



의료기술재평가보고서 2019

DUPAN- II 검사의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

DUPAN-Ⅱ 검사의 안전성 및 유효성 평가

DUPAN-II 검사의 안전성 및 유효성 평가

2019. 9.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-7)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연구진

담당연구원

설아람 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구위원

부담당연구원

이형일 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 주임연구원

차 례

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	1
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	3
1.3. 국내·외 급여현황	3
1.4. 가이드라인 및 선행 연구	5
2. 평가목적	12
II. 평가방법	13
1. 체계적 문헌고찰	13
1.1. 개요	13
1.2. PICO-T(timing)S(study design)	13
1.3. 문헌검색	14
1.4. 문헌선정	15
1.5. 비뚤림 위험 평가	16
1.6. 자료추출	16
1.7. 자료분석	17
1.8. 위원회 운영	18
III. 평가결과	19
1. 문헌선정 결과	19
1.1. 문헌선정 개요	19
IV. 요약 및 결론	21
1. 평가결과 요약	21
1.1. 안전성 결과	21
1.2. 유효성 결과	22
2. 결론	22
V. 참고문헌	25
VI. 부록	29
1. 소위원회	29
2. 문헌검색 전략	31
3. 배제문헌 목록	34

표차례

표 1. DUPAN-II 검사의 국내 적용 사례	2
표 2. 국내 건강보험요양급여 현황	4
표 3. 궤장암에 대한 혈청 종양 생체표지자 (가이드라인)	6
표 4. 궤장암에 대한 혈청 종양 생체표지자 (체계적 문헌고찰)	7
표 5. 궤장암에 대한 혈청 종양 생체표지자 (종설)	8
표 6. 소화기암(궤장암 제외)에 대한 혈청 종양 생체표지자 (종설)	10
표 7. DUPAN-II 검사의 최근 국외 적용 사례	10
표 8. PICO-TS 세부 내용	14
표 9. 문헌 선택/배제 기준	16
표 10. 하위군 분석	17

그림 차례

그림 1. 문헌 선정 흐름도	19
-----------------------	----

요약문 (국문)

□ 평가배경

건강보험심사평가원에서는 신의료기술평가 제도 도입 이전에 등재된 비급여 항목의 예 비급여 도입 검토를 위하여 관련 학(협)회 의견 수렴 절차를 진행한 바 있으며, ‘안전성 및 유효성 검증 필요’ 등으로 회신된 항목에 대한 안전성 및 유효성 평가를 본원에 의뢰 하였고, 해당 항목에 포함된 ‘DUPAN-II’ 검사를 선정하여 평가하게 되었다.

해당 의료기술은 대한진단검사의학회에서 평가를 제안한 의료기술이다. 동 검사는 현재 임상적인 수요가 거의 없는 것으로 추정되며, 임상적 유용성에 관한 문헌이 흔치 않아 안전성 및 유효성 평가가 필요하고, 국내 시행 건수가 매우 미미할 것으로 추정되어 비급여 목록에서 삭제 가능하다는 의견을 제시하였다.

한편, 대한의사협회에서는 동 기술의 비급여 고시 삭제에 대하여 시행 중인 검사이고 진단에 꼭 필요한 검사로 국외 수탁으로 시행되고 있으므로 비급여 유지가 필요하다는 의견을 제시하였다(2016년).

□ 위원회 운영

총 6인으로 구성된 소위원회는 2019년 4월 16일부터 8월 30일까지 약 5개월간 총 4 회의 소위원회 운영을 통해 DUPAN-II 검사의 임상적 안전성 및 유효성에 대하여 평가 하였다. 소위원회는 소화기내과 2인, 종양내과 2인, 진단검사의학과 2인의 총 6인의 전문의로 구성하였다.

위원들은 연구계획서 작성부터 PICO 형식에 의한 검색어 선정, 선택 및 배제기준 등 모든 부분에 참여하여 체계적 문헌고찰 방법으로 평가하였으며, 객관적인 전문가 자문을 함께 수행하였다.

2019년 제3차 의료기술재평가위원회(2019.11.8.)에서는 DUPAN-II 검사의 임상적 안전성 및 유효성 평가에 대한 최종결과 및 권고결정을 심의하였다.

□ 평가 목적 및 방법

DUPAN-II (Duke pancreatic monoclonal antigen type 2) 검사는 2001년 5월 1 일에 건강보험요양급여 비급여 항목으로 등재된 의료행위이며, 소화기계암(췌장암, 담도계 암, 간암, 위장암) 의심환자 또는 확진환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용하

는 검사이다. 등재비급여의 행위설명에서는 동 검사의 검사방법에 대해서 구체적으로 제시하고 있지 않지만, 관련 문헌검토 및 소위원회 논의결과(2019.8.7.) 임상에서 사용될 경우에는 대상자의 혈청 검체를 이용하여 효소면역측정법(enzyme immunoassay, EIA) 또는 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA) 원리의 키트를 사용하는 검사방법이 보편적일 것이라는 의견이었다.

본 연구에서는 DUPAN-II 검사의 안전성 및 유효성에 대한 평가를 체계적 문헌고찰 방법으로 수행하였다. 소위원회(2019.6.12.)에서는 DUPAN-II 검사가 건강보험요양급여 비용 목록에 등재된 시점이 2001년임을 고려하여, 2001년 이후에 출판된 최신 근거를 검토하는 것이 타당하다는 의견이었다. 또한 그 외의 자료(임상진료지침, 체계적 문헌고찰 문헌, 종설 등)에서 관련 근거를 추가로 찾아보는 것이 필요하다는 의견이 제시되어 이에 따라 평가를 진행하였다.

□ 평가 결과

I. 안전성 결과

췌장암/ 담도계암/ 간암/ 위장암 (의심)환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용한 DUPAN-II 검사에 대해 연구한 2001년 이후의 출판문헌은 없었기 때문에, DUPAN-II 검사의 안전성과 관련된 연구결과를 보고한 문헌은 확인할 수 없었다. 또한, 추가로 검토한 임상진료지침, 체계적 문헌고찰, 종설에서도 DUPAN-II 검사의 안전성에 대한 연구결과를 확인할 수 없었다.

소위원회에서는 동 검사는 대상자의 혈청 검체를 채취한 후 효소면역측정법 또는 방사면역측정법으로 체외에서 이루어지는 경우가 대부분이므로, 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없을 것으로 판단하였다. 단, 선별 또는 (감별)진단 목적으로 사용 시 검사의 위양성과 위음성 결과가 초래할 수 있는 영향에 대해서는 주의할 필요가 있다는 의견이었다.

II. 유효성 결과

췌장암/ 담도계암/ 간암/ 위장암 (의심)환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용한 DUPAN-II 검사에 대해 연구한 2001년 이후의 출판문헌은 없었기 때문에, DUPAN-II 검사의 유효성과 관련된 연구결과를 보고한 문헌은 확인할 수 없었다.

추가로 검토한 임상진료지침, 체계적 문헌고찰, 종설에서는 췌장암/ 담도계암/ 간암/ 위장암 의심(환자)를 대상으로 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 DUPAN-II 검사를 적용한 연구결과를 확인할 수 없었다. 다만, Rhodes (1999)의 종설은 췌장 종양표지자의 민감도와 특이도를 제시하였다. 동 문헌에서 DUPAN-II 검사의 민감도와 특이도는 CA19-9나 CEA의 경우보다 낮은 것으로 보고하였다(DUPAN-II : 민감도 38~76%, 특이도 59~66%; CA19-9 : 민감도 68~94%, 특이도 76~100%; CEA : 민감도 30~92%, 특이도 58~95%). 한편, 추가로 검토한 자료에서도 DUPAN-II 검사를 담도계암/ 간암/ 위장암 환자를 대상으로 검사한 연구결과는 확인할 수 없었다.

소위원회에서는 DUPAN-II 검사는 유사한 또는 동일한 적응증으로 사용 가능한 종양 표지자와 비교시 유효성이 낮아서, DUPAN-II 검사에 대한 임상적 필요성이 높지 않을 것이라는 의견을 제시하였다.

□ 결론

DUPAN-II 검사 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

DUPAN-II 검사는 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없을 것으로 판단되나, 소화기계암(췌장암, 담도계암, 간암, 위장암) 의심환자 또는 확진환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용 시 유효성이 낮다고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “DUPAN-II” 검사에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2019.11.8.).

의료기술재평가위원회는 소화기계암(췌장암, 담도계암, 간암, 위장암)에서 선별/ (감별)진단/ 치료효과를 판정하는데 DUPAN-II 검사를 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다.

DUPAN-II 검사의 임상적 안전성을 보고한 문헌은 확인할 수 없었으나, DUPAN-II 검사는 대상자의 혈청 검체를 채취한 후 효소면역측정법 또는 방사면역측정법으로 체외에서 이루어지는 경우가 대부분이므로, 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없을 것으로 판단하였다.

DUPAN-II 검사가 췌장암의 선별/(감별)진단/치료효과 판정에 사용된 2001년 이후의 연구결과는 확인할 수 없었으며, DUPAN-II 검사는 췌장 종양표지자로 사용 시 민감도와 특이도가 CA-19-9 검사나 CEA 검사의 경우보다 낮은 것으로 보고되었다(Rhodes 1999).

	민감도	특이도
DUPAN-II	38~76%	59~66%
CA-19-9	68~94%	76~100%
CEA	30~92%	58~95%

DUPAN-II 검사가 담도계암/간암/위장암의 선별/(감별)진단/치료효과 판정에 사용된 2001년 이후의 연구결과는 확인할 수 없었다.

이러한 검토결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회는 DUPAN-II 검사를 소화기계암(췌장암, 담도계암, 간암, 위장암)의 선별/(감별)진단/치료효과를 판정하는데 권고하지 않음(II)으로 결정하였다.

I

서론

1. 평가배경

건강보험심사평가원에서는 신의료기술평가 제도 도입 이전에 등재된 비급여 항목의 예 비급여 도입 검토를 위하여 관련 학(협)회 의견 수렴 절차를 진행한 바 있으며, ‘안전성 및 유효성 검증 필요’ 등으로 회신된 항목에 대한 안전성 및 유효성 평가를 본원에 의뢰 하였고¹⁾, 해당 항목에 포함된 ‘DUPAN-II’ 검사를 선정하여 평가하게 되었다.

해당 의료기술은 대한진단검사의학회에서 평가를 제안한 의료기술이다. 동 검사는 현재 임상적인 수요가 거의 없는 것으로 추정되며, 임상적 유용성에 관한 문헌이 흔치 않아 안전성 및 유효성 평가가 필요하고, 국내 시행 건수가 매우 미미할 것으로 추정되어 비급여 목록에서 삭제 가능하다는 의견을 제시하였다.

한편, 대한의사협회에서는 동 기술의 비급여 고시 삭제에 대하여 시행 중인 검사이고 진단에 꼭 필요한 검사로 국외 수탁으로 시행되고 있으므로 비급여 유지가 필요하다는 의견을 제시하였다(2016년).

1.1. 평가대상 의료기술

가. 행위정의

동 기술은 2001년에 법정 비급여로 보건복지부 고시되었으며, 행위정의는 다음과 같다.

