



의료기술재평가보고서 2019

암항원 CA-50



의료기술재평가보고서 2019

암항원 CA-50

암항원 CA-50

Carbohydrate antigen 50

2019. 9.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-6)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

고려진 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 부연구위원

부담당연구원

신호균 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 연구원

김성현 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 연구원

〈차례〉

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	1
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	5
1.3. 국내외 급여현황	10
1.4. 선행연구	13
II. 평가방법	15
1. 체계적문헌고찰	15
1.1. 개요	15
1.2. PICO-TS	15
1.3. 문헌검색	18
1.4. 문헌의 선택 및 배제기준	18
1.5. 비뚤림 위험 평가	19
1.6. 자료추출	21
1.5. 자료분석 및 합성	21
III. 평가결과	23
1. 문헌선정 결과	23
1.1. 문헌선정	23
1.2. 선정 문헌의 특성	24
2. 선택문헌의 비뚤림 위험 평가 결과	27
3. 안전성 결과	30
4. 유효성 결과	30
4.1. 진단정확성	30
4.2. 예후와의 관련성	35
4.3. 의료결과에의 영향	40
IV. 요약 및 결론	41
1. 연구결과 요약	41
2. 연구의 제한점	43
3. 결론 및 제언	44
V. 참고문헌	47
VI. 부록	49
1. 소위원회	49
2. 문헌 검색 전략	50
3. 최종 선택 문헌	54
4. 배제문헌 목록	56

〈표차례〉

표 1. 행위정의	3
표 2. CA 50 검사 관련 국내연구	4
표 3. 국내 건강보험요양급여비용 목록 등재현황	11
표 4. 국외 등재 현황	11
표 5. PICO-TS 세부 내용	16
표 6. QUADAS-2 평가항목	19
표 7. RoBANS 평가항목	20
표 8. 선정문헌의 특성(총 20편)	25
표 9. 췌장암에 대한 진단정확성	31
표 10. 위암에 대한 진단정확성	32
표 11. 대장직장암에 대한 진단정확성	33
표 12. 췌장암 환자에서의 전이(metastasis) 예측 정확도	34
표 13. 대장직장암 환자에서의 예후 예측 정확성	35
표 14. 췌장암 환자에서 전체생존 예후와의 관련성	35
표 15. 위암 환자에서의 전체생존 예후와의 관련성	36
표 16. 대장직장암 환자에서의 전체생존 예후와의 관련성	38
표 17. 췌장암 환자에서 무재발생존 예후와의 관련성	38
표 18. 위암 환자에서의 무질병생존 예후와의 관련성	39
표 19. 대장직장암 환자에서의 무질병생존 예후와의 관련성	40
표 20. 진단정확성 요약결과	42

〈그림차례〉

그림 1. 문헌선정 흐름도	23
그림 2. QUADAS-2 비뚤림 위험 그래프 및 요약표	28
그림 3. RoBANS 비뚤림 위험 그래프 및 요약표	29

요약문 (국문)

□ 평가배경

'암항원 CA 50'은 사람의 결장직장선암주를 면역원으로서 얻은 단클론 항체 C-50 (IgM)에 의해 검출되는 당쇄항원으로, 동 기술은 환자의 혈액 내 암항원 CA 50을 측정하여 위장관 악성 종양 등의 다양한 암 진단 및 치료반응을 관찰하는데 사용하는 혈청학적 종양표지자 검사이다.

신의료기술평가 이전에 등재된 비급여 항목의 예비급여 도입 검토를 위하여, 건강보험심사평가원에서 관련 학(협)회 의견 수렴 절차를 진행한 바 있으며, 암항원 CA-50이 '안전성 및 유효성 검증 필요' 하다는 의견이 제시되어 본원으로 평가를 의뢰하였다. 이에, 소위원회를 구성하여 "암항원 CA-50"에 대한 안전성 및 유효성 평가를 수행하였다.

□ 위원회 운영

총 9인(진단검사의학과 2인, 소화기내과 2인, 혈액종양내과 2인, 호흡기내과 1인, 산부인과 1인, 근거기반의학 1인)으로 구성된 소위원회는 2019년 5월 30일부터 2019년 9월 26일까지 약 4개월간 총 4회의 소위원회의 운영을 통해 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

□ 평가방법

암항원 CA-50에 대한 안전성 및 유효성 평가는 체계적 문헌고찰을 통해 수행하였다. 본 평가에서는 건강보험요양급여비용목록에 등재(노-282)되어 있는 대상질환(악성종양질환) 및 문헌에서 보고된 여러 대상 질환 중 임상에서 유효성 검증 필요가 있는 질환 위주로 대상환자를 정의하였으며, 대상질환별로 구분하여 참조검사 및 비교검사를 설정하였다. 동 기술의 안전성은 검사수행으로 인한 부작용, 검사결과로 인한 위해, 유효성은 진단정확성, 예후와의 관련성, 의료결과에의 영향 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌선택기준으로 동 검사의 임상적 안전성 및 유효성 평가를 위해 비급여로 등재된 시점인 2001년 이후의 연구로 연도제한을 하였다.

문헌의 비둘림 위험 평가는 QUADAS-2, RoBANS를 사용하여 두 명의 검토자가 독

립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정성적(qualitative review) 분석을 수행하였다.

□ 평가 결과

암항원 CA-50 검사의 안전성 및 유효성을 평가하기 위해 수행된 체계적 문헌고찰 결과, 총 20편(국외) 문헌이 선택되었다. 선택된 연구들은 연구유형별로 진단정확성을 보고한 단면연구 12편, 코호트 연구 8편이 포함되었으며, 대상질환에 따라 구분시 췌장암 9편, 위암 7편, 대장직장암 4편이었으며, 이외 대상 질환군(담도암, 간암, 난소암, 폐암)에서는 관련 연구결과가 확인되지 않았다.

동 검사의 안전성에 대해서는 부작용 및 검사결과에 따른 위해와 관련된 의료결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다. 다만, 소위원회에서는 동 기술이 검체 채취 후 체외에서 이루어지는 검사로, 검체 채취 등의 과정으로 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사수행에 따른 안전성의 문제는 낮을 것으로 보았다.

동 검사의 유효성에 대해서는 진단정확성(진단/예후예측), 예후와의 관련성 지표를 통해 평가하였다.

질환 감별에 대한 진단정확성은 총 13편에서 보고되었다. 질환별로 구분하여 살펴보면, ① 췌장암과 비췌장암(양성췌장질환 등) 환자를 대상으로 한 연구에서 췌장암을 진단하는데 중재검사(6편)는 민감도 0.13-0.78, 특이도 0.68-1.00, AUC값(2편) 0.73-0.74이었으며, 비교검사는 CA 19-9 (6편)의 경우 민감도 0.19-0.84, 특이도 0.60-1.00, AUC값(2편) 0.81-0.82, CEA (4편)는 민감도 0.2-0.64, 특이도 0.60-0.94, AUC값(2편) 0.64-0.71, CA 125 (1편)은 민감도 0.51, 특이도 0.89이었다. 임상진료현장에서 가장 많이 활용되고 있는 CA 19-9 검사와 비교시 중재검사는 비교적 낮은 민감도를 보였다. 또한, 연구결과가 1편으로 제한적이긴 하지만 루이스 항원 음성 환자 대상으로 수행된 연구에서, 중재검사의 민감도는 0.13, CA 19-9는 0.19로 나타났는데 이는 기존의 CA 19-9가 루이스(lewis) 항원 음성인 환자에서는 발현이 되지 않아 진단 검사로서 제한점이 있는 임상 상황에서 이를 보완할 검사로써 중재검사의 임상적 의미를 확인하기는 어려웠다. ② 위암 환자와 건강인 대상으로 한 연구(2편)에서는 위암 진단에 대해 중재검사는 민감도 0.37-0.5, 특이도 0.97-0.99, AUC값은 0.81-0.83, 비교검사로 CA 19-9는 민감도 0.26-0.67, 특이도 0.67, AUC값 0.63-0.64, CEA는 민감도 0.13-0.17, 특이도 0.98, AUC값 0.66-0.68, CA 72-4는 민감도 0.10-0.28, 특이도 0.98-0.99,

AUC값 0.67이었다. 또한, 위암 환자군에서의 민감도는 중재검사(4편) 0.14-0.43, CA 19-9 (4편)는 0.17-0.35, CEA (4편)는 0.095-0.20, CA 72-4 (1편)은 0.22이었다. ③ 대장직장암 환자에서의 민감도는 중재검사가 0.81, CEA는 0.39 으로, 중재검사가 높게 보고되었으나 일반화하기에는 연구결과가 매우 부족하였다.

예후예측에 대한 진단정확성은 총 3편에서 보고되었다. 췌장암 환자에서 수술 후 전이(stage IV) 예측에 대한 정확성을 보고한 1편의 연구에서는 중재검사 AUC값은 0.554, 비교검사인 CA 19-9, CEA, CA 125는 각 AUC값 0.722, 0.716, 0.892 으로 보고되었다. 다른 2편은 대장직장암 환자를 대상으로 수행되었으며, 수술 후 전이 예측에 대한 정확성을 보고한 1편에서는 AUC값이 중재검사는 0.75, 비교검사 CEA, CA 19-9는 0.77이었고, 수술 후 5년 내 재발 발생에 대한 정확성을 보고한 1편에서는 중재검사 민감도 0.46-0.57, 특이도 0.77-0.82, CEA는 민감도 0.63-0.79, 특이도 0.64-0.82이었다. 평가에 포함된 문헌의 숫자가 적어 예후를 예측하는데 동 검사가 임상적으로 유효한지 결론을 내리기는 어려웠다.

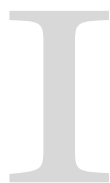
예후와의 관련성은 총 10편(췌장암 3편, 위암 5편, 대장직장암 2편)에서 보고되었다. 췌장암과 위암에서는 전반적으로 단변량 분석시에는 수술 전 중재검사가 임계치보다 상승하거나 수술 후 수치 감소가 없는 것은 전체 생존, 무질병 생존에 대해 유의한 위험인자로 보고되었으나, 다른 위험요인을 보정한 다변량 분석시 대부분 유의하지 않은 것으로 나타났다. 대장직장암 연구에서는 1편은 유의하였고 다른 1편은 유의하지 않아 이질적인 결과를 보고하였다.

□ 결론

본 연구에서 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 암항원 CA 50 검사는 췌장암 등 악성 종양 감별진단, 암환자에서의 예후를 확인하는 목적으로 사용시 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없으나, 국내에서 거의 검사가 이루어지지 않는 기술이며, 국내외의 임상진료지침 및 가이드라인에서 종양표지자로서 권고되고 있지 않고, 동 검사가 악성종양의 진단 및 암환자의 예후를 추적 관찰하는데 유효성이 있다고 결론을 내리기에는 문헌적 근거가 불충분하다고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “암항원 CA-50”에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2019.11.8.).

의료기술재평가위원회는 췌장암, 위암, 대장직장암 등 악성종양 (의심)환자에서 진단, 예후예측 및 치료반응을 관찰하는데 암항원 CA50을 권고하지 않는다(권고등급 II).



서론

1. 평가배경

건강보험심사평가원에서는 신의료기술평가 이전에 등재된 비급여 항목의 예비급여 도입 검토를 위하여 관련 학(협)회 의견 수렴 절차를 진행한 바 있으며, ‘안전성 및 유효성 검증 필요’ 등으로 회신된 19개 항목에 대한 안전성 및 유효성 평가를 본원으로 의뢰하였고¹⁾, 해당 항목에 포함된 ‘암항원 CA 50’을 선정하여 평가하게 되었다.

해당 의료기술의 학(협)회의견과 관련하여, 대한진단검사의학회에서는 현재 임상적인 수요가 거의 없을 것으로 추정되며, 임상적 유용성에 관한 문헌이 흔치 않아 안전성 및 유효성 평가가 필요하고, 국내 시행 건수가 매우 미미할 것으로 추정되어 비급여 목록에서 삭제 가능하다는 의견을 제시하였다.

한편, 대한의사협회에서는 동 기술의 비급여 고시 삭제 건에 대하여 Laboratory Developed Test (LDT) 제도 등을 통해 비급여 유지가 필요하다는 의견을 제시하였다.

1.1. 평가대상 의료기술

암항원 Carbohydrate antigen 50(이하, CA 50)은 탄수화물 관련 종양표지자 중 하나로, 결장직장선암 환자의 세포주를 백서에 면역화하여 얻은 단클론 항체(MAb)를 기반으로 한 종양표지자이다(Lindholm et al., 1983; Haglund et al., 1987). CA 50은 CA 19-9와 동일한 sialosyl- fucosyl- lacto-tetraose 탄수화물 구조인, 즉 시알릴화 루이스 혈액형(Lewisa) 항원을 측정하며 CA 50 항체는 일부 암종에서 소량으로 발현될 수 있는 sialosyl-lacto-tetraose와도 반응하여 CA 19-9와 유사하지만 동일하지는 않다(Lindholm et al., 1983, 1985; Haglund et al., 1987; Haglund et al., 1992). 이

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

에, 위장관 악성 종양에 대한 혈청 종양 표지자 검사로 사용되는 CA 19-9와 달리, 소화관 외부의 악성 종양(e.g., 유방, 폐, 전립선 및 난소암 등)에서도 혈청내 CA 50의 수치가 높게 증가된다(Holmgren et al., 1984; Haglund et al., 1987; Bunworasate et al., 1995).

CA 50은 종양 특이적이지 않으며 다양한 암, 특히 소화관 암종에서 수치가 증가한다. 췌장, 담낭, 자궁 및 대장암 환자의 60-80%에서 혈청 내 CA 50 수치가 증가하고, 폐, 유방, 난소, 신장, 전립선, 흑색종 및 다른 암 환자에서는 낮은 빈도의 환자에서 수치 증가를 보인다. CA 50은 비특이적임에도 불구하고, 단독 또는 다른 종양표지자와 병용하여 진단, 치료 반응 평가 및 악성 종양 환자의 추적관찰에 사용되고 있다. 또한, 양성 췌장관, 위장관, 부인과, 간, 호흡기, 혈액학, 신경계 및 내분비계 질환의 일부 환자에서도 CA 50의 비정상 수치가 확인된다. 간담도 질환에서 위양성결과가 가장 높게 보고되고 있으며, 양성 간질환의 20-90%, 양성 담도질환의 34-69%에서 혈청 수치가 증가하는 것으로 보고되었다(Collazos et al 1993). 췌장암에서 CA 50 항원은 문헌에서 제시된 대상환자군에 따라 69-96%의 민감도 및 71-98%의 특이도로 다양하게 보고되고 있다(Palsson et al., 1997).

Harmenberg 연구에서는 CA-50 농도 임계치가 100kU/liter인 경우, 췌장, 담낭 및 담관의 악성과 양성질환을 감별하는데 도움을 주는 것으로 제시되었다. CA 50 항원은 단독 검사로서는 낮은 민감도를 가지고 있으나, CA 50과 CA 19-5를 병합하여 사용 시에는 췌장 및 기타 암을 진단하는데 민감도를 향상시키는 것으로 보고되었다(Malati 2007).

Genolla 등(1988) 연구에서는 대장직장암에 대한 특이표지자로서 CA 50이 stage B에서 25.7%, stage C에서 38.4%, stage D에서 76.5%의 민감도를 보고하였으며, 이는 Holmgren 등 연구(1984)에서 보여줬던 결과와 전반적으로 유사한 것으로 보고되었다. 그러나 CA 50의 위양성률은 CA 19-9에서 관찰된 것 보다 높은 것으로 보고되었다. CA 19-9와 CA 50 두 항원 모두 대장직장암에 대해 특이성이 있으나, CEA보다 민감도는 낮은 것으로 보고되었다(Alvarez et al., 1995).

CA 50은 위암에 대해서는 일반적으로 CA 19-9와 유사하게 중등도의 민감도를 가지는 종양표지자로, 진행성 위암에서는 CA 50은 38-48% 수치가 증가하는 것으로 보고되었다. 초기 CA 50의 수치는 종양의 병기와는 관련성이 없는 것으로 보고되었다(Pectasides et al., 1997).

신세포암에서의 CA 50 초기 연구에서는, 신세포암종 15개 중 7개(47%)에서 CA 50

의 양성을 나타내었지만, 혈청수준이 임상 병기와 관련성이 있는지 여부는 아직 명확하지 않은 것으로 보고되었다(Hershman et al., 1987).

가. 행위정의

동 기술은 2001년에 법정 비급여로 보건복지부 고시되었으며, 건강보험심사평가원의 요양기관업무포털 DB에서 확인된 행위정의는 다음과 같다.

표 1. 행위정의

보험분류번호	노282	수가(보험EDI)코드	CZ282
급여여부	비급여	적용일자	2001-05-01
관련근거	보건복지부고시제2001-18호(2001.5.3.)		
행위명(한글)	암항원 CA-50		
행위명(영문)	-		
정의 및 적응증	양성 간담도 질환, 양성 부인과 질환, 임신, 만성호흡기 질환의 진단에 사용되며 CA 19-9와 같이 췌장암, 담도암에서 유용성이 높음. 각종 암에서의 양성률은 췌장암 80%, 담도암 60%이고, 위암, 간암, 난소암 등에서도 50% 정도의 양성률을 나타냄. 간경변 등의 양성 간질환에서도 양성률이 높은 점이 CA 19-9와는 다름.		
실시방법	-		
세부사항	비급여		

나. 검사방법

CA 50은 gangliosides와 고분자량의 당단백질(glycoprotein)에서 존재하고, 혈청 내 항원 농도는 면역학적 방법으로 결정할 수 있다(Hanglund et al., 1987).

