



의료기술재평가보고서 2019

유방암 수용체 검사 [RIA]법의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

유방암 수용체 검사 [RIA]법의 안전성 및 유효성 평가

유방암 수용체 검사 [RIA]법의 안전성 및 유효성 평가

2019. 12.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-3)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

이진이 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 부연구위원

부담당연구원

김효정 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 주임연구원

차 례

요약문	i
Ⅰ. 서론	1
1. 평가 배경	1
Ⅱ. 평가 방법	7
1. 평가 방법	7
2. 관련 문헌 검색	8
3. 국내외 임상진료지침 및 의료기술평가 검색	8
4. 학회 의견 조사	9
Ⅲ. 평가 결과	11
1. 관련 문헌 현황	11
2. 호르몬 수용체 검사법에 대한 근거	13
3. 국내 관련학회 의견조사	16
Ⅳ. 요약 및 결론	17
1. 평가결과 요약	17
2. 결론	18
Ⅴ. 참고문헌	19
Ⅵ. 부록	21

표 차례

표 1-1 해당기술의 기본 정보 및 설명	5
표 2-1 국외 전자 데이터베이스	8
표 2-2 국내외 임상진료지침 검색 사이트	9

그림 차례

그림 3-1 문헌선정배제흐름도	12
------------------------	----

요약문

□ 평가배경

한국보건의료연구원은 예비급여 도입 항목의 2020년 의사결정 예정 건 중 건강보험심사평가원의 평가의뢰를 받은 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다. 본 연구에서는 유방암 호르몬 수용체 검사법들 중 정밀면역검사(Immunoassay)의 하나인 방사면역검사(Radioimmunoassay: RIA)에 대한 재평가를 수행하였다.

□ 위원회 운영

총 8인으로 구성된 소위원회는 2019년 5월부터 8월까지 약 4개월간 총 1회의 소위원회 회의와 보고서 검토를 진행하였다.

2019년 제2차 의료기술재평가위원회(2019.10.11.)에서는 유방암 수용체 검사 중 방사면역검사(RIA)의 평가결과를 최종 심의하였고, 제4차 의료기술재평가위원회(2019. 12. 13.)에서 동 기술에 대한 권고등급을 확정하였다.

□ 평가방법

본 연구의 소위원회는 해당기술이 검사방법의 번거로움, 방사성 물질의 사용에 의한 위험성 등으로 인하여 이미 20여 년 전부터 타 기술로 대체되어 현재 사용이 되고 있지 않은 기술이라고 판단하여 해당 검사법의 안전성 및 유효성을 현존기술과 비교하는 체계적 문헌고찰은 불필요하다는 견해를 제시하였다. 따라서 본 보고서에서는 정밀면역검사법 관련 문헌들의 현황을 광범위하게 조사하고, 현재 유방암 수용체 검사 관련 가이드라인에 수록된 내용들을 검토하여 유방암 수용체 검사법(RIA)과 관련된 내용을 정리하였다.

□ 평가 결과

RIA법 관련 문헌현황

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법에 대한 문헌의 현황을 살펴보고자 국외 2개 자료원에서 총 1,859개 문헌을 검토한 결과, 유방암 환자에 대하여 RIA법을 활용하

여 호르몬 수용체를 검사하는 것과 관련한 내용이 포함된 1편의 문헌이 검색되었다. 해당 문헌은 1981년에 발행된 논문으로 RIA법으로 에스트로겐 수용체를 정량화하는 방법들을 서술한 논문으로 다른 검사법과 비교를 수행한 문헌은 아니었다.

국내의 임상근거 수집

국의 임상진료지침 검토 결과 대부분의 지침에서 정밀면역검사가 아닌 면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)를 통한 호르몬 수용체 검사에 대하여 기술하고 있는 것을 확인하였다.

관련학회에 정밀면역검사법에 의한 유방암 호르몬 수용체 검사법의 사용실태에 대한 문의 결과, 대한병리학회에서는 “현재 사용하고 있지 않으며 면역조직화학(IHC) 검사로 대체”된 것으로 확인해 주었다.

□ 결론

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법의 하나로 현재 국내에 비급여 등재되어 있는 유방암 수용체 검사법(Estrogen Receptor, Progesterone Receptor-RIA법; 노 281)에 대하여 문헌검색을 통하여 재평가를 수행한 결과, 해당 검사법을 타 검사법과 비교한 문헌은 존재하지 않는 것으로 나타났다.

이는 해당기술이 검사방법의 번거로움, 방사성 물질의 사용에 의한 위험성, 검사정확도가 떨어짐 등의 원인으로 이미 20여년 전부터 타 기술로 대체되었기 때문으로 판단된다.

국내의 가이드라인 및 검사법간 비교문헌, 국내 임상전문학회 의견조사 결과 등을 종합적으로 검토한 결과, 유방암에 대한 호르몬 수용체 검사법으로는 면역조직화학검사(IHC)가 표준검사법으로 간주되고 있음을 확인하였다.

의료기술재평가위원회는 유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법의 하나인 방사면역 검사법(radioimmunoassay, RIA)의 사용을 권고하지 않는다(권고등급 II).

