

대장암 환자의 액체생검 기반 qPCR, ddPCR, NGS의 진단 정확도: 체계적 문헌고찰

유승원¹, 강수림¹, 김성민^{1*}

동국대학교 의료기기산업학과¹

Diagnostic Accuracy of qPCR, ddPCR, and NGS Based on Liquid Biopsy in Colorectal Cancer Patients: A systematic review

Seungwon You¹, Sulim Kang¹, Sungmin Kim^{1*}

¹Department of Medical Device and Healthcare, Dongguk University, Korea
sungmin2009@gmail.com*

Abstract

Colorectal cancer (CRC) remains a leading cause of cancer-related deaths, underscoring the need for accurate and non-invasive diagnostic methods. This study systematically reviewed clinical research comparing three major technologies used for CRC detection: quantitative PCR (qPCR), droplet digital PCR (ddPCR), and next-generation sequencing (NGS). The quality and eligibility of included studies were independently assessed by two reviewers, with disagreements resolved through discussion and consensus. Among the diagnostic technologies, NGS demonstrated relatively high diagnostic accuracy, followed by qPCR. Conversely, ddPCR maintained high specificity but showed low sensitivity in some studies. These results are interpreted as being influenced by study designs that included a high proportion of early-stage patients or were limited to a single target. This study may introduce bias in the pooled comparisons due to heterogeneity among the included studies and the imbalance in the number of studies per technique. Therefore, a meta-analysis is needed to quantitatively compare the pooled diagnostic accuracy of each technique and to perform subgroup analyses based on biomarkers and sample types.

1. 연구 배경

대장암은 결장과 직장에서 발생하는 악성 종양으로, 주로 결장 상피세포의 비정상적인 증식에 의해 발생한다. 전 세계적으로 세 번째로 흔한 암으로 보고되며, 2022년 기준 약 192만 건의 신규 환자와 약 90만 명의 사망자가 발생하였다[1].

기존의 대장암 진단법으로는 대장내시경, CT 대장조영술(Computed Tomography Colonography), 분변잠혈검사(Fecal Occult Blood Test, FOBT) 및 분변면역화학검사(Fecal Immunochemical Test, FIT) 등이 있고, 차세대 핵심으로 부상하고 있는 진단법으로는 액체생검 기반 분자진단법이 있다. 대장내시경은 정확도가 높지만 침습적이고 환자 순응도가 낮으며[2], CT 대장조영술은 방사선 노출과 장 정결의 불편함이 존재한다. 한편, FOBT와 FIT는 저비용·비침습적 선별검사로 널리 활용되고 있으나, 위양성·위음성 가능성과 암의 위치에 따른 검출률 차이로 인해 조기 병변 진단에는 한계가 있다[3].

이러한 기존 검사법들의 한계를 극복하기 위한 방법인 액체생검을 이용한 분자진단 기술이 대안적·보완적 검사 방법으로 주목받고 있다[4]. 액체생검은 혈액 등 체액에서 순환 종양 DNA(ctDNA), 세포유리 DNA(cfDNA), 비암호화 RNA, 엑소좀 등 종양 유래 성분을 분석하는 비침습적 체외진단법으로, 반복 측정이 가능하고 종양의 분자적 변화를 실시간으로 추적할 수 있다[5].

액체생검 기반 분자진단에는 다양한 기술이 적용되며, 그중 대표적인 방법으로 정량적 중합효소연쇄반응(Quantitative polymerase chain reaction, qPCR), 드롭렛 디지털 중합효소연쇄반응(Droplet digital polymerase chain reaction, ddPCR), 차세대 염기서열분석(Next-Generation Sequencing, NGS)이 있다[6]. qPCR은 DNA 내 특정 유전자의 변이를 증폭하며 동시에 정량적으로 측정하는 기술이고[7], ddPCR은 DNA를 수십만 개의 액적으로 분할하여 PCR을 개별적으로

수행함으로써 극미량의 돌연변이를 정량적으로 검출하는 기술이며[8], NGS는 광범위한 유전자 영역을 동시에 분석하여, 유전체 정보를 탐지할 수 있는 기술이다[9]. 그러나 대부분의 연구는 특정 바이오마커에 국한되어 있어, 대장암 액체생검의 진단적 가치를 종합적으로 평가하기 어렵다.