다. 국내 실시현황 및 적용 사례

암항원 CA 50과 관련한 국내 실시현황의 경우, 심평원 보건의료빅데이터개방시스템 내의 진료행위 통계에서 CZ282행위는 조회되지 않았으며, 정확한 국내의 실시현황에 대해서는 확인되지 않았다.

다만, 동 기술이 국내 임상에서 사용된 결과는 2001년 이전에 수행되어 본 평가에 미포함된 국내문헌 4편의 내용을 통해 확인되었으며, 자세한 내용은 표2와 같다.

표 2. CA 50 검사 관련 국내연구

연번	제1저자 (출판연도)	연구 유형	연구대상 (대상자수, 명)	연구내용																
1	Lee ²⁾ (1989)	증례	정상인 (189)	- 한국인의 혈청 내 CA 50 정상치 설정을 위한 연구 - 남자 7.01±5.38, 여자 10.7±8.47U/ml (p<.001), 연령별 차이 없었으나 40대 이후 다소 높음. 흡연/비흡연자간 차이 없음 - 서구인보다 약 50% 낮음																
2	이익룡 ³⁾ (1994)	증례	- 위암, 간·담도·췌장, 대장직장, 유방암 진단, 염증성질환 및 양성종양, 위십이지장궤양 진단 환자 (128) - 대조군 (26)	- 악성위종양 환자 54명 중 26명 대상으로 양성 반응을 - CA 50 (cut-off ≥35U/ml) : 4명(15.3%) - CA 19-9 : 3명(11.5%) - CEA : 2명(7.6%) - PHI : 12명(46.2%) - 대장직장암(14명) 대상으로 양성 반응을 - CA 50 (cut-off ≥35U/ml): 5명(37.5%) - CA 19-9 : 7명(50%) - CEA : 7명(50%) - PHI : 8명(57.1%) - 간·담도·췌장암(22명) 대상으로 양성 반응을 - CA 50 (cut-off ≥35U/ml): 12명(54.5%) - CA 19-9 : 10명(45.5%) - CEA : 6명(27.3%) - PHI : 13명(59.1%)																
3	문한규 ⁴⁾ (1995)	증례	- 간세포암 (30) - 간질환(70) - 전이성 간암 (25)	- 양성반응 (임계치 : 40 u/ml) - 간세포암군 : 40%(12/30) - 양성간질환군 : 38%(11/30) - 전이성 간암군 : 63%(10/25)																
4	박광선 ⁵⁾ (1996)	단면 조사	- 정상대조군 (134) - 위염(95) - 위궤양 (74) - 위암 (56)	- 진단정확성 - 위암<table><tr><td></td><td>CEA ($>10\mu\text{g/L}$)</td><td>Sialic acid ($>70\text{mg/dl}$)</td><td>CA-50 ($>17\text{IU/ml}$)</td></tr><tr><td>민감도</td><td>9.3%</td><td>55%</td><td>36%</td></tr><tr><td>특이도</td><td>99%</td><td>77%</td><td>86%</td></tr><tr><td>양성예측도</td><td>71%</td><td>53%</td><td>53%</td></tr></table>		CEA ($>10\mu\text{g/L}$)	Sialic acid ($>70\text{mg/dl}$)	CA-50 ($>17\text{IU/ml}$)	민감도	9.3%	55%	36%	특이도	99%	77%	86%	양성예측도	71%	53%	53%
	CEA ($>10\mu\text{g/L}$)	Sialic acid ($>70\text{mg/dl}$)	CA-50 ($>17\text{IU/ml}$)																	
민감도	9.3%	55%	36%																	
특이도	99%	77%	86%																	
양성예측도	71%	53%	53%																	

2) 이종욱, 김춘원. 정상한국인의 혈청 CA50에 관한 연구. 한양의대 학술지 1989; 9 : 285-291

3) 이익룡, 김상순. 종양 표지자로서의 혈청 Phosphohexose Isomerase (PHI) 의 의의에 대한 고찰. 대한암학회지 1994; 26 : 582-590

4) 문한규. 간암진단에 있어 AFP, PIVKA-II, SLX, CA-50 및 Dupan-2의 임상적 의의. 부산의대학술지 1995; 35 : 23-30

5) 박광선, 김춘원. 양성 및 악성 위질환에 있어서 CEA, AFP, Sialic acid 및 CA 50의 혈중농도에 관한 연구. 최신의학 1996; 39: 31-39.

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 췌장암

췌장암은 4번째 암 관련 사망원인으로, 가장 공격적인 악성 종양 중 하나이다(Siegel et al., 2017; Meng et al., 2017). 지난 20여 년간 진단 및 치료 전략의 발전에도 불구하고, 여전히 췌장암의 결과는 5년 생존율이 약 6%로 불량하다(Meng et al., 2017).

대부분의 췌장암 환자들은 췌장암 초기 진단에 이용되는 종양표지자 검사가 없어, 이미 진행된 단계에서 진단이 된다. 전이 및 재발이 높은 환자를 식별하지 못하게 됨으로써 췌장암 환자의 예후가 불량하게 된다(Meng et al., 2017).

췌장암에 대한 진단은 영상학적 진단, 조직학적 진단 및 세포학 검사, 혈청표지자 등이 있다.

영상학적 진단은 의심되는 임상 양상들을 보이는 환자들을 종양의 존재를 확인하고, 종양의 본질이 염증성인지 악성인지 밝히기 위해 영상학적 검사를 받는다. 영상학적 검사의 또 다른 목적은 종양이 국소적으로 존재하는지, 다른 부위로 전이되었는지를 판단하여 절제가능성을 정하고 예후를 판단한다. 이중상(dual-phase), 조영증강나선 CT가 기본 영상학적 검사이다. 그밖에 MRI, 내시경역행성담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 자기공명담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP), EUS, 형광탈산포도당양전자단층촬영술(Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)이 있다(해리슨 내과학 2017).

혈청표지자로 CA 19-9는 NCCN(National Comprehensive Cancer Network) 지침에 의해 현재 권고되는 유일한 췌장암에 대한 종양표지자로써, 췌장암 환자의 70-80%에게서 상승되어 있다. 그러나 민감도와 특이도가 진단을 하기엔 부적절하여 일상적 진단이나 선별검사로 추천되지 않는다. 특히, 전이 또는 황달을 가진 특정 환자에서 민감도 및 특이도가 불충분하다(해리슨내과학 2017; Meng et al., 2017). 또한, 약 5~10%를 차지하는 시알리화된 루이스 혈액형 항원 음성 환자에서는 CA 19-9가 거의 또는 전혀 분비되지 않는다(Meng et al., 2017). 많은 연구들에서 치료전 높은 CA 19-9 농도는 독립적인 예후인자로 밝혀져 있다(해리슨내과학 2017).

나. 간 및 담도 종양

1) 간세포암

간세포암은 세계적으로 가장 흔한 악성종양 하나이다. 우리나라의 경우 2016년 간암 사망률은 21.5명으로서 폐암 사망률 35.1명 다음으로서 암 사망률 2위이며, 생산 활동 연령층에서는 1위이다. 우리나라에서 간암으로 인한 연간 경제적 부담은 2010년 총 3,114,000,000 US\$ (약 3조 4천억원)로서 모든 암 중 1위를 차지하였고, 2000년 2,065,000,000 US\$ (약 2조 3천억원) 와 비교하여 큰 폭으로 증가하였다. 즉, 간암은 우리나라에서 모든 암 중 질병부담이 가장 높다(2018년 간세포암종 진료가이드라인).

간세포암종은 침습적 방법인 생검을 통하여 병리학적으로 진단하거나, 간세포암종의 고위험군(만성 B형간염, 만성 C형간염, 간경변증)에서는 비침습적 방법인 영상검사를 기반으로 임상적으로 진단할 수 있다. 진단적 영상검사의 목적은 간세포암종의 진단과 함께 병변의 범위를 결정하여 병기를 결정하는 데 있다. 역동적 조영증강을 하지 않은 단일 조영 CT나 MRI 검사는 간세포암종의 특징적인 혈관상 소견을 평가할 수 없기 때문에 임상적 진단도구로 이용할 수 없다. 최근 발표된 간세포암종의 영상검사진단능에 대한 메타분석 결과에 따르면, 역동적 조영증강 CT의 병변별 민감도는 76% (95% CI, 72-80%), MRI 83% (95% CI, 80-86%), 환자별 특이도는 CT 91% (95% CI, 84-95%), MRI 89% (95% CI, 82-93%)였다. 일차 영상검사에서 전형적인 소견을 보이지 않을 경우, 단계적으로 추가 영상검사를 시행하면 민감도를 향상시킬 수가 있다. 추가 영상검사로는 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI 혹은 간세포특이조영제 MRI, 혈관내조영제(blood pool agent) 조영증강 초음파를 사용할 수 있다.(2018년 간세포암종 진료가이드라인).

혈청 AFP 등의 종양 표지자의 경우, 간세포암종 감시검사(surveillance)로는 사용될 수 있으나 간세포암종 진단에서의 역할은 위양성율 및 위음성율이 높기 때문에 제한적이다. 작은 간세포암종 중 약 35%에서 AFP 수치는 정상이고, AFP 수치 상승은 간세포암종 이외에 간염의 악화 또는 간세포의 활발한 재생시기 등의 비특이적인 경우에도 나타나므로 혈청 AFP 검사만으로 간세포암종을 진단할 수는 없다(2018년 간세포암종 진료가이드라인).

2) 담관(담도)암 (cholangiocarcinoma)

담관암은 전형적으로 담관에서 기원하며 점액을 분비하는 선암으로 담관세포분화의 형태를 갖는다. 발생하는 부위의 해부학적 위치에 따라 간내(IHC), 간문부(중심성, 약 65%), 말초부(원위부, 약 30%)로 구분한다. 간내 담관암은 두번째로 흔한 원발성 간종양이다. 대부분의 담관암은 통증이 없는 황달로 나타나는데, 흔히 가려움증과 체중감소를 동반한다. 중심성 담관암은 약 30%에서 절제가능하며, 전형적인 경우 24개월 정도의 생존기간을 보이며 주로 수술부위에 국소적으로 재발하지만 약 30%에서는 폐 및 간에 재발한다(해리슨내과학 2017).

진단은 생검에 의해 이루어지는데, 종양이 간의 주변부에 위치할 때는 경피적 생검을 통해 이루어지며, 더 흔한 경우인 간문부 병변일 때는 내시경적 역행성 담체조영술(ERCP)을 통해 직접 보면서 생검을 하게 된다. 생검조직검사에서 종양세포는 주로 cytokeratin 7, 8, 19 염색에서 양성 소견을 cytokeratin 20 염색에서는 음성 소견을 보인다. 그러나 담관암과 대장 혹은 췌장암으로부터의 전이를 조직 소견만으로는 구분하기 어려운 경우도 있다. 혈청학적 종양표지자는 비특이적이긴 하나 CEA, CA 19-9, CA-125 등이 담관암에서 상승되는 경우가 흔히 있는데 이 경우에는 치료에 대한 반응을 경과 관찰하는데 도움이 될 수 있다. 영상의학적 검사는 주로 확장된 담관계를 파악하는데 수월한 검사인 초음파검사로 시작하게 되며 MRI나 자기공명 담체조영술(MRCP) 혹은 나선형 CT 촬영 등을 추가하게 된다(해리슨내과학 2017).

3) 담낭암 (gallbladder cancer)

담낭암은 보통 생존기간이 6개월 이내로 담관암보다도 예후가 더 나쁘다. 간세포암이나 담관암과는 달리 여성에서 더 흔하게 발생하며(4:1), 담관암보다 더 빈발하는 암이다. 진단은 CEA나 CA 19-9 등의 종양표지자가 도움이 될 수도 있으나 특이성은 떨어진다. CT 촬영이나 MRCP에서 담낭 부위의 전형적인 종괴의 모습을 보인다(해리슨내과학 2017).

주된 치료방법은 수술이며, I병기에는 단순 담낭절제술을, II병기에서는 근치적 담낭절제술을 하게 되며, I 병기의 5년 생존율은 거의 100%이며, II 병기의 경우 60-90%이다. 더 진행된 담낭암은 매우 나쁜 생존율을 보이며 대부분 절제술의 대상이 되지 않는다(해리슨내과학 2017).

다. 위암

위암은 지역, 인종, 성별, 사회경제적 수준에 따라 현저한 발생, 사망의 차이를 보이는 암이다. 암의 발생, 사망, 유병의 예측 값을 발표하는 GLOBOCAN에 따르면 2012년 기준, 한국에서 위암은 남녀 합해 10만 명당의 발생률이 41.8로써 세계에서 가장 높은 발생률을 보였고, 이는 남성(10만 명당 62.3명)이나 여성(10만 명당 24.7명) 각각에서도 세계 최고 수준이다. 2012년 국내암 발생 중 위암은 13.8%로 2위를 차지하였다. 국내 위암은 개인의 건강검진의 증가와 국가 암조기검진사업 등으로 인해 위암으로 진단된 총 건수들 중 조기위암의 비율이 증가하고 있고(송민교 등 2015), 약 50% 이상의 환자들이 1기에 발견되고 있으며 이런 환자들은 95% 이상의 5년 생존율을 보인다(종양학 2012).

진단은 일반적으로 임상적으로 위암이 의심될 경우 위내시경을 시행한다. 위내시경과 조직검사를 통하여 위암이 진단된 후에는 병기를 결정하기 위해, 세심한 이학적 검사, 일반 혈액검사, 단순 흉부방사선검사, 복부 전산화단층촬영(CT), 필요시에 내시경초음파와 전신 뼈스캔, 전신 18F-FDG-PET, 간 자기공명영상(MRI), 등을 시행한다(종양학 2012). 혈청학적 지표로는 CEA, CA 19-9, CA 72-4 농도가 다양한 병기의 위암 환자에서 상승한다(Kim et al., 2011; Shimada et al., 2014). 그리고 AFP, CA125 및 STN은 간전이 및 / 또는 복막 전이를 검출하는데 사용될 수 있다. 그러나 이런 표지자들은 낮은 민감도 및 특이도로 인해 조기 진단에 사용할 수 없다. NCCN 지침에서는 수술전 평가와 위암 병기를 결정하기 위해 혈청 표지자 검사를 권고하지 않는다(Shimada et al., 2014).

라. 대장직장암

대장암은 진단 시 병기가 생존율에 영향을 주는 가장 중요한 요인이며, SEER (surveillance, epidemiology, and end results) 병기 분류에 의한 국한된 병기인 경우 5년 생존율은 94.5%에 달하나 원격 전이가 있는 경우 5년 생존율이 18.6% 수준에 머무르고 있어 검진에 의한 조기발견이 매우 중요한 암으로 알려져 있다(손대경 등 2015).

마. 난소암

난소암은 전세계적으로 전체 여성 암의 4%를 차지하며, 연간 발생률 5위, 사망률 6위를 보이는 예후가 좋지 않은 암 중의 하나이다. 국내 암발생 통계에서도 한국인 여자 암 중 10위의 발생률(2011년, 10만 명당 51.6명)과 8위의 사망률(2012년, 10만 명당 3.6

명)을 보였다. 초기 증상이 뚜렷하지 않고 비특이적이기 때문에 조기 진단이 어려워 사망률이 높은 것이 특징이다(우희연 2016).

현재 난소암의 진단에는 골반초음파 검사와 함께 혈중 cancer antigen 125 (CA125)의 측정이 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 골반초음파로 애매한 소견을 보이는 경우가 많고 CA 125는 1기 난소암 환자의 50%-60%에서만 상승하고 양성 부인과 질환이나 다른 장기의 종양에서도 상승하므로 난소암의 조기진단에 제한이 있다. 또한, HE4 (Human Epididymis Protein 4)가 CA 125를 보완 대체할 수 있는 종양표지자로 제시되고 있다. HE4의 혈중 농도는 월경주기, 자궁내막증이나 호르몬제 복용여부에 따라 영향을 받지 않고 CA125에 비하여 특이도가 높아 난소종괴가 있는 환자에서 양성과 악성 난소 종양의 감별진단에 대략 74%의 민감도와 87%의 특이도를 보여 유용한 것으로 보고되었다(우희연 2016).

바. 유방암

유방암은 유방의 유관(duct) 혹은 소엽(lobule)을 덮고 있는 상피세포의 악성 증식이다(해리슨내과학 2017). 유방암의 발생빈도는 매년 증가하여 2002년 이후부터 여성암 중 1위를 차지하고 있다. 이 중 2008년 한국유방암학회에서 발표한 유방암 백서에 따르면 2006년 발생한 전체 유방암 환자 중 1기에 해당하는 환자가 37.9%나 되었고, 2기에 해당하는 환자는 35.7%로 비교적 초기의 유방암 환자의 비율이 70% 이상을 차지한 것으로 나타났다(남석진 2009).

