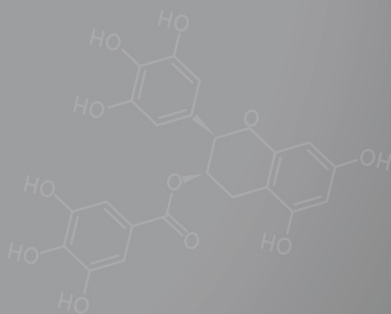


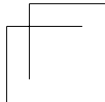
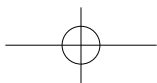
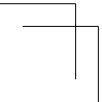
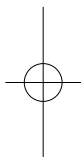
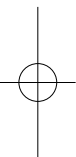
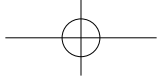
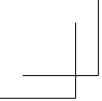
초판

비노암 유전자 검사 가이드라인

편저
비노기초의학연구회

감수
대한비뇨의학회 진료지침위원회
대한비뇨기종양학회 진료지침위원회





발간사

비뇨기초의학연구회에서는 주요 비뇨암(전립선암, 요로상피암 및 신세포암)의 국내 첫 유전자검사 가이드라인을 펴냅니다. 암 발생의 기전을 밝히는 연구들이 꾸준히 이어지면서, 항암치료제의 발전은 세포독성 항암제, 표적치료제 및 면역항암제로 이어져 왔습니다. 복잡한 발암 기전에서 여러 유전자들이 관여된다는 것이 밝혀지면서 개별 암종들의 유전자 변화 양상을 파악하는 것이 질환의 예후와 치료 약제 선택에 영향을 주게 되었습니다. 이로써, 현대의학이 추구하는 맞춤 의학에 성큼 다가서게 되었습니다. 본 책자에서는 최근 빠르게 변화하는 비뇨암에 대한 진단과 항암치료의 지식에 밀바탕이 되는 유전자검사의 가이드라인을 통해서 일목요연하게 최신 지견을 습득하도록 구성해 보았습니다.

방광암 분야의 집필과 전체 지침 개발을 이끌어 준 윤석중 부회장께 먼저 감사드리며, 전립선암과 신세포암을 각각 맡아 준 한현호 교수와 강민용 교수에게도 심심한 감사의 말씀을 드립니다. 아무쪼록 이 가이드라인이 비뇨암의 유전자 검사에 관심이 많은 선생님들의 지식 습득에 일조할 수 있는 책자가 되기를 기원합니다.

2022년 10월

비뇨기초의학연구회 회장 변 석 수

축사

나날이 의학 분야가 전문화, 세분화되어 가면서 이와 더불어 방대해지는 의학 지식을 제대로 익히기는 쉽지 않습니다. 대한비뇨의학회에서는 비뇨의학 분야의 환자 진료에 있어 표준화된 진료개발 사업의 일환으로 교과서, 핸드북, 가이드라인 등 비뇨의학 전문서적을 새로 발간하거나 개정해 오고 있습니다.

최근 유전자 검사비용이 저렴해지고 암환자의 치료방침 결정에 유전자 정보가 중요한 역할을 하는 경우가 늘어나면서 비뇨의학 영역에서도 유전자 검사에 대한 관심과 요구가 증가하고 있습니다. 대한비뇨의학회 비뇨기초의학연구회의 역점사업으로 이번에 발간되는 “비뇨암 유전자 검사 가이드라인”은 이러한 시대적 요구에 부응하여 시의적절하게 발간되는 매우 귀중한 가이드라인이라고 생각합니다. 대한비뇨의학회 전 회원을 대표하여 진심으로 발간을 축하드립니다.

“비뇨암 유전자 검사 가이드라인”은 비뇨암 유전자 검사에 첫 걸음을 내딛는 비뇨의학을 전공하는 모든 선생님들에게 기본적인 유전자 검사 지식과 함께 진료에 필요한 유전자 검사를 보다 신속하게 익힐 수 있도록 하여, 환자들에게 보다 나은 진료를 제공할 것이라 믿어 의심치 않습니다.

이번 “비뇨암 유전자 검사 가이드라인” 초판에는 암세포 유전자 변이의 해석과 돌연변이의 정의, 암환자에서 유전자 검사의 의의, 생식세포 돌연변이 검사와 체세포 돌연변이 검사, 암환자 체세포 돌연변이 검사 방법 (조직생검과 액체 생검), 고품질 NGS 기반 유전자 패널 검사의 국내현황 등 유전자 검사와 관련한 필수적인 다양한 내용들이 담겨져 있어서 비뇨암 환자 진료에 큰 도움이 되리라 믿습니다.

대한비뇨의학회 전 회원을 대표하여 세심하게 “비뇨암 유전자 검사 가이드라인”을 발간하여 주신 대한비뇨의학회 비뇨기초의학연구회 변석수 회장님, 그리고 강민용, 윤석중, 한현호 집필진분들과 모든 감수진 여러분들의 노고와 열정에 진심으로 치하의 말씀과 함께 감사드립니다.

2022년 10월

대한비뇨의학회 회장 이상돈

저자/감수자

저자 (가나다 순)

강민용 (성균관의대)
윤석중 (충북의대)
한현호 (연세의대)

감수자

비뇨기초의학연구회
대한비뇨의학회 진료지침위원회
대한비뇨기종양학회 진료지침위원회

비뇨기초의학연구회 조직도

회장 변석수 (서울의대)

감사 류지간 (인하의대)

상임이사

부회장 윤석중 (충북의대)
학술이사 서호경 (국립암센터)
연구이사 장인호 (중앙의대)
협력이사 강석호 (고려의대)
교육이사 하유신 (가톨릭의대)
국제이사 정병창 (성균관의대)
부총무 한현호 (연세의대)

총무이사 강민용 (성균관의대)
기획이사 김아람 (건국대의대)
정보이사 김명수 (이화의대)
재무이사 이상철 (서울의대)
편집이사 하운석 (경북의대)
홍보이사 황의창 (전남의대)

이사 (가나다 순)

고광진 (성균관의대)
구자운 (동남권원자력의학원)
권준범 (대구파티마병원)
김경환 (부산의대)
김용준 (충북의대)
박용현 (가톨릭의대)
배웅진 (가톨릭의대)
유성현 (전남의대)
윤영은 (한양의대)

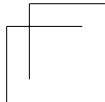
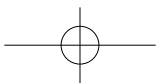
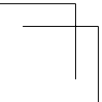
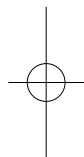
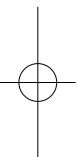
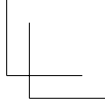
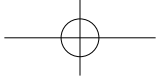
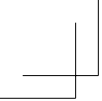
이광석 (연세의대)
이형호 (국립암센터)
이혜원 (국립암센터)
정두용 (인하의대)
정창욱 (서울의대)
조정기 (한양의대)
최세영 (중앙의대)
추민수 (서울의대)

CONTENTS

서문	7
1. 유전자 검사 권고안 제작 배경	9
2. 암세포 유전자 변이의 해석과 돌연변이의 정의	9
3. 암환자에서 유전자 검사의 의의	10
4. 생식세포 돌연변이 검사와 체세포 돌연변이 검사	10
5. 암환자 체세포 돌연변이 검사 방법 - 조직 생검과 액체 생검.....	11
6. 고품질 NGS 기반 유전자 패널 검사 국내 현황	12
본문	15
1. 전립선암	17
2. 요로상피암	22
3. 신세포암	26
맺음말	31

| 비뇨암 유전자 검사 가이드라인 |

서문



1. 유전자 검사 권고안 제작 배경

유전자 검사 비용이 저렴해지고 암환자의 치료 방침 결정에 유전자 정보가 중요한 역할을 하는 경우가 늘어나면서 비뇨의학 영역에서도 유전자 검사에 대한 관심이 증가하였다. 근거 중심 의학의 관점에서 당대의 주요 임상 시험들이 피험자들의 유전자 검사 결과를 임상 시험 등록 기준이나 환자군 분류 기준으로 활용하고 있어, 이 임상 시험들의 결과를 바탕으로 작성되는 주요 학회의 진료 가이드라인에도 유전자 검사에 대한 언급이 종종 등장하고 있다. 이에 비뇨기초의학연구회에서는 비뇨기계 질항 중 전립선암 (prostate cancer), 요로상피암 (urothelial carcinoma), 그리고 신세포암 (renal cell carcinoma, RCC) 환자에서 유전자 검사에 대한 권고안을 작성하여 배포하는 바이다. 본 권고안은 National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Urological Association (AUA), European Association of Urology (EAU), European Society of Medical Oncology (ESMO) 등에서 제시한 유전자 검사 권고안 등을 바탕으로 하여 제작되었으며[1-5], 비뇨기초의학연구회와 대한비뇨의학회 및 대한비뇨기종양학회 진료지침위원회의 감수를 거쳤다.

