



**이영경 교수**  
한림의대 한림대학교성심병원  
진단검사의학과



## 대한혈액학회에서 제공하는 2017년 의학정보

### 혈액암과 차세대염기서열분석 (next-generation sequencing, NGS) 검사

2017년 3월 1일부터 혈액암, 고형종양, 유전질환을 대상으로 차세대염기서열분석법(NGS)을 이용한 유전자 패널검사에 대해 보험 급여(본인 부담 50%)가 적용되게 되었습니다. NGS 패널검사라는 것은, 여러 개의 유전자를 하나의 검사패널로 만들어서 한 번에 검사하는 것을 의미합니다. 현재 인정

기준은 보건복지부에서 제시한 필수 유전자를 포함한 검사패널을 이용하여 검사를 시행하여야 하고, 검사에 대한 보험 급여 적용은 진단 시 1회 인정하고, 재발 및 치료 불응 시에는 추가 1회를 더 인정하는 것으로 되어있습니다.

진단검사의학검사실에서 NGS 검사방법을 도입하게 되면서, 혈액암 환자 혹은 혈액암이 의심되어 골수 검사를 하는 환자들에게서 질병과 연관되어 있는 유전자 돌연변이에 대한 정보를 얻을 수 있게 되었습니다. 기존에 시행해오던 전통적인 염기서열 분석법은 한번에 한 개의 유전자에 대한 염기서열 정보만을 얻을 수 있었으나, NGS 검사를 시행하게 되면서 한번에 여러 개의 유전자 (유전자 패널)들을 동시에 검사할 수 있게 되는 장점이 있습니다.

급성골수성백혈병(AML), 골수이형성증후군(MDS), 골수증식성종양(MPN), 다발성골수종(Multiple myeloma), 림프종(Lymphoma) 등과 같이 조혈모세포의 클론성 증식이 발생하는 혈액암을 진단할 수 있게 하는 진단적 표지자, 또는 질환의 예후를 예측하게 하는 표지자에 대한 정보를 NGS 검사를 통해 얻을 수 있습니다.

#### 1. 진단을 위한 표지자

골수이형성증후군과 연관된 유전자 돌연변이에는 TET2, DNMT3A, TP53, SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, RUNX1, EZH2, NRAS 등이 있으며, 이들 유전자 돌연변이가 검출되면, 조혈모세포의 클론성 증식을 의미하고, 혈구감소증이 있는 환자들에서 골수이형성증후군 진단에 도움을 줄 수 있습니다. 골수이형성증후군 환자의 약 70~90%가 NGS로 검출될 수 있는 유전자 돌연변이를 동반하고 있는 것으로 보고되고 있습니다.

또한, 골수증식성종양과 기타 반응성 골수 증식을 구분하기 위해 JAK2, CALR, MPL 등의 유전자 돌

연변이를 검출하는 것이 중요합니다. 골수증식성종양 진단에 있어서 JAK2, CALR, MPL 등의 돌연변이 검출은 양성예측도(positive predictive value)가 높은 것으로 알려져 있어 이미 진단에 필수적으로 이용되고 있습니다.

그 외에도 CSF3R T618I 돌연변이의 경우, 만성호중구성백혈병(CNL)의 약 80%에서 검출되고 있기 때문에 골수증식성종양이 의심되는 환자의 진단에 도움을 주는 표지자입니다.

#### 2. 예후 예측을 위한 표지자

혈액암 환자에서 특정 돌연변이가 검출되면, 환자의 질병 예후에 대한 예측을 가능하게 하며 이에 맞는 최적의 치료계획을 수립하는 데에도 도움이 됩니다. 특히 염색체 검사에서 정상인 급성골수성백혈병에서 예후를 평가하고 이에 맞는 치료계획을 수립하기 위해 FLT3, NPM1, CEBPA 등의 유전자검사가 권장되고 있습니다. 최근에는, 이러한 대표적인 유전자 이외에도 TP53, IDH1/2, DNMT3A, TET2, RUNX1 등의 유전자들은 급성골수성백혈병에서 불량한 예후를 의미한다고 알려져 급성골수성백혈병의 예후 평가를 위한 패널검사로 사용될 수 있다고 제안되고 있습니다.

#### 3. 치료 후 경과관찰을 위한 표지자

NGS검사의 또 다른 적용은, 치료 중인 혹은 치료가 끝난 환자에 있어서 미세잔존질환(Minimal residual disease)를 평가하는 것입니다. 진단 시 검출되었던 혈액암 관련 유전자 돌연변이의 양을 추적하여 검사함으로써 치료 반응을 확인하고, 재발

이 의심되는 경우 보다 적극적인 치료 계획을 수립하며, 혈액암의 재발을 좀더 이른 시점에 예측할 수 있습니다.

현재 진단검사의학검사실에서 시행 가능한 NGS 검사는 많게는 100개 이상의 종양유전자를 한번에 검사할 수 있으며, 각 유전자 전체 또는 돌연변이가 집중적으로 몰려있는 부위를 선별하여 검사를 시행할 수 있습니다. NGS 검사의 통상적인 분석 민감도는 전체 골수 세포의 1~10% 범위에 존

재하는 변이까지 검출 가능한 것으로 보고되고 있어, 이는 기존의 염기서열분석법에 비해 더 예민한 민감도를 나타낸다고 알려져 있습니다. 따라서, NGS 검사는 혈액암의 진단과 치료 결정, 경과 관찰에 유용한 정보를 제공할 것으로 기대되며, NGS 검사를 시행하는 경우 보다 정확한 진단을 위해서는 검사할 유전자 패널의 종류 등을 결정하는 데 있어 담당 주치의와 신중하게 상의하여 결정하는 것이 필요합니다.



\* 2017년 '의학정보'의 주제 및 필진 선정과 원고 제공은 대한혈액학회를 통해 진행되고 있습니다. 도움 주시는 학회 관계자분들[대한혈액학회 김철수 회장님(인천광역시의료원장), 김형준 이사장님 (화순전남대병원장), 장대영 교육이사님(한림대평촌성심병원)]께 진심으로 감사드립니다.