



의료기술재평가보고서 2023

인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

유근주 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김유림 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-22-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	i

I. 서론 1

1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	4
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료	6
1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침	8
1.5 체계적 문헌고찰 현황	8
1.6 기존 의료기술평가	9
2. 평가목적	11

II. 평가방법 12

1. 체계적 문헌고찰	12
1.1 개요	12
1.2 핵심질문	12
1.3 문헌검색	13
1.4 문헌선정	14
1.5 비뚤림위험 평가	15
1.6 자료추출	15
1.7 자료합성	16
2. 권고등급 결정	16

III. 평가결과 17

1. 문헌선정 결과	17
1.1 문헌선정 개요	17
1.2 선택문헌 특성	18
1.3 비뚤림위험 평가결과	23
2. 분석결과	25
2.1 안전성	25
2.2 효과성	25

IV. 결과요약 및 결론 47

1. 평가결과 요약	47
1.1 안전성	47
1.2 효과성	48

2. 결론	48
-------------	----

V. 참고문헌	49
----------------------	-----------

VI. 부록	52
---------------------	-----------

1. 의료기술재평가위원회	52
2. 소위원회	53
3. 문헌검색현황	54
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	58
5. 최종선택문헌	61

표 차례

표 1.1 ROMA 임계값	3
표 1.2 식품의약품안전처 허가품목	3
표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	4
표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용	4
표 1.5 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사] 국내 이용 현황(여성)	5
표 1.6 국외 보험 및 행위 등재 현황	5
표 1.7 체계적 문헌고찰 요약	8
표 1.8 신의료기술평가결과 요약	9
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	12
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	13
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	13
표 2.4 문헌 선택·배제 기준	15
표 2.5 권고등급 체계	16
표 3.1 선택문헌의 특성	19
표 3.2 진단정확성 보고 문헌의 중재·비교검사	21
표 3.3 HE4 검사 진단정확성(전체 환자)	26
표 3.4 HE4 검사 진단정확성(폐경 전 환자)	29
표 3.5 HE4 검사 진단정확성(폐경 환자)	32
표 3.6 ROMA 진단정확성(전체 환자)	35
표 3.7 ROMA 진단정확성(폐경 전 환자)	38
표 3.8 ROMA 진단정확성(폐경 환자)	41
표 3.9 2014년 신의료기술평가 전후 진단정확성 차이	44
표 3.10 난소암 재발 진단정확성	45
표 3.11 치료경과 및 재발 확인을 보고한 문헌 요약	47

그림 차례

그림 1.1 ROMA 계산식	2
그림 1.2 영양기관별 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사] 이용현황	5
그림 3.1 문헌검색전략에 따른 문헌선정흐름도	17
그림 3.2 비뚤림위험 평가(요약)	23
그림 3.3 비뚤림위험 평가	24
그림 3.4 HE4 검사 SROC (전체환자)	27
그림 3.5 HE4 검사 진단정확성 숲 그림(전체 환자)	28
그림 3.6 HE4 검사 SROC (폐경 전 환자)	30
그림 3.7 HE4 검사 진단정확성 숲 그림(폐경 전 환자)	31
그림 3.8 HE4 검사 SROC (폐경 환자)	33
그림 3.9 HE4 검사 진단정확성 숲 그림(폐경 환자)	34
그림 3.10 ROMA SROC (전체 환자)	36
그림 3.11 ROMA 진단정확성 숲 그림(전체 환자)	37
그림 3.12 ROMA SROC (폐경 전 환자)	39
그림 3.13 ROMA 진단정확성 숲 그림(폐경 전 환자)	40
그림 3.14 ROMA SROC (폐경 환자)	42
그림 3.15 ROMA 진단정확성 숲 그림(폐경 환자)	43

요약문 (국문)

평가배경

인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]는 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 난소암을 진단하기 위한 종양표지자 검사이다. 2014년 신의료기술평가 당시 난소암 진단 목적으로 암항원 125(Cancer antigen 125, 이하 'CA125') 검사와 보완적 검사로서 안전성과 효과성이 있다고 평가되었다. 이후 2016년 선별급여(본인부담률 80%)로 등재되었고 적합성평가 주기가 5년 이상 지났다.

임상자문회의의 재평가 적합성 검토 및 의료기술재평가위원회 우선순위 심의 결과, 임상에서 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]가 CA125 검사와 함께 로마(Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, 이하 'ROMA')를 많이 사용하고 있으며, 민감도와 특이도가 높은 검사로 알려져 있어 의료기술재평가를 통한 확인이 필요하다는 의견이었다. 이에 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사] 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 효율적인 보건의료자원 사용을 위한 근거를 제공하기 위하여 의료기술재평가를 수행하였다.

평가방법

HE4 검사 안전성 및 효과성 평가는 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 평가방법은 평가목적에 고려하여 “인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사] 소위원회”(이하 ‘소위원회’) 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 진단검사의학 2인, 산부인과 2인, 근거기반의학 1인 전문가로 구성하였다.

핵심질문은 “골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자에서 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]는 난소암 진단에 있어 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이다. 실제 임상현장에서 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사](Human epididymis protein 4 검사, 이하 'HE4 검사')는 CA125 검사의 보완검사(add-on)로서 CA125가 높은 난소암 의심 환자를 대상으로 양성 종양일 가능성을 배제하고자 사용하였다. 이때 HE4와 CA125 수치를 대입한 ROMA를 이용하여 난소암을 진단하였다. 그리고 난소암 진단 이후 HE4 수치를 모니터링하여 치료경과를 관찰하거나 난소암 재발을 확인하였다. 이에 HE4 검사의 사용양상을 고려하여 ① HE4 검사의 일환으로 ROMA를 중재검사로 포함하고, ② 난소암 진단정확성과 더불어 치료경과 및 재발 확인 효과를 검토하였다. 다만, 동 평가 목적에 따라 HE4 검사와 ROMA 간 의료결과 비교는 평가에서 제외하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선택·배제 기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 문헌을 선정하고, 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 의견일치를 이루었다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy

studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였으며, 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가와 자료추출은 모두 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 논의하여 합의하였다. 진단정확성은 STATA/MP 14.2를 이용하여 메타분석을 시행하였고, 치료경과 및 재발확인은 문헌에서 보고하는 의료결과가 다양하여 질적 검토(qualitative review)를 시행하였다.

평가결과

인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사] 안전성과 효과성은 총 46편(국외 46편, 국내 0편)에 근거하여 평가하였다. 연구대상자는 신체검진, 초음파검사 등을 통해 골반종괴 또는 부속기 종양이 확인된 난소암 의심 환자 13,093명이었고, 조직병리학적 검사에 따라 악성종양 환자 3,989명(30.5%), 양성종양 환자 9,104명(69.5%)이었다. 선택문헌 46편 모두 HE4 검사를 수행하였고, 검사방법은 효소면역측정법 11편, 화학발광미세입자면역측정법 14편, 전기화학발광면역측정법 20편이었고, 치료 경과 및 재발 확인을 보고한 1편에서는 검사방법을 언급하지 않았다. 비뚤림위험 평가결과, 환자선택에서는 50.0%(23편)가 비뚤림위험 ‘높음’으로 평가하였고, 적용성 우려에서 15.2%(7편)가 ‘높음’이었다. 중재검사의 비뚤림위험은 28.3%(13편)가 ‘높음’이었고, 적용성 우려 부분에서는 41.3%(18편)가 ‘높음’이었다. 참고표준검사의 비뚤림위험 및 적용성 우려 부분에서는 모두 ‘낮음’이었고, 연구진행과 시점의 비뚤림위험은 97.8%(45편)가 ‘낮음’으로 평가하였다.

안전성

인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사] 안전성은 검사 관련 이상반응을 확인하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

효과성

인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사] 효과성은 진단정확성과 치료경과 및 재발 확인을 CA125 검사와 비교하였다.

진단정확성을 보고한 문헌은 40편이었고, 폐경 여부를 구분하지 않은 전체 환자(32편), 폐경 전 환자(21편), 폐경 환자(19편)로 구분하여 보고하였다. 이 중 ROMA 진단정확성을 보고한 문헌은 31편이었다. 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사] 는 전체 환자(32편, 9,838명)에서 통합민감도 0.75 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.71~0.78), 통합특이도는 0.95(95% CI 0.92~0.97), 통합진단정확도(Area under the curve, AUC) 0.90 (95% CI 0.87~0.92)이었다. 폐경 전 환자(21편, 5,014명)에서 통합민감도 0.69 (95% CI 0.63~0.75), 통합특이도는 0.95 (95% CI 0.92~0.97), 통합AUC 0.89 (95% CI 0.86~0.91)였다. 폐경 환자(19편, 3,079명)에서 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.72~0.83), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.92~0.98), 통합AUC 0.92 (95% CI 0.90~0.94)였다. 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사] 는 전체 환자, 폐경 전 환자, 폐경 환자에서 모두 CA125 검사보

다 통합민감도는 낮고, 통합특이도는 높았으며, 2014년 신의료기술평가 전후에 따른 HE4 검사의 통합민감도와 통합특이도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

ROMA는 전체 환자(24편, 7,645명)에서 통합민감도 0.84 (95% CI 0.80~0.87), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.82~0.90), 통합AUC 0.91 (95% CI 0.88~0.93)이었다. 폐경 전 환자(19편, 4,724명)에서 통합민감도 0.77 (95% CI 0.70~0.83), 통합특이도 0.90 (95% CI 0.86~0.93), 통합AUC 0.91 (95% CI 0.88~0.93)이었다. 폐경 환자(18편, 2,840명)에서 통합민감도 0.89 (95% CI 0.84~0.92), 통합특이도 0.90 (95% CI 0.86~0.92), 통합AUC 0.95 (95% CI 0.93~0.97)였다. ROMA는 전체 환자 및 폐경 환자에서 통합민감도, 통합특이도 모두 CA125 검사보다 높았다. 폐경 전 환자에서는 ROMA 통합민감도가 CA125 검사보다 낮았으나, 통합특이도는 CA125 검사보다 높았다. 2014년 신의료기술평가 전후에 따른 ROMA의 통합민감도와 통합특이도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

치료경과 및 재발 확인을 보고한 문헌은 7편으로 난소암 재발 또는 전이가 의심되는 경우 HE4 검사의 진단정확성(3편)과 종양감축술 또는 항암화학요법 후 임상양상과 HE4 변화(5편)를 CA125 검사와 비교하였다. 난소암 재발 또는 전이 진단에 있어 HE4의 민감도는 0.70~0.88, 특이도는 0.92~1.00으로 민감도와 특이도 모두 CA125 검사(민감도 0.35~0.78, 특이도 0.59~0.87)보다 높았다.

종양감축술 또는 항암화학요법 후 임상양상과 HE4와 CA125 변화를 비교한 결과 ① HE4와 CA125 모두 일차 종양감축술 후 정상범위로 감소하였고, ② 치료 후 추적관찰 기간 동안 재발·전이 환자에서 HE4와 CA125가 재발·전이 소견이 나타나기 전 또는 동시에 증가하고 임계값보다 높은 수준을 보였으나 HE4가 CA125 보다 약 3~8개월 먼저 증가하는 양상을 보였다.

결론 및 제언

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]와 관련된 이상반응을 보고한 문헌은 없었으나 체외에서 이루어지는 검사로 혈액채취 과정 이외에는 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없다고 판단하였다. 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]는 CA125 검사보다 민감도는 낮으나 수용할 수 있는 수준이고, 특이도는 높아 CA125 검사 결과와 종합하여 난소암을 진단하는 것이 필요하였다. 이에, 동 검사가 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 난소암 진단에 있어 안전하고, CA125 검사와 보완적으로 사용하는 검사로서 효과적이라고 판단하였다.

추가적으로 난소암 재발·전이 발생 시 혈중 HE4 수치가 CA125 보다 민감하게 증가하는 양상을 보이므로 동 검사가 임상에서 난소암 치료 후 경과 관찰 및 재발 확인을 위해 도움이 된다는 의견을 제시하였다.

2023년 제5차 의료기술재평가위원회(2023.5.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “인간 부고환 단백4 [정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이

심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 난소암 진단 시 CA125 검사의 보완검사로써 '인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]'의 사용을 '권고함'으로 심의하였다(권고등급: 권고함).

주요어

난소종양, 인간 부고환 단백질 4, 난소암 진단, 보완검사

Ovarian tumor, Human Epididymis Protein 4, HE4, Diagnosis of Ovarian cancer, Add-on test

알기 쉬운 의료기술재평가

인간 부고환 단백4 [정밀면역검사]는 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

인간 부고환 단백 4(Human epididymis protein 4, 이하 'HE4')는 부고환 분비 단백질의 전구체 물질로 정상 난소세포에서는 분비되지 않는 단백질이다. 그러나 난소 세포가 비정상적으로 과도한 분열을 일으킬 때 세포 안에 있던 HE4가 혈액으로 분비된다. 이에 HE4가 난소암에서 과발현되는 특성이 있다. 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]는 난소암을 진단하는 종양표지자 검사로 혈액으로 분비된 HE4 양을 측정한다.

암항원125(Cancer antigen 125, 이하 'CA125') 검사가 난소암을 진단하는 대표적인 종양표지자 검사로 알려져 있다. 그러나, 일부 난소암 환자에서 정상 수치이거나 난소암 이외 췌장암, 유방암, 대장암 등에서도 정상보다 높은 수치를 보여 난소암 조기 진단검사로서 한계가 있었다. 이에 새로운 종양표지자로 HE4 검사가 개발되었고, 실제 병원에서는 난소암이 의심되는 환자에게 혈액을 채취하여 HE4 검사와 CA125 검사를 같이 시행한 후 검사 결과를 계산식(ROMA)에 대입해 난소암을 진단하고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]가 난소암 진단에 있어 안전하고 효과적인 종양표지자 검사인지 46편을 검토하였다. 혈액채취 외에는 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않는 안전한 검사로 평가하였다. HE4 검사에서 난소암(양성)으로 나온 환자 중 조직병리검사에서도 난소암으로 확진받을 확률(검사의 민감도)은 CA125 검사보다 낮았으나 차이가 크지 않았다. 반면, HE4 검사에서 난소암이 음성으로 나온 환자 중 조직병리검사에서도 음성으로 나온 확률(검사의 특이도)은 CA125 검사보다 높았다. 이에 난소암 진단을 위해 HE4 검사는 CA125 검사와 보완적으로 사용하는 것이 효과적이라고 평가하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 난소암이 의심되는 환자를 대상으로 난소암 진단 시 CA125 검사의 보완검사로써 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사] 사용을 '권고함'으로 결정하였다.

1. 평가배경

인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사] (Human epididymis protein 4 검사, 이하 'HE4 검사')는 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 난소암을 진단하기 위한 종양표지자 검사이다.

HE4 검사는 2014년 신의료기술평가 당시 난소암 진단 목적으로 암항원125 검사(Cancer antigen 125, 이하 'CA125 검사')와 보완적 검사로서 안전성과 효과성이 있다고 평가되었다. 이후 2016년 선별급여(본인부담률 80%)로 등재되었고 적합성평가 주기가 5년 이상 지났다.

임상자문회의의 재평가 적합성 검토 및 의료기술재평가위원회 우선순위 심의 결과, 임상에서 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]가 CA125 검사와 함께 로마(Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, 이하 'ROMA')를 많이 사용하고 있으며, 민감도와 특이도가 높은 검사로 알려져 있으므로 의료기술재평가를 통한 확인이 필요하다는 의견이었다. 이에 HE4 검사의 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 효율적인 보건의료자원 사용을 위한 근거를 제공하기 위하여 의료기술재평가를 수행하였다.

1.1. 평가대상 의료기술 개요

1.1.1. 인간 부고환 단백질 4

난소암은 증상이 비특이적이고 유병률이 다른 종양에 비해 상대적으로 낮다. 또한 조직학적 아형(Subtype)이 이질적인 특성으로 인해 단일 종양표지자의 진단정확성에 한계가 있다(Davenport et al., 2022). 이에 CA125 검사를 보완하거나 대체할 수 있는 새로운 종양표지자를 찾는 연구가 활발히 이루어졌고, 그중 하나가 HE4 검사이다(우희연, 2016).

HE4는 2개의 유장산 단백질(Whey acid protein) 영역과 8개의 시스테인(Cysteine) 잔여물로 만들어진 4개의 이황화물 중심부(Disulphide core)로 구성되어 있어, WAP-type Four-Disulfide Core-2 (WFDC2)라고도 부른다(Ruggeri et al., 2011). 호르몬 및 생식기관 상피 조직에서 약하게 발현되는 반면 난소종양, 특히 자궁내막양 난소암에서는 과발현되고 다른 상피성 난소암과 같이 투명세포 난소암(Clear cell ovarian carcinomas)에서는 강하게 발현되지 않는다(Dochez et al., 2019; Hellström et al., 2003). 또한 월경 주기, 자궁내막증(Endometriosis)이나 호르몬제 복용 여부에 따른 영향을 받지 않는다(우희연, 2016). 종양감축술 전 혈청 HE4 증가 여부를 통해 수술 후 결과 예측, 항암화학요법 등 치료반응 관찰, 초기 단계에서 암 재발 확인에도 유용하다(Chudecka-Głaz, 2015).

