



종양 유전검사 결과 설명 및 결과지 작성 권고안: 차세대염기서열분석법을 이용한 유전성 암 유전자검사

Guidelines for Genetic Counseling and Reporting of Cancer Genetic Test Results: Genetic Test for Hereditary Cancer-predisposing Syndrome Using Next-generation Sequencing

김도훈¹ · 김남희² · 공선영^{3,4}

Do-Hoon Kim, M.D.¹, Namhee Kim, M.D.², Sun-Young Kong, M.D.^{3,4}

계명대학교 동산병원 진단검사의학과¹, 동아대학교병원 진단검사의학과², 국립암센터 국제암대학원대학교 암의생명과학과³, 국립암센터 진단검사의학과⁴

Department of Laboratory Medicine¹, Keimyung University Dongsan Hospital, Keimyung University School of Medicine, Daegu; Department of Laboratory Medicine², Dong-A University Medical Center, Dong-A University College of Medicine, Busan; Department of Cancer Biomedical Science³, National Cancer Center Graduate School of Cancer Science and Policy, National Cancer Center, Goyang; Department of Laboratory Medicine⁴, National Cancer Center, Goyang, Korea

Genetic counseling and reporting on cancer genetic test results using next-generation sequencing (NGS) are practiced in various ways in different Korean genetic laboratories. Therefore, the Korean Society for Genetic Diagnostics has proposed guidelines for genetic counseling and reporting of NGS tests, especially for hereditary cancer-predisposing syndrome. We hope these guidelines will reduce inter-laboratory variations in reporting NGS test results and improve the quality of genetic counseling in Korea.

Key Words: Standardization, Report, Genetic testing, Genetic counseling, Hereditary cancer, Next-generation sequencing

서론

차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS)은 기존의 Sanger 염기순서 검사법과 구별되는 새로운 염기서열분석 검사법이며, 다량의 유전 정보를 효율적으로 빠르게 얻을 수 있어서 기존의 Sanger 염기순서 검사법을 이용한 진단의 제한을 극복할 수 있게 해준다[1, 2]. NGS는 전세계적으로 기초과학분야에서부터 임상진단분야에 이르기까지 광범위하게 사용되고 있으며, 국내에서

는 2017년 3월부터 NGS기반 유전자검사에 대해 보험급여를 시작한 이래 많은 검사실에서 연구와 임상진단분야에 활발히 이용되고 있다. 하지만 국내에는 아직 NGS기반 유전자검사의 결과보고서에 대한 표준 지침이 없어 각 검사실마다 다양한 형식으로 작성되어 보고되고 있다. 또한 아직 국내 NGS기반 유전자검사의 결과에 대한 설명 지침도 없으므로 각 의료기관에서 다양한 형태로 환자에게 결과 설명이 이루어지고 있는 실정이다.

이에 저자들은 우선 임상에서 활용도가 높은 유전성 암 관련 NGS 유전자패널검사 결과의 설명과 결과보고서에 대한 권고안을 제안하고자 한다. 이 지침 및 권고안은 미국유전상담학회(National Society of Genetic Counselors, NSGC), 미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN), 미국의학유전학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG), 미국분자병리학회(Association for Molecular Pathology, AMP), 미국병리학회(College of American Pathologists, CAP), 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA), 유럽임상유전과학회(Association for Clinical Genomic Science, ACGS), EuroGentest, 북유럽임상유전체학회(Nordic Alliance for Clinical Genomics), 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and De-

Corresponding author: Do-Hoon Kim, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-9854-7850>

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine, 1095 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
Tel: +82-50-258-7941, Fax: +82-53-258-4228, E-mail: kdh@dsmc.or.kr

Received: December 29, 2021

Revision received: January 28, 2022

Accepted: February 14, 2022

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2022, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

velopment, OECD)의 관련 지침 및 권고안들을 참고하여 국내 실정에 맞게 조정하였다[3-19]. 이 권고안을 통한 유전성 암 관련 NGS 유전자패널검사 결과의 설명과 결과보고서의 표준화는 각 검사실, 임상 의사, 환자 간의 원활한 소통에 기여하여 결과적으로 보다 나은 환자 진료에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대한다.

유전성 암 관련 차세대 염기서열 유전자패널 검사 결과에 대한 설명 권고안

다음의 사항들을 유념하여 검사 후 결과 상담에 임할 것을 권고한다. 이 권고안은 유전성 암 유전자검사에 대한 것이므로 암 조직을 이용한 유전자검사에는 해당되지 않음을 유의한다.

1. 검사의 목적 상기

검사 전 설명을 했다 하여도, 일반인들에겐 유전자검사의 생소함 때문에 충분한 이해를 못했을 가능성이 있으므로 결과에 대한 상담에서도 어느 정도 반복하여 설명하는 것이 필요하다. 왜 검사가 권고되었는지, 결과에 따라 검사를 받는 대상자와 가족에서 암의 위험도가 달라질 수 있다는 점, 위험도에 따라 수술 등이 권고될 수 있다는 점 등이 설명되어야 한다[3-5].

2. 유전자에 관한 정보

검사 전 암과 관련된 각 유전자의 유전 양상과 유전자에 따른 질환의 종류, 발병 가능성을 설명해야 하며 검사하는 모든 유전자에 대해 자세히 설명하기 힘든 경우가 많기 때문에 미리 설명을 위한 안내지 등을 만들어서 배부하는 것이 권장된다[3, 4]. 검사 후 설명에서도 그러한 시각적 자료들을 이용하여 설명하는 것이 효과적이며 인터넷으로 검색하여 정보를 알 수 있는 사이트에 대한 정보를 제공하는 것도 권장된다[6, 7].

3. 결과에 대한 설명

검사 전 상담에서도 사전에 보고될 수 있는 모든 종류의 결과에 대한 설명이 미리 이루어져야 한다.

- 병원성 변이(pathogenic 또는 likely pathogenic variant)가 확인된 경우: 알려진 병원성 변이가 확인될 경우 검사를 한 당사자는 위험도에 따른 치료나 예방적 진료가 필요함을 설명하고, 가족에서도 유전상당과 보인자를 찾기 위한 가족 검사가 필요함을 설명한다[2, 20]. 특히 상염색체 열성 질환 관련 유전자(예: *MUTYH*)에서 두 가지 다른 종류의 병원성 변이가 이형 접합체로 발견되고 각 변이가 *trans*로 존재하는 지 알 수 없을 경우, 이를 확인하기 위해 부모 검사가 반드시 필요하다.
- 병원성 변이가 확인되지 않는 경우: 가족 내에 기존에 알려진

병원성 변이가 없는 경우, 검사 범위 외의 다른 원인 유전자 혹은 변이 형태(예를 들어 복제 수 변이를 검사하지 않는 유전자 패널의 경우 복제 수 변이)가 있을 수 있는 가능성에 대해 설명한다. 이미 확인된 병원성 변이에 대한 가족 검사의 경우(예를 들면 어머니에서 *BRCA1* 병원성 변이가 확인되었는데 혈연 관계인 딸에서 동일한 변이가 확인되지 않았을 때)는 해당 변이 관련 유전성 암의 위험은 거의 없음을 설명하되, 어떤 경우든 일반적인 인구에서의 암 위험도는 존재함을 설명하여야 한다[2, 5, 20].

