 지침에 따라 혈액을 보관해야 한다.
4. 혈장 분리	4.1. 혈장을 분리할 때 2회의 원심 분리가 권고된다. 4.2. 연막(buffy-coat)이 혈장에 오염되지 않도록 주의한다.
5. 혈장 보관	5.1. 혈장을 분리한 뒤 즉시 cfDNA를 추출한다. 5.2. 단기간 보관할 때는 혈장을 4°C에서 3시간 보관할 수 있다. 5.3. 장기간 보관 시에는 혈장을 -20°C 혹은 -80°C에 보관한다.
6. cfDNA 추출	6.1. 개별 검사실에서 성능 및 소요시간, 가격을 고려하여 cfDNA 추출 방법을 선택하도록 한다.
7. cfDNA 정량	7.1. 이후의 검사 과정을 수행하기 전에 추출한 cfDNA의 양과 질을 확인한다.
8. cfDNA 보관	8.1. cfDNA를 추출한 후 검사를 즉시 수행한다. 8.2. cfDNA는 -20°C이하에서 보관한다. 8.3. cfDNA를 여러번 동결 해동하지 않기 위해 여러 개 튜브에 소분하여 보관한다.

표1. ctDNA 검사의 분석전 단계에 대한 권고안 요약

P 플래티넘 PLATIUM



- 대표제품 의료기기
- 회사소개 스위스 헬스케어그룹인 로슈의 진단사업부 국내법인으로서 1990년 외국인 투자기업으로 창립되었으며 혈액, 체액, 조직 등을 검사하여 질병의 조기발견, 예방, 진단, 치료 및 모니터링을 위한 혁신적인 제품과 서비스를 공급하고 있다.

진단검사사업부(Core Lab & Point of care Solutions), 분자진단사업부(Molecular Lab), 조직진단사업부(Pathology Lab), 임상 의사결정 지원 사업부(Clinical Decision Support), 당뇨병관리사업부(Diabetes Care)의 5개 사업본부로 구성되어 있으며 로슈진단은 병원 및 검사실의 대용량 분석용 체외진단시스템, 생명과학분야의 연구용 분석기기 및 시약은 물론 병원의 현장 검사용 기기와 혈당측정기 등 환자자가 검사기기에 이르는 광범위한 제품 포트폴리오를 갖추고 있으며 국내는 물론 세계 체외진단(IVD)업계의 선두기업이다.

장 검사용 기기와 혈당측정기 등 환자자가 검사기기에 이르는 광범위한 제품 포트폴리오를 갖추고 있으며 국내는 물론 세계 체외진단(IVD)업계의 선두기업이다.

2019년 클라우드 기반의 임상결정 지원 데이터 플랫폼 네비파이 튜머보드(Navify Tumor Board)를 출시하며 디지털 헬스케어 영역에 본격 진출했다. 특히, 로슈진단은 로슈제약과의 공조를 통해 개인의 유전적, 조직적 특성을 진단해 최적의 치료법을 선택할 수 있도록 환자화 의료진 모두를 위한 맞춤형의료시대를 본격적으로 열어 인류의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 노력하고 있다. 또한 한국로슈진단은 아프리카 어린이 돕기 자선 걷기대회, 사회공헌 협약을 통한 국내 저소득층 어린이 지원, 피학대 아동 지원, 소아당뇨환자 지원 등의 꾸준한 사회공헌 활동을 통해 기업의 사회적 책임을 다하기 위해 노력하고 있다. 에이온휴잇(Aon Hewitt)이 선정한 ‘한국 최고의 직장(Best Employer in Korea)’ 본상을 2015년, 2016년, 2017년 3회 연속 수상했으며, 2019년, 2020년에는 Great Place To Work Institute 주관 ‘대한민국 일하기 좋은 100대기업’에 선정되었다. 보다 자세한 정보는 홈페이지 www.roche-diagnostics.co.kr에서 확인할 수 있다.