따라서 본 연구는 다양한 바이오마커를 포함한 qPCR, ddPCR, NGS 기반 진단법의 정확도를 비교·분석하여, 대장암 액체생검의 임상적 활용 가능성에 대한 근거를 마련하고자 한다.

2. 연구 방법

본 연구는 PRISMA(Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analysis) 가이드라인에 따라 수행되었다. 문헌 검색은 PubMed, Embase, Cochrane Library를 통해 실시했으며, 총 4,573개의 문헌이 검색되었다. 검색 전략은 표 1과 같다.

검색된 문헌은 PICO (Population, Index test, Comparison, Outcome) 프레임워크에 따라 선정되었다. 여기서 Population은 대장암이 진단되었거나 의심되는 환자군이며, Index test는 액체생검 기반 분자진단기술(qPCR, ddPCR, NGS), Comparison은 병리조직검사 및 대장내시경, Outcome은 진단정확도 지표(TP, FP, FN, TN)로 설정하였다. 제외 기준으로는 연구대상이 다른 논문, case report, 검사법이 맞지 않는 연구논문이 선정되었다. 포함된 문헌으로부터 저자, 연도, 국가, 샘플 크기, 샘플 유형, 병기, 검출 유형, 바이오마커, 진단기술, 기준검사, 진양성/위양성/위음성/진음성, 민감도, 특이도와 같은 주요 정보를 추출하여 연구특성표로 정리하였다. 포함된 문헌의 적합성과 질 평가는 두 명의 독립적인 검토자에 의해 수행되었으며, 의견 불일치 시 협의를 통해 합의하였다.

표 1. 검색 전략

질환	"Colorectal Neoplasms"[MeSH] OR colorectal cancer OR colon cancer OR rectal cancer
액체 생검	"Liquid Biopsy"[MeSH] OR liquid biopsy OR "circulating tumor DNA" OR ctDNA OR "cell-free DNA" OR cfDNA
기술	((("Polymerase Chain Reaction"[MeSH] OR PCR OR qPCR) AND ("droplet digital PCR" OR ddPCR)) OR ("Polymerase Chain Reaction"[MeSH] OR PCR OR qPCR) AND ("Next-Generation Sequencing"[MeSH] OR NGS OR "massively parallel sequencing")) OR ("droplet digital PCR" OR ddPCR) AND ("Next-Generation Sequencing"[MeSH] OR NGS OR "massively parallel sequencing")))
성능	sensitivity OR specificity OR diagnostic OR accuracy OR detection OR "diagnostic accuracy" OR "diagnostic performance"

3. 연구 결과

문헌 선정 흐름도는 그림 1과 같으며, 총 41편의 문헌을 선정하였고, 최종적으로 43개의 연구가 분석에 포함되었다. 선정된 41편의 연구들은 주로 아시아 및 유럽 지역에서 수행되었다. 포함된 연구의 대상은 대장암 0-IV기 환자였으며, 대부분은 진행성 단계(III-IV기)에 해당하였다. 검체유형은 주로 혈장과 혈청이 사용되었고, 일부 연구에서는 타액 기반 분석이 수행되었다.

