



의료기술재평가보고서 2019

프로게스테론 수용체검사 [EIA]의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

프로게스테론 수용체검사 [EIA]의 안전성 및 유효성 평가

프로게스테론 수용체검사 [EIA]의 안전성 및 유효성 평가

2019. 12.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-5)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

연 구 진

담당연구원

윤지은 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

부담당연구원

김유림 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 연구원

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	6
II. 평가방법	7
1. 국내외 임상진료지침 및 의료기술평가 검색	7
2. 유효성 평가문헌 검색	8
3. 학회 의견 조사	9
III. 평가결과	11
1. 국외 임상진료지침	11
2. 선행 의료기술평가 및 체계적 문헌고찰 연구	13
3. 검사법간 비교문헌 결과	15
4. 관련학회 의견 조사	22
IV. 요약 및 결론	23
1. 평가결과 요약	23
2. 결론	24
V. 참고문헌	27
VI. 부록	31
1. 소위원회	31
2. 문헌검색 전략	32
3. 선택된 문헌 목록	33

표 차례

표 1. 해당기술의 기본 정보 및 설명	6
표 2. 국내외 임상진료지침 검색 사이트	8
표 3. 국외 전자 데이터베이스	9
표 4. 프로게스테론 수용체검사 관련 선행문헌	14
표 5. 선정문헌의 특성	16
표 6. 프로게스테론 수용체검사법 비교 (EIA vs. DCC) 연구결과	17
표 7. 프로게스테론 수용체검사법 비교 (EIA vs. IHC) 연구결과	19
표 8. 프로게스테론 수용체검사법 비교 (EIA vs. 기타) 연구결과	20

그림 차례

그림 1. 문헌선정 흐름도	15
----------------------	----

요약문

□ 평가배경

한국보건의료연구원은 예비급여 도입 항목의 의사결정 예정 건 중 건강보험심사평가원의 평가의뢰를 받은 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다. 본 연구에서는 유방암 호르몬 수용체검사법들 중 정밀면역검사(Immunoassay)의 하나인 “프로게스테론 수용체검사(enzyme immunoassay, EIA)”에 대한 안전성 및 유효성 재평가를 수행하고자 한다.

□ 위원회 운영

총 8인으로 구성된 소위원회는 2019년 5월 7일부터 약 3개월간 총 1회의 소위원회 회의와 보고서 검독을 진행하였다.

2019년 제2차 의료기술재평가위원회(2019.10.11.)에서는 프로게스테론 수용체검사(효소면역검사, EIA)의 평가결과를 최종 심의하였고, 제4차 의료기술재평가위원회(2019.12.13.)에서 동기술에 대한 권고등급을 확정하였다.

□ 평가방법

본 연구의 소위원회는 해당기술이 검사방법의 번거로움, 방사성 물질 사용에 의한 위험성 등으로 인하여 이미 20여 년 전부터 다른 검사법으로 대체되어 현재 사용이 되고 있지 않은 기술이므로 해당 검사법의 안전성 및 유효성을 현존기술과 비교하는 체계적 문헌고찰은 불필요하다는 견해를 제시하였다. 따라서 본 보고서에서는 유방암 환자에서 프로게스테론 수용체검사법 관련 문헌들의 현황을 광범위하게 조사하고, 현재 유방암 수용체검사 관련 가이드라인에 수록된 내용들을 검토하여 프로게스테론 수용체검사(EIA)과 관련된 내용을 정리하였다. 또한 국내 프로게스테론 수용체검사(EIA)의 실제 사용현황을 파악하기 위해 학회 및 전문가 의견 조사를 실시하였다.

□ 평가결과

국외 임상진료지침

국외 임상진료지침 검토 결과 대부분의 지침에서 표준검사법으로 효소면역검사가 아닌 면역조직화학검사를 통한 프로게스테론 수용체검사에 대하여 기술하고 있는 것을 확인하였다. 대부분의 임상진료지침에서 효소면역검사(EIA)에 대한 기술은 찾을 수 없었다. 한

편의 문헌(캐나다 온타리오, 2012)에서 면역조직화학검사(IHC)가 효소면역검사 등 모든 검사법을 대신해서 사용하여야 한다고 권고하였다.

선행 의료기술평가 보고서 및 체계적 문헌고찰

선행 의료기술평가 보고서는 확인할 수 없었으나, 면역조직화학검사에 대한 체계적 문헌고찰 연구 한 편에서 효소면역검사와 일부 비교한 결과를 확인할 수 있었다. 연구결과 IHC 검사법을 사용한 프로게스테론 검사가 내분비 치료에 대한 환자 반응을 일관되게 예측하고, 무병 생존율 등을 잘 예측한다고 보고하였다.

EIA 및 다른 검사법과의 비교문헌 현황

유방암 환자에서 프로게스테론 수용체검사(EIA)에 대한 문헌의 현황을 살펴보고자 국외 2개 자료원에서 총 1,859개 문헌을 검토한 결과, 유방암 환자에 대하여 EIA법을 이용한 유방암 수용체검사법과 관련된 문헌은 68편이 검색되었으나, 이 중 프로게스테론 수용체검사(EIA)와 다른 검사법을 비교한 연구결과를 제시한 문헌은 19편이었다. 해당 문헌은 대부분 2000년 이전에 출판된 문헌이었고, 2000년 이후에 출판된 문헌은 4편으로 2007년 이후에는 관련 문헌이 없었다.

1990년대 출판된 논문들에서 EIA와 DCC 방법으로 측정된 프로게스테론 수용체 값을 분석한 결과 상관관계 및 일치도는 비교적 높은 것으로 보고되었으나, 2000년대 이후 다른 검사방법들이 개발되면서 최근에는 유방암에서 에스트로겐 수용체(ER)와 프로게스테론 수용체(PR) 상태를 결정하기 위해 면역조직화학검사법(IHC)이 통상적으로 사용되고 있으며, EIA에 비해 IHC 검사법이 우수하다고 일관성 있게 보고하였다.

전문가 및 학회 의견

본 평가의 소위원회 임상전문가들은 효소면역검사를 이용한 프로게스테론 수용체검사법은 검사방법이 어렵고 tumor 이외 주위의 정상조직도 같이 포함되어 측정될 수 있으며 재현성도 떨어지는 검사법으로써 실험적으로 사용될 수는 있으나 현재는 사용하지 않는 기술이라고 하였다. 최근에는 유방암 환자에서 에스트로겐 및 프로게스테론을 측정하기 위한 표준검사방법으로 면역조직화학검사법이 사용된다고 하였다.