I

서론

1. 평가배경

한국보건의료연구원은 예비급여 도입 항목의 2020년 의사결정 예정 건 중 건강보험심사평가원의 평가의뢰를 받은 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다.

유방암 호르몬 수용체 검사법들 중 정밀면역검사(Immunoassay)의 하나인 방사면역검사(Radioimmunoassay: RIA)에 대한 재평가를 수행하였다. 해당 의료기술은 과거 건강보험심사평가원에서 한국유방암학회에 의견수렴을 거친 결과 사용하지 않는 기술로 삭제 가능한 항목으로 제안된 바 있다.

1.1. 평가대상 의료기술

유방암 수용체 검사법(Estrogen Receptor, Progesterone Receptor-RIA(radioimmunoassay)법; 노 281)은 정밀면역검사 방법을 사용하여 유방암 호르몬 수용체의 존재 여부를 파악하는 기법이다. 정밀면역검사시 항원에 반응하는 항체에 방사성동위원소(radioisotope)를 라벨로 표지하여 항원을 정량하는 방법이다.

호르몬 수용체가 존재하는 유방암의 경우, 수술 후 혹은 유방암이 재발했을 때 항 호르몬요법을 시행하게 된다. 유방암 조직에서 호르몬 수용체의 존재 여부를 규명하는 것이 호르몬치료에 대한 예후 지표로서 중요시 되고 있다.

1.2. 질병 및 관련 의료기술

가. 유방암¹⁾

1) 질병 정의

유방암이란 유방 밖으로 퍼져서 생명을 위협할 수 있는 악성 종양이며, 발생 부위에 따라 유관과 소엽(小葉) 같은 실질(實質)조직에 생기는 암과 그 외의 간질(間質) 조직에 생기는 암으로 나뉘며, 유관과 소엽의 암은 암세포가 주위 조직으로 퍼진 정도에 따라 다시 침윤성 유방암과 비침윤성 유방암으로 나뉜다.

2018년에 발표된 중앙암등록본부 자료에 의하면 2016년에 우리나라에서는 229,180건의 암이 새로이 발생했는데, 그 중 유방암(C50)은 남녀를 합쳐서 21,839건, 전체 암 발생의 9.5%로 5위를 차지했으며, 인구 10만 명당 조(粗)발생률(해당 관찰 기간 중 대상 인구 집단에서 새롭게 발생한 환자 수)은 42.7건이었다. 또한, 2016년 기준 유방암 유병자 건수는 여성에서 197,263명, 남녀를 합쳐서 198,006건이었다. 여성에서 유방암의 연령표준화 발생률은 10만 인 년당 54.9이었고, 다른 주요 암이 매년 3%씩 감소하고 있는 반면에 유방암은 1999년 이후 꾸준히 증가세를 보이고 있다 (Jung 등, 2019).

2) 진단

초기에는 대부분 아무런 증상이 없으며, 당사자가 암을 의심하게 되는 가장 흔한 계기는 유방에서 멍울(덩어리)이 만져지는 경우이다. 그 밖에 유두에서 피가 섞인 분비물이 나올 수 있으며, 암이 진행되면 유방 피부가 오렌지 껍질처럼 두꺼워지기도 한다.

유방의 병소는 자가검진과 임상 진찰, 방사선 검사(유방촬영술, 유방초음파), 조직 검사(생검) 등으로 진단한다. 유방암으로 진단이 되면 수술 전 상태를 평가하기 위하여 자기공명영상(MRI), 전산화 단층 촬영(CT), 뼈스캔(Bone scan), 양전자 방출 단층촬영(PET)등의 검사를 필요에 따라 시행한다.

유방에 종괴나 다른 이상 소견이 있을 때 암을 확진하기 위하여 최종적으로 영상 유도하 조직검사를 한다. 과거에는 수술을 하며 시행했으나 최근에는 일부 경우를 제외하고는 침이나 총, 맘모톰(mammotome)²⁾ 등을 이용하여 간단한 방법으로 조직을 채취해

1) 유방암 관련 정보는 국가암정보센터 홈페이지에 소개된 내용을 주로 요약하여 정리
(https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C217/cancer/view.do?cancer_seq=4757)

병리학적 진단을 한다. 초음파를 통해 병소의 영상을 실시간으로 보면서 검사용 조직을 시료(혹은 검체)를 얻어내기 때문에 정확도가 높다. 악성의 가능성이 조금이라도 의심되는 병변, 양성 모양이라 해도 빠르게 자라거나 형태가 바뀌는 병변 등에 흔히 시행한다. 종류로는 미세침흡인세포검사, 총생검, 맘모톰 조직검사가 있다.

3) 유방암의 호르몬 수용체

유방암은 크게 보아 호르몬 수용체가 양성인 것과 음성인 것, 두 종류로 나눌 수 있는데, 양성은 발생 당시부터 호르몬 수용체를 지니고 있는 암이고, 음성은 그것이 없는 암이다. 다양한 호르몬 수용체 가운데 유방암에서 중요한 작용을 하는 것은 에스트로겐(소포호르몬) 수용체와 프로게스테론(황체호르몬) 수용체이다. 둘 중 하나만 있어도 호르몬 수용체 양성으로 분류되어, 수술 후 혹은 유방암이 재발했을 때 항호르몬요법을 시행하게 된다. 에스트로겐이나 프로게스테론이 수용체와 결합하게 되면 암세포의 성장을 촉진한다. 유방암 조직에서 에스트로겐 수용체 뿐 아니라 프로게스테론 수용체의 존재 여부를 규명하는 것도 호르몬치료에 대한 예후 지표로서 중요시 되고 있다(이승택, 1992).