G 골드 GOLD



- 대표제품 Ion Torrent Ion S5 XL (차세대 염기서열분석기, NGS), CytoScan® Dx (마이크로어레이, CMA)
- 회사소개 써모피셔 사이언티픽 (ThermoFisher Scientific)은 전 세계 50여 개 국가, 약 70,000명의 직원들과 함께 연 매출 \$200억 이상을 달성하는 세계적인 과학 회사입니다. 써모피셔 사이언티픽은 고객들이 세상을 더욱 건강하고, 깨끗하며, 안전하게 만들 수 있도록 돕는다는 사명을 가지고, 생명과학 분야 연구 촉진, 복잡한 분석 난제 해결, 환자 진단 개선 및 의약품 개발, 실험실 생산성 향상에 주력하고 있습니다.



- 대표제품 체외진단용 의료기기
- 회사소개 ▶다우바이오메디카 회사소개 : Dow Biomedica is a market developer & distributor of in-vitro diagnostics products. Through partnership with global leaders, we are introducing cutting-edge technology products to our customers. Dow intends not to compete in the established market segments but to develop specialty areas which may be required for development. Dow is proud to have contributed to improvement of medicare for human health through providing innovative technology products.

▶일루미나코리아 회사소개: TAt Illumina, our goal is to apply innovative technologies to the analysis of genetic variation and function, making studies possible that were not even imaginable just a few years ago. It is mission critical for us to deliver innovative, flexible, and scalable solutions to meet the needs of our customers. As a global company that places high value on collaborative interactions, rapid delivery of solutions, and providing the highest level of quality, we strive to meet this challenge. Illumina innovative sequencing and array technologies are fueling groundbreaking advancements in life science research, translational and consumer genomics, and molecular diagnostics.

S 실버 SILVER



디엑솜 

- 대표제품 체외진단의료기기(NGS)
- 회사소개 저희 디엑솜은 2017년 6월 설립이래 "Everything About Dx" 라는 기본가치를 바탕으로 NGS(Next Generation Sequencing) 분석을 기반으로 한 진단사업을 제공하여 삶의 질을 향상시키는데 기여하고자 합니다. 저희회사는 혈액으로 암을 진단하는 액체생체검사(Liquid biopsy) 분야 ctDNA(cell-free tumor DNA) 를 이용한 암의 조기진단, 치료후 예후 진단, 항암치료제 효과를 분석하는 검사 방법을 주력으로 연구개발에 매진하고 있습니다.



트위스트바이오사이언스&엘앤씨바이오 

- 대표제품 TwistBioscience사: NGS Panel, Genes, Oligo pools, variant libraries, Covid19 control, Twist Biopharma
- 회사소개 저희 (주)엘앤씨바이오는 TwistBioscience사 단독 대리점입니다. Twist사의 독보적인 DNA 합성기술을 바탕으로 한 NGS panel, Genes, Oligo pools, Variant libraries 서비스 및 항체&단백질 합성 서비스인 Biopharma를 통해 국내 유수의 연구진에게 최신 기술정보와 제품을 제공하고 있습니다.

B 브론즈 BRONZE



녹십자지놈 

- 대표제품 HRD/DES/DGS/NGS패널/G-NIPT
- 회사소개 GC녹십자지놈은 GC녹십자의 유전체분석 부문 자회사로서 산전 유전체 및 유전자 검사와 암 유전체 분석, 개인별 약물반응 예측 등 유전체 분석을 통한 질병 진단 서비스 사업을 진행하고 있습니다.

GC녹십자지놈은 향후 유전체 분석정보를 활용한 맞춤 치료를 실현하여 건강산업의 패러다임을 바꿔나가고, 유전체 분석 시장의 리더로 성장해 나갈 것입니다.