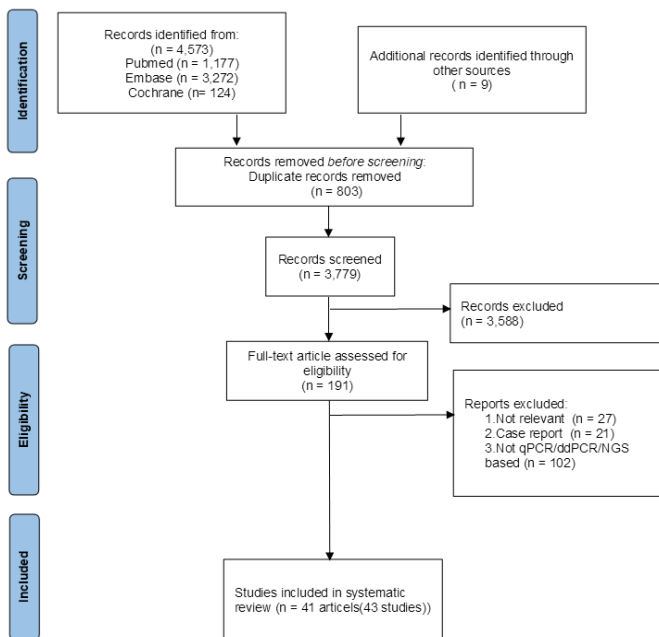


그림 1. Flow chart

아래 표 2는 연구특성표를 나타낸 것이다. 진단기술별로는 qPCR 27개, ddPCR 8개, NGS 8개로 qPCR 기반 연구가 가장 많았다. 검출유형은 cfDNA가 32개로 대부분을 차지했으며, ctDNA 5개, exosome 3개, miRNA 1개, cfRNA 1개, evDNA 1개였다. 주요 바이오마커는 mSEPT9(14개), KRAS(10개), mSDC2(4개)이었으며, 일부 연구에서는 BCAT1, BRAF 등의 다른 표적을 분석하였다.

표 2. 연구특성표(일부분)

Study	Population (n)	Sample type	Stage
[1]	125	Plasma	IV
[2]	351	Plasma	0-IV

Study	Detection type	Biomarker	Index test
[1]	cfDNA	KRAS	ddPCR
[2]	cfDNA	mSEPT9	qPCR

전체 연구의 평균 민감도는 73.7%, 특이도는 89.9%로 나타났다. NGS의 평균 민감도는 77.7%, 특이도는 95.4%로 가장 높게 나타났다. qPCR의 평균 민감도는 75.1%, 특이도는 87.5%이고, ddPCR의 평균 민감도는 65.4%, 특이도는 91.4%이다. NGS의 정확도가 상대적으로 높은 이유는 cfDNA를 대상으로 넓은 유전자 커버리지, 고감도 시퀀싱으로 극미량 변이도 안정적으로 검출한 것으로 판단된다[11]. ddPCR의 경우 조기 병기(I, II) 환자의 비율이 높고 제한 타깃 분석을 수행한 연구가 많아 상대적으로 낮은 민감도를 보이는 것으로 판단된다[10]. 본 연구는 포함된 연구 간의 이질성과 기술별 연구 수의 불균형으로 인해 질적 비교에 편향이 발생할 가능성이 있다. 따라서 향후 메타분석을 통해 기술별 통합 정확도를 정량적으로 비교하고, 바이오마커 및 검체유형에 따른 하위 분석이 수행될 필요가 있다.

4. Acknowledgements

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 2025년 의료기기산업 특성화대학원 지원사업의 지원을 받아 수행되었습니다.

5.참고 문헌

- [1] Hossain MS et al. Colorectal cancer: a review of carcinogenesis, epidemiology, risk factors and treatment strategies. *Cancers (Basel)*. 2022;14:1732.
- [2] Gimeno-García, A. Z., et al. "Role of colonoscopy in colorectal cancer screening: Available evidence." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 66 (2023): 101838.
- [3] Niedereiter, M., et al. "Colorectal cancer screening and prevention — pros and cons." *Memo – Magazine of European Medical Oncology* 12 (2019): 239–243.
- [4] Ziranu, P., et al. "Navigating the Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer: Current Insights and Future Directions." *Int J Mol Sci* 26.15 (2025): 7619.
- [5] Zhou, H., et al. "Liquid biopsy at the frontier of detection, prognosis and progression monitoring in colorectal cancer." *Mol Cancer* 21.1 (2022): 86.
- [6] Deng, Z., et al. "Innovative technologies and their clinical prospects for early lung cancer screening." *Clin Exp Med* 25.1 (2025): 212.
- [7] Alexandrou G et al. Evolution of affordable technologies in liquid biopsy diagnostics: key to clinical implementation. *Cancers (Basel)*. 2023;15:5434.
- [8] Nikanjam, M., et al. "Liquid biopsy: current technology and clinical applications." *J Hematol Oncol* 15.1 (2022): 131.
- [9] National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. "Next-generation sequencing."
- [10] Petit J et al. Evaluation of a multi-gene methylation blood test for colorectal cancer detection. *Med Sci (Basel)*. 2023;11:60.
- [11] Chen M, Zhao H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics*. 2019;13:34.