- 미분류 변이 결과(variant of uncertain significance, VUS): DNA에서의 변화는 관찰되는데 유전자의 기능에 영향을 미치는지 모르기 때문에 임상적으로는 *de novo* 여부를 보기 위한 부모 검사를 제외하고는 가족에서의 검사가 권고되지 않는다[3, 20]. 하지만 현재 의학적인 지식 수준에서 미분류 변이 결과라는 사실을 강조해야 하며 추후 변이의 해석이 재분류될 수 있음을 반드시 설명해야 한다. 만약 병원성 변이로 재분류될 경우 환자 및 주치의에게 그러한 정보가 공유되어 재상담이 이뤄질 수 있는 체계가 마련되어 있어야 한다.

4. 검사의 기술적 부분

검사 결과가 다른 독립적 검사 방법으로 교차 검증된 결과인지를 확인하여, 만약 확인 검사가 생략된 검사의 경우 낮은 coverage, homologous region 존재 등의 이유로 위양성이나 위음성 결과가 있을 수 있다는 점이 반드시 설명되어야 한다[3]. 모든 유전자 검사는 시행 전 상담에서 결과 보고까지의 시간이 설명되어야 하며 경우에 따라 추가적인 확인 검사를 위한 시간이 더 소요될 수 있음을 미리 설명되어야 한다[3].

5. 경제적 측면

NGS를 비롯한 최근의 유전자검사들은 높은 비용이 발생할 수 있으므로 환자들이 이에 대한 거부감이 상당할 수 있다. 따라서 이미 시행한 유전자검사 결과 병원성 변이가 발견되지 않아서 추가적인 유전자검사를 통한 확인이 필요한 경우가 있을 수 있는데, 이 때 필요한 비용과 적용되는 급여 등에 관해 구체적으로 잘 설명해야 한다[3]. 특정 유전자검사나 NGS 검사는 선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준에 따른 요양급여 기준에 따라 안내한다[21]. 특히, 현재 NGS 검사는 검사에 포함되는 유전자 개수와 유전자의 총 길이에 따라 검사 비용이 결정되며, 선택 급여이므로 환자가 검사 금액의 50%를 부담함을 설명할 필요가 있다. 환자에게 병원성 변이가 발견되었을 경우, 환자에게서 발견된 특정 변이 여부를 확인하기 위하여 가족에게 유전자검사를 시행하게 된다. 이때 해당 변이에 대한 검사만 시행할 경우 가족 유전자검사에 해당하여 전체

유전자검사에 비해 낮은 검사 비용으로 검사가 가능함을 안내하는 것이 권고된다.

6. 정신 사회적 측면

검사 전 상담에서 피검사자의 결과에 대한 반응에 대해 미리 평가하고 그것을 고려하여 검사 시행 시기, 가족에 대한 이슈, 결과 통보에 준비하도록 한다. 평가가 잘못될 경우 검사 후 감정적 어려움이 지속될 수 있으므로 이 부분을 미리 잘 평가하는 것이 중요하며, 결과 상담 시 위기 개입이 필요할 경우 곧바로 의뢰할 수 있도록 정신건강의학과와의 협진 체계를 미리 잘 구축할 것이 권장된다[3].

7. 비밀 유지

유전 상담은 반드시 독립적인 공간에서 진행하여 환자의 비밀을 유지하여야 하며, 항상 본인(혹은 검사 전 상담을 받은 법정대리인)에게 직접 결과를 통보하도록 한다[3].

8. 결과의 활용

암 위험도를 낮추기 위한 임상적인 결정은 유전자의 종류, 가족력, 병력 등에 따라 달라지므로 관련 의뢰진과 함께 상의해야 한다 (Tables 1-4)[3-5, 22]. 특히 중등도 이하의 침투도를 보이는 유전자들이 포함된 유전자 패널에서 그러한 유전자들의 병원성 변이가 확인될 경우, NCCN 가이드라인이나 한국유방암 진료권고안 등과

Table 1. 유전성 유방/난소암 증후군 유전자(BRCA1, BRCA2)에서 병원성 변이가 확인된 보인자에 대한 진료 지침 예[4, 22]

성별	유방암의 관리	다른 암의 관리
여성	<ul style="list-style-type: none"> 18세 이상은 매월 자가검진, 25세부터 6개월 간격으로 임상외에 의한 유방검진 시행. 25-29세 사이 매년 유방자기공명영상 시행, 30세 이후 1년 간격의 유방촬영술과 유방자기공명영상 시행 위험 감소 양측 유방절제술 시행 고려 가능 유방암 위험도 감소 위해 타목시펜 복용 고려 가능 	<ul style="list-style-type: none"> 30세부터 난소암에 대한 검진으로 경질초음파와 CA125 혈액검사를 6개월 간격으로 시행 35-40세 이후 출산 계획이 종료된 경우 위험 감소 양측 난소-난관절제술 권장 난소암 위험도 감소 위해 경구용 피임약 복용 고려 가능
남성	<ul style="list-style-type: none"> 35세부터 매월 유방 자가검진과 12개월 간격으로 임상외에 의한 검진 시행 	<ul style="list-style-type: none"> 40세가 되면 전립선암의 조기진단을 위한 검진으로 직장수지검사와 PSA 혈액검사 시작

Table 2. 리-프라우메니 증후군 유전자(TP53)에서 병원성 변이가 확인된 보인자에 대한 진료 지침 예[4, 22]

성별	유방암의 관리	다른 암의 관리
여성	<ul style="list-style-type: none"> 18세 이상은 매월 자가검진, 20세부터 6개월에서 12개월 간격으로 임상외에 의한 유방검진 시행, 20-29세 사이 매년 유방자기공명영상 시행, 30세 이후 1년 간격의 유방촬영술과 유방자기공명영상 시행 	<ul style="list-style-type: none"> 6개월에서 12개월 간격으로 신경학적인 검사를 포함한 전신 신체검진 시행 25세 이후 2년에서 5년마다 대장 내시경과 위내시경 시행 1년 간격으로 전신자기공명영상 및 뇌자기공명영상 시행
남성	<ul style="list-style-type: none"> 별도 지침 없으나 가족력 고려해 필요시 조기 진단 위한 검진 시행 가능 	<ul style="list-style-type: none"> 여성과 동일