유방검사에 쓰이는 영상의학적 진단 방법은 대표적으로 유방 촬영술(mammography), 유방 초음파술(Breast Ultrasonography), 유방 MRI가 있다. 유방 촬영술은 증상이 있을 때 시행하는 진단적 유방 촬영술과 선별적으로 시행하는 선별 유방촬영술로 구분된다. 민감도는 76~94%로 특이도는 90% 이상으로 보고되고 있다(남석진 2009). 또한 유방암 환자들의 추적관찰에 있어, 복잡하고 고비용인 영상 기술들과 다양한 종류의 혈청 종양 표지자 검사들이 이용가능함에 불구하고 재발의 조기진단에 의해 생존기간이 영향을 받지 않는다. 이에 유방암 감시 지침에서는 유방암 환자들의 추적관찰에 종양표지자(CA 15-3, CA 27-29, CEA)는 추천되지 않는다(해리슨내과학 2017).

사. 폐암

폐암은 흔한 질환 중 하나이며, 전세계적으로 생명을 가장 위협하는 종양이다. 1년에 120만 명이 발병하며, 암으로 인한 사망의 25%에 해당된다. 한국의 경우도 폐암과 관련된 발생률, 사망률이 매년 증가되는 추세이다(Yang 2009). 폐암의 사망률은 인구 10만 명당 29.9명으로 남녀 모두에서 암 사망률 1위를 차지하고 있고 5년 생존율은 17.5%에 그치고 있다(이영주 등 2011).

폐암에서 컴퓨터 전산화 단층촬영, 기관지내시경, 객담검사 등을 시행하고 있으나, 폐암의 조기진단에는 효과적이지 못하다. 폐암에서 혈청 또는 혈장 바이오마커는 최소침습적 방법과 적은 비용으로 고위험군에서 폐암을 식별할 수 있어 CT 스크리닝보다 효과적이라 할 수 있다. 폐암 진단과 모니터링에 권고되고 있지는 않지만, 대표적으로 제시되는 혈액학적 종양표지자로 CEA, CYFRA 21-1, Squamous cell carcinoma antigen 등이 있다. CEA는 폐암(특히 선암, 대세포 폐암)에서 상승하는데, 진단에 CEA만으로는 한계가 있고 CYFRA 함께 측정이 선호된다. 또한 진행된 비소세포폐암의 치료 반응 평가를 위해 이용할 수 있다. 하지만 CEA는 종종 흡연자에서도 상승하여 민감하지도 특이하지도 않다. CEA는 폐암 재발을 스크리닝하는데 다른 방법과 함께 사용될 수 있으며, 높은 수치는 불량한 생존율을 예측하는데 도움을 준다(Yang 2009).

CYFRA 21-1는 상피세포에 존재하는 cytokeratin 19 fragments를 측정한 것이다. 이는 비소세포폐암 특히 편평상피세포암을 포함하는 상피세포암과 연관성이 있다. CYFRA 21-1는 비소세포폐암에서 민감도는 23~70%이고, 양성폐질환에서도 상승한다. CYFRA 21-1는 질병의 치료 평가와 예후에 연관성이 있다는 보고가 있어, 다른 검사와 함께 예후와 재발의 모니터링에 사용될 수도 있다. CEA와 CYFRA는 대장암 같은 다른 종류의 종양과도 관련성을 보인다. 그래서 CEA, CYFRA는 폐암 특이적 바이오마커보다는 일반적인 암 바이오마커로 여겨지고 있다(Yang 2009).

1.3. 국내·외 급여현황

가. 국내

동 의료기술은 현재 국내에서 표3과 같이 건강보험요양급여비용 목록 상 비급여로 등재되어 있다.

또한, 유사기술인 종양표지자 검사와 관련하여 국내 등재된 급여 현황은 다음과 같다.

표 3. 국내 건강보험요양급여비용 목록 등재현황

행위명	등재코드	행위정의
AFP	나421가	1. 산전 진단 : 산모의 혈청 또는 양수에서 alpha-fetoprotein (AFP)이 증가되는 경우 neural tube defect를 의심할 수 있으며, 감소되는 경우에는 Down 증후군 등의 염색체 이상을 의심할 수 있다. 2. AFP은 primary hepatocellular carcinoma, germ cell tumor 등의 악성종양과 alcohol-mediated liver cirrhosis, acute viral hepatitis 등의 질환에서 증가할 수 있다.
CEA	나422	Carcinoembryonic antigen (CEA)은 colorectal adenocarcinoma 환자에서 증가하며, 그 외 liver cirrhosis, chronic hepatitis, pancreatitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, pneumonia, bronchitis, tuberculosis, emphysema 및 cystic fibrosis 등에서도 증가할 수 있음.
CA-125	나424	1. Ovarian carcinoma 2. 자기면역질환 3. 간염 4. 만성췌장염 및 간경변
CA 19-9	나423	1. Pancreas, colon, rectum, stomach 및 biliary tract의 악성종양환자에서 보조적인 진단 수단으로 이용 2. 근치적 절제술 후 잔존암 및 타 장기로의 전이 여부 판정
CA 72-4	나426	1. 여러 종류의 adenocarcinoma의 진단 2. 특히 gastric carcinoma의 추적관찰

나. 국외

동 해당 기술인 CA 50 검사와 관련하여, 미국 CPT 코드 및 일본 보험등재여부 확인 결과, 다음과 같이 등재되어 있음이 확인되었으나 적용범위 등 상세한 행위정의는 확인되지 않았다.

표 4. 국외 등재 현황

구분	내용
미국 CPT 코드 (2018년도)	• Code No. : 86316 • Immunoassay for tumor antigen, other antigen, quantitative (eg, CA 50, 72-4, 549), each
일본 보험등재	• D009 종양마커 9. CA50

미국의 건강보험회사인 Aetna의 종양표지자에 대한 정책을 살펴보면, CA-50 등을 포함한 순환 종양 표지자들에 대해서 무증상 암 환자 선별, 진단, 병기 결정, 암의 일상적인 감시 및 치료반응에 대한 모니터링을 위한 검사로 사용하는데 연구단계로 간주하고 있었다(Aetna 홈페이지, 2019.7.29.)

〈원문내용〉

Title : Tumor markers (Number : 0352)

Policy

------(중략)-----

IX. Aetna considers each of the following experimental and investigational. The peer reviewed medical literature does not support these tests as having sufficient sensitivity or specificity necessary to define their clinical role:

----- (중략) -----

DS. Any of the following circulating tumor markers also is considered experimental and investigational for screening asymptomatic subjects for cancer, diagnosis, staging, routine surveillance of cancer and monitoring the response to treatment:

CA242	Guanylyl cyclase C (Previstage GCC molecular test)		Thrombospondin-1 (THBS-1)
CA50	Hepsin	PCA3 (DD3) / UpM3	Thymosin B15
CA549	Human kallikrein 2 (HK2)	PNA/ELLA	TNF-a
CA72-4	LASA	Prostate stem cell antigen (PSCA)	Topoisomerase II Alpha (TOP2A)

1.4. 선행 연구

가. 국내외 의료기술평가

국내외 의료기술평가 경험을 알아보기 위해 2019년 4월 2일 Cochrane Library와 TRIP Database에서 “CA 50” 또는 “Carbohydrate Antigen 50”, “tumor associated antigen 50”으로 검색하였으며, 관련 체계적 문헌고찰 문헌은 확인되지 않았다.

나. 가이드라인

암항원 CA 50 관련하여, 임상가이드라인에서 권고하고 있는 사항은 확인되지 않았다.

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

동 기술은 심평원 행위정의상, 양성간담도 질환, 양성 부인과 질환, 임신, 만성호흡기 질환의 진단을 위해 CA 50을 측정하는 검사이다. 그 밖에도 췌장암, 담도암, 위암, 간암, 난소암에서도 50-80%의 양성률을 나타내는 것으로 제시되어 있다.

동 기술에 대한 안전성 및 유효성 평가는 체계적문헌고찰 방법론을 이용하고자 하며, 이와 관련한 세부 평가방법에 대해서는 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였다.

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

동 기술의 평가는 심평원에 등재되어 있는 행위정의를 기반으로, “CA 50, carbohydrate antigen 50” 등의 검색어로 간략 검색된 총 262편의 관련 문헌을 통해 PICO-T-S 양식을 활용하여 핵심질문에 대한 초안을 마련하였으며, 제1차 소위원회에서 논의한 후 합의를 도출하고, 평가의 핵심질문을 확정하였다.

소위원회에서는 행위정의에서 제시된 양성간담도질환, 양성부인과질환, 만성호흡기질환, 임신과 같은 표적대상에 대해, 동 검사는 종양표지자로서 악성종양이 아닌 대상질환을 표적으로 한 경우는 적절하지 않다는 의견으로 대상환자에서 제외하기로 하였다. 행위정의에서 제시된 악성종양질환 및 문헌에서 보고된 여러 대상 질환 중 임상에서 유효성 검증 필요가 있는 질환 위주로 설정하였다.

참조검사 및 비교검사는 대상질환별로 구분하여 제시하였으며, 비교검사의 경우 혈액학적 종양표지자 중 임상에서 보편적으로 활용되고 있는 검사로 제한하여 보기로 하였다. 이에 대한 자세한 세부내용은 표5와 같다.

표 5. PICO-TS 세부 내용

내용						
대상환자 (Patients)	핵심암	담도암	간세포암 /간내담도암	위암	난소암	대장 직장암
중재검사 (Index test)				• 암항원 CA 50		
참고표준 (reference standard)	임상진단/ 조직생검	임상진단/ 조직생검	임상진단/ 조직생검/ 영상 검사+혈청검사	임상진단/ 조직생검	임상진단/ 조직생검	임상진단/조직생검
비교검사 (Comparators)	CEA CA 125 CA 19-9	CEA CA19-9	AFP CEA CA 19-9 CA 242 PIVKA II	영상의학적 검사 영상의학적 검사	영상의학적 검사	영상의학적 검사
의료결과 (Outcomes)	• 안전성 - 검사 수행으로 인한 부작용 - 검사 결과(위음성, 위양성)으로 인한 위해 • 유효성 - 진단 정확성 ✓ 민감도 (sensitivity) ✓ 특이도 (specificity) ✓ 양성 예측도 (positive predictive value) ✓ 음성 예측도 (negative predictive value) ✓ 양성 우도비 (positive likelihood ratio)					

[참고] 진단정확성 비교(2×2 표)

		표준검사	
		D+	D-
중재 검사	T+	TP	FP
	T-	FN	TN

TP : 진양성 (True Positive)
FP : 기양성 (False Positive)

내용	
✓ 음성 우도비(negative likelihood ratio) ✓ 검사 정확도(accuracy of index test) ✓ ROC값	FN : 기음성(False Negative) TN : 진음성(True Negative)
- 예후와의 관련성 ✓ 종양표지자와 예후(생존)과의 관련성(OR, HR 등) ✓ 종양표지자와 종양병기와의 상관성 - 의료결과에의 영향 : 검사결과로 인한 치료방침 결정/치료결과 효과	
Time (추적관찰기간)	- 제한 없음
Study Design	- 단면조사연구(진단정확성 연구), 코호트 연구

1.3. 문헌검색

문헌은 현재 가용할 수 있는 데이터베이스 범위 내에서 국내와 국외로 나누어 수행되었다. 사용된 데이터베이스는 다음과 같으며 각 데이터베이스의 검색 내역은 부록2 ‘문헌 검색 전략’(51-54 page)에 자세히 기술하였다.

가. 국내

국내 검색 문헌은 아래에 기술된 5개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하였다. 1차 검색일은 2019년 5월 14일이었으며, 이후 데이터베이스 별 특성을 파악하고 검색어를 확정하여 2019년 7월 5일 최종검색을 완료하였다.

KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
NDSL	http://ndsl.kr/

나. 국외

국외문헌 데이터베이스는 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library를 이용하였다. 검색어 선정 및 문헌 검색 전략을 구축하기 위한 일차 검색은 2019년 5월 14일에 시행하였다. 이후 제1차 소위원회에서 심의된 검색어로 2019년 6월 12일에 국외 문헌검색을 완료하였다.

검색원	web 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com/
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com/
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	http://www.thecochranelibrary.com

1.4. 문헌의 선택 및 배제기준

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하여, 문헌 선택 배제 기준에 의거하여 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자의 논의(소위원회 전문가)를 통해 합의하여 선정하였다.

구분	내용
선택기준 (inclusion criteria)	- 암항원 CA 50검사가 시행된 연구 - 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구
배제기준 (exclusion criteria)	- 동물실험 또는 전 임상시험 연구 - 원저가 아닌 연구(체계적문헌고찰, 리뷰문헌, 가이드라인, 사설, 의견 등) - 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구 - 회색문헌 - 2001년 이전에 수행된 연구 - serum 검체로 수행되지 않은 연구

1.5. 비뚤림 위험 평가

선택된 문헌의 비뚤림 위험 평가는 연구유형에 따라, QUADAS 2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)(Whiting et al., 2011)와 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS)(김수영 등, 2013) 도구를 활용하여 두 명 이상의 연구자가 독립적으로 시행하고, 의견불일치 시 합의하였다.

진단정확성을 보고한 단면연구의 질평가도구는 QUADAS-2를 사용하였다. QUADAS-2는 ① 환자선택, ② 중재검사, ③ 참고표준검사, ④ 연구진행과 시점의 4가지 주요 영역으로 구성되며, 각 영역에 대한 비뚤림 위험을 평가하고, 마지막 영역을 제외한 세 가지 영역에 대해 적용성에 대한 우려(concerns about applicability)에 대해 평가된다(박동아 등 2014).

표 6. QUADAS-2 평가항목

비뚤림 유형	QUADAS 2 평가항목	평가 결과
환자선택	대상군은 연속적/무작위 표본 있었는가?	
	환자-대조군 설계를 피하였는가?	
중재검사	해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	낮음
	중재검사는 참고표준검사결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
참고표준 검사	임계치 사용시, 사전 명시?	/불확실
	참고표준검사는 대상 질병상태를 정확히 구분?	/높음
연구진행과 시점	참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	
	중재검사와 참고표준검사 사이 적절한 시간 간격이 있었는가?	

비뚤림 유형	QUADAS 2 평가항목	평가 결과
연구진행과 시점	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	낮음 /불확실 /높음
	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	
	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	
적용성에 대한 우려	포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	
	중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	
	참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	

코호트 연구의 질평가도구는 비무작위연구(Non-randomized studies) 평가도구인 RoBANS를 사용하였다. 동 도구는 코크란의 RoB 도구와 유사하게 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정임상시험 연구 이외의 비무작위연구에 적용할 수 있는 비뚤림 위험 평가 도구로 개발되었으며 구체적인 평가항목은 표 7과 같다.

표 7. RoBANS 평가항목

비뚤림 유형	RoBANS 평가항목	평가 결과
선택비뚤림 (Selection bias)	대상군 비교가능성	낮음 /불확실 /높음
	대상군 선정	
	교란변수	
실행 비뚤림 (Performance bias)	노출 측정	
결과확인 비뚤림 (Detection bias)	평가자의 눈가림	
	결과 평가에 대한 눈가림	
탈락 비뚤림 (Attrition bias)	불완전한 결과자료	
보고 비뚤림 (Reporting bias)	선택적 결과보고	
기타 비뚤림 (Other bias)		

1.6. 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 자료추출서식을 활용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출할 주요 내용은 연구특성, 연구대상 및 연구방법, 연구결과 지표를 다음과 같은 추출서식을 통하여 추출하였다.

구분	주요내용	
연구특성	제1저자, 출판연도, 제목 연구설계(연구유형, 대상자 모집기간, 연구기관, 연구국가)	
연구대상	환자군/대조군 정의, 선택/배제기준 등	
연구방법	중재검사	검사명, 검체, 검사법, 검사키트, 임계치 등
	참조검사	검사명
	비교검사	검사명, 검체, 검사법, 검사키트, 임계치 등
	추적관찰	추적관찰지표, 추적기간 등
	통계분석	지표정의, 일차지표, 통계방법 등
연구결과	안전성 결과	검사 관련 합병증
	유효성 결과	진단정확성, 예후와의 관련성, 의료결과에의 영향 등
비고	결론, 참고사항 등	

1.7. 자료분석 및 합성

연구결과는 연구대상 등이 연구들마다 이질적으로 양적 분석(quantitative analysis)이 적절하지 않을 것으로 판단하여 메타분석을 수행하지 않고, 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하여 제시하기로 하였다.

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌 선정

국내·외 데이터베이스를 통해 총 7,160편(국외 3,290편, 국내 3,870편)이 검색이 되었으며, 각 DB별 중복검색된 문헌을 제거한 총 5,906편(국외 2,206편, 국내 3,700편)을 대상으로 제목·초록 검토를 통해 183편(국내 4편, 국외 179편)을 1차 선별하였으며, 이후 원문(full text) 검토를 통해 최종적으로 총 20편(국외)의 문헌이 선정되었다. 문헌선정 흐름도는 그림 1과 같다.

