



의료기술재평가보고서 2019

에스트로겐 수용체 검사 [EIA]의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

에스트로겐 수용체 검사 [EIA]의 안전성 및 유효성 평가

에스트로겐 수용체 검사 [EIA]의 안전성 및 유효성 평가

2019. 12.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-4)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

이나래 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

부담당연구원

이현아 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 연구원

서유신 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 연구원

차 례

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	1
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	2
1.3. 국내·외 급여현황	5
II. 평가 방법	7
1. 국외 가이드라인 및 선행연구	7
2. 문헌적 근거 검토	8
3. 학회 의견 조사	9
III. 평가결과	11
1. 국외 임상진료지침	11
2. 국외의료기술평가 및 체계적 문헌고찰 연구	13
3. 국내외 문헌 검토 현황	15
4. 학회 의견 조사	17
IV. 요약 및 결론	19
1. 평가결과 요약	19
2. 결론	21
V. 참고문헌	23
VI. 부록	25
1. 소위원회	25
2. 문헌검색 전략	26
3. 선택된 문헌 목록	28
4. 관련문헌의 결론	32

표 차례

표 1 에스트로겐 수용체 검사 등재 현황	5
표 2 국내외 임상진료지침 검색 사이트	8
표 3 국외 전자 데이터베이스	9
표 4 선행 체계적 문헌고찰 EIA 선택문헌	14
표 5 문헌고찰에서 확인된 2000년 이후 출판된 관련 문헌	16

그림 차례

그림 1 문헌선정배제흐름도	15
----------------------	----

요약문

□ 평가배경

한국보건의료연구원은 예비급여 도입 항목의 2020년 의사결정 예정 건 중 건강보험심사평가원의 평가의뢰를 받은 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다. 본 연구에서는 “에스트로겐 수용체 검사 [enzyme immunoassay, EIA]”의 안전성 및 유효성 평가를 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 에스트로겐 수용체 검사 중 효소면역검사(EIA)의 평가결과를 최종 심의하였고, 제4차 의료기술재평가위원회(2019. 12. 13.)에서 동기술에 대한 권고등급을 확정하였다.

□ 평가방법

본 연구의 소위원회에서는 해당기술이 과거 일부기관에서 실험적으로 사용되었으나, 그 빈도가 낮고, 이미 1990년대 초반부터 사용이 되지 않는 기술이므로 체계적 문헌고찰을 통한 평가는 불필요하다고 결정되었다. 따라서 본 연구는 유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌고찰을 통해 근거를 정리하였다.

□ 평가 결과

국외 임상진료지침

국외 임상진료지침 검토 결과 대부분의 지침에서 효소면역검사가 아닌 면역조직화학검사를 통한 에스트로겐 수용체 검사에 대하여 기술하고 있는 것을 확인하였다. 대부분의 임상진료지침에서 효소면역검사에 대한 기술은 찾을 수 없었다. 한편의 문헌(캐나다 온타리오, 2012)에서 면역조직화학검사가 효소면역검사 등 모든 검사법을 대신해서 사용하여야 한다고 권고하였다.

선행 의료기술평가보고서 및 체계적 문헌고찰

선행 의료기술평가 보고서는 확인할 수 없었으나, 면역조직화학검사에 대한 체계적 문헌고찰 연구(Nofech-Mozes 등, 2012) 한편에서 효소면역검사와 일부 비교한 결과를 확인할 수 있었다. 연구결과 면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)를 사용한 에스트로겐 검사가 내분비 치료에 대한 환자 반응을 일관되게 예측하고, 전체 생존율 등에 대한 예측 결과를 더 적절하게 제공한다고 보고하였다.

문헌현황

유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사 (EIA)에 대한 관련문헌 검토 결과 총 40편의 문헌이 선정되었다. 대부분의 문헌이 2000년 이전에 출판되었으며(n=34편), 2000년대에 출판된 문헌 6편에서도 마지막 문헌은 2007년으로 검색되었다. 2000년 이후 출판된 문헌을 6편을 검토한 결과 모두 EIA와 IHC를 비교한 연구문헌이었다. 최근 문헌일수록 면역조직화학검사가 효소면역검사보다 예측이 더 좋은 것으로 보고되고 있었다.

전문가 및 학회 의견

본 연구의 소위원회 임상전문가들은 효소면역검사를 이용한 에스트로겐 수용체 검사법은 살아있는 유방조직 또는 세포주를 떼어내서 측정하던 방법으로서 검사방법이 어렵고 종양 외에 주위의 정상조직도 같이 포함되어 측정될 수 있고 재현성이 떨어져서 사용하지 않는 검사법으로 과거 실험적으로 사용될 수는 있으나, 최근 면역조직화학검사 등 더 좋은 검사법들로 인해 사장된 기술에 해당된다고 하였다.

또한 효소면역검사를 이용한 에스트로겐 수용체 검사법은 신선한 동결조직을 사용해야 하며, 종양이 아닌 정상적인 조직도 같이 측정되는 등 단점이 너무 명백하기 때문에 현재 면역조직화학검사가 해당 검사를 대체하였다고 의견을 제시하였다.

□ 결론

본 연구는 연구의 시의적절성을 고려하여 유방암환자에 대한 에스트로겐 수용체 검사 (EIA)에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌고찰을 통한 근거, 임상전문가 및 학회 의견 등을 정리하였다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법의 하나로 현재 국내에 비급여 등재되어 있는 에스트로겐 수용체 검사(Estrogen Receptor-EIA법; 노 283)에 대하여 문헌검색을 통하여 재평가를 수행한 결과, 에스트로겐 수용체에 대하여 EIA검사법과 다른 검사법을

비교한 문헌은 2007년 이후 최근 10년 동안 존재하지 않는 것으로 나타났다. 또한, 전문가 및 학회 의견 조사 결과 현재 효소면역검사를 이용한 에스트로겐 수용체 검사법은 사용되지 않고 있음을 확인하였다.

소위원회에서는 국외 출판 문헌 및 가이드라인, 전문가 의견 등을 종합적으로 검토한 결과, 유방암에 대한 에스트로겐 수용체 검사는 면역조직화학검사(IHC)가 임상적 유용성이 있고, 현재 표준검사법(current standard of practice)으로 간주되고 있음을 확인하였다.

의료기술재평가위원회는 유방암 환자에 대한 에스트로겐 수용체 검사법의 하나인 효소면역검사법(enzyme immunoassay, EIA)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. 본 연구에서는 “에스트로겐 수용체 검사 [EIA]”의 안전성 및 유효성 평가를 수행하였다.

1.1. 평가대상 의료기술

가. 유방암 수용체 검사[EIA]

유방암 수용체 검사는 유방암의 치료지침으로 내분비요법의 유효성의 예측(유방암은 호르몬 의존성 종양의 하나로 그 증식에는 estrogen, progesteron이 관여함)에 중요한 검사로 폐경전후 유방조직에 개체마다 분포빈도가 달리 나타나는 에스트로겐 수용체는 프로게스테론 수용체와 함께 유방암의 중요한 치료법인 내분비 치료의 적응여부를 결정하고 유방암 예후인자의 하나로 널리 이용되고 있다. Estrogen receptor는 자궁, 중추신경계, 혈관평활근을 포함하여 널리 분포하고 있다. 기능적으로는 ligand인 estrogen 의존성유전자 전사 제어인자로 in vitro에서는 estrogen에 의하여 IGF-1(insulin-like growth factor-1, 인슐린유사성장인자)이나 TGF-alpha가 생산되는 autocrine action으로 증식되는 것이 보고되었으며 임상적으로는 estrogen 의존성유방암에 대한 항estrogen제에 의한 내분비요법의 적용을 결정하거나 그 효과를 평가하는 지표가 되며 또한 림프절 전이나 종양경 등과 함께 예후인자로서의 의의가 나타나고 있다.

효소면역측정법(enzyme immunoassay, EIA)은 항체에 특정 효소를 결합시켜 표지하고, 항체와 면역반응을 하는 항원을 정량하는 방법이다. 에스트로겐 수용체 검사(EIA)는 유방암조직을 homogenate후에 원심분리한 상청(cytolsol)을 EIA에서 측정한다.