Table 3. 린치 증후군 유전자들(MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)에서 병원성 변이가 확인된 보인자에 대한 진료 지침 예[5]

유전자	대장암의 관리	다른 암의 관리
MLH1, MSH2, EPCAM	<ul style="list-style-type: none"> 20-25세부터 혹은 가계내 대장암 환자 중 가장 일찍 진단받은 나이보다 2-5년 이른 나이부터 1-2년마다 대장내시경 시행 	<ul style="list-style-type: none"> 30-35세부터 1-2년마다 자궁내막생검 고려 가능. 경질초음파와 CA125 혈액검사 고려 전자궁 및 양측난소난관절제술 고려 가능.
MSH6, PMS2	<ul style="list-style-type: none"> 30-35세부터 혹은 가계내 대장암 환자 중 가장 일찍 진단받은 나이보다 2-5년 이른 나이부터 1-2년마다 대장내시경 시행 	<ul style="list-style-type: none"> 40세부터 3-5년 간격으로 위내시경 시행 고려 2차관계 이내 친척이 외분비체장암으로 진단된 경우 50세부터 혹은 가계내 외분비체장암 환자 중 가장 일찍 진단받은 나이보다 10년 이른 나이부터 자기공명 담관조영술, 내시경초음파 시행 고려 40세부터 매년 직장수지검사와 PSA 혈액검사 시작 고려 1-2년 간격으로 피부 검사 고려

Table 4. 폰 히펠-린다우 증후군 유전자(VHL)에서 병원성 변이가 확인된 보인자에 대한 진료 지침 예[23, 24]

신세포암의 관리[23, 24]	다른 암의 관리[24]
<ul style="list-style-type: none"> 15세부터 65세까지 2년 간격의 자기공명영상(관장)이나 컴퓨터단층촬영 시행 	<ul style="list-style-type: none"> 1세부터 매년 신경학적인 검사를 포함한 전신 신체검진 시행 2세부터 매년 산동검사 시행 5세부터 65세까지 매년 혈장 유리 메타네프린 혹은 24시간 소변 분획 메타네프린 검사 11세부터 65세까지 2년 간격의 청력검사 시행 11세부터 65세까지 2년 간격의 뇌/척추 자기공명영상 시행 15세 이후 내이도 자기공명영상 최소1회 시행

같은 신뢰할 만한 국내외 유전성 암 관련 진료 지침들을 반드시 확인하도록 한다[4, 5, 22]. 만약 구체적인 의료적 처치 방침이 확립되어 있지 않은 유전자들의 경우 그러한 유전자들의 병원성 변이에 대해 선불리 과도한 의료적 처치가 들어가지 않도록 주의하여야 한다[4, 5, 22].

9. 가족 검사

계보발단자(proband)의 혈연들의 경우 가계도 상의 위치를 고려하여 필요한 경우 보인자 유무 감별과 예방적 진료를 위한 가족 검사를 반드시 받을 수 있도록 하여야 하며 그러기 위해 계보발단자에게 가족 검사의 의의에 대해 충분한 설명을 하여야 한다. 만약 유전자검사를 원하지 않는 계보발단자의 혈연들의 경우, 병원성 변이의 가능성에 대해 설명하고 나중에라도 심경의 변화가 생겨 검사를 원하게 되면 다시 해볼 수 있다는 점을 충분히 설명하도록 한다[3, 4].

10. 미성년자에 대한 검사

미성년자의 경우 일반적으로 가족 검사를 포함한 유전자검사가 권유되지 않으나, 폰 히펠-린다우 증후군이나 리-프라우메니 증후군처럼 소아기에 암이 발병할 수 있는 경우는 가족력을 참조하여 유전자검사 시행을 고려할 수 있다[4, 22].

11. 상담 내용의 기록

유전 상담 시 환자와 상의한 내용에 대해서 의무 기록에 기술하되 환자의 유전정보에 대한 민감한 내용이 포함되어 있으므로 유의하여 요약 기록한다[6, 7].

유전성 암 관련 차세대 염기서열 유전자패널 검사 결과보고서 권고안

다음의 사항들을 유념하여 결과보고서를 작성할 것을 권고하며 결과보고서 양식(Figs. 1-3)을 참조하도록 한다. 이 권고안은 개

유전성 암 유전자 패널검사 결과보고서					
환자ID	1234567	이름	김 ○ ○	나이/성별/인종	34/F/한국인
검사 적용증	상피성 난소암과 유방암 동시 진단				
<p>결론 : BRCA2 유전자에서 의미된 질환과 관련된 병원성 변이가 발견되었습니다.</p> <p>ATM 유전자에서 의미된 질환과의 관련성이 불분명한 변이가 발견되었습니다.</p>					
검사 결과					
Gene	HGVs description /chromosomal position(hg19)	Inheritance	Zygoty	Classification	
BRCA2	NM_00059.4(BRCA2):c.7480C>T (p.Arg2494Ter)/chr13:32930609	Autosomal dominant	Heterozygous	Pathogenic	
ATM	NM_000249.3: c.323C>G (p.Ala108Gly)/chr11:108100042	Autosomal dominant	Heterozygous	Uncertain significance	
<p>1) BRCA2의 c.7480C>T 변이는 7480번째 위치한 염기서열 C가 T로 치환되어 2494번째 아미노산인 Arginine이 Stop codon으로 변경될 것으로 예상되는 변이로 pathogenic variant로 분류됩니다. 이 변이는 gnomAD(v2.1.1)에서는 0.00001%, 한국인 인구집단(KRGDB)에서 보고된 바 없는 변이로 Clinvar에서는 pathogenic variant로 분류되어 있습니다.</p> <p>2) ATM의 c.323C>G 변이는 323번째 위치한 염기서열 C가 G로 치환되어 108번째 아미노산인 Alanine이 Glycine으로 치환될 것으로 예상되는 변이로 Variant of uncertain significance(VUS)로 분류됩니다. 이 변이는 gnomAD에 보고된 전체 인종의 minor allele frequency는 0.00082%이며, 한국인 인구집단(KRGDB)에서는 0.045%인 변이로 Clinvar에서는 Uncertain significance로 분류되어 있습니다. 현재로서는 해당 evidence로 pathogenicity의 판단은 어렵습니다. 발견된 변이에 대한 추가 검사와 가족 검사를 위해 유전상담을 추천합니다.</p> <p>*본 검사는 검사에 포함된 유전자들의 모든 coding exon들, 그리고 exon과 인접한 intron 영역(±5bp)을 자체대 염기서열법으로 분석합니다. 이 검사의 기술적 한계에 관한 자세한 내용은 아래 검사의 한계를 참조하십시오. **자체 설정한 생물정보학적 분석 기준에 따라 Sanger sequencing을 생략하였습니다.</p>					
(검사시행기관 이름 및 주소)					