2. 암세포 유전자 변이의 해석과 돌연변이

임상의사에게 유전자 검사 결과에서 가장 중요한 것은 유전자 변이의 해석이다. 유전자 변이 (variant)란 대조군 (주로 전체 인구 집단)에서는 관찰되지 않는 종류의 염기서열 정보이다. 유전자 변이의 해석은 특정한 형질과의 통계적 연관성, 단백질 구조 및 기능에 미치는 영향, 그리고 약물 반응 등의 정보를 종합하여 이루어지며, 대체로 The American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)에서 사용하는 5 단계 분류법 - pathogenic (P), likely pathogenic (LP), uncertain significance (US), likely benign (LB), benign (B)을 따른다[6]. 한편 암 환자에서 유전자 변이를 분류할 때는 Association of Molecular Pathology (AMP), American Society of Clinical Oncology (ASCO), 그리고 College of American Pathologists (CAP)에서 제시한

4-Tier 분류법을 사용하기도 한다[7]. 본 AMP/ASCO/CAP 분류법에서 Tier 1과 Tier 2에 해당하는 변이가, ACMG에서 pathogenic variant 와 likely pathogenic variant 와 대체로 대응된다고 할 수 있다. 임상적으로는 DNA (deoxyribonucleic acid) 서열 변이들 중 특정 유전자의 기능을 완전히 변화시키는 것으로 알려져 있거나 (pathogenic) 그릴 가능성이 높은 (likely pathogenic) 경우를 병과 연관된 유의미한 소견으로 판단하며, 변이와 구분하여 돌연변이 (mutation)라는 용어를 사용한다.

< AMP/ASCO/CAP 에서 제시한 암 조직 체세포 돌연변이 분류법 >
 Tier 1: 중요한 임상적 의미를 가진 변이들 (Variants with strong clinical significance)
 Tier 2: 잠재적 임상적 의미를 가진 변이들 (Variants with potential clinical significance)
 Tier 3: 알려지지 않은 임상적 의미를 가진 변이들 (Variants of unknown clinical significance)
 Tier 4: 양성 또는 양성 가능성이 있는 변이들 (Variants deemed benign or likely benign)

3. 암환자에서 유전자 검사의 의의

암환자에서 유전자 검사는 암의 유전성 경향을 찾아내는 것, 그리고 암의 예후 (재발, 전이 등) 를 예측하고 치료 방침 결정의 근거를 얻는 데 의의가 있다. 예를 들어 혈액종양 분야에서는 일찍이 BCL/ABR fusion이 만성골수성백혈병 (CML) 진단 기준이자 표적 치료제 사용의 근거 자료로 활용되기 시작하였으며, 유방암, 난소암, 전립선암 등 고형암에서도 *BRCA1*, *BRCA2* 등 유전자 검사 결과가 유전성 암을 찾는 것뿐 아니라 poly adenosine diphosphate-ribose polymerase (PARP) 억제제 등 항암 약물의 선택에도 유의한 정보를 제공하기 시작하였다.

4. 생식세포 돌연변이 검사와 체세포 돌연변이 검사

유전자 돌연변이는 크게 생식세포 돌연변이 (germline mutation) 와 체세포 돌연변이 (somatic mutation) 으로 나눌 수 있다.

◆ 생식세포 돌연변이 검사는 부모로부터 물려받아 우리 신체의 거의 모든 세포에서 발

견되는 DNA 돌연변이를 검사하는 것이다. 암세포가 아닌 정상 세포 (예: 말초혈액 백혈구 또는 타액이나 구강 세포) 로부터 추출한 DNA가 생식세포 돌연변이 검사에 사용된다. 암환자에서 생식세포 돌연변이 검사의 목표는 암의 유전성 여부 평가, 환자 본인과 가족에서 추가 암 발생 위험 확인, 그리고 이미 진단된 암에서 예후 예측 및 치료 방침 결정의 근거 마련 등이다.

- ◆ 체세포 돌연변이 검사는 생식세포 돌연변이 검사와는 대비되는 개념으로 암세포로부터 기원한 DNA에서 돌연변이를 검출하는 것이다. 체세포 돌연변이 검사는 주로 종양에서 직접 채취한 DNA를 사용하는데, 정상 세포와 암세포의 유전정보가 섞여 있을 수 밖에 없으므로 대립유전자 빈도 (variant allele frequency, VAF) 라는 개념을 적용한다. 예를 들어 정상세포와 암세포가 9:1로 섞여 있는 종양에서, 정상세포의 유전형은 AA, 암세포의 유전형은 Aa라 할 때, a의 예상 대립유전자 빈도는 5%이다. 통상 VAF 3~5% 수준을 검출 한계 (limit of detection, LOD)로 적용한다. 만약 VAF가 50% 이상의 높은 빈도로 보고되는 경우, 생식세포 돌연변이로 의심해볼 수 있다. 반대로 체세포 돌연변이 검사에서 특정한 유전자의 변이가 보고되지 않았더라도, 체세포 패널에서 사용되는 생물정보학 알고리즘에서 생식세포 돌연변이를 보고하지 않거나 제외하였을 수도 있기 때문에, 체세포 돌연변이 검사로 생식세포 돌연변이 검사를 대체할 수는 없으며, 정확한 진단을 위해서는 생식세포 돌연변이 검사를 따로 시행해야 한다.

5. 암환자 체세포 돌연변이 검사 방법 – 조직 생검과 액체 생검

고형암 환자에서 종양의 체세포 돌연변이 검출은 원칙적으로 생검이나 수술적 절제를 통해 얻은 종양 조직으로 시행한다. 그러나 만약 종양에서 직접 채취가 기술적으로 어렵거나, 빈번하게 체세포 돌연변이 검사가 필요한 경우, 혈액이나 소변 등 체액으로부터 추출한 순환 종양 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 를 검체로 사용하기도 한다. ctDNA를 이용한 체세포 돌연변이 검사의 경우, 발견되는 변이가 생식세포 돌연변이일

비뇨기초의학연구회

가능성 외에도, 조혈모세포의 일부에서 발생하는 클론성 조혈증 (clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)의 가능성을 염두에 두어야 한다. CHIP은 혈액 암이 없는 건강한 성인에서도 발견될 수 있으며, 나이가 들수록 발견 빈도가 높아지는 것으로 알려져 있다[8, 9]. 따라서 ctDNA를 이용한 체세포 돌연변이 검사를 수행할 경우 생물정보학 알고리즘만으로 변이 여부를 감별하는 것은 부족하며, 정상 세포의 DNA 검사를 반드시 시행해야 한다.

6. 고행암 NGS 기반 유전자 패널 검사 국내 현황

암환자에서 유전자 돌연변이는 고전적인 방법으로 생어 염기서열 분석 (Sanger sequencing), 역전사 중합효소 연쇄반응 (RT-PCR), 다중 결찰의존 프로브 증폭법 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 등이 널리 사용되었으나, 최근에는 차세대 염기서열분석기술 (next generation sequencing, NGS) 이 주로 활용되고 있다. NGS는 기존 유전자 분석 기술 대비 분석에 소요되는 비용과 시간을 큰 폭으로 감소시켜, 수백 개의 유전자를 빠르게 분석하여 종양을 유발하는 표적유전자를 확인하는 작업을 일상적으로 수행할 수 있게 하였다. 이러한 NGS의 기술과 비용효과성의 개선은 NGS가 고행암 환자의 정밀 의료에 있어 표준 진료영역으로 자리매김 하는 계기가 되었다[10, 11]. 국내에서는 2017년부터 NGS 기반 유전자 패널검사가 건강보험 선별급여항목으로 지정되어 임상에서 이용되기 시작했다. 고행암 환자에서 시행 건수는 2017년 연간 4,000건에서 2019년 연간 10,000건으로 증가 추세에 있어, NGS 방식이 암환자 유전자 검사의 표준 검사 방법으로 자리잡아 가고 있다.