주로 조직의 cytosol을 이용하여 정량적인 측정을 하는 호르몬 수용체 검출 방법은 암소의 조직뿐만 아니라 주위의 정상조직도 같이 포함되어 측정될 뿐 아니라 암세포의 이질성 때문에 특이성이 낮은 것으로 알려져 있다.

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 유방암(국가암정보센터, 2018)

유방암이란 유방 밖으로 퍼져서 생명을 위협할 수 있는 악성 종양으로, 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 분류된다. 남성의 유방암은 여성 유방암의 1% 이하로, 침윤성 유관암이 가장 많이 발견된다. 유방암의 위험요인으로는 비만, 음주, 방사선 노출, 유방암 가족력 등이 있으며, 호르몬과 관련해서는 이른 초경, 늦은 폐경, 폐경 후의 장기적인 호르몬 치료, 모유 수유를 하지 않거나 첫 출산 연령이 늦은 것 등이 알려져 있다.

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 차지하였다. 인구 10만 명당 조(粗)발생률(해당 관찰 기간 중 대상 인구 집단에서 새롭게 발생한 환자 수. 조사망률도 산출 기준이 동일)은 42.7건이다.

남녀의 성비는 0.004 : 1로 환자의 거의 대부분이 여자이며, 발생 건수는 남자가 92건, 여자는 21,747건으로 여성의 암 중 1위로 나타났다. 남녀를 합쳐서 연령대별로 보면 40대가 33.3%로 가장 많았고, 50대가 30.2%, 60대가 16.1%의 순이었다.

유방암 치료의 주축은 수술과 약물요법, 방사선치료이다. 아주 초기의 유방암을 제외하고는 수술 후에 항호르몬요법이나 항암화학요법, 혹은 둘 다를 시행하게 된다.

항호르몬치료는 조직검사 시 수용체 검사를 통해 여성 호르몬에 반응하는 유방암으로 진단되는 경우에 시행하고, 최소한 5년을 사용하게 된다. 또한 조직검사 결과 허투 수용체(Her2 receptor)와 같은 표적치료에 대한 수용체가 발달되어 있는 환자의 경우 수술 후 표적치료를 시행하기도 한다.

나. 유방암 수용체 검사

유방암, 자궁내막, 난소, 신장, 뇌 등에서 발병한 암종은 호르몬에 의존성을 갖는 종양으로서, 암세포에 호르몬 수용체가 존재한다고 알려져 있다. 에스트로겐 수용체(ER)는 인체의 특정 세포에서 발견되는 특수 단백질로, 혈액내에 순환하는 여성 호르몬인 에스트로겐과 결합하여 세포 성장과 분열을 유도한다. 많은 유방암 종양은 대개 굉장히 많은 수의 ER을 가지고 있으며 에스트로겐과 결합하여 종양의 성장을 유발하는데, 이때 수행되는 검사가 에스트로겐 수용체 검사이다(대한진단검사의학회, 2017). 에스트로겐 수용체 검사는 유방암 조직에서 호르몬 수용체의 존재 유무를 확인하여 치료방법과 약제 선택 시 주요한 역할을 담당한다.

유방암 수용체를 검사하는 방법으로 1970년대는 생화학적 검사법(Dextran-coated charcoal titration assay, DCC)이 널리 사용되었으나, 1990년 이후 호르몬 수용체 단백질에 대한 크론한체의 사용으로 직접항원 인식이 가능해지면서 효소면역검색(Enzyme immunoassay, EIA)과 면역조직화학적검색(Immunohistochemical assay, IHC)이 사용되었다. 그러나 효소면역검색은 신선한 암조직을 필요로 하고, 종양내 수용체 분포에 대한 이질성 정도를 평가할 수 없는 등 다양한 원인으로 인하여 사용되지 않고 있으며, 최근에는 신속하고 경제적이며 보편성을 가진 면역조직화학적검색이 가장 널리 이용되고 있다.

1) 리간드 결합 분석법(Ligand binding assay)

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) 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), 효소면역측정법(enzyme immunoassay, EIA), 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA) 등이 있다.

3) 방사면역측정법(radioimmunoassay, RIA)

항원과 항체의 결합을 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 등, 2016; Yalow, 2008).

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

1.3. 국내 급여현황

가. 국내

국내에서는 2001년 5월 비급여 항목으로 등재되었으며, 자세한 등재현황은 아래와 같다.

표 1 에스트로겐 수용체 검사 등재 현황

구분	내용
행위명	에스트로겐 수용체 검사 [EIA]
분류번호	노 283
수가코드	CZ283
급여여부	비급여 (적용일자 2001-05-01)
관련근거	보건복지부고시 제2001-18호(2001.5.3.)
실시방법	유방암의 치료지침으로 내분비요법의 유효성의 예측(유방암은 호르몬 의존성 종양의 하나로 그 증식에는 estrogen, progesteron이 관여함)에 중요한 검사로 폐경전후 유방조직에 개체마다 분포빈도가 달리 나타나는 에스트로겐 수용체는 프로게스테론 수용체와 함께 유방암의 중요한 치료법인 내분비 치료의 적응여부를 결정하고 유방암 예후인자의 하나로 널리 이용됨. Estrogen receptor는 자궁, 중추신경계, 혈관평활근을 포함하여 널리 분포하고 있음. 기능적으로는 ligand인 estrogen 의존성유전자 전사 제어인자로 in vitro에서는 estrogen에 의하여 IGF-1(insulin-like growth factor-1, 인슐린유사성장인자)이나 TGF-alpha가 생산되는 autocrine action으로 증식되는 것이 보고되었으며 임상적으로는 estrogen 의존성유방암에 대한 항estrogen제에 의한 내분비요법의 적용을 결정하거나 그 효과를 평가하는 지표가 되며 또한 림프절 전이나 종양경 등과 함께 예후인자로서의 의의가 나타나고 있음. 유방암조직은 homogenate후에 원심분리한 상청(cytolsol)을 EIA에서 측정함.

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

II

평가방법

본 연구에서는 유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사(효소면역검사, EIA)의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 제 1차 재평가 전체 연구진 회의(2019.03.20.)에서 병리과 3인, 유방외과 3인, 혈액종양내과 1인, 근거기반의학 1인으로 「유방암환자에 대한 수용체 검사 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)」를 구성하였다.

소위원회 구성안에 따라 신의료기술평가위원회 분야별 전문평가위원회 Pool을 활용한 무작위방식 및 학회 추천을 통해 소위원회를 구성하였다.

이에 따라 1차 소위원회(2019년 5월 8일)에서는 유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사 행위 평가 방법을 논의하였다.

1차 소위원회 결과 에스트로겐 수용체 검사(효소면역검사, EIA)는 과거 일부기관에서 실험적으로 사용되었으나, 그 빈도가 낮고, 이미 1990년대 초반부터 사용이 되지 않는 기술이라는 것에 모두 동의하였다. 따라서 연구의 시의적절성을 고려하였을 때 체계적 문헌고찰을 통한 평가는 불필요하다고 결정되었다.

이에 따라 유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사(효소면역검사, EIA)의 평가방법은 해당 검사에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌검색을 통한 근거 정리, 임상전문가 및 학회 의견 등을 조사하여 보고서를 작성하는 것으로 논의되었다.

1. 국외 가이드라인 및 선행연구

국내의 유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사(효소면역검사, EIA)에 대하여 국외 가이드라인, 의료기술평가보고서, 체계적 문헌고찰에 대한 광범위한 검색을 실시하였다.

에스트로겐 수용체 검사(EIA) 관련 국내의 임상진료지침을 파악하기 위하여 2019년 6월까지 각 국가별 또는 국제기구 진료지침 데이터베이스 및 웹사이트를 중심으로 검색하였다.