관련학회에 유방암 호르몬 수용체검사법의 사용실태에 대한 문의 결과, 대한병리학회에서는 EIA법에 대하여 “현재 사용하고 있지 않으며 해당검사는 면역조직화학염색(IHC) 검사로 대체”된 것임을 확인해 주었다.

□ 결론

본 연구는 연구의 시의적절성을 고려하여 유방암 환자에서 프로게스테론 수용체검사(EIA)에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌고찰을 통해 문헌적 근거, 임상전문가 및 학회 의견 등을 정리하였다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체검사법의 하나로 현재 국내에 비급여 등재되어 있는 프로게스테론 수용체검사(Progesterone Receptor-EIA법; 노 284)에 대하여 문헌검색을 통해 재평가를 수행한 결과, 프로게스테론 수용체검사(EIA)법과 다른 검사법을 비교한 문헌은 2007년 이후 최근 10년 동안 존재하지 않는 것으로 나타났다. 또한, 전문가 및 학회 의견 조사 결과 현재 효소면역검사를 이용한 프로게스테론 수용체검사법은 사용되지 않고 있음을 확인하였다.

소위원회에서는 국내외 출판 문헌 및 가이드라인, 관련학회 의견 등을 종합적으로 검토한 결과, 유방암에 대한 프로게스테론 수용체검사 방법 중 면역조직화학검사(IHC)가 임상적 유용성이 있고, 현재의 표준검사법(current standard of practice)인 것으로 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 유방암 환자에 대한 프로게스테론 수용체검사법의 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 “프로게스테론 수용체검사 [EIA]”의 안전성 및 유효성 평가를 수행하고자 한다. 해당 의료기술은 과거 건강보험심사평가원 학(협)회 의견 수렴 절차에 따라 한국유방암학회에서 사용하지 않는 기술로 삭제가 가능한 항목으로 제안된 바 있다.

1.1. 평가대상 의료기술

가. 프로게스테론 수용체검사 [EIA]

프로게스테론 수용체검사 [EIA]는 유방암의 치료지침으로 내분비요법의 유효성 예측(유방암은 호르몬 의존성 종양의 하나로 그 증식에는 estrogen, progesteron이 관여함)에 중요한 검사로 폐경전후 유방조직에 개체마다 분포빈도가 달리 나타나는 프로게스테론 수용체는 유방암 예후인자의 하나로 널리 이용되고 있다. 프로게스테론 수용체(progesterone receptor는 에스트로젠 표적세포의 최종 산물로 에스트로젠 수용체(estrogen receptor)의 기능을 간접적으로 평가할 수 있으며 이로써 에스트로젠 의존성 종양 일부의 내분비요법 유효에 에스트로젠 수용체의 기능 이상을 찾아낼 수 있고, 유방암 등의 내분비요법 적응 결정에 유용하다. 또한 에스트로젠 수용체 보다도 감수성이 높아 에스트로젠 수용체 측정과의 병용으로 진단 효과의 향상이 기대된다.

효소면역측정법(enzyme immunoassay, EIA)은 항체에 특정 효소를 결합시켜 표지하고, 항체와 면역반응을 하는 항원을 정량하는 방법이다. 프로게스테론 수용체검사(EIA)는 유방암 조직을 homogenate후에 원심분리한 상청(cytosol)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 편으로 알려져 있다.

나. 프로게스테론 수용체검사 관련 선행 연구

1) 선행 의료기술평가 연구

프로게스테론 수용체검사 [EIA]와 관련한 선행 의료기술평가 연구는 확인할 수 없었다.

2) 체계적 문헌고찰 연구

Nofech-Mozes 등(2012)은 유방암 환자에서 호르몬 수용체검사에 대한 체계적 문헌고찰을 실시하였다. 대상은 원발성, 전이성, 침윤성 유방암을 보고한 여성 환자로, 면역조직화학적 검색과 다른 분석법(DCC, EIA, ELISA, flow cytometry) 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 IHC 검사법을 사용한 에스트로젠, 프로게스테론이 내분비 치료에 대한 환자 반응을 일관되게 예측하였으며, 전체 생존율 등에 대한 예측 자료를 더 적절하게 제공하는 것을 확인하였다. 본 연구에서 EIA와 IHC를 비교한 문헌은 총 5편이었으며, 이 중 프로게스테론 수용체검사(PR)에 해당하는 문헌은 3편이었다(표4).

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 유방암

1) 유방암 개요

세계보건기구(WHO) 통계에 따르면 세계 여성암 발생률 1위는 유방암이며, 국내에서도 유방암은 2016년 기준 첫 번째로 많이 발생하는 대표적인 여성암이다. 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 건수 (prevalent cases)는 여성에서 197,263명, 남녀를 합쳐서 198,006건이었다. 여성에서 유방암의 연령표준화 발생률은 10만 인년당 54.9이었고, 다른 주요 암이 매년 3%씩 감소하고 있는 반면에 유방암은 1999년 이후 꾸준히 증가세를 보이고 있다.

2) 유방암의 치료

유방암 치료에는 수술과 약물요법, 방사선치료가 있으며, 아주 초기의 유방암을 제외하고는 수술 후에 항호르몬요법 또는 항암화학요법, 혹은 두 가지 모두를 시행하게 된다. 이는 환자의 연령, 폐경 여부, 종양 크기, 겨드랑이 림프절로의 전이 정도, 환자의 건강 상태 등을 고려하여 정하게 된다.

3) 유방암의 호르몬 수용체

유방암은 크게 보아 호르몬 수용체가 양성인 것과 음성인 것, 두 종류로 나눌 수 있는데, 양성인 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).

유방암은 자궁내막, 난소, 신장, 뇌 등에서 발병한 암종과 함께 호르몬에 의존성을 갖는 종양으로서, 암세포에 호르몬 수용체가 존재한다고 알려져 있다. 유방암에 있어서 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체는 세포핵에 위치하며, 수용체의 존재 여부는 내분비적

치료 측면에서 중요하다. 프로게스테론은 에스트로겐과 함께 세포의 증식을 조절하는데 관여하며, 유방암에서 프로게스테론 수용체에 대한 발현양상을 검색하여 호르몬치료에 대한 반응정도나 예후를 예측하는 보고들이 있다. 유방암 치료에 있어서 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체가 동시에 존재하는 경우에 에스트로겐 수용체만 존재하는 경우에 비하여 호르몬요법에 대한 반응도가 훨씬 높다고 알려져 있다(Saez 등 1993, Reiner 등 1990).