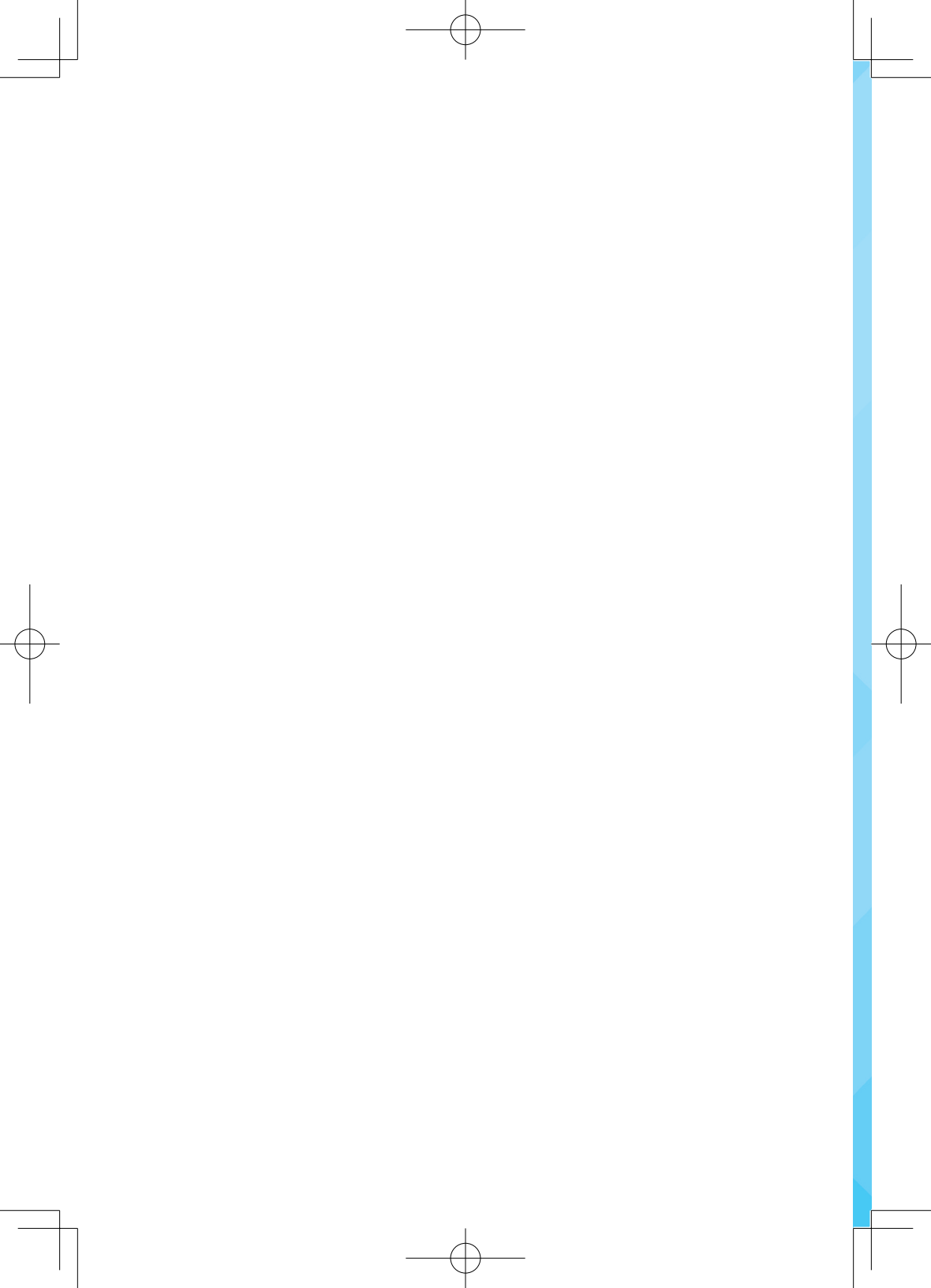
◆ NGS 검사 국내 수가 기준 (1):

유전자 수가 많거나 유전자 길이가 긴 경우, 검사에 소요되는 원가 차이가 발생하며, 유전자 수가 2개~5개 이하더라도 유전자의 길이가 긴 경우 유전자를 분석하는데 소요비용이 높은 점을 감안하여, 유전자 수 또는 유전자 길이에 따라 수가를 레벨 1, 레벨 2로 분리하여 적용하고 있다. (고행암 체세포 돌연변이 검사시 비유전성 NGS 기반 유전자 검사 레벨 1: 유전자 수 5개-50개 미만 또는 표적 크기 150kb

미만; 레벨 2: 유전자 수 50개 이상 또는 표적 크기 150kb 이상). NGS 검사의 본인 부담액은 유전자의 수나 길이에 따라 레벨1이 45만~46만원, 레벨2가 64만~66만원 수준이다.

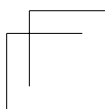
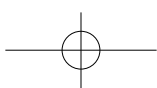
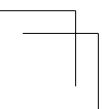
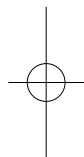
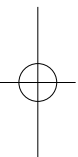
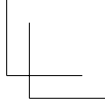
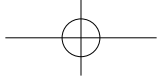
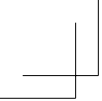
- ◆ NGS 검사 국내 수가 기준 (2): 유전성 유전자 패널 검사와 비유전성 유전자 패널 검사로 분류하여 수가를 산정하고 있다. 고형암 체세포 돌연변이 검사시 비유전성 유전자 검사에 해당하며, 진단시 검사 1회 인정을 원칙으로 하되 재발 및 치료불응 시에 한하여 추가 1회를 인정한다. 진행성, 전이성, 재발성의 경우에는 본인부담률 50%를 적용한다. 고형암의 진행, 전이, 재발의 정의는 「암환자에게 처방, 투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」을 따르되, 별도의 명시 가 없는 경우 에는 암병기 3기, 4기로 하고, 병기설정이 어려운 일부 암은 「한국표준질병사인분 류(KCD)」 신생물의 형태 분류에 따라 행동양식 분류부호 /3 이상으로 한다. 이외 산정특례 암환자의 경우에는 본인부담률 90%를 적용하며, 치료 등 의학적 타당성에 대한 의사소견서를 첨부하여야 한다.
- ◆ NGS 검사 국내 수가 기준 (3): 고형암 NGS 검사를 급여 대상으로 시행할 때는 반드시 다음의 14개 유전자를 포함해야 한다.

HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1, IDH2, MYC, MYCN



| 비뇨암 유전자 검사 가이드라인 |

본 문



본 비뇨암 유전자 검사 가이드라인에서는 비뇨암 중 대표적 암에 해당하는 전립선암, 요로상피암 그리고 신세포암에 대하여, 각 암종에서 권장하는 생식세포 돌연변이 검사와 체세포 돌연변이 검사에 대한 내용을 기술하였고, 검사별 대상 환자군 (Who?), 대상 유전자 종류 (Which Genes?), 그리고 검사 방법 (How?) 을 나누어 정리하였다.

1. 전립선암

한현호 (연세의대)

생식세포 돌연변이 검사

Who? 전이성 전립선암 환자의 경우, 호르몬 반응성 여부를 불문하고 생식세포 돌연변이의 빈도가 10~15% 내외로 보고되고 있다[12]. 빈도 순으로는 *BRCA2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRCA1*, *PALB2* 등이 흔하다. 한편 전이 여부와 관계 없이 환자의 가족력, 개인 질병력 등에 근거하여 생식세포 돌연변이 검사를 시행한 환자들에서, 실제로 생식세포 돌연변이가 발견될 확률은 17% 정도이며, 빈도는 *BRCA2*, *CHEK2*, *ATM*, *MUTYH*, *BRCA1*, *HOXB13*, *APC*, *MSH2*, *TP53*, *PMS2* 등의 순이다[13]. *BRCA1*, *BRCA2* 돌연변이가 있는 가계는 유전성 유방/난소암 증후군 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome) 으로, 유방암, 난소암, 전립선암, (외분비)췌장암이 빈번히 발생한다. 예를 들어 *BRCA1/2* 돌연변이 보유자가 70세 이전에 유방암을 진단받을 확률은 최대 65%, 난소암을 진단받을 확률은 최대 39%에 이른다. 전립선암 환자인 남성 본인에서 유방암을 진단 받은 과거력이 있는 경우에도 생식세포 돌연변이가 발견될 가능성이 높다. *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PSM2*, *EPCAM* 돌연변이는 린치 증후군 (Lynch Syndrome)으로, 50대 이전에 대장암 또는 다른 특정 유형의 암이 발생할 가능성이 높으며, 유전성 비폴립 대장암 (hereditary nonpolyposis colon cancer)이라고도 한다. 대장암, 자궁내막암, 위암, 난소암, 췌장암, 상부요로상피암, 담도암, 소장암, 뇌교모세포종 등이 해당한다. 따라서, 본 권고안에서 전립선암 환자에서 생식세포 돌연변이검사는 다음의 경우 권고한다 (표1 참조). 단, 전이성 전립선암, 가족력, 개인 질병력 등 하기의 적응증에 해당하지 않는 전립선암

환자에서도 생식세포 돌연변이가 발견될 수 있으므로, 본 권고안을 유전자 검사를 시행하지 않는 근거로 사용해서는 안된다.