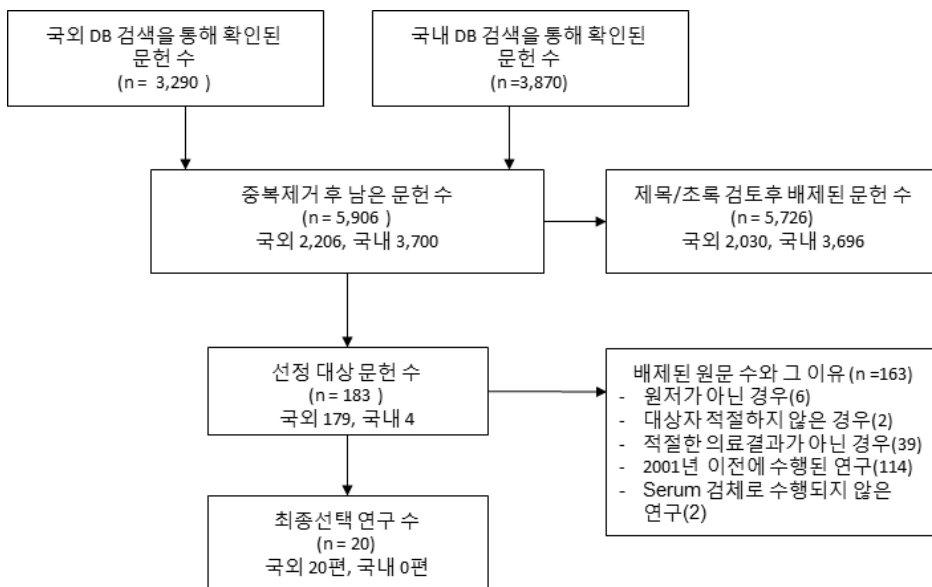


그림 1. 문헌선정 흐름도

1.2. 선정 문헌의 특성

본 평가에 선택된 문헌은 국외연구 총 20편이며, 세부적으로 진단하고자 하는 질환에 따라 구분시 췌장암 총 9편, 위암 7편, 대장직장암 4편이었다.

연구유형별로는 진단정확도를 보고한 단면연구 12편, 코호트 연구 8편이었다. 이 중, 6편(단면연구 2편, 코호트연구 4편)은 진단정확성 및 예후 관련 결과가 모두 보고된 연구로 연구제목 및 목적에 더 부합한 연구결과를 중심으로 연구유형을 분류하였다.

진단정확성을 보고한 단면연구의 경우, 연구대상 선택은 모두 환자-대조군 연구 설계로 수행되었다.

국가별 분류에서는 대다수 연구(16편)가 중국에서 수행되었으며, 이외 연구에서는 스웨덴(2편), 이탈리아(1편), 네팔(1편)에서 수행됨이 확인되었다.

이에 대한 연구특성은 표 8에 요약 제시하였다.

표 8. 선정문헌의 특성(총 20편)

no	1저자 (출판연도)	연구유형	연구국가	연구대상	N	중재검사			비교검사
						방법	검체	임계치	
췌장암(9편)									
1	Feng (2018)	코호트	중국	진행성 췌장암	201	RIA	blood	500 U/ml	CA19-9
2	Luo (2017)	단면 연구	중국	루이스혈액형 음성 췌장암, 양성 질환	47 / 18	RIA	serum	25 U/ml	CA19-9, CEA, CA125
3	Lei (2017)	단면 연구	중국	췌장암, 양성췌장병변, 건강대조 군	112 / 100 / 90	ECL	serum	25 U/ml	CA19-9
4	Xu (2016)	코호트	중국	췌장암	353	RIA	serum	25 U/ml	CEA,CA19-9,CA125
5	Liu (2016)	단면 연구*	중국	췌장암	521	RIA	serum	25 U/ml	CA19-9,CA125,CEA
6	Liao (2007)	단면 연구	중국	췌장두부암, 양성 염증성 췌장질 환	112 / 38	ELISA	serum	15 U/ml	CA19-9, CEA
7	Wu (2006)	단면 연구	중국	췌장암, 대조군	48 / 96	ELISA	serum	언급없음	CEA,CA19-9
8	Marchese (2006)	단면 연구	이탈리아	췌장암, 대조군(만성췌장염)	30 / 40	RIA	serum	17 U/ml	CEA, CA19-9
9	Jiang (2004)	단면 연구	중국	췌장암, 비-췌장성 암, 양성질환, 만성췌장염	129 / 99 / 51 / 12	FIA	serum	23 U/ml	CA19-9
위암(7편)									
10	Qian (2017)	단면 연구	중국	위암, 양성위질환, 건강대조군	124 / 64 / 92	CMIA	serum	20 U/ml	CEA, CA 19-9, CA 72-4

no	1자 (출판연도)	연구유형	연구국가	연구대상	N	중재검사			비교검사
						방법	검체	임계치	
11	Wu (2016)	단면 연구	중국	위암, 양성위종양, 정상대조군	99 / 32 / 100	chemilumi nescence	serum	언급없음	CEA, CA 19-9, CA 72-4
12	Huang (2014)	코호트	중국	위 절제술 받은 위암 환자	363	EIA	serum	20 U/ml	CEA, CA 19-9
13	Tian (2014)	단면 연구*	중국	위암, 대조군(위장관 기질종양)	181 / 48	ECL	serum	15 U/ml	CEA, CA19-9
14	Liu (2014)	코호트*	중국	위 절제술 받은 위암 환자	391	MPEIA	serum	25 U/ml	CEA, CA19-9, CA72-4
15	Mittal (2013)	코호트*	네팔	위암	40	ELISA	serum	10 μ l/l	CEA, CA19-9
16	Liu (2012)	코호트*	중국	위암	273	MPEIA	serum	20 U/ml	CEA, CA19-9
대장직장암(4편)									
17	Lin (2019)	단면 연구	중국	대장직장암	126	immunoa assay	serum	언급없음	CEA, CA19-9
18	Li (2017)	코호트*	중국	대장직장암	807	immunoa ssay	serum	25 U/ml	CEA, CA19-9
19	Engaras (2003)	단면 연구	스웨덴	대장직장암	90	DELFA	serum	30 U/ml	CEA
20	Forslund (2002)	코호트	스웨덴	대장직장암	151	DELFA	serum	언급없음	CEA

DELFA, dissociation-enhanced lanthanide fluoroimmunoassay; ECL, electrochemiluminescence; EIA, Enzyme ImmunoAssay; IHC, immunohistochemical staining; IRMA, Immunoradiometric assay ; RIA, radioimmunoassay; TR-FIA, time-resolved fluoroimmunoassay; FIA, fluorescence immunoassay

* 진단정확성 및 예후 관련 결과가 모두 보고된 연구로, 연구제목 및 목적에 더 부합한 연구결과를 중심으로 연구유형을 분류하였음

2. 선택문헌의 비둘림 위험 평가 결과

선택문헌은 연구유형별로 구분하여, i) 단면조사연구로 진단정확도를 제시한 연구는 진단법 평가도구 QUADAS-2, ii) 코호트연구로 환자의 예후와 관련된 의료결과를 제시한 연구는 RoBANS에 기반하여 비둘림 위험을 평가하였다.

첫째, 진단법 평가도구로 평가한 연구는 총 12편이었다. 환자군 선택(Patient Selection) 영역에 있어 12편 중 9편(75%) 문헌의 비둘림 위험이 '높음(High)', 2편(16.7%)은 각각 '낮음(Low)', 나머지 1편(8.3%)은 '불확실(Unclear)'로 나타나 비둘림 위험이 다소 높은 것으로 평가되었다. 증재검사(Index Test) 영역에서는 비둘림 위험이 '낮음'이 10편(83.3%) '높음'이 2편(16.7%)으로 평가되었으며, 참고표준검사(Reference Standard) 영역에서는 모든 문헌에서 '낮음' 12편(100%)으로 나타났다. 연구진행과 시점(Flow and Timing)에 대해서는 '낮음' 5편(41.7%), '높음'이 4편(33.3%), '불확실' 3편(25%)으로 평가하였다.

적용가능성 평가(Applicability concerns)의 경우, 환자군 선택에 있어 연구에 포함된 환자대상이 동 평가의 핵심질문보다 더 좁은 범위의 대상으로 수행된 1편의 경우 적용가능성의 우려를 '높음'으로 평가하였다. 그 외 증재검사, 참고표준검사에 있어 인종, 국가, 임상현장 등에 따라 큰 차이가 없을 것으로 판단하고 적용가능성의 우려를 '낮음'으로 평가하였다.

둘째, 코호트 연구로 분류되어 비무작위임상연구 평가도구(RoBANS)로 평가한 연구는 총 8편이었다. 동 연구는 CA 50 검사의 양성(노출군)과 음성(비교군)에 따른 예후를 비교한 것으로, 대상군 비교가능성 영역에 있어 증재에 대한 노출군과 비교군이 질병중증도 등 기저시점에서의 차이를 비교할만한 data가 제시되었어야 하나, 대다수 연구(7편, 87.5%)에서는 그에 대한 자료를 확인할 수 없어 비둘림 위험이 '불확실'로 평가되었다. 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과평가, 불완전한 결과자료, 선택적 연구결과보고 영역은 대부분 '낮음'으로 평가되었으며, 민간연구비 지원 영역은 '낮음'이 4편(50%), '불확실'이 4편(50%)으로 평가되었다.

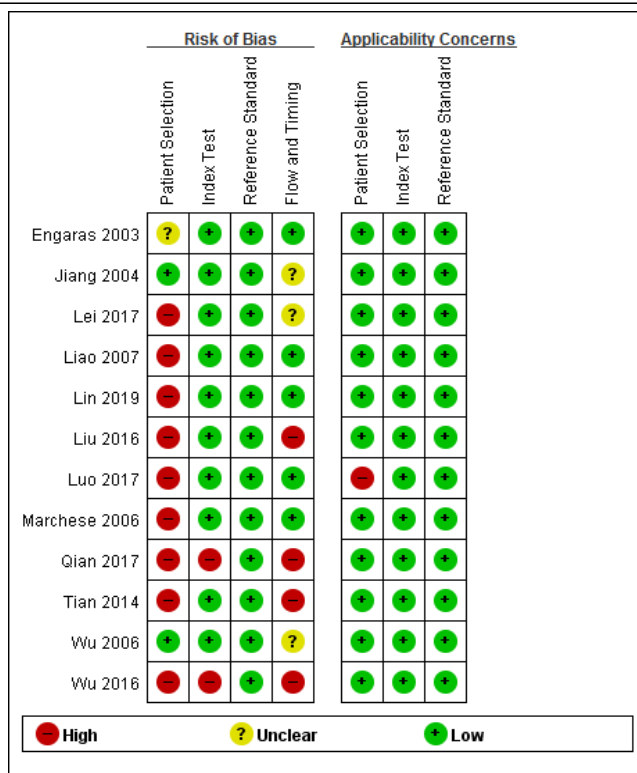
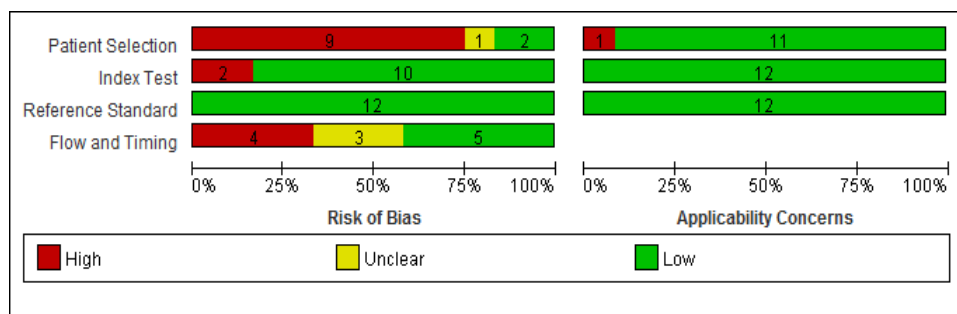
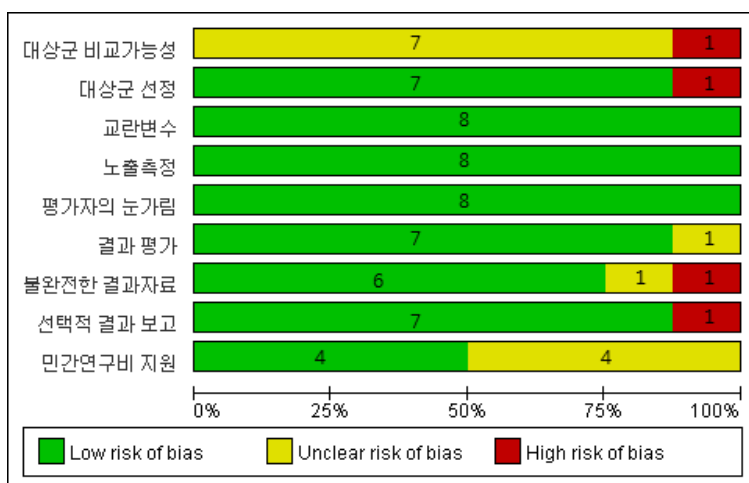


그림 2. QUADAS-2 비뮴림 위험 그래프 및 요약표 (단면조사연구 12편)



	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과 보고	민간연구비 지원
Feng 2018	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Forslund 2002	?	+	+	+	+	+	?	+	?
Huang 2014	?	+	+	+	+	+	+	+	?
Li 2017	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Liu 2012	?	+	+	+	+	+	+	+	+
Liu 2014	?	+	+	+	+	+	+	+	?
Mittal 2013	?	+	+	+	+	?	+	+	?
Xu 2016	?	+	+	+	+	+	+	+	+

그림 3. RoBANS 비뚤림 위험 그래프 및 요약표 (코호트연구 8편)

3. 안전성 결과

선택된 문헌에서 동 검사의 수행으로 인한 부작용 및 검사결과(위음성/위양성)에 따른 위해와 관련된 결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다.

소위원회에서는 동 기술은 혈액을 채취하여 체외에서 이루어지는 검사로, 검체 채취 등의 과정으로 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사수행에 따른 안전성의 문제는 낮을 것으로 보았다.

4. 유효성 결과

동 검사의 유효성에 대해 보고한 문헌은 총 20편이었으며, 진단정확성, 예후와의 관련성, 의료결과에의 영향 지표에 대해 대상환자군 별로 구분하여 연구결과를 제시하였다.

4.1. 진단정확성

가. (감별)진단

① 췌장암

췌장암에 대한 진단정확성을 보고한 연구는 총 6편이었다. 연구는 췌장암 환자군과 양성췌장질환, 건강대조군 등을 포함한 비환자군을 대조군으로 사전 선택된 집단을 대상으로 중재검사 결과에 따라 두 대상질환군을 감별하는 데 진단정확성을 제시한 연구들이었다.

중재검사의 임계값은 15-25 U/ml을 사용하여 진단정확성을 보고하였다. AUC값만을 보고한 1편(Wu 등, 2006)을 제외한 5편에서 중재검사 진단정확도의 범위는 민감도 0.13-0.78, 특이도 0.68-1.00이었으며, 2편에서 보고된 AUC값은 0.73-0.74이었다.

비교검사의 진단정확성 범위는 CEA (4편)의 경우 민감도 0.20-0.64, AUC값 0.64-0.72, 특이도 0.6-0.94, CA 19-9 (6편)은 민감도 0.19-0.84, 특이도 0.60-1.00, AUC값 0.81-0.82. CA125 (1편)는 민감도 0.51, 특이도 0.89이었다.

표 9. 췌장암에 대한 진단정확성

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계값	진단정확도							
				Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	OA*	AUC
Luo (2017)	Lewis 혈액형 음성인 환자에서 췌장암 vs. 양성췌장질환	CA50	25 U/ml	0.13	1.00	1.00	0.30	-	0.87	0.37	-
		CEA	51 ng/ml	0.64	0.94	0.97	0.50	11.49	0.38	0.72	-
		CA19-9	37 U/ml	0.19	1.00	1.00	0.32	-	0.81	0.42	-
		CA125	323 U/ml	0.51	0.89	0.92	0.41	4.60	0.55	0.62	-
Lei (2017)	췌장암 vs 대조군(췌장 염, 건강군)*	CA50	25 U/ml	0.63	0.68	0.46	0.81	-	-	-	-
		CA19-9	39 U/ml	0.81	0.75	0.58	0.89	-	-	-	-
Liao (2007)	췌장암 vs. 양성염증성 췌장질환	CA50	15 U/ml	0.47	0.91	-	-	5.09	0.59	-	0.74
		CEA	5 ng/ml	0.33	0.94	-	-	5.46	0.71	-	0.71
		CA19-9	37 U/ml	0.75	0.61	-	-	1.91	0.41	-	0.81
Wu (2006)	췌장암 vs. 양성소화기 계질환	CA50	-	-	-	-	-	-	-	-	0.73
		CEA	-	-	-	-	-	-	-	-	0.64
		CA19-9	-	-	-	-	-	-	-	-	0.82
Marchese (2006)	췌장암 vs. 만성췌장염	CA50	17 U/ml	0.43	0.70	0.52	0.62	1.44	0.81	0.59	-
		CEA	51 U/ml	0.20	0.60	0.27	0.50	0.50	1.33	0.43	-
		CA19-9	37 U/ml	0.57	0.60	0.52	0.65	1.42	0.72	0.59	-
			47 U/ml	0.57	1.00	1.00	0.76	inf	0.43	0.81	-
Jiang (2004)	췌장암 vs. 대조군(비췌 장암, 양성질환, 만성췌장염)	CA50	23 U/ml	0.78	0.71	0.65	0.74	-	-	0.72	-
		CA19-9	37 U/ml	0.84	0.82	0.75	0.89	-	-	0.82	-

* 진단정확성 결과 산출시, 대조군을 어디까지 포함하였는지에 대한 설명이 안되어 있음

② 위암

위암에 대한 진단정확성을 보고한 연구는 총 6편이었다. 2편의 연구는 위암 환자군과 건강대조군으로 사전 선택된 집단을 대상으로 중재검사 결과에 따라 위암을 진단하는데 정확도를 제시한 연구이었다. 나머지 4편의 연구에서는 모두 위암환자에서 중재검사의 민감도(양성률)를 제시한 연구이었다.