나. 유방암 호르몬 수용체검사법

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 생화학적검사법(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.

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 표시하는 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, 세침흡인검출물, 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

가. 국내 급여현황

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

표 1. 해당기술의 기본 정보 및 설명

구분	내용
행위명	프로게스테론 수용체검사 (EIA) Progesterone receptor protein
분류번호	노284
수가코드	CZ284
급여여부	비급여(적용일자 2001-05-01)
관련근거	보건복지부고시제2001-18호(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 프로게스테론 수용체는 유방암예후인자의 하나로 널리 이용됨. Progesterone receptor는 estrogen 표적세포의 최종 산물로 estrogen receptor의 기능을 간접적으로 평가할 수 있으며 이로써 estrogen 의존성 종양 일부의 내분비요법 유효에 estrogen receptor의 기능이상을 찾아낼 수 있고, 유방암 등의 내분비요법 적응 결정에 유용함. 또한 estrogen receptor보다도 감수성이 높아 estrogen receptor 측정과의 병용으로 진단 효과의 향상이 기대됨. 유방암조직은 homogenate후에 원심분리한 상청(cytolsol)을 EIA에서 측정함

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

나. 국외 급여현황

국외 급여현황은 확인되지 않았다.

II

평가방법

본 연구에서는 유방암 환자에서 프로그스테론 수용체검사(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 총 7인의 「유방암 환자에 대한 수용체검사 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)」를 구성하였다.

소위원회는 신의료기술평가위원회 분야별 전문평가위원회 Pool을 활용한 무작위방식 및 학회 추천을 통해 구성하였다.

이에 따라 1차 소위원회(2019년 5월 8일)에서는 유방암 환자에서 프로그스테론 수용체검사 행위 평가방법을 논의하였다. 1차 소위원회 결과 프로그스테론 수용체검사(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 유방암 환자에서 프로그스테론 수용체검사(효소면역검사, EIA)의 평가방법은 해당 검사에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌을 광범위하게 검색하여 근거를 정리하고 임상전문가 및 학회 의견 등을 조사하여 보고서를 작성하는 것으로 논의되었다.

1. 국내외 임상진료지침 및 의료기술평가 검색

국내의 유방암 환자에서 프로그스테론 수용체검사(효소면역검사, EIA)에 대하여 국외 가이드라인, 의료기술평가보고서, 체계적 문헌고찰에 대한 광범위한 검색을 실시하였다.

프로그스테론 수용체검사(EIA) 관련 국내외 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 관련 임상진료지침을 찾고자 “유방암”, “호르몬 수용체”, “효소면역검사”의 검색어를 사용하여 검색하였으며, 국외 임상진료지침을 파악하기 위하여 미국, 영국, 캐나다, 호주 등 국외 임상지침 사이트에서 “immunoassay”, “enzyme immunoassay”, “EIA”, “progesterone receptor” 등의 검색어를 사용하여 검색하였다.

2. 유효성 평가 문헌 검색

본 연구에서는 유방암 환자에 대한 프로게스테론 수용체검사(효소면역검사, EIA)의 최근 발표된 문헌적 현황을 살펴보고자 하였다.

연구대상자는 유방암 환자였으며 중재법은 효소면역검사를 이용한 프로게스테론 수용체 검사였다. 비교검사는 dextran-coated charcoal DCC) assay, immunohistochemistry IHC) 등 제한하지 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, 프로게스테론 수용체의 검사법간 비교 문헌에 대한 결론을 정성적으로 정리하였다.

3. 학회 의견 조사

제 1차 소위원회에서 유방암 환자에서 프로게스테론 수용체검사(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 정의하였고 해당 학회에 사용현황에 대한 회신을 요청하였다.

III

평가결과

1. 국외 임상진료지침

국외 임상진료지침 검토 결과 대부분의 지침에서 효소면역검사가 아닌 면역조직화학검사를 통한 수용체검사에 대하여 기술하고 있는 것을 확인하였다. 2012년에 출판된 캐나다 온타리오 가이드라인 한 편에서는 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. NICE guideline(2018)

2018년 NICE guideline에서는 조기 및 국소진행 유방암에 대한 권고안을 발표하였으며, 유방암 수용체검사와 관련하여 다음과 같이 권고하고 있다.

- 초기 조직병리학적 진단시 모든 침윤성 유방암의 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR) 및 human epidermal growth receptor 2 (HER2) 상태를 동시에 평가하여야 하며, 표준화되고 품질이 보증된 면역화학염색법(immunohistochemistry, IHC)을 사용하여 프로스테론 수용체 상태를 평가하고, 그 결과를 정량적으로 보고하여야 한다[2018].

1.2. NCCN 종양 임상진료지침(2015)

미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 임상진료지침에서는 관상피내암(ductal carcinoma in situ, DCIS)의 모든 검체에서 에스트로겐 수용체(ER) 검사를 하는 것이 필요하다고 하였으며, 일반적으로 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 종양 상태는 면역조직화학검사(IHC) 검사에 의해 판단된다고 명시하

였다. 다만 해당 검사법의 신뢰도에 대하여 다양한 보고들이 제기되고 있으며, 이에 따라 NCCN Task Force, 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 및 미국병리학회(College of American Pathologists, CAP) 회원들로 구성된 전문위원단에서 자세한 권고문을 발표한 것에 대하여 언급하였다.

1.3. 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 면역효소분석법 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, 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 량의 조직을 필요로 하는 이점을 가지고 있는 것을 확인하였다.

1.4. ASCO/ CAP (2010)

미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 및 미국 병리학회(College of American Pathologists, CAP)에서는 **유방암에서 면역조직화학검사(IHC) 통한 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 검사시 정확성과 예측인자로써 유용성을 향상시키기 위한 가이드라인을 개발**하였다. 위원회에서는 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 상태가 모든 침윤성 유방암 및 유방암 재발을 예측하는데 주요하다고 하였으며, 정확하고 재현 가능한 알고리즘을 함께 제안하였다.