나. 유방암 호르몬 수용체 검사법

1) 리간드 결합 분석법(Ligand binding assay, LBA)

리간드 결합 분석법(LBA)은 리간드 분자가 수용체, 항체 또는 기타 거대 분자에 결합하는 절차 또는 방법을 사용하는 분석법이다. 리간드 결합 분석 기술은 혈장 또는 조직 내 호르몬 또는 호르몬 수용체 농도를 정량화하기 위해 광범위하게 사용되었다.

리간드 결합 분석 방법은 시험 물질의 효과를 알려진 단백질(리간드)의 변화하는 양의 결과와 비교함으로써 시험 물질에서 호르몬의 농도를 정량화하는 것으로 1970년 Korrenman과 Faner가 방사선 동위원소를 이용한 결합방법으로 생화학적 검사법(Dextran-coated charcoal titration Assay, DCC)을 소개하여 한동안 사용되었다(조용걸 등 1999).

2) 진공 흡입 장치와 회전칼이 부착된 바늘을 이용하여 유방 조직을 적출하는 검사법이자 그 장치의 상품명

2) 정밀면역검사(Immunoassay)

정밀면역검사는 항원항체 반응을 이용한 검사로, 측정하고자 하는 물질에 선택적으로 결합하는 항체를 이용해서 용액에 있는 고분자 또는 작은 분자의 농도 또는 존재 여부를 측정하는 생화학적 검사이다. 보통 정밀면역검사의 대상이 되는 검체(analyte)에 결합하는 항체에 식별가능한 라벨을 붙여 확인한다. 대표적인 면역검사의 종류로 응집법(particle immunoassay), 효소면역검사(enzyme immunoassay, EIA), 방사면역검사(radioimmunoassay, RIA) 등이 있다.

3) 방사면역검사(radioimmunoassay, RIA)

항원과 항체의 결합에 방사성동위원소(radioisotope)를 라벨로 이용하여 측정하는 방법이 방사면역측정법이다. 방사성동위원소란 물리적으로 불안정하여 자연적으로 붕괴(radioactive decay)를 일으키면서 안정한 물질로 바뀌고, 이 과정에서 방사선을 방출하는 물질이다. 측정하고자 하는 물질과 같은 물질에 방사성동위원소를 부착하거나, 또는 측정하고자 하는 물질에 반응하는 항체에 방사성동위원소를 부착하여 항원항체 반응을 일으킨다. 반응이 끝난 후 반응물에서 나오는 방사선의 양을 측정하여 원하는 물질의 농도를 계산해낼 수 있다. 많이 이용하는 방사성동위원소들은 ^{125}I , ^{131}I , ^3H , ^{14}C , ^{32}P 등이 있다.

방사면역측정법의 단점으로는 방사성물질을 사용해야 하는 위험과 짧은 보관 수명이 있다. 이런 이유로 방사면역측정법은 과거에 많이 이용되었으나 EIA 등 다른 방법들이 쓰이면서 쓰임새가 감소하였다(Landers, 2012; Sussman, 2010).

4) 면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)

항원항체반응에 있어, 대단히 정밀한 선택성, 특이성을 이용하여 조직 혹은 세포에 있는 특정한 물질을 가시화하여 광학현미경, 또는 전자현미경으로 관찰할 수 있도록 고안한 기법을 말한다. 항체의 활성을 상실하지 않도록 하면서 발색, 발광, 방사하는 물질을 표지하는 기술이 꾸준히 개발되어 왔다.

1990년 이후에 호르몬 수용체 단백질에 대한 크론항체의 사용으로 직접항원을 인식하는 것이 가능해져 정밀면역검사법과 함께 사용되기 시작했다. 정밀면역검사법이 신선조직이나 동결조직을 이용하고 특수기계를 이용하여 검색하는 반면 IHC법은 적

은 조직에서도 측정이 가능하고, 동결조직, 파라핀 포매조직, 세침흡입검출물, 종양 삼출액에서도 측정이 가능하다는 장점 때문에 널리 사용되기 시작했다(조용걸 등 1999). 현재 유방암 수용체 검사에 표준검사법(current standard of practice)으로 간주되고 있다.

1.3. 국내외 급여현황

국내에서 동 기술은 비급여 항목으로서, 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에 다음 표와 같이 확인되었다.