표 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 - Eye Diseases	https://www.guideline.gov/
미국	American Academy of Ophthalmology Guidelines	https://www.aao.org/clinical-education
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)에서 임상진료지침을 찾고자 “유방암”, “호르몬 수용체”, “효소면역검사”의 검색어를 사용하여 검색하였으며, 국외 임상진료지침을 파악하기 위하여 미국, 영국, 캐나다, 호주 등의 나라의 임상지침 사이트에서 “immunoassay”, “enzyme immunoassay”, “EIA”, “estrogen receptor” 등의 검색어를 사용하여 검색하였다.

2. 문헌현황

본 연구에서는 유방암환자에 대한 에스트로겐 수용체 검사(효소면역검사, EIA)의 최근 발표된 문헌적 현황을 살펴보고자 하였다.

연구대상자는 유방암 환자 이었으며 증재법은 효소면역검사를 이용한 에스트로겐 수용체 검사 이었다. 비교검사는 dextran-coated charcoal(DCC) assay, immunohistochemistry(IHC) 등 제한 두지 않았다.

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. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다.

표 3 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 파악하고, 연구의 시의적절성을 고려하여 2000년대 이후에 출판된 문헌에 대한 결론을 정성적으로 정리하였다. 기타 관련 문헌에 대하여는 부록에 자세히 제시하였다.

3. 학회 의견 조사

제 1차 소위원회에서 유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사(효소면역검사, EIA)의 평가방법은 국외 가이드라인 및 관련 문헌고찰을 통해 근거를 정리하고 임상전문가 및 학회 의견 등을 조사하여 보고서를 작성하는 것으로 논의됨에 따라 1차 소위원회에서 관련학회를 “한국유방암학회, 대한병리학회, 대한종양내과학회”로 정의하고 해당 학회에 사용현황에 대한 회신을 요청하였다.

III

평가결과

1. 국외 임상진료지침

국외 임상진료지침 검토 결과 대부분의 지침에서 효소면역검사가 아닌 면역조직화학검사를 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 프로게스테론 수용체 종양 상태는 면역조직화학검사(IHC) 검사를 통해 수행하여야 한다고 명시하고 있었다. 자세한 내용은 아래와 같다.

1.1. 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(estrogen receptor, ER) 검사를 하는 것이 필요하다고 하였으며, 일반적으로 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 종양 상태는 면역조직화학검사(IHC) 검사에 의해 판단된다고 명시하였다. 다만 해당 검사법의 신뢰도에 대하여 다양한 보고들이 제기되고 있으며, 이에 따라 NCCN Task Force, ASCO 및 CAP 회원들로 구성된 전문위원단에서 자세한 권고문을 발표한 것에 대하여 언급하였다.

1.2. ASCO/CAP (2010)

미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 및 미국 병리학협회(College of American Pathologists, CAP)에서는 유방암에서 면역조직화학검사(IHC)를 통한 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 검사시 정확성과 예측인자로서 유용성을 향상시키기 위한 가이드라인을 개발하였다. 위원회에서는 에스트로겐 및 프로

게스테론 수용체 상태가 모든 침윤성 유방암 및 유방암 재발을 예측하는데 주요하다고 하였으며, 정확하고 재현 가능한 알고리즘을 함께 제안하였다.

1.3. NCCN Task Force Report (2009)

NCCN 위원회에서는 면역조직화학검사를 통한 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 검사시 유방암 종양 조직에서 이들 바이오 마커의 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 예측 인자이며, 침윤성 유방암 또는 관상피내암 (DCIS)의 모든 조직의 에스트로겐 상태는 면역조직화학검사에 의해 평가되어야한다고 결론지었다. 프로게스테론의 면역조직화학검사는 에스트로겐 만큼 임상적으로 중요하지는 않지만 유용한 정보를 제공할 수 있으며 침윤성 유방암 또는 DCIS의 모든 조직에서도 수행해야한다고 하였다. 면역조직화학검사는 유방암에서 에스트로겐 및 프로게스테론을 평가하기 위한 주요 검사 전략이며 면역조직화학검사 방법론의 질을 향상시키는 것이 중요하다고 결론지었다.

1.4. 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 권고하였다.

면역조직화학검사와 다른 검사법을 비교한 문헌은 총 22편이었으며 이 중 20편의 문헌에서 환자 결과를 보고하고 있었다. 결론적으로 면역조직화학검사를 이용한 에스트로겐(ER) 또는 프로게스테론(PR) 검사가 내분비 치료에 대한 환자 반응을 더 잘 예측하거나 기존 분석보다 적어도 혹은 더 나은 예후 자료를 제공하는 것으로 나타났다. 또한 면역조직화학검사는 기존의 검사방법에 비하여 적은 양의 조직을 필요로 하는 이점을 가지고 있는 것을 확인하였다.

1.5. NICE (2009)

NICE에서는 조기 및 국소진행 유방암에 대한 권고안을 발표하였으며 권고내용은 다음과 같다. 초기 조직병리학적 진단시 모든 침윤성 유방암환자에서 에스트로겐 및 프로그스테론 수용체 그리고 인간 표피 성장 수용체 2(HER2) 검사를 동시에 요청하여야 한다(2018). 표준화되고 질이 보증되는 면역조직화학검사(IHC)를 사용하여 모든 침윤성 유방암의 에스트로겐 상태를 평가하고 그 결과를 정량적으로 보고하여야 한다(2009). 표준화되고 질이 보증되는 면역조직화학검사를 사용하여 모든 침윤성 유방암의 PR 상태를 평가하고 그 결과를 정량적으로 보고하여야 한다(2018). 표준화되고 질이 보증되는 면역조직화학검사를 사용하여 모든 침윤성 유방암의 HER2 상태를 평가하고 결과를 정량적으로 보고하여야 한다(2009).

2. 국외의료기술평가 및 체계적 문헌고찰 연구

2.1. 선행 의료기술평가 연구

선행 의료기술평가연구는 확인할 수 없었다.

2.2. 선행 체계적 문헌 고찰 연구

Nofech-Mozes 등 (2012)은 유방암 환자에서 호르몬 수용체 검사에 대한 체계적 문헌 고찰을 실시하였다. 대상은 원발성, 전이성, 침윤성 유방암을 보고한 여성환자로, 면역조직화학검사와 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, 프로그스테론 검사가 내분비 치료에 대한 환자 반응을 일관되게 예측하고, 전체 생존율 등에 대한 예측결과를 더 적절하게 제공하는 것을 확인하였다.

본 연구에서 선택된 문헌 중 에스트로겐 수용체 검사를 위해 EIA와 IHC를 비교한 문헌 5편이었다. Ferno 등이 1996년 발표한 문헌에서는 환자의 생존 예측에 있어 IHC와 EIA

가 관련이 있다고 보고하였으나, 이후 출판되는 문헌들에서는 IHC가 EIA보다 환자 관련 결과를 더 잘 예측하는 것으로 보고하였다. 선택된 문헌에서 보고된 자세한 내용은 아래와 같다.

표 4 선행 체계적 문헌고찰 EIA 선택문헌

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상 (대상자수, 명)	연구내용
1	Horii (2007)	코호트	Paraffin-embedded surgical specimens (n=385)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ER+그룹 VS ER- 그룹 ▪ 1) IHC 결과 <ul style="list-style-type: none"> - overall RFS : 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타남(P=0.673) - 5-y RFS : 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타남(P=0.0404) ▪ 2) DCC/ EIA <ul style="list-style-type: none"> - overall RFS : 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타남(P=0.209) - 5-y RFS : 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타남(P=0.627)
2	Ogawa (2004)	코호트	보조적으로 내분비치료를 받은 환자 (n=152)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IHC (Cut off score 3)는 EIA 보다 DFS (disease-free survival)를 더 잘 예측하는 것으로 나타남 <ul style="list-style-type: none"> - IHC ER P=0.0007 and IHC PR P=0.0087 - EIA ER P=0.037 and EIA PR P=0.0258
3	Iwase (2003)	코호트	수술을 받은 유방암 환자 (n=489)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RFS (relapse-free survival) 는 EIA 보다 IHC에서 더 잘 예측하는 것으로 나타남 (IHC P<0.0001, EIA P=0.0009) ▪ ER+ or PR+인 경우 통계적으로 유의하게 내분비 요법에 더 잘 반응하는 것으로 나타남
4	Chebil (2003)	RCT	stage II tumors (n=402)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CYT + IHC + 또는 CYT- IHC+ 환자군에서 CYT - IHC - 보다 통계적으로 유의하게 더 나은 progression-free survival (PFS; median follow-up: almost 6 years)이 나타남 (p<0.001 and p=0.007, 각각) ▪ CYT + IHC-는 중간단계의 PFS로 나타남
5	Ferno (1996)	RCT	stage II tumors (n=98)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IHC는 EIA와 ER 상태 뿐 아니라, 보조적 치료 후 RFS(recurrence-free survival)의 예측과도 관련이 있는 것으로 나타남 ▪ ER+ 환자에서 ER- 환자보다 보조적 치료 후 더 나은 결과를 보이는 것으로 나타남 (DCC P=0.003, IHC P=0.004)

3. 국내외 문헌 현황

3.1. 국외 연구

유방암환자에 대한 에스트로겐 수용체 검사 (EIA)에 대한 문헌의 현황을 살펴보고자 국외 2개 자료원에서 문헌 선택배제를 시행하였다. 문헌선정결과 총 40편의 문헌이 선정되었다<부록 3>.