1.5. NCCN Task Force Report(2009)

NCCN 위원회에서는 면역조직화학검사를 통한 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체검사시 유방암 중앙 조직에서 이들 바이오 마커의 발현을 정확하게 평가할 수 있는지를 확

인하고자 하였다. 위원회는 병리학, 의학 종양학, 방사선 종양학, 외과 종양학 및 생물 통계학 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(ductal carcinoma in situ, DCIS)의 모든 조직의 에스트로겐 상태는 면역조직화학검사에 의해 평가되어야한다고 결론지었다.** 프로게스테론의 면역조직화학검사는 에스트로겐만큼 임상적으로 중요하지는 않지만 유용한 정보를 제공 할 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.

2. 선행 의료기술평가 및 체계적 문헌고찰 연구

2.1. 선행 의료기술평가 연구

선행 의료기술평가연구는 확인할 수 없었다.

2.2. 체계적 문헌고찰 연구

Nofech-Mozes 등(2012)은 유방암 환자에서 호르몬 수용체검사에 대한 체계적 문헌고찰을 실시하였다. 대상은 원발성, 전이성, 침윤성 유방암을 보고한 여성환자로, 면역조직화학적 검사법과 다른분석법(DCC, EIA, ELISA, flow cytometry) 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 IHC 검사법을 사용한 에스트로겐, 프로게스테론이 내분비 치료에 대한 환자 반응을 일관되게 예측하였으며, 전체 생존율 등에 대한 예측 자료를 더 적절하게 제공하는 것을 확인하였다. 본 연구에서 EIA와 IHC를 비교한 문헌은 총 5편이었으며, 이 중 프로게스테론 수용체검사(PR)에 해당하는 문헌은 3편으로 구체적인 내용은 아래와 같다.

표 4. 프로게스테론 수용체검사 관련 선행문헌

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상(n)	Original assay (Cutoff)	주요 결과
Chebil (2003)	RCT	유방암 2기 환자 - ER 402명, - PR 394명	EIA (positive if Z25 fmol/mg)	PR의 경우, progression-free survival(PFS)와의 연관성이 약하고, PR _{cyt} ⁺ /PR _{IHC} ⁻ 그룹이 PR _{cyt} ⁻ /PR _{IHC} ⁻ 그룹보다 우수한 PFS를 보였음
Iwase (2003)	코호트	유방암 수술 환자 789명	EIA PR positive if >10 fmol/mg	IHC 는 EIA에 비해 relapse-free survival 예측을 잘 하였음
Ogawa (2004)	코호트	내분비 치료 받은 유방암 환자 152명	EIA PR cutpoint 10 fmol/mg	IHC 는 EIA보다 cutoff 3점에서 disease-free survival을 더 잘 예측하였음

EIA, enzyme immunoassay; IHC, immunohistochemistry; PR, progesterone receptor; RCT, randomized controlled trial;

3. 검사법간 비교문헌 결과

3.1. 국외 연구

가. 문헌선정 흐름도

유방암 환자에 대한 프로게스테론 수용체검사(EIA)에 대한 문헌의 현황을 살펴보고자 국외 2개 자료원에서 문헌 선택배제를 시행하였다. 문헌선정결과 총 52편의 문헌이 선정되었다. 선택된 52편의 문헌 중 4편은 리뷰 문헌이었으며, EIA와 비교검사를 비교한 문헌은 총 48편 이었다. 이 중, 프로게스테론 수용체에 대한 EIA와 비교검사법 간의 상관성, 일치도, 환자결과(무병 생존율 등) 등에 대한 유효성 결과를 비교하여 보고한 문헌은 19 편이었다.

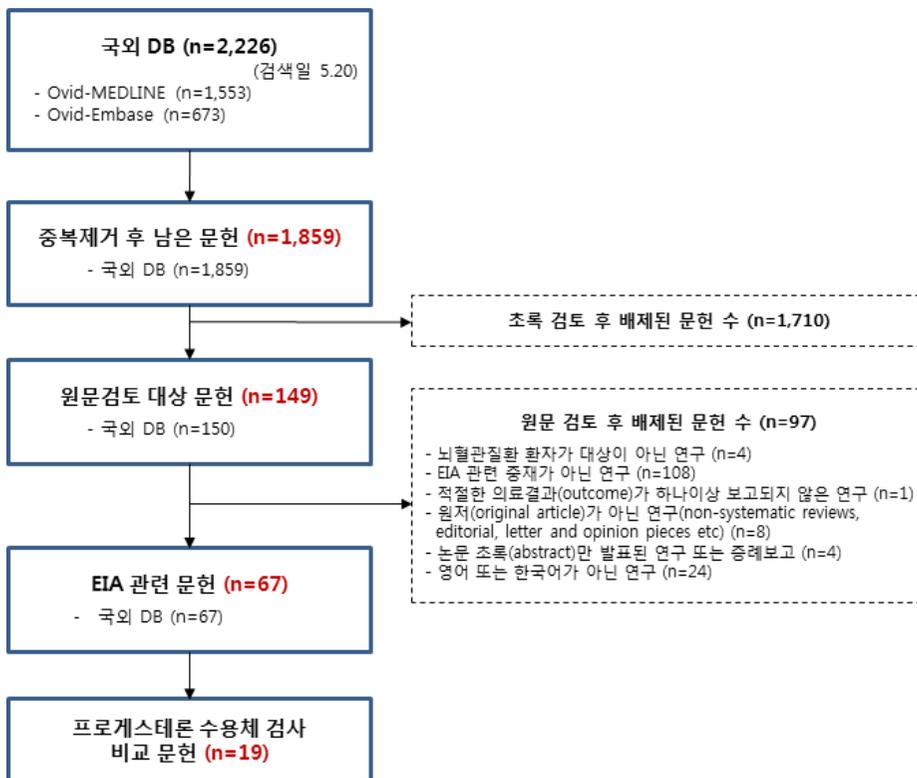


그림 1. 문헌선정 흐름도

나. 선정문헌의 특성

유방암 수용체 검사법간 비교문헌 48편 중, 1999년 이전에 출판된 문헌이 46편으로 대부분을 차지하고 있었으며, 2007년 이후부터는 관련 문헌은 보고되지 않는 것으로 확인되었다.