엔젠바이오 

- 대표제품 BRCAccuTest PLUS / ONCOaccuPanel/ HLAaccuTest / NGeneAnalySys
- 회사소개 NGS 정밀진단 선도기업 엔젠바이오는 바이오 기술과 IT 기술 결합을 통한 정밀진단 플랫폼 구축으로 국내 외 정밀진단 기술을 선도하는 글로벌 정밀의료 혁신 기업입니다. 엔젠바이오는 2017년 국내 최초 차세대 염기서열 분석(NGS) 기반 유전성 유방암 및 난소암 정밀진단 제품 상용화를 시작으로 혈액암, 고형암, 희귀유전질환, 조직적합항원 정밀진단 제품 등 다양한 종류의 제품 포트폴리오를 구축하고 있습니다. 또한 엔젠바이오는 임상검사실에서 방대한 유전체 데이터를 정확하고 손쉽게 분석할 수 있도록 생물정보학(BI)과 IT 기반의 기술이 집약된 분석 소프트웨어를 상용화해 제품과 함께 제공하고 있습니다. 특히 엔젠바이오의 NGS 패널 및 분석 소프트웨어는 정확한 설계, 정교한 검증 및 고도화된 기술 등을 통해 임상적 유효성을

확보하였으며, 최상의 정밀의료 서비스를 위해 진단제품과 검사 서비스 모두 엄격한 품질관리시스템을 통해 관리하고 있습니다.

현재 엔젠바이오는 기술 경쟁력을 기반으로 다양한 제품을 국내 다수의 대학종합병원에 공급하고 있으며 전 세계 20여개 대리점을 통해 활발히 수출 성과를 창출하고 있습니다. 또한 지속적인 핵심 기술 상용화 및 확장 등을 통해 진단영역의 다양한 분야 확대를 추진하고, 항암제 관련된 동반진단(CDx), 질병의 예후와 예측에 필요한 액체 생검, 결핵 및 바이러스 등과 관련된 감염병 진단 분야에서도 가시적인 성과를 창출하며 기술 및 사업 확장을 지속하고 있습니다.

엔젠바이오는 전 세계 고객을 대상으로 예측/예방/맞춤 의료를 실현할 수 있는 정밀진단 솔루션을 선도하는 혁신 기업을 추구하고 있습니다. 보다 자세한 내용은 www.ngenebio.com에서 확인하실 수 있습니다.

B 브론즈 BRONZE



아스트라제네카 🏠

- 대표제품 Lynparza, Tagrisso
- 회사소개 한국아스트라제네카는 혁신적인 과학과 차별화된 전문성을 통해 환자들에게 새로운 희망을 주고, 더 나은 일상을 실현하기 위해 최선의 노력을 기울이고 있습니다. Biomarker 기반 정밀의학 항암제로 새로운 치료를 제공합니다.



한국MSD 🏠

- 대표제품 KEYTRUDA
- 회사소개 한국MSD는 글로벌 헬스케어 기업인 MSD(Merck Sharp & Dohme Corp)의 한국법인으로 1994년 설립된 이후 우수 의약품과 전문 의학정보를 제공 해왔습니다. 건강한 세계를 만들고자 노력하는 기업 비전을 실현하며 한국인의 질병치료와 건강증진을 위해 꾸준히 노력하고 있습니다.

본 항암제사업부에서는 13개 암종에서 국내 론치 된 면역항암제 KEYTRUDA 를 담당하고 있습니다.



시스멕스코리아 🏠

- 대표제품 SafeSEQ (Ultra-Sensitive NGS Liquid Biopsy Technology)
- 회사소개 시스멕스(Sysmex)는 체외 진단 의료장비 및 진단시약을 제공하는 글로벌회사로, 전세계 혈액 검사 의학 분야를 선도하는 헬스케어 회사다. 일본 고베에 본사를 두고, 170여개 국가에 제품을 제공하고 있다. 시스멕스코리아(Sysmex Korea)는 2013년 4월부터 한국에서 본격적으로 사업을 전개하고 있다. 국내에 많은 의료기관에 진단검사 관련 기기 및 시약을 공급하고 있으며, 특히 혈액검사 분야에서는 글로벌 마켓 점유율 No.1 업체로, 헬스케어 분야의 최신의 료기술을 지원하고 있다.