표 1-1 해당기술의 기본 정보 및 설명

구분	내용
행위명	유방암수용체 검사 (RIA) Estrogen Receptor, Progesterone Receptor-RIA(radioimmunoassay)법
분류번호	노281
수가코드	CZ281
급여여부	비급여 (적용일자 2001-01-01)
관련근거	-
실시방법	(확인 안 됨)

* 출처: 행위급여 비급여 목록표 및 상대가치점수 개정(보건복지부고시 제2001-18호)

II

평가방법

1. 평가방법

본 연구에서는 유방암 환자에 대한 유방암 호르몬 수용체 검사법(Estrogen Receptor, Progesterone Receptor-RIA법; 노281)의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 제1차 재평가 전체 연구진 회의(2019.03.20.)에서 병리과 3인, 유방외과 3인, 혈액종양내과 1인, 근거기반의학 1인으로 「유방암환자에 대한 호르몬 수용체 검사 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)」를 구성하였다. 1차 소위원회(2019년 5월 8일)에서는 유방암환자에서의 호르몬 수용체 검사법에 대한 평가방법을 논의하였다.

1차 소위원회에서는 해당기술이 검사 방법의 번거로움, 방사성 물질의 사용에 의한 위험성, 정확성의 결여 등으로 인하여 이미 20여 년 전부터 타 기술(예. 정밀면역검사법 중 효소면역검사(EIA), 면역조직화학검사(immunohistochemistry))로 대체되어 현재 사용이 되고 있지 않고 있는 기술이라고 판단하였다. 따라서 이미 사장된 기술인 평가대상 기술을 현재 사용되고 있는 기술과 비교하는 것은 불필요하며 이에 따라 본 연구에서 자체적으로 체계적 문헌고찰을 수행할 필요가 없다는 의견을 제시하였다.

이에 따라 본 보고서에서는 정밀면역검사법 관련 문헌들, 유방암 수용체 검사 관련 가이드라인, 유방암 호르몬 수용체 검사법에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 연구 등을 모두 포함하여 광범위하게 검색하여 기술의 현황을 검토하고 요약하여 정리하기로 하였다.

또한 해당 기술이 비급여 항목으로 국내 사용통계가 집계되지 않는 점을 고려하여 국내의 관련 임상학회들에 기술의 사용에 대한 의견을 조사하여 보고서에 수록하기로 하였다.

2. 관련 문헌 검색

문헌 검색은 국외 데이터베이스 Ovid-Medline과 Ovid-EMBASE를 이용하였다. 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다(부록 2. 참고).

표 2-1 국외 전자 데이터베이스

검색원	Web 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com/
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com/

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며 선택된 문헌의 양상을 파악하여 선별하였다.

3. 국내외 임상진료지침 및 의료기술평가 검색

국내외 유방암 환자에서 호르몬 수용체 검사에 대하여 국외 가이드라인, 의료기술평가 보고서, 체계적 문헌고찰에 대한 광범위한 검색을 실시하였다. 2019년 6월까지 각 국가 별 또는 국제기구 진료지침 데이터베이스 및 웹사이트를 중심으로 검색하였다.

표 2-2 국내외 임상진료지침 검색 사이트

국가	데이터베이스명 또는 웹사이트명	웹사이트 주소
한국	임상진료지침 정보센터 (Korean Medical Guideline Information Center, KoMGI)	http://www.guideline.or.kr
미국	US National Guideline Clearinghouse	https://www.guideline.gov/
영국	NICE (National Institute for Health and Care Excellence)	https://www.nice.org.uk/guidance
영국	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) Guideline	https://www.sign.ac.uk/guidelines/
캐나다	CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx
호주	NHMRC (National Health and Medical Research Council)	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications
국제기구	G-I-N (guideline international network)	https://www.g-i-n.net

국내 임상진료지침 정보센터(Korean Medical Guideline Information Center, KoMGI)에서는 “유방암”, “호르몬 수용체”, “정밀면역검사”의 검색어를 사용하여 검색하였으며, 국외 임상진료지침을 파악하기 위하여 미국, 영국, 캐나다, 호주 등의 나라의 임상지침 사이트에서 “immunoassay”, “radioimmunoassay”, “hormone receptor” 등의 검색어를 사용하여 검색하였다.

4. 학회 의견 조사

제1차 소위원회에서 유방암 호르몬 수용체 검사와 관련한 임상전문가 및 학회 의견 등을 조사하여 보고서에 수록하는 방안이 논의됨에 따라 “한국유방암학회, 대한병리학회, 대한중양내과학회”에 현재 사용현황에 대하여 공문을 통하여 의견을 요청하여 답변 받은 사항에 대하여 보고서에 수록하기로 하였다.

III

평가결과

1. 관련 문헌 현황

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법에 대한 문헌의 현황을 살펴보고자 국외 2개 자료원에서 문헌을 검색하였다.³⁾ 총 1,859개의 문헌이 검색되었고, 이들에 대하여 초록을 검토한 후 선정된 관련 문헌은 149편이었다. 149편에 대하여 원문검토를 진행한 결과, 유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사의 내용을 포함한 문헌들은 58편이었는데 대부분이 EIA법과 리간드 결합 분석법들을 비교하는 연구가 대다수였고, EIA법과 IHC 검사법과 비교한 문헌이 일부 존재했다.