1.1.2. 검사방법

혈청 HE4 측정은 HE4의 C-WFDC 도메인에 있는 에피토프에 대해 지시된 2개의 마우스 단클론 항체를 사용하는 직접 샌드위치 기술을 기반으로 하는 고체상 비경쟁 면역분석법으로 혈청 HE4를 정량적으로 측정한다(Chudecka-Głaz, 2015). 2003년 효소면역측정법(Enzymatic assay, 이하 'EIA')이 처음 개발되었고, 이후 화학발광 미세입자 면역측정법(Chemiluminescent immunoassay, 이하 'CMIA'), 전기 화학발광 면역측정법(Electrochemiluminescent immunoassay, 이하 'ECLIA') 등 다른 면역학적 방법이 개발되었다(Dochez et al., 2019; 우희연, 2016; Chudecka-Głaz, 2015).

혈청 HE4 수치가 임계값(Cut-off) 보다 높을 때 난소암 고위험군으로 정의한다(Kim et al., 2011). 검사방법에 따라 임계값의 차이가 있으나 대부분 폐경 여부에 따라 임계값을 구분하여 폐경 전 환자에서 70pmol/L, 폐경 환자에서 140pmol/L 임계값을 사용하거나 폐경 여부를 구분하지 않고 140pmol/L 임계값을 사용하기도 한다(Dochez et al., 2019).

1.1.3. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)

ROMA는 혈청 HE4와 CA125 정량검사 값과 폐경 상태를 결합한 알고리즘으로 Moore 등이 2009년 난소 부속기 종괴가 있는 여성에서 수술할 때 악성종양이 발견될 가능성이 높거나, 낮은지를 평가하기 위해 개발하였다(Moore et al., 2009). ROMA는 로지스틱 회귀 모형을 적용하여 수술 전 평가에서 악성종양 '고위험군'과 '저위험군'을 분류하며, 계산식은 아래와 같다.

폐경 전/폐경 후 여성으로 구분해서 PI를 계산함

폐경 전 여성: Predictive Index (PI) = $-12.0 + 2.38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \times \text{LN}[\text{CA125}]$

폐경 후 여성: Predictive Index (PI) = $-8.09 + 1.04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \times \text{LN}[\text{CA125}]$

계산된 PI를 이용하여 ROMA 결과를 계산함

$\text{ROMA} = \exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \times 10$

그림 1.1 ROMA 계산식

CA 125, Cancer antigen 125; exp, exponential; HE4, Human epididymis protein 4; LN, Logarithmus naturalis(라틴어) 또는 Natural logarithm(영어)

출처: Moore 등(2009)

2012년 6월 미국 식약처로부터 골반 종괴가 발견된 여성의 감별 또는 악성일 가능성 정도를 사정하는 방법으로 허가받았다. 선별 또는 진단을 위해 HE4 검사를 단독으로 사용할 수 없으며, 임상적/방사선학적 사정 결과와 함께 해석되어야 한다. 적용 대상은 18세 이상으로 난소 부속기 종괴로 수술이 예정되었으며, 아직 종양학자에게 의뢰되지 않은 여성이다.

ROMA 이 외에도 Rost of Malignancy Index (RMI), Assessment of Different NEoplasia in the adneXa (ADNEX) model, Copenhagen Index (CPH-I) 등 임상증상, 골반초음파, 혈청 종양표지자 검사 등을 조합하여 난소 악성종양 고위험군과 저위험군을 분류하는 알고리즘이 제안되었다(Davenport et al., 2022). 현재까지는 혈청 HE4와 CA125 수치의 현저한 상승 소견이 난소암 위험을 예측하는 가장

최적의 진단방법으로 알려져 있다(Penny, 2020).

ROMA 임계값은 각 검사실에서 사용하는 검사 시약의 종류와 폐경 여부에 따라 다르며, 현재 사용하는 임계값은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 ROMA 임계값

구 분	HE4 ECLIA+ CA125 ECLIA	HE4 EIA + CA125 CMIA	HE4 CMIA+ CA125 ELISA	HE4 CMIA + CA125 CMIA
폐경 전				
고위험군	≥ 11.4%	≥ 13.1%	≥ 12.5%	≥ 7.4%
저위험군	< 11.4%	< 13.1%	< 12.5%	< 7.4%
폐경 후				
고위험군	≥ 29.9%	≥ 27.7%	≥ 14.4%	≥ 25.3%
저위험군	< 29.9%	< 27.7%	< 14.4%	< 25.3%

CA125, Cancer antigen 125; CMIA, Chemiluminescent immunoassay; EIA, Enzymatic assay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; HE4, Human epididymis protein 4; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm

출처: 우희연(2016), Chudecka-Głaz(2015)

1.1.4. 소요장비

식품의약품안전처에 등록된 종양표지자 면역검사 시약은 5종이 있었다.

표 1.2 식품의약품안전처 허가품목

품목허가 번호	허가 일자	품목명	모델명	제조사	등 급	목적
체외 수허 12-1606호	2012- 11-21	종양표지자 면역검사 시약	ARCHITECT HE4 Reagent Kit (2P54-25)	한국 애보트 (유)	3	사람의 혈청에서 화학발광 미세입자 면역분석 법으로 인간 부고환 단백질 4 항원을 정량적으로 측정하는 체외진단분석기용 시약
체외 수허 12-1606호	2012- 11-21	종양표지자 면역검사 시약	Alinity i HE4 Reagent Kit (08P5022)	한국 애보트 (유)	3	사람의 혈청에서 화학발광 미세입자 면역분석 법으로 인간 부고환 단백질 4 항원을 정량적으로 측정하는 체외진단분석기용 시약
체외 수허 13-418호	2013- 02-26	종양표지자 면역검사 시약	HE4 EIA	(주)대현 바이오 메디칼	3	본 제품은 의료용 면역흡광측정장치용시약 (Fujirebio HE4 EIA)를 사용하여 사람의 혈청 에서 인간 부고환 단백질 4를 정량 측정하는 체외 진단분석기용 시약
체외 수허 14-1056호	2014- 02-28	종양표지자 면역검사 시약	Elecsys HE4 (059509291 90 외 3건)	한국로슈 진단(주)	3	본 제품은 사람의 혈청과 혈장에서 인간 부고환 단백 4를 전기화학발광면역측정법으로 정량하는 체외진단 의료기기, 상피성 난소암 환자의 질병 진행 또는 재발 모니터링에 도움을 주는 데 사용
체외 제허 18-233호	2018- 04-06	종양표지자 면역검사 시약	BI HE4	(주)바이오 인프라 생명과학	3	사람 혈청에서 형광면역측정법을 이용하여 인간 부고환 단백질 4를 정량적으로 측정하여 상피성 난소암 모니터링에 도움을 주는 체외진단용 의료기기

EIA, Enzymatic assay; HE4, Human epididymis protein 4

출처: 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구(<https://emed.mfds.go.kr/>), 검색일: 2023.2.

1.2. 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1. 국내 보험 및 행위등재 현황

인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사](누-437)는 2016년 선별급여(본인부담률 80%)로 등재되었다. 이와 관련한 상세내용은 <표 1.3>, <표 1.4>와 같다.

표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침	
		제2장 검사료	
		제1절 검체 검사료	
		[종양검사]	
누-431	D4311	CA125 [정밀면역검사]	157.56
	D4312	주 : 핵의학적 방법으로 검사한 경우에는 170.18점을 산정한다.	
누-437	D4370	인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사] Human Epididymis Protein 4 주 : 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	220.34

출처: 건강보험요양급여비용(2022.2)

표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세내용

보험분류번호	누-437	보험EDI코드	D4370	급여여부	급여
관련근거	보건복지부고시 제2016-195호(2016.10.19.)			적용일자	2016.11.01.
행위명(한글)	인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]			선별급여 구분	80%
행위명(영문)	Human Epididymis Protein 4			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	<실시목적> 골반부 종괴가 있는 환자에서 난소암을 진단 <적응증> 골반부 종괴가 있는 난소암이 의심되는 환자				
실시방법	○ 화학발광 미세입자 면역측정법: 환자의 혈청 검체를 인간 부고환 단백질 4 특이 항체가 부착된 미세입자와 반응시킨 후 화학발광법을 이용하여 정량 측정하는 검사임 ○ 효소면역측정법: 환자의 혈청검체를 인간 부고환 단백질 4 특이 항체와 반응시킨 후 효소 매개 발색반응을 이용하여 정량 측정하는 검사임				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(<https://biz.hira.or.kr/>), 검색일: 2023.2.

1.2.2. 국내 의료기술 이용 현황

여성의 HE4 검사 총사용량 및 진료금액은 2018년부터 2021년까지 증가하였고, 2021년 기준 환자 1인당 약 1.3회 이용하였다(표 1.5). 의원급 사용량이 병원급 이상 의료기관 사용량보다 높았으며, CA125 검사는 상급종합병원과 종합병원에서 주로 사용하였다(그림 1.2). 동 검사의 상대가치점수는 220.34점으로 의원

단가 20,290원 및 병원 단가는 17,560원이다. CA125 검사 상대가치점수는 157.66점으로 의원 단가 14,510원, 병원 단가 12,560원으로 동 검사보다 저렴하였다.

표 1.5 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사] 국내 이용 현황(여성)

구분		2018년	2019년	2020년	2021년
환자 수(명)	HE4	66,553	99,496	113,541	143,081
	CA125	194,229	256,339	276,075	328,369
총사용량(회)	HE4	82,787	126,230	144,987	182,093
	CA125	267,288	360,756	393,185	464,758
진료금액(천원)	HE4	1,605,769	2,474,797	2,909,791	3,723,328
	CA125	4,915,467	6,061,298	5,946,040	7,018,494

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템(<https://opendata.hira.or.kr>), 검색일: 2023.2.

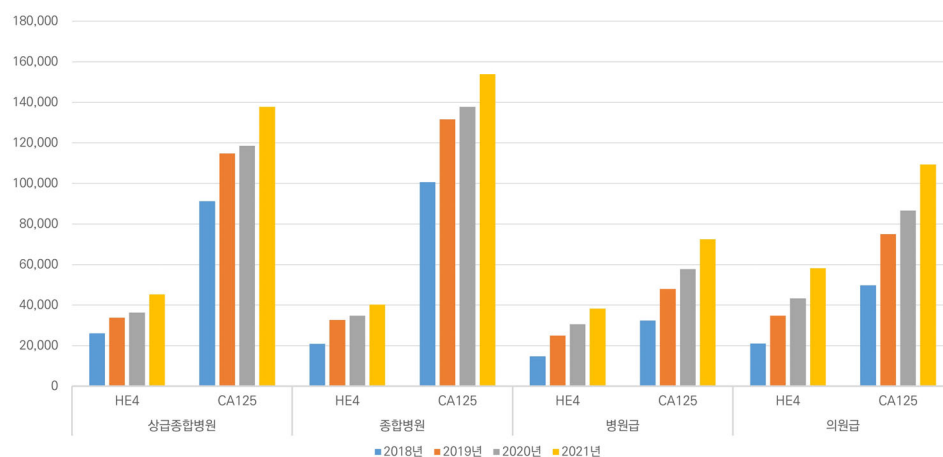


그림 1.2 요양기관별 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사] 이용현황

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템(<https://opendata.hira.or.kr>), 검색일: 2023.2.

1.2.3. 국외 보험 및 행위등재 현황

HE4 검사의 국외 보험 등재 현황은 다음과 같았다.

표 1.6 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	점수	Code	내용
미국	CPT	-	CPT 86305	Immunoassay Human Epididymis Protein 4
			CPT 81500	Oncology (ovarian). biochemical assays of two proteins (CA125 and HE4). utilizing serum, with menopausal status. algorithm reported as a risk score
일본	진료보수 점수표 2018	200	D009 Tumor marker	25 Human epididymis protein 4 (HE4)

CPT, Current Procedural Terminology

1.3. 질병 특성 및 현존하는 의료기술

난소종양(Ovarian tumor)은 세계 보건 기구(World Health Organization, WHO)와 국제 산부인과 학회(International Federation of Gynecology and Obstetrics) 기준을 이용하여 발생학적 기원(상피 성 종양, 성상-간질종양, 생식세포종양 등)-세포 형태(장액성, 점액성, 자궁내막모양 등)에 따라 분류하고, 각각 조직학적 비정형 정도에 따라 양성(Benign), 경계성(Borderline), 악성(Malignant)종양으로 구분 한다(대한산부인과학회, 2021).

1.3.1. 난소암

난소암은 자궁경부암에 이어 두 번째로 흔한 부인과 암으로 2019년 암등록통계 기준 난소암 유병자는 총 24,259명, 인구 10만 명당 연령표준화 발생률은 3.8명, 전체 난소암의 5년 상대생존율은 62.6%였다(국 립암센터, 2019). 난소암의 약 90%가 상피성 난소암으로 진단 시 약 2/3에서 이미 진행된 상태로 발견되며 (대한산부인과학회편, 2010), 부인종양 교과서(Berek & Novak's Gynecology)에 따르면 난소암 3기 말 5년 생존율은 23%, 4기는 11%에 불과하여 조기 진단이 중요하다(Berek, 2019).

난소암은 진행된 병기까지 주목할 만한 증상과 징후가 없다. 초기 병기에서 출혈, 질 분비물 같은 흔한 부인과 증상이나 종양 압박에 의한 빈뇨, 변비 같은 비특이적 증상이 나타나고, 암이 진행되어야 복수 혹은 복강 내 전이에 의한 복부팽만, 헛배(Bloating), 구역, 변비, 식욕부진, 이른 포만감, 체중감소 등의 증상이 발생할 수 있다(대한산부인과학회, 2021).

1.3.2. 난소암 진단

난소암이 의심되며, 난소 이외 다른 부위의 암이 의심되지 않는 골반 종양(또는 복수), 복부팽만 등의 증상이 있는 환자의 일차적인 진단검사는 문진, 진찰과 종양표지자 검사이다. 일차적으로 혈청 CA125 검사가 권장되며, 임상적 상황에 따라 CA19-9 검사 혹은 (Carcinoembryonic antigen (CEA) 검사 등을 시행할 수 있다. 만일 생식세포 종양이 의심된다면 AFP 및 β -hCG를 측정할 수 있다. 또한 기본 검사(일반혈액검사, 일반생화학검사, 흉부 X-선 검사, 심전도 검사와 요검사) 및 영상 검사(임상적 필요성에 따라 골반초음파 검사, 복부-골반 컴퓨터단층촬영검사/자기공명영상/양전자단층촬영술, 흉부 컴퓨터단층촬영검사)를 시행한다(대한부인종양학회 2020). 현재 난소암 진단에는 골반 초음파 검사와 함께 CA125 검사가 가장 널리 사용되고 있다(우희연, 2016).

1.3.2.1. 골반 초음파검사

난소종양 수술 전 평가에서 가장 핵심적인 검사는 초음파검사이다(대한산부인과학회, 2021). 영상 검사에서 우연히 발견되는 난소-자궁 부속기 종괴(Adnexal masses)는 흔한 편으로 초음파검사에서도 발견되는 종양 유병률은 약 15%로 보고되어 있다. 우연히 발견되는 종양은 대부분 양성이고, 여성 생식기 평가에 일차적인 영상 검사로 이용되는 초음파검사는 전형적인 양성 소견을 보이는 종양을 진단하는데 높은 정확도를 보인다. 그러나 초음파에서 보이는 종양 중 18~31%는 양성파 악성 구분이 애매한 상태이고, 검사자 숙련도가 정확도에 영향을 미친다(Eon et al., 2021; Timmenrman et al., 2021).

1.3.2.2. Cancer Antigen 125 (CA125)

CA125는 대다수의 상피성 난소암 표면에 존재하는 당단백질 항원이다. 상피성 난소암 환자의 치료 후 경과 판정 및 재발 진단에 있어서 유용하게 쓰인다. 난관, 자궁내막, 내자궁경부, 복막 등에서도 발현되며, 정상 난소 상피 대부분에서는 CA125가 발현되지 않는다. 혈청 CA125 정상 수치는 35U/mL 이하이다(대한산부인과학회, 2021).

혈청 CA125 수치는 난소암 병기와 비례하여 진행성 난소암(Stage III 또는 IV) 약 80%에서 혈청 CA125가 정상 수치보다 높다(Elorriage et al., 2021). 난소암 환자 사망의 독립적인 위험인자로 알려져 있으나 1기 난소암 환자의 약 50~60%에서만 상승하고, 자궁내막암, 췌장암, 유방암, 대장암, 폐암 등 비난소암, 월경, 임신, 복막 감염질환 등 다른 신체 증상이 있을 때도 상승하므로 난소암 조기 진단에 제한이 있다(Elorriage et al., 2021; Dochez et al., 2019; 우희연, 2016). 실제로 난소 낭종(Ovarian cysts)이 있는 환자에서 자주 사용되지만 특이도가 낮고, 다양한 생리적 상황에서 정상 수치보다 높게 나타나므로 난소암 조기 진단을 개선할 수 있는 새로운 종양표지자를 탐색하는 연구가 이루어지고 있다(Dochez et al., 2019).