바이오세움 🏠

- 대표제품 Real-Time PCR
- 회사소개 (주) 바이오세움은 PCR을 기반으로하는 체외진단용 의료기기를 개발 및 생산하며 다양한 품목군으로 구성된 70여개 제품이 있습니다. 당사 제품은 종양, 감염성, 유전질환, HLA typing 관련 제품과 백혈병, 감염성관련 정량 진단 제품을 개발, 제조하는 전문 의료기기 제조회사입니다. 품질, 서비스, 연구 등 모든 부분에서 고객만족의 극대화를 최고의 가치로 삼고 있으며 GMP 프로세스를 준수하고 있습니다.



Enrich EFFICIENCY



KAPA HyperCap Fixed Panels increase sequencing efficiency

Access relevant content faster and with greater sequencing efficiency. The KAPA HyperCap Fixed Panels are catalog gene panels for target enrichment research applications which are readily available from stock. Based on Roche's renowned content and probe design expertise, the KAPA HyperCap Fixed Panels offer high sequencing efficiency and answers that matter to your research questions.

KAPA HyperCap Heredity Panel

- Covers 3332 genes strongly associated with hereditary genetics and oncology
- Offers a compact capture target size of less than 10 Mb
- Achieves >98% of target coverage at 30x with 10M high quality (HQ) clusters

KAPA HyperCap Oncology Panel

- Covers 13 genes strongly associated with somatic oncology in a 214 Kb capture target
- Covers additional hotspot variants available in commercial FFPET and cfDNA controls
- Achieves >97.5% of target coverage at 1000x with 50M HQ clusters from 10 ng cfDNA

Benefits of KAPA HyperCap Fixed Panels

Relevant content

from Roche's renowned content and design expertise to sequence what matters

Sequencing efficiency

by extensive validation and optimized protocols that address challenging input quality

Fast delivery

with quick shipping from stock through Roche's global distribution network

Learn more at
sequencing.roche.com

Published by:

Roche Diagnostics Korea Co., Ltd.

4F Seokyeong Bldg. 22, Teheranro 108-gil, Gangnam-gu
Seoul 06174, Korea

www.roche-diagnostics.co.kr

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

KAPA and HYPERCAP are trademarks of Roche. All other trademarks are the property of their respective owners.

© 2021 Roche Sequencing Solutions, Inc. All rights reserved.

14092021_000008

Ordering information for KAPA HyperCap Fixed Panels

Roche cat. no.	Description	Pack size
09462473001	KAPA HyperCap Heredity panel 12 rxn	12 reactions
09462481001	KAPA HyperCap Heredity panel 24 rxn	24 reactions
09462490001	KAPA HyperCap Heredity panel 48 rxn	48 reactions
09462503001	KAPA HyperCap Heredity panel 96 rxn	96 reactions
09462511001	KAPA HyperCap Heredity panel 192 rxn	192 reactions
09462384001	KAPA HyperCap Oncology panel 12 rxn	12 reactions
09462457001	KAPA HyperCap Oncology panel 24 rxn	24 reactions
09462465001	KAPA HyperCap Oncology panel 48 rxn	48 reactions

FDA cleared



CytoScan[®] Dx Assay

Blood test by Chromosomal Microarray Analysis (CMA)

- ✓ 발달 지연 및 지적 장애 (ID/DD), 또는 다수의 선천성 기형을 가진 경우 환자의 산후 평가를 위한 세포유전학적 마이크로어레이 (CMA)
- ✓ 약 270만개의 기능성 마커 포함
- ✓ 높은 해상도에서 게놈 전체의 복제수 판별 가능
- ✓ 단 한 번의 분석으로 포괄적인 유전자 분석 가능



해당 제품은 **의료기기**이며, 사용 방법과 주의사항을 잘 읽고 사용하십시오.
CytoScan Dx Assay: 수허 17-580호

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Targeted Sequencing 비용으로 질병 관련 Exome 4813개를 한 번에