프로게스테론 수용체에 대해 EIA와 비교검사법간의 유효성 결과를 보고한 19편의 문헌은 다음과 같다. 검사방법간 비교결과를 제시한 19편의 문헌 중 대부분의 문헌(15편, 78.9%)은 2000년 이전 문헌이었고, 2000년 이후에 출판된 문헌은 4편에 불과하였다. 연구수행 국가별로 살펴보면, 이탈리아 4편, 네덜란드와 미국, 일본이 각각 3편, 프랑스 문헌이 2편 등 다양한 국가에서 보고하였다. 비교검사법별로 구분하여 보면, DCC와 비교한 문헌이 7편으로 가장 많았고 이들 연구는 모두 2000년 이전의 문헌들이었다. 그 다음으로는 IHC와 비교한 문헌이 4편으로 많았으며, 그 외 binding assay (LBA, ligand binding assay; RLA, Radioligand binding assay; SBA, DuPont's steroid-binding assay)와 비교한 문헌들이었다.

표 5. 선정문헌의 특성

1저자	연도	연구 국가	연구대상	비교검사
Nishimura	2007	일본	원발성 유방암 345명 (생화학적으로 HR-negative)	EIA/IHC
Ogawa	2004	일본	249명 유방암 환자	EIA/IHC
Fiets	2002	네덜란드	조기 유방암 환자 207명	EIA/ICA
Zafrani	2000	프랑스	침윤성 유방암 793명	EIA/IHC
Cavaliere	1996	이탈리아	197개 유방암	EIA/ICA
Cerra	1996	이탈리아	유방 절제술을 받은 유방암 환자 86명	EIA/DCC
Wittliff	1996	미국	폐경전 여성 252명, 폐경후 여성 219명	EIA/LBA
Mink	1995	독일	120개 유방암 생검	EIA/IHC
Romain	1995	프랑스	ER-RLA=27226; ER-EIA=24547; PR-RLA=25464; PR-EIA=22428	EIA/RLA
Jarque	1994	스페인	ER 82 샘플, PR 75 샘플	EIA/DCC
Gion	1991	이탈리아	원발성 유방암 696명	EIA/LBA
Piffanelli	1991	이탈리아	유방암 294명	EIA/DCC
Holmes	1990	미국	유방 종양 98 샘플(ER 91, PR 93)	EIA/BA
Marsigliante	1990	영국	58 primary breast tumour homogenates	EIA/DCC

1저자	연도	연구 국가	연구대상	비교검사
Foekens	1989	네덜란드	205 primary breast cancer biopsies	EIA/DCC
Foekens	1988	네덜란드	1년간 냉동된 유방암 표본 100개	EIA/RBA
Noguchi	1988	일본	Cytosols from 70 breast cancers	EIA/DCC
Wu	1988	미국	59개의 시토졸(cytosol)	EIA/SBA
Ferno	1989	스웨덴	97 breast cancer biopsy samples	EIA/DCC

다. 연구결과

프로게스테론 수용체에 대해 EIA와 비교검사법간의 유효성 결과를 보고한 19편의 문헌에서 보고한 결과들을 비교검사법별로 구분하여 간단하게 제시하였다. 연구결과는 1990년대에 가장 많이 사용되었던 DCC 방법과 최근 표준검사법으로 소개되고 있는 IHC, 그 외 기타 검사법들로 구분하여 제시하였다.

1) EIA vs. DCC

프로게스테론 수용체에 대해 DCC 검사법과 비교한 EIA 문헌은 총 7편이었으며, 이들 문헌은 모두 1980년대와 1990년대에 출판된 문헌으로써 대부분 검사법간의 상관관계 및 일치도에 대해 보고하고 있었다. 7편 문헌의 연구결과는 모두 PR-EIA와 PR-DCC 검사법간에 상관관계가 높고, 비교적 잘 일치하는 것으로 보고하였다. 각 문헌에서 보고한 연구결과는 아래와 같다.

표 6. 프로게스테론 수용체검사법 비교 (EIA vs. DCC) 연구결과

1저자	연도	연구 국가	연구대상	비교검사	연구결과
Cerra	1996	이탈리아	유방 절제술을 받은 유방암 환자 86명	EIA/DCC	DCC와 EIA에 의해 측정된 ER은 좋은 상관관계($r=0.926$, $p<0.0001$)를 나타내었지만, PR-EIA 값은 DCC에 의해 측정된 것보다 낮았음(162.1 ± 331.9 vs 168.2 ± 238.5 fmol/mg protein)
Jarque	1994	스페인	ER 82 샘플, PR 75 샘플	EIA/DCC	EIA가 ER과 PR를 측정하는 일상적인 방법(DCC)을 대체 할수 있는지 가능성을 평가하기 위해 연구하였음. ER ($r=0.84$, $p<0.0001$)과 PR ($r=0.77$, $p<0.0001$) 모두에서 DCC와 EIA간에 통계적으로 유의한 상관관계가 있었음

1저자	연도	연구 국가	연구대상	비교검사	연구결과
Piffanelli	1991	이탈리아	유방암 294명	EIA/DCC	PR에 대한 DCC와 EIA 간에 우수한 상관관계가 있었음($r=0.786$, $p<0.0001$)
Marsigliante	1990	영국	58 primary breast tumour homogenates	EIA/DCC	EIA와 DCC 두 가지 방법은 비교적 좋은 상관관계($r=0.8$)를 보였으며, ER + ve / PR + ve 하위그룹에서도 비슷한 값을 얻었음 ($n=34$, $r=0.86$, slope=3.0). 특히, ER + ve / PR - ve 하위 그룹 ($n=10$, $r=0.98$, slope=1.24)에서 훨씬 더 잘 일치하였음
Ferno	1989	스웨덴	97 breast cancer biopsy samples	EIA/DCC	EIA와 DCC는 상관관계가 높았음 ($r_s=0.88$; $p<0.001$). 10 fmol/ml 값을 기준으로 했을 때, 두 방법간 일치율은 84%(81/97)이었음
Foekens	1989	네덜란드	205 primary breast cancer biopsies	EIA/DCC	동일한 시토졸에서 수행된 EIA 및 DCC 분석에서, 불일치율은 ER 및 PgR 모두 10% 미만이었음. 또한, EIA 또는 DCC 분석에서 검출된 PgR 값은 유의한 상관 관계가 있었음 ($R_s=0.88$, $P<0.0001$)
Noguchi	1988	일본	Cytosols from 70 breast cancers	EIA/DCC	EIA와 DCC 방법 사이의 PR의 상관 관계는 우수하였음 ($r=0.946$). cutoff value를 10fmol / mg 단백질로 하였을 때, 두 방법에서 얻은 결과의 일치도는 91.4%이었음