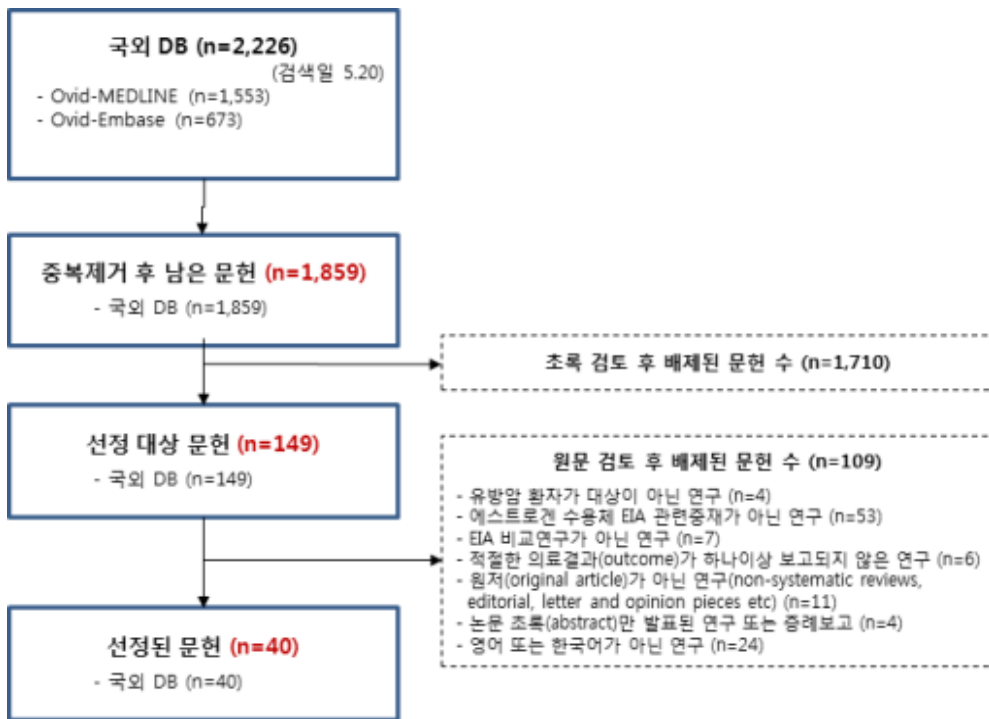


그림 1 문헌선정흐름도

2000년 이전에 출판된 문헌이 34편으로 대부분을 차지하고 있었으며, 2007년 이후부터는 관련 문헌은 보고되지 않는 것으로 확인되었다. 2000년 이후 출판된 문헌을 6편을 검토한 결과 모두 EIA와 IHC를 비교한 연구문헌이었다. 마지막으로 관련문헌이 보고된 연구는 2007년 Nishimura 등이 발표한 연구이었다. Horiguchi (2003)와 Fiets (2002) 가 발표한 연구에서는 효소면역검사와 면역조직화학검사가 차이가 없거나 통계적

으로 유의한 관련성이 있다고 보고하였으나, 2003년부터 출판된 Nishimura (2007), Ogawa (2004), Iwase (2003)에서는 면역조직화학검사가 효소면역검사의 예측이 더 나은 것으로 보고되고 있었다. 각 문헌에서 보고한 자세한 연구결과는 아래와 같다.

표 5 문헌고찰에서 확인된 2000년 이후 출판된 관련 문헌

연번	제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상 (대상자수, 명)	연구내용
1	Nishimura (2007)	코호트	stage II tumors (98 samples)	<ul style="list-style-type: none"> IHC로 평가한 HR 상태 (disease-free survival, 내분비 치료반응 등) 가 EIA 보다 더 나은 것으로 나타남. IHC상 HR 양성이지만 생화학적으로 HR 음성 유방암에는 높은 stromal content의 일부 종양종류와 특정되지 않는 낮은 nuclear grade의 침윤성 관상피내암(infiltrating ductal carcinomas)이 포함된다. IHC를 통해 이런 특정한 종양들을 발견해 내는 것이 가능함
2	Ogawa* (2004)	코호트	보조적으로 내분비치료를 받은 환자 (152명)	<ul style="list-style-type: none"> IHC (Cut off score 3)는 EIA 보다 DFS (disease-free survival)를 더 잘 예측하는 것으로 나타남 - IHC ER P=0.0007 and IHC PR P=0.0087 - EIA ER P=0.037 and EIA PR P=0.0258
3	Iwase* (2003)	코호트	수술을 받은 유방암 환자 (489명)	<ul style="list-style-type: none"> RFS (relapse-free survival) 는 EIA 보다 IHC에서 더 잘 예측하는 것으로 나타남 (IHC P<0.0001, EIA P=0.0009) ER+ or PR+인 경우 통계적으로 유의하게 내분비 요법에 더 잘 반응하는 것으로 나타남
4	Horiguchi (2003)	코호트	invasive breast cancer (125)	<ul style="list-style-type: none"> IHC와 EIA의 ER 결과는 통계적으로 유의하게 연관성이 있는 것으로 나타남(p<0.01)
5	Fiets (2002)	코호트	stage I ~ III breast cancer (242+223)	<ul style="list-style-type: none"> ICA 또는 EIA에 의해 검출된 호르몬 수용체의 예후 예측의 차이는 없는 것으로 나타남 두 방법 모두 자격 및 예후예측에 있어 동등한 것으로 보임
6	Zafrani (2000)	코호트	infiltrating breast cancers (793)	<ul style="list-style-type: none"> IHC는 EIA에 비하여 민감도와 특이도가 높고 경제성도 가지고 있음 - express IHC 81%, EIA 79% - positivity IHC 84%, EIA 45% - IHC의 비용은 EIA의 1/3으로 나타남

*기존 SR 포함 문헌

선택된 40편의 문헌에서 보고한 연구의 결론은 각 비교증재에 따라 <부록 4>에 자세히 제시하였다.

3.2. 국내 연구

국내에서는 조용걸 등(1999년) 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 ER 일치율은 88.9%, PR 일치율은 86.1%로 통계적 의의를 보였고 두 방법간의 에스트로젠 표출은 연령과 병기에서 통계적으로 유의하게 일치하는 것을 확인하였다. 분석된 대상 자수가 적다는 제한점은 가지고 있지만 결과적으로 효소면역검사와 비교하여 통계적으로 유의한 일치율을 보였고, 면역조직화학검사가 적은조직으로 측정이 가능하고 검색방법이 비교적 간편하여 임상에 유용하게 이용될 수 있을 것이라고 결론 내렸다.

4. 학회 의견조사 결과

한국유방암학회, 대한병리학회, 대한종양내과학회 등에 “비급여 항목(유방암 수용체 검사-RIA법(노-281), 에스트로젠 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 에스트로젠 수용체 검사 (EIA)(노-283)는 현재 사용하고 있지 않으며 에스트로젠 수용체 (ER) 면역조직화학염색 (IHC) 검사와 프로게스테론 수용체 (PR) 면역조직화학염색 (IHC) 검사로 대체된 것이라고 하였다.