유방암 환자에 대하여 RIA법을 활용하여 호르몬 수용체를 검사하는 것과 관련한 내용이 포함된 1편의 문헌⁴⁾이 검색되었다(그림 1 참조). 해당 문헌은 1981년에 발행된 논문으로 RIA법으로 에스트로젠 수용체를 정량화하는 방법들을 서술한 논문으로 다른 검사법과 비교를 수행한 문헌은 아니었다.

3) RIA법이 EIA로 대체된 것을 고려하여 검색에는 'RIA' 뿐 아니라 'EIA'도 포함하여 광범위하게 검색 수행

4) Floridi A. Quantitation of estradiol receptors by radioimmunoassay. Methods Enzymol. 1981;74 Pt C:420-31. PubMed PMID: 7321890.

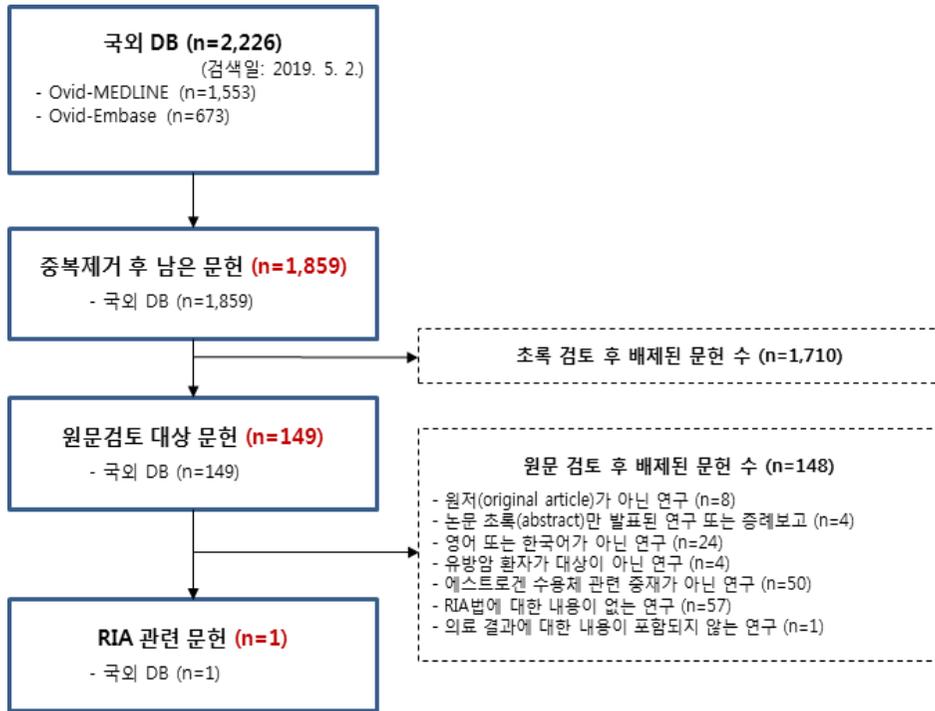


그림 3-1 문헌선정배제흐름도

2. 호르몬 수용체 검사법에 대한 근거

국의 임상진료지침 검토 결과 현존하는 대부분의 지침에서는 호르몬 수용체를 검사하는 방법으로 정밀면역검사(immunoassay)가 아닌 **면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)**를 통한 수용체 검사에 대하여 기술하고 있는 것을 확인하였다. 2012년에 출판된 캐나다 온타리오 가이드라인 한편에서는 면역조직화학검사가 효소면역검사를 대체해서 사용해야 한다고 보고하고 있었으며, 그 외 가이드라인에서는 에스트로겐 수용체 및 프로그스테론 수용체 종양 상태는 면역조직화학검사(IHC) 검사를 통해 수행하여야 한다고 명시하고 있었다. 자세한 내용은 아래와 같다.

2.1. NCCN 종양 임상 진료 지침 (2015)

미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 종양 임상진료지침에서는 관상피내암(ductal carcinoma in situ, DCIS)의 모든 검체에서 에스트로겐 수용체 검사를 하는 것이 필요하다고 하였으며, **일반적으로 에스트로겐 수용체 및 프로그스테론 수용체 종양 상태는 면역조직화학검사(IHC)에 의해 판단된다고 명시**하였다. 다만 해당 검사법의 신뢰도에 대하여 다양한 보고들이 제기되고 있으며, 이에 따라 NCCN Task Force, 미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 및 미국 병리학협회(College of American Pathologists, CAP) 회원들로 구성된 전문위원단에서 자세한 권고문을 발표한 것에 대하여 언급하였다.

2.2. 캐나다 온타리오 가이드라인 (2012)

면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)가 다른 검사법과 비교하여 신뢰할 만하게 호르몬 수용체 경로의 발현 수준(levels of expression of the HR pathway) 및 임상적 결과와의 잠재적인 연관성을 측정하는지에 대하여 체계적 문헌고찰을 수행하여 권고문을 발표하였다. 본 가이드라인에서는 **면역조직화학검사는 효소면역검사 뿐 아니라, Dextran-Coated Charcoal/ Ligand Binding Assay (DCC/LBA), Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), flow cytometry 등 모든 검사법을 대신해서 사용하여야 한다고 권고**하였다.