HR, hormone receptor; EIA, enzyme immunoassay

2) EIA vs. IHC

프로게스테론 수용체에 대해 최근의 IHC 검사법과 비교한 EIA 문헌은 총 4편이었으며, 4편 중 3편은 2000년대 이후에 출판된 문헌이었다. 보고된 문헌에서 IHC 검사법은 EIA 검사법에 비해 우수하다고 일관성 있게 보고하고 있었다. 특히 핵 등급이 낮은(low nuclear grade) 특별한 유형의 침윤성관 암종, 높은 간질함량을 갖는 일부 종양, 또는 수용체 양성세포의 농도가 낮거나 괴사조직영역 등 일부 특별한 유형의 종양의 경우는 IHC 방법이 더 적절하다고 보고하였다. 또한 Zafrani 등(2000)의 문헌에서는 IHC 방법이 EIA 방법에 비해 검사비용이 1/3 정도로 경제적이며, 민감도가 높고 구체적인 검사방법으로 보고하였다.

표 7. 프로그스테론 수용체검사법 비교 (EIA vs. IHC) 연구결과

1저자	연도	연구 국가	연구대상	비교검사	연구결과
Nishimura	2007	일본	원발성 유방암 345명 (생화학적으로 HR-negative)	EIA/IHC	IHC에서 평가한 HR 상태는 EIA에 의해 평가된 HR 상태보다 전반적 및 무병 생존율 및 내분비 반응과 같은 종양 세포 behavior를 더 잘 반영함. 면역조직화학적으로 HR 양성이지만 생화학적으로 HR 음성의 유방암에는 핵 등급이 낮은(low nuclear grade) 특별한 유형의 침윤성 관 암종(infiltrating ductal carcinoma)과 높은 간질 함량(stromal content)을 갖는 일부 종양 유형이 포함되므로 IHC방법이 적절함
Ogawa	2004	일본	249명 유방암 환자	EIA/IHC	IHC assessment를 사용한 프로그스테론 수용체의 PS(proportion score) 점수와 IS(intensity score) 점수는 EIA와 관련이 있었음 (p<0.0001). IHC로 측정된 PR은 종양 크기 및 폐경 상태와 관련이 있었음. 내분비요법을 받은 152명 환자에서 PS점수가 30이상인 군이 미만인 군에 비해 disease-free survival를 잘 예측하였음
Zafrani	2000	프랑스	침윤성 유방암 793명	EIA/IHC	PgR의 경우 IHC와 EIA 양성율은 각각 65%와 69%이었음. 침윤성 소엽암(invasive lobular carcinoma)에서 IHC (84%)가 EIA (45%)보다 HR 양성율이 높았으며 전체 인구에서 IHC가 EIA보다 더 구체적이라는 사실을 발견하였음. IHC 분석의 비용은 EIA의 약 3분의 1이었음. 따라서, IHC는 EIA보다 민감하고 구체적이며 경제적인 방법임
Mink	1995	독일	120개 유방암 생검	EIA/IHC	EIA와 immunohistochemical 방법과 비교하여 불일치한 9.2% 종양세포에 대해 재분석 결과, EIA의 부정적인 결과는 조직검사에서 수용체 양성세포의 농도가 낮거나 과소조직영역이 해당되었음. IHC 방법은 EIA보다 우수하다는 결론을 얻을 수 있었음

HR, hormone receptor; IHC, immunohistochemical assays; EIA, enzyme immunoassay

3) EIA vs. 기타

프로게스테론 수용체에 대해 기타 검사법들과 비교한 EIA 문헌은 총 8편이었으며, 비교 검사법으로는 리간드 결합 분석법(ligand binding assay), 면역세포 화학분석법 (immunocytochemical assay, ICA) 등이 있었다. 1980년대와 1990년대에 출판된 binding assay 문헌들에서는 프로게스테론 수용체 측정에 있어 EIA 검사법과 비교적 좋은 상관관계 및 일치도가 있다고 보고하였으나, 일부 문헌에서는 10fmol PgR/mg 값을 cut-off point로 사용하였을 때 상관관계가 좋지 않음을 보고하였다. 면역세포 화학분석 법과 EIA를 비교한 문헌은 2편이 있었으며, 1편에서는 검사법간 예측 가치에 차이가 없 음을 보고하였고, 다른 한 편에서는 좋은 상관관계($r=0.815$)가 있음을 보고하였다.

표 8. 프로게스테론 수용체검사법 비교 (EIA vs. 기타) 연구결과

1저자	연도	연구 국가	연구대상	비교검사	연구결과
Fiets	2002	네덜란드	조기 유방암 환자 207명	EIA/ICA	PR-EIA and PR-ICA 결과는 84%에서 일치하였음(κ 0.65). ICA 또는 EIA에 의해 검출된 호르몬 수용체의 예측 가치에는 차이가 없었음
Cavaliere	1996	이탈리아	197개 유방 종양	EIA/ICA	ER ($r=0.714$; $p<0.0001$), PR ($r=0.815$; $P<0.0001$) 모두에서 ICA와 EIA는 좋은 상관 관계가 있었음
Wittliff	1996	미국	폐경전 여성 252명, 폐경후 여성 219명	EIA/LBA	LBA와 EIA의 프로게스틴 수용체 함량은 폐경전($r=0.73$), 폐경후($r=0.89$) 여성 모두에서 높은 상관관계가 있었음
Romain	1995	프랑스	ER-RLA=27226; ER-EIA=24547; PR-RLA=25464; PR-EIA=22428	EIA/RLA	EIA와 RLA에 의해 측정된 양성종양의 빈도에 대한 변이가 발견되었음. 이는 cutoff 수준의 차이 및 분석의 민감도에 기인한 것임
Gion	1991	이탈리아	원발성 유방암 696명	EIA/LBA	EIA에 의해 측정된 ER의 값은 낮은 또는 중간 수용체 함량을 갖는 종양에서 더 높았으며 9%는 ER 상태의 오분류를 유발하였음(ER + : 77.5 %, EIA, 68.8 % SSD). PR의 경우, EIA와 SSD LBA는 일반적으로 서로 비교할 만한 수준이었음 (PR+: 66.0% EIA, 72.0% SSD LBA, 불일치율 6%)
Holmes	1990	미국	유방 종양 98 샘플 (ER 91, PR 93)	EIA/BA	BA와 EIA로 측정된 PR의 일치율은 80%(74/93) 였음. PR 측정에 대한 BA와 EIA 상관성이 좋았음 ($r=0.965$)
Foekens	1988	네덜란드	1년간 냉동된 유방암 표본 100개	EIA/RBA	PgR-EIA와 PgR-RBA 간에는 유의한 상관 관계가 관찰되었음 ($R_s=0.85$, $n=100$). 10fmol PgR/mg 값을 cut-off point로 사용하였을 때 일치율은 87% 이었음
Wu	1988	미국	59개의 시토졸(cytosol)	EIA/SBA	59개의 cytosol 모두 ($r=0.94$)와 PgR) 10fmol/protein ($r=0.93$)의 44개의 cytosol에 대해 우수한 상관관계가 있었으나 밀리그램 당 10fmol 미만의 PgR을 함유하는 cytosol의 상관 관계는 좋지 않았음