Which Genes? 전립선암 환자에서 생식세포 돌연변이 검사는 다음의 유전자들을 포함한 NGS 기반 유전자 패널 검사로 시행할 것을 권고한다 (목록의 유전자는 중복될 수 있음).

- 1) 유전성 유방/난소암 증후군 관련 유전자: *BRCA1, BRCA2*
- 2) 린치 증후군 관련 유전자: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*
- 3) 전립선암 환자에서 고빈도 생식세포 돌연변이가 보고된 유전자: *APC, ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, FAM175A, GEN1, HOXB13, MRE11A, MSH2, MUTYH, NBN, NF1, PALB2, PMS2, RAD50, RAD51C, RAD51D, TP53*

How? 전립선암 환자에서 생식세포 돌연변이 검사는 말초혈액 백혈구, 타액 혹은 구강 세포로부터 추출한 DNA로 시행한다. 전립선암 환자에서 생식세포 돌연변이 검사는 유전 상담 (genetic counselling) 이 가능한 의료 기관이라면 유전 상담과 같이 시행할 것을 권고한다. 유전 상담이 가능하지 않은 의료 기관이라고 하더라도 생식세포 돌연변이 검사가 가능한 경우에는 시행할 것을 권고한다.

체세포 돌연변이 검사

최근 전이성 전립선암 환자의 치료 방침 결정에 종양 유전체 특성을 확인할 필요성이 늘어나고 있다. *BRCA1, BRCA2* 등 상동 재조합 복구 (homologous recombination repair, HRR) 유전자 돌연변이가 있는 전이성 전립선암 환자 (약 20~25% 빈도) 에서 PARP 억제제 olaparib 과 rucaparib이 생존률 개선 효과를 입증하였고[16], 현미부수체 불안정성 종양 (Microsatellite instability high tumor, MSI-H) 으로 보고되거나 DNA 불일치 복구 (mismatch repair, MMR) 유전자 4종 (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*) 중 1종 이상의 결함 (defective MMR, dMMR) 이 있는 전이성 전립선암 (약 1~3% 빈도)의 경우, 면역 관문 억제제 pembrolizumab이 질병 조절 효과를 입증한 바

있다[14]. BRCA 등 HRR 유전자와 MMR 유전자의 변이는 생식세포 돌연변이 또는 체세포 돌연변이로 발견될 수 있기에, 전이성 전립선암 환자에서는 해당 유전자들의 생식세포 돌연변이와 체세포 돌연변이 모두를 확인해야 한다.

Who? 전립선암 환자에서 체세포 돌연변이 검사는 전이성 전립선암 단계에서 권고하나, 검사의 구체적 시점에 대해서는 아직 전문가 의견 일치가 이루어지지 않은 상태이다. 최근 Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2021에서는 유전 검사 (genetic testing), 종양 분자적 특성 분석 (tumor molecular characterization), 그리고 표적 치료제 선택과 관련한 100여명의 전문가 패널을 대상으로 설문한 결과를 보고하였다[15]. 투표에 참가한 전문가의 48%는 혈액종양내과 전문의, 31%는 비뇨의학 전문의, 21%는 방사선종양학 전문의였다. 전립선암 환자에서 체세포 돌연변이 검사를 권장하는 시점에 대한 설문 결과, 거세저항성 전이성 전립선암 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 일 때 (48%), 진단 당시 전이가 확인된 호르몬 반응성 전립선암 (synchronous metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) 또는 진단 시점 이후 전이가 확인된 asynchronous mHSPC 일 때 (39%), synchronous mHSPC 일 때만 (9%), 그리고 검사를 권장하지 않음 (4%) 순으로 나타났다. mCRPC 일 때 종양 체세포 돌연변이 검사를 권장한다고 답변한 전문가들 중에서는 다수 (76%)가 1차 신 호르몬 치료제 (new hormonal agents; e.g. enzalutamide or abiraterone) 시행 후 질병이 진행된 mCRPC 시점에 검사를 권장한다고 하였다.

현재 전립선암 환자에서 체세포 돌연변이 검사를 시행하는 가장 강력한 근거는 PARP 억제제 등 약물 치료 방침의 결정이다. PARP 억제제 olaparib은 1차 신 호르몬 치료제 시행 후 질병이 진행된 mCRPC 환자에서 사용할 수 있으나, 지역별로 사용 승인 기준이 되는 유전자 목록이 상이하다. 미국의 경우 BRCA1, BRCA2 외 12종의 유전자 돌연변이가 적응증에 포함되었으나, 유럽의 경우 BRCA 유전자 돌연변이로만 한정하였다. 이는 olaparib의 생존률 개선 효과를 유전자 별로 분석한 “PROfound: gene by gene analysis” 연구 결과에 근거한다[16]. 우리나라 또한 2021년 10월자로 이전에 신 호르

문 치료제 치료 후 질병이 진행한 경험이 있는 BRCA 변이 전이성 거세 저항성 전립선암 환자의 치료제로서 olaparib을 사용할 수 있게 되었기에, 1차 신 호르몬 치료제 시행 후 질병이 진행한 mCRPC 로 확인된 시점에 이 검사를 권장한다.

최근 PROpel (olaparib + abiraterone), MAGNITUDE (niraparib + abiraterone) 2가지 임상 시험에서 BRCA 돌연변이가 있는 mCRPC 환자의 1차 치료제로서 PARP억제제와 신 호르몬 치료제 병합 요법이 신 호르몬 치료제 단독요법 대비 무진행 생존기간 향상 효과를 입증한 바 있으며, CASPAR (rucaparib + enzalutamide), TALAPRO-2 (talazoparib + enzalutamide) 등의 임상 시험 등도 진행중인 점을 고려할 때, mHSPC 또는 mCRPC 진단 시점에서 종양 체세포 돌연변이 검사를 시행하는 것 또한 근거가 있다.

우리나라의 경우, 전립선암에서 NGS 검사는 암병기 3기, 4기의 진행성, 전이성, 재발성 암에서 2회까지 급여 가능하다. 따라서 기존에 진행성, 전이성, 재발성 전립선암으로 생식세포 돌연변이 검사를 NGS로 시행하였다면, 1차 신호르몬치료제 시행 후 질병이 진행한 mCRPC 시점에서 종양 체세포 돌연변이 검사도 같이 NGS로 시행하는 것이 적절할 것이다. 한편 mHSPC 또는 mCRPC 환자이면서 아직 신 호르몬 치료제의 효과 판정이 이루어지지 않은 경우라면, 종양 체세포 돌연변이 검사를 NGS로 시행하고, 생식세포 돌연변이 검사는 같이 NGS로 시행하거나 종양 체세포 돌연변이 검사 결과 확인 후 NGS 외의 방법으로 시행할 수 있다.

Which Genes? 전립선암 환자에서 체세포 돌연변이 검사는 다음의 유전자들을 포함한 NGS 기반 유전자 패널 검사로 시행할 것을 권고한다 (목록의 유전자는 중복될 수 있음).

- 1) PARP 억제제 적응증 관련 HRR 유전자: **BRCA1, BRCA2, ATM, ATR, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2, CDK12**
- 2) Pembrolizumab 적응증 관련 MMR 유전자: **MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, microsatellite instability (MSI), tumor mutational burden (TMB)**
- 3) 전립선암 환자에서 예후와 연관성이 보고된 유전자: **AR, CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, FANCA, FANCL, FOXA1, KRAS, PIK3CA, POLE, PTEN, RB1, SMAD4, SPOP, TP53**

How? 전립선암 환자에서 종양 체세포 돌연변이는 조직 (tissue) 또는 ctDNA 를 이용하여 검사할 수 있다. 특히 ctDNA를 이용한 검사의 경우, 질병이 진행하는 시점에 검사할 것을 권장하는데, 이는 전이암 환자라 하더라도 약제에 대한 반응이 잘 나타나고 있는 시점에 검사하였을 때는 유의한 수준의 ctDNA를 얻지 못할 가능성이 높기 때문이다 [17].

