

RESEARCH UPDATE

대장 종양의 현미부수체 불안정성 검사에서 딥러닝의 유용성

김재현

고신대학교 의과대학 내과학교실

Usefulness of Deep Learning in Analyzing of Microsatellite Instability in Colorectal Tumors

Jae Hyun Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Article: Clinical-grade Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Tumors by Deep Learning (*Gastroenterology* 2020;159:1406-1416.e11)

요약: 대장 종양의 현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI)과 부적합 결합 DNA 교정 기능 소실(mismatch repair deficiency, dMMR) 검사는 대장암 환자 치료제 선택의 중요한 고려 요소이다. MSI 검사는 Bethesda 패널 polymerase chain reaction (PCR)을 이용하며, MMR 검사는 MLH1, MSH2, MSH6, PMS2를 포함한 immunohistochemistry 패널을 이용한다. 이러한 검사를 위해서는 추가적인 조직 샘플 획득이 필요하며, 기존의 조직 슬라이드 검사 비용 외에 추가적인 비용이 발생하게 된다. 이 연구에서는 딥러닝 기법을 이용하여 일반적인 조직 슬라이드에서 MSI와 dMMR의 분석을 가능하게 하였고, 추가 분석에 따라 필요한 비용과 시간을 절약할 수 있게 하였다.

저자들은 독일, 네덜란드, 영국, 미국의 MSDETECT 컨소시엄 스터디에서 총 8,836개 대장 종양의 헤마톡실린/에오진 염색 슬라이드와 분자 분석 결과를 수집하였고, 모든 슬라이드를 리뷰하여 슬라이드의 종양 조직 포함 유무 및 이미지 품질을 확인하였다.¹ 딥러닝 시스템이 헤마톡실린/에오진 염색 슬라이드에서 MSI 또는 dMMR 결과를 예측하도록 학습시켰고, 예측 정확도를 다기관 코호트를 이용하여 검증하였

다. 그 결과 평균 area under the receiver operating characteristics 값이 0.92, 민감도가 95%, 특이도가 67%로 확인되었다. 특히 슬라이드 이미지의 색 보정(color normalization) 후의 dMMR 예측에 대한 area under the receiver operating characteristics 값은 0.96이었다. 저자들은 이러한 시스템이 실제 임상에서 대장암 조직 검체를 분석을 위한 비용 절감 및 효율 증대 효과를 보일 것으로 기대하였다.

해설: MSI는 염기의 삽입 또는 상실로 인하여 반복되는 염기(microsatellite, repeated sequences of DNA)의 길이 변화가 초래된 상태를 말하며 MMR (mismatch repair) gene의 기능 소실로 야기된다.² MSI 검사는 종양 조직과 정상 조직에서 얻어진 genomic DNA를 PCR로 증폭한 후 전기영동(electrophoresis)을 하여 종양 조직과 정상 조직의 현미부수체 길이를 비교해서 차이가 있으면 MSI로 판정을 하게 된다. 2개의 mononucleotide marker (BAT25, BAT26)와 3개의 dinucleotide marker (D5S346, D2S123, D17S250)가 기준이 되는 표지자이며, 2개 이상의 표지자에서 불안정성(instability)이 보이면 MSI-high, 1개의 표지자에서만 불안정

© 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 © 2020. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김재현, 49267, 부산시 서구 감천로 262, 고신대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jae Hyun Kim, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea. Tel: +82-51-990-5061, Fax: +82-51-990-5055, E-mail: kjh8517@daum.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4272-8003>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

성이 보이면 MSI-low, 불안정성이 보이지 않는 경우 microsatellite stable (MSS)로 분류한다. 대장암에서 MSI는 진단 및 치료 계획 수립에 중요한 의의를 가진다. 대표적인 유전성 대장암인 hereditary non polyposis colorectal cancer 환자들은 대부분 MSI-high이고, MSI 검사의 진단 특이도는 90% 정도로 보고되고 있다.³ Hereditary non polyposis colorectal cancer는 대장암 가족력이 있거나, 관련 암종(자궁경부, 난소, 요관, 위, 소장, 담도, 췌장, 뇌)의 가족력이 있는 경우 의심해야 하고, 현재 대부분의 가이드라인과 전문가들은 새로이 대장암을 진단받은 모든 환자에게 MSI 또는 MMR 검사를 하도록 권장하고 있다.⁴ 2기 고위험군과 3기 대장암의 경우, 수술 후 보조 항암 요법(adjuvant chemotherapy)의 적응증이 되는데, MSI-high인 경우 수술 후 보조 항암 요법이 전체 생존 기간(overall survival)을 향상시키지 못하는 것으로 나타났다.⁵ 최근 면역 치료제가 다양한 암에서 주목을 받고 있는데, 대장암에서는 MSI-high인 경우에만 면역 치료제가 생존을 향상에 도움이 되는 것으로 보고되고 있다.⁶ 하지만 전이성 대장암 환자에서 MSI-high인 경우는 4-5% 정도로, 실제 면역치료를 전이성 대장암 환자에서 적용할 기회는 많지 않다.^{7,8}

최근 딥러닝 기술이 발달되면서 다양한 영역에 적용되고 있는데, 특히 의료 영역에서는 이미지 분석에서 그 역할이 두드러지게 나타나고 있다. 이 연구에서 도입한 딥러닝 시스템이 실제 임상에서 활용되기 위해서는 추가적인 유효성 검증이 필요하겠으나, 딥러닝을 이용해 MSI와 dMMR의 분석을 위

한 시간과 비용을 절감할 수 있는 가능성을 보여주었다는 점에서 의미가 있다고 할 수 있겠다.

REFERENCES

1. Echle A, Grabsch HI, Quirke P, et al. Clinical-grade detection of microsatellite instability in colorectal tumors by deep learning. *Gastroenterology* 2020;159:1406-1416.e11.
2. Schlötterer C, Harr B. Microsatellite instability. *Encycl Life Sci* 2001;1-4.
3. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-263.
4. Sinicrope FA. Lynch syndrome-associated colorectal cancer. *N Engl J Med* 2018;379:764-773.
5. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257.
6. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2207-2218.
7. Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol* 2014;25:1032-1038.
8. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol* 2018;16:735-745.