1.3.2.3. 수술적 병기 결정

난소암이 의심되는 종양의 치료는 적절한 수술적 병기 결정 및 종양 감축술(cytoreductive surgery)에 의한 수술적 FIGO 병기에 기반한다. 일차적으로 수술적 치료가 어려운 경우 영상검사, 세침세포검사, 종양표지자 등에 기반하여 선택적으로 항암화학요법을 시행한 후 수술적 치료를 시행한다. 이에 난소암에 대한 적절한 치료방침을 결정하고 예후를 파악하기 위하여 수술적 병기 결정은 매우 중요하다(대한산부인과학회, 2021; 김병기, 2006).

그러나 수술적 절제를 시행한 부속기 종괴 중 악성 종양의 빈도는 폐경 전 여성에서 10% 이하이며, 폐경 여성에서는 그 빈도가 약간 증가하지만 15% 미만에 불과하다. 일부 환자들은 불필요한 수술로 인해 출산력을 상실하거나 부적절하게 광범위한 수술을 시행하여 이환율이 증가하는 경우가 있고, 반대로 일부 환자들은 양성 종양으로 간주하고 수술을 시행했으나 수술 후 암으로 진단되어 근치적 수술을 다시 시행하는 경우도 있다. 따라서 수술 전 평가에서 부속기 종괴의 악성 가능성을 정확하게 계층화함으로써 임상적으로 치료가 필요 없는 양성 병변을 감별하고, 악성 가능성이 높은 종양은 병기에 따른 적절한 치료를 조기에 받는 것이 필요하다(Eon et al., 2021).

1.4. 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침

진단검사의학 교과서에는 HE4 검사가 CA125 검사에 비해 난소암 진단 민감도가 떨어지는 반면, 골반 종괴가 있는 여성에서는 난소암 진단 특이도가 높은 특징이 보고되며, HE4 및 CA125 검사 수치와 폐경 여부를 종합한 골반 종괴가 있는 여성에서의 난소암 위험도를 예측하는 알고리즘인 ROMA 등의 난소암 예측을 위한 다중표지자 지표가 새로운 개념의 종양표지자로 언급하고 있다(대한진단검사의학회편, 2021).

대한부인종양학회 부인암 진료권고안(ver.4.0)에서는 HE4 검사가 난소암 감별진단에 있어서 CA125 검사와 함께 사용함으로써 CA125 검사 단독 사용보다 민감도와 특이도에 있어서 더 우수하다는 보고가 있으나, 아직 근거수준이 낮은 상태로 임상적 판단하에 사용할 수 있다고 하였다(대한부인종양학회, 2020).

1.5. 체계적 문헌고찰 현황

Olsen 등(2021)은 17개 문헌으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였고, 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자에서 난소암 진단에 있어 HE4 검사는 CA125 검사에 비해 더 높은 특이도를 가지면서 비슷한 민감도를 가지는 것으로 보고하였다.

Wang 등(2014)은 32개 문헌으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였고, HE4 검사는 폐경 전 여성에서 난소암 진단에 높은 특이도를 나타냈으며, CA125 검사 및 ROMA는 폐경 여성에서 난소암 진단에 적합한 것으로 보고하였다.

표 1.7 체계적 문헌고찰 요약

제1저자 (연도)	개요	결과	결론
Olsen (2021)	■ 연구목적 - HE4 검사와 CA125 검사의 난소암 진단 정확성 평가 ■ 연구방법 - (검색일) 2019.10. - PICO · (대상환자) 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자 · (중재검사) HE4 검사 · (비교검사) CA125 검사 · (참고검사) 조직병리학적 검사 · (의료결과) 진단정확성	· 총 선택문헌 17편 · 총 환자 수: 3,404명 · 선택 문헌에서 난소암 유병률: 15~71% [HE4 cut-off: 67-72 pmol/L]: 7편 통합민감도 0.79 (95% CI 0.74-0.84), 통합특이도 0.84 (95% CI 0.80-0.88) [CA125 cut-off: 35 U/mL]: 8편 통합민감도 0.81 (95% CI 0.75-0.86), 통합특이도 0.57 (95% CI 0.48-0.65)	골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자에서 난소암 진단에 있어 HE4 검사는 CA125 검사에 비해 더 높은 특이도를 가지면서 비슷한 민감도를 가지는 것으로 보고
Wang (2014)	■ 연구목적 - HE4 검사, CA125 검사, ROMA의 난소암 진단 정확성 평가 ■ 연구방법 - (검색일) 2019.10. - PICO · (대상환자) 난소암 또는 양성 부인과 질환 · (중재검사) HE4 검사 · (비교검사) CA125 검사, ROMA · (참고검사) 조직병리학적 검사 · (의료결과) 진단정확성	· 총 선택문헌 32편 [HE4]: 28편 통합민감도 0.76 (95% CI 0.72-0.80), 통합특이도 0.94 (95% CI 0.90-0.96) [CA125]: 28편 통합민감도 0.79 (95% CI 0.74-0.84), 통합특이도 0.82 (95% CI 0.77-0.87) [ROMA]: 19편 통합민감도 0.85 (95% CI 0.81-0.89), 통합특이도 0.82 (95% CI 0.77-0.87)	HE4 검사는 폐경 전 여성에서 난소암 진단에 높은 특이도를 나타냈으며, CA125 검사 및 ROMA는 폐경 여성에서 난소암 진단에 적합한 것으로 보고

HE4, Human Epididymis Protein 4; CA125, Cancer antigen 125; ROMA, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm; CI: confidence interval

1.6. 기존 의료기술평가

HE4 검사는 2013년, 2014년 두 차례 신의료기술평가를 시행하였다. 2013년 신의료기술평가에서는 총 25편으로 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, HE4 검사는 골반 종괴로 진단받은 환자에서 난소암 진단검사로 CA125 검사보다 민감도가 낮으며, 예후 예측검사로 동 검사의 유효성을 일반화하기에는 연구 결과가 부족하다고 판단되어 향후 추가적인 연구가 더 필요한 검사로 평가하였다(한국보건의료연구원, 2013). 이후 2014년 신의료기술평가(재신청)에서는 44편을 체계적 문헌고찰한 결과, HE4 검사는 CA125 검사에 비해 민감도는 다소 낮으나 특이도가 유의한 수준으로 높아 CA125 검사의 낮은 특이도를 보완하는 데 유효한 것으로 평가되어, 난소암 진단 목적으로 CA125 검사와 보완적으로 사용하는 검사로서 안전성과 효과성이 있는 검사로 평가하였다(한국보건의료연구원, 2014).

표 1.8 신의료기술평가결과 요약

구분		신의료기술평가(2013)		신의료기술평가(2014)																																			
연구방법	대상환자	난소암 의심 환자		대상환자	골반부 종괴가 있는 난소암이 의심되는 환자																																		
	중재검사	- HE4 검사 - HE4 검사 + CA125 검사 vs CA125		중재검사	HE4 검사																																		
	비교검사	CA125 검사		비교검사	CA125 검사																																		
	참조검사	조직병리학적 검사		참조검사	조직병리학적 검사																																		
	결과변수	임상적 안전성 · 검사 관련 부작용 및 이상반응 임상적 효과성 · 진단 정확성 · 예후 예측 · 임상결과에의 영향		결과변수	임상적 안전성 · 검사 관련 부작용 및 이상반응 임상적 효과성 · 진단 정확성 · 예후 예측 · 임상결과에의 영향																																		
선택문헌	진단법평가연구 총 25편 - HE4단독 보고 : 23편 - HE4 + CA125* 보고: 19편 * CA125와 병용, ROMA 알고리즘 이용		진단법평가연구 총 44편 - HE4 보고 : 35편 - ROMA 보고 : 22편																																				
안전성 결과	혈액을 채취하여 환자 체외에서 이루어지는 검사이므로 채혈과정 외에는 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사 작동 수행에 따른 안전성에는 문제가 없다고 평가																																						
유효성 결과	진단정확성																																						
	i) HE4(단독) vs. CA125 (메타분석 13편) - 폐경 전 여성에서 통합민감도는 HE4 검사가 CA125 검사에 비해 낮았으며, 통합특이도는 HE4 검사가 더 높았음 - 폐경 여성에서는 CA125 검사가 HE4 검사보다 우수함		i) HE4 vs. CA125 (메타분석 10편) - (전체환자) 통합민감도는 HE4 검사가 CA125 검사에 비해 낮았으며, 통합특이도는 HE4 검사가 CA125 검사에 비해 더 높았음																																				
	<table><tr><td>구분</td><td>HE4</td><td>CA125</td></tr><tr><td rowspan="3">폐경전</td><td>통합민감도 0.70(0.67-0.74)</td><td>0.82(0.79-0.84)</td></tr><tr><td>통합특이도 0.93(0.91-0.94)</td><td>0.84(0.80-0.86)</td></tr><tr><td>SROC 0.9129(SE=.0082)</td><td>0.9041(SE=.0075)</td></tr><tr><td rowspan="3">폐경후</td><td>통합민감도 0.71(0.67-0.74)</td><td>0.84(0.81-0.86)</td></tr><tr><td>통합특이도 0.85(0.83-0.87)</td><td>0.85(0.82-0.87)</td></tr><tr><td>SROC 0.8908(SE=.0094)</td><td>0.9176(SE=.0077)</td></tr></table>		구분	HE4	CA125	폐경전	통합민감도 0.70(0.67-0.74)	0.82(0.79-0.84)	통합특이도 0.93(0.91-0.94)	0.84(0.80-0.86)	SROC 0.9129(SE=.0082)	0.9041(SE=.0075)	폐경후	통합민감도 0.71(0.67-0.74)	0.84(0.81-0.86)	통합특이도 0.85(0.83-0.87)	0.85(0.82-0.87)	SROC 0.8908(SE=.0094)	0.9176(SE=.0077)	<table><tr><td>구분</td><td>HE4</td><td>CA125</td></tr><tr><td rowspan="3">전체</td><td>통합민감도 0.77(0.73-0.81)</td><td>0.84(0.80-0.87)</td></tr><tr><td>통합특이도 0.93(0.91-0.95)</td><td>0.68(0.65-0.71)</td></tr><tr><td>폐경전</td><td>통합민감도 0.74(0.64-0.83)</td><td>0.85(0.76-0.92)</td></tr><tr><td rowspan="3">폐경후</td><td>통합특이도 0.96(0.95-0.97)</td><td>0.64(0.60-0.67)</td></tr><tr><td>통합민감도 0.76(0.69-0.81)</td><td>0.90(0.85-0.94)</td></tr><tr><td>통합특이도 0.98(0.95-0.99)</td><td>0.82(0.76-0.87)</td></tr></table>		구분	HE4	CA125	전체	통합민감도 0.77(0.73-0.81)	0.84(0.80-0.87)	통합특이도 0.93(0.91-0.95)	0.68(0.65-0.71)	폐경전	통합민감도 0.74(0.64-0.83)	0.85(0.76-0.92)	폐경후	통합특이도 0.96(0.95-0.97)	0.64(0.60-0.67)	통합민감도 0.76(0.69-0.81)	0.90(0.85-0.94)	통합특이도 0.98(0.95-0.99)	0.82(0.76-0.87)
	구분	HE4	CA125																																				
	폐경전	통합민감도 0.70(0.67-0.74)	0.82(0.79-0.84)																																				
통합특이도 0.93(0.91-0.94)		0.84(0.80-0.86)																																					
SROC 0.9129(SE=.0082)		0.9041(SE=.0075)																																					
폐경후	통합민감도 0.71(0.67-0.74)	0.84(0.81-0.86)																																					
	통합특이도 0.85(0.83-0.87)	0.85(0.82-0.87)																																					
	SROC 0.8908(SE=.0094)	0.9176(SE=.0077)																																					
구분	HE4	CA125																																					
전체	통합민감도 0.77(0.73-0.81)	0.84(0.80-0.87)																																					
	통합특이도 0.93(0.91-0.95)	0.68(0.65-0.71)																																					
	폐경전	통합민감도 0.74(0.64-0.83)	0.85(0.76-0.92)																																				
폐경후	통합특이도 0.96(0.95-0.97)	0.64(0.60-0.67)																																					
	통합민감도 0.76(0.69-0.81)	0.90(0.85-0.94)																																					
	통합특이도 0.98(0.95-0.99)	0.82(0.76-0.87)																																					
- (난소암 의심 환자, 6편) 통합민감도 HE4 0.745, CA125 0.819, 통합특이도 HE4 0.946, CA125 0.676으로, 민감도는 CA125 검사가 더 높았고, 특이도는 HE4 검사가 더 높았음																																							
ii) HE4 + CA125 vs. CA125 (메타분석 15편) - 폐경 여성에서 통합민감도는 두 검사가 유사하였으며, 통합특이도는 HE4+CA125(병용)이 다소 상승하는 것을 확인함 - 폐경 여성에서 통합민감도는 두 검사가 유사하였으나 통합특이도는 HE4+CA125(병용)가 낮았음. SROC는 두 검사가 유사함		ii) ROMA vs. CA125 (메타분석 6편) - (전체 환자) CA125 검사에 비해 ROMA의 진단정확성이 더 높았음																																					

구분

신의료기술평가(2013)

구분		HE4+CA125	CA125
폐경전	통합민감도	0.74(0.71-0.77)	0.73(0.69-0.76)
	통합특이도	0.80(0.79-0.82)	0.75(0.73-0.78)
	SROC	0.8659(SE=.0081)	0.8356(SE=.0116)
폐경후	통합민감도	0.86(0.84-0.88)	0.84(0.81-0.86)
	통합특이도	0.82(0.80-0.84)	0.85(0.82-0.87)
	SROC	0.9204(SE=.0064)	0.9176(SE=.0077)

구분

신의료기술평가(2014)

구분		ROMA	CA125
전체	통합민감도	0.87(0.83-0.90)	0.84(0.80-0.88)
	통합특이도	0.81(0.78-0.83)	0.67(0.64-0.70)
폐경전	통합민감도	0.80(0.69-0.88)	0.85(0.75-0.92)
	통합특이도	0.87(0.84-0.90)	0.65(0.61-0.69)
폐경후	통합민감도	0.94(0.90-0.97)	0.90(0.85-0.94)
	통합특이도	0.85(0.79-0.89)	0.82(0.76-0.87)

- (난소암 의심 환자, 3편) 통합민감도 ROMA 0.833, CA125 0.817, 통합특이도 ROMA 0.857, CA125 0.664로 CA125 검사에 비해 ROMA의 진단정확성이 더 높았음

iii) HE4 vs. ROMA vs. CA125 (메타분석 16편)

- 비교검사 유무에 상관없이 검사방법 각각을 pooling

- 전체 환자

구분		HE4	ROMA	CA125
전체	통합민감도	0.771	0.867	0.839
	통합특이도	0.931	0.788	0.677
폐경전	통합민감도	0.742	0.733	0.849
	통합특이도	0.962	0.814	0.636
폐경후	통합민감도	0.757	0.914	0.902
	통합특이도	0.976	0.738	0.822

- 난소암 의심 환자(12편)

구분		HE4	ROMA	CA125
전체	통합민감도	0.745	0.866	0.819
	통합특이도	0.946	0.793	0.676
폐경전	통합민감도	0.750	0.716	0.875
	통합특이도	0.946	0.827	0.616
폐경후	통합민감도	-*	0.917	-*
	통합특이도	-*	0.731	-*

* 폐경 후 의심 환자 대상 HE4, CA125 진단정확성을 보고한 연구는 1편이었음

예후 예측

i) HE4(단독) vs. CA125 (3편)

- 무진행 생존율(progression-free survival) 관련 위험비가 CA125 검사와 비교 시 HE4 검사에서만 통계적으로 유의하게 관련 있음

ii) HE4 + CA125 vs. CA125 (1편)

- 무진행 생존율 관련 위험비가 CA125 검사와 비교시 HE4+CA125(병용)에서만 통계적으로 유의하게 관련 있는 것으로 보고

i) HE4(단독) vs. CA125 (2편)

- 검사치의 중위값보다 높은군과 낮은군으로 나누어 HE4 검사와 CA125 검사의 무진행 생존율과 전체 생존율을 비교한 결과, CA125 검사 보다 HE4 검사의 생존을 위험비가 유의하게 더 높았음

ii) ROMA vs. CA125 (1편)

- 검사치의 중위값보다 높은군과 낮은 군으로 나누어 ROMA와 CA125 검사의 무진행 생존율과 전체 생존율을 비교한 결과, ROMA의 생존을 위험비만 통계적으로 유의하게 높았음

iii) HE4 vs. ROMA vs. CA125 (4편)

- 검사치의 중위값보다 높은군과 낮은 군으로 나누어 무진행 생존율을 구하거나, 특정 임계값을 기준으로 높은 군과 낮은 군으로 나누어 무진행 생존율을 확인한 결과 HE4 검사와 ROMA의 위험비는 모두 유의하게 높았으며, CA125 검사의 위험비는 유의하지 않았음

임상결과에의 영향

보고한 문헌 없음

보고한 문헌 없음

소위원회
유효성
검토 결과

첫째, 동 검사는 기타 암종 및 부인과 질환에서도 수치가 상승하는 것으로 알려져 있어 선별검사로써 추천되지 않는다는 의견이 있음

둘째, 골반 종괴로 진단받은 환자에서 진단의 목적으로 사용하는 경우, 메타분석 결과 CA125 검사에 비해 폐경 전 여성에서 특이도를 높이는 경향이 있으나, 민감도가 낮아 난소암의 진단 검사로서 유효하다고 보기에는 근거가 부족하다고 판단하였음

셋째, 동 검사는 예후 예측의 측면에서 상피성 난소암으로 진단받은 환자에서 재발을 예측할 수 있을 것으로 기대되나 현재의 연구결과만으로는 일반화할 수 없고, 보다 많은 환자들을 대상으로 한 전향적 연구가 더 필요한 단계로 평가함

동 검사가 골반부 종괴가 있는 환자를 대상으로 난소암 진단 목적으로 사용하는 데 있어 CA125 검사에 비해 민감도는 다소 낮으나 특이도는 유의한 수준으로 높여주므로 CA125 검사의 낮은 특이도를 보완하는 데 있어서 유효하며, ROMA의 경우 CA125 검사에 비해 민감도와 특이도가 모두 높아 유용성이 있으므로, 다소 낮은 민감도에 대해서는 CA125 검사와 병용한 검사가 보완할 수 있다는 의견이었음

또한 동 검사의 예후 예측의 측면에서는 상피성 난소암을 진단받은 환자에서 재발을 예측할 수 있을 것으로 기대되지만, 현재의 연구결과만으로는 일반화할 수 없다는 의견이었음

2. 평가목적

골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 과학적 근거를 제공하고 의료기술의 적정 사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

HE4 [정밀면역검사] 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 평가 소위원회” (이하 ‘소위원회’) 논의를 거쳐 확정하였다.