1) 관련근거: 비급여 항목에 대한 안전성·유효성 등 평가의뢰(건강보험심사평가원 예비급여부-141, 2018.02.19.)

행위명 (보험분류번호)	DUPAN-II (노-286) Duke pancreatic monoclonal antigen type 2
수가코드	CZ286
급여여부	비급여
적용일자 (등재일자)	2001-05-01
행위설명	DUPAN-2 monoclonal 항체로 인식된 DUPAN-2 항원의 화학구조는 상세하게 밝혀지지 않았으나 다양한 분자량을 가진 musin 양 당단백임. 이것의 항원 결정기에는 sialic acid가 관여하고 있으므로 neuraminidase로 처리하면 항체 결합성을 잃고 alkali 환원을 받음. 이 항원은 정상적인 조직이나 태아조직에도 존재하며 특히 성인에서는 췌장 췌관상피세포에, 태아에서는 위장 선방세포와 상체세포 양자에 존재하며 다음으로 각종 암조직 가운데 DUPAN-2항원의 존재를 볼 수 있고 선암에서 양성률이 높음. 혈청 DUPAN-2의 농도는 소화기계암에서 양성을 보이는 경우가 많은데 특히 췌장암에서 증가치를 보임. 조기 췌장암의 screening검사로는 한계가 있으나 수술이 가능한 진행된 증례에서 증가치를 보이는 경우가 있어서 임상적으로 유용하다고 하며 위장암 절제후 화학요법이나 방사선 요법의 경과 관찰시 치료효과가 있으면 혈청 농도는 감소되므로 효과 판정이나 재발여부를 monitoring하기에 유용함. 췌장암, 담도계암, 간암의 선별검사로 치료 효과를 예민하게 반영하며 ① 췌장암, 담도계암, 간암에서 높은 양성률을 보이는 유용한 진단지표, ② 췌장암과 췌장염, 담도계암과 담도계 질환의 감별 진단지표, ③ 치료효과를 예민하게 반영하기 때문에 monitoring하기에 유용함.
학회 의견수렴 내용	<ul style="list-style-type: none"> ● 제안 학회: 대한진단검사의학회 ● 안전성, 유효성 검증 필요성에 대한 의견: Yes (사유) 현재 임상적인 수요가 거의 없는 것으로 추정됨. 임상적 유용성에 관한 문헌이 흔치 않음 ● 실시빈도: 국내 시행 건수 매우 미미할 것으로 추정되므로 삭제 가능
단체 의견수렴 내용 (2016년)	<ul style="list-style-type: none"> ● 의견제출단체: 대한의사협회, 대한병원협회, 3개 기관 ● 마실시항목 삭제에 대한 의견 종합: 시행중인 검사 (국내/국외수탁 등) ● 제출 의견: 진단에 꼭 필요한 검사로 국외 수탁으로 시행되고 있음
비고	● 예비급여 도입연도 2021~2022

나. 국내 적용 사례

DUPAN-II 검사가 국내에서 사용된 사례는 아래의 표에 정리하였다. 각각 위암과 간암 환자에게서 적용된 경우였다.

표 1. DUPAN-II 검사의 국내 적용 사례

연번	제1저자 (출판연도)	연구대상 (대상자수, 명)	주요 내용
1	김문정 (2000)	위암절제술을 시행받은 환자(57), 건강한 정상 대조군(45)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 위암이 Lewis 항원에 대한 특별한 유전자를 가진 사람에서 잘 발생하는 것이 아니라 위암 환자에서는 적혈구 항원의 소실이 발생하고 있는 것을 확인할 수 있었음 ▪ le/le, -/- 유전자형인 군에서는 혈청 DUPAN-II의 농도가, Le/-, se/se 유전자형인 군에서는 혈청 CA19-9 농도가 높았음 ▪ Lewis 유전자형에 따라 선택적으로 종양표지자의 검사를 시행해야 할 것으로 생각됨
2	문한규	간세포암(30),	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CA-50은 간세포 암군에서 40% (12/30)로 상승을 나타냈으나

연번	제1저자 (출판연도)	연구대상 (대상자수, 명)	주요 내용																
	(1995)	전이성 간암(25), 양성간질환 (총 70: 간경변 30, 만성간염 30, 급성간염 3, 양성간종양 7)	<p>양성간질환군에 있어서도 38% (11/30)의 양성례를 인정하여 양자의 감별에서 유용성은 인정치 못했음. 그러나, 전이성 간암에서는 63% (10/25)의 증례에서 상승했음. 특히 500 u/ml 이상의 높은치를 나타내는 예가 42% (10/26)이고 그 진단에 유용하다고 생각되었음</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DUPAN-II는 간세포암군 73.3% (22/30), 양성간질환군 65.3% (35/60), 전이성간암군 70.5% (15/24)의 3자에서의 양성률이 거의 비슷하여 각 질환군에 있어서 통계학적의의차는 볼 수 없었음 <p>< 간세포암 진단능 ></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>민감도</th> <th>특이도</th> <th>정확도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AFP</td> <td>80.0%</td> <td>81.4%</td> <td>80.8%</td> </tr> <tr> <td>PIVKA-II</td> <td>53.3%</td> <td>97.1%</td> <td>76.9%</td> </tr> <tr> <td>SLX</td> <td>30.0%</td> <td>97.1%</td> <td>67.7%</td> </tr> </tbody> </table>		민감도	특이도	정확도	AFP	80.0%	81.4%	80.8%	PIVKA-II	53.3%	97.1%	76.9%	SLX	30.0%	97.1%	67.7%
	민감도	특이도	정확도																
AFP	80.0%	81.4%	80.8%																
PIVKA-II	53.3%	97.1%	76.9%																
SLX	30.0%	97.1%	67.7%																

AFP, alpha-fetoprotein; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; CA-50, cancer antigen 50; DUPAN-II, duke pancreatic monoclonal antigen type 2; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; SLX, sialyl SSEA-1

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

암의 조기발견, 양성질환과의 감별, 치료에 대한 반응유무, 추적관찰 기간동안 재발 유무를 확인하기 위한 방법의 하나로 종양표지자를 사용한다. 종양표지자는 종양 또는 종양이 있는 숙주에 의해서 생성되는 물질로 종양조직과 정상조직을 구별하거나 종양의 존재를 확인하는데 이용되는 물질이다. 세포, 조직, 체액에 존재하는 종양표지자는 화학적, 면역적, 분자유전학적 방법 등 다양한 방법에 의해 측정되며, 정성적 또는 정량적으로 측정된다(대한진단검사의학회 2009).

1.3. 국내·외 급여현황

DUPAN-II는 국내 건강보험요양급여 비급여로 등재되어 있다. 동 검사와 유사한 사용목적 및 사용대상을 가진 종양표지자 검사 중 국내 건강보험요양급여비용 목록에 등재된 행위는 다음의 표에 정리하였다.

표 2. 국내 건강보험요양급여 현황

행위명(한글)	행위명(영문)	보험분류번호 / 급여현황 ²⁾	행위정의(적응증)
CA-19-9	CA-19-9	나423 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pancreas, colon, rectum, stomach 및 biliary tract의 악성종양환자에서 보조적인 진단 수단으로 이용 ▪ 근치적 절제술 후 잔존암 및 타 장기로의 전이 여부 판정
CA-19-9-핵의학적방법	CA-19-9	나423주 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 모든 위장관 암종 및 선종, 특히 췌장암
태아성암항원CEA	Carcinoembryonic Antigen	나422 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoembryonic antigen (CEA)은 colorectal adenocarcinoma 환자에서 증가하며, 그 외 liver cirrhosis, chronic hepatitis, pancreatitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, pneumonia, bronchitis, tuberculosis, emphysema 및 cystic fibrosis 등에서도 증가할 수 있음
태아성암항원CEA-핵의학적방법	Carcinoembryonic Antigen	나422주 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 결장암, 직장암, 췌장암, 담도암, 폐암, 위암, 유방암, 비뇨기암, 간세포암, 난소암
CA-125	CA-125	나424 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ovarian carcinoma ▪ 자가면역질환 ▪ 간염 ▪ 만성췌장암 및 간경변
CA-125-핵의학적방법	CA-125	나424주 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 증가: 난소암, 자궁내막암, 자궁근종, 췌장암, 간 질환
알파피토프로테인 (일반)	Alphafetoprotein (General)	나421가 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 산전 진단: 산모의 혈청 또는 양수에서 alpha-fetoprotein (AFP)이 증가되는 경우 neural tube defect를 의심할 수 있으며, 감소되는 경우에는 Down 증후군 등의 염색체 이상을 의심할 수 있다. ▪ AFP은 primary hepatocellular carcinoma, germ cell tumor 등의 악성종양과 alcohol-mediated liver cirrhosis, acute viral hepatitis 등의 질환에서 증가할 수 있다.
알파피토프로테인 (정밀)	Alphafetoprotein (High Quality)	나421나 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 산전 진단: 산모의 혈청 또는 양수에서 alpha-fetoprotein (AFP)이 증가되는 경우 neural tube defect를 의심할 수 있으며, 감소되는 경우에는 Down 증후군 등의 염색체 이상을 의심할 수 있다. ▪ AFP은 primary hepatocellular carcinoma, germ cell tumor 등의 악성종양과 alcohol-mediated liver cirrhosis, acute viral hepatitis 등의 질환에서 증가할 수 있음.
알파피토프로테인 (정밀)-핵의학적방법	Alphafetoprotein (High Quality)	나421나주 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 간아세포종 ▪ 간세포암 및 yolk sac 종양 ▪ 전이성 간암 ▪ 간경변증, 만성간염
피브카II 정량검사	Quantitative PIVKA II Test	너78 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vitamin K 부족 및 흡수장애, 헤파린 투여, Vitamin K 길항제의 투여 등으로 Vitamin K

행위명(한글)	행위명(영문)	보험분류번호 / 급여현황 ²⁾	행위정의(적응증)
			<p>의존성 인자(II, VII, IX, X)들이 기능적으로 비정상적인 단백질이 되는데 이러한 단백을 총칭하여 PIVKA라 하며 Vitamin K 의존성 인자에 대응하여 prothrombin은 PIVKA II (Protein Induced by Vitamin K Absence II)라고 함. 신생아 혈변 및 특발성 유아의 Vit. K 결여 등의 유아 및 신생아 응고 장애의 진단, Vit. K 결여성 출혈환자와 DIC와의 감별, 간암 등의 간질환 진단, Vit. K 흡수장애(장질환, 담관폐쇄 등)의 진단, 헤파린 등의 항응고제 투여시의 출혈관리 및 Cefam계 항생제 투여시의 출혈관리 등 출혈경향을 나타내는 환자 중 Vit. K 결여에 의한 것의 감별이나, 간질환에 있어 병태의 감별, 항생제 투여 및 헤파린 투여시의 출혈관리 등에 기존의 parameter에 없는 새로운 생체 정보를 얻을 수 있는 검사임. 진단검사의학과 전문가가 판독하고 판독소견서를 작성, 비치한 경우에만 산정한다.</p>
피브카II 정량검사-핵의학적검사	Quantitative PIVKA II Test	너78주 / 급여	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 유아 및 신생아 응고 장애의 진단 ▪ Vit. K 결여성 출혈환자와 DIC와의 감별, 간암 등의 간질환 진단 ▪ Vit. K 흡수장애(장질환, 담관폐쇄 등)의 진단 ▪ 출혈경향을 나타내는 환자 중 Vit. K 결여에 의한 것의 감별이나, 간질환에 있어 병태의 감별, 항생제 투여 및 헤파린 투여시의 출혈관리 등에 기존의 parameter에 없는 새로운 생체 정보를 얻을 수 있는 검사

CA-19-9, carbohydrate antigen 19-9; CA-125, carbohydrate antigen 125; CEA, carcinoembryonic antigen; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II

DUPAN-II는 미국 CPT[®]에 등재되어 있지 않고, 그 외 외국에서 건강보험권 내에서 사용되고 있는 경우는 확인할 수 없었다.