**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 연구는 유방암환자에 대한 에스트로겐 수용체 검사 (EIA)의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 수행되었다. 이에 따라 소위원회를 구성하였으며, 소위원회에서 해당기술이 과거 일부기관에서 실험적으로 사용되었으나, 그 빈도가 낮고, 이미 1990년대 초반부터 사용이 되지 않는 기술이므로 체계적 문헌고찰을 통한 평가는 불필요하다고 결정되었다.

따라서 본 연구는 유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌현황을 검토하여 근거를 정리하였다.

1.1. 국외 임상진료지침

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

영국 NICE 에서는 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 프로그스테론 수용체 검사시 정확성과 예측인자로서 유용성을 향상시키기 위한 가이드라인 개발하여 사용을 권고하였다.

2012년에 출판된 캐나다 온타리오 가이드라인은 효소면역검사 에 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 프로그스테론 수용체 종양 상태는 면역조직화학검사(IHC) 검사에 의해 판단된다고 명시하고 있었다.

1.2. 선행 의료기술평가보고서 및 체계적 문헌고찰

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

본 체계적 문헌고찰에 선택된 문헌 중 에스트로겐 수용체 검사를 위해 EIA와 IHC를 비교한 문헌 5편이었다. Ferno 등이 1996년 발표한 문헌에서는 환자의 생존 예측에 있어 IHC와 EIA가 관련이 있다고 보고하였으나, 최신 문헌으로 갈수록 IHC가 EIA 보다 환자 관련 결과를 더 잘 예측하는 것으로 보고하고 있었다.

1.3. 문헌현황

유방암환자에서 에스트로겐 수용체 검사 (EIA)에 대한 관련문헌 검토 결과 총 40편의 문헌이 선정되었다. 대부분의 문헌이 2000년 이전에 출판되었으며(n=34편), 2000년대에 출판된 문헌 6편에서도 마지막 문헌은 2007년으로 검색되었다. 2000년 이후 출판된 문헌을 6편을 검토한 결과 모두 EIA와 IHC를 비교한 연구문헌이었다. 최근 문헌일수록 면역조직화학검사가 효소면역검사의 예측이 더 나은 것으로 보고되고 있었다.

1.4. 전문가 및 학회 의견

본 연구의 소위원회 임상전문가들은 효소면역검사를 이용한 에스트로겐 수용체 검사법은 살아있는 유방조직 또는 세포주를 떼어내서 측정하던 방법으로써 검사방법이 어렵고 종양 외에 주위의 정상조직도 같이 포함되어 측정될 수 있고 재현성이 떨어져서 사용하지 않는 검사법으로 과거 실험적으로 사용될 수는 있으나, 최근 더 좋은 검사법들로 인해 사장된 기술에 해당된다고 하였다.

또한 효소면역검사를 이용한 에스트로겐 수용체 검사법은 신선한 동결조직을 사용해야 하며, 종양이 아닌 정상적인 조직도 같이 측정되는 등 단점이 너무 명백하기 때문에 현재 면역조직화학검사가 해당 검사로 대체되었음을 확인하였다.

2. 결론

본 연구는 연구의 시의적절성을 고려하여 유방암환자에 대한 에스트로겐 수용체 검사(EIA)에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌고찰을 통한 근거, 임상전문가 및 학회 의견 등을 정리하였다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법의 하나로 현재 국내에 비급여 등재되어 있는 에스트로겐 수용체 검사(Estrogen Receptor-EIA법; 노 283)에 대하여 문헌검색을 통하여 재평가를 수행한 결과, 에스트로겐 수용체에 대하여 EIA검사법과 다른 검사법을 비교한 문헌은 2007년 이후 최근 10년 동안 존재하지 않는 것으로 나타났다. 또한, 전문가 및 학회 의견 조사 결과 현재 효소면역검사를 이용한 에스트로겐 수용체 검사법은 사용되지 않고 있음을 확인하였다.

유방암환자에 대한 에스트로겐 수용체 검사 (EIA) 소위원회는 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

국외 출판 문헌 및 가이드라인, 전문가 의견 등을 종합적으로 검토한 결과, 유방암에 대한 에스트로겐 수용체 검사는 면역조직화학검사(IHC)가 임상적 유용성이 있고, 현재 표준검사법(current standard of practice)으로 간주된다.

의료기술재평가위원회는 “에스트로겐 수용체 검사 (EIA)” 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 유방암 환자에 대한 에스트로겐 수용체 검사법의 하나인 효소면역검사법(enzyme immunoassay, EIA)의 사용을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고 사유는 다음과 같다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체 검사법의 하나인 효소면역검사(EIA)를 이용한 에스트로겐 수용체 검사법은 현재 사용하고 있지 않으며, 이미 면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)가 표준 검사법으로 사용되고 있는 것으로 판단된다.



참고문헌

- 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
- Chebil G, Bendahl PO, Idvall I, Fernö M. Comparison of Immunohistochemical and Biochemical Assay of Steroid Receptors in Primary Breast Cancer Clinical Associations and Reasons for Discrepancies. *Acta oncologica*. 2003 Nov 1;42(7):719-25.
- Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management NICE guideline [NG101] Published date: July 2018
- Fernö M, Andersson C, Fallenius G, Idvall I. Oestrogen receptor analysis of paraffin sections and cytosol samples of primary breast cancer in relation to outcome after adjuvant tamoxifen treatment. *Acta Oncologica*. 1996 Jan 1;35(1):17-22.
- Fiets WE, Blankenstein MA, Struikmans H, Ruitenbergh HM, Nortier JW. The prognostic value of hormone receptor detection by enzyme immunoassay and immunohistochemistry: a prospective study in patients with early breast cancer. *The International journal of biological markers*. 2002 Jan;17(1):24-32.
- Horiguchi J, Koibuchi Y, Iijima K, Yoshida T, Yoshida M, Takata D, Oyama T, Iino Y, Morishita Y. Immunohistochemical double staining with estrogen receptor and HER2 on primary breast cancer. *International journal of molecular medicine*. 2003 Dec 1;12(6):855-9.
- Horii R, Akiyama F, Ito Y, Iwase T. Assessment of hormone receptor status in breast cancer. *Pathology international*. 2007 Dec;57(12):784-90.
- Iwase H, Zhang Z, Omoto Y, et al. Clinical significance of the expression of estrogen receptors alpha and beta for endocrine therapy of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003; 52(Suppl 1):S34-S38.
- Iwase H, Zhang Z, Omoto Y, Sugiura H, Yamashita H, Toyama T, Iwata H, Kobayashi S. Clinical significance of the expression of estrogen receptors α and β for endocrine therapy of breast cancer. *Cancer chemotherapy and*

- pharmacology. 2003 Jun 1;52(1):34-8.
- 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.
- Nishimura R, Saeki T, Ohsumi S, Tani Y, Takashima S. Immunohistochemical expression of hormone receptors and the histological characteristics of biochemically hormone receptor negative breast cancers. Breast Cancer. 2007 Jan 1;14(1):100-4.
- 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.
- Nofech-Mozes S, Vella ET, Dhesy-Thind S, Hanna WM. Cancer Care Ontario guideline recommendations for hormone receptor testing in breast cancer. Clinical Oncology. 2012 Dec 1;24(10):684-96.
- Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, et al. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. Breast Cancer. 2004;11:267-275.
- Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, Oguma M, Ikeda K, Takashima T, Nakata B, Ishikawa T, Hirakawa K. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. Breast cancer. 2004 Aug 1;11(3):267.
- Rosalyn Sussman Yalow. America.gov. April 27, 2008. Retrieved June 26, 2010.
- Zafrani B, Aubriot MH, Mouret E, De Cremoux P, De Rycke Y, Nicolas A, Boudou E, Vincent-Salomon A, Magdelenat H, Sastre-Garau X. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. Histopathology. 2000 Dec;37(6):536-45.
- 국가암정보센터. 2018. 4. Available from URL :
https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C223/cancer/view.do?cancer_seq=4757&menu_seq=4762
- 조용걸, 배정원, 엄준원, 이은숙, 이재복, 김한겸, 구범환. 유방암조직에서 면역조직화학적 검색과 효소면역 검색에 의한 호르몬 수용체의 비교분석. 1999;2:159-166.