1.2. 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자에서 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]는 난소암 진단에 있어 임상적으로 안전하고 효과적인가?

실제 임상 현장에서 HE4 검사는 CA125 검사의 보완검사(add-on)로 CA125가 높은 난소암 의심 환자를 대상으로 양성 종양일 가능성을 배제하고자 사용하였다. 이때 HE4와 CA125 수치를 대입한 ROMA를 이용하여 난소암을 진단하였다. 그리고 난소암 진단 이후 HE4 수치를 모니터링하여 치료경과를 관찰하거나 난소암 재발을 확인하였다. 이에 HE4 검사의 사용양상을 고려하여 ① HE4 검사의 일환으로 ROMA를 중재검사에 포함하고, ② 난소암 진단정확성과 더불어 치료경과 및 재발 확인 효과를 검토하였다. 다만, 동 평가 목적에 따라 HE4 검사와 ROMA간 의료결과 비교는 평가에서 제외하였다. 상기 핵심질문 각 구성 요소에 대한 세부사항은 <표 2.1>과 같다.

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분	세부내용
대상 환자(Patients)	골반부 종괴가 있는 난소암이 의심되는 환자
중재검사(Index test)	인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사] Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)
비교검사(Comparators)	Cancer Antigen 125 [정밀면역검사]
참조표준검사(Gold Standard)	조직병리학적 검사
결과변수(Outcomes)	임상적 안전성 - 검사 관련 이상반응
	임상적 효과성 - 진단 정확성 - 치료경과 및 재발 확인

구분	세부내용
추적기간(Time)	제한하지 않음
세팅(Setting)	제한하지 않음
연구유형(Study designs)	진단법평가연구
연도 제한	제한하지 않음

1.3. 문헌검색

1.3.1. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌 고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며, MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

1.3.2. 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medric.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
ScienceON	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.3.3. 검색 기간 및 출판 언어

출판 연도를 제한하지 않고 문헌검색을 수행하였고, 출판 언어는 한국어 및 영어로 제한하였다.

1.3.4. 수기검색

전자검색원의 검색한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하였다.

1.4. 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가 주제와 관련이 없다고 판단되는 문헌을 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 연구진 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루었다.

문헌 선정에서 고려된 세부 사항은 다음과 같다.

첫째, 신체검진, 영상검사, 혈액검사 등을 통해 골반부 종괴가 확인되어 난소암이 의심되는 환자를 대상으로 조직병리학적 검사(참고표준검사)를 통해 악성여부를 확진하기 전 HE4 검사를 시행한 연구를 선정하였다. 난소암 확진 환자를 대상으로 HE4와 CA125 결과를 후향적으로 분석한 연구의 경우, 난소암 확진 또는 치료 전 채취한 혈액을 이용한 연구는 평가에 포함하였다.

둘째, 정상인(Healthy control)을 포함하여 난소 양성종양이 아닌 질환(예, Peritoneal tuberculosis, BRCA1 mutation carrier, 전이성 자궁경부암, disseminated peritoneal adenomucinosis 등)을 가진 환자를 대조군으로 설정한 연구는 제외하였다. 그러나 자궁내막증은 임상에서 통상적으로 난소의 양성종양으로 구분하므로 자궁내막증이 대조군에 포함된 연구는 평가에 포함하였다.

셋째, HE4 검사는 건강보험급여에 등재되어 있는 CMIA, EIA, 이와 동일범주인 ELISA, ECLIA를 이용하여 HE4를 정량적으로 측정한 검사로 정의하였다. 그러나 HE4 분석장비·검사시약이 국내 식품의약품안전처 허가를 득하지 않은 장비(예, The Quantikine Human HE4/WFDC2 Immunoassay, Can-Ag Company SWEDEN Kit)를 이용한 연구, HE4 검사를 포함한 다중 바이오마커 패널을 개발하는 연구, 문헌에서 HE4 분석방법을 언급하지 않은 연구는 배제하였다.

넷째, HE4 검사에 대한 연구결과 없이 ROMA의 진단정확성 등 연구결과를 보고하였거나 CA125 검사와 비교한 결과를 보고하지 않은 연구는 배제하였다.

마지막으로 HE4 검사의 진단정확성은 양적 분석을 위하여 진양성, 가양성, 가음성, 진음성 결과(2x2표)를 제시하거나 대상자수와 민감도, 특이도를 이용하여 2x2표 연산이 가능한 문헌을 선정하였다. 2x2표 연산은 가능하나 양성예측도, 음성예측도 등을 제시하지 않아 연산값을 검증할 수 없는 연구, 문헌에서 제시한 PPV, NPV가 연산값과 상당한 차이가 있는 연구는 평가결과의 정확도를 높이기 위해 선택문헌에서 제외하였다.

자세한 문헌 선택/배제 기준은 다음의 표와 같다(표 2.4).

표 2.4 문헌 선택·배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
· 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 한 연구¹⁾ · HE4 [정밀면역검사]를 수행한 연구²⁾ - 난소종양 확진 또는 치료 전 혈액을 채취 - 국내 식품의약품안전처 허가를 득한 검사장비를 이용하여 EIA, ELISA, CMIA, ECLIA 방법으로 HE4를 정량적으로 측정 · 비교검사로 CA125 검사를 수행한 연구 · 참고표준검사가 조직병리학적 검사인 연구 · 난소암 진단정확성(2x2 table을 제시하거나 연산이 가능한 연구)³⁾ 또는 치료경과 및 재발 확인을 보고한 연구	· 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) · 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) · 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 · 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) · 원문 확보 불가 문헌 · 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구

CA125, Cancer antigen 125; CMIA, Chemiluminescent immunoassay; ECLIA, Electro-chemiluminescent Immunoassay; EIA, Enzymatic assay; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HE4, Human epididymis protein 4

- 1) 난소 양성종양이 아닌 질환을 가진 환자, 건강한 일반인을 대조군으로 설정한 연구는 배제
- 2) HE4 분석방법, 혈액채취 시점을 언급하지 않은 연구, ROMA를 수행한 연구에서 HE4 연구결과는 보고하지 않은 연구, HE4를 포함한 다중 바이오마커 패널 개발연구는 배제
- 3) 문헌에서 양성예측도, 음성예측도 등을 제시하지 않아 2x2 table 연산값 검증이 불가능한 연구, 문헌에서 제시한 양성예측도, 음성예측도가 연산값과 상당한 차이가 있는 연구는 배제

1.5. 비뚤림위험 평가

진단법평가연구 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다. QUADAS-2는 일차 연구에 대한 개별 항목의 질을 평가하기 위한 도구로, 환자선택(patient selection), 증재검사(index test), 참고표준검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing) 네 가지 주요 영역으로 구성되어 있다. 영역별 핵심 질문들은 연구의 특성에 따라 추가하거나 생략 가능하며, 비뚤림위험 및 적용성에 대한 우려에 대하여 평가하였다(박동아 등, 2014). 구체적인 평가항목은 <부록 4.1>과 같다.

1.6. 자료추출

자료추출은 사전에 정해진 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출 양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정하였다. 주요 자료추출 내용은 연구의 일반적 특성(출판연도, 저자명, 연구국가, 연구설계 등), 연구대상, 증재검사(검사방법, 임계값), 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였다. 자료추출 양식은 <부록 4.2>와 같다.

1.7. 자료합성

진단정확성은 STATA/MP 14.2를 이용하여 메타분석을 시행하였다. 2개 이상 임계값을 이용하여 진단정확성을 보고한 문헌에서는 민감도와 특이도가 높은 연구결과를 분석에 포함하였다. 분석결과는 폐경 여부를 구분하여 제시하였고, 2014년 신의료기술평가 전후 민감도와 특이도를 비교하였다.

치료경과 및 재발 확인은 문헌에서 보고하는 의료결과가 다양하여 질적 검토(qualitative review)를 시행하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 표 2.5와 같이 최종 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함 (recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건 하 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 2,446편, 수기 검색 문헌은 1편이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 837건을 제외한 총 1,610편을 문헌 선택·배제 과정에서 검토하였다.

중복제거 후 문헌은 초록 및 원문을 검토하여 평가주제와 연관있는 257편(국외 243편, 국내 14편)의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 구글 스콜라를 통해 수기검색한 1편의 문헌을 포함하여 258편에 대해 문헌선택기준에 따라 원문을 검토하여 46편(국외 46편, 국내 0편)을 선정하였다.

본 평가의 문헌선정흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 별첨에 기술하였다.

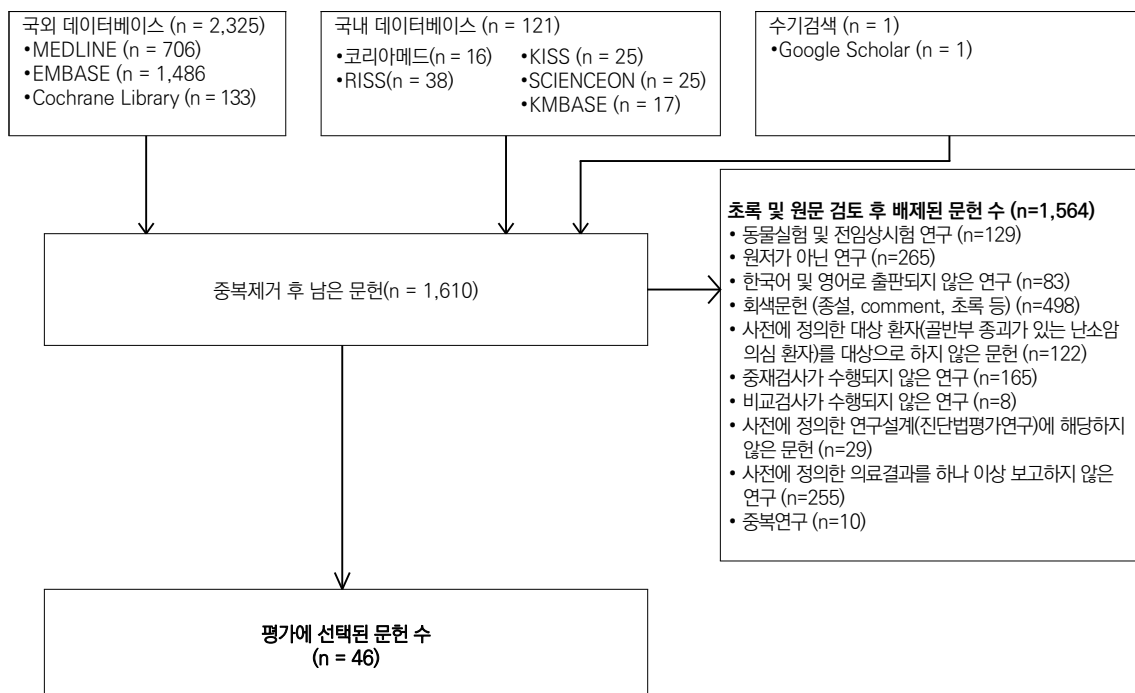


그림 3.1 문헌검색전략에 따른 문헌선정흐름도

1.2. 선택문헌 특성

선택 문헌은 총 46편이었고, 자세한 선택문헌 특성은 <표 3.1>과 같다. 연구유형은 모두 진단법평가연구였고, 이 중 2편(Lycke et al., 2018; Holcomb et al., 2011)은 다기관 연구였다. 연구 수행 국가별로는 중국이 10편으로 가장 많았고, 이집트 5편, 미국, 이탈리아, 태국 각 3편, 폴란드, 한국, 인도, 스페인 각 2편, 이란, 스웨덴, 호주, 인도네시아, 체코, 세르비아, 홍콩, 일본, 네덜란드, 아일랜드, 터키, 크로아티아, 포르투갈, 말레이시아 각 1편이었다.

연구대상자는 신체검진, 영상검사(질초음파, CT, PET/CT, MRI 등)를 통해 난소암이 의심되는 골반종괴(Pelvic mass) 또는 부속기 종양(Adnexal mass)이 있어 수술 예정인 환자를 대상으로 수술 전 HE4와 CA125 정밀면역검사 후 수술적 병기설정 및 종양절제술을 시행하였다. 선택문헌 중 9편은 수술적 병기설정을 통해 악성·양성 난소종양을 진단받은 환자를 대상으로 하였다.

총 13,093명이었고, 조직병리학적 검사에 따라 악성종양 환자 3,989명(30.5%), 양성종양 환자 9,104명(69.5%)이었다. 경계성 종양(Borderline tumor, 이하 'BOT') 또는 저급성 악성종양(Carcinoma of low malignant potential, 이하 'LMP')을 언급한 문헌은 25편이었고, 이 중 6편은 악성종양으로, 6편은 양성종양으로 분류하였다. 5편에서는 BOT를 연구대상자에서 제외하였다.

선택문헌 46편 모두 HE4 검사를 수행하였고, 이 중 32편에서 CA125와 병용한 ROMA를 이용하였다. HE4 검사방법은 EIA(또는 ELISA) 11편, CMIA 14편, ECLIA 20편이었고, 치료경과 및 재발확인을 보고한 1편(Akhtar et al., 2018)에서는 검사방법을 언급하지 않았다. ROMA 검사방법은 HE4 [EIA]+CA125 [CMIA] 4편, HE4 [EIA] +CA125 [ECLIA] 1편, HE4 [CMIA]+CA125 [CMIA] 10편, HE4 [ECLIA] +CA125 [ECLIA] 17편이었고, HE4와 CA125 검사방법에 따라 기존 임계값을 이용한 연구는 26편이었다.

조직병리학 검사를 참고표준검사로 이용하여 진단정확성을 보고한 문헌은 40편이었고, 이 중 ROMA와 CA125의 진단정확성을 비교한 문헌은 31편이었다. 제조사, 선행연구, 병원 등에서 사전에 제시한 임계값(이하 '기존 임계값')을 사용한 문헌은 24편이었고, 연구에서 산출한 임계값(이하 '최적 임계값')을 이용한 문헌은 6편이었다. 6편(Choi et al., 2020; Kim et al., 2019; Yanaronop et al., 2016; Xu et al., 2016; Chen et al., 2015; Winatro et al., 2014)은 최적 임계값과 기존 임계값을 이용한 진단정확성을 제시하였고, Yanaronop 등(2016)은 각각 2가지 최적 임계값과 기존 임계값을 이용하였다. 그 밖에 Lof 등(2022), Moszynski 등(2013), Novotny 등(2012)은 중재·비교검사 중 하나 이상에서 2가지 임계값에 대한 진단정확성을 보고하였으며, Kondalsamy-Chennakesavan 등(2013)과 Abedel-Azeez 등(2010)은 HE4는 최적임계값, CA125와 ROMA는 기존임계값을 이용하였다. 진단정확성을 보고한 문헌에서 중재·비교검사의 검사방법, 임계값은 <표 3.2>와 같다.

종양감축술 또는 항암화학요법을 시행한 난소암 환자의 치료경과 및 재발확인을 보고한 문헌은 7편이었다.