TruSight One Sequencing Panels

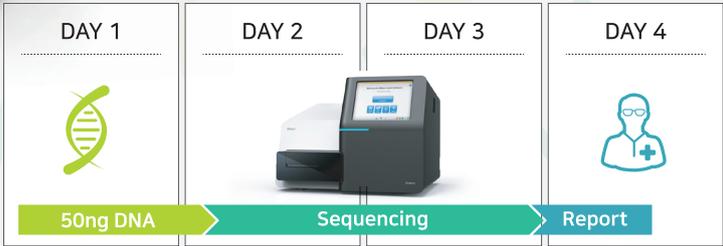
4,813 genes
62,000 exons
125,000 probes
12 Mb of genomic content



**단 1번의
Sequencing
검사로**



소량의 DNA로 Reporting까지,
One Step Solution

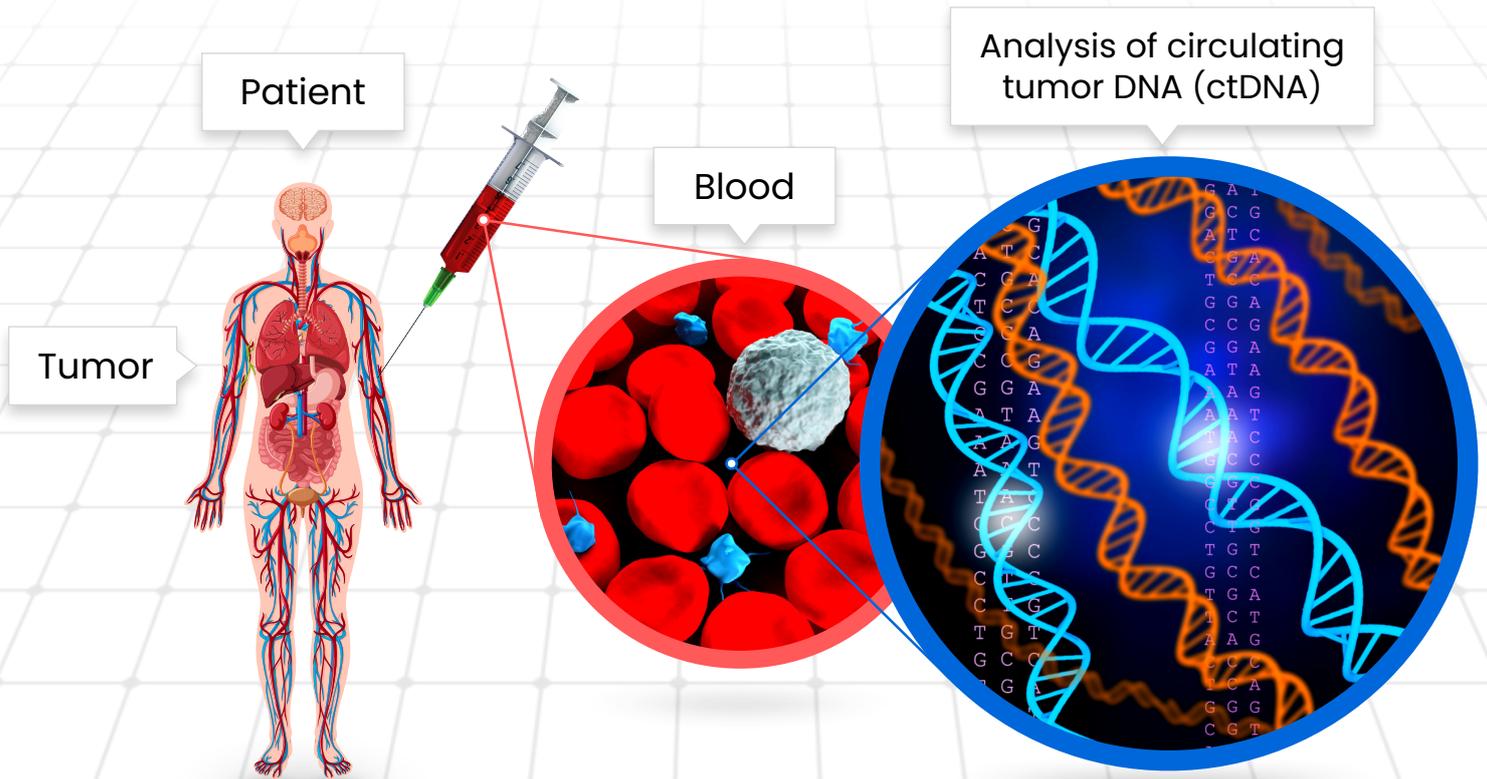


95% over 20X

- * 3 samples on MiSeq v3
- * 12 samples on NextSeq Mid Output
- * 36 samples on NextSeq High Output

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures (except as specifically noted).

Optimal solution for Cancer Diagnosis using ctDNA from Blood !



DxLiquid Pan100 | DxLiquid TMB 500



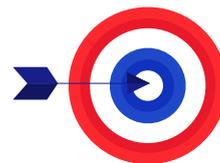
All-In-One

Includes all components for an easy and simplified experiences.



Optimized BI Pipeline

Better solution for data analysis using latest technology to create report of high quality.



Fast and Accurate

Minimizes experimental and analytical procedures while maintaining high accuracy.



Total Solution

Improved diagnosis and treatment plans for patients and doctors by providing a cost-effective solution.

NGS Methylation Detection System

A **New Gold Standard** For Epigenetic Analysis

Twist NGS Methylation Detection System 은 Human genome에서 Methylation 영역을 식별하기 위한 강력한 솔루션입니다 .

Customized Methylation Panel과

DNA 손상을 최소화한 Enzymatic Conversion방법으로

가장 효율적인 “ **Methylation Detection System** ” 을 제공합니다.

End-to-End Solution



- ✓ **Enzymatic conversion** of Unmethylated Cytosines
- ✓ **Low input DNA (cfDNA)** - 200ng (min. 10ng)
- ✓ Improve On-Target Rates
- ✓ **2 Hours** Hybridization



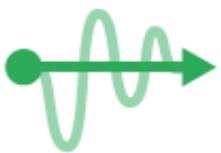
Innovative Library Preparation

- ✓ **Higher Library Complexity and Better GC Balances**
- ✓ **Detects 15% more CpGs** than isulfite conversion
- ✓ High Conversion Efficiency
- ✓ **Less Sample Damage** enables challenging sample inputs