검체 종류	전혈	의뢰과	산부인과	의뢰의사	김 ○ ○
검사접수일	2021.08.10	결과보고일	2021.10.01	판독의	박 ○ ○
검사 적용증	상피성 난소암과 유방암 동시 진단				
검사 정보					
Test Panel	유전성 암 유전자 패널	Target Region	28 genes (122,711 bp)		
Target Enrichment	amplicon-based	Massive Parallel	Ion S5 Sequencer		
Method	library preparation	Sequencing			
Bioinformatics Pipeline	KRGDB_Hereditary_5.16	Reference Genome Version	hg19		
Quality Metrics					
On Target, %		Mean Depth		Uniformity, %	
97.01		2,230		95.93	
검사의 한계					
<p>본 검사는 염기서열분석법으로 시행되었으며, large deletion/duplication, repeat expansion, gene translocation, regulatory region, deep intronic region, imprinting defect 등은 검출할 수 없습니다. 일부 target region은 coverage가 떨어질 가능성이 있으며, homologous region이 존재하는 유전자의 경우 해당 부분의 변이 검출의 정확도가 떨어질 수 있습니다. 또한 본 검사에서 발견된 변이는 2015 ACMG/AMP guideline (Genet Med 2015;17:405-24)에 따라 "pathogenic", "likely pathogenic", "uncertain significance", "likely benign", "benign"의 다섯가지 카테고리 분류하며, "likely benign"과 "benign" 변이의 경우는 결과지에 보고하지 않습니다. 변이 분류는 변이 해석 시점에서의 문헌과 데이터베이스의 내용에 근거하며, 추후 연구 결과가 누적됨에 따라 변이의 분류가 변경될 수 있습니다.</p>					
Gene List					
<p>APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MEN1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NFI, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RADS0, RADS1C, RADS1D, RET, SMAD4, STK11, TP53</p>					
(검사시행기관 이름 및 주소)					

Fig. 1. 유전성 암 유전자 패널검사 결과보고서 양식 - 병원성 변이 및 미분류 변이가 발견된 경우의 예.

별 기관의 특성 및 다양한 의료 현장의 실정을 반영하여 일부 변형 또는 보완하여 적용할 수 있다. 이 권고안 또한 유전성 암 유전자 검사에 대한 것이므로 암 조식을 이용한 유전자 검사에는 적용되지 않음을 유의한다.

1. 명확성

결과보고서의 목표는 결과보고서의 내용에 따라 의학적 결정을 내릴 임상 의에게 검사 결과를 명확하고 이해하기 쉬운 형식으로 전달하는 것이다[8, 9, 25, 26]. 결과보고서의 내용은 유전학 전문가와 비전문가 모두에게 명확하고 이해하기 쉽게 전달되어야 하기 때문에 의학 유전학과 관련된 전문 용어의 과다한 사용은 지양되어야 한다. 유전자 분석 결과에 대한 해석 역량과 이해 수준은 개별 기관에 따라 또는 검사 목적에 따라 차이가 날 수 있으므로[11] 결과보고서 작성 전 이에 대한 이해가 필요하다.

2. 결과 보고서 요약 페이지

결과 보고서는 분석 결과뿐만 아니라 검사의 방법, 검사 목적(적응증) 및 제한점에 이르기까지 방대하고 포괄적인 내용을 다루고 있다. 따라서 결과 보고서의 첫 페이지에 명확하고 확연하게 눈에 띄는 요약 내용을 요약 보고서 형태로 제공하는 것이 권장된다. 결과 보고서 요약 페이지는 의학적 결정을 위한 가장 핵심적인 정보들이 포함되도록 구성해야 한다.

결과 보고서 요약 페이지는 다음 내용을 포함한다[9, 12, 26, 27].

- 환자 등록번호, 이름, 나이 및 성별
- 인종정보
- 검사 적응증(검사 목적)
- 결론
- 주요 검사 결과 및 해석
- 유전 상담에 대한 정보
- 검사방법, 범위 및 제한점 (요약)
- 별도 확인 검사(Sanger sequencing 등) 시행 유무

유전성 암 유전자 패널검사 결과보고서

환자ID	0123456	이름	장 ○ ○	나이/성별/인종	40/M/한국인
검사 적응증	대장암 진단				

결론 : *MUTYH* 유전자에서 의뢰된 질환과 관련된 병원성 변이가 이형접합형(heterozygous)으로 발견되었습니다.

검사 결과				
Gene	HGVs description /chromosomal position(hg19)	Inheritance	Zygoty	Classification
<i>MUTYH</i>	NM_001128425.1: c.934-2A>G (p.?)/chr1:45797760	Autosomal recessive	Heterozygous	Likely pathogenic
<i>SDHAF2</i>	NM_017841.2:c.260+1G>A (p.?)/chr11:61205321	Autosomal dominant	Heterozygous	Likely pathogenic

1) *MUTYH*의 c.934-2A>G 변이는 934번째 염기서열로부터 upstream 방향으로 2번째 염기인 A가 G로 치환되는 변이로 likely pathogenic variant로 분류됩니다. 이 변이는 East asian 인종에서 특이적으로 높게 발견되는 변이로 gnomAD(v3.1.2)에 보고된 전체 인종의 minor allele frequency는 0.11%이며, gnomAD에 보고된 East asian 인종에서 minor allele frequency 1.6%, 한국인 인구집단(KRGDB)에서는 1.45%로 발견됩니다. 본 변이는 인구집단 allele frequency가 매우 높음을 고려할 때 해당 변이는 East Asian인종에서 주로 발견되는 moderate penetrance variant로 판단됩니다.

in vitro functional study 결과, 본 변이로 인해 *MUTYH* 유전자 10번째 intron의 splicing이 정상적으로 일어나지 않아 aberrant mRNA transcript가 생성되고 이로 인해 11번째 exon에서 조기 종결 코돈이 형성되어 truncated protein이 만들어지는 것이 확인되었으며 이렇게 형성된 truncated protein이 nuclear DNA repair 의 기능에 영향을 미칠 것으로 추정됩니다(PMID: 26684191, 15180946).