BA, binding assay; HR, hormone receptor; ICA, immunocytochemical assay;

LBA, ligand binding assay; RLA, Radioligand binding assay; EIA, enzyme immunoassay

SBA, DuPont's steroid-binding assay; SSD, single saturating dose

3.2. 국내 연구

국내에서는 조용걸 등(1999) 효소면역검사와 면역조직화학검사를 비교하여 유방암 수용체검사의 결과를 보고하였다. 해당 연구에서는 36예의 유방암 조직을 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 에스트로겐 표출은 연령과 병기에서 통계적으로 유의하게 일치하는 것을 확인하였다. 분석된 대상자수가 적다는 제한점은 가지고 있지만 결과적으로 효소면역검사법과 비교하여 통계적으로 유의한 일치율을 보였고, 면역조직화학검사가 적은 조직으로 측정이 가능하고 검색방법이 비교적 간편하여 임상에 유용하게 이용될 수 있을 것이라고 결론 내렸다.

4. 관련 학회 의견 조사

한국유방암학회, 대한병리학회, 대한중양내과학회 등에 “비급여 항목(유방암 수용체 검사-RIA법(노-281), 에스트로겐 수용체검사[EIA](노-283), 프로게스테론 수용체검사 [EIA](노-284))”의 현재 사용현황에 대한 의견을 요청한 결과, 대한중양내과학회를 제외한 2곳에서 회신하였다.

한국유방암학회에서는 “유방암에서 호르몬 수용체검사는 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 생각 됩니다.”라고 회신하였다.

대한병리학회에서는 RIA법 자체에 대해서는 별다른 언급을 하지 않았고, 효소면역검사법에 대하여 아래와 같이 에스트로겐 수용체검사(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 연구는 유방암 환자에 대한 프로게스테론 수용체검사(EIA)의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 수행되었다. 이에 따라 소위원회를 구성하였으며, 소위원회에서 해당 기술이 과거 일부기관에서 실험적으로 사용되었으나, 그 빈도가 낮고, 이미 1990년대 초반부터 사용이 되지 않는 기술이므로 체계적 문헌고찰을 통한 평가는 불필요하다고 결정하였다. 따라서 본 연구는 유방암 환자에서 프로게스테론 수용체검사에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌고찰을 통한 근거, 임상전문가 및 학회 의견 등을 정리하였다.

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

선행 의료기술평가 보고서는 확인할 수 없었으나, 면역조직화학검사에 대한 체계적 문헌고찰 연구 한 편에서 효소면역검사와 일부 검사를 비교한 결과를 확인할 수 있었다. 연구결과 IHC 검사법을 사용한 에스트로겐 및 프로게스테론 검사가 내분비 치료에 대한 환자 반응을 일관되게 예측하고, 무병 생존율 등을 잘 예측한다고 보고하였다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체검사법에 대한 문헌의 현황을 살펴보고자 국외 2개 자료원에서 총 1,859개 문헌을 검토한 결과, 유방암 환자에 대하여 EIA법을 활용하여 유방암 수용체를 검사하는 것과 관련한 내용이 포함된 문헌은 68편이 검색되었으나, 이 중 프로게스테론 수용체에 대한 EIA와 다른 검사법을 비교한 연구결과를 제시한 문헌은 19편이었다. 해당 문헌은 대부분 2000년 이전에 출판된 문헌이었고, 2000년 이후에 출판된 문헌은 4편으로 2007년 이후에는 관련 문헌이 없었다.

1990년대 출판된 논문들에서 EIA와 DCC 방법으로 측정된 프로게스테론 수용체 값에 대한 상관관계 및 일치도는 비교적 높은 것으로 보고되었고, 이러한 결과는 그 당시 EIA가 기존의 DCC 방법과 비교했을 때 유용하고 신뢰할 수 있는 방법이라고 소개하고 있었다. 하지만, 2000년대 이후 다른 검사방법들이 개발되면서 최근에는 유방암에서 에스트로겐 수용체(ER)와 프로게스테론 수용체(PR) 상태를 결정하기 위해 면역 조직화학 검사(IHC)가 사용되고 있음을 문헌을 통해서도 확인할 수 있었으며, 이들 문헌은 EIA에 비해 IHC 검사법이 우수하다고 일관성 있게 보고하였다.

본 평가의 소위원회 임상전문가들은 효소면역검사를 이용한 프로게스테론 수용체검사법은 검사방법이 어렵고 tumor 이외 주위의 정상조직도 같이 포함되어 측정될 수 있으며 재현성도 떨어지는 검사법으로 실험적으로 사용될 수는 있으나 현재는 사용하지 않는 기술이라고 하였다. 최근에는 유방암 환자에서 에스트로겐 및 프로게스테론을 측정하는 표준검사방법으로 면역조직화학염색법이 사용된다고 하였다.

관련학회에 유방암 호르몬 수용체검사법의 사용실태에 대한 문의 결과, 대한병리학회에서는 EIA법에 대하여 “현재 사용하고 있지 않으며 면역조직화학염색(IHC) 검사로 대체”된 것으로 확인해 주었다.