Highly Efficient Custom Panels

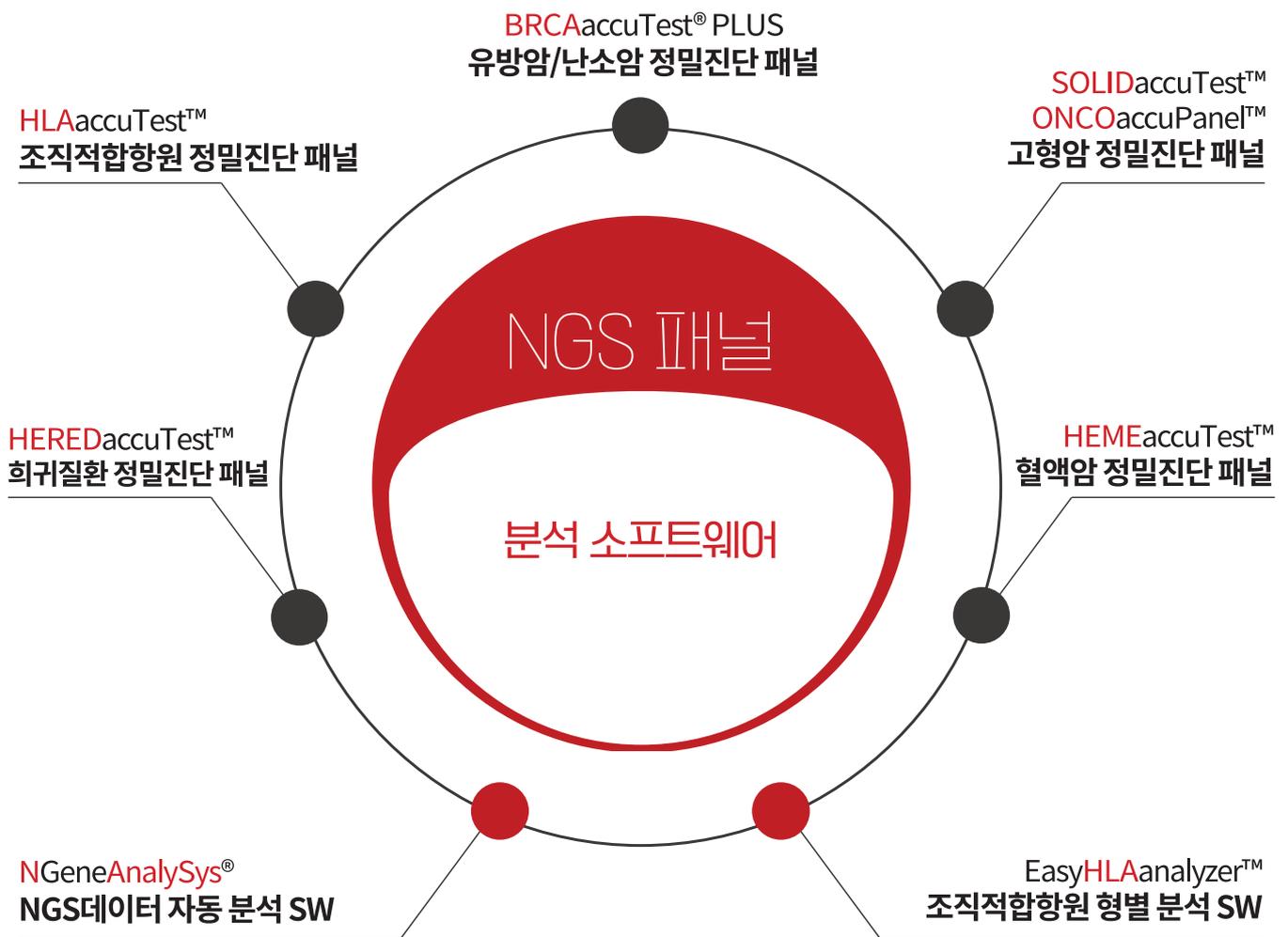
- ✓ Accurate Synthesis, Capture Uniformity, Reproducibility
- ✓ Capture **Sense& Antisense& Methylated& Unmethylated DNA** simultaneously
- ✓ Easily add or enhance panel content



NGS TOTAL SOLUTION



NGeneBio는 NGS 기반의 정밀진단 키트와 유전자 변이 분석 소프트웨어를 제공함으로써, 임상 연구 및 진단에 빠르고 정확한 결과를 얻을 수 있는 환경을 만들어 드립니다.



NGeneBio

Office

303~307, Daerung Post Tower 1st, 288, Digital-ro Guro-gu, Seoul, Korea

E-mail

support.technology@ngenebio.com

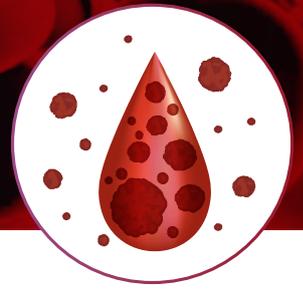
www.ngenebio.com

These products are for research use only

NGB-MT-500UAK-20.004(0)-P

Ig/TCR 유전자 재배열 검사

IGH/IGK/TRB/TRG Gene rearrangement test (sequencing)



IGH/IGK/TRB/TRG 유전자 재배열 검사란?

- ▶ B-cell 혹은 T-cell 수용체 유전자의 재배열 상태를 검사하여 림프구의 클론성 증식 여부를 확인하고, 이를 미세잔존질환 평가 및 림프구 증식 질환의 진단에 활용하는 검사입니다.