1.4. 가이드라인 및 선행 연구

가. 가이드라인

췌장암의 진단에 대한 최근의 국외 임상진료지침을 검토한 결과, DUPAN-II에 대해서 언급하고 있는 지침은 없었다. 그 외 담도계암/ 간암/ 위장암의 진단에 대한 임상진료지침에서도 DUPAN-II에 대해서 언급하고 있는 지침은 확인할 수 없었다.

2) 건강보험심사평가원. 영양기관업무포털(<https://biz.hira.or.kr/>) - 심사기준 종합서비스 - 행위.

표 3. 췌장암에 대한 혈청 종양 생체표지자 (가이드라인)

연번	구분	가이드라인 명칭	주요 관련 내용
1	NCCN (2018)	췌장 선암종 (NCCN Guidelines Version 2.2018. Pancreatic Adenocarcinoma)	<ul style="list-style-type: none"> 진단 및 병기결정 - 생체표지자: 췌장 선암종과 관련하여 CEA, pancreatic anti-oncofetal antigen, tissue polypeptide antigen, CA125, CA 19-9 등의 많은 종양연관 항원들이 연구되어 왔음. 췌장암의 조기 검출 및 감시(surveillance)를 위하여 가장 타당하고 가장 임상에서 유용한 생체표지자는 CA19-9임
2	유럽 ESMO (2015) (Ducreux 등, 2015)	췌장의 암: 진단, 치료 및 추적관찰에 대한 ESMO 임상진료지침 (Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up)	<ul style="list-style-type: none"> 병기결정: 췌장암에서 CA19-9가 가장 유용한 종양표지자임
3	영국 NICE (2018)	성인에서 췌장암: 진단 및 관리 (Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management)	<ul style="list-style-type: none"> 진단 <ul style="list-style-type: none"> - 폐쇄 황달이 있는 환자 ⇒ 종양표지자 검사에 대한 언급 없음 - 영상검사 상 췌장에 이상이 있으나, 황달은 없는 환자 ⇒ 종양표지자 검사에 대한 언급 없음 - 췌장 낭종이 있는 환자 ⇒ 영상검사(CT 또는 MRI/MRCP) 한 가지를 제공하고, 정보가 더 필요한 경우에 다른 한 가지 검사를 수행하도록 함. ((중략)) → 악성 가능성에 대한 정보가 더 필요한 경우, 또는 수술 필요여부가 명확하지 않은 경우에는 EUS를 수행하도록 함. → 악성 가능성에 대한 정보가 더 필요한 경우에는 EUS 동안에 세침흡인 검사를 고려하도록 함. 세침흡인검사를 사용할 경우, 충분한 표본이 있는 경우에는 세포검사에 더하여 CEA assay를 수행하도록 함. - 췌장암에 대한 유전된 고위험 환자 ⇒ 종양표지자 검사에 대한 언급 없음 병기결정 ⇒ 종양표지자 검사에 대한 언급 없음

CT, computed tomography; ESMO, European Society of Medical Oncology; EUS, endoscopic ultrasound; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography; MRI, magnetic resonance imaging; NICE, National Institute for Health and Care Excellence

그 외 담도계암/ 간암/ 위장암의 진단에 대한 임상진료지침에서도 DUPAN-II에 대해서 언급하고 있는 지침은 확인할 수 없었다.

나. 체계적 문헌고찰

췌장암의 진단에 사용되는 혈청 생체표지자에 대한 체계적 문헌고찰에서는 CA19-9 검사와 CEA 검사에 대해서만 주로 다루고 있었고, DUPAN-II 검사에 대한 내용은 토의(Discussion) 부분에서만 일부 확인되었다.

표 4. 췌장암에 대한 혈청 종양 생체표지자 (체계적 문헌고찰)

연번	구분	제목	주요 관련 내용																												
1	Daamen (2018)	재발 췌장암의 검출에서 혈청 종양표지자의 역할에 대한 체계적 문헌고찰 (Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer)	<ul style="list-style-type: none"> 혈청 CA19-9 검사는 상당한 제한점이 있으나, 췌장암에 대한 수술적 절제후에 감시(surveillance)에 대하여 가장 많이 사용되는 혈청 종양표지자로 남아있음 - 통합 민감도: 0.73 (95% CI 0.66, 0.80) - 통합 특이도: 0.83 (95% CI 0.73, 0.91) <p>※Discussion에서 DUPAN-II가 언급된 부분 : DUPAN-II는 Lewis A-와 Lewis B-음성인 개인에서도 검출될 수 있고, 민감도 48~72%와 특이도 85~94%로 보고하였음(Satake 등, 1994; Kawa 등, 1991; Sawabu 등, 1986). 2편의 연구에서 수술 전 SPan-1 농도 >41 U/mL (Nishio 등, 2017) 또는 >37 U/mL (Hosokawa 등, 2017) 와 DUPAN-II 값 >150 μ/ml (Hosokawa 등, 2017)이 조기 질병 재발을 예측한다고 보고하였음. 하지만, 이러한 연구 모두 추적관찰 동안에 수술 후 혈청 SPan-1과 DUPAN-II 수준의 추가적인 가치에 대해서는 보고하지 않았음</p>																												
2	Meng (2017)	췌장암에서 암태아성 항원의 진단적 및 예후적 가치: 체계적 문헌고찰 및 메타분석 (Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis)	<ul style="list-style-type: none"> 본 메타분석에서는 상승된 혈청 CEA 수준이 CA19-9에 대한 필수적인 추가검사로, 췌장암 환자의 임상적 진단에서 중요한 역할을 할 수 있고 나쁜 예후를 예측할 수 있음이 나타났음 <p>< 통합 진단정확성 > 연구 대상자: 췌장암 vs. 비(non)췌장암</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>진단 생체 표지자</th> <th>민감도 (95% CI)</th> <th>특이도 (95% CI)</th> <th>양성 우도비 (95% CI)</th> <th>음성 우도비 (95% CI)</th> <th>진단 교차비 (95% CI)</th> <th>AUC (SEM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CA 19-9</td> <td>0.78 (0.75, 0.81)</td> <td>0.73 (0.69, 0.76)</td> <td>2.77 (1.98, 3.87)</td> <td>0.34 (0.27, 0.43)</td> <td>8.44 (5.12, 13.91)</td> <td>0.81</td> </tr> <tr> <td>CEA</td> <td>0.43 (0.39, 0.47)</td> <td>0.82 (0.79, 0.84)</td> <td>2.40 (1.68, 3.43)</td> <td>0.71 (0.65, 0.78)</td> <td>3.57 (2.29, 5.57)</td> <td>0.61</td> </tr> <tr> <td>CEA 기반 패널</td> <td>0.45 (0.41, 0.50)</td> <td>0.89 (0.86, 0.91)</td> <td>5.39 (3.16, 9.18)</td> <td>0.55 (0.41, 0.72)</td> <td>19.20 (6.45, 57.18)</td> <td>0.90</td> </tr> </tbody> </table>	진단 생체 표지자	민감도 (95% CI)	특이도 (95% CI)	양성 우도비 (95% CI)	음성 우도비 (95% CI)	진단 교차비 (95% CI)	AUC (SEM)	CA 19-9	0.78 (0.75, 0.81)	0.73 (0.69, 0.76)	2.77 (1.98, 3.87)	0.34 (0.27, 0.43)	8.44 (5.12, 13.91)	0.81	CEA	0.43 (0.39, 0.47)	0.82 (0.79, 0.84)	2.40 (1.68, 3.43)	0.71 (0.65, 0.78)	3.57 (2.29, 5.57)	0.61	CEA 기반 패널	0.45 (0.41, 0.50)	0.89 (0.86, 0.91)	5.39 (3.16, 9.18)	0.55 (0.41, 0.72)	19.20 (6.45, 57.18)	0.90
진단 생체 표지자	민감도 (95% CI)	특이도 (95% CI)	양성 우도비 (95% CI)	음성 우도비 (95% CI)	진단 교차비 (95% CI)	AUC (SEM)																									
CA 19-9	0.78 (0.75, 0.81)	0.73 (0.69, 0.76)	2.77 (1.98, 3.87)	0.34 (0.27, 0.43)	8.44 (5.12, 13.91)	0.81																									
CEA	0.43 (0.39, 0.47)	0.82 (0.79, 0.84)	2.40 (1.68, 3.43)	0.71 (0.65, 0.78)	3.57 (2.29, 5.57)	0.61																									
CEA 기반 패널	0.45 (0.41, 0.50)	0.89 (0.86, 0.91)	5.39 (3.16, 9.18)	0.55 (0.41, 0.72)	19.20 (6.45, 57.18)	0.90																									

AUC, area under the curve; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; (95%) CI, confidence interval; CEA, carcinoembryonic antigen; DUPAN-II, duke pancreatic monoclonal antigen type 2; SEM, standard error of the mean; vs., versus

다. 종설

췌장암의 진단에 대한 혈청 종양 생체표지자에 대한 종설을 검토하였으나, 최근의 문헌에서는 DUPAN-II 검사가 언급되고 있지 않았다.