VI

부록

1. 소위원회

에스트로겐 수용체 검사[EIA] 소위원회는 신의료기술평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정한 전문가와 해당 학회에서 추천을 받은 전문가로 구성하였으며, 최종 8인 (외과 3인, 병리과 3인, 혈액종양내과 1인, 근거중심의학 1인)으로 구성되었다.

1.1. 제1차 소위원회

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

※ 1차 소위원회 이후 최종 검토는 서면으로 수행함

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. 20.〉

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. 20.>

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

3. 선택된 문헌

- Aasmundstad TAH, O. A.Johannesen, E.Hoe, A. L.Kvinnsland, S. Oestrogen receptor analysis: correlation between enzyme immunoassay and immunohistochemical methods. *Journal of Clinical Pathology*. 1992;45(2):125-9.
- Alexander AIM, R. J.Lie, T. H.Letchford, D.Bennett, R. C. Evaluation of a new oestrogen receptor assay. *Australian & New Zealand Journal of Surgery*. 1986;56(8):651-5.
- Andersen J. Determination of estrogen receptors in paraffin-embedded tissue. Techniques and the value in breast cancer treatment. *Acta Oncologica*. 1992;31(6):611-27.
- Andersen JB, S. M.Poulsen, H. S. Relationship between radioligand binding assay, immunoenzyme assay and immunohistochemical assay for estrogen receptors in human breast cancer and association with tumor differentiation. *European Journal of Cancer & Clinical Oncology*. 1988;24(3):377-84.
- Bilous AMT, J. P.Toppila, M.Milliken, J. Whither cytosolic estrogen receptor assays? A comparison of commercially available kits for estrogen receptor assay. *Pathology*. 1987;19(3):223-8.
- Blankenstein MA. Comparison of ligand binding assay and enzyme immunoassay of oestrogen receptor in human breast cancer cytosols. Experience of the E.O.R.T.C. Receptor Group. *Breast Cancer Research & Treatment*. 1990;17(2):91-8.
- Bozzetti CN, N.Guazzi, A.Nizzoli, R.Benecchi, M.Cocconi, G. Determination of estrogen receptors in human breast cancer: comparison between enzyme immunoassay and dextran-coated charcoal method. *Tumori*. 1986;72(5):511-4.
- Cavaliere AB, E.Sidoni, A.Bianchi, G.Pietropaoli, N.Ludovini, V.Vitali, R. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer: comparison between enzyme immunoassay and computer-assisted image analysis of immunocytochemical assay. *Cytometry*. 1996;26(3):204-8.
- Delage VD, S.Le Doussal, V.Degorce, F.Bellanger, L.Hacene, K.Seguin, P.Descotes, F.Saez, S.Spyratos, F. Comparison of a new microplate oestrogen receptor (ER) enzyme immunoassay with other ER detection methods. *British Journal of Cancer*. 1997;76(4):519-25.
- Di Fronzo GM, P.Brivio, M.Cappelletti, V.Coradini, D.Granata, G.Ronchi, E. Comparison of immunochemical and radioligand binding assays for estrogen receptors in human breast tumors. *Cancer Research*. 1986;46(8 Suppl):4278s-81s.
- Ferno MB, A.Sellberg, G. Enzyme immuno assay of the estrogen receptor in breast cancer biopsy samples. A comparison with isoelectric focusing. *Acta Radiologica - Oncology*. 1986;25(3):171-5.
- Fiets WE, Blankenstein MA, Struikmans H, Ruitenberg HM, Nortier JWR. The prognostic value of hormone receptor detection by enzyme immunoassay and

- immunohistochemistry: A prospective study in patients with early breast cancer. *International Journal of Biological Markers*. 2002;17(1):24-32.
- Foekens JAP, H.van Putten, W. L.Peters, H. A.Krijnen, H. L.Alexieva-Figusch, J.Klijn, J. G. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors measured by enzyme immunoassays in human breast tumor cytosols. *Cancer Research*. 1989;49(21):5823-8.
- Fujino NS, K.Shigaki, N.Yamashita, J.Kimura, M.Akagi, M. Analysis of estrogen receptors in human breast cancer by assays using monoclonal antibodies and by the dextran-coated charcoal method. *Japanese Journal of Surgery*. 1987;17(5):369-76.
- Gion MD, R.Leon, A. E.Bruscagnin, G.Pelizzola, D.Giovannini, G.Giganti, M.Messeri, G.Quercioli, M.Flamini, E.et al.,. Comparison between single saturating dose ligand binding assay and enzyme immunoassay for low-salt extractable oestrogen and progesterone receptors in breast cancer: a multicentre study. *European Journal of Cancer*. 1991;27(8):996-1002.
- Goussard JL, C.Martin, P. M.Roussel, G. Comparison of monoclonal antibodies and tritiated ligands for estrogen receptor assays in 241 breast cancer cytosols. *Cancer Research*. 1986;46(8 Suppl):4282s-7s.
- Heubner AB, T.Grill, H. J.Pollow, K. Comparison of immunocytochemical estrogen receptor assay, estrogen receptor enzyme immunoassay, and radioligand-labeled estrogen receptor assay in human breast cancer and uterine tissue. *Cancer Research*. 1986;46(8 Suppl):4291s-5s.
- Holmes FAF, H. A.Loewy, J. W.Geitner, A. M.Sutton, R. C.Buzdar, A. U.Hortobagyi, G. N. Measurement of estrogen and progesterone receptors in human breast tumors: enzyme immunoassay versus binding assay. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(6):1025-35.
- Horiguchi JK, Y.Iijima, K.Yoshida, T.Yoshida, M.Takata, D.Oyama, T.Iino, Y.Morishita, Y. Immunohistochemical double staining with estrogen receptor and HER2 on primary breast cancer. *International Journal of Molecular Medicine*. 2003;12(6):855-9.
- Iwase HZ, Z.Omoto, Y.Sugiura, H.Yamashita, H.Toyama, T.Iwata, H.Kobayashi, S. Clinical significance of the expression of estrogen receptors alpha and beta for endocrine therapy of breast cancer. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*. 2003;52 Suppl 1:S34-8.
- Jarque FL, A.Vizcarra, E.Munoz, M.Alberola, V.Garcia-Conde, J. Quantitative monoclonal antibody determination of estrogen and progesterone receptors in human breast cancer: correlation with the radioligand method. *Oncology*. 1994;51(5):435-9.
- Jing XK, K.Murakami, M.Nakamura, Y.Nakamura, M.Yokoi, T.Oura, S.Sakurai, T. Extensive intraductal component (EIC) and estrogen receptor (ER) status in breast cancer. *Pathology International*. 1998;48(6):440-7.
- Johnston SRS-J, G.Smith, I. E.Salter, J.Newby, J.Coppen, M.Ebbs, S. R.Dowsett, M. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor, and pS2 expression in