표1. 전립선암 생식세포 돌연변이 유전자 검사 권고 대상

대상 환자군	<ul style="list-style-type: none"> • 본인 전립선암 외 다른 장기의 원발암 진단의 과거력 • 부모, 형제, 자녀에서 60세 이전 진단된 전립선암 또는 전립선암으로 인한 사망 • 부모, 형제, 자녀, 조부모, 손자녀 및 사촌내 혈족 중 50세 이전 진단된 유방암, 대장암 또는 자궁내막암, 또는 (진단 연령과 관계 없이) 난소암, (외분비)췌장암 또는 고위험/전이성 전립선암 • 부모, 형제, 자녀, 조부모, 손자녀 및 사촌내 혈족 중 본인 제외 2명 이상의 유방암이나 전립선암 • 전이성 전립선암 (거세 저항성 여부와 관계없이) • 국소 진행성 전립선암 고위험군 (N1, cT3/4, Gleason grade group 4-5 또는 PSA > 20) • 국소 전립선암에서 발견된 Intraductal/ductal or cribriform histology
대상 유전자 및 검사 목적	<p>유전성 유방/난소암 증후군 확인 (BRCA1, BRCA2)</p> <p>린치 증후군 확인 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)</p> <p>기타 유전성 암 확인 (APC, ATM, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CHEK2, FAM175A, GEN1, HOXB13, MRE11A, MUTYH, NBN, NF1, PALB2, RAD50, RAD51C, RAD51D, TP53)</p> <p>전이성 전립선암인 경우 PARP 억제제 olaparib 및 백금계열 항암제 사용 가능성 확인 (BRCA1, BRCA2)</p> <p>전이성 전립선암인 경우 면역관문 억제제 pembrolizumab 사용 가능성 확인 (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)</p>

표2. 전립선암 체세포 돌연변이 유전자 검사 권고 대상

대상 환자군	<ul style="list-style-type: none"> • 전이성 전립선암 (거세 저항성 여부와 관계없이)
대상 유전자 및 검사 목적	<ul style="list-style-type: none"> • 1차 신 호르몬 제제에 실패한 전이성 전립선암에서 PARP 억제제 olaparib 및 백금계열 항암제 사용 가능성 확인 (<i>BRCA1, BRCA2</i>) • 1차 신호르몬제제 또는 도세탁셀에 실패한 전이성 전립선암에서 면역관문 억제제 pembrolizumab 사용 가능성 확인 (<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, microsatellite instability</i>) • 전이성 거세저항성 전립선암에서 빈번한 체세포 돌연변이 (<i>AR, FOXA1, SPOP</i>) • 전이성 거세저항성 전립선암에서 빈번한 체세포 돌연변이로 1차 신호르몬제제에 대한 나쁜 반응을 시사 (<i>CDKN1B, CDKN2A, CDKN2B, FANCA, FANCL, KRAS, PIK3CA, PTEN, RB1, SMAD4, TP53</i>)

2. 요로상피암

윤석중 (충북의대)

생식세포 돌연변이 검사

Who? 현재 주요 학회 가이드라인에서는 *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2* 등 Mismatch Repair (MMR) 유전자 결손으로 발생하는 린치 증후군 (Lynch Syndrome) 이 의심되는 경우 외에 방광암 등 요로상피암에서 생식세포 돌연변이에 대한 검사를 권유하고 있지 않다. 예를 들어, 일반적으로 상부요로상피암보다 방광암의 발생 빈도가 더 높지만, 린치 증후군 환자에서는 방광암보다 상부요로상피암에서 유병률이 더 높다 (방광암 - 1%; 상부요로상피암 - 9%) [18]. 린치증후군은 비뇨기계 종양으로 나타났을 때 낮은 진단율을 보이는 유전질환 중 하나로 알려져 있어, 임상으로서 주의를 기울여야 하며, 특히 상부요로상피암이 진단된 경우 유전자 검사를 고려해야 한다. 린치증후군에 대한 유전자 검사가 필요한 경우는 아래와 같다.

- 1) 60세 이하에서 상부요로상피암 발병
 - 2) 본인이 *Lynch-spectrum* 종양*이 있는 경우
 - 또는 부모, 형제, 자녀 중 50세 이하에서 *Lynch-spectrum* 종양이 있는 경우
 - 또는 부모, 형제, 자녀 중 두 명 이상에서 *Lynch-spectrum* 종양이 있는 경우
- * *Lynch-spectrum* 종양: 린치증후군으로 진단되었을 때, 장기별 평생 유병 가능성은 대장/직장암의 경우 20-80%, 자궁암 40-50%, 위암 1-13%, 간췌담도암 1-4%, 요로상피암 (상부요로상피암 및 방광암) 1-18%, 소장암 1-6%, 췌장암 1-6%, 및 뇌종양 1-3% 등의 순이다.

Which Genes?

린치증후군 관련 유전자: *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM* 유전자

How? 린치증후군 의심 시 *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM* 유전자에 대한 NGS 유전자 패널 검사를 시행할 수 있다. 생식세포 돌연변이 검사는 말초혈액 백혈구, 타액 혹은 구강세포로부터 추출한 DNA로 시행한다. 종양 조직에 대하여 *MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*의 면역화학염색으로도 진단할 수 있다.

체세포 돌연변이 검사

요로상피암의 경우, 피부 흑색종 (melanoma), 폐암 다음으로 체세포 돌연변이 빈도가 높은 암종이다 [19]. 그럼에도 불구하고 요로상피암에 대한 체세포 돌연변이 검사는 주요 가이드라인에서 거의 언급되고 있지 않는데, 이는 방광암에서 유전자 돌연변이에 근거한 정밀 의학 치료가 아직까지 정립되지 않은 상황과 관련이 있다.

Who? 요로상피암에서, 비근육침윤방광암 (non-muscle invasive bladder cancer) 의 경우 유전자 검사에 대한 권유가 현재까지 없다. 다만 비근육침윤방광암의 NGS를 이용한 유전체 연구에서 DNA damage repair (DDR) 관련 유전자들의 변이가 고등급 비근육침윤방광암에서 자주 발견되며 그 중 *ERCC2* 변이가 제일 흔했고, 또한 BCG 치료 실패에 *ARID1A* 돌연변이가 관련이 있음을 보고하여 [20], 추후 이들 유전자가 가이드

비뇨기초의학연구회

라인에 포함될 가능성이 있다.

근육침윤방광암 등 진행성 요로상피암의 조기에 유전자 검사를 실시하는 것이 다음 치료제들의 투여 지연을 예방할 수 있으며, 추후 시행할 수 있는 임상 시험 적합성을 선별 등 치료 결정을 용이하게 할 수 있다. 근육침윤방광암의 근치적 방광절제술 후 atezolizumab의 보조치료 (adjuvant therapy) 효과를 연구한 IMvigor 010 임상연구에서 비록 생존율 개선을 입증하는 데 실패하였지만 환자의 혈액에서 ctDNA가 검출된 환자들은 atezolizumab 치료 효과가 유의하게 관찰되어 ctDNA가 치료 선택 표지자가 될 수 있음을 시사하였다 [21]. 주요 가이드라인에서는 stage IVA (cT4b, any N, M0; any T, any N, M1a)나 IVB (any T, any N, M1b) 에서 체세포 돌연변이 검사를 시행할 것을 권장하며 [22], stage IIIB (cT1-T4a, N2, 3)의 경우에도 체세포 돌연변이 검사를 고려할 수 있다. 서문에서 언급한 바와 같이 우리나라에서는 별도의 명시가 없는 경우 암병기 3, 4기에 해당하는 진행성 고형암에 해당한다면 NGS를 이용한 패널 유전자 검사를 시행할 수 있다.

미국 식품의약청(FDA)은 *FGFR3* 또는 *FGFR2* 유전자 돌연변이가 있으면서 백금 계열 항암 화학 요법 이후 진행된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서, FGFR 억제제인 erdafitinib의 사용을 승인하였다. 사용 승인 근거가 된 BLC2001 임상 시험에서는, 객관적 반응률 (objective response rate)가 32.2% 로 보고되었고, 평균 반응 기간은 5.4개월이었다 [23].

Which Genes? 방광암에서 흔하게 관찰되는 유전자 변이로는 cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (*CDKN2A*, 34%), *FGFR3* (21%), phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha (*PIK3CA*, 20%)과 *ERBB2* (17%) 등이 있다 [24]. 또한 우리나라 식약처에서는 아직 erdafitinib이 사용 승인되지 않았으나, 향후 승인 가능성 등을 고려할 때, 요로상피암 환자에서 체세포 돌연변이 유전자 검사를 할 때는 *FGFR3* 및 *FGFR2* 유전자를 포함해야 한다.

- 1) FGFR 억제제 (erdafitinib 등) 적응증 관련 유전자: *FGFR2*, *FGFR3*
- 2) 요로상피암에서 빈번하게 돌연변이가 보고된 유전자: *CDKN2A*, *PIK3CA*, *ERBB2*

How? 종양조직에서 *FGFR2* 혹은 *FGFR3* gene mutation 또는 gene fusion을 RT-PCR 혹은 NGS등을 통해 확인 할 수 있다. Erdafitinib 사용 승인 근거가 된 BLC2001 임상 시험에서는 *FGFR2*, *FGFR3* gene fusion 또는 gene mutation을 확인하는데 RT-PCR 방법을 사용하였다[23]. 향후 우리나라 식약처에서 erdafitinib 허가 검토 때 RT-PCR 과 NGS 방법 등 권장 검사 방법이 명시될 것으로 예상된다.