면역조직화학검사와 다른 검사법을 비교한 문헌은 총 22편이었으며 이중 20편의 문헌에서 환자 결과를 보고하고 있었다. 결론적으로 면역조직화학검사를 이용한 에스트로겐 또는 프로그스테론 검사가 내분비 치료에 대한 환자 반응을 더 잘 예측하거나 기존 분석

보다 적어도 혹은 더 나은 예후 자료를 제공하는 것으로 나타났다. 또한 면역조직화학검사는 기존의 검사방법에 비하여 적은 양의 조직을 필요로 하는 이점을 가지고 있는 것을 확인하였다.

2.3. ASCO/CAP (2010)

미국 임상종양학회(ASCO) 및 미국 병리학협회(CAP)에서는 유방암에서 면역조직화학검사(IHC)을 통한 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 검사시 정확성과 예측인자로써 유용성을 향상시키기 위한 가이드라인을 개발하였다. 위원회에서는 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 상태가 모든 침윤성 유방암 및 유방암 재발을 예측하는데 주요하다고 하였으며, 정확하고 재현 가능한 알고리즘을 함께 제안하였다.

2.4. NCCN Task Force Report (2009)

NCCN 위원회에서는 면역조직화학검사를 통한 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 검사시 유방암 종양 조직에서 이들 바이오마커의 발현을 정확하게 평가할 수 있는지를 확인하고자 하였다. 위원회는 병리학, 의학 종양학, 방사선 종양학, 외과 종양학 및 생물통계학 분야를 대표하는 유방암 전문의 13명으로 구성된 전문가 패널로 구성되었다. 위원회의 주요 전반적인 결론은 에스트로겐은 내분비 치료에 대한 반응의 강력한 예측인자이며, 침윤성 유방암 또는 관상피내암(DCIS)의 모든 조직의 에스트로겐 상태는 면역조직화학검사에 의해 평가되어야 한다고 결론지었다. 프로게스테론의 면역조직화학검사는 에스트로겐만큼 임상적으로 중요하지는 않지만 유용한 정보를 제공할 수 있으며 침윤성 유방암 또는 DCIS의 모든 조직에서도 수행해야 한다고 하였다. 면역조직화학검사는 유방암에서 에스트로겐 및 프로게스테론을 평가하기 위한 주요 검사 전략이며 면역조직화학검사 방법론의 질을 향상시키는 것이 중요하다고 결론지었다.

2.5. NICE (2018)

NICE에서는 조기 및 국소진행 유방암에 대한 권고안을 발표하였다. 초기 조직병리학 적 진단시 모든 침윤성 유방암환자에서 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 그리고 인간 표피 성장 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2: HER2) 검사를 동시에 요청하여야 하고, 표준화되고 질이 보증되는 면역조직화학검사(IHC)를 사용하여 모든 침윤성 유방암의 에스트로겐 상태를 평가하고 그 결과를 정량적으로 보고해야함을 제시하고 있다.

2.6. 검사법 비교 문헌

Nofech-Mozes 등 (2012)은 유방암 환자에서 호르몬 수용체 검사에 대한 체계적 문헌 고찰을 실시하였다. 대상은 원발성, 전이성, 침윤성 유방암을 보고한 여성 환자로, 면역조직화학적 검색과 다른 검사법(DCC, EIA, ELISA, flow cytometry)을 비교하여 결과를 보고한 1990년 이후 출판된 문헌을 선택하였다. 선택문헌 중 총 88건의 연구에서 IHC와 다른 분석법의 결과를 비교하였으나, 이미 IHC가 표준검사법(current standard of practice)이므로 해당 연구에서는 환자결과를 포함한 22편만을 선택하여 IHC의 임상적 유효성을 확인하고자 하였다. 연구결과 2편의 연구를 제외한 20편에서 IHC검사법을 사용한 에스트로겐, 프로게스테론 검사가 내분비 치료에 대한 환자 반응을 일관되게 예측하고, 전체 생존율 등에 대한 예측 자료를 더 적절하게 제공하는 것을 확인하였다.

국내에서는 조용걸 등(1999)의 연구에서 효소면역검사와 면역조직화학검사를 비교하여 유방암 수용체 검사의 결과를 보고하였다. 해당 연구에서는 36례의 유방암조직을 이용하여 면역조직화학검사와 효소면역검사로 조직 내 호르몬 수용체를 측정하여 결과를 연령, 종양의 크기, 병기, 림프절 전이 상태에 따라 두 방법간 결과의 일치도를 분석하였다. 분석결과 에스트로겐 수용체 일치율은 88.9%, 프로게스테론 수용체 일치율은 86.1%로 통계적 의의를 보였고 두 방법 간의 에스트로겐 표출은 연령과 병기에서 통계적으로 유의하게 일치하는 것을 확인하였다. 분석된 대상자수가 적다는 제한점은 가지고 있지만 결과적으로 효소면역검사법과 비교하여 통계적으로 유의한 일치율을 보였고, 면역조직화학검사가 적은 양의 조직으로 측정이 가능하고 검색방법이 비교적 간편하여 임상에 유용하게 이용될 수 있을 것이라고 결론 내렸다.