또한, 본 변이는 *MUTYH*-associated polyposis, HBOC, gallbladder cancer, colon cancer, thyroid cancer로 진단된 다수의 환자들에서 보고되었으며, case control study에서 moderate increase risk in colorectal cancer와 관련이 있는 것으로 보고된 바 있습니다(PMID: 24377541)

Clinvar에서는 submitter 마다 서로 다르게 분류하였습니다. (Likely benign(3); Likely pathogenic(2); Pathogenic(1))

(검사시행기관 이름 및 주소)

Uncertain significance(4)

상염색체 열성 질환에서 한 개의 heterozygous 변이만이 발견된 경우, 1) 이 변이가 질환과 관련이 없는 변이일 가능성, 2) 실제 질환과 관련이 있지만 보인자일 가능성, 3) 실제 이 유전자와 관련된 질환을 가지고 있지만 나머지 하나의 대립 유전자가 본 검사로 검출되지 않는 종류의 변이가 존재할 가능성 등을 고려해볼 수 있습니다. 임상적으로 해당 질환이 강하게 의심되는 경우 동일 유전자의 병원성 변이에 대한 추가적인 탐색이 권장됩니다.

2) 유전성 암 유전자 패널 분석 결과 Incidental finding으로 본 패널 구성에 포함되지 않은 유전자인 *SDHAF2*에서 c.260+1G>A 변이가 검출되었습니다. 이 변이는 gnomAD와 한국인 인구집단(KRGDB)에서 보고된 바 없는 변이로 paraganglioma 환자들에서 보고된 바 있습니다(PMID: 26096992, 22241717). Clinvar에서는 Likely pathogenic variant로 분류되어 있습니다. Clinical correlation이 권장됩니다.

발견된 변이에 대한 추가 검사와 가족 검사를 위해 유전상담을 추천합니다.

*본 검사는 검사에 포함된 유전자들의 모든 coding exon, 그리고 exon과 인접한 intron 영역(±5bp)을 차세대 염기서열분석으로 분석합니다. 이 검사의 기술적 한계에 관한 자세한 내용은 아래 검사의 한계를 참조하십시오.

**자체 설정한 생물정보학적 분석 기준에 따라 Sanger sequencing을 생략하였습니다.

(검사시행기관 이름 및 주소)

Fig. 2. 유전성 암 유전자 패널검사 결과보고서 양식 - 상염색체 열성 질환 관련 유전자에서 하나의 병원성 변이만이 이형접합체로 발견 및 우연히 발견된 이차적 결과가 검출된 경우의 예(요약페이지).

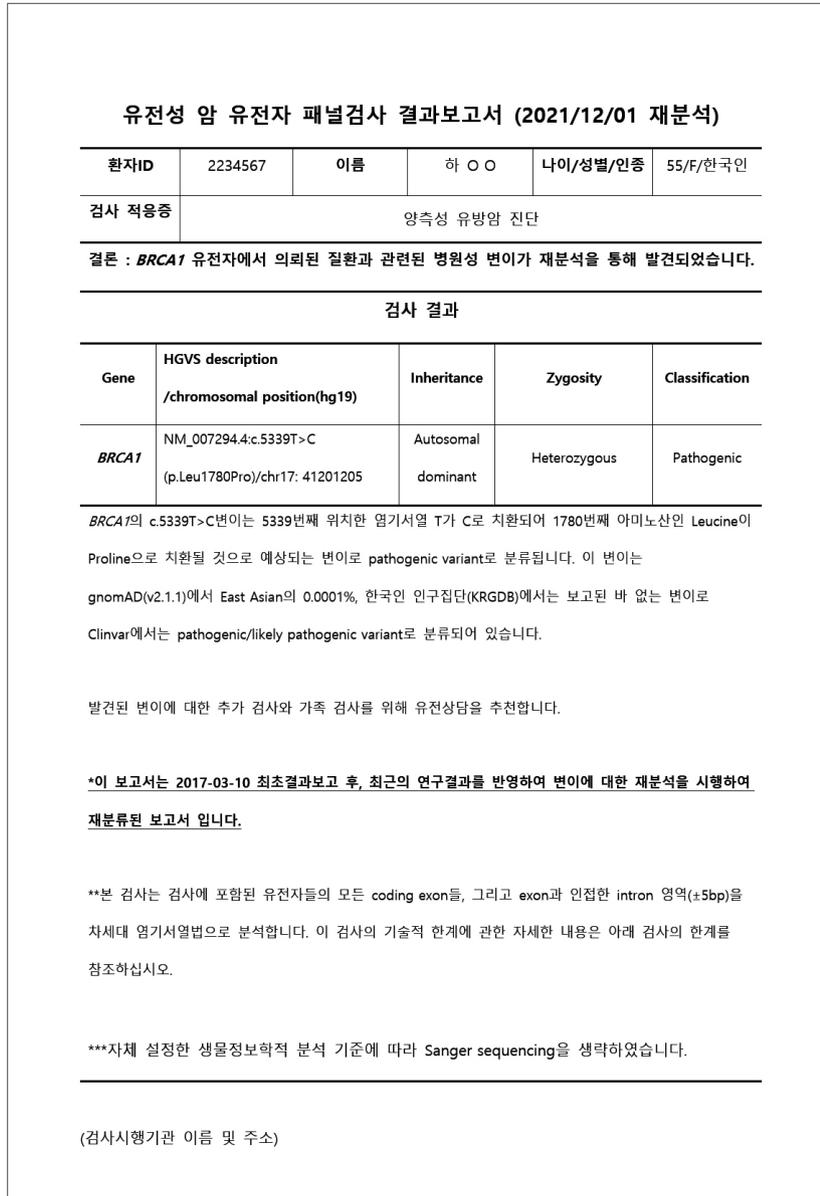


Fig. 3. 유전성 암 유전자 패널검사 결과보고서 양식 - 재분석 보고서의 예(요약페이지).

- 본인 또는 가족구성원에 대한 유전 상담 및 후속 추가 검사에 대한 권장
- 주요 검사 결과 및 해석에는 환자의 상태와 관련이 있을 수 있는 병원성 변이에 대한 기술이 포함되어야 한다[26]. 결과 보고서 요약 페이지에서 분석방법 및 제한점에 대한 기술은 간략하게 작성되어야 하며 검사결과를 이해하고 해석하는데 필수적인 정보와 분석 결과의 유효성을 뒷받침하는 가장 중요한 정보만 포함해야 한다.

3. 그 외 보고서 구성 내용

임상의가 결과를 이해하는데 필수적이지 않은 정보는 결과 보

고서 요약 페이지 이후에 배치되도록 구성한다. 다음의 내용들이 해당된다[11].