중재검사의 임계값은 3.3-25 U/ml을 사용하여 진단정확성을 보고하였다. 2편에서의 보고된 건강대조군과의 위암 환자 감별에 대한 진단정확성 범위는 중재검사는 민감도 0.37-0.5, 특이도 0.97-0.99, AUC값 0.81-0.83이었으며, 비교검사로 CEA는 민감도 0.13-0.17, 특이도 0.98, AUC값 0.66-0.68, CA 19-9는 민감도 0.26-0.67, 특이도 0.67, AUC값 0.63-0.64, CA 72-4는 민감도 0.10-0.28, 특이도 0.98-0.99, AUC값 0.67이었다.

위암 환자에서 민감도만을 제시한 4편에서는 중재검사는 0.14-0.43, CEA는 0.095-0.20, CA 19-9는 0.17-0.35, CA 72-4 (1편)는 0.22이었다.

표 10. 위암에 대한 진단정확성

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계값	진단정확도							
				Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	OA*	AUC
Qian (2017)	원발성위암 vs. 건강대조군	CA50	139 U/ml	0.5	0.99	-	-	-	-	-	0.81
		CEA	57 ng/ml	0.13	0.98	-	-	-	-	-	0.68
		CA19-9	331 U/ml	0.26	0.67	-	-	-	-	-	0.64
		CA72-4	64 U/ml	0.28	0.98	-	-	-	-	-	0.67
Wu (2016)	위암 vs. 건강대조군	CA50	33 U/ml	0.37	0.97	-	-	-	-	-	0.83
		CEA	091 U/ml	0.17	0.98	-	-	-	-	-	0.66
		CA19-9	799 U/ml	0.67	0.67	-	-	-	-	-	0.63
		CA72-4	084 U/ml	0.10	0.99	-	-	-	-	-	0.67
Tian (2014)	위암	CA50	15 U/ml	0.14	-	-	-	-	-	-	-
		CEA	5 ng/ml	0.18	-	-	-	-	-	-	-
		CA19-9	37 U/ml	0.17	-	-	-	-	-	-	-
Liu (2014)	위암	CA50	25 U/ml	0.15	-	-	-	-	-	-	-
		CEA	10 µg/l	0.095	-	-	-	-	-	-	-
		CA19-9	35 U/ml	0.18	-	-	-	-	-	-	-
		CA72-4	69 U/ml	0.22	-	-	-	-	-	-	-

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계값	진단정확도							
				Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	OA*	AUC
Mittal (2013)	위암	CA50	20 U/ml	0.43	-	-	-	-	-	-	-
		CEA	10 μ g/l	0.20	-	-	-	-	-	-	-
		CA19-9	37 U/ml	0.35	-	-	-	-	-	-	-
Liu (2012)	위암	CA50	20 U/ml	0.29	-	-	-	-	-	-	-
		CEA	10 μ g/l	0.16	-	-	-	-	-	-	-
		CA19-9	37 U/ml	0.33	-	-	-	-	-	-	-

③ 대장직장암

대장직장암에 대한 진단정확성을 보고한 연구는 총 1편이었다.

중재검사의 임계값은 25U/ml에서의 민감도는 0.81이었으며, 비교검사로 CEA는 0.39 (임계값 > 5.2 ng/ml)이었다.

표 11. 대장직장암에 대한 진단정확성

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계값	진단정확도							
				Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	OA*	AUC
Li (2017)	대장직장암	CA50	25 U/ml	0.81	-	-	-	-	-	-	-
		CEA	52 ng/ml	0.39	-	-	-	-	-	-	-

나. 예후 예측 정확성

① 췌장암

1편(Liu 등, 2016)의 연구에서는 췌장암 환자의 수술 후 전이에 대한 예측 정확도를 보고하였다. 중재검사의 전이예측 정확성 AUC값은 0.554 (95% CI 0.465-0.643, $p=0.270$)로 유의하지 않았으며, 비교검사인 CEA, CA19-9, CA125는 각 AUC값(95% CI)은 0.716 (0.637-0.796), 0.722 (0.648-0.797), 0.892 (0.846-0.936)로 유의하였다($p<0.001$). 하위군 분석에서, 수술절제술이 불가능한 환자에서의 distant metastasis 예측에 대한 정확성(AUC값)은 중재검사는 0.559 ($p=NS$), 비교검사인 CEA,

CA 19-9, CA 125의 AUC값은 각 0.590 ($p=0.021$), 0.588 ($p=0.024$), 0.723 ($p<0.001$)이었다. 수술 절제한 환자에서 림프절 전이 예측에 대한 정확성(AUC값)은 중재검사는 0.589 ($p=0.013$), 비교검사인 CEA, CA 19-9, CA 125의 AUC값은 각 0.570 ($p=0.05$), 0.598 ($p=0.006$), 0.693 ($p<0.001$)으로 보고되었다.

표 12. 췌장암 환자에서의 전이(metastasis) 예측 정확도

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계값	예측 정확도 (AUC)					
				전이				lymph node 전이	
				stage I vs. IV		stage III vs. IV		stage I/IIa vs IIb	
				AUC	p	AUC	p	AUC	p
Liu (2016)	췌장암*	수술전 CA50	-	0.554	.270	0.559	.128	0.589	.013
		수술전 CEA	-	0.716	<.001	0.590	.021	0.570	.050
		수술전 CA19-9	-	0.722	<.001	0.588	.024	0.598	.006
		수술전 CA125	-	0.892	<.001	0.723	<.001	0.693	<.001

* 절제술(resection)을 수행한 환자 : stage I(48), stage IIA(78), IIB(133)
절제불가능한 환자로, distant metastasis 유무에 따라 stage III(n=130), stage IV(n=132)

② 대장직장암

2편의 연구에서는 대장직장암 환자의 수술 후 전이, 재발에 대한 예측 정확도를 보고하였다. 1편에서는 원발성 대장직장암 환자의 전이를 예측하는데 AUC값이 중재검사는 0.75, 비교검사로 CEA와 CA 19-9는 0.77으로 보고되었다. 다른 1편에서는 수술 후 5년 내 재발 발생에 대한 진단정확성은 중재검사는 민감도 0.46-0.57, 비교검사로 CEA는 민감도 0.63-0.79, 특이도 0.64-0.82이었다.

표 13. 대장직장암 환자에서의 예후 예측 정확성

1저자 (연도)	대상	검사	임계값	진단정확도							
				Sn	Sp	PPV	NPV	LR+	LR-	OA*	AUC
Lin (2019)	원발성 대장직장암의 전이 예측	CA50	-	-	-	-	-	-	-	-	0.75
		CEA	-	-	-	-	-	-	-	-	0.77
		CA19-9	-	-	-	-	-	-	-	-	0.77
Engaras (2003)	수술후 5년내 재발 예측	CA50	-*	0.46	0.77	-	-	-	-	-	-
			30.1U/ml†	0.57	0.82	-	-	-	-	-	-
		CEA	-*	0.79	0.64	-	-	-	-	-	-
			5.6 ng/ml†	0.63	0.82	-	-	-	-	-	-

* individual cut-off : 1.71×(수술후 1개월 시점의 농도)

† standard cut-off

4.2. 예후와의 관련성

가. 전체생존

① 췌장암

췌장암 환자에서 중재검사와 수술후 전체 생존과의 관련성을 보고한 연구는 3편이었다. 2편의 연구(Feng 등, 2018; Liu 등, 2016)에서는 수술전 중재검사 결과가 임계치보다 증가한 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 전체 생존율이 유의하게 낮았으나, 영향요인을 보정한 다변량 분석을 수행시에는 유의하지 않은 것으로 보고되었다. 다른 1편의 연구(Xu 등, 2016)에서는 수술 후 CA 19-9 수치가 정상군과 증가한 환자군을 구분하여 유의미한 예후요인을 확인하였으며, 수술후 CA 19-9 수치가 증가한 환자군에서만 수술후 CA 50이 증가한 군에서 불량한 예후와 관련성이 있는 것으로 나타났다.

표 14. 췌장암 환자에서 전체생존 예후와의 관련성

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Feng (2018)	췌장암	CA50	≥500 U/ml	1.67 (1.06-3.27)	.03	0.79 (0.41-1.52)	.48
		CA19-9	≥1000 U/ml	2.07 (1.48-3.82)	.01	2.87 (1.22-6.71)	.02

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Xu (2016)	수술후 CA19-9 정상군	CA50	>25 U/ml	1.012 (0.488-2.099)	.98	-	NS
		CEA	>5.2 ng/ml	2.654 (1.64-4.29)	<.001	2.146 (1.29-3.55)	.003
		CA125	>35 U/ml	1.912 (1.19-3.06)	.007	1.990 (1.16-3.10)	.01
	수술후 CA19-9 증가군	CA50	>25 U/ml	1.823 (1.19-2.78)	.005	1.849 (1.20-2.84)	.005
		CEA	>5.2 ng/ml	2.150 (1.48-3.13)	<.001	-	NS
		CA125	>35 U/ml	2.553 (1.74-3.74)	<.001	2.007 (1.39-3.11)	<.001
Liu (2016)	췌장암	수술전 CA50	≥25 U/ml	1.530 (1.060-2.207)	.023	-	NS
		수술전 CEA	≥5.2 ng/ml	1.587 (1.103-2.285)	.013	-	NS
		수술전 CA19-9	≥37 U/ml	1.997 (1.271-3.139)	.003	1.811 (1.148-2.856)	.011
		수술전 CA125	≥18.4 U/ml	2.431 (1.708-3.460)	<.001	2.315 (1.620-3.308)	<.001
		수술후 CA50	no 감소	1.822 (1.272-2.603)	.001	-	NS
Liu (2016)	췌장암	수술후 CEA	no 감소	1.954 (1.378-2.770)	<.001	1.467 (1.017-2.117)	.040
		수술후 CA19-9	no 감소	2.551 (1.756-3.704)	<.001	2.008 (1.352-2.982)	.001
		수술후 CA125	no 감소	2.579 (1.787-3.725)	<.001	2.078 (1.419-3.041)	<.001

② 위암

위암 환자에서 중재검사와 수술후 전체 생존과의 관련성을 보고한 연구는 5편이었다. 수술전 중재검사가 임계치보다 증가한 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 전체 생존이 유의하게 낮았으나, 다변량 분석시에는 2편에서만 유의하였다.

표 15. 위암 환자에서의 전체생존 예후와의 관련성

1저자 (연도)	대상질환 (명)	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				log-rank	p	HR (95%CI)	p
Huang (2014)	위암 (363)	CA50	20 U/ml	-	.004	1.470 (0.842-2.569)	.176

1저자 (연도)	대상질환 (명)	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				log-rank	p	HR (95%CI)	p
		CEA	5 ng/ml	-	.023	0.902 (0.618-1.316)	.592
		CA19-9	37 U/ml	-	.009	0.836 (0.449-1.556)	.571
Tian (2014)	위암 (181)	CA50	≥15 U/ml	2.5 (1.50-4.15)	<.001	-	.19
		CEA	≥5 ng/ml	2.25 (1.40-3.61)	.27	0.27 (-)	-
		CA19-9	≥37 U/ml	2.58 (1.60-4.16)	<.001	0.88 (-)	-
Liu (2014)	위암 (391)	CA50	25 U/ml	-	.001	-	NS
		CEA	10 μg/l	-	.000	2.091 (1.240-3.526)	.006
		CA19-9	35 U/ml	-	.000	-	NS
		CA72-4	6.9 U/ml	-	.001	-	NS
Mittal (2013)	위암 (40)	CA50	≥20 U/ml	-	.001	2.101 (1.197-3.498)	.001
		CEA	≥10 μg/l	-	.000	2.802 (1.769-4.299)	.001
		CA19-9	≥37 U/ml	-	.000	2.690 (1.197-3.498)	.001
Liu (2012)	위암 (273)	CA50	≥20 U/ml	-	.000	2.091 (1.236-3.538)	.006
		CEA	≥10 μg/l	-	.000	2.809 (1.823-4.327)	.000
		CA19-9	≥37 U/ml	-	.000	2.740 (1.620-4.635)	.000

③ 대장직장암

대장직장암 환자에서 중재검사와 수술후 전체 생존과의 관련성을 보고한 연구는 2편이었다. 1편은 단변량/다변량 분석 모두 수술전 중재검사가 임계치보다 증가한 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 전체 생존이 유의하게 낮았으며, 다른 1편에서는 다변량 분석결과 유의하지 않은 것으로 보고되었다.

표 16. 대장직장암 환자에서의 전체생존 예후와의 관련성

1저자 (연도)	대상질환 (명)	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Li (2017)	대장 직장암 (807)	CA50	>25 IU/ml	5.288 (3.533-7.914)	<.001	1.905 (1.168-3.106)	.010
		CEA	>5.2 ng/ml	3.308 (2.294-4.768)	<.001	1.565 (1.035-2.368)	.034
		CA19-9	>27 U/ml	3.241 (2.287-4.593)	<.001	1.220 (0.721-2.065)	.458
Forslund (2002)	대장 직장암 (151)	CA50	-	-	-	0.007*	.69
		CEA	-	-	-	-0.005*	.29

* regression coefficient

나. 무재발/무질병 생존

① 췌장암

췌장암 환자에서 중재검사와 수술후 무재발생존과의 관련성을 보고한 연구는 2편이었다. 2편의 연구 모두 중재검사 결과가 임계치보다 증가한 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해 무재발생존율이 유의하게 낮았으나, 영향요인을 보정한 다변량 분석을 수행시에는 유의하지 않은 것으로 보고되었다.

표 17. 췌장암 환자에서 무재발생존 예후와의 관련성

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Xu (2016)	수술후 CA19-9 정상인 췌장암 환자	CA50	>25 U/ml	0.809 (0.411-1.590)	.538	-	NS
		CEA	>5.2 ng/ml	2.036 (1.328-3.120)	.001	1.990 (1.296-3.057)	.002
		CA125	>35 U/ml	1.740 (1.181-2.555)	.005	1.699 (1.151-2.508)	.008
	수술후 CA19-9 증가한 췌장암 환자	CA50	>25 U/ml	1.651 (1.129-2.414)	.010	-	NS
		CEA	>5.2 ng/ml	1.563 (1.102-2.215)	.012	-	NS
		CA125	>35 U/ml	2.081 (1.476-2.934)	<.001	1.564 (1.081-2.262)	.018
Liu (2016)	췌장암	수술전 CA50	≥25 U/ml	1.382 (1.018-1.877)	.038	-	NS

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
		수술전 CEA	≥5.2 ng/ml	1.766 (1.292-2.412)	<.001	1.467 (1.065-2.022)	.019
		수술전 CA19-9	≥37 U/ml	2.171 (1.476-3.194)	<.001	1.869 (1.262-2.768)	.002
		수술전 CA125	≥18.4 U/ml	2.841 (2.086-3.871)	<.001	2.454 (1.778-3.387)	<.001
		수술후 CA50	no 감소	1.594 (1.165-2.183)	.004	-	NS
		수술후 CEA	no 감소	1.618 (1.191-2.199)	.002	-	NS
		수술후 CA19-9	no 감소	2.568 (1.844-3.576)	<.001	2.374 (1.677-3.360)	<.001
		수술후 CA125	no 감소	1.914 (1.411-2.597)	<.001	1.600 (1.166-2.195)	.004

② 위암

무질병생존을 보고한 1편에서는 단변량, 다변량 분석 모두 유의하지 않은 것으로 보고되었다.

표 18. 위암 환자에서의 무질병생존 예후와의 관련성

1저자 (연도)	대상질환	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				log-rank	p	HR (95%CI)	p
Huang (2014)	위암	CA50	20 U/ml	-	.335	1.058 (0.546-2.05)	.868
		CEA	5 ng/ml	-	.197	3.045 (0.401-23.16)	.282
		CA19-9	37 U/ml	-	.236	0.392 (0.045-3.384)	.394

③ 대장직장암

대장직장암 환자에서 중재검사와 수술후 무질병생존과의 관련성을 보고한 연구는 1편이었다. 단변량/다변량 모두 유의한 것으로 보고되었다.

표 19. 대장직장암 환자에서의 무질병생존 예후와의 관련성

1저자 (연도)	대상질환 (명)	검사	임계치	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Li (2017)	대장 직장암 (807)	CA50	>25 IU/ml	3.322 (2.326-4.746)	<.001	1.647 (1.080-2.510)	.020
		CEA	>5.2 ng/ml	2.448 (1.868-3.209)	<.001	1.456 (1.071-1.980)	.017
		CA19-9	>27 U/ml	1.943 (1.466-2.575)	<.001	0.838 (0.556-1.263)	.399

4.3. 의료결과에의 영향

본 연구에서 중재 검사 결과로 인한 치료방침 결정 또는 치료결과에 대한 효과를 비교한 연구는 확인되지 않았다.

IV

요약 및 결론

1. 연구결과 요약

'암항원 CA 50'은 사람의 결장직장선암주를 면역원으로서 얻은 단클론 항체 C-50(IgM)에 의해 검출되는 당쇄항원으로, 동 기술은 환자의 혈액 내 암항원 CA 50을 측정하여 위장관 악성 종양 등의 다양한 암 진단 및 치료반응을 관찰하는데 사용하는 혈청학적 종양표지자 검사이다.