표 3.1 선택문헌의 특성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구대상자	대상자수		중재검사		비교 검사	결과지표
				총 (n)	악성 종양 (n(%))	HE4	RO MA	CA 125	
1	Kobayashi (2022)	일본	일차 난소암, 경계성 종양, 양성 난소종양 확진 환자	436	119 (24.6)	0	0	0	진단정확성
2	Lof (2022)	네덜 란드	난소종양 환자	316	82 (25.9)	0	-	0	진단정확성
3	El-Attar (2021)	이집트	상피성 난소암 또는 양성 산부인과 질환 의심 환자	112	54 (48.2)	0	0	0	진단정확성
4	McKendry (2021)	아일랜드	골반 내 종양 수술 환자	274	130 (47.4)	0	0	0	진단정확성
5	Zhao (2021)	중국	난소종양 환자	534	136 (25.5)	0	0	0	진단정확성
6	Aslan (2020)	터키	난소종양 환자	84	19 (22.6)	0	0	0	진단정확성
7	Chen (2020)	중국	난소종양 환자	719	188 (26.1)	0	0	0	진단정확성
8	Choi (2020)	한국	상피성 난소암 의심 환자	649	327 (50.4)	0	0	0	진단정확성
9	Sun J (2020)	중국	난소암 재발·전이 의심 환자	69	69 (100)	0	-	0	치료경과 및 재발 확인
10	Ahmed (2019)	이집트	난소종양 환자	140	62 (44.3)	0	-	0	진단정확성
11	Dewan (2019)	인도	부속기 종양 환자	109	67 (61.5)	0	-	0	진단정확성
12	Kim (2019)	한국	산부인과 질환 의심 환자	832	70 (8.4)	0	0	0	진단정확성
13	Spacir (2019)	크로 아티아	골반 내 종괴 환자	159	43 (27.0)	0	0	0	진단정확성
14	Wang (2019)	중국	골반 내 종양 환자	86	24 (27.9)	0	0	0	치료경과 및 재발 확인
15	Zhang (2019)	중국	난소종양 확진 환자	356	181 (50.8)	0	0	0	진단정확성
16	Abdalla (2018)	폴란드	부속기 종양 환자	302	50 (16.6)	0	0	0	진단정확성
17	Akhtar (2018)	인도	상피성 난소암 재발 환자	65	65 (100)	0	-	0	치료경과 및 재발 확인
18	Chen (2018)	중국	난소 양성·악성종양 확진 환자	458	196 (42.8)	0	0	0	진단정확성
19	Chen (2018)	중국	상피성 난소암, 양성 난소종양 확진 환자	224	103 (46)	0	-	0	치료경과 및 재발 확인
20	Lycke (2018)	스웨덴	증상이 있거나 악성이 의심 되는 난소낭종 또는 골반 내 종괴 환자	580	135 (22.1)	0	0	0	진단정확성
21	Melo (2018)	포르 투갈	골반 내 종괴 환자	240	34 (13.8)	0	0	0	진단정확성
22	The (2018)	말레 이시아	골반 내 종괴 환자	129	27 (20.9)	0	0	0	진단정확성
23	Yanaranop (2018)	태국	상피성 난소암 또는 양성 질환 확진 환자	499	142 (28.5)	0	0	0	진단정확성
24	Goff (2017)	미국	골반 내 종괴 환자	201	77 (35.3)	0	-	0	진단정확성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구대상자	대상자수		중재검사		비교 검사	결과지표
				총 (n)	악성 종양 (n(%))	HE4	RO MA	CA 125	
25	Nikolova (2017)	세르 비아	난소낭종·종양 환자	105	11 (10.5)	0	0	0	진단정확성
26	Yanaranop (2017)	태국	골반 또는 부속기 종양 환자	260	74 (28.5)	0	0	0	진단정확성
27	Fawzy (2016)	이집트	골반 내 종괴 환자	80	60 (75.0)	0	0	0	진단정확성
28	Li (2016)	중국	난소암 또는 난소종양 치료를 받은 환자	1,320	256 (19.4)	0	0	0	진단정확성
29	Xu (2016)	중국	골반 내 종괴 환자	521	210 (37.1)	0	0	0	진단정확성
30	Yanaranop (2016)	태국	골반 또는 부속기 종양 환자	518	159 (30.7)	0	-	0	진단정확성
31	Chen (2015)	중국	골반 내 종괴 환자	130	60 (46.2)	0	0	0	진단정확성
32	Farzaneh (2014)	이란	부속기 종양 환자	99	43 (43.4)	0	0	0	진단정확성
33	Ortiz-Munoz (2014)	스페인	난소종양 의심 환자	138	29 (21.0)	0	0	0	진단정확성
34	Winarto (2014)	인도 네시아	난소종양 환자	111	50 (39.1)	0	0	0	진단정확성
35	Chan (2013)	홍콩	부속기 종양 환자	387	65 (16.1)	0	0	0	진단정확성
36	Hamed (2013)	이집트	상피성 난소암, 양성 부인과 질환 확진 환자	50	30 (60.0)	0	-	0	치료경과 및 재발 확인
37	Kondalsamy -Gardesani (2013)	호주	양성 또는 상피성 난소암 1기 확진 환자	158	57 (36.1)	0	0	0	진단정확성
38	Moszynski (2013)	폴란드	골반 내 종괴 환자	145	60 (41.4)	0	-	0	진단정확성
39	Novotny (2012)	체코	골반 내 종괴 폐경 환자	256	21 (8.2)	0	0	0	진단정확성
40	Plotti (2012)	이탈 리아	난소암 재발 의심 환자 및 부속기 양성종양 확진 환자	68	34 (50.0)	0	-	0	치료경과 및 재발 확인
41	Bandiera (2011)	미국	난소암 의심 환자	278	113 (40.6)	0	0	0	진단정확성
42	Holcomb (2011)	미국	부속기 종양 폐경 전 환자	213	18 (7.9)	0	-	0	진단정확성
43	Molina (2011)	스페인	양성·악성 난소질환 확진 환자	396	111 (28.0)	0	0	0	진단정확성
44	Montagnana (2011)	이탈 리아	골반 내 종괴 환자	104	55 (52.9)	0	0	0	진단정확성
45	Abdel-Azeez (2010)	이집트	골반 내 종괴 환자	65	41 (63.1)	0	-	0	진단정확성
46	Anastasi (2010)	이탈 리아	난소종양 의심 환자	118	32 (27.1)	0	-	0	진단정확성 치료경과 및 재발 확인

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm

표 3.2 진단정확성 보고 문헌의 중재·비교검사

연번	제1저자 (출판연도)	검사방법			구분	임계값		
		HE4	CA125	ROMA		HE4 (pmol/L)	CA125 (U/mL)	ROMA (%)
1	Kobayashi (2022)	CMIA	CMIA	O	기준	폐경 전 70 폐경 후 140	35	폐경 전 7.4 폐경 후 25.3
2	Lof (2022)	ECLIA	ECLIA	-	기준	① 70 ② 150	전체 35 폐경 전 35 폐경 후 20	-
3	El-Attar (2021)	EIA	ECLIA	O	최적	전체 86.5 폐경 전 64 폐경 후 74.5	전체 66.3 폐경 전 53.3 폐경 후 82.1	전체 22 폐경 전 19.3 폐경 후 27
4	McKendry (2021)	ECLIA	ECLIA	O	최적	폐경 전 51.8 폐경 후 94.345	폐경 전 47.5 폐경 후 33.5	폐경 전 14.265 폐경 후 32.39
5	Zhao (2021)	ECLIA	ECLIA	O	최적	폐경 전 73.87 폐경 후 120.9	폐경 전 61.6 폐경 후 76.21	폐경 전 18.4 폐경 후 26.48
6	Aslan (2020)	EIA	CMIA	O	기준	150	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
7	Chen (2020)	ECLIA	ECLIA	O	기준	폐경 전 68.79 폐경 후 114.43	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
8	Choi (2020)	ECLIA	ECLIA	O	기준	-	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
					최적	폐경 전 53.7 폐경 후 64.3	폐경 전 89.6 폐경 후 23.4	폐경 전 11.1 폐경 후 25.3
9	Ahmed (2019)	ELISA	ECLIA	-	기준	150	35	-
10	Dewan (2019)	CMIA	CMIA	-	기준	69.8	33.55	-
11	Kim (2019)	ECLIA	ECLIA	O	기준	폐경 전 92.1 폐경 후 121.1	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
					최적	전체 79.6 폐경 전 83 폐경 후 85.5	전체 26.6 폐경 전 71.7 폐경 후 22.5	폐경 전 22.5 폐경 후 18.8
12	Spacir (2019)	ECLIA	ECLIA	O	최적	폐경 전 86.1 폐경 후 99.5	폐경 전 40.7 폐경 후 45.8	폐경 전 21.9 폐경 후 38.4
13	Zhang (2019)	ECLIA	ECLIA	O	기준	140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
14	Abdalla (2018)	ECLIA	ECLIA	O	기준	폐경 전 70 폐경 후 140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
15	Chen (2018)	ECLIA	ECLIA	O	기준	140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
16	Lycke (2018)	ECLIA	ECLIA	O	기준	폐경 전 70 폐경 후 140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
17	Melo (2018)	CMIA	CMIA	O	기준	폐경 전 70 폐경 후 140	35	폐경 전 7.4 폐경 후 25.3
18	Teh (2018)	ECLIA	ECLIA	O	기준	140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
19	Yanaranop (2018)	ECLIA	ECLIA	O	기준	70	폐경 전 200 폐경 35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
20	Goff (2017)	CMIA	CMIA	-	기준	140	35	-
21	Nikolova (2017)	CMIA	CMIA	O	기준	폐경 전 70	폐경 전 35	폐경 전 7.4
22	Yanaranop (2017)	ECLIA	ECLIA	O	기준	폐경 전 70 폐경 후 140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9

연번	제1저자 (출판연도)	검사방법			구분	임계값		
		HE4	CA125	ROMA		HE4 (pmol/L)	CA125 (U/mL)	ROMA (%)
23	Fawzy (2016)	EIA	CMIA	O	최적	49	19.4	8.9
24	Li (2016)	CMIA	CMIA	O	기존	폐경 전 70 폐경 후 140	35	폐경 전 7.4 폐경 후 25.3
25	Xu (2016)	ECLIA	ECLIA	O	기존	140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
					최적	전체 70 폐경 전 70 폐경 후 84.8	60	폐경 전 13.4 폐경 후 18.7
					기존	폐경 전 70 폐경 후 140	35	
26	Yanaranop (2016)	ECLIA	ECLIA	-	기존	70	폐경 전 200 폐경 후 35	-
					최적	72	110	
					최적	폐경 전 63 폐경 후 126	폐경 전 123 폐경 후 57	
27	Chen (2015)	ECLIA	ECLIA	O	기존	140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
					최적	전체 87.6 폐경 전 72.3 폐경 후 97.5	전체 93.2 폐경 전 93.2 폐경 후 110.9	폐경 전 18.1 폐경 후 31.5
28	Farzaneh (2014)	ELISA	CMIA	O	최적	전체 73 폐경 전 75 폐경 후 100	전체 22.5 폐경 전 35 폐경 후 25	전체 18.3 폐경 전 11.5 폐경 후 25.5
29	Ortiz-Munoz (2014)	ECLIA	ECLIA	O	기존	140	35	폐경 전 11.4 폐경 후 29.9
30	Winarto (2014)	CMIA	CMIA	O	기존	70	35	폐경 전 7.4 폐경 후 25.3
					최적	103.4	165.2	폐경 전 28 폐경 후 54.8
31	Chan (2013)	CMIA	CMIA	O	기존	폐경 전 70 폐경 후 140	35	폐경 전 7.4 폐경 후 25.3
32	Kondalsamy- Chennakesavan (2013)	CMIA	CMIA	O	최적/ 기존	74.2(최적)	35(기존)	(기존) 폐경 전 7.4 폐경 후 25.3
33	Moszynski (2013)	ELISA	면역효 소검사	-	기존/ 최적	65	① 35 ② 95(최적)	-
34	Novotny (2012)	CMIA	CMIA	O	최적	89	36	26.3
					최적	112	81	37.7
35	Bandiera (2011)	CMIA	CMIA	O	기존	폐경 전 70 폐경 후 140	35	폐경 전 7.4 폐경 후 25.3
36	Holcomb (2011)	CMIA	CMIA	-	기존	폐경 전 70	폐경 전 35	-
37	Molina (2011)	CMIA	CMIA	O	기존	150	35	폐경 전 13.1 폐경 후 27.7
38	Montagnana (2011)	ELISA	CMIA	O	기존	74.2	35	폐경 전 12.5 폐경 후 14.4
39	Abdel-Azeez (2010)	ELISA	ECLIA	-	최적/ 기존	72(최적)	35(기존)	-
40	Anastasi (2010)	ELISA	RIA	-	기존	150	35	-

CA125, Cancer antigen 125; CMIA, Chemiluminescent immunoassay; ECLIA, Electrochemiluminescence immunoassay; EIA, Enzymatic assay; ELISA, Enzyme-linked immunosorbent assay; HE4, Human epididymis protein 4; RIA, Radioimmunoassays; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm

1.3. 비뚤림위험 평가결과

선택문헌 46편에 대해서 비뚤림위험 평가를 실시하였다. 환자선택 비뚤림위험에서는 연속적 표본 또는 무작위 표본이 아니거나 선택배제 기준을 제시하지 않은 문헌, 조직병리검사를 통해 난소암 확진을 받은 환자를 대상으로 한 문헌에 대해 ‘높음’으로 평가하였고, 이는 전체 문헌의 50.0%(23편)에 해당했다. 환자선택 적용성 우려에 대해서는 BOT 또는 LMP에 대한 언급이 없는 경우 ‘높음’으로 평가하였다(7편, 15.2%).

중재검사의 비뚤림위험에 대해서는 임계치를 사전에 명시하지 않은 부분에 대해 ‘높음’으로 평가하였고, 13편(28.3%)이 이에 해당하였다. 중재검사의 적용성 우려 부분에서는 HE4 또는 ROMA의 최적 임계치를 탐색하기 위한 문헌에 대해서 ‘높음’으로 평가하였다(18편, 41.3%).

참고표준검사의 비뚤림위험 및 적용성 우려 부분에서는 모두 ‘낮음’으로 평가하였다. 연구진행과 시점의 비뚤림위험은 45편(97.8%)을 ‘낮음’으로 평가하였고, 나머지 1편은 연구방법이 구체적이지 않아 ‘불확실’로 평가하였다.

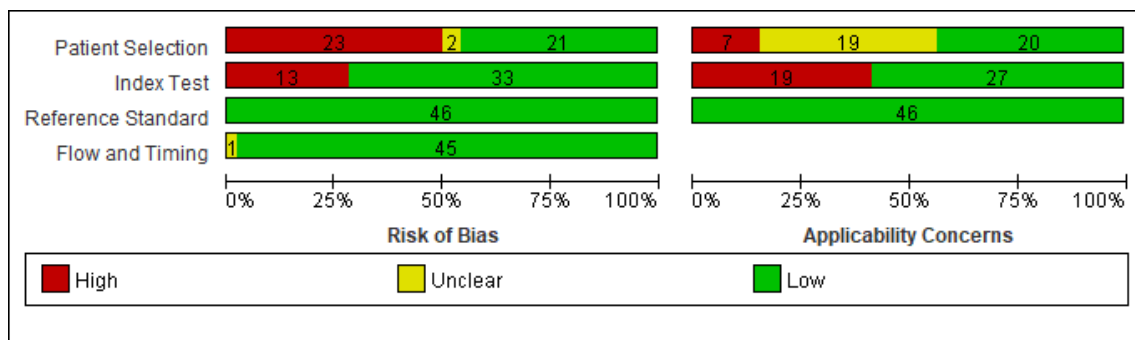


그림 3.2 비뚤림위험 평가(요약)

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Abdalla 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Abdel-Azeez 2010	High	High	Low	Low	Unclear	Low	Low
Ahmed 2019	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Akhtar 2018	High	High	Low	Low	Unclear	Low	Low
Anastasi 2010	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Aslan 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Bandiera 2011	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Chan 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Chen 2015	High	Low	Low	Low	Unclear	High	Low
Chen 2020	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Chen F 2018	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Chen L 2018	High	Low	Low	Low	High	Low	Low
Choi 2020	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low
Dewan 2019	Low	High	Low	Low	Unclear	High	Low
El-Attar 2021	Low	High	Low	Low	High	High	Low
Farzaneh 2014	High	High	Low	Low	Unclear	High	Low
Fawzy 2016	Low	High	Low	Low	Unclear	High	Low
Goff 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Hamed 2013	High	High	Low	Low	Unclear	High	Low
Holcomb 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kim 2019	High	Low	Low	Low	Unclear	High	Low
Kobayashi 2022	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Kondalsamy-Chennakesavan 2013	High	High	Low	Low	Low	Low	Low
Li 2016	High	Low	Low	Unclear	Unclear	Low	Low
Lof 2022	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lykke 2018	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
McKendry 2021	High	Low	Low	Low	High	High	Low
Melo 2018	High	Low	Low	Low	Low	High	Low
Molina 2011	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Montagnana 2011	High	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Moszynski 2013	Low	High	Low	Low	Low	High	Low
Nikolova 2017	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Novotny 2012	Low	High	Low	Low	Unclear	High	Low
Ortiz-Munoz 2014	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Plotti 2012	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low
Spacir 2019	High	High	Low	Low	High	High	Low
Sun 2020	High	High	Low	Low	Unclear	High	Low
Teh 2018	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Wang 2019	High	Low	Low	Low	High	High	Low
Winarto 2014	High	Low	Low	Low	High	High	Low
Xu 2016	High	Low	Low	Low	High	High	Low
Yanaranop 2016	Low	Low	Low	Low	Low	High	Low
Yanaranop 2017	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Yanaranop 2018	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Zhang 2019	High	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Zhao 2021	Low	High	Low	Low	Unclear	High	Low

● High ? Unclear ● Low

그림 3.3 비뚤림위험 평가

2. 분석결과

2.1. 안전성

HE4 검사 안전성은 검사 관련 이상반응을 확인하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

2.2. 효과성

HE4 검사 효과성은 진단정확성과 치료경과 및 재발 확인을 CA125 검사와 비교하였다.