- tamoxifen-resistant human breast cancer. *Cancer Research*. 1995;55(15):3331-8.
- Jordan VCJ, H. I. Keenan, E. J. Determination of estrogen receptor in breast cancer using monoclonal antibody technology: results of a multicenter study in the United States. *Cancer Research*. 1986;46(8 Suppl):4237s-40s.
- Marsigliante SP, J. R. Barker, S. Gledhill, J. Vinson, G. P. Discrepancies between antibody (EIA) and saturation analysis of oestrogen receptor content in breast tumour samples. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. 1990;37(5):643-8.
- Mink DH, M. von Tongelen, B. Villena-Heinsen, C. Schmidt, W. Demonstration of estrogen and progesterone receptors in breast cancers with monoclonal antibodies. Different results with enzyme-immunoassay and immunohistochemical methods. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 1995;16(2):81-91.
- Mobbs BGJ, I. E. Use of an enzyme immunoassay (EIA) for quantitation of cytosolic and nuclear estrogen receptor, and correlation with progesterone receptor in human breast cancer. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1987;28(6):653-62.
- Molnar LAD, N. Tran, K. McBlain, W. A. Immunoassay for estrogen receptor does not detect inactivated receptor. *Clinical Chemistry*. 1989;35(5):824-8.
- Nishimura RS, T. Ohsumi, S. Tani, Y. Takashima, S. Immunohistochemical expression of hormone receptors and the histological characteristics of biochemically hormone receptor negative breast cancers. *Breast Cancer*. 2007;14(1):100-4.
- Ogawa YM, T. Kato, Y. Oguma, M. Ikeda, K. Takashima, T. Nakata, B. Ishikawa, T. Hirakawa, K. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer*. 2004;11(3):267-75.
- Piffanelli AG, G. Pelizzola, D. De Bortoli, M. Catozzi, L. Giganti, M. Steroid receptor assays: an Italian quality assessment program. *Annali Dell'Istituto Superiore di Sanita*. 1991;27(3):523-9.
- Piffanelli AP, D. Giovannini, G. Catozzi, L. Faggioli, L. Giganti, M. Characterization of laboratory working standard for quality control of immunometric and radiometric estrogen receptor assays. Clinical evaluation on breast cancer biopsies. Italian Committee for Hormone Receptor Assays Standardization. *Tumori*. 1989;75(6):550-6.
- Pousette A, Gustafsson SA, Thornblad AM. Quantitation of estrogen receptor in seventy-five specimens of breast cancer: Comparison between an immunoassay (Abbott ER-EIA monoclonal) and a [³H]estradiol binding assay based on isoelectric focusing in polyacrylamide gel. *Cancer Research*. 1986;46(8 SUPPL.):4308s-9s.
- Raam SV, D. M. Evaluation of an enzyme immunoassay kit for estrogen receptor measurements. *Clinical Chemistry*. 1986;32(8):1496-502.
- Redkar AAK, S. S. Mitra, I. A comparative study of dextran coated charcoal (DCC) and enzyme immunoassay (EIA) methods for oestrogen receptor (ER) estimation in breast cancer. *Indian Journal of Cancer*. 1991;28(1):9-15.

- Romain SLB, C.Martin, P. M.Magdelenat, H. Steroid receptor distribution in 47,892 breast cancers. A collaborative study of 7 European laboratories. The EORTC Receptor Study Group. *European Journal of Cancer*. 1995;31A(3):411-7.
- Szadowska AL, J.Kubiak, R.Graczyk, G. Evaluation of estrogen receptor immunocytochemical assay (ER-ICA) and estrogen receptor enzyme immunoassay (ER-EIA) for the determination of estrogen receptor status in breast carcinoma. A comparative study on frozen sections, cytological smears and tissue homogenates. *Patologia Polska*. 1991;42(1):17-23.
- Thorpe SM. Monoclonal antibody technique for detection of estrogen receptors in human breast cancer: greater sensitivity and more accurate classification of receptor status than the dextran-coated charcoal method. *Cancer Research*. 1987;47(24 Pt 1):6572-5.
- Wittliff JL, Miseljc S, Cummins JA, Pasic R. Does menopausal status influence sex-steroid receptor content and specific-binding capacity? *Journal of Clinical Ligand Assay*. 1996;19(3):203-7.
- Zafrani BA, M. H.Mouret, E.De Cremoux, P.De Rycke, Y.Nicolas, A.Boudou, E.Vincent-Salomon, A.Magdelenat, H.Sastre-Garau, X. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopathology*. 2000;37(6):536-45.

4. 관련문헌에서 보고된 결론

1) EIA vs DCC (n=26)

저자 (연도)	결론
Delage (1997)	At the calculated optimal cut-off values (8 and 14 fmol mg ⁻¹ protein for EIA96 and RLA respectively), EIA96 was more sensitive than RLA (0.94 for EIA96, 0.88 for RLA), but slightly less specific (0.82 for EIA96, 0.94 for RLA).
Romain (1995)	Analysis of the variability over time clearly demonstrated that the ER-EIA values initially increased compared with RLA. A possible source of variations could be the calibration drift in the ER-EIA kit.
Jarque (1994)	Quantitative analysis of the data showed a significant correlation between DCC and EIA for both ER (r = 0.84; p < 0.0001) and PR (r = 0.77; p < 0.0001). The results suggest the usefulness of EIA in substituting DCC, although further clinical studies are required to fully evaluate this new method.
Andersen (1992)	It has been established that immunoenzyme and immunohistochemical assays for estrogen receptor determination in fresh tissue correlate closely with conventional steroid binding assays. This implies that their value in the management of patients with breast cancer is of the same magnitude as that of the steroid binding assays, although the direct clinical evidence is so far very limitedx
Piffanelli (1991)	Since adequate programs of quality assessment are required; in general, it has demonstrated an excellent correlation between radioligand binding assay (DCC) and immunochemical assay (EIA).
Gion (1991)	The values of ER measured by EIA were higher in tumours with low or intermediate receptor content, causing a misclassification of ER status in 9% of cases (ER+: 77.5%, EIA, 68.8% SSD). In the case of ER, EIA values tended to be higher than SSD in all centres. For PR, EIA and SSD were generally more comparable (PR+:66.0% EIA, 72.0% SSD, discordance rate 6%), with EIA showing, however, different trends in different centres. PR concentration was not significantly different in ER SSD-/EIA+ and in ER SSD+/EIA+ cases, suggesting that EIA detects at least in part integer ER. We conclude that although EIA may be a reliable methodological alternative to SSD, the two methods are not interchangeable until effective cut-off levels for clinical decisions are assessed for EIA.
Piffanelli (1991)	Since new technologies are being introduced, adequate programs of quality assessment are required. In general, it has demonstrated an excellent correlation between radioligand binding assay and immunochemical assay.
Redkar (1991)	EIA method appears to be preferable to the DCC method, because it is easy to perform rapid requires less tissue and does not involve the use of radioactive substances.

저자 (연도)	결론
Blankenstein (1990)	It is concluded that the ER-EIA is an excellent alternative to Scatchard plot analysis for the assay of oestrogen receptors. It is recommended, however, that laboratories performing assays on samples obtained from patients who are eligible for entrance in EORTC clinical trials and who wish to use the ETA should validate this assay against the Scatchard plot assay in their own setting.
Holmes (1990)	Our study shows that the EIA can be confidently used in place of the BA. However, a threshold value for a positive EIA should be confirmed clinically in future studies.
Marsigliante (1990)	It appears that, compared with DCC, the EIA method gives much higher values for the 8S isoform, whereas the two methods detect the 4S isoform with similar sensitivity.
Foekens (1989)	The concentrations of ER or PgR detected with the EIA or DCC assay were highly and significantly correlated (Spearman rank correlations: for ER, $R_s = 0.94$; for PgR, $R_s = 0.88$; $P < 0.0001$).
Molnar (1989)	Our finding of a good correlation between the immunoassay and DCC assay is consistent with previous studies.
Piffanelli (1989)	There was an excellent correlation between ER results with ER-EIA and ER-DCC for 268 breast cancer biopsies. Quality assurance for ER assays using DCC techniques and Immunometric methods with monoclonal antibodies (ER-EIA) can be set up with this available material of human origin to satisfy the characteristics of both techniques and the species specificity of monoclonal antibodies.
Andersen (1988)	A significant qualitative and quantitative relationship was found between semiquantified ER content in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue and ER(C(DCC)) ($r = 0.88$), ER(N-(DCC)) ($r = 0.86$), ER(C(EZA)) ($r = 0.60$), ER(N(CZA)) ($r = 0.64$) and PeR ($r = 0.65$). Finally, we found tumor differentiation to be significantly associated with ER content as determined with all assays except for ER(N(EIA)). We recommend the use of the DCC assay for routine analysis of ER until the clinical correlation of EIA results has been established.
Bilous (1987)	The correlation coefficient @ between ER-ECC and ER-EIA results was 0.72, immunocytochemical technology(ER-ICA) could offer an alternative method of determining the steroid receptor concentration in both ovarian and breast tumours, thus obviating the need for costly and time-consuming cytosolic methods, with their inherent difficulties of quality control
Fujino (1987)	The specific staining was observed only in the Both the cytosolic and nuclear ER contents correlated well with those obtained by the dextran-coated charcoal method. These above mentioned results suggest that ER is present mainly in the nucleus of breast cancer cells and that the cytosolic ER obtained by these two assays is the unoccupied one released from the nucleus.
Mobbs (1987)	In a series of 139 carcinoma specimens, we observed a very significant correlation between the cytosolic ER concentration as measured by the EIA and DCC