표 5. 췌장암에 대한 혈청 종양 생체표지자 (종설)

연번	제1저자 (출판연도)	구분	주요 관련 내용
1	McGuigan (2018)	<p>췌장암의 진단 및 선별</p> <p>췌장암의 조기 검출을 위한 생체표지자</p>	<ul style="list-style-type: none"> 전(前)암 상태(예: 췌장 상피내 종양, 관내 유두 점액 종양(IPMN), 점액 양성 종양 등)를 검출하기 위한 스크리닝으로 이득을 얻을 수 있는 고위험 환자의 확인이 긴급히 요구됨 하지만, 수용가능한(acceptable) 선별검사가 아직 확인되지 않았음 일상적인 췌장암의 관리에 사용을 위하여 미국 FDA의 승인을 받은 유일한 표지자는 CA19-9임(Kim 등, 2004). CA19-9의 낮은 양성 예측값은 동 검사가 무증상 환자의 집단선별검사(mass screening)에 있어 역할을 할 수 없음을 의미하고, 치료에 대한 반응을 감시하고 재발 질환에 대한 표지자로만 적절함(Fahrman 등, 2019) 한편 췌장 선암종의 진단을 위한 생체표지자의 발견은 계속되고, 최근의 종설(Zhou 등, 2017)에서는 동 질환에 대하여 타당도가 인정되고 특정한 생체표지자가 없다는 점이 큰 도전과제로 남아있다고 결론 내렸음
2	Zhang (2016)	췌장암의 진단 및 병기결정	<ul style="list-style-type: none"> 췌장암에 대한 정확한 초기의(early) 진단은 종종 어려울 수 있으나, 의사가 환자에 대한 효과적이고 시기적절한 치료방법을 선택하는데 도움이 되기 때문에 중요함 - 종양표지자: 췌장암인 무증상 환자의 스크리닝에서, 혈청 표지자들(CA19-9, CEA, OPN, MIC-1, S100A6 포함)의 임상적 역할은 제한적이었음
3	Hamada (2011)	임상 환경에서 고전적인 종양표지자의 효용	<ul style="list-style-type: none"> 췌장암 치료에서, CA19-9 또는 CEA와 같은 몇 가지 종양표지자가 이용되었음. CA19-9는 sialyl-Lewis(a)에 속하는 탄수화물 항원임(Lamerz, 1999). CEA는 glycoposphatidyl-inositol-anchored 단백질로(Naghibalhossaini 등, 2007), 위장관암에 대한 종양표지자로 널리 사용됨. 이러한 표지자들은 양성 질환에 대한 작은 부분집합에서 어쩌다 위양성 결과를 보여주지만, 이러한 표지자들의 지속적인 상승은 항암화학요법 또는 수술 후 재발 동안에 진행성 질병을 강력하게 시사함. 주목할 점은, Lewis음성 (a-/b-) 상태인 환자들(모 집단의 약 10%)은 전구물질 탄수화물 항원인 DUPAN-II로부터 CA19-9를 합성할 수 없다는 점임. 그러한 경우에, 모니터링에 CA19-9보다 DUPAN-II가 더 좋은 parameter임(Kawa 등, 1991). 이러한 종양표지자들을 사용하여 환자의 예후를 예측하는 것이 연구되어 왔고, 몇 가지 보고서들은 이러한 종양표지자들과 임상 의료결과 간에 양의(positive) 상관관계를 시사해왔음. 국소적으로 진행된 또는 전이된 절제불가능한 췌장암 환자에서, 상승된 혈청 CA19-9 수준과 CEA 수준은 다변량 분석 결과 나쁜 예후와 상관관계가 있음(Tsavaris 등, 2009). 다른 연구는 항암화학요법의 효능을 결정하는데 있어서 종양표지자들의 유용성을 나타냈으며, 이는 항암제의 선택에

연번	제1저자 (출판연도)	구분	주요 관련 내용																																																								
			<p>영향을 미칠 수 있음(Klapdor 등, 2010). 동 연구에서, 혈청 CA19-9 수준은 정기적으로 측정되었고 그 결과는 항암화학요법의 효능을 평가하기 위한 파라미터 중 한 가지로 사용되었음</p> <ul style="list-style-type: none"> 중양표지자들은 진행성 췌장의 치료를 보조할 뿐 아니라, 췌장의 IPMN에 대한 추적관찰 동안에 유익한 역할도 함. 대개, 침습적 성장이 없는 가지(branch) 유형의 IPMN은 좋은 예후를 보이지만, 양성 병변 내에 있는 침습적인 암세포의 검출이 어려움. IPMN에서 파생된 침습성 암이 발병하게 되면, 예후는 나빠지게 됨. 뿐만 아니라, IPMN 환자들에게는 췌관 선암종이 동시에 발생하는 경향이 있음(Tanno 등, 2010). IPMN 환자들의 가지관으로부터 나타나는 침습성 암종의 임상적 특징을 확인하기 위하여, 가지관 IPMN을 가진 환자 159명을 평가하였음(Kanno 등, 2010). 요약하면, 환자 12명은 침습성 IPMN을 가지고 있고 환자 7명은 췌관 선암종을 동반하였음. 이러한 환자들의 임상 특징에 대한 분석은 침습성 IPMN 또는 동반한 췌관 선암종의 예측에 관한 중양표지자의 기여를 설명하였음(elucidated). 흥미롭게도, 혈청 CEA 수준은 침습적 IPMN과 독립적으로 연관되었음. 유사하게, 증가한 CA19-9 수준은 동반한 췌관 선암종과 연관되었음. 이러한 결과들은 고전적인 중양표지자가 치료방법의 효능을 결정하고 고위험 환자들(예: branch-type IPMN이 있는 환자)의 장기 추적관찰 동안에 의사결정에 유용한 임상 parameter로서 필수불가결한 역할을 함을 나타냄 																																																								
4	Rhodes (1999)	췌장 중양표지자	<ul style="list-style-type: none"> 췌장암의 진단이 고려되는 환자를 대상으로 최초 확인조사의 일부로서 아래 표의 뮤신 중양표지자 assay 중 한 가지가 스캐닝(scanning) 시술과 조합되어 사용되어야 함(특히 황달이 없는 경우). 중양표지자 상승의 정도는 종양 병기와 상관관계가 있지만, 치료 계획에 사용되기에는 충분한 신뢰성이 없음. 절제후에 중양표지자 assay의 증가는 스캐닝 기법보다 재발을 좀 더 일찍 확인함 <p>〈 췌장 중양표지자 〉</p> <table border="1" data-bbox="569 1145 1177 1555"> <thead> <tr> <th>중양표지자</th> <th>항원결정인자(epitope)</th> <th>민감도</th> <th>특이도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">뮤신(mucin)</td> </tr> <tr> <td>CA19-9</td> <td>sialylated Lewis a</td> <td>68-94%</td> <td>76-100%</td> </tr> <tr> <td>CA50</td> <td>sialylated Lewis c</td> <td>60-96%</td> <td>89-99%</td> </tr> <tr> <td>CA242</td> <td>sialylated glycoprotein</td> <td>80-81%</td> <td>79-91%</td> </tr> <tr> <td>D UPAN - II</td> <td>sialylated glycoprotein</td> <td>38-76%</td> <td>59-66%</td> </tr> <tr> <td>Span-1</td> <td>sialylated glycoprotein</td> <td>72-93%</td> <td>75-85%</td> </tr> <tr> <td>CA125</td> <td>sialylated glycoprotein</td> <td>45-59%</td> <td>76-94%</td> </tr> <tr> <td>B72.3</td> <td>sialylated Tn</td> <td>34-74%</td> <td>89%</td> </tr> <tr> <td>CAM17.1</td> <td>sialylated I</td> <td>78-83%</td> <td>76-82%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">종양태아성 항원(oncofetal antigens) :</td> </tr> <tr> <td>CEA</td> <td>glycoprotein</td> <td>30-92%</td> <td>58-95%</td> </tr> <tr> <td colspan="4">효소(enzymes) :</td> </tr> <tr> <td>Elastase-1</td> <td></td> <td>35-72%</td> <td>60-82%</td> </tr> </tbody> </table>	중양표지자	항원결정인자(epitope)	민감도	특이도	뮤신(mucin)				CA19-9	sialylated Lewis a	68-94%	76-100%	CA50	sialylated Lewis c	60-96%	89-99%	CA242	sialylated glycoprotein	80-81%	79-91%	D UPAN - II	sialylated glycoprotein	38-76%	59-66%	Span-1	sialylated glycoprotein	72-93%	75-85%	CA125	sialylated glycoprotein	45-59%	76-94%	B72.3	sialylated Tn	34-74%	89%	CAM17.1	sialylated I	78-83%	76-82%	종양태아성 항원(oncofetal antigens) :				CEA	glycoprotein	30-92%	58-95%	효소(enzymes) :				Elastase-1		35-72%	60-82%
중양표지자	항원결정인자(epitope)	민감도	특이도																																																								
뮤신(mucin)																																																											
CA19-9	sialylated Lewis a	68-94%	76-100%																																																								
CA50	sialylated Lewis c	60-96%	89-99%																																																								
CA242	sialylated glycoprotein	80-81%	79-91%																																																								
D UPAN - II	sialylated glycoprotein	38-76%	59-66%																																																								
Span-1	sialylated glycoprotein	72-93%	75-85%																																																								
CA125	sialylated glycoprotein	45-59%	76-94%																																																								
B72.3	sialylated Tn	34-74%	89%																																																								
CAM17.1	sialylated I	78-83%	76-82%																																																								
종양태아성 항원(oncofetal antigens) :																																																											
CEA	glycoprotein	30-92%	58-95%																																																								
효소(enzymes) :																																																											
Elastase-1		35-72%	60-82%																																																								

CA19-9, cancer/carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; CT, computed tomography; EUS, endoscopic ultrasonography; FDA, Food and Drug Administration; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasms; MIC-1, macrophage inhibitory cytokine 1; OPN, osteopontin

췌장암 외의 소화기암의 진단에 대한 혈청 종양 생체표지자에 대한 최근의 종설을 검토하였으나, 역시 DUPAN-II가 언급되고 있지 않았다.

표 6. 소화기암(췌장암 제외)에 대한 혈청 종양 생체표지자 (종설)

연번	제1저자 (출판연도)	구분	주요 관련 내용
1	Wang (2016)	담관암종 생체표지자	<ul style="list-style-type: none"> 담관암종에서 가장 널리 연구되고 사용되는 종양표지자는 CA19-9임. 혈청 AFP도 임상에서 널리 사용되고 있음
2	Rojas (2018)	간세포암종 생체표지자	<ul style="list-style-type: none"> 간세포암종의 조기 진단에 대한 혈청 생체표지자로는 AFP, ALP-L3, DCP, GPC3 등이 있음
3	Wu (2019)	위암 생체표지자	<ul style="list-style-type: none"> 위암에서 조기 진단, 예후적 결정, 재발의 모니터링에 유용한 것으로 보고된 고식적인 혈청 종양 생체표지자로는 CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 등이 있음
4	Yovchev (2018)	결장직장암 생체표지자	<ul style="list-style-type: none"> 결장직장암에 대한 혈청 종양표지자로 대표적인 것은 CEA, CA19-9 등이 있음

AFP, alpha-fetoprotein; CA19-9, cancer/carbohydrate antigen 19-9; CA72-4, carbohydrate antigen 72-4; CA125, carbohydrate antigen 125; CEA, carcinoembryonic antigen; DCP, des-gamma-carboxy-prothrombin; GPC3, glypican-3

라. 적용 사례

DUPAN-II 검사가 적용된 최근 사례에 대하여 검토한 결과, 일본에서 수행된 연구 3편을 확인하였다. 모두 췌장암 수술을 받은 환자의 예후 예측에 사용된 경우였다.