2.2.1. 진단정확성

동일 연구대상자에서 HE4 검사와 ROMA 진단정확성을 CA125 검사와 비교한 문헌은 총 40편이었다. HE4 검사와 ROMA 임계값이 폐경 여부에 따라 구분되어 사용되고, 문헌에서 폐경 여부에 따른 진단정확성을 보고하고 있어 폐경 여부를 구분하지 않고 난소암 의심 환자 전체(이하 '전체 환자'), 폐경 전 난소암 의심 환자(이하 '폐경 전 환자'), 난소암이 의심되는 폐경 환자(이하 '폐경 환자')로 연구대상자를 구분하여 진단정확성을 제시하였다. 또한 2014년 신의료기술평가 이후 HE4 검사와 ROMA의 진단정확성에 변화가 있었는지 확인하기 위해 신의료기술평가에 포함된 2010~2013년 출판 문헌과 2014년 이후 출판 문헌으로 구분하여 진단정확성을 비교하였다.

2.2.1.1. HE4 검사

총 40편에서 HE4 검사 진단정확성을 CA125 검사와 비교하였다.

① 전체 환자

전체 환자를 대상으로 HE4 검사와 CA125 검사 진단정확성을 보고한 문헌은 32편(9,838명)이었다.

HE4 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.38~1.00, 특이도 0.65~1.00, 양성예측도 0.34~1.00, 음성예측도 0.67~1.00(표 3.3). 메타분석 결과, 통합민감도 0.75 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.71~0.78), 통합특이도는 0.95(95% CI 0.92~0.97), 통합진단정확도(Area under the curve, AUC) 0.90 (95% CI 0.87~0.92)이었다.(그림 3.4, 그림 3.5).

CA125 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.43~0.96, 특이도 0.25~1.00, 양성예측도 0.18~1.00, 음성예측도 0.37~1.00이었다(표 3.3). 메타분석 결과, 문헌의 이질성이 높았고, 통합민감도는 0.81 (95% CI 0.77~0.85), 통합특이도는 0.74(95% CI 0.70~0.79), 통합AUC 0.85 (95% CI 0.81~0.88)이었다(그림 3.4, 그림 3.5).

표 3.3 HE4 검사 진단정확성(전체 환자)

연 번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾ (폐경전/폐경)		Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성									
1	Kobayashi (2022)	436	119	317	HE4	기존	70/140	0.571	0.943	0.791	0.854	0.842	0.844
					CA125	기존	35	0.790	0.716	0.511	0.901	0.736	0.832
2	Lof (2022)	316	82	234	HE4	기존	70 ²⁾	0.683	0.654	0.409	0.855	0.661	0.799
							150	0.378	0.957	0.756	0.815	0.807	0.799
					CA125	기존	35	0.707	0.504	0.333	0.831	0.557	0.685
3	El-Attar (2021)	112	54	58	HE4	최적	86.5	0.880	0.970	0.960	0.903	0.929	0.930
					CA125	최적	66.3	0.900	0.800	0.803	0.902	0.848	0.940
4	Aslan (2020)	84	19	65	HE4	기존	150	0.842	0.984	0.941	0.955	0.952	0.900
					CA125	기존	35	0.842	0.492	0.327	0.914	0.571	0.794
5	Chen (2020)	719	188	531	HE4	기존	68.79/114.43	0.569	0.944	0.781	0.861	0.846	0.854
					CA125	기존	35	0.702	0.729	0.478	0.874	0.722	0.792
6	Ahmed (2019)	140	62	78	HE4	기존	150	0.839	0.705	0.693	0.846	0.764	0.880
					CA125	기존	35	0.919	0.539	0.613	0.894	0.707	0.900
7	Dewan (2019)	109	67	42	HE4	기존	69.8	0.836	1.000	1.000	0.793	0.899	0.899
					CA125	기존	33.55	0.851	0.905	0.934	0.792	0.872	0.939
8	Kim (2019)	832	70	762	HE4	기존	92.1/121.1	0.571	0.982	0.741	0.961	0.947	0.896
						최적	79.6 ²⁾	0.800	0.938	0.544	0.981	0.927	0.896
						기존	35 ²⁾	0.714	0.748	0.207	0.966	0.745	0.811
					CA125	최적	26.6	0.814	0.665	0.183	0.975	0.678	0.811
9	Zhang (2019)	356	181	175	HE4	기존	140	0.663	1.000	1.000	0.742	0.829	0.920
					CA125	기존	35	0.873	0.657	0.725	0.833	0.767	0.880
10	Abdalla (2018)	302	50	252	HE4	기존	70/140	0.700	0.925	0.648	0.940	0.887	0.928
					CA125	기존	35	0.820	0.683	0.339	0.950	0.705	0.838
11	Chen (2018)	458	196	262	HE4	기존	140	0.638	0.966	0.933	0.781	0.825	0.777
					CA125	기존	35	0.628	0.706	0.615	0.717	0.673	0.967
12	Lycke (2018)	580	135	445	HE4	기존	70/140	0.741	0.915	0.725	0.921	0.874	-
					CA125	기존	35	0.926	0.692	0.477	0.969	0.747	-
13	Melo (2018)	240	34	206	HE4	기존	70/140	0.647	0.947	0.667	0.942	0.904	0.872
					CA125	기존	35	0.765	0.835	0.433	0.956	0.825	0.801
14	Teh (2018)	129	27	102	HE4	기존	140	0.519	0.951	0.737	0.882	0.861	0.895
					CA125	기존	35	0.889	0.569	0.353	0.951	0.636	0.853
15	Goff (2017)	201	77	124	HE4	기존	140	0.606	0.944	0.851	0.818	0.826	0.929
					CA125	기존	35	0.773	0.702	0.580	0.853	0.726	0.898
16	Fawzy (2016)	80	60	20	HE4	최적	49	0.833	1.000	1.000	0.667	0.875	0.932
					CA125	최적	19.4	0.433	1.000	1.000	0.370	0.575	0.592
17	Li (2016)	1,320	256	1,064	HE4	기존	70/140	0.637	0.981	0.896	0.912	0.910	0.926
					CA125	기존	35	0.884	0.702	0.436	0.959	0.739	0.881
18	Xu (2016)	521	210	311	HE4	기존	140	0.400	0.987	0.955	0.709	0.751	0.817
						최적	70 ²⁾	0.676	0.939	0.882	0.811	0.833	0.850
					CA125	기존	35	0.610	0.666	0.552	0.716	0.643	-
						최적	60 ²⁾	0.595	0.801	0.668	0.746	0.718	-
						기존	70/140	0.648	0.880	0.706	0.850	0.809	0.850
						기존	70	0.824	0.749	0.593	0.906	0.772	0.850
					HE4	최적	72 ²⁾	0.837	0.747	0.594	0.912	0.774	0.850
						최적	63/126	0.717	0.825	0.644	0.868	0.792	0.850
19	Yanaranop (2016/2017 / 2018)	518	159	359		기존	35	0.899	0.496	0.441	0.918	0.620	0.830
					CA125	기존	200/35 ²⁾	0.755	0.805	0.632	0.881	0.790	0.830
						최적	110	0.742	0.794	0.615	0.874	0.778	0.830
						최적	123/57	0.811	0.780	0.620	0.903	0.790	0.830
20	Chen (2015)	130	60	70	HE4	기존	140	0.733	0.986	0.978	0.812	0.869	0.963
						최적	87.6 ²⁾	0.883	0.971	0.964	0.907	0.931	0.963
					CA125	기존	35	0.933	0.671	0.709	0.922	0.792	0.926
						최적	93.2 ²⁾	0.850	0.886	0.864	0.873	0.869	0.926
21	Farzaneh (2014)	99	43	56	HE4	최적	73	0.698	0.911	0.857	0.797	0.818	0.857
					CA125	최적	22.5	0.861	0.679	0.673	0.864	0.758	0.828

연 번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾ (폐경전/폐경)	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성								
22	Ortiz-Munoz (2014)	138	29	109	HE4 기존	140	0.794	0.966	0.852	0.950	0.932	0.920
					CA125 기존	35	0.862	0.789	0.500	0.959	0.804	0.911
					HE4 최적	70	0.900	0.656	0.682	0.889	0.766	0.899
23	Winarto (2014)	111	50	61	CA125 기존	35	0.960	0.246	0.511	0.882	0.568	0.820
					CA125 최적	165.2 ²⁾	0.780	0.754	0.722	0.807	0.766	0.820
24	Chan (2013)	387	65	322	HE4 기존	70/140	0.569	0.969	0.787	0.918	0.902	0.930
					CA125 기존	35	0.908	0.671	0.358	0.973	0.711	0.890
25	Kondalsamy- Chennakesavan (2013)	158	57	101	HE4 최적	74.2	0.702	0.654	0.533	0.795	0.671	0.711
					CA125 기존	35	0.737	0.505	0.457	0.773	0.589	0.680
26	Moszynski (2013)	145	60	85	HE4 기존	65 ²⁾	0.800	0.917	0.873	0.867	0.869	0.891
					CA125 기존	35 ²⁾	0.857	0.747	0.699	0.875	0.786	0.902
					CA125 최적	95	0.786	0.917	0.870	0.857	0.862	0.902
					HE4 최적	89	0.714	0.876	0.341	0.972	0.863	0.915
27	Novotny (2012)	256	21	235	CA125 최적	112 ²⁾	0.714	0.949	0.556	0.974	0.930	0.915
					CA125 최적	36	0.952	0.847	0.357	0.995	0.856	0.973
					CA125 최적	81 ²⁾	0.810	0.949	0.586	0.982	0.938	0.973
28	Bandiera (2011)	278	113	165	HE4 기존	70/140	0.797	0.970	0.947	0.874	0.899	-
					CA125 기존	35	0.938	0.727	0.702	0.945	0.813	-
29	Molina (2011)	396	111	285	HE4 기존	150	0.793	0.990	0.967	0.925	0.934	0.936
					CA125 기존	35	0.829	0.709	0.526	0.914	0.742	0.853
30	Montagnana (2011)	104	55	49	HE4 기존	74.2	0.764	0.939	0.933	0.780	0.846	-
					CA125 기존	35	0.709	0.776	0.780	0.704	0.740	-
31	Abdel-Azeez (2010)	65	41	24	HE4 최적	72	0.829	0.875	0.919	0.750	0.846	0.950
					CA125 기존	35	0.732	0.792	0.857	0.633	0.754	0.900
32	Anastasi (2010)	118	32	86	HE4 기존	150	0.969	1.000	1.000	0.989	0.992	0.992
					CA125 기존	35	0.875	0.884	0.737	0.950	0.881	0.938

1) 단위: HE4 검사- pmol/L, CA125 검사- U/ml; 2) 메타분석 포함

AUC, Area under the curve; CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity

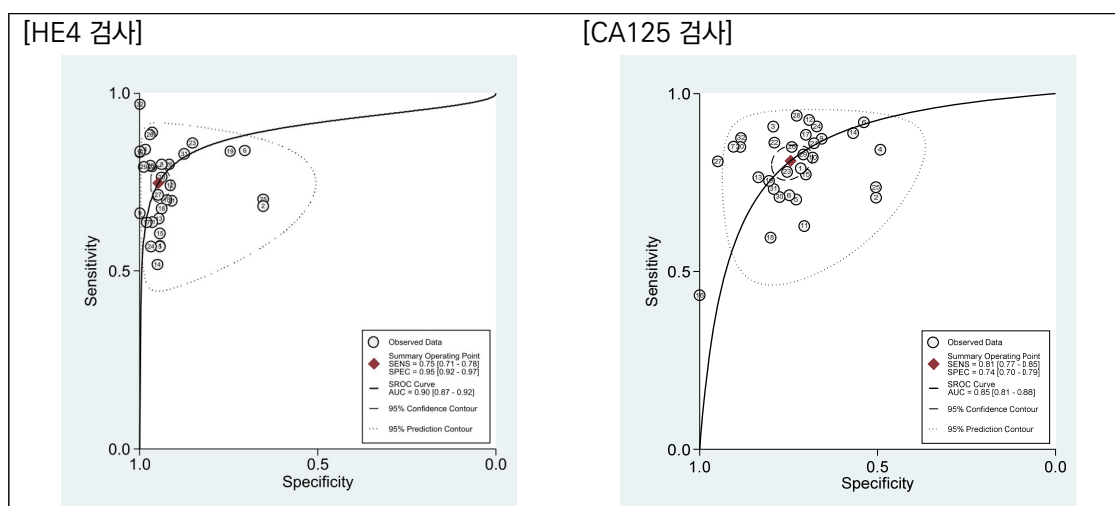
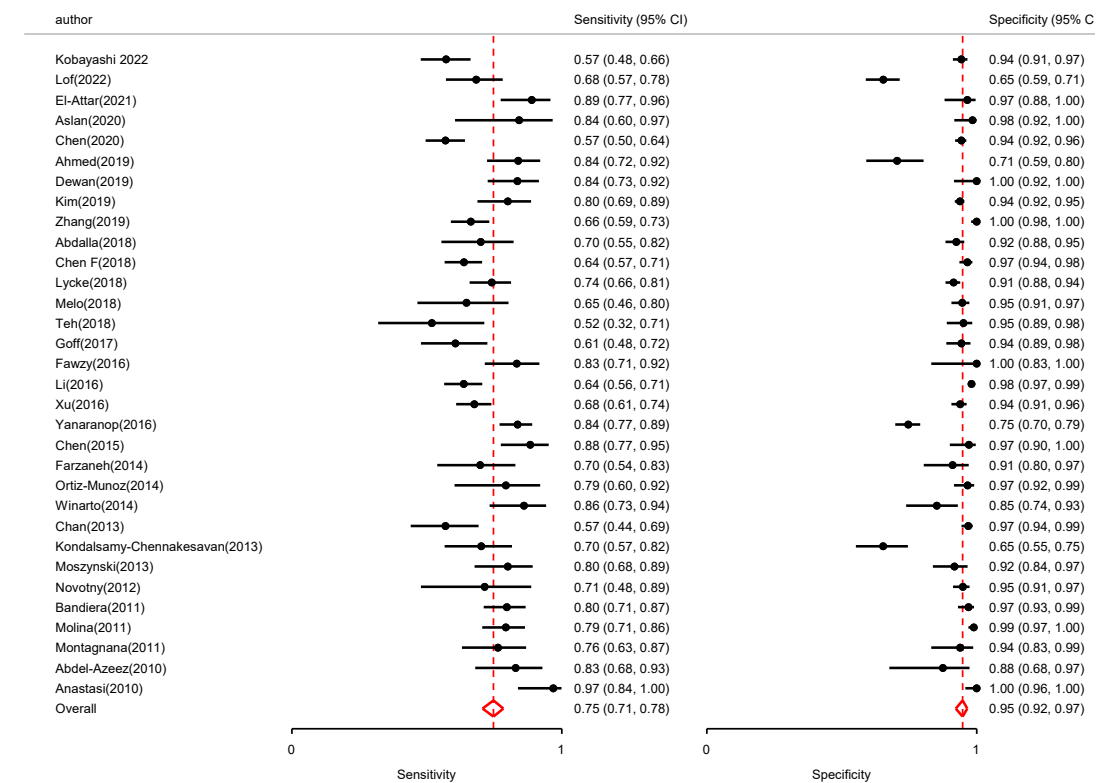


그림 3.4 HE4 검사 SROC (전체환자)

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; SROC, Summary receiver operating characteristic

[HE4 검사]



[CA125 검사]

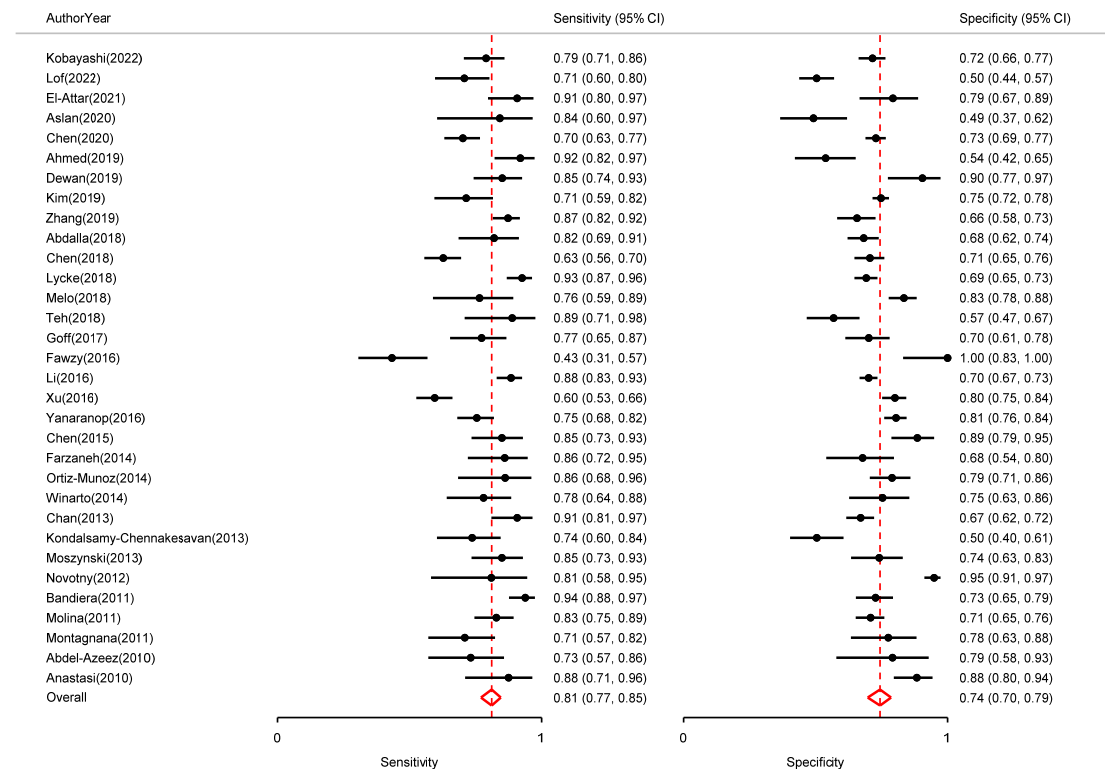


그림 3.5 HE4 검사 진단정확성 숲 그림(전체 환자)

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4

② 폐경 전 환자

폐경 전 환자를 대상으로 HE4 검사와 CA125 검사 진단정확성을 보고한 문헌은 21편(5,014명)이었다.