표3. 요로상피암 생식세포 돌연변이 유전자 검사 권고 대상

대상 환자군	<ul style="list-style-type: none"> • 60세 이하에서 발생한 상부요로상피암 • 본인 요로상피암 외 다른 장기의 Lynch-spectrum 종양 진단의 과거력 • 부모, 형제, 자녀들 중 50세 이하에 진단된 Lynch-spectrum 종양 • 부모, 형제, 자녀들 중 두 명 이상에서 진단된 Lynch-spectrum 종양 • Lynch-spectrum 종양 (빈도): 대장암(20-80%), 자궁내막암(40-50%), 위암(1-13%), 간췌담도암(1-4%), 요로상피암(1-18%), 소장암(1-6%),(외분비) 췌장암(1-6%) 및 뇌종양
대상 유전자 및 검사 목적	<ul style="list-style-type: none"> • 린치 증후군 확인 (<i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i>, <i>PMS2</i>, <i>EPCAM</i>)

표4. 요로상피암 체세포 돌연변이 유전자 검사 권고 대상

대상 환자군	<ul style="list-style-type: none"> • 3기 진행성 또는 4기 전이성 요로상피암
대상 유전자 및 검사 목적	<ul style="list-style-type: none"> • FGFR 억제제 erdafitinib 사용 가능성 확인 (<i>FGFR2</i>, <i>FGFR3</i>) • 요로상피암에서 빈번하게 돌연변이가 보고된 유전자 (<i>CDKN2A</i>, <i>PIK3CA</i>, <i>ERBB2</i>)



3. 신세포암

강민용 (성균관대의대)

생식세포 돌연변이 검사

신세포암 은 유전성 또는 새롭게 발생하는 단일유전자의 생식세포 변이로 인하여 발생할 수 있다. 유전성 신세포암 (Hereditary RCC)는 전체 신세포암의 2 - 8 %정도에서 관찰되는 것으로 알려져 있지만 [25, 26], 실제보다 유전성 신세포암의 유병률이 과소평가되었을 가능성이 높다. 특히 전이성 신세포암의 경우 약 38%에서 생식세포 돌연변이가 관찰되는 것으로 보고된 바 있다 [27].

Who? NCCN 가이드라인, AUA 가이드라인 및 EAU 가이드라인에 따르면, 하기와 같은 상황에서 유전성 신세포암을 의심하고 생식세포 돌연변이 검사를 시행할 것을 권고하고 있다[28].

- 1) 양측성 (bilateral) 또는 다발성 (multiple) 신종양 (renal mass) 으로 발견된 경우
- 2) 46세 이전에 신세포암 이 진단된 경우
- 3) 부모, 형제, 자녀, 조부모, 손자녀 및 사촌내 혈족에서 신세포암이 진단된 가족력이 있을 경우

이외에도, 암 감수성 유전자 (cancer susceptibility gene)의 알려진 병원성 변이형 (pathogenic variant)를 가진 사촌 이내의 가까운 가족이 있는 경우, 종양의 조직학적 유형 (histology)가 hereditary RCC syndrome에서 흔히 관찰되는 특징 (multifocal papillary histology, multiple chromophobe, RCC with fumarate hydratase deficiency, multiple chromophobe나 oncocytoma와 같은 Birt-Hogg-Dube syndrome-related histology 등)을 동반한 경우에는 유전자 위험도 평가 (genetic risk assessment) 후, 유전자 검사 시행을 권고할 수 있다.

Which Genes?

- 1) 유전성 신세포암 증후군 (von Hippel-Lindau (VHL), Hereditary papillary renal carcinoma (HPRC), Birt-Hogg-Dube syndrome (BHDS), Tuberous sclerosis complex (TSC), Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma

(HLRCC), BAP1 tumor predisposition syndrome (TPDS), Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma (PGL/PCC) syndrome) 해당 유전자: *VHL, MET, FLCN, TSC1/2, FH, BAP1, SDHA/B/C/D*

2) Cowden syndrome, MITF cancer syndrome, CHECK2-associated syndrome, Hyperparathyroid jaw tumor syndrome 해당 유전자 [29] : *PTEN, MITF, CHECK2, CDC7*

How? 신세포암 환자에서 생식세포 돌연변이 검사는 혈액 등 체액 기원 DNA를 이용하며, 유전자 수가 많으므로 NGS 유전자 패널 검사를 권장한다.

체세포 돌연변이 검사

Who? 신세포암 환자에서 체세포 돌연변이의 특징은 TCGA (The Cancer Genome Atlas) 프로젝트를 통해 많이 밝혀졌다 [30]. 특히, 체세포 돌연변이의 경우, 조직학적 유형에 따라 돌연변이의 양상이 다르기 때문에, 각각의 유형별로 특징을 살펴볼 필요가 있다.

- 1) Clear cell type: 신세포암에서 약 80% 정도 빈도를 보이는 투명세포 신세포암 (clear cell RCC) 에서 가장 흔한 유전자 돌연변이는 *VHL* (60-70%), *PBRM1* (40%), *SETD2* (15%), *BAP1* (10%) 등의 순이며, 이들 유전자는 chromosome 3p.21 영역에 모두 인접하여 있다 [30]. 흥미롭게도, *VHL* 유전자 돌연변이는 투명세포 신세포암에서 종양신생혈관 형성 및 암세포 성장에 중요한 요인으로 여겨지고 있지만, *VHL* 유전자 돌연변이가 환자의 예후나, VEGF 억제제에 대한 효과와는 유의한 연관성이 있다는 연구 결과들은 아직까지 없다 [31]. 한편 *PBRM1* 유전자의 경우, 연구에 따라 상반된 결과들이 보고되기도 하였으나, 최근 발표된 CheckMate-009, -010 및 CheckMate-025 연구에서 수행된 NGS 데이터 분석 결과에 따르면, *PBRM1* 변이가 있는 경우에 면역관문억제제인 anti-programmed cell death-1 (PD-1) 억제제 반응성 및 환자 예후가 보다 우수한 것으로 관찰되었다 [32, 33]. 반면, *BAP1* 및 *SETD2* 유전자는 histone 및 chromatin remodeling 조절 인자로 알려져 있으며 TP53, *CDKN2A* 유전자 등의 돌연변이와 함께 전



반적으로 불량한 예후를 시사한다 [31, 34]. 이외에, *ARID1A* 유전자 돌연변이가 있을 경우, atezolizumab (anti-PD-L1 inhibitor) 및 bevacizumab 병합군이 sunitinib 대비 우수한 무진행 생존 (progression-free survival)이 관찰되었다 [35]. 또한 DNA damage repair (DDR) 유전자 (*CHEK2*, *ATM*, *MSH2*, *MSH6* 등) 돌연변이 존재 여부에 따라, tyrosine kinase inhibitor (TKI) 치료군에서는 큰 차이가 없었으나, 면역관문억제제 투여군에서는 DDR 유전자 변이가 있는 환자들에서 유의한 생존 향상 효과가 보고된 바 있다 [36].

2) Papillary type: 유두상 신세포암 (Papillary RCC)는 신세포암의 약 10-15% 정도를 차지하고 있으며, 투명세포 신세포암과는 달리, *VHL* 유전자 돌연변이는 약 1%에서만 발견된다 [30]. 대신, *MET* (8%) 및 *CDKN2A* (5-18%) 유전자의 돌연변이가 흔하다. MET 신호전달경로 억제제인 crizotinib, savolitinib 및 foretinib 등 TKI 제제가 2상 임상시험에서 유의미한 치료 효과를 보였다는 점에서 향후, MET 유전자 변이 여부가 유두상 신세포암 치료 약제를 선택하는 데에 중요한 근거가 될 것으로 예상된다 [31]. 투명세포 신세포암 사례와 마찬가지로, *CDKN2A* 유전자 변이가 있을 경우 유두상 신세포암에서도 대체로 예후가 좋지 않다.

3) Chromophobe type: 신세포암에서 약 5% 정도 빈도로 발견되는 혐색소 신세포암 (chromophobe RCC)에서는 투명세포 신세포암 및 유두상 신세포암과 달리 *TP53* (31%) 및 *PTEN* (8%) 유전자 돌연변이가 흔하게 관찰되는 데, 특히 *PTEN* 유전자 돌연변이가 있을 경우, 예후가 불량한 것으로 보고되었다 [30, 31].