- 의뢰한 의료 전문가에 대한 정보
- 기본 샘플 유형
- 검사접수일, 결과보고일
- 보고서를 승인하는 개인의 신원
- 검사방법, 범위 및 제한점(자세히)

4. 변이 명명법

변이는 HGVS (Human Genome Variation Society) 명명법[10, 13,

14, 25-28)을 사용하여 기술되어야 한다. 결과보고서에는 HUGO (Human Genome Organization)에서 승인한 공식 유전자 이름을 사용하여야 하며 변이의 염색체 상 위치와 참조 염기서열의 정보 (MANE 혹은 RefSeq/Ensembl-GENCODE accession numbers 및 genome build)를 함께 제공해야 한다[10, 14-16, 25]. 임상과의 이해에 도움이 되는 경우에 한하여 관행적으로 사용되고 있는 명명법을 HGVS 명명법에 추가하여 제공할 수 있다[25].

5. 변이 분류

검출된 변이들은 ACMG가 제안한 근거 및 변이분류 지침[15-17]에 따라 분류해야 한다. ACMG 가이드라인 외에 전문가 컨소시엄에서 특정 질병이나 유전자에 대해 자체적으로 변이 분류 시스템을 만들고 데이터베이스를 구축하는 경우가 있는데 이를 변이 분류에 적용한다면 이에 대한 정보가 임상에게도 제공되어야 한다.

결과보고서에는 검출된 모든 병원성 변이가 보고되어야 한다. 미분류 변이는 개별 기관의 방침에 따라 보고 여부를 결정할 수 있으며 일반적으로 미분류 변이가 검사 적응증과 관련된 유전자에서 발견되는 경우 보고하는 것이 권장된다[13, 26]. 비병원성 변이 (benign 또는 likely benign 변이)는 일반적으로 보고하지 않도록 권장되나 이를 보고하고자 하는 경우 미분류 변이 또는 병원성 변이와 명확하게 구별될 수 있어야 한다.

변이의 분류를 뒷받침하는 근거는 명확하고 이해할 수 있는 형태로 보고서에 기술되어야 한다. 변이의 분류에 적용된 다양한 근거들을 제시하고 변이 분류를 뒷받침해줄 수 있는 문헌이 있다면 요약하여 인용해야 한다. 검출된 변이와 관련된 표현형이 환자의 표현형과 일치하는지 여부에 대해 확인이 가능하다면 이를 변이 분류에 근거로 적용한다[13].

6. 미분류 변이

NGS 기반의 진단, 특히 엑솜염기서열검사 및 전장유전체염기서열검사를 통해 발견된 변이의 대다수는 병원성이나 비병원성으로 분류하기 위한 증거가 충분하지 않은 경우가 많다.

만약 명백한 병원성 변이가 발견되지 않았고, 환자의 표현형과 잠재적인 관련성이 있는 경우에는 이를 결과보고서에 포함하는 것이 중요할 수 있다. 미래의 의학 지식의 발전으로 이들 미분류 변이가 재분류될 수 있다. 하지만, 미분류 변이에 대해 보고하는 것은 환자들이 그 의미를 오해할 경우 위험을 초래할 수 있으며, 병원성 변이와 미분류 변이를 나란히 보고하는 경우 보고서의 가독성이 떨어질 수 있다[18].

미분류 변이에 대한 데이터 관리 및 보고는 검사실마다 미묘한 차이를 보일 수 있기 때문에, 적절한 미분류 변이에 대한 관리지침을 세워야 한다. 높은 sequencing depth를 가진 작은 NGS 패널의

경우는 검출된 모든 미분류 변이를 보고할 수도 있지만, 엑솜염기서열검사 및 전장유전체염기서열검사의 경우에는 수천에서 수백만 개의 미분류 변이가 나올 수도 있으며, 검출된 모든 미분류 변이에 대한 광범위한 보고는 처방 의사의 이해도를 감소시킬 수 있으며 그로 인한 부정적인 결과를 야기할 수 있다. 미분류 변이가 검사 또는 환자 표현형에 대한 1차적인 적응증과 관련된 유전자에 있는 경우[13], 특히 원인의 가능성이 있는 변이가 발견되지 않은 경우에는 미분류 변이를 보고할 것을 권장한다. 또한 미분류 변이에 대한 보고서 포함 여부에 관계없이 향후 변이의 분류가 바뀔 경우를 대비하여 검사실에서 검출된 미분류 변이의 목록을 보관할 것이 권장된다[18].

7. 상염색체 열성 질환

만약 한 유전자에 두 가지의 병원성 변이가 이형접합체로 존재한다면, *trans* 유무를 알 수 없을 경우 이를 알기 위해 부모 검사를 반드시 해야 함을 결과지에 기록해야 한다. 하지만 상염색체 열성 질환 관련 유전자(예: *MUTYH*)에서 하나의 병원성 변이만이 이형접합체로 발견되었다면, 이것을 결과지에 어떻게 작성, 보고할 것인지에 대해서는 다음의 사항들이 고려되어야 한다[18].

- 만약 환자의 표현형이 해당 유전자와 부합하지 않거나, 다른 유전자에서 표현형을 설명할 수 있는 병원성 변이가 발견된 경우라면 이러한 유전자를 병원성 변이로 보고하는 것은 권장되지 않는다. 왜냐하면 누구나 여러 가지 드문 상염색체 열성 질환의 병원성 변이 보인자일 수 있으며, 그러한 보인자 상황을 모두 병원성 변이를 가진 것으로 보고할 경우 그러한 부분들이 정확히 전달되기 보다는 오해의 소지가 더 많기 때문이다.
- 만약 환자의 표현형이 해당 유전자와 부합된다면, 패널의 사이즈, 검사의 민감도, 다른 검사 방법으로 검사할 수 있는 다른 변이 형태의 추가적인 존재 가능성 등을 고려하여 어떻게 보고할 것인지 결정해야 한다.