표 7. DUPAN-II 검사의 최근 국외 적용 사례

연번	제1저자 (출판연도)	연구대상 (대상자수, 명)	주요 내용
1	Kurahara (2016)	췌관 선암종에 대한 수술을 받은 환자 (120)	<ul style="list-style-type: none"> 높은 CA 19.9 (>200 U/mL)와 높은 DUPAN-II (>300 U/mL)는 조기 혈행성 전이에 대한 유용한 예측자였음 두 검사의 조합분석을 통해, 수술 후 조기 혈행성 전이의 위험에 따라 환자들을 더 명확하게 층화할 수 있었음(높은 CA 19.9 또는 높은 DUPAN-II인 환자의 46.3%에서 조기 혈행성 전이가 발병했음) <p>< 조기(수술 후 1년 이내) 혈행성 전이 예측 ></p>

연번	제1저자 (출판연도)	연구대상 (대상자수, 명)	주요 내용																																		
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>민감도</th> <th>특이도</th> <th>양성 예측도</th> <th>음성 예측도</th> <th>검사 정확도</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CA 19.9 (>200 U/mL)</td> <td>0.379</td> <td>0.890</td> <td>0.524</td> <td>0.818</td> <td>0.767</td> </tr> <tr> <td>DUPAN-II (>300 U/mL)</td> <td>0.483</td> <td>0.791</td> <td>0.424</td> <td>0.828</td> <td>0.717</td> </tr> <tr> <td>CA 19.9 (>200 U/mL) OR DUPAN-II (>300 U/mL)</td> <td>0.655</td> <td>0.758</td> <td>0.463</td> <td>0.873</td> <td>0.733</td> </tr> </tbody> </table>		민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	검사 정확도	CA 19.9 (>200 U/mL)	0.379	0.890	0.524	0.818	0.767	DUPAN-II (>300 U/mL)	0.483	0.791	0.424	0.828	0.717	CA 19.9 (>200 U/mL) OR DUPAN-II (>300 U/mL)	0.655	0.758	0.463	0.873	0.733	<ul style="list-style-type: none"> CA 19.9 (≤ 200 U/mL)와 DUPAN-II (≤ 300 U/mL)가 둘 다 낮은 환자에서는 수술 전 치료를 받은 집단(18명)과 수술 전 치료를 받지 않은 집단(45명) 간에 혈행성 전이가 없는 생존($p=0.774$)과 전체 생존($p=0.518$)이 유의한 차이가 없었음 CA 19.9 (> 200 U/mL) 또는 DUPAN-II (> 300 U/mL)가 높은 환자에서는 수술 전 치료를 받지 않은 집단(30명)이 수술 전 치료를 받은 집단(27명)보다 혈행성 전이가 없는 생존($p=0.002$)과 전체 생존($p<0.001$)이 유의하게 짧았음 <p>〈 수술 전 치료(항암화학요법 또는 항암방사선치료)의 효과 평가 〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>혈행성 전이가 없는 생존</th> <th>전체 생존</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CA 19.9 (≤ 200 U/mL) AND DUPAN-II (≤ 300 U/mL)</td> <td>수술 전 치료를 받은 집단(18명) vs. 받지 않은 집단(45명), $p=0.774$</td> <td>수술 전 치료를 받은 집단(18명) vs. 받지 않은 집단(45명), $p=0.518$</td> </tr> <tr> <td>CA 19.9 (> 200 U/mL) OR DUPAN-II (> 300 U/mL)</td> <td>수술 전 치료를 받지 않은 집단(30명)이 받은 집단(27명)보다 유의하게 짧았음, $p=0.002$</td> <td>수술 전 치료를 받지 않은 집단(30명)이 받은 집단(27명)보다 유의하게 짧았음, $p<0.001$</td> </tr> </tbody> </table>		혈행성 전이가 없는 생존	전체 생존	CA 19.9 (≤ 200 U/mL) AND DUPAN-II (≤ 300 U/mL)	수술 전 치료를 받은 집단(18명) vs. 받지 않은 집단(45명), $p=0.774$	수술 전 치료를 받은 집단(18명) vs. 받지 않은 집단(45명), $p=0.518$	CA 19.9 (> 200 U/mL) OR DUPAN-II (> 300 U/mL)	수술 전 치료를 받지 않은 집단(30명)이 받은 집단(27명)보다 유의하게 짧았음, $p=0.002$	수술 전 치료를 받지 않은 집단(30명)이 받은 집단(27명)보다 유의하게 짧았음, $p<0.001$
	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	검사 정확도																																
CA 19.9 (>200 U/mL)	0.379	0.890	0.524	0.818	0.767																																
DUPAN-II (>300 U/mL)	0.483	0.791	0.424	0.828	0.717																																
CA 19.9 (>200 U/mL) OR DUPAN-II (>300 U/mL)	0.655	0.758	0.463	0.873	0.733																																
	혈행성 전이가 없는 생존	전체 생존																																			
CA 19.9 (≤ 200 U/mL) AND DUPAN-II (≤ 300 U/mL)	수술 전 치료를 받은 집단(18명) vs. 받지 않은 집단(45명), $p=0.774$	수술 전 치료를 받은 집단(18명) vs. 받지 않은 집단(45명), $p=0.518$																																			
CA 19.9 (> 200 U/mL) OR DUPAN-II (> 300 U/mL)	수술 전 치료를 받지 않은 집단(30명)이 받은 집단(27명)보다 유의하게 짧았음, $p=0.002$	수술 전 치료를 받지 않은 집단(30명)이 받은 집단(27명)보다 유의하게 짧았음, $p<0.001$																																			
2	Yamamoto (2015)	췌장절제술을 받은 췌장암 환자 (195)	<ul style="list-style-type: none"> 다변량 분석 결과, CA19-9 (≤ 200 U/mL)와 DUPAN-II (≤ 180 U/mL) 모두 췌장암에 대한 췌장절제술을 받은 환자에서 생존에 대한 예후인자가 아니었음 <p>〈 다변량 분석 결과 〉</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR (95% CI)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CA 19.9 (≤ 200 U/mL)</td> <td>0.668 (0.410, 1.084)</td> <td>0.102</td> </tr> <tr> <td>DUPAN-II (≤ 180 U/mL)</td> <td>0.767 (0.461, 1.264)</td> <td>0.299</td> </tr> </tbody> </table>		HR (95% CI)	p	CA 19.9 (≤ 200 U/mL)	0.668 (0.410, 1.084)	0.102	DUPAN-II (≤ 180 U/mL)	0.767 (0.461, 1.264)	0.299																									
	HR (95% CI)	p																																			
CA 19.9 (≤ 200 U/mL)	0.668 (0.410, 1.084)	0.102																																			
DUPAN-II (≤ 180 U/mL)	0.767 (0.461, 1.264)	0.299																																			
3	Shibata (2009)	췌장 암증에 대한 수술적 절제를 받은 환자 (87)	<ul style="list-style-type: none"> 다변량 분석결과, CA19-9와 DUPAN-II 수준이 모두 증가한 경우는 췌장 암증 환자에서 나쁜 질병특이생존에 대한 독립된 예측자였음(HR 3.01; 95% CI 1.72, 5.32; $p=0.0001$). 반면, CA19-9 수준이 186 U/mL인 이상인 경우는 췌장 암증 환자에서 나쁜 질병특이생존에 대한 독립된 예측자가 아니었음 <p>〈 다변량 분석 결과 〉</p>																																		

연번	제1저자 (출판연도)	연구대상 (대상자수, 명)	주요 내용		
				HR (95% CI)	p
			CA19-9 (>186 U/mL) AND DUPAN-II (>801 U/mL)	3.01 (1.72, 5.32)	0.0001

CA 19.9 또는 CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; (95%) CI, confidence interval; DUPAN-II, duke pancreatic monoclonal antigen type 2; HR, hazard ratio; vs., versus

2. 평가목적

본 연구는 건강보험심사평가원의 의뢰에 따라 DUPAN-II 검사의 안전성 및 유효성을 평가하는 연구이다.

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

본 평가에서는 체계적 문헌고찰 수행을 통해 DUPAN-II 검사의 임상적 안전성 및 유효성에 대한 의과학적 근거를 평가하였으며, 모든 평가방법은 소위원회의 논의를 거쳐 확정되었다.

1.2. PICO-T(timing)S(study design)

본 평가에서 핵심질문은 다음과 같다.

- 췌장암 (의심)환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용 시 DUPAN-II 검사는 안전하고 유효한가?
- 담도계암 (의심)환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용 시 DUPAN-II 검사는 안전하고 유효한가?
- 간암 (의심)환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용 시 DUPAN-II 검사는 안전하고 유효한가?
- 위장암 (의심)환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용 시 DUPAN-II 검사는 안전하고 유효한가?

상기 핵심질문의 각 구성 요소에 대한 세부사항은 다음의 표와 같다.

표 8. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용										
Patients (연구대상자)	<ul style="list-style-type: none"> - 췌장암 (의심)환자 - 담도계암 (의심)환자 - 간암 (의심)환자 - 위장암 (의심)환자 										
Index Test (중재검사)	DUPAN-II (Duke pancreatic monoclonal antigen type 2)										
Comparator Tests (비교검사)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>암종</th> <th>비교검사(종양표지자)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>췌장암</td> <td>CA19-9, CEA</td> </tr> <tr> <td>담도계암</td> <td>CA19-9, CEA</td> </tr> <tr> <td>간암</td> <td>AFP, PIVKA-II</td> </tr> <tr> <td>위장암</td> <td>CEA, CA19-9</td> </tr> </tbody> </table>	암종	비교검사(종양표지자)	췌장암	CA19-9, CEA	담도계암	CA19-9, CEA	간암	AFP, PIVKA-II	위장암	CEA, CA19-9
암종	비교검사(종양표지자)										
췌장암	CA19-9, CEA										
담도계암	CA19-9, CEA										
간암	AFP, PIVKA-II										
위장암	CEA, CA19-9										
Reference Standard (참고표준검사)	<ul style="list-style-type: none"> - (감별)진단 시: 조직병리검사, 영상검사, 임상진단 - 선별, 치료효과 판정: 비교검사의 종양표지자 										
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> - 안전성 <ul style="list-style-type: none"> · 검사 수행 관련 합병증 · 검사자의 감염 위험성 · 검사의 위양성이나 위음성으로 인한 위해 - 유효성 <ul style="list-style-type: none"> · 진단정확성: 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 양성우도비, 음성우도비, 검사정확도, 진단교차비, AUC, SROC 등 · 참고표준검사 또는 비교검사와의 상관성 · 참고표준검사 또는 비교검사와의 일치율 · 검사결과와 치료반응과의 연관성 · 의료결과에의 영향: 검사로 인한 치료방법의 변화 등 										
Time (시점)	- 추적관찰기간: 제한두지 않음										
Study Type (연구유형)	무작위배정 비교임상연구, 비무작위 비교연구, 진단정확성 연구										

AFP, alpha-fetoprotein; AUC, area under the curve; CA19-9, carbohydrate antigen 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; SROC, summary receiver-operating characteristic curve

1.3. 문헌검색

가. 검색원

국외 문헌검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)을 이용하였다. 국내 문헌검색은 KoreaMed, RISS(학술연구정보서비스), KISS(한국논문 전문 검색), Kibase(한국의학논문데이터베이스), NDSL

(National Digital Science Library)을 이용하였다.