HE4 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.31~0.90, 특이도 0.64~1.00, 양성예측도 0.40~1.00, 음성예측도 0.70~1.00이었다(표 3.4). 메타분석 결과, 통합민감도 0.69 (95% CI 0.63~0.75), 통합특이도는 0.95 (95% CI 0.92~0.97), 통합AUC 0.89 (95% CI 0.86~0.91)였다.(그림 3.6, 그림 3.7).

CA125 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.57~0.96, 특이도 0.42~0.95, 양성예측도 0.06~0.85, 음성예측도 0.69~0.99이었다(표 3.4). 메타분석 결과, 통합민감도 0.80 (95% CI 0.74~0.85), 통합특이도 0.71 (95% CI 0.65~0.77), 통합AUC 0.83 (95% CI 0.79~0.86) 이었다(그림 3.6, 그림 3.7).

표 3.4 HE4 검사 진단정확성(폐경 전 환자)

연 번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성								
1	Lof (2022)	77	13	64	HE4	기존 70 ²⁾	0.385	0.891	0.417	0.877	0.805	0.765
					CA125	기존 150	0.308	1.000	1.000	0.877	0.883	0.765
2	El-Attar (2021)	56	18	38	HE4	최적 35	0.692	0.422	0.196	0.871	0.468	0.675
					CA125	최적 64	0.833	0.789	0.652	0.909	0.804	0.820
3	McKendry (2021)	89	42	47	HE4	최적 53.3	0.833	0.711	0.577	0.900	0.750	0.790
					CA125	최적 51.8	0.690	0.638	0.630	0.698	0.663	0.720
4	Zhao (2021)	370	54	316	HE4	기존 47.5	0.619	0.745	0.684	0.686	0.685	0.730
					CA125	최적 73.87	0.685	0.934	0.638	0.946	0.897	0.845
5	Chen (2020)	568	95	473	HE4	최적 61.6	0.852	0.934	0.687	0.974	0.922	0.915
					CA125	기존 68.79	0.463	0.939	0.603	0.897	0.859	0.766
6	Choi (2020)	319	75	244	HE4	기존 35	0.600	0.723	0.303	0.900	0.703	0.729
					HE4	최적 -	0.627	0.975	0.887	0.895	0.893	0.838
					CA125	기존 53.7 ²⁾	0.733	0.889	0.671	0.916	0.853	0.838
					CA125	최적 35 ²⁾	0.747	0.787	0.519	0.910	0.777	0.843
7	Kim (2019)	581	14	567	HE4	기존 89.6	0.613	0.947	0.780	0.889	0.868	0.843
					HE4	최적 92.1	0.571	0.986	0.500	0.989	0.976	0.820
					CA125	기존 83 ²⁾	0.714	0.974	0.400	0.993	0.967	0.820
					CA125	최적 71.7 ²⁾	0.714	0.841	0.100	0.992	0.838	0.831
8	Spacir (2019)	57	7	50	HE4	기존 35	0.714	0.695	0.055	0.990	0.695	0.831
					CA125	최적 86.1	0.857	0.940	0.667	0.979	0.930	0.846
9	Zhang (2019)	178	63	115	HE4	기존 40.7	0.857	0.780	0.353	0.975	0.790	0.867
					CA125	기존 140	0.571	1.000	1.000	0.810	0.848	0.880
10	Lycke (2018)	253	23	230	HE4	기존 35	0.857	0.557	0.514	0.877	0.663	0.850
					CA125	기존 70	0.826	0.909	0.475	0.981	0.901	0.867
11	Melo (2018)	151	9	142	HE4	기존 35	0.957	0.596	0.191	0.993	0.629	0.776
					CA125	기존 70	0.556	0.951	0.417	0.971	0.927	0.885
12	Nikolova (2017)	105	11	94	HE4	기존 35	0.667	0.817	0.188	0.975	0.808	0.809
					CA125	기존 70	0.818	0.947	0.643	0.978	0.933	-
13	Li (2016)	745	108	637	HE4	기존 35	0.818	0.564	0.180	0.964	0.591	-
					CA125	기존 70	0.685	0.978	0.841	0.948	0.936	0.918
14	Xu (2016)	371	107	264	HE4	기존 35	0.898	0.675	0.319	0.975	0.707	0.901
					HE4	기존 140	0.308	0.996	0.971	0.780	0.798	0.817
					CA125	최적 70 ²⁾	0.542	0.947	0.806	0.836	0.830	0.817
					CA125	기존 35	0.608	0.625	0.396	0.797	0.620	0.683
						최적 60 ²⁾	0.570	0.777	0.508	0.817	0.717	0.683

연 번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾		Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성									
15	Chen (2015)	130	60	70	HE4	기존	140	0.650	1.000	1.000	0.769	0.838	-
						최적	72.3 ²⁾	0.900	0.958	0.947	0.918	0.931	-
					CA125	기존	35	0.950	0.625	0.687	0.936	0.777	-
						최적	93.2 ²⁾	0.850	0.874	0.850	0.871	0.862	-
16	Farzaneh (2014)	68	21	47	HE4	최적	75	0.571	0.957	0.857	0.833	0.838	0.839
					CA125	최적	35	0.762	0.723	0.552	0.872	0.735	0.810
17	Ortiz-Munoz (2014)	44	10	34	HE4	기존	140	0.600	1.000	1.000	0.890	0.909	0.915
					CA125	기존	35	0.900	0.556	0.375	0.950	0.636	0.830
18	Chan (2013)	291	22	269	HE4	기존	70	0.636	0.967	0.609	0.970	0.942	-
					CA125	기존	35	0.909	0.632	0.168	0.988	0.653	-
19	Bandiera (2011)	95	26	69	HE4	기존	70	0.846	0.942	0.846	0.942	0.916	-
					CA125	기존	35	0.923	0.594	0.462	0.954	0.684	-
20	Holcomb (2011)	213	18	195	HE4	기존	70	0.889	0.918	0.500	0.989	0.916	-
					CA125	기존	35	0.833	0.595	0.160	0.975	0.615	-
21	Molina (2011)	253	27	226	HE4	기존	150	0.630	1.000	1.000	0.958	0.961	-
					CA125	기존	35	0.741	0.690	0.222	0.957	0.696	-

1) 단위: HE4 검사- pmol/L, CA125 검사- U/ml; 2) 메타분석 포함

AUC, Area under the curve; CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity

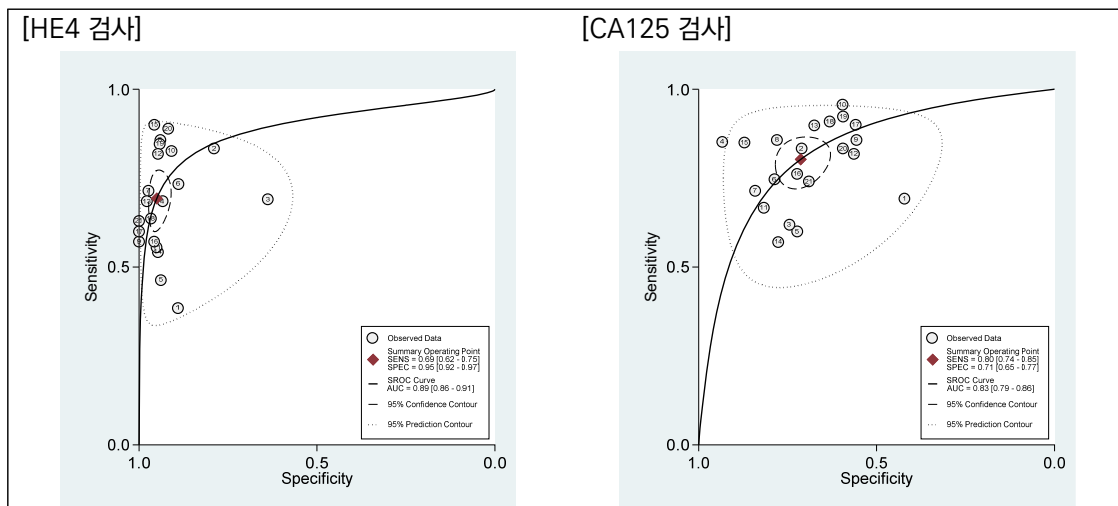


그림 3.6 HE4 검사 SROC (폐경 전 환자)

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; SROC, Summary receiver operating characteristic

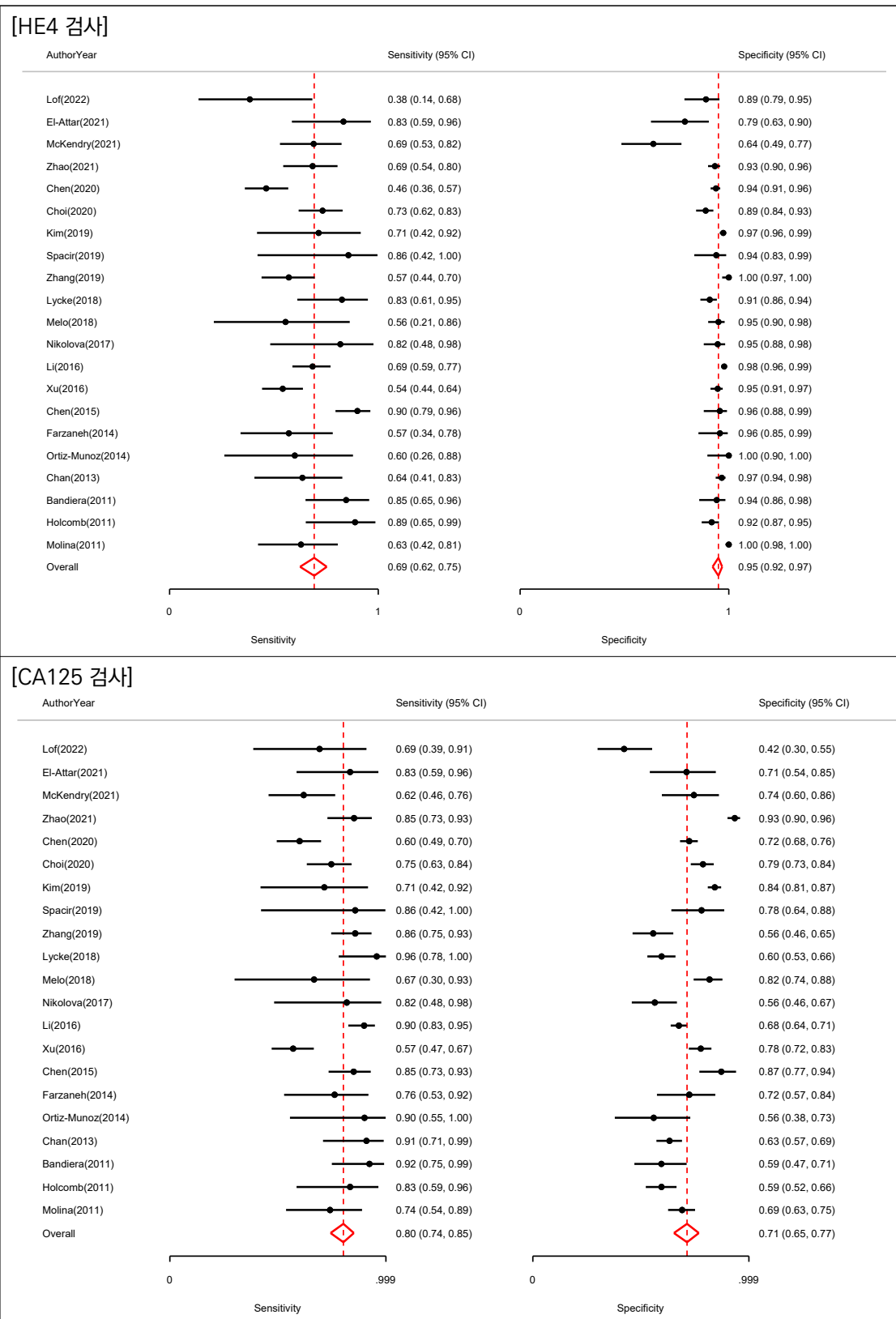


그림 3.7 HE4 검사 진단정확성 숲 그림(폐경 전 환자)

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4

③ 폐경 환자

폐경 환자를 대상으로 HE4 검사와 CA125 검사 진단정확성을 보고한 문헌은 19편(3,079명)이었다.

HE4 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.39~0.95, 특이도 0.57~1.00, 양성예측도 0.41~1.00, 음성예측도 0.46~0.98이었다(표 3.5). 메타분석 결과, 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.72~0.83), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.92~0.98), 통합AUC 0.92 (95% CI 0.90~0.94)였다(그림 3.8, 그림 3.9).

CA125 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.55~0.98, 특이도 0.65~1.00, 양성예측도 0.57~1.00, 음성예측도 0.50~0.99이었다(표 3.5). 메타분석 결과, 통합민감도 0.85 (95% CI 0.81~0.89), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.81~0.90), 통합AUC 0.92 (95% CI 0.90~0.94)이었다(그림 3.8, 그림 3.9).

표 3.5 HE4 검사 진단정확성(폐경 환자)

연번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성								
1	Lof (2022)	239	69	170	HE4	기존 70 ²⁾	0.739	0.565	0.408	0.842	0.615	0.796
						150	0.391	0.941	0.730	0.792	0.782	0.796
					CA125	기존 35 ²⁾	0.710	0.535	0.383	0.820	0.586	0.688
						최적 20	0.855	0.359	0.351	0.859	0.502	0.688
2	El-Attar (2021)	56	36	20	HE4	최적 74.5	0.950	1.000	1.000	0.909	0.964	0.970
					CA125	최적 82.1	0.850	1.000	1.000	0.800	0.911	0.950
3	McKendry (2021)	185	88	97	HE4	최적 94.345	0.705	0.845	0.805	0.759	0.778	0.810
					CA125	최적 33.5	0.761	0.722	0.713	0.769	0.741	0.770
4	Zhao (2021)	164	82	82	HE4	최적 120.9	0.695	0.902	0.877	0.748	0.799	0.815
					CA125	최적 76.21	0.805	0.902	0.892	0.822	0.854	0.933
5	Chen (2020)	151	93	58	HE4	기존 114.43	0.677	0.983	0.984	0.655	0.795	0.912
					CA125	기존 35	0.806	0.776	0.852	0.714	0.795	0.870
6	Choi (2020)	330	252	78	HE4	기존 -	0.770	0.949	0.980	0.561	0.812	0.980
						최적 64.3 ²⁾	0.936	0.977	0.992	0.826	0.946	0.980
					CA125	기존 35	0.821	0.949	0.981	0.622	0.852	0.949
						최적 23.4 ²⁾	0.949	0.982	0.996	0.856	0.958	0.949
7	Kim (2019)	251	56	195	HE4	기존 121.1	0.571	0.969	0.842	0.887	0.881	0.882
						최적 85.5 ²⁾	0.804	0.887	0.672	0.940	0.869	0.882
					CA125	기존 35	0.714	0.903	0.678	0.917	0.861	0.889
						최적 22.5 ²⁾	0.857	0.836	0.600	0.953	0.841	0.889
8	Spacir (2019)	100	36	64	HE4	최적 99.5	0.861	0.924	0.861	0.922	0.900	0.928
					CA125	최적 45.8	0.861	0.864	0.775	0.917	0.860	0.899
9	Zhang (2019)	178	118	60	HE4	기존 140	0.712	1.000	1.000	0.638	0.809	0.930
					CA125	기존 35	0.881	0.850	0.920	0.785	0.871	0.940
10	Lycke (2018)	327	112	215	HE4	기존 140	0.723	0.921	0.827	0.865	0.853	0.822
					CA125	기존 35	0.920	0.795	0.701	0.950	0.838	0.857
11	Melo (2018)	89	25	64	HE4	기존 140	0.680	0.938	0.810	0.882	0.865	0.904
					CA125	기존 35	0.800	0.875	0.714	0.918	0.854	0.811
12	Li (2016)	172	82	90	HE4	기존 140	0.573	1.000	1.000	0.720	0.797	0.918
					CA125	기존 35	0.866	0.889	0.877	0.879	0.878	0.892
13	Xu (2016)	150	103	47	HE4	기존 140	0.495	0.936	0.944	0.458	0.633	0.862
						최적 84.8 ²⁾	0.816	0.894	0.944	0.689	0.840	0.862
					CA125	기존 35	0.612	0.894	0.927	0.512	0.700	0.849