동 검사의 임상적 안전성 및 유효성에 대한 평가는 비급여로 등재된 시점인 2001년 이후의 연구들로 제한하여 체계적 문헌고찰을 통해 수행되었으며, 총 20편(국외) 문헌이 선택되었다. 선택된 연구들은 연구유형별로 진단정확성을 보고한 단면연구 12편, 코호트 연구 8편이 포함되었으며, 대상질환에 따라 구분시 췌장암 9편, 위암 7편, 대장직장암 4편이었고, 이외 대상 질환군(담도암, 간암, 난소암, 폐암)에서는 관련 연구결과가 확인되지 않았다.

동 검사의 안전성에 대해서는 부작용 및 검사결과에 따른 위해와 관련된 의료결과를 보고한 연구는 확인되지 않았다. 다만, 소위원회에서는 동 기술이 검체 채취 후 체외에서 이루어지는 검사로, 검체 채취 등의 과정으로 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사수행에 따른 안전성의 문제는 낮을 것으로 보았다.

동 검사의 유효성에 대해서는 진단정확성(진단/예후예측), 예후와의 관련성 지표를 통해 평가하였다.

질환 감별에 대한 진단정확성은 총 13편에서 보고되었다. 질환별로 구분하여 살펴보면, ① 췌장암과 비췌장암(양성췌장질환 등) 환자를 대상으로 한 연구에서 췌장암을 진단하는데 중재검사(6편)는 민감도 0.13-0.78, 특이도 0.68-1.00, AUC값(2편) 0.73-0.74이었으며, 비교검사는 CA 19-9 (6편)의 경우 민감도 0.19-0.84, 특이도 0.60-1.00, AUC값(2편) 0.81-0.82, CEA (4편)는 민감도 0.2-0.64, 특이도 0.60-0.94, AUC값(2

편) 0.64-0.71, CA 125 (1편)은 민감도 0.51, 특이도 0.89이었다. 임상진료현장에서 가장 많이 활용되고 있는 CA 19-9 검사와 비교시 중재검사는 비교적 낮은 민감도를 보였다. 또한, 연구결과가 1편으로 제한적이긴 하지만 루이스 항원 음성 환자 대상으로 수행된 연구에서, 중재검사의 민감도는 0.13, CA 19-9는 0.19로 나타났는데 이는 기존의 CA 19-9가 루이스(lewis) 항원 음성인 환자에서는 발현이 되지 않아 진단 검사로서 제한점이 있는 임상 상황에서 이를 보완할 검사로써 중재검사의 임상적 의미를 확인하기는 어려웠다. ② 위암 환자와 건강인 대상으로 한 연구(2편)에서는 위암 진단에 대해 중재검사는 민감도 0.37-0.5, 특이도 0.97-0.99, AUC값은 0.81-0.83, 비교검사로 CA 19-9는 민감도 0.26-0.67, 특이도 0.67, AUC값 0.63-0.64, CEA는 민감도 0.13-0.17, 특이도 0.98, AUC값 0.66-0.68, CA 72-4는 민감도 0.10-0.28, 특이도 0.98-0.99, AUC값 0.67이었다. 또한, 위암 환자군에서의 민감도는 중재검사(4편) 0.14-0.43, CA 19-9 (4편)는 0.17-0.35, CEA (4편)는 0.095-0.20, CA 72-4 (1편)은 0.22이었다. ③ 대장직장암 환자에서의 민감도는 중재검사가 0.81, CEA는 0.39 으로, 중재검사가 높게 보고되었으나 일반화하기에는 연구결과가 매우 부족하였다.

표 20. 진단정확성 요약결과

구분		민감도	특이도	AUC
췌장암	CA 50 (6편)	0.13-0.78 (0.43-0.78)	0.68-1.00 (0.68-0.91)	0.73-0.74
	CA 19-9 (6편)	0.19-0.84 (0.57-0.84)	0.60-1.00 (0.60-1.00)	0.81-0.82
	CEA (4편)	0.2-0.64 (0.2-0.33)	0.60-0.94 (0.60-0.94)	0.64-0.71
	CA 125 (1편)	0.51 (-)	0.89 (-)	-
위암	CA 50 (6편)	0.14-0.5	0.97-0.99	0.81-0.83
	CEA (6편)	0.095-0.20	0.98	0.66-0.68
	CA 19-9 (6편)	0.17-0.67	0.67	0.63-0.64
	CA 72-4 (3편)	0.10-0.28	0.98-0.99	0.67
대장직장암	CA 50 (1편)	0.81	-	-
	CEA (1편)	0.39	-	-

* () 연구대상이 이질적(lewis 혈액형 항원 음성 환자 대상으로 수행된 연구(1편)) 제외된 결과

예후예측에 대한 진단정확성은 총 3편에서 보고되었다. 췌장암 환자에서 수술 후

전이(stage IV) 예측에 대한 정확성을 보고한 1편의 연구에서는 중재검사 AUC값은 0.554, 비교검사인 CA 19-9, CEA, CA 125는 각 AUC값 0.722, 0.716, 0.892 으로 보고되었다. 다른 2편은 대장직장암 환자를 대상으로 수행되었으며, 수술 후 전이 예측에 대한 정확성을 보고한 1편에서는 AUC값이 중재검사는 0.75, 비교검사 CEA, CA 19-9는 0.77이었고, 수술 후 5년 내 재발 발생에 대한 정확성을 보고한 1편에서는 중재검사 민감도 0.46-0.57, 특이도 0.77-0.82, CEA는 민감도 0.63-0.79, 특이도 0.64-0.82이었다. 평가에 포함된 문헌의 숫자가 적어 예후를 예측하는데 동 검사가 임상적으로 유효한지 결론을 내리기는 어려웠다.

예후와의 관련성은 총 10편(췌장암 3편, 위암 5편, 대장직장암 2편)에서 보고되었다. 췌장암과 위암에서는 전반적으로 단변량 분석시에는 수술 전 중재검사가 임계치보다 상승하거나 수술 후 수치 감소가 없는 것은 전체 생존, 무질병 생존에 대해 유의한 위험인자로 보고되었으나, 다른 위험요인을 보정한 다변량 분석시 대부분 유의하지 않은 것으로 나타났다. 대장직장암 연구에서는 1편은 유의하였고 다른 1편은 유의하지 않아 이질적인 결과를 보고하였다.

2. 연구의 제한점

본 평가에서는 국내의 비급여 항목으로 등재된 검사 행위정의가 모호하여, 행위정의에서 제시된 악성종양질환 및 문헌에서 주요하게 보고된 질환으로 연구질문 대상을 재설정하여 평가가 수행되었다. 또한, 문헌 선별과정에서 비급여로 등재된 시점(2001년) 이후로 임상적 유효성을 확인하는 것이 중요하다고 판단하여 연도를 제한하여 평가함에 따라, 개발초기시점(1980-90년대)에 수행되어 출판된 다수의 연구결과가 반영이 안되었다는 제한점이 있다.

진단검사 연구의 경우, 선택된 연구 모두 대상자 모집방법이 대조군과 환자군이 사전 선택된 집단으로 수행되었다는 점에서, 환자군 선택에 비뚤림 위험이 높은 것으로 평가되었다.

연구결과는 질환 별로 선택된 문헌의 편수가 부족하였고, 문헌마다 다양하게 검사의 임계치가 사용되었으며, 2x2 역추산의 부정확성 등의 문제가 있어 양적 분석은 수행하지 못하였다.

종양표지자 검사가 일반적으로 보완검사로써 활용되는 점을 고려하여 기존 검사에 추

가 보완검사로써의 임상적 의의를 확인하고자 하였으나, 관련 적절한 의료결과를 확인하지 못해 평가를 수행할 수 없었다.

3. 결론 및 제언

본 연구에서 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 암항원 CA 50 검사는 췌장암 등 악성 종양 감별진단, 암환자에서의 예후를 확인하는 목적으로 사용시 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없으나, 임상적 유효성에 있어서는 근거가 불충분하다고 평가하였다.

질환의 감별진단 목적으로 살펴보면, 수치상으로는 기존의 비교검사들에 비해 민감도가 조금 낮거나 유사한 수준이었다. 하지만, 질환별로 담도암, 간암, 난소암, 폐암에서는 평가가능한 연구가 없었으며, 평가한 질환에서도 선택된 문헌의 편수가 적고, 소수의 제한된 연구대상자만을 포함하였고, 연구들마다 진단정확성의 편차가 있으며, 연구설계상의 제한점으로 확진된 환자/대조군을 대상으로 수행되어 이를 의심환자에서의 악성 종양 감별 진단정확성 결과로 일반화하기에 부적절하다는 의견이었다.

예후예측 및 모니터링 목적에 있어, 평가에 포함된 문헌이 부족하였고, 대부분의 연구에서 예후에 미치는 다른 영향요인들을 보정하였을 때 중재검사가 생존 예후에 유의하지 않은 것으로 나타나거나, 이질한 결과를 보고하여 예후 요인으로써 유효성을 확인하기 어려웠다.

종합하면, 소위원회에서는 암항원 CA 50은 국내에서 거의 검사가 이루어지지 않는 기술이며, 국내외의 임상진로지침 및 가이드라인에서 종양표지자로서 권고되고 있지 않고, 동 검사가 악성종양의 진단 및 암환자의 예후를 추적관찰 하는데 유효성이 있다고 결론을 내리기에는 문헌적 근거가 불충분하다고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “암항원 CA-50” 기술에 대해 췌장암, 위암, 대장직장암 등의 악성종양 (의심) 환자의 진단, 예후예측 및 치료반응을 관찰하는데 안전성에는 문제가 없으나 유효성에 대한 근거가 부족하다는 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다 (2019.11.8.).

암항원 CA-50 소위원회에서는 현재 평가에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

암항원 CA-50 기술은 췌장암, 위암, 대장직장암 등의 악성종양 (의심) 환자의 진단, 예후예측 및 치료반응을 관찰하는데 안전성에는 문제가 없으나, 유효성에 대한 근거가 부족하다고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “암항원 CA-50”에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2019.11.8.).

의료기술재평가위원회는 췌장암, 위암, 대장직장암 등 악성종양 (의심)환자에서 진단, 예후예측 및 치료반응을 관찰하는데 암항원 CA50을 권고하지 않는다(권고등급 II).

권고하지 않는 사유는 다음과 같다.

- 검사의 대상질환 자체의 암 발생은 229,180명으로 인구 10만명당 연령표준화발생률은 286.8명으로 전년대비 3.1%증가하였다(2016년 국가암등록통계자료). 또한, 암 확진 후 현재 치료중이거나 완치된 암 유병자수는 약 174만명으로 우리나라 국민 전체의 3.4% 차지하고 있다.
- 암항원 CA-50은 체외검사로써 검사수행에 있어 안전한 검사법이나, 악성종양의 감별 진단 및 예후예측하는데 있어 진단정확성이 높지 않으며, 예후요인으로써 유의하지 않아, 기존의 검사들에 비해 임상적인 효과성이 낮은 것으로 판단되었다.
- 국내에서 사용현황이나, 가이드라인에서 권고하고 있는 사항이 확인되지 않았다.
- 이러한 검토결과를 바탕으로, 의료기술재평가위원회는 암항원 CA 50을 췌장암, 위암, 대장직장암 등 악성종양 (의심)환자의 진단, 예후 예측 및 치료반응을 관찰하는데 권고하지 않음(II)으로 결정하였다.



참고문헌

- 문한규. 간암진단에 있어 AFP, PIVKA-II, SLX, CA-50 및 Dupan-2의 임상적 의의. 부산의대학술지 1995; 35 : 23-30
- 박광선, 김춘원. 양성 및 악성 위질환에 있어서 CEA, AFP, Sialic acid 및 CA 50의 혈중농도에 관한 연구. 최신의학 1996; 39: 31-39.
- 이종욱, 김춘원. 정상한국인의 혈청 CA50에 관한 연구. 한양의대 학술지 1989; 9 : 285-291
- 이익룡, 김상순. 종양 표지자로서의 혈청 Phosphohexose Isomerase (PHI) 의 의의에 대한 고찰. 대한암학회지 1994; 26 : 582-590
- 대한내과학회편. 해리슨내과학. 서울 MIP. 2017.
- Aenta 홈페이지. Available from URL: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/300_399/0352.html.
- Alvarez JAM, J.Jover, J. M.Fernandez, R.Fradejas, J.Moreno, M. Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 50, and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma. Diseases of the Colon & Rectum. 1995;38(5):535-42.
- Bunworasate UV, N. CA 50: a tumor marker for gastrointestinal malignancies. Journal of the Medical Association of Thailand. 1995;78(5):255-70.
- Collazos JG, J.Ruibal, A. Serum levels of CA 50 in nonmalignant liver diseases: a clinical and biochemical study. American Journal of Gastroenterology. 1993; 88(3):409-12.
- Haglund, C. Kuusela, P.Jalanko, H.Roberts, P. J. Serum CA 50 as a tumor marker in pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9. International Journal of Cancer. 1987; 39(4):477-81.
- Haglund, Roberts C., Jalanko P.J., Kuusela, H. Tumour markers CA 19-9 and CA 50

- in digestive tract malignancies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1992; 27(3):169-74.
- Holmgren JL, L.Persson, B.Lagergard, T.Nilsson, O.Svennerholm, L.Rudenstam, C. M.Unsgaard, B.Yngvason, F.Pettersson, S. et al.,. Detection by monoclonal antibody of carbohydrate antigen CA 50 in serum of patients with carcinoma. *British Medical Journal Clinical Research Ed*. 1984; 288(6429):1479-82.
- Lindholm, L., Holmgren, J., Svennerholm, L., Fredman, P., Nilsson, O., Persson, B., Myrvold, H., Lagergard, T. Monoclonal antibodies against gastrointestinal tumour-associated antigens isolated as monosialogangliosides. *Znt. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 1983; 71, 178-181.
- Palsson BM, P.Andren-Sandberg, A. Tumour marker CA 50 levels compared to signs and symptoms in the diagnosis of pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 1997; 23(2):151-6.
- Malati T. Tumour markers: An overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2007; 22(2):17-31.
- Meng Q, Shi S, Liang D, Xu W, Ji S, Zhang B, Ni Q, Xu J. Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy* 2017; 10: 4591-4598.
- Pectasides DM, A.Kostopoulou, M.Papadopoulou, M.Triantafillis, D.Varthalitis, J.Dimitriades, M.Athanassiou, A. CEA, CA 19-9, and CA-50 in monitoring gastric carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*. 1997.; 20(4):348-53.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.

VI

부록

1. 소위원회

암항원 CA 50 소위원회는 대한진단검사의학회, 대한소화기학회, 대한중양내과학회에서 추천 및 신의료기술평가위원회 분야별전문평가위원회 위원에서 각 관련과의 무작위로 선정을 통하여, 진단검사의학과 2인, 소화기내과 2인, 혈액중양내과 2인, 산부인과 1인, 호흡기내과 1인, 근거기반의학 1인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 5월 30일
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 8일
- 회의내용: 문헌선택 논의, 자료분석 서식 논의

1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 8월 12일
- 회의내용: 자료추출 결과 및 결과분석 보고

1.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2019년 9월 20-26일
- 회의내용: 요약 및 결론, 보고서 전반에 대한 검토

2. 문헌 검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid MEDLINE(Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to June 10ca, 2019) <검색일: 2019. 6. 12.>

No.	Searches	MEDLINE
1	(CA 50 OR CA50).mp	1716
2	carbohydrate antigen 50.mp.	15
3	cancer antigen* 50.mp.	2
4	tumo?r antigen* 50.mp.	1
5	OR/1-4	1,718
6	animals/	6,416,674
7	humans/	17,782,134
8	6 NOT (6 AND 7)	4,554,892
9	5 NOT 8	1,324

2.1.2. Ovid-Embase(1974 to 2019 June 1) <검색일: 2019. 6. 12.>

No.	Searches	EMBASE
1	(CA 50 OR CA50).mp	2,003
2	carbohydrate antigen 50.mp.	19
3	cancer antigen* 50.mp.	5
4	tumo?r antigen* 50.mp.	1
5	OR/1-4	2,007
6	animals/	1,217,663
7	humans/	11,273,378

8	6 NOT (6 AND 7)	953,079
9	5 NOT 8	1,933

2.1.3. Cochrane Library_Central <검색일: 2019. 6. 12.>

#	Searches	Cochrane
1	("CA 50" OR "CA50")	33
2	"carbohydrate antigen 50"	1
3	"cancer antigen 50"	0
4	"tumor antigen 50"	0
5	{OR #1-#4}	33

2.2. 국내 데이터 베이스

2.2.1. KoreaMed <검색일자: 2019. 7. 5.>

#	Searches	KoreaMed
1	'CA 50' OR 'CA50' OR 'CA-50'	3
2	carbohydrate antigen 50	89
3	"cancer antigen 50"	60
4	"tumor antigen 50"	57
5	종합	209
6	중복 제거 후	188

2.2.2. RISS <검색일자: 2019. 7. 5.>

#	Searches	RISS
1	"CA 50" (CA50, CA-50 동일)	96
2	carbohydrate antigen 50	16
3	cancer antigen 50	295
4	tumor antigen 50	216
5	종합	623
6	중복 제거 후	432

2.2.3. KISS <검색일자: 2019. 7. 5.><의약학분야 limit>

#	Searches	KISS
1	('CA 50' OR 'CA50' OR 'CA-50') AND 암	2,278
2	carbohydrate antigen 50	13
3	cancer antigen 50	127
4	tumor antigen 50	125
5	종합	2,540
6	중복 제거 후	2,353

2.2.4. KMBASE <검색일자: 2019. 7. 5.>

#	Searches	KMBASE
1	CA 50 OR CA50 (CA 50과 CA-50 동일)	699
2	carbohydrate antigen 50	0
3	cancer antigen 50	0
4	tumor antigen 50	0
5	종합	699
6	중복 제거 후	691

2.2.5. NDSL <검색일자: 2019. 7. 5.>

#	Searches	KMBASE
1	(CA 50 OR CA50 OR CA-50) AND 암	66
2	carbohydrate antigen 50	3
3	cancer antigen 50	116
4	tumor antigen 50	66
5	종합	251
6	중복 제거 후	188

3. 최종 선택 문헌

연 번	1저자	제목	서지정보
채장암 (9편)			
1	Feng	Pretreatment values of bilirubin and albumin are not prognostic predictors in patients with advanced pancreatic cancer	Cancer Medicine. 2018;7(12):5943-51.
2	Luo	Potential Biomarkers in Lewis Negative Patients With Pancreatic Cancer	Annals of Surgery. 2017; 265(4):800-5.
3	Lei	Application values of detection of serum CA199, CA242 and CA50 in the diagnosis of pancreatic cancer	Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents. 2017;31(2):383-8.
4	Xu	Postoperative serum CEA and CA125 levels are supplementary to perioperative CA19-9 levels in predicting operative outcomes of pancreatic ductal adenocarcinoma	Surgery. 2017;161(2):373-84.
5	Liu	Serum CA125 is a novel predictive marker for pancreatic cancer metastasis and correlates with the metastasis-associated burden	Oncotarget. 2016;7(5):5943-56.
6	Liao	Combined detection of serum tumor markers for differential diagnosis of solid lesions located at the pancreatic head	Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 2007;6(6):641-5.
7	Wu	Evaluation of the diagnostic value of serum tumor markers, and fecal k-ras and p53 gene mutations for pancreatic cancer	Chinese Journal of Digestive Diseases. 2006;7(3):170-4.
8	Marchese	Low correspondence between K-ras mutations in pancreatic cancer tissue and detection of K-ras mutations in circulating DNA	Pancreas. 2006;32(2):171-7.
9	Jiang	Detection of serum tumor markers in the diagnosis and treatment of patients with pancreatic cancer	Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 2004;3(3):464-8.
위암 (7편)			
10	Qian	Alu-based cell-free DNA: a novel biomarker for screening of gastric cancer	Oncotarget. 2017;8(33):54037-45.