나. 검색 전략

사전검색을 통해 주요 개념어와 관련 용어를 최대한 파악하였다. 국외 검색원의 경우 Ovid-MEDLINE에서 활용한 검색어를 기본으로 각 자료원별 특성에 맞게 수정하여 검색어를 사용하였고, MeSH term, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 사용하였다.

국내 검색원의 경우 국외 검색 시 사용한 검색 전략을 기본으로 하되 논리연산자나 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정, 간소화하여 사용하였으며 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

문헌 검색 전략은 [부록 2]에 제시하였다.

다. 검색기간 및 출판언어

검색 시에는 출판언어를 제한하지 않았다.

라. 수기 검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 주요 의료기술평가기관의 웹사이트 및 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인된 본 연구 주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 연구의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4. 문헌선정

문헌의 선택배제는 기존에 수립된 선택/배제 기준에 의거하여 진행하였다. 검색된 문헌에 대하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 수행 후, 의견 합의를 통하여 최종 선택하였다. 이러한 과정에서 연구진 간 의견의 불일치가 있을 경우에는 제3자와의 논의를 통하여 의견 일치를 이루도록 하였다. 1차 문헌선택 과정은 문헌의 제목을 위주로 검토하였고, 2차 문헌선택 과정은 제목과 함께 초록을 검토하여 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌들을 배제하였다. 마지막 3차 문헌선택 과정은 초록으로는 선택여부의 명확한 판단이 어려운 문헌의 전문(full-text)을 검토하여 선택/배제기준에 따라 핵심질문에

적합한 문헌을 선정하였다. 문헌선정 과정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) 흐름도로 제시하였다. 자세한 문헌 선택/배제 기준은 다음의 표와 같다.

표 9. 문헌 선택/배제 기준

선택기준(Inclusion criteria)	배제기준(Exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 사전에 정의한 연구대상자에 대하여 연구한 문헌 • 사전에 정의한 중재검사에 대하여 연구한 문헌 • 검사목적의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정인 연구 • 중재검사가 소화기계암의 선별/ (감별)진단 목적으로 사용되는 경우, 사전에 정의한 비교검사/참고표준검사와 비교되어 연구한 문헌 • 사전에 정의한 결과변수를 하나 이상 보고한 문헌 • 사전에 정의한 연구유형에 해당하는 문헌 • 2001년 이후에 출판된 문헌: 건강보험요양급여비용 목록에 등재된 시점 고려 	<ul style="list-style-type: none"> • 동물실험 또는 전임상연구 • 원저가 아닌 연구: 종설(narrative review), letter, editorial, comment, 체계적 문헌고찰, 메타분석 연구 등 • 동료 심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌 • 초록만 발표된 문헌 • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 중복 출판된 문헌 • 원문 확보 불가 문헌

1.5. 비뚤림 위험 평가

비뚤림의 위험(risk of bias) 평가는 두 명 이상의 연구자가 독립적으로 수행 후 의견을 합의하였고, 의견 불일치 시 제3자와 논의하였다. 질 평가 도구는 진단정확성 연구의 경우 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)를 이용하였다. 그 외에 무작위배정 비교임상연구의 경우 Cochrane의 Risk of Bias (RoB) 국문판(김수영 등, 2011; Higgins 등, 2011)을 이용하였고, 비무작위 비교연구(코호트 연구, 환자대조군 연구 등)의 경우 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS) 2.0 국문판(김수영 등, 2013)을 이용하였다.

1.6. 자료추출

자료추출은 최종 선정된 모든 문헌에 대하여, 사전에 개발된 자료추출 서식을 활용하여 해당 내용을 추출하였다. 자료추출 양식은 문헌선정 과정에 참여하는 연구자가 초안을 작성한 후, 연구진 회의를 통하여 최종 확정되었다. 주요 내용은 연구의 일반적 특성 자료(예: 출판년도, 저자명, 연구국가, 연구설계, 출판년도, 연구대상 특성 등), 중재검사

특성, 참고표준검사 특성, 비교검사 특성과 본 연구에서 사전에 정한 결과지표 자료를 수집하였다. 두 명 이상의 연구자가 각각 독립적으로 자료를 추출하며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다.

1.7. 자료분석

결과지표에 대한 양적 합성이 가능한 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 합성이 가능하지 않은 경우에는 질적 검토 방법을 적용하여 제시하였다. 통계 분석은 Review Manager (Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014)을 이용하였으며, 군간 효과 차이에 대한 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q 통계량($P < 0.10$)과 I^2 통계량을 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다(Higgins 등, 2003). I^2 통계량을 기준으로 이질성을 판단할 경우, 0~25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25~50%는 낮은 수준, 50~75%는 중등도 수준, 75~100%는 높은 것으로 해석하였다.

이질적인 결과에 대한 요인을 탐색하고 PICOTS-SD의 특정 요인에 따른 결과의 차이를 조사하기 위하여 하위군 분석 및 민감도 분석을 시행하였다. 하위군 분석은 효과성에 영향을 미칠 수 있다고 예상되는 변수를 사전에 고려하여 시행하였다. 최종 분석에 반영된 요소는 다음의 표와 같다. 민감도 분석은 하위군 분석에서 분석될 경우 하위군 분석을 우선적으로 시행하였다.

출판비뮐림은 포함된 문헌이 10편이 이상으로 분석이 가능할 경우, 그래프를 이용한 방법(funnel plot)을 수행하여 확인하였다.

표 10. 하위군 분석

항목	분류
대상자	<ul style="list-style-type: none"> 대상 질환별: 헤장암, 담도계암, 간암, 위장암 사용 목적별: 선별, (감별)진단, 치료효과 판정
중재검사	<ul style="list-style-type: none"> 중재검사 특성별: 임계값
비교검사	<ul style="list-style-type: none"> 비교검사 종류별
참고표준검사	<ul style="list-style-type: none"> 참고표준검사 종류별
연구설계 등	<ul style="list-style-type: none"> 연구국가별: 아시아, 그 외

항목	분류
	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias 결과: Low, Unclear, High 등

1.8. 위원회 운영

총 6인으로 구성된 소위원회는 총 3회의 회의를 통해 DUPAN-II 검사의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 소위원회는 신의료기술평가 분야별 전문평가위원회 소속 위원(4인), 한국보건의료연구원 연구기획자문단 소속 위원(1인), 대한중양학회에서 추천받은 위원(1인) 총 6인으로 구성하였다. 전공분야 별로는 소화기내과 2인, 중양내과 2인, 진단검사의학과 2인이었다.

소위원회는 평가방법에 대한 프로토콜 수립부터 문헌선정, 자료분석 및 결과 도출까지 평가의 모든 부분에 참여하였다.

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스 검색 후 중복 검색된 문헌을 제거하고 총 483편(국외 461편, 국내 22편)이 확인되었다. 1차로 제목을 검토하여 253편을 선별하고, 2차로 초록을 검토하여 42편을 선정하였다. 이후 3차로 원문의 전문 검토 과정을 통해 최종 선택할 문헌이 없음을 확인하였다. 원문의 전문 검토 후 배제된 문헌에 대한 배제사유는 [부록 4]에 기술하였다.

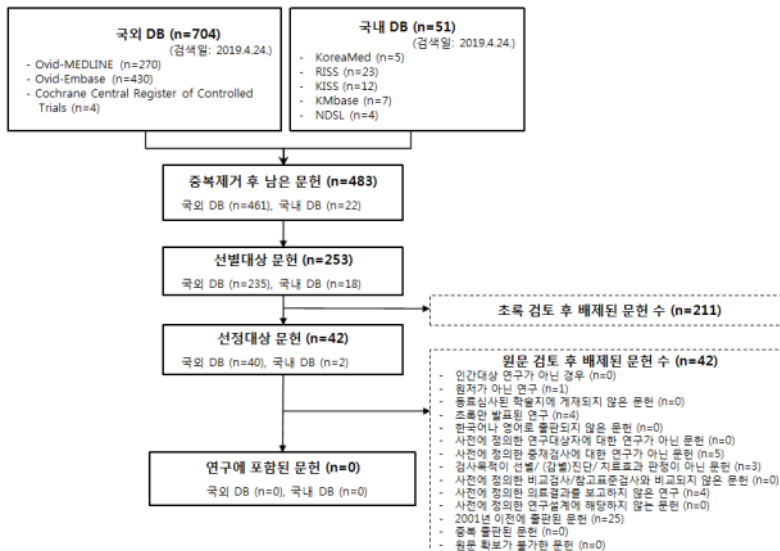


그림 1. 문헌 선정 흐름도

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

DUPAN-II (Duke pancreatic monoclonal antigen type 2) 검사는 2001년 5월 1일에 건강보험요양급여 비급여 항목으로 등재된 의료행위이며, 소화기계암(췌장암, 담도계암, 간암, 위장암) 의심환자 또는 확진환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용하는 검사이다. 등재비급여의 행위설명에서는 동 검사의 검사방법에 대해서 구체적으로 제시하고 있지 않지만, 관련 문헌검토 및 소위원회 논의결과(2019.8.7.) 임상에서 사용될 경우에는 대상자의 혈청 검체를 이용하여 효소면역측정법(enzyme immunoassay, EIA) 또는 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA) 원리의 키트를 사용하는 검사방법이 보편적일 것이라는 의견이었다.

본 연구에서는 DUPAN-II 검사의 안전성 및 유효성에 대한 평가를 체계적 문헌고찰 방법으로 수행하였다. 소위원회(2019.6.12.)에서는 DUPAN-II 검사가 건강보험요양급여 비용 목록에 등재된 시점이 2001년임을 고려하여, 2001년 이후에 출판된 최신 근거를 검토하는 것이 타당하다는 의견이었다. 또한 그 외의 자료(임상진료지침, 체계적 문헌고찰 문헌, 종설 등)에서 관련 근거를 추가로 찾아보는 것이 필요하다는 의견이 제시되어 이에 따라 평가를 진행하였다.

1.1. 안전성 결과

췌장암/ 담도계암/ 간암/ 위장암 (의심)환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용한 DUPAN-II 검사에 대해 연구한 2001년 이후의 출판문헌은 없었기 때문에, DUPAN-II 검사의 안전성과 관련된 연구결과를 보고한 문헌은 확인할 수 없었다. 또한, 추가로 검토한 임상진료지침, 체계적 문헌고찰, 종설에서도 DUPAN-II 검사의 안전성에 대한 연구결과를 확인할 수 없었다.

소위원회에서는 동 검사는 대상자의 혈청 검체를 채취한 후 효소면역측정법 또는 방사면역측정법으로 체외에서 이루어지는 경우가 대부분이므로, 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없을 것으로 판단하였다. 단, 선별 또는 (감별)진단 목적으로 사용 시 검사의 위양성과 위음성 결과가 초래할 수 있는 영향에 대해서는 주의할 필요가 있다는 의견이었다.

1.2. 유효성 결과

췌장암/ 담도계암/ 간암/ 위장암 (의심)환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용된 DUPAN-II 검사에 대해 연구한 2001년 이후의 출판문헌은 없었기 때문에, DUPAN-II 검사의 유효성과 관련된 연구결과를 보고한 문헌은 확인할 수 없었다.