검사 대상

림프구 증식성 질환 (의심)환자 및 다발성 골수종 (의심)환자

1 미세잔존질환(MRD, Minimal Residual Disease) 추적

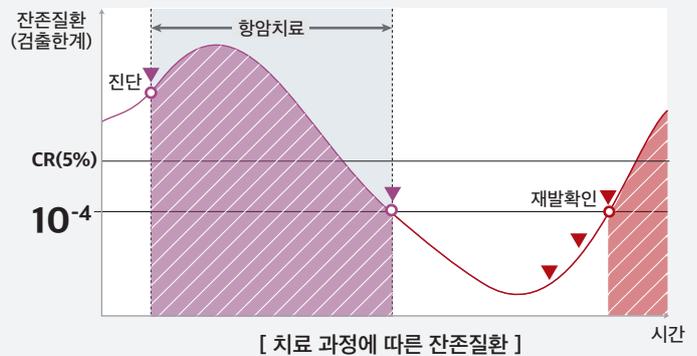
치료 중/후에도 여전히 남아있는 적은 양의 종양세포로서, 질환의 재발에 주된 원인으로 평가됩니다. 재발을 방지하기 위해 정확하고 민감한 MRD 평가가 중요합니다.

① 약제 반응 모니터링 ▼

약제 투약 후 잔존하는 암세포를 확인하여 약제 반응성을 모니터링 할 수 있습니다.

② 재발 추적 ▼

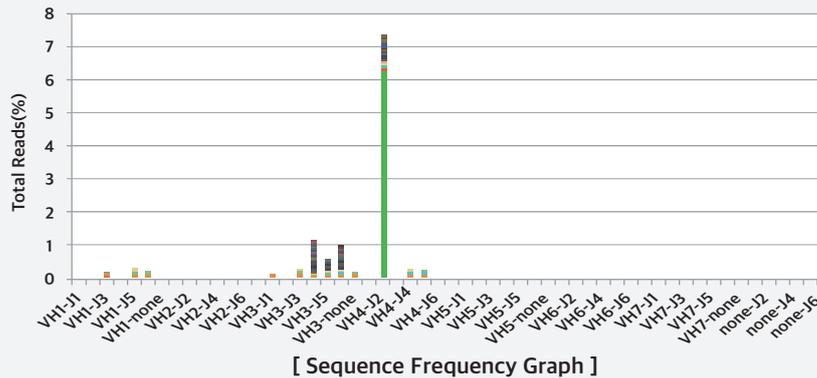
관해 이후 재발 여부를 추적/관찰할 수 있습니다.



검사 목적

2 림프구증식성 질환의 진단

Viral infection과 같은 양성 질환과 림프구 증식성 질환을 감별하여 암을 진단할 수 있습니다.



검사 방법

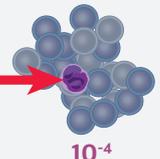
NGS (차세대 염기서열 분석, Next-generation sequencing)

1. NGS 검사 방법으로 기존 검사인 PCR 기반 검사보다 높은 민감도로 이전에 발견하지 못한 적은 양의 암세포까지 검출할 수 있습니다.
2. RT-PCR, FISH와 달리 특정 마커가 없는 환자도 검사할 수 있습니다.

[PCR 기반 검사]
MRD 미검출



[NGS 검사]
MRD 검출



**Cytocell**



**SureSeq**™

**CytoSure**™



Let our expertise work for you

- **Cytocell® FISH probes** – a comprehensive range of probes for haematology, pathology and constitutional applications. All probes demonstrate tight, bright signals to give you the confidence you require in your analysis.
- **CytoSure™ array products** – Labelling kits, microarrays and software designed to offer superior resolution and data quality on the most important genomic targets across a range of applications.
- **SureSeq™ NGS products** – an extensive range of next generation sequencing (NGS) panels and library preparation products delivering unparalleled coverage uniformity and confident detection of low-frequency variants.

Oxford Gene Technology - we have all the bases covered



대한진단유전학회

Korean Society for Genetic Diagnostics