

RESEARCH UPDATE

비침습적 차세대 다중 표적 대변 DNA 검사는 대장암 선별에 유용한가?

이진욱

계명대학교 의과대학 내과학교실

Is Noninvasive Next-generation Multitarget Stool DNA Test Useful for Colon Cancer Screening?

Jin Wook Lee

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Article: Next-generation multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening. (N Engl J Med 2024;390:984-993)

요약: 대장암 검진은 대장암 발생률과 관련된 사망률을 낮추는 데 효과적으로 The U.S. Preventive Services Task Force and American Cancer Society에서는 대장암 검진을 권장한다.¹ 대장암 검진 항목들 가운데 DNA 분자 표지자와 헤모글로빈 수치를 평가하는 다중 표적 분변 DNA 검사는 2014년 미국 FDA 승인을 받고 미국 대장암 검진 가이드라인에 포함되어 있다.^{1,2} 초기 분변 DNA 검사는 분변 면역화학 검사(fecal immunochemical test, FIT)에 비해 검출률은 높았으나 특이도는 낮았다.³ 이에 대한 개선 노력으로 민감도, 특이도 향상을 위해 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사가 개발되었다. 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사에는 새로운 분자 패널로 ceramide synthase 4 gene (LASS4), leucine-rich repeat-containing protein 4 gene (LRRC4), serine-threonine protein phosphatase 2A 56-kDAa regulatory subunit gamma isoform gene (PPP2R5C) 등과 같은 DNA 메틸화 표지자가 사용되었다.

이번 연구에서는 이 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사의

성능을 평가하기 위하여 대장암에 대한 검사의 민감도와 진행성 신생물에 대한 특이도를 확인하였다. 또한 진행된 전암 병변(advanced precancerous lesions)에 대한 민감도와 비종양성 소견 또는 대장내시경 검사 음성성에 대한 특이도를 평가하였다.

연구는 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사 및 FIT를 위한 대변 표본을 대장내시경 검사 준비 전 채취하고 선별 대장내시경 검사는 표준화된 권고안에 따라 각 연구 기관에서 수행되었다. 대장내시경에서 확인된 모든 대장암 및 진행성 전암 병변을 포함한 모든 조직 검체와 대장내시경 검사 보고서, 조직병리 보고서는 한 명의 독립 병리학자가 중앙에서 검토하여 표준화하였다. 또한, 상용 FIT는 100 ng 이상인 대변 샘플을 FIT 양성으로 간주하였다.

이번 연구는 미국 전역의 186개 기관에서 선별 대장내시경 검사를 받을 예정이었던 40세 이상의 무증상인 사람을 대상으로 이루어졌는데 26,758명의 등록 참가자들 가운데 20,176명(75.4%)에서 전체 평가에 유효한 결과를 얻었다. 평가 가능한

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2024. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이진욱, 42601, 대구시 달서구 달구벌대로 1035, 계명대학교 동산병원 소화기내과

Correspondence to: Jin Wook Lee, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea. Tel: +82-53-258-4342, Fax: +82-53-258-4343, E-mail: jwlee003@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5312-4053>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

참가자의 평균 연령은 63.0세였으며, 53.2%가 여성, 60.1%가 백인이었다. 유효한 평가가 가능하였던 20,176명 가운데 98명(0.5%)에서 대장암이 발견되었으며, 2,144명(10.6%)에서 진행된 전암성 병변이, 6,973명(34.6%)에서 진행되지 않은 선종(non-advanced adenoma)이, 3,451명(17.1%)에서 비종양성 소견이 발견되었고, 7,510명(37.2%)에서는 정상으로 확인되었다.

차세대 다중 표적 분변 DNA 검사는 대장암 환자 98명 중 92명을 식별하여 93.9%의 검사 민감도를 보였고 진행성 전암 병변이 있는 2,144명의 참가자 중 931명에서 대변 DNA 검사 양성으로, 민감도는 43.4%였다. 또한, 대장암이나 진행성 전암 병변이 없는 17,934명의 참가자들을 대상으로 분석하였을 때 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사의 특이도는 90.6%로 나타났으며, 비종양 소견이 있거나 대장내시경 검사 음성인 참가자 10,961명을 대상으로 분석하였을 때 특이도는 92.7%였고, 대장내시경 검사 음성인 참가자 7,510명을 대상으로 한 특이도는 93.4%였다. 진행성 신생물(advanced neoplasm)에 대한 연령 단계별 특이도는 45-49세 참가자의 경우 97.3%, 50-54세 참가자의 경우 95.9%, 70-75세 참가자의 경우 87.0%, 76세 이상의 경우 84.6%로 나타나 55세 이전 낮은 연령에서 높은 특이도를 보였다.

다중 표적 분변 DNA 검사 양성 반응을 보인 경우 최종 진단 결과는 3.4%에서 대장암, 34.3%에서 진행성 전암 병변, 32.6%에서 선종이 발견되었으며, 29.7%에서는 대장 신생물이 발견되지 않았다.

차세대 다중 표적 분변 DNA 검사와 FIT을 비교하였을 때, 대장암 및 진행성 전암 병변 검출에 있어 분변 DNA 검사가 FIT보다 민감도가 높았다. FIT의 민감도는 대장암에서 67.3%, 진행성 전암 병변에서 23.3%로 분변 DNA 검사보다 낮았다. 반면 진행성 신생물에 대한 FIT의 특이도는 94.8%로 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사 결과보다 높았다. FIT의 특이도는 비종양성 소견 또는 대장내시경 음성인 경우 95.7%, 대장내시경 음성인 경우 96.0%로 나타났다.