3. 국내 관련학회 의견조사

한국유방암학회, 대한병리학회, 대한종양내과학회 등에 “비급여 항목(유방암 수용체 검사-RIA법(노-281), 에스트로겐 수용체 검사[EIA](노-283), 프로게스테론 수용체 검사[EIA](노-284)의 사용에 대한 확인 요청“ 현재 사용현황에 대한 의견을 요청한 결과, 대한종양내과학회를 제외한 2곳에서 회신을 하였다.

한국유방암학회에서는 “유방암에서 호르몬 수용체 검사는 반드시 시행되어야 하는 필수적인 검사이고, 모든 유방암 환자에서 시행되고 있습니다. 하지만, 검사 방법에 대한 사용 현황 및 의견은 본 학회보다는 병리학회에 의견을 요청하는 것이 타당할 것으로 생각됩니다.”라고 회신하였다.

대한병리학회에서는 RIA법 자체에 대해서는 별다른 언급을 하지 않았고, 효소면역검사법에 대하여 아래와 같이 에스트로겐 수용체 검사(EIA)(노-283)는 현재 사용하고 있지 않으며 에스트로겐 수용체(ER) 면역조직화학염색(IHC) 검사와 프로게스테론 수용체(PR) 면역조직화학염색(IHC) 검사로 대체된 것으로 확인해주었다.

**에스트로겐 수용체검사 (EIA)(노-283) 및 프로게스테론 수용체 검사 (EIA)(노-284)
검사 사용 여부 확인 건**

에스트로겐 수용체검사 (EIA)(노-283) 및 프로게스테론 수용체 검사 (EIA)(노-284) 검사는 현재 사용하고 있지 않으며 에스트로겐 수용체 (ER) 면역조직화학염색 (IHC) 검사와 프로게스테론 수용체 (PR) 면역조직화학염색 (IHC) 검사로 대체되었습니다.

유방암 환자에서 내분비 치료를 위하여는 에스트로겐 수용체 또는 프로게스테론 수용체 양성이어야 합니다. 현재 사용하는 ER/PR IHC 검사법의 양성/음성 판정 기준은 10%에서 1%로 기준이 바뀌었습니다. 에스트로겐 수용체검사 (EIA)(노-283) 및 프로게스테론 수용체 검사 (EIA)(노-284)는 과거 IHC 10% 판정 기준과 동일하게 설정되어 있으므로 사용함이 권장되지 않습니다.

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

본 연구에서는 현재 건강보험 비급여 항목으로 되어 있는 ‘유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법 중 방사면역검사(Radioimmunoassay: RIA)’의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 수행되었다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법에 대한 문헌의 현황을 살펴보고자 국외 2개 자료원에서 문헌을 검색한 결과, RIA법을 활용하여 호르몬 수용체를 검사하는 방법과 관련하여 서술한 내용이 담긴 문헌 1편만이 검색되었고, 비교문헌은 검색되지 않았다.

국외 임상진료지침 검토 결과 대부분의 지침에서 효소면역검사가 아닌 면역조직화학검사를 통한 에스트로겐 수용체 검사에 대하여 기술하고 있는 것을 확인하였다.

영국 NICE에서는 2009년부터 표준화되고 질이 보증되는 면역조직화학검사(IHC)를 사용하여 모든 침윤성 유방암의 에스트로겐 상태를 평가하고 그 결과를 정량적으로 보고하여야 한다고 하였고, 미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 및 미국 병리학협회(College of American Pathologists, CAP)에서는 2010년 이미 유방암에서 면역조직화학검사(IHC)을 통한 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 검사시 정확성과 예측인자로서 유용성을 향상시키기 위한 가이드라인을 개발하여 사용을 권고하였다.

2012년에 출판된 캐나다 온타리오 가이드라인은 효소면역검사에 대하여 명시된 유일한 임상진료지침이었으며, 면역조직화학검사가 효소면역검사 등 모든 검사법을 대신해서 사용하여야 한다고 권고하였다. 2015년 미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 종양 임상진료지침에서도 일반적으로 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 종양 상태는 면역조직화학검사(IHC) 검사에 의해 판단된다고 명시하고 있었다.

선행 의료기술평가 보고서는 확인할 수 없었으나, 면역조직화학검사에 대한 체계적 문헌고찰 연구 한편에서 효소면역검사와 일부 비교한 결과를 확인할 수 있었다. 본 체계적 문헌고찰은 2012년 출판된 캐나다 온타리오의 가이드라인을 뒷받침 하는 연구결과이었으며, 연구결과 IHC검사법을 사용한 검사가 내분비 치료에 대한 환자 반응을 일관되게 예측하고, 전체 생존율 등에 대한 예측 자료를 더 적절하게 제공한다고 보고하였다.

관련학회에 정밀면역검사법에 의한 유방암 호르몬 수용체 검사법의 사용실태에 대한 문의 결과, 대한병리학회에서는 RIA법 자체에 대해서는 별다른 언급을 하지 않았고, EIA 법에 대하여 “현재 사용하고 있지 않으며 면역조직화학염색(IHC) 검사로 대체”된 것으로 확인해 주었다.