연 번	1저자	제목	서지정보
11	Wu	Serum cell free DNA by branched DNA in patients with gastric cancer.	International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;9(6):11175-83.
12	Huang	Prognostic value of preoperative serum tumor markers in gastric cancer	World Journal of Clinical Oncology. 2014;5(2):170-6.
13	Tian	Combined detection of CEA, CA 19-9, CA 242 and CA 50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp. 2014;15(15):6295-300.
14	Liu	Prognostic significance of tumour markers in Chinese patients with gastric cancer.	ANZ Journal of Surgery. 2014;84(6):448-53.
15	Mittal	Impact of various tumor markers in prognosis of gastric cancer. A hospital based study from tertiary care hospital of Kathmandu valley	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp. 2013;14(3):1965-7.
16	Liu	Prognostic significance of tumor markers in T4a gastric cancer.	World Journal of Surgical Oncology. 2012;10:68.
대장직장암 (4편)			
17	Lin	Higher plasma concentration of TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator is associated with a lower risk of colorectal cancer metastasis.	Cancer management and research. 2019;11:263-72.
18	Li	Nomograms for predicting the prognostic value of serological tumor biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection.	Scientific Reports. 2017;7:46345.
19	Forslund	Prediction of postoperative survival by preoperative serum concentrations of anti-p53 compared to CEA, CA 50, CA 242 and conventional blood tests in patients with colorectal carcinoma.	International Journal of Oncology. 2002;20(5):1013-8.
20	Ebgaras	Individual cutoff levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 indicate recurrence of colorectal cancer with high sensitivity	Diseases of the Colon & Rectum. 2003;46(3):313-21.

4. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 암항원 CA 50검사가 수행되지 않은 연구
2. 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구
3. 동물실험 또는 전 임상시험 연구
4. 원저가 아닌 연구(종설, editorial, comments 등)
5. 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌
6. 회색문헌(초록 및 학회 발표 등)
7. 증례보고
8. 대상질환군이 부적절한 연구
9. 2001년 이전에 출판게재된 연구
10. 혈청 검체로 수행되지 않은 연구

〈국내 : 4편〉

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	문한규	간암진단에 있어 AFP, PIVKA-II, SLX, CA-50 및 Dupan-2의 임상적 의의	부 산 의 대 학 술 지 1995; 35: 23-30.	9
2	박광선	양성 및 악성 위질환에 있어서 CEA, AFP, Sialic acid 및 CA 50의 혈중 농도에 관한 연구	최신의학 1996; 39:31-39.	9
3	이익룡	종양 표지자로서의 혈청 Phosphohexose Isomerase(PHI)의 의의에 관한 고찰	대한암학회지 1994; 26: 582-590.	9
4	이종욱	정상한국인의 혈청 CA 50에 관한 연구	한 양 의 대 학 술 지 1989; 9:285-291.	9

〈국외 : 159편〉

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	Y. Z. Cheng	Treatment with olaparib monotherapy for BRCA2-mutated refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report	OncoTargets and therapy 2018; 11: 5957-5962	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
2	S. W. Fu	Pulmonary sequestration associated with a synchronous elevation of carbohydrate antigen 50 and 19-9: a case report	Annals of Translational Medicine 2018; 6:212	2
3	M. T. Shan	Serum CA50 levels in patients with cancers and other diseases	Progress in Molecular Biology & Translational Science 2019; 162: 187-198	2
4	M. D. Zhang	Retrospective analysis of glycan-related biomarkers based on clinical laboratory data in two medical centers during the past 6 years	Progress in Molecular Biology & Translational Science 2019; 162: 141-163	2
5	Y. C. Tang	The sensitivity and specificity of serum glycan-based biomarkers for cancer detection	Progress in Molecular Biology & Translational Science 2019; 162: 121-140	4
6	Q. L. Pan	Novel RNA aptamers targeting gastrointestinal cancer biomarkers CEA, CA50 and CA72-4 with superior affinity and specificity	PLoS ONE [Electronic Resource] 2018; 13: e0198980	2
7	J. L. Holmgren	Detection by monoclonal antibody of carbohydrate antigen CA 50 in serum of patients with carcinoma	British Medical Journal Clinical Research Ed. 1984; 288: 1479-82	9
8	M. K. Dalamaga	Clinical study on the serum carcinoembryonic antigen, CA 19-9, CA 50 and alpha-fetoprotein levels in patients with myelodysplastic syndromes	Leukemia & Lymphoma 2006; 47: 1782-7	8
9	E. P. Virgilio	Measuring Intragastric Tumor Markers in Gastric Cancer Patients: a Systematic Literature Review on Significance and Reliability	Anticancer Research 2017; 37: 2817-2821	2
10	P. M. Rupesh	Biomarkers in carcinoma of the gallbladder	Expert Opinion on Medical Diagnostics 2008; 2: 511-26	4
11	E. G. Virgilio	Detection of cancer cells and tumor markers in gastric lavage of patients with gastric cancer: Do these findings have a clinicopathological significance and oncological implication?	Medical Hypotheses 2016; 94: 1-3	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
12	E. G. Virgilio	Analyzing Gastric Lavage of Gastric Cancer Patients: A Prospective Observational Study on Cytopathology and Determination of Intragastric CEA, CA 19.9, CA 72.4, and CA 50	Acta Cytologica 2016; 60: 161-6	10
13	G. X. Luo	CA125 is superior to CA19-9 in predicting the resectability of pancreatic cancer	Journal of Gastrointestinal Surgery 2013; 17: 2092-8	2
14	U. K. C. Ballehaninna	Biomarkers for pancreatic cancer: promising new markers and options beyond CA 19-9	Tumour Biology 2013; 34: 3279-92	4
15	G. C. Z. Li	Are biomarkers correlated with recurrence patterns in patients with resectable gastric adenocarcinoma	Molecular Biology Reports 2012; 39: 399-405	2
16	S. D. W. Szajda	Carbohydrate markers of pancreatic cancer	Biochemical Society Transactions 2011; 39: 340-3	4
17	L. Y. C. Tao	Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma	American Surgeon 2010; 76: 1210-3	2
18	Z. L. Z. Gao	Clinical significance of changes in tumor markers, extracellular matrix, MMP-9 and VEGF in patients with gastric carcinoma	Hepato-Gastroenterology 2007; 54: 1591-5	2
19	P. C. Dedich	Immunophenotype of sporadic and familial adenomatous polyposis associated fundic gland polyps: a mucin and MIB1 study	Polish Journal of Pathology 2006; 57: 141-8	2
20	E. C. Lieto	Normal interleukin-10 serum level opposed to high serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and cancer antigens 125 and 50 in a case of true splenic cyst	Archives of Medical Research 2003; 34: 145-8	2
21	G. L. Galizia	A true splenic cyst producing carbohydrate antigen 19-9 and cancer antigens 50 and 125, but not interleukin 10	Digestive Surgery 2003; 20: 71-4	2
22	T. N. Ichihara	Clinical usefulness of the immunostaining of the tumor markers in pancreatic cancer	Hepato-Gastroenterology 2001; 48: 939-43	2
23	B. K. Engaras	CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease	European Journal of Surgical Oncology 2001; 27: 43-8	2
24	J. C. Ren	Detection of circulating gastric carcinoma-associated antigen MG7-Ag in human sera using an established single determinant immuno-polymerase chain reaction technique	Cancer 2000; 88: 280-5	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
25	J. S. C. Chu	Mucin expression in mucinous carcinoma and other invasive carcinomas of the breast	Cancer Letters 1999; 142: 121-7	2
26	R. O. Hultcrantz	A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis	Journal of Hepatology 1999; 30: 669-73	2
27	M. U. Ventrucci	Serum CA 242: the search for a valid marker of pancreatic cancer	Clinical Chemistry & Laboratory Medicine 1998; 36: 179-84	9
28	T. S. Ohnita	Primary signet ring cell adenocarcinoma of the bladder with elevated serum carbohydrate antigens 19-9 and 50	Journal of Urology 1998; 159:1641	2
29	G. M. E. Oremek	Value of the serum levels of the tumor marker TUM2-PK in pancreatic cancer	Anticancer Research 1997; 17: 3031-3	9
30	D. M. Pectasides	CEA, CA 19-9, and CA-50 in monitoring gastric carcinoma	American Journal of Clinical Oncology 1997; 20: 348-53	9
31	B. M. Palsson	Tumour marker CA 50 levels compared to signs and symptoms in the diagnosis of pancreatic cancer	European Journal of Surgical Oncology 1997; 23: 151-6	9
32	K. L. Grankvist	Evaluation of five glycoprotein tumour markers (CEA, CA-50, CA-19-9, CA-125, CA-15-3) for the prognosis of renal-cell carcinoma	International Journal of Cancer 1997; 74: 233-6	9
33	D. J. Kokocinska	A comparison of the clinical usefulness of CA 19-9 and CA 50 in the diagnosis and monitoring of gastrointestinal cancers	Journal of Environmental Pathology, Toxicology & Oncology 1996; 15: 283-7	9
34	D. R. Kokocinska	The usefulness of serum levels of CEA, CA 50, and ferritin in the management of renal cell cancer	Journal of Environmental Pathology, Toxicology & Oncology 1996; 15: 279-81	9
35	P. A. E. Pasanen	Multivariate analysis of six serum tumor markers (CEA, CA 50, CA 242, TPA, TPS, TATI) and conventional laboratory tests in the diagnosis of hepatopancreatobiliary malignancy	Anticancer Research 1995; 15: 2731-7	2
36	M. P. Eskelinen	Small intestinal mucin antigen (SIMA); a novel tumour marker in colorectal cancer?	Anticancer Research 1995; 15: 2351-6	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
37	G. B. Lindmark	The association of preoperative serum tumour markers with Dukes' stage and survival in colorectal cancer	British Journal of Cancer 1995; 71: 1090-4	9
38	P. E. Pasanen	Tumour-associated trypsin inhibitor (TATI) in patients with colorectal cancer: a comparison with CEA, CA 50 and CA 242	Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 1995; 55: 119-24	9
39	J. A. M. Alvarez	Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 50, and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma	Diseases of the Colon & Rectum 1995; 38: 535-42	9
40	M. S. Hakama	Tumour markers and screening for gastrointestinal cancer: a follow up study in Finland	Journal of Medical Screening 1994; 1: 60-4	9
41	P. A. E. Pasanen	Tumour-associated trypsin inhibitor in the diagnosis of pancreatic carcinoma	Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 1994; 120: 494-7	9
42	A. L. T. Picardo	Quantitative analysis of carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CA 125, and CA 50 cytosolic content in non-small cell lung cancer	Cancer 1994; 73: 2305-11	2
43	P. A. E. Pasanen	Diagnostic value of tissue polypeptide specific antigen in patients with pancreatic carcinoma	Tumour Biology 1994; 15: 52-60	9
44	P. A. E. Pasanen	A prospective study of serum tumour markers carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigens 50 and 242, tissue polypeptide antigen and tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of pancreatic cancer with special reference to multivariate diagnostic score	British Journal of Cancer 1994; 69: 562-5	9
45	C. L. Haglund	CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA	British Journal of Cancer 1994; 70: 487-92	9
46	M. P. Eskelinen	Clinical evaluation of serum tumour markers CEA, CA 50 and CA 242 in colorectal cancer	Anticancer Research 1994; 14: 1427-32	9
47	S. Z. J. Yang	Serum and pleural fluid levels of CA50 in malignant and tuberculous effusions	Respiratory Medicine 1994; 88: 27-9	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
48	C. S. Pasquali	CA 50 compared with CA 19-9 as a serum tumour marker for pancreatic carcinoma	Italian Journal of Gastroenterology 1994; 26: 169-73	9
49	K. T. Satake	Comparison of CA19-9 with other tumor markers in the diagnosis of cancer of the pancreas	Pancreas 1994; 9: 720-4	9
50	P. A. E. Pasanen	Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the tumour markers CEA, CA 50 and CA 242 in pancreatic cancer; results from a prospective study	British Journal of Cancer 1993; 67: 852-5	9
51	P. K. E. Lipponen	Expression of C-50 antigen as a prognostic variable in transitional cell bladder tumours	British Journal of Urology 1993; 71: 192-8	9
52	A. L. von Rosen	Serum levels of CA 19-9 and CA 50 in relation to Lewis blood cell status in patients with malignant and benign pancreatic disease	Pancreas 1993; 8: 160-5	2
53	J. H. Jarvisalo	Serum tumor markers CEA, CA 50, TATI, and NSE in lung cancer screening	Cancer 1993; 71: 1982-8	9
54	J. G. Collazos	Serum levels of CA 50 in nonmalignant liver diseases: a clinical and biochemical study	American Journal of Gastroenterology 1993; 88: 409-12	2
55	M. A. J. Rothlin	CA 242 is a new tumor marker for pancreatic cancer	Cancer 1993; 71: 701-7	9
56	J. G. Collazos	Study of the tumor marker carbohydrate antigen 50 in liver cirrhosis. Pathogenetic considerations	Clinical Nuclear Medicine 1993; 18: 56-9	2
57	B. B. Bergman	Clinical usefulness of serum assays of neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA-50 antigen in the diagnosis of lung cancer	European Journal of Cancer 1993; 29A: 198-202	9
58	P. A. K. Pasanen	The value of combined use of serum tumour markers and nuclear magnetic spectroscopy of plasma in the detection of pancreatic cancer among patients with jaundice or cholestasis: results from a prospective study	Anticancer Research 1993; 13: 763-8	9
59	B. M. Palsson	The influence of cholestasis on CA 50 and CA 242 in pancreatic cancer and benign biliopancreatic diseases	Scandinavian Journal of Gastroenterology 1993; 28: 981-7	9
60	P. E. Lipponen	Expression of the tumour-associated antigen CA-242 in transitional cell bladder tumours: a comparison with CA-50	European Journal of Cancer 1993; 29A: 1935-40	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
61	P. A. E. Pasanen	Clinical evaluation of tissue polypeptide antigen (TPA) in the diagnosis of pancreatic carcinoma	Anticancer Research 1993; 13: 1883-7	9
62	P. R. Bovo	Rapid diagnosis of pancreatic cancer by combination of ultrasonography and serum tumour markers CA 19-9 and CA 50	Italian Journal of Gastroenterology 1993; 25: 477-81	9
63	O. J. Nilsson	Sensitivity and specificity of CA242 in gastro-intestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9	British Journal of Cancer 1992; 65: 215-21	9
64	M. L. Eskelinen	Expression of tumour markers CA50, CEA and TPA in female breast carcinoma as related to histopathological findings and survival	Anticancer Research 1992; 12: 91-5	9
65	T. T. Wobbes	Evaluation of seven tumor markers (CA 50, CA 19-9, CA 19-9 TruQuant, CA 72-4, CA 195, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma	Cancer 1992; 69: 2036-41	9
66	C. R. Haglund	Tumour markers CA 19-9 and CA 50 in digestive tract malignancies	Scandinavian Journal of Gastroenterology 1992; 27: 169-74	9
67	G. D. Alivizatos	Efficacy of eight serially measured markers for diagnosis of prostatic carcinoma	Archivos Espanoles de Urologia 1992; 45: 269-72	9
68	Y. T. V. van der Schouw	Comparison of four serum tumour markers in the diagnosis of colorectal carcinoma	British Journal of Cancer 1992; 66: 148-54	9
69	S. K. Kawa	Clinical evaluation of pancreatic cancer-associated mucin expressing CA19-9, CA50, Span-1, sialyl SSEA-1, and Dupan-2	Scandinavian Journal of Gastroenterology 1992; 27: 635-43	2
70	A. L. Von Rosen	Clinical relevance of tumour markers CA 19-9 and CA-50 in sera from patients with pancreatic duct carcinoma	Surgical Oncology 1992; 1: 109-13	9
71	P. A. E. Pasanen	Clinical value of serum tumour markers CEA, CA 50 and CA 242 in the distinction between malignant versus benign diseases causing jaundice and cholestasis; results from a prospective study	Anticancer Research 1992; 12: 1687-93	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
72	P. A. E. Pasanen	Clinical evaluation of a new serum tumour marker CA 242 in pancreatic carcinoma	British Journal of Cancer 1992; 65: 731-4	9
73	P. A. E. Pasanen	A prospective study of the value of imaging, serum markers and their combination in the diagnosis of pancreatic carcinoma in symptomatic patients	Anticancer Research 1992; 12: 2309-14	9
74	P. H. Kuusela	Comparison of a new tumour marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases	British Journal of Cancer 1991; 63: 636-40	9
75	A. F. Cases	Tumor markers in chronic renal failure and hemodialysis patients	Nephron 1991; 57: 183-6	8
76	M. E. H. Lucarotti	Clinical evaluation of combined use of CEA, CA19-9 and CA50 in the serum of patients with pancreatic carcinoma	European Journal of Surgical Oncology 1991; 17: 51-3	9
77	F. H. Farinati	CA 50 determination in body fluids: can we screen patients at risk for gastric cancer?	International Journal of Cancer 1991; 47: 7-11	9
78	P. P. Masson	Evaluation of CEA, CA 19-9, CA-50, CA-195, and TATI with special reference to pancreatic disorders	International Journal of Pancreatology 1991; 8: 333-44	9
79	W. M. Taccone	Evaluation of TATI and other markers in solid tumors	Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation Supplement 1991; 207: 25-32	9
80	M. E. R. Lucarotti	Clinical evaluation of tumour marker combinations in the differential diagnosis of benign and malignant liver disease	HPB Surgery 1991; 5: 23-8	9
81	T. K. Nakagoe	Serological and immunohistochemical studies on sialylated carbohydrate antigens in colorectal carcinoma	Gastroenterologia Japonica 1991; 26: 303-11	9
82	Y. S. Satomura	Expression of various sialylated carbohydrate antigens in malignant and nonmalignant pancreatic tissues	Pancreas 1991; 6: 448-58	2
83	S. O. Kawa	Elevated serum levels of Dupan-2 in pancreatic cancer patients negative for Lewis blood group phenotype	British Journal of Cancer 1991; 64: 899-902	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
84	T. K. Kobayashi	Comparative study of CA-50 (time-resolved fluoroimmunoassay), Span-1, and CA19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer	Scandinavian Journal of Gastroenterology 1991; 26: 787-97	9
85	K. C. Satake	Various tumor markers for small pancreatic cancer with special reference to the present status of pancreatic cancer in Japan and our experience over the past 2 years	Pancreas 1991; 6: 234-41	9
86	U. S. Scheuring	Analysis of pancreatic serum markers in patients with cystic fibrosis	Pancreas 1991; 6: 229-33	2
87	P. K. E. Lipponen	Immunohistochemical staining of CA 50 antigen in human bladder cancer. Relation to histologic grade, clinical stage, and prognosis	Urology 1991; 38: 163-9	9
88	C. L. Haglund	Difference in tissue expression of tumour markers CA 19-9 and CA 50 in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma	British Journal of Cancer 1991; 63: 386-9	2
89	B. A.-S. Palsson	Plasma concentrations of CA-50 in relation to tumour burden in exocrine pancreatic cancer	European Journal of Cancer 1991; 27: 1279-82	9
90	F. B. Marechal	CA-50 and CA-19.9 as tumour markers: which is preferable?	Anticancer Research 1990; 10: 977-82	9
91	L. B. Torretta	Diagnostic alternatives to second look in ovarian cancer	European Journal of Gynaecological Oncology 1990; 11: 145-8	9
92	A. F. Gadducci	A comparative evaluation of the ability of serum CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CA 50, CA 72-4 and TATI assays in reflecting the course of disease in patients with ovarian carcinoma	European Journal of Gynaecological Oncology 1990; 11: 127-33	9
93	A. F. Gadducci	A comparison of the usefulness of serum measurements of CA 125, CA 50 and TATI in patients with malignant and benign gynecological pathology	European Journal of Gynaecological Oncology 1990; 11: 111-5	9
94	E. K. Munck-Wikl and	Carcinoembryonic antigen, CA 19-9 and CA 50 in monitoring human squamous cell carcinoma of the esophagus	Anticancer Research 1990; 10: 703-8	9
95	L. M. D. Molina	Tumor markers in pancreatic cancer: a comparative clinical study between CEA, CA 19-9 and CA 50	International Journal of Biological Markers 1990; 5: 127-32	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
96	A. F. Gadducci	A comparison of pretreatment serum levels of four tumor markers in patients with endometrial and cervical carcinoma	European Journal of Gynaecological Oncology 1990; 11: 283-8	9
97	M. T. Gion	Tumor markers in squamous cell carcinoma of esophagus: immunometric assay in cytosol and membrane fraction	International Journal of Biological Markers 1990; 5: 7-13	2
98	J. S. Makovitzky	Comparative study on the expression of the blood group antigens Le(a), Le(b), Le(x), Le(y) and the carbohydrate antigens CA19-9 and CA-50 in chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma	Acta Histochemica - Supplementband 1990; 40: 143-6	9
99	J. M. Schwenk	The occurrence of carbohydrate antigens (CA 19-9, CA-50) in chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma	Acta Histochemica - Supplementband 1990; 38: 183-7	9
100	X. C. Filella	Tumor markers in patients with chronic renal failure	International Journal of Biological Markers 1990; 5: 85-8	2
101	A. K. Marczyńska	CA-50 serum level in patients with prostate cancer	Urological Research 1990; 18: 189-91	9
102	E. G. Stahle	Preoperative prediction of late cancer-specific deaths in patients with rectal and rectosigmoid carcinoma	International Journal of Colorectal Disease 1989; 4: 182-7	9
103	N. A. H. Habib	Clinical experience with CA-50 in the serum of carcinoma patients	European Journal of Surgical Oncology 1989; 15: 361-6	9
104	A. C. Tizzani	CA-50 as tumour marker in transitional bladder carcinoma	British Journal of Urology 1989; 63: 616-8	9
105	J. M. Schwenk	Tissue expression of the cancer-associated antigens CA 19-9 and CA-50 in chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma	International Journal of Pancreatology 1989; 5: 85-98	2
106	M. S. Vierbuchen	CA 50 and CA 19-9 antigen expression in normal, hyperplastic, and neoplastic thyroid tissue	Laboratory Investigation 1989; 60: 726-32	9
107	E. G. Stahle	Preoperative prediction of outcome in patients with rectal and rectosigmoid cancer	Cancer 1989; 63: 1831-7	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
108	G. M. Berthiot	Serum levels of CA-50, CA-19.9, CA-125, neuron specific enolase and carcinoembryonic antigen in lung cancer and benign diseases of the lung	Biomedicine & Pharmacotherapy 1989; 43: 613-20	9
109	M. T. Gion	Tumor markers in serum of patients with primary squamous cell carcinoma of the esophagus	Tumori 1989; 75: 489-93	9
110	C. L. Haglund	Tissue expression of the tumour associated antigen CA242 in benign and malignant pancreatic lesions. A comparison with CA 50 and CA 19-9	British Journal of Cancer 1989; 60: 845-51	9
111	M. C. G. Screm	Detection of five circulating antigens in patients with head and neck squamous cell carcinoma	International Journal of Biological Markers 1989; 4: 35-9	9
112	F. L. Pavesi	Efficiency of composite laboratory tests in the diagnosis of liver malignancies	International Journal of Biological Markers 1989; 4: 163-9	9
113	U. W. Harmenberg	Tumor markers carbohydrate antigens CA 19-9 and CA-50 and carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer and benign diseases of the pancreatobiliary tract	Cancer Research 1988; 48: 1985-8	2
114	P. J. Roberts	Tumour markers in colorectal cancer	Scandinavian Journal of Gastroenterology - Supplement 1988; 149: 50-8	9
115	M. J. H. Hershman	The use of CA-50 radioimmunoassay inhibition test in the differential diagnosis of benign and malignant breast disease	European Journal of Surgical Oncology 1988; 14: 413-5	9
116	E. K. Munck-Wikl and	Tumor markers carcinoembryonic antigen, CA 50, and CA 19-9 and squamous cell carcinoma of the esophagus. Pretreatment screening	Cancer 1988; 62: 2281-6	9
117	J. K. H. Dodd	The determination of CA-50 antigen in women with cervical cancer	Asia-Oceania Journal of Obstetrics & Gynaecology 1988; 14: 343-6	9
118	F. B. Marechal	Serum levels of CA-50, CA-19.9, CA-125, CA-15.3, enolase and carcino-embryonic antigen in non neoplastic diseases of the lung	Anticancer Research 1988; 8: 677-80	2