결론적으로 이 연구에서 대장암에 대한 민감도는 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사는 93.9%, FIT 검사는 67.3%였으며, 진행성 전암 병변에 대한 민감도는 차세대 분변 DNA 검사는 43.3%, FIT 검사는 23.3%였다. 진행성 신생물에 대한 특이도는 차세대 분변 DNA 검사에서 90.6%, FIT에서 94.8%였다.

해설: 한국에서는 국가암검진 사업으로 분변 잠혈 검사, 즉 분변면역화학검사(FIT)를 대장암 선별검사로 시행하고 있다. 현재 대장내시경 검사를 선별검사로 하는 시범 사업이 진행 중이며 향후 국가검진 사업으로 채택될 전망이다. 하지만 대

장내시경은 검사 준비를 위한 장정결제 복용과 검사시간의 소요, 우발증 발생 위험성 등의 제한점이 있다. 이에 비해 분변 검사는 검사시간, 준비과정이 단순하고, 비침습적 검사라는 장점이 있다. 대장암 선별검사의 수검률 측면과 검사의 안전성 등을 고려할 때 비침습적인 검사에 대한 요구는 존재한다. 따라서 진단 성능이 뛰어난 검사의 도입 및 발전은 대장암 예방 및 조기 발견에 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

Imperiale TF 등은 2014년 multitarget stool DNA test와 FIT를 비교한 연구를 보고한 바 있는데 해당 논문에서 연구된 다중 표적 분변 DNA 검사는 비정상적으로 메틸화 된 BMP3 및 NDRG4 와 KRAS 돌연변이, β -actin에 대한 분자 분석으로 구성되어 있으며 새로운 종류의 분변 검사의 진단 민감도, 특이도를 FIT과 비교하여 보고하였다.³ 이 연구에서 다중 표적 분변 DNA 검사의 대장암에 대한 민감도는 92.3%, FIT은 73.8%였으며, 진행성 전암 병변에 대한 민감도는 분변 DNA 검사에서 42.4%, FIT에서 23.8%였다. 진행성 신생물에 대한 특이도는 분변 DNA 검사에서 86.6%, FIT에서 94.9%였다. 다중 표적 분변 DNA 검사는 상용 FIT에 비해 높은 민감도를 보이나 상대적으로 특이도는 낮았다. 이러한 다중 표적 분변 DNA 검사는 높은 진단 성능을 보이지만, FIT에 비해 상대적으로 낮은 특이도를 보여 이를 개선하기 위해 차세대 다중 표적 대변 DNA 검사가 개발되었다. 2024년 Imperiale TF 등이 발표한 연구에서 사용된 차세대 다중 표적 대변 DNA 검사(next-generation multitarget stool DNA test)에는 새로운 분자 패널이 사용되었다.⁴ 새로운 분자 패널은 LASS4, LRRC4, PPP2R5C와 같은 DNA 메틸화 표지자들로 구성되었다. 이 연구에서 대장암에 대한 민감도는 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사에서 93.9%, FIT에서 67.3%으로 보고되었으며, 진행성 전암 병변에 대한 민감도는 차세대 검사에서 43.3%, FIT에서 23.3%였다. 진행성 신생물에 대한 특이도는 차세대 분변 DNA 검사에서 90.6%, FIT에서 94.8%로 보고하였다. 이전 세대의 분변 DNA 검사와 차세대 분변 DNA 검사를 비교하였을 때 높은 민감도는 유지하면서 진행성 신생물에 대한 특이도는 향상되었다. 두 검사를 직접 비교하지 않아 두 연구 간의 직접 비교는 어렵지만, 진단검사로써 높은 정확성을 유지하며 특이도를 향상시켜 선별검사로써 유용한 모습을 보였다.

다중 표적 분변 DNA 검사의 장점은 대장암에 대한 민감도가 높은 비침습적 검사로 대장내시경 검사 준비가 어려운 고령자나 만성 질환자에서 선별 검사로 역할이 기대되며, 비침습적 검사를 선호하는 사람에게 좋은 선택지가 될 수 있다.⁵ 또한, 채변을 통한 검사로 검사 과정이 간단하여 검사 접근성을 높일 수 있으며, 검사법의 발전으로 특이도가 향상되어 선별 검사로서 불필요한 대장내시경 검사를 줄일 수 있는 보완

적 도구로 역할을 기대할 수 있다. 차세대 다중 표적 분변 DNA 검사는 새로운 DNA 메틸화 표지자들의 개발을 통하여 향상된 검사법으로 향후 비침습적 표지자 발견이 진전된다면 표지자 판별 능력이 더욱 향상되고, 더 낮은 비용으로 검사 처리가 가능해지면, 사용자 친화적인 검사가 가능해져 평균 위험군의 1차 선별 검사로 분변 DNA 검사 사용이 기대된다. 높은 진단율의 비침습적 검사는 대장암 선별검사 순응도를 높이고 대장암 발생률과 사망률을 감소시킬 것으로 기대되는 검사이다.

REFERENCES

1. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 2021;325:1965-1977.
2. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1016-1030.
3. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2014;370:1287-1297.
4. Imperiale TF, Porter K, Zella J, et al. Next-generation multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening. *N Engl J Med* 2024;390:984-993.
5. Robertson DJ, Imperiale TF. Stool testing for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2015;149:1286-1293.