8. 검사 목적과 상관없이 우연히 발견된 이차적 결과 (Secondary findings)

우연히 발견된 이차적 결과는 유전자검사의 1차적인 적응증과 관련이 없는 임상적으로 중요한 변이다. 유전성 암 유전자로만 구성된 NGS 패널에서는 우연히 발견된 이차적 결과를 발견할 가능성이 매우 낮으나 검사실은 우연히 발견된 이차적 결과가 있을 때 이를 어떻게 다룰 것인지에 대한 지침을 가지고 있어야 한다[14, 25, 27]. 이 지침에는 우연히 발견된 이차적 결과로 검사하는 유전자 목록과 그 근거, 우연히 발견된 이차적 결과에 대한 동의서, 우연히 발견된 이차적 결과에 대한 유전상담 의뢰와 같은 내용이 포

Table 5. 임상적으로 중요한 유전성 암 관련 병원성 변이에 대한 Secondary finding 보고 유전자 목록[12, 19]

유전자	질환/표현형	유전양상
APC	가족성폴립증	상염색체우성
BMPR1A	소아폴립증 증후군	상염색체우성
BRCA1	유전성 유방/난소암 증후군	상염색체우성
BRCA2	유전성 유방/난소암 증후군	상염색체우성
MAX	유전성 부신경절종-갈색세포종 증후군	상염색체우성
MEN1	제1형 다발성내분비선종증	상염색체우성
MLH1	린치 증후군	상염색체우성
MSH2	린치 증후군	상염색체우성
MSH6	린치 증후군	상염색체우성
MUTYH	MUTYH 연관 폴립증	상염색체열성
NF2	신경섬유종증 제2형	상염색체우성
PALB2	유전성 유방암	상염색체우성
PMS2	린치 증후군	상염색체우성
PTEN	PTEN 과오종 증후군	상염색체우성
RB1	망막모세포종	상염색체우성
RET	가족성 갑상선 수질암 제2A형 다발성내분비선종증 제2B형 다발성내분비선종증	상염색체우성
SDHAF2	유전성 부신경절종-갈색세포종 증후군	상염색체우성
SDHB	유전성 부신경절종-갈색세포종 증후군	상염색체우성
SDHC	유전성 부신경절종-갈색세포종 증후군	상염색체우성
SDHD	유전성 부신경절종-갈색세포종 증후군	상염색체우성
SMAD4	소아폴립증 증후군	상염색체우성
STK11	포이츠-제거스 증후군	상염색체우성
TMEM127	유전성 부신경절종-갈색세포종 증후군	상염색체우성
TP53	리-프라우메니 증후군	상염색체우성
TSC1	복합결절성경화증	상염색체우성
TSC2	복합결절성경화증	상염색체우성
VHL	폰 히펠-린다우 증후군	상염색체우성
WT1	WT1 관련 윌름스종양	상염색체우성

함되어야 한다[13]. ACMG에서는 임상적으로 중요한 우연히 발견된 이차적 결과에 대한 보고 유전자 목록을 제시하였으며 그 중엔 유전성 암 관련 유전자들도 포함되어 있다(Table 5)[12, 19].

9. 분석 방법

결과보고서에는 핵산 추출부터 시작하여 분석 절차 전반에 대한 간략한 설명이 기술되어야 한다[11, 16]. 또한 분석에 적용된 방법(라이브러리 준비 방법과 염기서열분석 방식, 염기서열분석 플랫폼)과 분석 범위에 대한 정보도 함께 제공되어야 한다. 기술적으로 분석에 제한점이 발생하는 특정 부위나 특정 유전자가 존재하는 경우 이에 대한 정보도 함께 제공되어야 한다[9, 14, 26].

결과보고서에는 데이터 분석 파이프라인에 대한 정보가 제공되어야 한다[24]. 데이터 분석 파이프라인의 경우 참조 게놈 버전(reference genome version), 사용된 소프트웨어의 버전 및 설정, 변이를 필터링하고 우선 순위를 지정하는 데 사용된 방법과 시스템에 대한 내용이 포함되어야 한다[13, 16, 27]. 병원성 변이는 독립적인

다른 분석방법을 통해 재확인(confirmatory testing)하는 것이 권장된다. 검사실에서 이러한 확인 검사를 수행하는 경우 이에 대한 정보와 결과도 결과보고서에 함께 포함되어야 한다[14, 26].

10. 검사의 질 관리 측정 항목 보고

분석 데이터의 질을 나타내는 측정 항목들(quality metrics)은 분석 데이터의 질이 목표에 맞게 충족되어 신뢰할 수 있음을 나타내 주는 유용한 지표들이다. 그러나 이는 전문기술의 영역으로 검사결과지의 앞부분 또는 요약 페이지에는 기재하지 않는 것이 권장된다. 질 관리 측정 항목들은 결과보고서의 뒷부분에 배치하여 분석 결과의 유효성에 대한 지표로서 참조할 수 있도록 한다[14].

11. 검사의 제한 사항

이러한 제한 사항으로는 검출 한계, 구조적 변이 또는 복제 수 변이와 같은 특정 변이 유형에 대한 검출 불가, 생물정보학적 한계, GC 풍부 영역에서의 단일염기다형성 검출 제한과 같은 게놈 구조로 인한 한계 혹은 염기서열 분석 방법 자체의 한계, 그리고 민감도 및 특이도와 같은 것들이 포함된다[11, 13, 14]. 또한 그 외 일반적으로 검사실 검사에서 맞닥뜨릴 수 있는 함정에 관한 면책조항을 포함할 수 있으며, 특히 엑솜염기서열검사 및 전장유전체염기서열검사에서는 검사 특성상 위음성 발생 가능성에 대한 면책조항을 포함할 수도 있다[16].

12. 관련 가이드라인 준수

결과보고서 작성과 관련된 국제 혹은 국내 가이드라인을 준수함을 명시하도록 한다[11, 14, 26, 27].

13. 가족검사 보고서

가계도 내 다른 가족 구성원들이 검사 대상이 되는 경우, 이들 개인에 대한 병원성 변이가 발견될 수 있다. 이런 경우, Trio검사 또는 가계도내 가족검사의 일부로서 결과가 밝혀졌다는 설명과 함께, 각 개인에 대한 보고서를 작성해야 한다[10, 27].

14. 익명성

Trio검사 보고서의 경우, 치료와 관련이 있는 경우가 아니라면 변이가 발견된 부모의 이름 혹은 관계를 포함하지 않아야 하며(예를 들어, ‘어머니’ 대신에 ‘부모’라고 언급), 임상적 맥락에서 소견을 이해하는 데 필요한 정보만을 포함해야 한다. 이는, 추가적으로 가계도 내의 다른 혈연에 대한 유전자검사를 시행할 때도 해당된다[13].

15. 재분석

미분류 변이에 대한 정기적이고 체계적인 재분석은 환자에 대한 진단율을 증가시킬 수 있다[29-31]. 하지만 이러한 재분석은 진단을 고정적인 결과로 보는 전통적인 시각에 반하는 것으로, 기반 시설 및 인력의 한계로 인해 재분석에 대한 지침을 수립하기 어려울 수 있다.