Which Genes? 신세포암에서 체세포 변이 검사를 위한 NGS 유전자 패널 구성시, NGS 급여를 위한 필수 유전자 및 신세포암의 조직학적 유형에 따른 차이를 고려해야 하며, 돌연변이의 빈도, 예후적 가치 및 치료 결과와의 관련성 등을 감안하여야 한다.

신세포암의 조직학적 유형별 빈번하게 돌연변이가 발견되며, 약물 반응 등 예후 연관성이 보고된 유전자: *VHL*, *PBRM1*, *SETD2*, *BAP1*, *TP53*, *CDKN2A*, *ARID1A*, *DNA damage repair genes (CHEK2, ATM, MSH2, MSH6)*, *MET*, *PTEN*

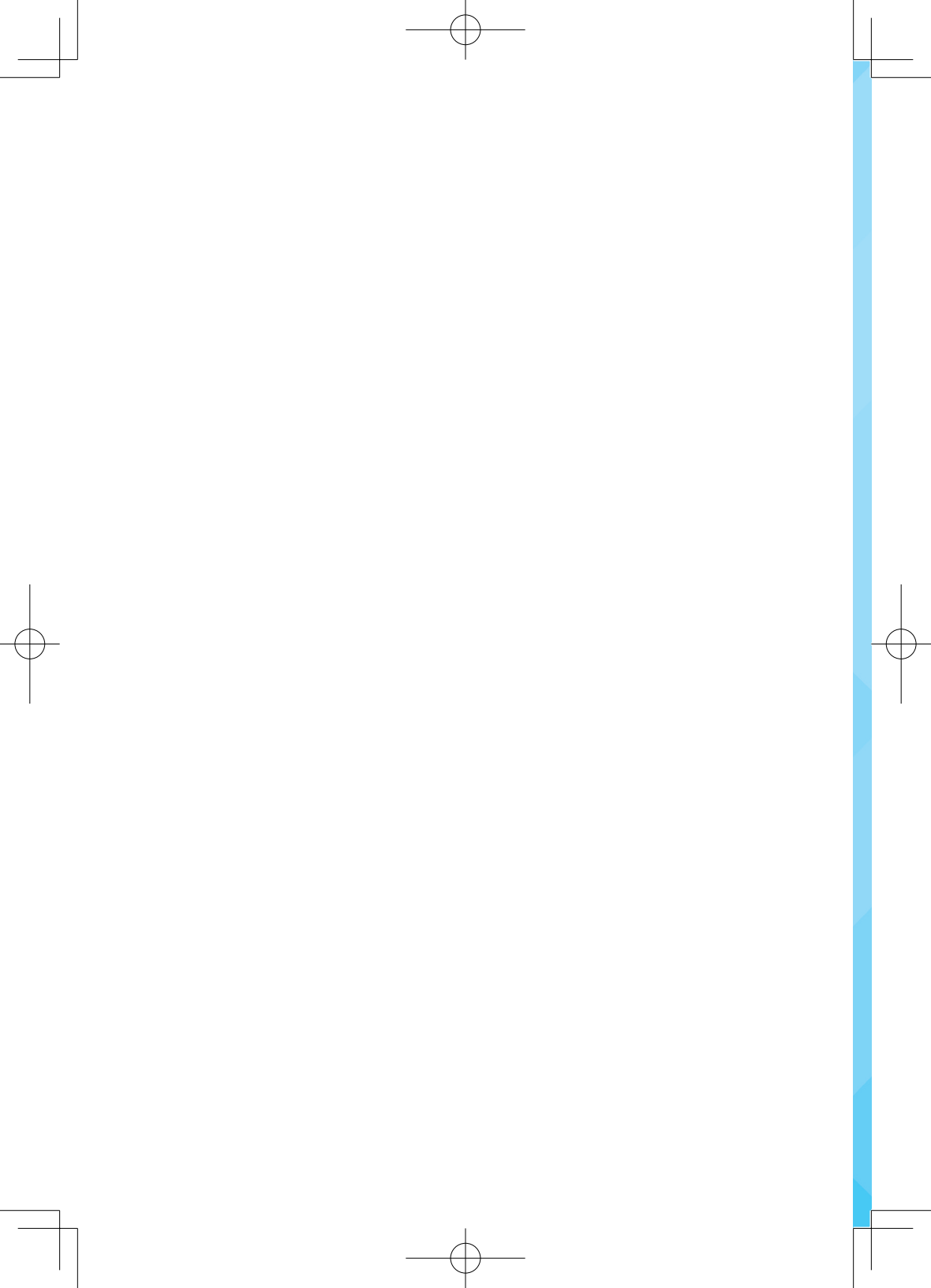
How? 신세포암 환자에서 종양 체세포 돌연변이는 원발 종양 또는 전이 종양의 조직을 이용하여 검사하며, 검사 대상 유전자 수가 많으므로 NGS 유전자 패널 검사를 권장한다.

표5. 신세포암 생식세포 돌연변이 유전자 검사 권고 대상

대상 환자군	<ul style="list-style-type: none"> 양측성 (bilateral) 또는 다발성 (multiple) 신종양 (renal mass) 46세 이전에 진단된 신세포암 부모, 형제, 자녀, 조부모, 손자녀 및 사촌내 혈족에서 진단된 신세포암
대상 유전자 및 관련 유전성 신세포암 증후군	<ul style="list-style-type: none"> 본히펠린다우 증후군 (Von Hippel Lindau syndrome) (<i>VHL</i>) 유전성 유두상 신세포암 (Hereditary papillary RCC) (<i>MET</i>) Birt-Hogg-Dube 증후군 (<i>FLCN</i>) 복합 결절성 경화증 (Tuberous sclerosis complex) (<i>TSC1, TSC2</i>) 유전성 평활근종 (Hereditary leiomyomatosis) 동반 신세포암 (<i>FH</i>) BAP1 tumor predisposition syndrome (<i>BAP1</i>) Hereditary paraganglioma/pheochromocytoma (PGL/PCC) syndrome (<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD</i>) Cowden syndrome (<i>PTEN</i>) MITF cancer syndrome (<i>MITF</i>) CHEK2-associated syndrome (<i>CHEK2</i>) Hyperparathyroid jaw tumor syndrome (<i>CDC7</i>)

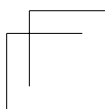
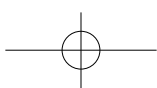
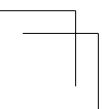
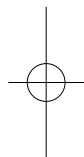
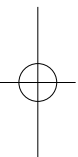
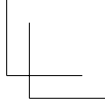
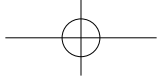
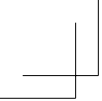
표6. 신세포암 체세포 돌연변이 유전자 검사 권고 대상

대상 환자군	<ul style="list-style-type: none"> 3기 진행성 또는 4기 전이성 신세포암
대상 유전자 및 검사 목적	<ul style="list-style-type: none"> PD-1 억제제 등 면역관문 억제제에 대한 약물 반응 예측 (<i>PBRM1, ARID1A, MSH2, MSH6, CHEK2, ATM</i>) crizotinib, savolitinib 등 MET TKI 에 대한 약물 반응 예측 (<i>MET</i>) TKI, 면역관문 억제제 등 통상적인 치료제에 대한 나쁜 반응을 시사 (<i>BAP1, SETD2, PTEN, TP53, CDKN2A</i>)