추가로 검토한 임상진료지침, 체계적 문헌고찰, 종설에서는 췌장암/ 담도계암/ 간암/ 위장암 의심(환자)를 대상으로 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 DUPAN-II 검사를 적용한 연구결과를 보고하고 있지 않았다. 다만, Rhodes (1999)의 종설은 췌장 종양표지자의 민감도와 특이도를 제시하였다. 동 문헌에서 DUPAN-II 검사의 민감도와 특이도는 CA19-9나 CEA의 경우보다 낮은 것으로 보고하였다(DUPAN-II : 민감도 38~76%, 특이도 59~66%; CA19-9 : 민감도 68~94%, 특이도 76~100%; CEA : 민감도 30~92%, 특이도 58~95%). 한편, 추가로 검토한 자료에서도 DUPAN-II 검사를 담도계암/ 간암/ 위장암 환자를 대상으로 검사한 연구결과는 확인할 수 없었다.

소위원회에서는 DUPAN-II 검사는 유사한 또는 동일한 적응증으로 사용 가능한 종양표지자와 비교시 유효성이 낮아서, DUPAN-II 검사에 대한 임상적 필요성이 높지 않을 것이라는 의견을 제시하였다.

2. 결론

DUPAN-II 검사 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

DUPAN-II 검사는 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없을 것으로 판단되나, 소화기계암(췌장암, 담도계암, 간암, 위장암) 의심환자 또는 확진환자의 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정에 사용 시 유효성이 낮다고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “DUPAN-II” 검사에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2019.11.8.).

의료기술재평가위원회는 소화기계암(췌장암, 담도계암, 간암, 위장암)에서 선별/ (감별)진단/ 치료효과를 판정하는데 DUPAN-II 검사를 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다.

DUPAN-II 검사의 임상적 안전성을 보고한 문헌은 확인할 수 없었으나, DUPAN-II 검사는 대상자의 혈청 검체를 채취한 후 효소면역측정법 또는 방사면역측정법으로 체외에서 이루어지는 경우가 대부분이므로, 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없을 것으로 판단하였다.

DUPAN-II 검사가 췌장암의 선별/(감별)진단/치료효과 판정에 사용된 2001년 이후의 연구결과는 확인할 수 없었으며, DUPAN-II 검사는 췌장 종양표지자로 사용 시 민감도와 특이도가 CA-19-9 검사나 CEA 검사의 경우보다 낮은 것으로 보고되었다(Rhodes 1999).

	민감도	특이도
DUPAN-II	38~76%	59~66%
CA-19-9	68~94%	76~100%
CEA	30~92%	58~95%

DUPAN-II 검사가 담도계암/간암/위장암의 선별/(감별)진단/치료효과 판정에 사용된 2001년 이후의 연구결과는 확인할 수 없었다.

이러한 검토결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회는 DUPAN-II 검사를 소화기계암(췌장암, 담도계암, 간암, 위장암)의 선별/(감별)진단/치료효과를 판정하는데 권고하지 않음(II)으로 결정하였다.

V

참고문헌

- 김문정, 김현옥, 김현숙, 송경순. 위암 환자에서 Lewis 혈액형 및 유전자형과 혈청 CA19-9 및 DUPAN-2와의 상관성. *대한수혈학회지* 2000;11(2):115-123.
- 김수영 등. 임상연구 문헌 분류도구 및 비무작위 연구의 비뮌림위험 평가도구(DAMI ver 2.0 및 RoBANS ver 2.0) 개정. *건강보험심사평가원*. 2013.
- 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 이운재, 장보형. NECA 체계적 문헌고찰 매뉴얼. Chapter 6, Page78-85. *한국보건의료연구원*. 2011.
- 대한진단검사의학회. *진단검사의학*. 이퍼블릭, 서울. 2009.
- 문한규. 간암진단에 있어서 AFP, PIVKA-II, SLX, CA-50, 및 Dupan-2 의 임상적 의의. *부산의 대학술지* 1995;35(2):23-30.
- Daamen LA, Groot VP, Heerkens HD, Intven MPW, van Santvoort H, Molenaar IQ. Systematic review on the role of serum tumor markers in the detection of recurrent pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2018;20(4):297-304.
- Ducreux M, Cuhna Sa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goere D, et al. Cancer of the Pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v56-v68.
- Fahrman JF, Bantis LE, Capello M, Scelo G, Dennison JB, Patel N, et al. A Plasma-Derived Protein-Metabolite Multiplexed Panel for Early-Stage Pancreatic Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(4):372-379.
- Hamada S, Shimosegawa T. Biomarkers of pancreatic cancer. *Pancreatol*. 2011;11 Suppl 2:14-9.
- Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. The Cochrane Collaboration. 2011.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-560.
- Hirao K, Kawamoto H, Sakakihara I, Noma Y, Yamamoto N, Harada R, et al. A 4-week versus a 3-week schedule of gemcitabine monotherapy for advanced pancreatic cancer: a randomized phase II study to evaluate toxicity and dose intensity. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(6):637-645.
- Hosokawa Y, Nagakawa Y, Sahara Y, Takishita C, Katsumata K, Tsuchida A. Serum SPan-1 Is a significant risk factor for early recurrence of pancreatic cancer after curative resection. *Dig Surg*. 2017;34(2):125-132.

- Kanno A, Satoh K, Hirota M, Hamada S, Umino J, Itoh H, et al. Prediction of invasive carcinoma in branch type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *J Gastroenterol.* 2010;45(9):952-959.
- Kawa S, Oguchi H, Kobayashi T, Tokoo M, Furuta S, Kanai M, Homma T. Elevated serum levels of Dupan-2 in pancreatic cancer patients negative for Lewis blood group phenotype. *Br J Cancer.* 1991;64(5):899-902.
- Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(2):182-186.
- Klapdor R, Bahlo M, Babinski A, Klapdor S. CA19-9 serum concentrations — analysis of the serum kinetics during first-line therapy of pancreatic cancer in relation to overall survival. *Anticancer Res.* 2010;30(5):1860-1874.
- Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:145-149.
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018;24(43):4846-4861.
- Meng Q, Shi S, Liang C, Liang D, Xu W, Ji S, et al. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4591-4598.
- Naghibalhossaini F, Yoder AD, Tobi M, Stanners CP. Evolution of a tumorigenic property conferred by glycoposphatidyl-inositol membrane anchors of carcinoembryonic antigen gene family members during the primate radiation. *Mol Biol Cell.* 2007;18(4):1366-1374.
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG85]. 2018. Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng85>.
- Nishio K, Kimura K, Amano R, Yamazoe S, Ohhira G, Nakata B, Hirakawa K, Ohira M. Preoperative predictors for early recurrence of resectable pancreatic cancer. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):16.
- Rhodes JM. Usefulness of novel tumour markers. *Ann Oncol.* 1999;10 Suppl 4:118-121.
- Rojas A, Sanchez-Torrijos Y, Gil-Gomez A, Liu CH, Rodriguez-Rivas C, Ferrer MT, et al. Performance of different biomarkers for the management of hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Research* 2018;4:31.
- Satake K, Takeuchi T. Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas. *Pancreas.* 1994;9(6):720-724.
- Sawabu N, Toya D, Takemori Y, Hattori N, Fukui M. Measurement of a pancreatic cancer-associated antigen (DU-PAN-2) detected by a monoclonal antibody in sera of patients with digestive cancers. *Int J Cancer.* 1986;37(5):693-696.
- Tanno S, Nakano Y, Sugiyama Y, Nakamura K, Sasajima J, Koizumi K, et al. Incidence of synchronous and metachronous pancreatic carcinoma in 168

- patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Pancreatology*. 2010;10(2-3):173-178.
- Tsavaris N, Kosmas C, Papadoniou N, Kopterides P, Tsigritis K, Dokou A, et al. CEA and CA-19.9 serum tumor markers as prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *J Chemother*. 2009;21(6):673-680.
- Wang B, Chen L, Chang HT. Potential diagnostic and prognostic biomarkers for cholangiocarcinoma in serum and bile. *Biomarkers in Medicine*. 2016;10(6):613-619.
- Wu D, Zhang P, Ma J, Xu J, Yang L, Xu W, et al. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer. *Cancer Med*. 2019;8(4):1576-1583.
- Yovchev Y, Enchev E, Dimitrov E, Minkov G, Nikolov S. Prognostic serum biomarkers for colorectal cancer - Review. *Journal of Cancer Research & Therapy*. 2018;6(1):1-5.
- Zhang Q, Zeng L, Chen Y, Lian G, Qian C, Chen S, et al. Pancreatic Cancer Epidemiology, Detection, and Management. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:8962321.
- Zhou B, Xu JW, Cheng YG, Gao JY, Hu SY, Wang L, Zhan HX. Early detection of pancreatic cancer: Where are we now and where are we going? *Int J Cancer*. 2017;141(2):231-241.

VI

부록

1. 소위원회

DUPAN-II의 안전성 및 유효성 평가 소위원회는 신의료기술평가 분야별 전문평가위원회 소속 위원(4인), 한국보건의료연구원 연구기획자문단 소속 위원(1인), 대한중양학회에서 추천받은 위원(1인) 총 6인으로 구성하였다. 전공분야 별로는 소화기내과 2인, 종양내과 2인, 진단검사의학과 2인이었다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 4월 16일
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 6월 12일
- 회의내용: 문헌선정 결과보고, 비뮴립 위험 평가 및 자료추출 서식 논의

1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 8월 7일
- 회의내용: 자료분석 결과보고, 결론 논의

1.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2019년 8월 22일 - 8월 30일, 서면회의
- 회의내용: 결론 포함 보고서 검토

2. 문헌검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid-MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to April 23, 2019) <검색일: 2019.4.24.>

No.	Searches	MEDLINE
1	DUPAN-2.mp.	86
2	DU-PAN-2.mp.	185
3	duke pancreatic monoclonal antigen type 2.mp.	6
4	pancreatic cancer-associated antigen\$.mp.	50
5	or/1-4	270

2.1.2. Ovid-EMBASE (1974 to 2019 April 23) <검색일: 2019.4.24.>

No.	Searches	EMBASE
1	exp DUPAN 2/ or DUPAN2.mp.	210
2	DUPAN-2.mp.	252
3	DU-PAN-2.mp.	142
4	duke pancreatic monoclonal antigen type 2.mp.	17
5	pancreatic cancer-associated antigen\$.mp.	61
6	or/1-5	430

2.1.3. CENTRAL <검색일: 2019.4.24.>

No.	Searches	Cochrane
1	(DUPAN 2):ti,ab,kw	2
2	(DUPAN2):ti,ab,kw	0
3	(DUPAN-2):ti,ab,kw	2
4	(DU-PAN-2):ti,ab,kw	0
5	(duke pancreatic monoclonal antigen type 2):ti,ab,kw	0
6	(pancreatic cancer-associated antigen):ti,ab,kw	2
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	4