검사실은 데이터 재분석에 대한 명확한 지침을 가져야 하며 이를 임상 보고서에 포함하여야 한다. 재분석 지침에서는 데이터가 정기적인 일정에 따라 재분석 되는지, 처방의가 재분석을 요청해야 하는지, 그리고 어떤 상황이 재분석(자동적 또는 수동적인 조건)을 촉발할 수 있는지를 다루어야 한다. 또한 구체적으로 어떤 파일로 재분석을 수행할 지(.vcf, .bam 또는 .fastq)도 포함되어야 한다[14]. 각 검사실의 재분석 지침이 무엇이든 간에, 처방의에게 그 지침에 대해 명확하게 고시해줘야 한다[13].

요약

NGS를 이용한 종양 유전 검사 결과에 대한 설명과 보고서 작성은 국내 유전자 검사실마다 다양하게 수행되고 있다. 따라서 대한진단유전학회에서는 유전성 암 유전자 NGS검사에 대한 결과 설명과 보고서 작성에 대한 권고안을 우선 제안하였다. 우리는 이 권고안이 국내 NGS 결과보고서의 검사실 간 차이를 줄이고 유전 상담의 질을 높일 수 있을 것으로 기대한다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

대한진단유전학회의 연구비 지원에 감사드립니다.

REFERENCES

- National Cancer Institute. NCI dictionary of cancer terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms> (Last accessed on Oct 2021).
- Metzker ML. Sequencing technologies — the next generation. *Nat Rev Genet* 2010;11:31-46.
- Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns* 2012;21:151-61.
- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 2.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf (Last accessed on May 2022).
- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 2.2021. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (Last accessed on May 2022).
- EuroGentest Network of Excellence. Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/gentechnik/humanm/anhang_6_eurogentest.pdf?8bgalo (Last accessed on Oct 2021).
- EuroGentest Network of Excellence. Summary of the guidelines for genetic counselling. https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/gentechnik/humanm/anhang_6_eurogentest.pdf?8bgalo (Last accessed on Oct 2021).
- Nordic Alliance for Clinical Genomics. Clinical reporting of NGS data. <https://nordicclinicalgenomics.org/assets/resources/2018-nacg-paper-clinical-reporting-benchmarking.pdf> (Last accessed on Oct 2021).
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Considerations for Design, Development, and Analytical Validation of Next Generation Sequencing (NGS)-Based In Vitro Diagnostics (IVDs) Intended to Aid in the Diagnosis of Suspected Germ-line Diseases. Docket No. FDA-2016-D-1270. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-design-development-and-analytical-validation-next-generation-sequencing-ngs-based> (Last accessed on Oct 2021).
- Smith K, Martindale J, Wallis Y, Bown N, Leo N, Creswell L, et al. General Genetic Laboratory Reporting Recommendations. https://www.acgs.uk.com/media/10758/acgs_general_genetic_laboratory_reporting_recommendations_2015.pdf (Last accessed on Oct 2021).
- Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD Guidelines for Quality Assurance in Genetic Testing. <https://www.oecd.org/sti/emerging-tech/oecdguidelinesforqualityassuranceingeneticstesting.htm> (Last accessed on Oct 2021).
- Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013;15:565-74.
- Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, et al. ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing. *Genet Med* 2013;15:733-47.

14. Deans Z, Watson CM, Charlton R, Ellard S, Wallis Y, Mattocks C, et al. Practice guidelines for targeted next generation sequencing analysis and interpretation. https://www.acgs.uk.com/media/10789/bpg_for_targeted_next_generation_sequencing_-_approved_dec_2015.pdf (Last accessed on Oct 2021).
15. Aziz N, Zhao Q, Bry L, Driscoll DK, Funke B, Gibson JS, et al. College of American Pathologists' laboratory standards for next-generation sequencing clinical tests. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:481-93.
16. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
17. Wallis Y, Payne S, Mcanulty C, Bodmer D, Sisternans E, Robertson K, et al. Practice guidelines for the evaluation of pathogenicity and the reporting of sequence variants in clinical molecular genetics. https://www.acgs.uk.com/media/10791/evaluation_and_reporting_of_sequence_variants_bpgs_june_2013_-_finalpdf.pdf (Last accessed on Oct 2021).
18. Ellard S, Baple EL, Callaway A, Berry I, Forrester N, Turnbull C, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. <https://www.acgs.uk.com/media/11631/uk-practice-guidelines-for-variant-classification-v4-01-2020.pdf> (Last accessed on Oct 2021).
19. Miller DT, Lee K, Chung WK, Gordon AS, Herman GE, Klein TE, et al. 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;23:1381-90.
20. Peshkin BN and Isaacs C. Genetic testing and management of individuals at risk of hereditary breast and ovarian cancer syndromes. <https://www.uptodate.com/contents/genetic-testing-and-management-of-individuals-at-risk-of-hereditary-breast-and-ovarian-cancer-syndromes> (Last accessed on Oct 2021).
21. Health Insurance Review & Assessment Service. 2022 National Health Insurance Corporation Medical Fee. https://www.hira.or.kr/ebooksc/ebook_688/ebook_688_202203170916571660.pdf (Last accessed on May 2022).
22. Korean Breast Cancer Society. The 9th Korean Clinical Practice Guideline for Breast Cancer, 2021. https://www.kbcs.or.kr/journal/file/211104_2.pdf (Last accessed on Oct 2021).
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Kidney Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf (Last accessed on Oct 2021).
24. VHL Alliance. VHLA Suggested Active Surveillance Guidelines. <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2020/10/Active-Surveillance-Guidelines-2020.pdf> (Last accessed on Oct 2021).
25. Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer. *J Mol Diagn* 2017;19:4-23.
26. Matthijs G, Souche E, Alders M, Corveleyn A, Eck S, Feenstra I, et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24:2-5.
27. Claustres M, Kožich V, Dequeker E, Fowler B, Hehir-Kwa JY, Miller K, et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur J Hum Genet* 2014;22:160-70.
28. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat* 2016;37:564-9.
29. Need AC, Shashi V, Schoch K, Petrovski S, Goldstein DB. The importance of dynamic re-analysis in diagnostic whole exome sequencing. *J Med Genet* 2017;54:155-6.
30. Wenger AM, Guturu H, Bernstein JA, Bejerano G. Systematic reanalysis of clinical exome data yields additional diagnoses: implications for providers. *Genet Med* 2017;19:209-14.
31. Costain G, Jobling R, Walker S, Reuter MS, Snell M, Bowdin S, et al. Periodic reanalysis of whole-genome sequencing data enhances the diagnostic advantage over standard clinical genetic testing. *Eur J Hum Genet* 2018;26:740-4.