| 비노암 유전자 검사 가이드라인 |

맺음말



비노암 유전자 검사 향후 전망

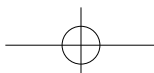
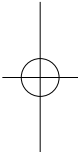
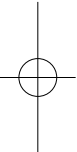
비노암에서 유전자 검사는 특히 NGS 기술이 대중화되면서 활용 빈도가 증가하고 있다. 생식세포 돌연변이 검사는 환자 본인 및 혈연 관계의 친족들에게 발생 가능한 암의 종류 및 연령대 등 구체적 위험도 정보를 제공할 수 있으며, 체세포 돌연변이 검사는 현재 전이암 단계에서 표준 치료로 사용 중인 약제들에 대한 저항성 발생 가능성 등을 제시하고 면역관문 억제제, PARP 억제제 등 치료적 대안에 대한 정보를 제공할 수 있다. 최근 다수의 비노암 대상 임상시험 등에서 동반진단 도구 (companion diagnostics) 또는 환자군 분류 (stratification) 도구로 NGS 기반 유전자 패널 검사가 사용되고 있기에, 향후 전이암 뿐 아니라 국소 진행성 암에서 신보조 요법 및 보조 요법의 선택에 있어서도 유전자 검사가 중요한 정보를 제공할 것으로 예상된다. 현재 NGS 기반 유전자 패널 검사는 대부분 exon 영역에 한정하여 시행되고 있어, 단백질을 만드는데 직접 영향을 주는 single nucleotide variation (SNV), 크기가 작은 구조 변이 (small indel) 등은 검출할 수 있으나, 간접적으로 유전자 발현에 영향을 주는 intron 영역의 SNV나 small indel은 검출할 수 없고, 크고 복잡한 형태의 유전체 구조 변이 (structural variation, SV) 는 검출하기 어려운 한계가 있다. 따라서 향후 intron 영역 등을 포함하여 structural 및 regulatory 변이를 확인할 수 있는 전장 유전체 검사 (whole genome sequencing) 가 유전자 검사에 활용될 가능성도 있어, 이 분야에 대한 관심과 연구도 지속되어야 할 것으로 판단된다. 혈액, 소변 등에서 채취하는 ctDNA 검사도 비침습적인 암 체세포 유전자 돌연변이 검사 도구로서 빠르게 발전하고 있어, 진단, 예후 예측 목적 외 치료 반응 및 진행 평가 (monitoring) 목적의 유전자 검사 시행도 증가할 것으로 예상된다. 유전자 검사 결과의 해석은 위양성, 위음성의 가능성 및 원래 검사 목적과는 관계없이 발견된 이차성 소견 (secondary findings) 의 보고 등 다양한 면을 고려해야 하며, 결과의 활용에 있어서도 환자 본인 및 혈연 관계 친족에 대한 상담, 기관 내외에서 진행중인 임상시험 등록 가능성 등을 고려해야 하기에, 비노의학과 의사 뿐 아니라 환자 치료와 연관된 혈액종양내과 의사, 병리과 의사, 진단검사의학과 의사 및 유전상담전문가들을 포함한 다학제적인 접근이 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

1. Cornford, P., et al., *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer*. Eur Urol, 2021. **79**(2): p. 263-282.
2. Kanesvaran, R., et al., *Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with prostate cancer*. ESMO Open, 2022. **7**(4): p. 100518.
3. Parker, C., et al., *Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2020. **31**(9): p. 1119-1134.
4. Network), N.N.C.C. *Prostate Cancer (Version 2.2022)*. [cited 2022 July 1, 2022]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
5. Lowrance, W.T., et al., *Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I*. Journal of Urology, 2021. **205**(1): p. 14-21.
6. Richards, C.S., et al., *ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007*. Genet Med, 2008. **10**(4): p. 294-300.
7. Li, M.M., et al., *Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists*. J Mol Diagn, 2017. **19**(1): p. 4-23.
8. Steensma, D.P., et al., *Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes*. Blood, 2015. **126**(1): p. 9-16.
9. Xie, M., et al., *Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies*. Nat Med, 2014. **20**(12): p. 1472-8.
10. Moscow, J.A., T. Fojo, and R.L. Schilsky, *The evidence framework for precision*



- cancer medicine*. Nat Rev Clin Oncol, 2018. **15**(3): p. 183–192.
11. Letai, A., *Functional precision cancer medicine—moving beyond pure genomics*. Nat Med, 2017. **23**(9): p. 1028–1035.
 12. Pritchard, C.C., et al., *Inherited DNA–Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2016. **375**(5): p. 443–53.
 13. Nicolosi, P., et al., *Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines*. JAMA Oncol, 2019. **5**(4): p. 523–528.
 14. Maio, M., et al., *Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE–158 study*. Ann Oncol, 2022.
 15. Gillessen, S., et al., *Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report from the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2021*. Eur Urol, 2022. **82**(1): p. 115–141.
 16. de Bono, J., et al., *Olaparib for Metastatic Castration–Resistant Prostate Cancer*. N Engl J Med, 2020. **382**(22): p. 2091–2102.
 17. Vandekerkhove, G., et al., *Circulating Tumor DNA Abundance and Potential Utility in De Novo Metastatic Prostate Cancer*. Eur Urol, 2019. **75**(4): p. 667–675.
 18. Ju, J.Y., et al., *Universal Lynch Syndrome Screening Should be Performed in All Upper Tract Urothelial Carcinomas*. Am J Surg Pathol, 2018. **42**(11): p. 1549–1555.
 19. Alexandrov, L.B., et al., *Signatures of mutational processes in human cancer*. Nature, 2013. **500**(7463): p. 415–21.
 20. Pietzak, E.J., et al., *Next–generation Sequencing of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Reveals Potential Biomarkers and Rational Therapeutic Targets*. Eur Urol, 2017. **72**(6): p. 952–959.
 21. Powles, T., et al., *ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial*

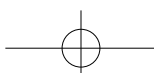
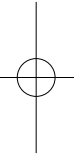
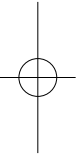




- carcinoma*. Nature, 2021. **595**(7867): p. 432–437.
22. Flaig, T.W., et al., *NCCN Guidelines(R) Insights: Bladder Cancer, Version 2.2022*. J Natl Compr Canc Netw, 2022. **20**(8): p. 866–878.
 23. Loriot, Y., et al., *Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma*. N Engl J Med, 2019. **381**(4): p. 338–348.
 24. Ross, J.S., et al., *Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations*. Cancer, 2016. **122**(5): p. 702–11.
 25. Adeniran, A.J., B. Shuch, and P.A. Humphrey, *Hereditary Renal Cell Carcinoma Syndromes: Clinical, Pathologic, and Genetic Features*. Am J Surg Pathol, 2015. **39**(12): p. e1–e18.
 26. Bratslavsky, G., et al., *Genetic risk assessment for hereditary renal cell carcinoma: Clinical consensus statement*. Cancer, 2021. **127**(21): p. 3957–3966.
 27. Mucci, L.A., et al., *Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries*. JAMA, 2016. **315**(1): p. 68–76.
 28. Network), N.N.C.C. *Kidney Cancer (Version 3.2022)*. 2022 July 1, 2022]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
 29. Lui, S.T. and B. Shuch, *Genetic Testing in Kidney Cancer Patients: Who, When, and How?* Eur Urol Focus, 2019. **5**(6): p. 973–976.
 30. Ricketts, C.J., et al., *The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma*. Cell Rep, 2018. **23**(12): p. 3698.
 31. Light, A., et al., *The genetic landscapes of urological cancers and their clinical implications in the era of high-throughput genome analysis*. BJU Int, 2020. **126**(1): p. 26–54.
 32. Miao, D., et al., *Genomic correlates of response to immune checkpoint therapies in clear cell renal cell carcinoma*. Science, 2018. **359**(6377): p. 801–806.
 33. Braun, D.A., et al., *Interplay of somatic alterations and immune infiltration*



- modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma.* Nat Med, 2020. **26**(6): p. 909–918.
34. Voss, M.H., et al., *Genomically annotated risk model for advanced renal-cell carcinoma: a retrospective cohort study.* Lancet Oncol, 2018. **19**(12): p. 1688–1698.
35. Motzer, R.J., et al., *Molecular Subsets in Renal Cancer Determine Outcome to Checkpoint and Angiogenesis Blockade.* Cancer Cell, 2020. **38**(6): p. 803–817 e4.
36. Ged, Y., et al., *DNA damage repair pathway alterations in metastatic clear cell renal cell carcinoma and implications on systemic therapy.* J Immunother Cancer, 2020. **8**(1).



비뇨암 유전자 검사 가이드라인

인쇄일	2022년 9월 29일
발간일	2022년 10월 4일
집필진 (가나다순)	강민용 (성균관의대), 윤석중 (충북의대), 한현호 (연세의대)
감수진	비뇨기초의학연구회, 대한비뇨의학회 진료지침 위원회, 대한비뇨기종양학회 진료지침 위원회
지은곳	비뇨기초의학연구회 www.urology.or.kr 서울특별시 용산구 서빙고로67길 103-1102 (용산동5가, 용산파크타워오피스텔) TEL: 02-573-8190 FAX: 02-573-8192 E-mail: urology@urology.or.kr
펴낸곳	에이플러스기획 서울시 중구 퇴계로30길 24 (예장동, 삼익파크빌) B211-3호 TEL: 02-582-8572, FAX: 02-704-8573 E-mail: app@app2010.com
출판등록	301-2013-230
ISBN	979-11-87733-38-6
정가	무료

이 책의 판권은 비뇨기초의학연구회에 있습니다. 파본은 교환해 드립니다.

이 책 내용의 전부 또는 일부를 사용하시려면 반드시 비뇨기초의학연구회의 서면 동의를 받으셔야 합니다.