2. 결론

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법의 하나로 현재 국내에 비급여 등재되어 있는 유방암 수용체 검사법(Estrogen Receptor, Progesterone Receptor-RIA법; 노 281)에 대하여 문헌검색을 통하여 재평가를 수행한 결과, 해당 검사법을 타 검사법과 비교한 문헌은 존재하지 않는 것으로 나타났다. 이는 해당기술이 검사방법의 번거로움, 방사성 물질의 사용에 의한 위험성, 검사정확도가 떨어짐 등의 원인으로 이미 20여년 전부터 타 기술로 대체되었기 때문으로 판단된다.

국내외 가이드라인 및 검사법간 비교문헌, 국내 임상 전문학회 의견조사 결과 등을 종합적으로 검토한 결과, 유방암에 대한 호르몬 수용체 검사법으로는 면역조직화학검사(IHC)가 임상적 유용성이 있고, 현재 표준검사법으로 간주되고 있음을 알 수 있었다.

의료기술재평가위원회는 “방사면역검사(RIA)” 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법의 하나인 방사면역 검사법(radioimmunoassay, RIA)의 사용을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법의 하나인 방사면역검사법(radioimmunoassay, RIA)은 현재 사용하고 있지 않으며, 이미 면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)가 표준 검사법으로 사용되고 있는 것으로 판단된다.

V

참고문헌

- 국가암정보센터. 2018. 4. Available from URL :
https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C223/cancer/view.do?cancer_seq=4757&menu_seq=4762
- 이승택, 유방암의 프로게스테론 수용체에 관한 연구, 전남대학교 대학원 석사학위 논문, 1992.
- 조용걸, 배정원, 엄준원, 이은숙, 이재복, 김한겸, 구범환. 유방암조직에서 면역조직화학적 검색과 효소면역 검색에 의한 호르몬 수용체의 비교분석. 1999;2:159-166.
- Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, Gown A, Hammond ME, Iglehart JD, Moench S, Pierce LJ. NCCN Task Force Report: estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2009 Sep 1;7(Suppl_6):S-1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>
- American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer
- Flori A. Quantitation of estradiol receptors by radioimmunoassay. Methods Enzymol. 1981;74 Pt C:420-31.
- Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2016. Cancer Res Treat 2019;51(2):417-430.
- Landers S. ELISA test marks 35 years of answering medical questions. American Medical News. 2006 Apr 1;49(13).
- NCCN 종양 임상 진료 지침(NCCN 가이드라인) 유방암 버전 3. 2015.
- NICE guideline. Early and locally advanced breast cancer:diagnosis and management. Published: 18 July 2018 nice.org.uk/guidance/ng101
- Nofech-Mozes S, Vella ET, Dhesy-Thind S, Hagerty KL, Mangu PB, Temin S, Hanna WM. Systematic review on hormone receptor testing in breast cancer. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. 2012 May 1;20(3):214-63.
- Rosalyn Sussman Yalow. America.gov. April 27, 2008. Retrieved June 26, 2010.

VI

부록

1. 소위원회

유방암 환자에 대한 유방암 수용체 검사법(Estrogen Receptor, Progesterone Receptor-RIA법; 노 281)의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 신의료기술평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정한 전문가와 해당 학회에서 추천을 받은 전문가로 소위원회를 구성하였다. 각 분야 전문의 8인(병리과 3인, 외과 3인, 혈액종양내과 1인, 예방의학과 1인)으로 구성되었다.

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 5월 7일 18:00
- 회의내용: 행위정의, 평가계획서 논의

1.2. 이후 소위원회

- 최종 작성된 보고서에 대한 서면검토로 대체

2. 문헌 검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid MEDLINE(R) and In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to May 01, 2019 〈검색일: 2019. 5. 2.〉

구분	No.	Searches	MEDLINE
Patients	1	breast cancer.mp. or exp Breast Neoplasms/	345.846
Index test	2	enzyme immunoassay.mp. or exp Immunoenzyme Techniques/	505.095
	3	EIA.mp.	9.645
	4	exp Radioimmunoassay/ or RIA.mp.	80.725
	5	2 or 3 or 4	297,939
	6	exp Receptors, Estrogen/ or estrogen receptor*.mp.	70.740
	7	exp Receptors, Progesterone/ or progesteron receptor*.mp.	18.483
	8	6 or 7	75.650
P&I	9	1 and 5 and 8	1,553

2.1.2. Ovid-Embase 1974 to 2019 May 01

〈검색일: 2019. 5. 2.〉

구분	No.	Searches	MEDLINE
Patients	1	breast cancer.mp. or exp breast cancer/	511,400
Index test	2	enzyme immunoassay.mp. or exp enzyme immunoassay/	50,281
	3	EIA.mp.	13,476
	4	exp radioimmunoassay/ or radioimmunoassay.mp.	99,610
	5	RIA.mp.	22,916
	6	2 or 3 or 4 or 5	161,532
	7	exp estrogen receptor/ or estrogen receptor*.mp.	107,203
	8	exp progesterone receptor/ or progesteron receptor*.mp.	36,348
		7 or 8	115,914
P&I	9	1 and 6 and 9	673



발행일 2020. 03. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-625-5



의료기술재평가보고서 2019