2. 결론

본 연구는 연구의 시의적절성을 고려하여 유방암 환자에 대한 프로게스테론 수용체검사(EIA)에 대한 국외 가이드라인 및 관련 문헌고찰을 통한 근거, 임상전문가 및 학회 의견 등을 정리하였다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체검사법의 하나로 현재 국내에 비급여 등재되어 있는 프로게스테론 수용체검사(Progesterone Receptor-EIA법; 노 284)에 대하여 문헌검색을 통하여 재평가를 수행한 결과, 프로게스테론 수용체에 대하여 EIA 검사법과 다른 검사법을 비교한 문헌은 2007년 이후 최근 10년 동안 존재하지 않는 것으로 나타났다. 또한, 전문가 및 학회 의견조사 결과 현재 효소면역검사를 이용한 프로게스테론 수용체검사법은 사용되지 않고 있음을 확인하였다.

소위원회에서는 국내외 출판 문헌 및 가이드라인, 관련학회 의견 등을 종합적으로 검토한 결과, 유방암에 대한 프로게스테론 수용체검사법 중 면역조직화학검사(IHC)가 임상적 유용성이 있고, 현재의 표준검사법(current standard of practice)인 것으로 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 유방암 환자에 대한 프로게스테론 수용체검사법의 하나인 효소면역검사법(enzyme immunoassay, EIA)의 사용을 권고하지 않는다(권고등급 II). 권고사유는 다음과 같다.

유방암 환자에 대한 호르몬 수용체검사법의 하나인 효소면역검사(EIA)를 이용한 프로게스테론 수용체검사법은 현재 사용하고 있지 않으며, 이미 면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)가 표준검사법으로 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
- 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.
- Cerra M, Cecco L, Montella M, Celentano E, Bonelli P, Tuccillo F. Determination of estrogen and progesterone receptors in human breast cancer cytosols: a comparison between radioligand binding assay (DCC) and enzyme immunoassay (EIA). *Int J Biol Markers*. 1996;11(1):50-2.
- Chebil G, Bendahl PO, Idvall I, et al. Comparison of immunohistochemical and biochemical assay of steroid receptors in primary breast cancer—clinical associations and reasons for discrepancies. *Acta Oncol*. 2003;42:719-725.
- 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.
- Jarque F, Lluch A, Vizcarra E, Muñoz M, Alberola V, Garcíá-Conde J. Quantitative monoclonal antibody determination of estrogen and progesterone receptors in human breast cancer: correlation with the radioligand method. *Oncology*. 1994 Sep-Oct;51(5):435-9.
- 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).
- Mink D, Hollaender 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. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16(2):81-91.
- 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
- 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-Third 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-Third 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, 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.
- Romain S, Lainé Bidron C, Martin PM, Magdelenat H. Steroid receptor distribution in 47,892 breast cancers. A collaborative study of 7 European laboratories. The EORTC Receptor Study Group. *Eur J Cancer*. 1995;31A(3):411-7.
- Rosalyn Sussman Yalow. America.gov. April 27, 2008. Retrieved June 26, 2010.

Rosalyn Sussman Yalow. America.gov. April 27, 2008. Retrieved June 26, 2010.

Susan J. Landers (3 April 2006). "ELISA test marks 35 years of answering medical questions". American Medical News. Retrieved 9 December 2012.

Wittliff J, Miseljic S, Cummins J, Pasic R. Does menopausal status influence sex-steroid receptor content and specific-binding capacity? J Clinical ligand assay 1996; 19(3): 203-207.

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.

VI

부록

1. 소위원회

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

1.1. 제1차 소위원회

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

1.2. 이후 소위원회

- 2차 소위원회는 개최하지 않았으며, 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	exp Breast Neoplasms/	275,112
	2	breast cancer.mp.	244,925
	3	1 or 2	339,158
Index test	4	exp Immunoenzyme Techniques/	210,109
	5	enzyme immunoassay.mp.	19,467
	6	EIA.mp	9549
	7	4 or 5 or 6	222,473
	8	exp Receptors, Estrogen/ or estrogen receptor*.mp.	69,779
	9	exp Receptors, Progesterone/ or progesteron receptor*.mp.	18,443
	10	8 or 9	74,669
P&I	11	3 and 7 and 10	1,447
	12	limit 10 to humans	1,426
	13	limit 12 to english language	1,349

2.1.2. Ovid-Embase 1974 to 2019 May 01 〈검색일: 2019. 5. 2.〉

구분	No.	Searches	MEDLINE
Patients	1	exp breast cancer/	427,978
	2	breast cancer.mp.	463,254
	3	1 or 2	507,882
Index test	4	exp enzyme immunoassay/	41,616
	5	enzyme immunoassay.mp.	50,101
	6	EIA.mp.	13,432
	7	4 or 5 or 6	54,761
	8	exp estrogen receptor/ or estrogen receptor*.mp.	106,512
	9	exp progesterone receptor/ or progesteron receptor*.mp.	36,109
	10	8 or 9	115,180
P&I	11	3 and 7 and 10	467
	12	limit 10 to humans	451
	13	limit 12 to english language	417

3. 선택된 문헌

- 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.
- Cerra M, Cecco L, Montella M, Celentano E, Bonelli P, Tuccillo F. Determination of estrogen and progesterone receptors in human breast cancer cytosols: a comparison between radioligand binding assay (DCC) and enzyme immunoassay (EIA). *Int J Biol Markers*. 1996 Jan-Mar;11(1):50-2.
- 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, Ruitenbergh 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 JA, Portengen H, van Driel J, van Putten WL, Haije WG, Klijn JG. Comparison of enzyme immunoassay and dextran-coated charcoal techniques for progesterone receptor determination in human breast cancer cytosols. *J Steroid Biochem*. 1988 Jun;29(6):571-4.
- Foekens JA, Portengen H, van Putten WL, Peters HA, Krijnen HL, Alexieva-Figusch J, Klijn JG. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors measured by enzyme immunoassays in human breast tumor cytosols. *Cancer Res*. 1989 Nov 1;49(21):5823-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Noguchi S, Miyauchi K, Imaoka S, Koyama H, Iwanaga T. Comparison of enzyme immunoassay with dextran-coated charcoal method in the determination of progesterone receptor in breast cancer cytosols. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988 Nov;24(11):1715-9.
- 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.
- 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.
- Wittliff JL, Miseljic 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.
- Wu JT, Wilson LW. Progesterone receptor: stability studies and correlation between steroid binding assay and enzyme immunoassay. *Clin Chem*. 1988 Oct;34(10):1987-91.
- 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.



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 : 978-89-6834-627-9



의료기술재평가보고서 2019