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
119	B. E. S. Persson	A clinical study of CA-50 as a tumour marker for monitoring of colorectal cancer	Medical Oncology & Tumor Pharmacotherapy 1988; 5: 165-71	9
120	H. F. Gustafsson	Glycoprotein tumour markers in head and neck neoplasms—a consecutive study on CA-50, CA 19-9, and CEA	Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 1988; 114: 394-8	9
121	E. G. Stahle	Preoperative serum markers in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. I. Prediction of tumour stage	European Journal of Surgical Oncology 1988; 14: 277-86	9
122	E. G. Stahle	Preoperative serum markers in carcinoma of the rectum and rectosigmoid. II. Prediction of prognosis	European Journal of Surgical Oncology 1988; 14: 287-96	9
123	G. S. Uhlenbruck	CA 19-9, CA 50 and elastase 1 as additional markers of cystic fibrosis	Klinische Padiatrie 1988; 200: 89-95	2
124	L. C. Benini	A clinical evaluation of monoclonal (CA19-9, CA50, CA12-5) and polyclonal (CEA, TPA) antibody-defined antigens for the diagnosis of pancreatic cancer	Pancreas 1988; 3: 61-6	9
125	M. O. Paganuzzi	CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases	Cancer 1988; 61: 2100-8	9
126	B. E. S. Persson	CA-50 as a tumour marker for monitoring colorectal cancer: antigen rises in patients postoperatively precede clinical manifestations of recurrence	European Journal of Cancer & Clinical Oncology 1988; 24: 241-6	9
127	M. J. H. Hershman	The use of CA-50 radioimmunoassay test in diagnosis of urologic malignancy. Tie for second place Jobst award	American Surgeon 1987; 53: 691-4	9
128	T. B. Rasmuson	Tumor markers in mammary carcinoma. An evaluation of carcinoembryonic antigen, placental alkaline phosphatase, pseudouridine and CA-50	Acta Oncologica 1987; 26: 261-7	9
129	P. J. D. Blind	Serum levels of the carbohydrate antigen CA-50 in pancreatic disease	Acta Chirurgica Scandinavica 1987; 153: 45-9	9
130	C. K. Haglund	Serum CA 50 as a tumor marker in pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9	International Journal of Cancer 1987; 39: 477-81	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
131	V. M. Macchia	Tumor markers and lung cancer: correlation between serum and bronchial secretion levels of CEA, TPA, CanAg CA-50, NSE and ferritin	International Journal of Biological Markers 1987; 2: 151-6	9
132	D. C. Melloni	Clinical experience with the carbohydrate antigen CA-50 in the serum of patients with prostatic carcinoma: a preliminary report	Journal of Experimental Pathology 1987; 3: 369-73	2
133	P. H. Kuusela	Comparison of CA-50, a new tumour marker, with carcinoembryonic antigen (CEA) and alpha-fetoprotein (AFP) in patients with gastrointestinal diseases	British Journal of Cancer 1987; 55: 673-6	9
134	N. A. H. Habib	The detection of colorectal carcinomas with the use of CA-50 radioimmunoassay inhibition test	International Journal of Colorectal Disease 1986; 1: 186-7	9
135	C. R. Haglund	Tumour markers in pancreatic cancer	Scandinavian Journal of Gastroenterology - Supplement 1986; 126: 75-8	9
136	C. L. Haglund	Tissue expression of the tumor marker CA 50 in benign and malignant pancreatic lesions. A comparison with CA 19-9	International Journal of Cancer 1986; 38: 841-6	9
137	N. A. H. Habib	The use of CA-50 radioimmunoassay inhibition test in the differential diagnosis of benign and malignant liver diseases	British Journal of Surgery 1986; 73: 758-9	9
138	N. A. H. Habib	The use of CA-50 radioimmunoassay in differentiating benign and malignant pancreatic disease	British Journal of Cancer 1986; 53: 697-9	4
139	J. H. H. Stromme	Diagnostic efficiency of biological markers in blood serum on prostate cancer: a comparison of four different markers and 12 different methods	Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 1986; 46: 443-50	9
140	A. E. Lewenhaupt	Serum levels of prostatic acid phosphatase (PAP), tissue polypeptide antigen (TPA), CA-50, neopterin and of osteocalcin in patients with prostatic carcinoma	Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation Supplement 1985; 179: 75-80	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
141	P. L. Hou	A study of optimized model of serum tumor markers of colorectal cancer based on intelligent algorithms	International Journal of Clinical and Experimental Medicine 2016; 9: 17153-17164	4
142	Z. H. W. Ma	Significance of carbohydrate antigen 50 expression in colorectal carcinoma	Academic Journal of Xi'an Jiaotong University 2009; 21: 249-251	10
143	W. H. Kang	The clinical significance of monitoring carbohydrate antigen CA50 in colorectal carcinoma	Journal of Xi'an Medical University, English Edition 1998; 10: 186-189	9
144	S. J. Rakic	Levels of tumor markers and erythrocyte sedimentation rate in intestinal and diffuse gastric cancer	Archives of Gastroenterohepatology 1997; 16: 5-6	9
145	N. M. Salah El-Dine	The use of CA19.9, CA50 and CEA in the differential diagnosis of patients with GIT neoplasms	Cancer Molecular Biology 1996; 3: 817-826	9
146	D. T. Kamberoglu	Serum CEA (carcinoembryonic antigen), CA 19-9, CA 50, and CA 72-4 levels. Prognostic and diagnostic value in patients with colorectal polyps	Hellenic Journal of Gastroenterology 1994; 7: 23-29	9
147	L. Yun-Jiang	Clinical significance of CA-50 determination in colorectal cancer	Chinese Journal of Clinical Oncology 1993; 20: 867-871	9
148	M. R. Nano	Clinical value of some serum tumor markers in cancer of the gastrointestinal tract	Journal of Nuclear Medicine and Allied Sciences 1990; 34: 205-208	9
149	S. O. Kawa	A comparative study of the clinical usefulness of CA19-9, CA50, sialyl SSEA-1 and Dupan-2 for the diagnosis of pancreatic cancer used alone or in combination	Japanese Journal of Clinical Chemistry 1990; 19: 389-398	9
150	P. K. E. Lipponen	Quantitation of immunohistochemical staining for CA 50 in human pancreatic cancer: relation to histological grade, clinical stage, and survival	Surgical Research Communications 1990; 8: 157-166	9
151	Y. S. N. Chung	Clinical significance of measurement of new pancreatic cancer associate antigen	Journal of Tumor Marker Oncology 1990; 5: 71-77	9

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
152	M. C. L. Screm	The role of tumor markers CA 19.9 and CA 50 in the differential diagnosis of pleural effusions. Comparison with CEA	Journal of Experimental and Clinical Cancer Research 1989; 8: 99-106	9
153	M. T. Eskelinen	Clinical evaluation of tumor marker CA 50 in breast cancer diagnostics	Surgical Research Communications 1989; 6: 107-113	9
154	L. S. H. Hanna	The use of CA-50 in the differential diagnosis of benign and malignant gynaecological disease	Journal of Tumor Marker Oncology 1989; 4: 329-331	9
155	A. L. W. Pohl	Diagnostic efficacy of multiple tumor markers in lung cancer	Journal of Tumor Marker Oncology 1988; 3: 387-397	9
156	M. J. H. Hershman	The use of CA-50 radioimmunoassay inhibition test to differentiate benign and malignant disease of the stomach and oesophagus	Journal of Tumor Marker Oncology 1987; 2: 23-25	9
157	G. M. Steger	CA 15-3, CA 50, CEA, TPA and a newly developed tumor marker score in breast cancer	Journal of Tumor Marker Oncology 1987; 2: 169-176	9
158	M. J. H. Herhsman	The use of CA-50 radioimmunoassay inhibition test in the differential diagnosis of benign and malignant lung diseases	Surgical Research Communications 1987; 1: 247-249	9
159	M. T. Milani	Critical evaluation of CA-50 and CA-125 on the tumour diagnosis of the colon and the gastroenteric tract	IRCS Medical Science 1985; 13: 981-982	2



발행일 2020. 02. 29.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-620-0



의료기술재평가보고서 2019