저자 (연도)	결론
	methods , and also between the log, of the concentration of ER in the cytosolic and nuclear fractions assayed by the ER-EIA method
Thorpe (1987)	The introduction of the monoclonal ER-EIA assay method appears to represent a major advance in the diagnostic tools available for treatment of breast cancer patients. Not only is the assay more easily reproducible than the DCC assay method but, and perhaps most importantly, it more accurately identifies those patients without ER in their tumor tissues.
Alexander (1986)	In the clinically significant range of ER values, around the cut-off point between negative and positive assays, there was no difference in the precision of the two assays (Mann Whitney U-test). The correlation between methods gave a Pearson's Product Moment Correlation Coefficient (r value) of 0.822, significant at the $P < 0.001$ level, indicating a close correlation between the two methods. The new assay method is, therefore, acceptable for clinical use.
Bozzetti (1986)	Our data show that the DCC and EIA are reliable methods for ER analysis in human breast cancer, and there is an excellent correlation between their results. Moreover, EIA allows the detection of additional ER not usually measured by the DCC method. A strong correlation was noted between ER concentrations determined by DCC and EIA ($P < 0.001$). The mean ER-EIA value was significantly higher than the mean ER-DCC value in premenopausal ($P < 0.001$) as well in postmenopausal ($P < 0.001$) patients.
Fronzo (1986)	The correlation between the two assays yielded a straight line with a slope of 0.92 ($r = 0.95$; $P < 0.001$)
Goussard (1986)	Our results show that such a precision and reproducibility, for both intra- and interassay, can be obtained with the DCC method and that this well controlled method can be considered effective as a reference method to be used in comparison with new technologies like ER-EIA .
Heubner (1986)	The immunological method for the determination of estrogen receptor levels, as our study shows, represents an alternative to the radioligand assay.
Jordan (1986)	The ER-EIA appears to produce comparable results to the conventional steroid binding assays for the determination of ER in breast tumor cytosols.
Raam (1986)	In buffer extracts of tissue pellets that were ER-negative by the DCC assay, the EIA method detected high quantities of ER. We recommend checking the ability of the monoclonal antibodies to recognize proteins other than Type I ER in the extra-nuclear and nuclear compartments of target cells before using them for immunohistochemical detection of ER.

2) EIA vs ICC (immunocytochemical assay) (n=3)

저자 (연도)	결론
Cavaliere (1996)	Concordance of results obtained by the two methods was 88.83% for ER($P < 0.0001$). Correlation of results obtained by EIA and ICA to determine ER and PR was good. The data obtained suggest that ICA with automated image analysis is an effective means for evaluating ER and PR content in human breast cancer, especially when, as happens ever more frequently nowadays, the tumor is too small to perform EIA or when retrospective studies are performed.
Szadowska (1991)	The overall concordance between ER-ICA(immunocytochemical assay) and EQ-EIA was 89.5%, despite the semiquantitative nature of the immunocytochemical evaluations. There was a significant correlation between these twomethods in linear regression analysis,
Bilous (1987)	The correlation coefficient R between ER-ECC and ER-EIA results was 0.72, immunocytochemical technology(ER-ICA) could offer an alternative method of determining the steroid receptor concentration in both ovarian and breast tumours, thus obviating the need for costly and time-consuming sytosolic methods, with their inherent difficulties of quality control.

3) EIA vs IHC (immunohistochemical assay) (n=12)

저자 (연도)	결론
Nishimura (2007)	The IHC-assessed HR status may reflect tumor cell behavior, such as overall and disease-free survival and endocrine response, better than HR status as assessed by the enzyme immunoassay method. Immunohistochemically HR-positive but biochemically HR-negative breast cancers include infiltrating ductal carcinomas of no special type with low nuclear grade and some tumor types with high stromal content. We can assess the true HR status by IHC especially these tumors.
Ogawa (2004)	IHC (ER $P=0.0007$ and PR $P=0.0087$) at cutoff score of 3 was more predictive of disease-free survival rate than EIA (ER $P=0.037$ and PR $P=0.0258$); DFS following endocrine therapy was most significant using cutoff of proportion score 3 (=10% positive stain) for both ER1D5 and PR (MAB429); multivariate analysis, adjusting for tumor size and lymph node status, shows ER and PR (cutoff PS 3) are independent
Horiguchi (2003)	Of the 125 patients evaluated, 83 (66.4%) were immunohistochemically positive for ER. ER by immunohistochemistry (IHC) (ER-IHC) was significantly ($p < 0.01$) correlated with ER by EIA (ER-EIA). In this study, we conducted immunohistochemical double staining with ER and HER2, and demonstrated that low ER levels might be one factor in the relative resistance of HER2-positive and ER-positive tumors to hormonal therapy.

저자 (연도)	결론
Iwase (2003)	IHC (P<0.0001) better at predicting relapse-free survival than EIA (P=0.0009), tumors ER+ or PR+ were significantly related
Fiets (2002)	There were no differences in prognostic value according to the time point of analysis or cutoff value chosen, nor were there any differences in the prognostic value of hormone receptors detected by ICA or EIA. Both methods appear to be equivalent in terms of qualification and prognostic value.
Zafrani (2000)	IHC is more sensitive, specific and economical than EIA. It should constitute the new standard technique provided that <u>good quality assurance procedures</u> are respected.
Jing (1998)	Agreement of ER-positive and -negative results with both methods in 83 cases was 74.70% (P.c 0.0001), although discrepancies were found in a relatively large number of cases: 14 cases of ER-EIA (+)/ER-IHC (-) and seven cases of ER-EIA (-)/ER-IHC (+) status
Johnston (1995)	In the 33 tamoxifen-treated primary breast cancers, the concordance rate was 96% : only 1 tumor was EIA+ and IHA-, and the IHA score was borderline negative (H-score 16). A strong positive correlation (r = 0.934) was shown between the IHA H-score for ER and the EIA value in fmol/mg protein
Mink (1995)	It can be concluded that immunohistochemical receptor analysis superior to methods using tumor-homogenates. The prognostic and predictive superiority of the immunohistochemical method is in accordance with published data. However for immunohistochemical staining high internal and external quality standards must be applied as for similar laboratory procedures.
Aasmundstad (1992)	The histochemical score agreed with the enzyme immunoassay in 51 of 57 cases (89%) (table). The correlation coefficient relating HSCORE to EIA values was 0-76 (p < 0-001), using the EIA ER value as the reference value, this resulted in an overall sensitivity of 88% and an overall specificity of 93%.
Andersen (1992)	It has been established that immunoenzyme and immunohistochemical assays for estrogen receptor determination in fresh tissue correlate closely with conventional steroid binding assays. This implies that their value in the management of patients with breast cancer is of the same magnitude as that of the steroid binding assays, although the direct clinical evidence is so far very limited
Andersen (1988)	A significant qualitative and quantitative relationship was found between semiquantified ER content in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue and ER(C(DCC)) (r = 0.88), ER(N-(DCC)) (r = 0.86), ER(C(EZA)) (r = 0.60), ER(N(CZA)) (r = 0.64) and PeR (r = 0.65). Finally, we found tumor differentiation to be significantly associated with ER content as determined with all assays except for ER(N(EIA)). We recommend the use of the DCC assay for routine analysis of ER until the clinical correlation of EIA results has been established.



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 : 978-89-6834-626-2



의료기술재평가보고서 2019