2.2. 국내 데이터 베이스

2.2.1. KoreaMed <검색일자: 2019.4.24.>

No.	Searches	KoreaMed
1	DUPAN 2	2
2	DUPAN2	0
3	DUPAN-2	2
4	DU-PAN-2	0
5	duke pancreatic monoclonal antigen type 2	0
6	pancreatic cancer-associated antigen	1
합계	(중복검색 제거 이전)	5
합계	(중복검색 제거 이후)	3

2.2.2. RISS <검색일자: 2019.4.24.> : 국내학술지

No.	Searches	RISS
1	DUPAN 2	1
2	DUPAN2	1
3	DUPAN-2	1
4	duke pancreatic monoclonal antigen type 2	1
5	pancreatic cancer-associated antigen	19
합계	(중복검색 제거 이전)	23
합계	(중복검색 제거 이후)	21

2.2.3. KISS <검색일자: 2019.4.24.> : 학술지 & 의학학분야

No.	Searches	KISS
1	DUPAN 2	1
2	DUPAN2	0
3	DUPAN-2	1
4	duke pancreatic monoclonal antigen type 2	4
5	pancreatic cancer-associated antigen	6
합계	(중복검색 제거 이전)	12
합계	(중복검색 제거 이후)	8

2.2.4. Kibase <검색일자: 2019.4.24.> : 국내발표논문

No.	Searches	KMBASE
1	DUPAN 2	3
2	DUPAN2	0
3	DUPAN-2	3

No.	Searches	KMBASE
4	duke pancreatic monoclonal antigen type 2	1
5	pancreatic cancer-associated antigen	0
합계	(중복검색 제거 이전)	7
합계	(중복검색 제거 이후)	4

2.2.5. NDSL <검색일자: 2019.4.24.> : 국내논문

No.	Searches	NDSL
1	DUPAN 2	1
2	DUPAN2	1
3	DUPAN-2	1
4	DU-PAN-2	0
5	duke pancreatic monoclonal antigen type 2	0
6	pancreatic cancer-associated antigen	1
합계	(중복검색 제거 이전)	4
합계	(중복검색 제거 이후)	2

3. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 동물실험 또는 전임상시험
2. 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등)
3. 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌
4. 초록만 발표된 연구
5. 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌
6. 사전에 정의한 연구대상자에 대하여 연구하지 않은 문헌
7. 사전에 정의한 중재검사에 대하여 연구하지 않은 문헌
8. 검사목적이 선별/ (감별)진단/ 치료효과 판정이 아닌 문헌
9. 사전에 정의한 비교검사/참고표준검사와 비교되지 않은 문헌 (단, 중재검사가 소화기계암의 선별/ (감별)진단 목적으로 사용되는 경우에 한함)
10. 사전에 정의한 의료결과를 하나이상 보고하지 않은 연구
11. 사전에 정의한 연구설계에 해당하지 않는 문헌
12. 2001년 이전에 출판된 문헌
13. 중복문헌
14. 원문 확보가 불가능한 문헌

연번	1저자	제목	서지정보	배제사유
1	김문정	위암 환자에서 Lewis 혈액형 및 유전자형과 혈청 CA19-9 및 DUPAN-2와의 상관성	대한수혈학회지 2000; 11(2): 115-123.	12
2	문한규	간암진단에 있어서 AFP, PIVKA-II, SLX, CA-50, 및 Dupan-2 의 임상적 의의	부산의대학술지 1995; 35(2): 23-30.	12
3	Cao	Improved prognostic accuracy in pancreatic cancer using novel glycan-based biomarkers	Pancreas 2012; 41(8): 1351.	4
4	Chairavalli	The role of histological investigation in prognostic evaluation of advanced gastric cancer. Analysis of histological structure and molecular changes compared with invasive pattern and stage	Virchows Archiv 2001; 439(2): 158-169.	10
5	Chung	New radioimmunoassay for pancreatic cancer-associated antigen SPan-1 with reference to differential diagnosis and monitoring in pancreatic cancer	International Journal of Oncology 1993; 2(6): 921-926.	12

연 번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
6	Chung	The detection of human pancreatic cancer-associated antigen in the serum of cancer patients	Cancer 1987; 60(7): 1636-43.	12
7	Cooper	An evaluation of DUPAN-2 in pancreatic cancer and gastrointestinal disease	British Journal of Cancer 1990; 62(6): 1004-5.	12
8	Fabris	Serum DU-PAN-2 in the differential diagnosis of pancreatic cancer: influence of jaundice and liver dysfunction	British Journal of Cancer 1991; 63(3): 451-3.	12
9	Ferrara	Comparison of two newly identified tumor markers (CAR-3 and DU-PAN-2) with CA 19-9 in patients with pancreatic cancer	Tumori 1991; 77(1): 56-60.	12
10	Haviland	Detection of an oncofetal antigen (DU-PAN-2) in sera of patients with non-malignant hepatobiliary diseases and hepatomas	International Journal of Cancer 1988; 41(6): 789-793.	12
11	Ikeda	Immunohistochemical expression of sialyl Tn, sialyl Lewis a, sialyl Lewis a-b-, and sialyl Lewis x in primary tumor and metastatic lymph nodes in human gastric cancer	Journal of Surgical Oncology 1996; 62(3): 171-6.	10
12	Imamura	Impact of normalized CA19-9 levels after curative resections for pancreatic ductal adenocarcinomas	Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences 2017; 24 (Suppl. 1): A252.	4
13	Ito	Clinical significance of the serum concentration of duke pancreatic monoclonal antigen type 2 (DUPAN-2) in biliary tract cancer	Journal of the American College of Surgeons 2017; 225 (4 Suppl. 2): e128.	4
14	Kawa	A comparative study of the clinical usefulness of CA19-9, CA50, sialyl SSEA-1 and Dupan-2 for the diagnosis of pancreatic cancer used alone or in combination	Japanese Journal of Clinical Chemistry 1990; 19(4): 389-398.	12
15	Kawa	Elevated serum levels of Dupan-2 in pancreatic cancer patients negative for Lewis blood group phenotype	British Journal of Cancer 1991; 64(5): 899-902.	12
16	Kawa	Epitope analysis of SPan-1 and DUPAN-2 using synthesized glycoconjugates sialyllact-N-fucopentaose II and sialyllact-N-tetraose	Pancreas 1994; 9(6): 692-7.	12

연 번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
17	Kim	Clinical utility of serum DUPAN-2 in diagnosis of pancreatoco-biliary malignancy	United European Gastroenterology Journal 2013; -: A462.	4
18	Kiriyama	Usefulness of a new tumor marker, Span-1, for the diagnosis of pancreatic cancer	Cancer 1990; 65(7): 1557-61.	12
19	Kitagawa	Immunohistochemical localization of CEA, CA19-9 and DU-PAN-2 in hepatitis C virus-infected liver tissues	Histopathology 2002; 40(5): 472-9.	10
20	Kuno	Effectiveness of multivariate analysis of tumor markers in diagnosis of pancreatic carcinoma: A prospective study in multi-institutions	Pancreas 1994; 9(6): 725-730.	12
21	Kurahara	Clinical significance of serum carbohydrate antigen 19.9 and duke pancreatic monoclonal antigen type 2 for the prediction of hematogenous metastases in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma	Pancreatology 2016; 16(6): 1051-1056.	8
22	Maeda	Paclitaxel as second-line chemotherapy in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer: a retrospective study	International Journal of Clinical Oncology 2011; 16(5): 536-45.	7
23	Mahvi	DU-PAN-2 levels in serum and pancreatic ductal fluids of patients with benign and malignant pancreatic disease	Pancreas 1988; 3(4): 488-93.	12
24	Mahvi	Therapeutic efficacy as defined by a serodiagnostic test utilizing a monoclonal antibody	Annals of Surgery 1985; 202(4): 440-445.	12
25	Nakagoe	Evaluation of sialyl Lewis(a), sialyl Lewis(x), and sialyl Tn antigens expression levels as predictors of recurrence after curative surgery in node-negative colorectal cancer patients	Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2002; 21(1): 107-13.	7
26	Nakai	Specific increase in serum autotaxin activity in patients with pancreatic cancer	Clinical Biochemistry 2011; 44: 576-581.	7
27	Narimatsu	Lewis and secretor gene dosages affect CA19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients	Cancer Research 1998; 58(3): 512-8.	12
28	Ohshio	Comparative studies of DU-PAN-2, carcinoembryonic antigen, and CA19-9 in the serum and bile of patients with pancreatic and biliary tract diseases: evaluation of the influence of obstructive jaundice	American Journal of Gastroenterology 1990a; 85(10): 1370-6.	12

연 번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
29	Ohshio	Immunohistochemical studies on the localization of cancer associated antigens DU-PAN-2 and CA19-9 in carcinomas of the digestive tract	Journal of Gastroenterology & Hepatology 1990b; 5(1): 25-31.	12
30	Okada	Predicting factors for unresectability in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma	Journal of Hepato-biliary-pancreatic Sciences 2014; 21(9): 648-53.	10
31	Rhodes	Usefulness of novel tumour markers	Annals of Oncology 1999; Suppl. 4: S118-S121.	2
32	Saito	Clinical usefulness of computer-assisted diagnosis using combination assay of tumor markers for pancreatic carcinoma	Cancer 1993; 72(2): 381-8.	12
33	Satake	Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas	Pancreas 1994; 9(6): 720-4.	12
34	Satake	The possibility of diagnosing small pancreatic cancer (less than 4.0 cm) by measuring various serum tumor markers. A retrospective study	Cancer 1991; 68(1): 149-52.	12
35	Sawabu	Measurement of a pancreatic cancer-associated antigen (DU-PAN-2) detected by a monoclonal antibody in sera of patients with digestive cancers	International Journal of Cancer 1986; 37(5): 693-6.	12
36	Scheuring	Analysis of pancreatic serum markers in patients with cystic fibrosis	Pancreas 1991; 6(2): 229-33.	12
37	Shibata	Increased levels of both carbohydrate antigen 19-9 and duke pancreatic monoclonal antigen type 2 reflect postoperative prognosis in patients with pancreatic carcinoma	Pancreas 2009; 38(6): 619-24.	8
38	Suzuki	High serum levels of DUPAN2 antigen and CA19-9 in pancreatic cancer: correlation with immunocytochemical localization of antigens in cancer cells	Hepato-Gastroenterology 1988; 35(3): 128-35.	12
39	Takasaki	Correlative study on expression of CA 19-9 and DU-PAN-2 in tumor tissue and in serum of pancreatic cancer patients	Cancer Research 1988; 48(6): 1435-8.	12
40	Tsutsumi	Monitoring of CA19-9 and SPan-1 can facilitate the earlier confirmation of progressing pancreatic cancer during chemotherapy	Pancreatology 2012; 12(5): 409-16.	7, 9
41	Watanabe	A novel scoring system for arterial invasion of pancreatic body and tail cancer based on multidetector row computed tomography and biomarkers	Pancreatology 2013; 13(2): 161-9.	7

연 번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
42	Yamamoto	Long-term survival after resection of pancreatic cancer: a single-center retrospective analysis	World Journal of Gastroenterology 2015; 21(1): 262-8.	8



발행일 2020. 02. 29.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-621-7



의료기술재평가보고서 2019