연번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성								
14	Chen (2015)	130	60	70	HE4	기존 140	0.775	0.955	0.940	0.838	0.877	-
						최적 97.5 ²⁾	0.875	0.955	0.946	0.905	0.923	-
					CA125	기존 35	0.925	0.773	0.778	0.931	0.846	-
						최적 110.9 ²⁾	0.825	0.955	0.943	0.870	0.900	-
15	Farzaneh (2014)	31	22	9	HE4	최적 100	0.727	1.000	1.000	0.600	0.807	0.864
					CA125	최적 25	0.864	1.000	1.000	0.750	0.903	0.924
16	Ortiz-Munoz (2014)	104	19	85	HE4	기존 140	0.894	0.953	0.809	0.975	0.942	0.916
					CA125	기존 35	0.842	0.882	0.615	0.962	0.875	0.940
17	Chan (2013)	96	43	53	HE4	기존 140	0.535	0.981	0.958	0.722	0.781	-
					CA125	기존 35	0.907	0.868	0.848	0.920	0.885	-
18	Bandiera (2011)	183	87	96	HE4	기존 140	0.782	0.990	0.986	0.833	0.891	-
					CA125	기존 35	0.943	0.823	0.828	0.941	0.880	-
19	Molina (2011)	143	84	59	HE4	기존 150	0.845	0.949	0.960	0.812	0.888	-
					CA125	기존 35	0.857	0.780	0.847	0.793	0.825	-

1) 단위: HE4 검사- pmol/L, CA125 검사- U/ml; 2) 메타분석 포함

AUC, Area under the curve; CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity

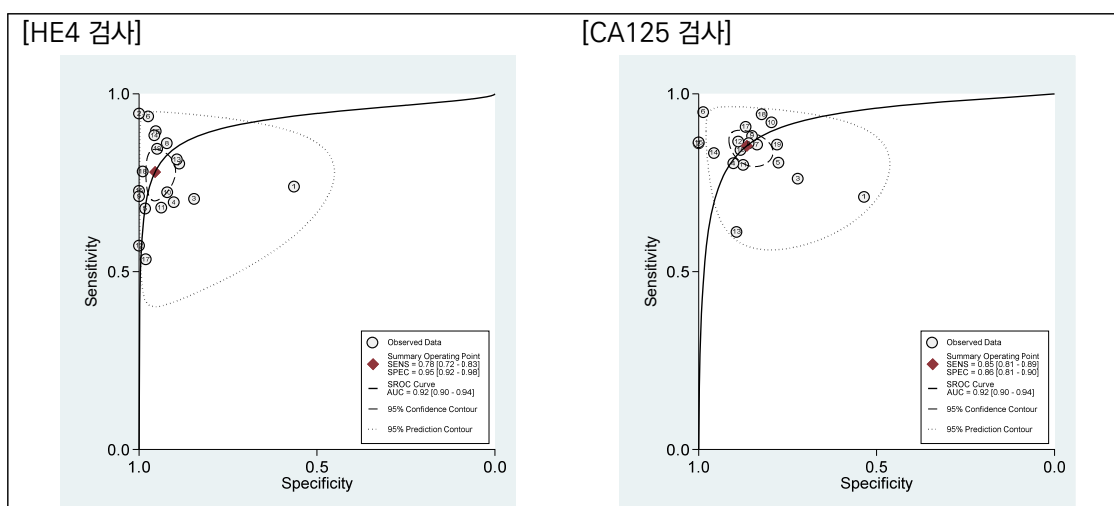
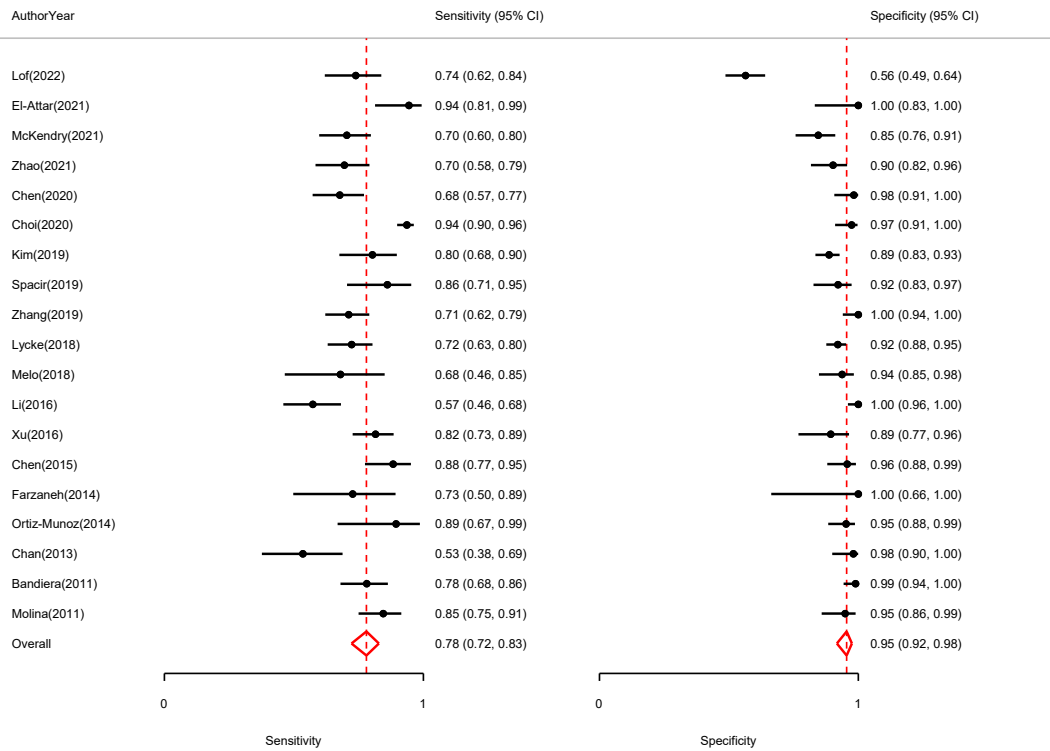


그림 3.8 HE4 검사 SROC (폐경 환자)

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; SROC, Summary receiver operating characteristic

[HE4 검사]



[CA125 검사]

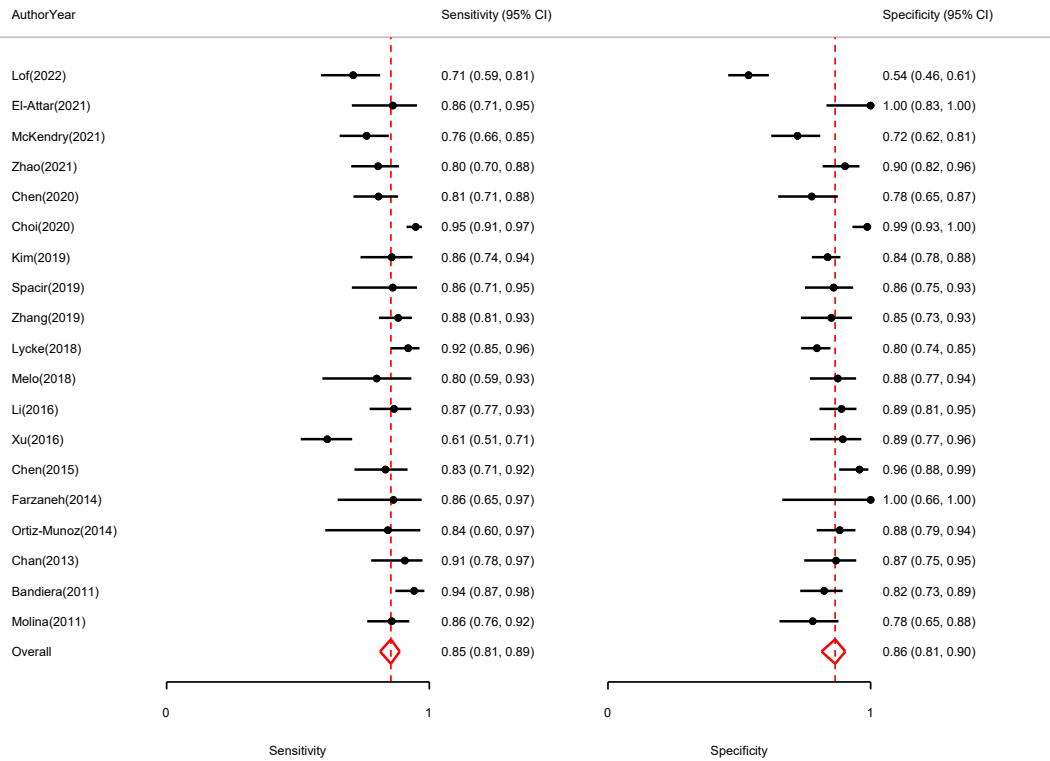


그림 3.9 HE4 검사 진단정확성 숲 그림(폐경 환자)

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4

2.2.1.2. ROMA

총 31편에서 ROMA 진단정확성을 CA125 검사와 비교하였다.

① 전체 환자

전체 환자를 대상으로 ROMA와 CA125 검사 진단정확성을 보고한 문헌은 24편(7,645명)이었다.

ROMA 진단정확성 범위는 민감도 0.54~0.98, 특이도 0.39~0.99, 양성예측도 0.42~0.98, 음성예측도 0.56~1.00였다(표 3.6). 메타분석 결과, 통합민감도 0.84 (95% CI 0.80~0.87), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.82~0.90), 통합AUC 0.91 (95% CI 0.88~0.93)이었다(그림 3.10, 그림 3.11).

CA125 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.43~0.96, 특이도 0.25~1.00, 양성예측도 0.33~1.00, 음성예측도 0.37~1.00였다(표 3.6). 메타분석 결과, 통합민감도 0.81 (95% CI 0.76~0.85), 통합특이도 0.75 (95% CI 0.70~0.79), 통합AUC 0.85 (95% CI 0.81~0.88)였다(그림 3.10, 그림 3.11).

표 3.6 ROMA 진단정확성(전체 환자)

연 번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾ (폐경전/폐경)	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성								
1	Kobayashi (2022)	436	119	317	ROMA 기준	7.4/25.3	0.782	0.748	0.538	0.901	0.757	0.897
					CA125 기준	35	0.790	0.716	0.511	0.901	0.736	0.832
2	El-Attar (2021)	112	54	58	ROMA 최적	22	0.980	0.990	0.982	0.983	0.982	0.960
					CA125 최적	66.3	0.900	0.800	0.803	0.902	0.848	0.940
3	Aslan (2020)	84	19	65	ROMA 기준	11.4/29.9	0.842	0.753	0.500	0.942	0.774	0.893
					CA125 기준	35	0.842	0.492	0.327	0.914	0.571	0.794
4	Chen (2020)	719	188	531	ROMA 기준	11.4/29.9	0.691	0.876	0.663	0.889	0.828	0.856
					CA125 기준	35	0.702	0.729	0.478	0.874	0.722	0.792
5	Zhang (2019)	356	181	175	ROMA 기준	11.4/29.9	0.845	0.834	0.841	0.839	0.840	0.930
					CA125 기준	35	0.873	0.657	0.725	0.833	0.767	0.880
6	Abdalla (2018)	302	50	252	ROMA 기준	11.4/29.9	0.800	0.825	0.476	0.954	0.821	0.928
					CA125 기준	35	0.820	0.683	0.339	0.950	0.705	0.838
7	Chen (2018)	458	196	262	ROMA 기준	11.4/29.9	0.811	0.840	0.791	0.856	0.828	-
					CA125 기준	35	0.628	0.706	0.615	0.717	0.673	0.967
8	Lycke (2018)	580	135	445	ROMA 기준	11.4/29.9	0.904	0.791	0.567	0.964	0.817	-
					CA125 기준	35	0.926	0.692	0.477	0.969	0.747	-
9	Melo (2018)	240	34	206	ROMA 기준	7.4/25.3	0.794	0.825	0.429	0.961	0.821	0.876
					CA125 기준	35	0.765	0.835	0.433	0.956	0.825	0.801
10	Teh (2018)	129	27	102	ROMA 기준	11.4/29.9	0.889	0.892	0.686	0.968	0.892	0.903
					CA125 기준	35	0.889	0.569	0.353	0.951	0.636	0.853
11	Fawzy (2016)	80	60	20	ROMA 최적	8.9	0.750	0.950	0.978	0.559	0.800	0.889
					CA125 최적	19.4	0.433	1.000	1.000	0.370	0.575	0.592
12	Li (2016)	1,320	256	1,064	ROMA 기준	7.4/25.3	0.874	0.806	0.541	0.961	0.820	0.932
					CA125 기준	35	0.884	0.702	0.436	0.959	0.739	0.881
13	Xu (2016)	521	210	311	ROMA 기준	11.4/29.9	0.538	0.875	0.743	0.737	0.739	0.818
					ROMA 최적	13.4/18.7 ²⁾	0.605	0.907	0.814	0.773	0.785	0.818
					CA125 기준	35	0.610	0.666	0.552	0.716	0.643	-
					CA125 최적	60 ²⁾	0.595	0.801	0.668	0.746	0.718	-
14	Yanaranop (2016/2017 / 2018)	518	159	359	ROMA 기준	11.4/29.9	0.838	0.688	0.517	0.914	0.731	86.200
					ROMA 기준	35	0.899	0.496	0.441	0.918	0.620	0.830
					CA125 기준	200/35 ²⁾	0.755	0.805	0.632	0.881	0.790	0.830
					CA125 최적	110	0.742	0.794	0.615	0.874	0.778	0.830
					CA125 최적	123/57	0.811	0.780	0.620	0.903	0.790	0.830

연 번	제1저자 (출판연도)	대상자수 총	악성	양성	검사 구분	임계값 ¹⁾ (폐경전/폐경)	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
15	Chen (2015)	130	60	70	ROMA	기준 11.4/29.9	0.967	0.800	0.806	0.966	0.877	0.972
						최적 18.1/31.5 ²⁾	0.917	0.971	0.965	0.932	0.946	0.972
					CA125	기준 35	0.933	0.671	0.709	0.922	0.792	0.926
						최적 93.2 ²⁾	0.850	0.886	0.864	0.873	0.869	0.926
16	Farzaneh (2014)	99	43	56	ROMA	최적 18.3	0.744	0.964	0.941	0.831	0.869	0.907
					CA125	최적 22.5	0.861	0.679	0.673	0.864	0.758	0.828
17	Ortiz-Munoz (2014)	138	29	109	ROMA	기준 11.4/29.9	0.931	0.907	0.711	0.982	0.912	0.945
					CA125	기준 35	0.862	0.789	0.500	0.959	0.804	0.911
18	Winarto (2014)	111	50	61	ROMA	기준 7.4/25.3	0.940	0.426	0.573	0.897	0.658	0.904
						최적 28/54.8 ²⁾	0.880	0.869	0.846	0.898	0.874	0.904
					CA125	기준 35	0.960	0.246	0.511	0.882	0.568	0.820
						최적 165.2 ²⁾	0.780	0.754	0.722	0.807	0.766	0.820
19	Chan (2013)	387	65	322	ROMA	기준 7.4/25.3	0.892	0.873	0.586	0.976	0.876	0.950
					CA125	기준 35	0.908	0.671	0.358	0.973	0.711	0.890
20	Kondalsamy- Chennakesavan (2013)	158	57	101	ROMA	기준 7.4/25.3	0.772	0.386	0.415	0.750	0.525	0.735
					CA125	기준 35	0.737	0.505	0.457	0.773	0.589	0.680
21	Novotny (2012)	256	21	235	ROMA	최적 26.3	0.952	0.879	0.417	0.995	0.887	0.980
						최적 37.7 ²⁾	0.857	0.950	0.600	0.987	0.941	0.980
					CA125	최적 36	0.952	0.847	0.357	0.995	0.856	0.973
						최적 81 ²⁾	0.810	0.949	0.586	0.982	0.938	0.973
22	Bandiera (2011)	278	113	165	ROMA	기준 7.4/25.3	0.844	0.878	0.844	0.878	0.863	-
					CA125	기준 35	0.938	0.727	0.702	0.945	0.813	-
23	Molina (2011)	396	111	285	ROMA	기준 13.1/27.7	0.901	0.877	0.741	0.958	0.884	0.952
					CA125	기준 35	0.829	0.709	0.526	0.914	0.742	0.853
24	Montagnana (2011)	104	55	49	ROMA	기준 12.5/14.4	0.746	0.816	0.820	0.741	0.779	-
					CA125	기준 35	0.709	0.776	0.780	0.704	0.740	-

1) 단위: CA125 검사- U/ml, ROMA- %; 2) 메타분석 포함

AUC, Area under the curve; CA125, Cancer antigen 125; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity

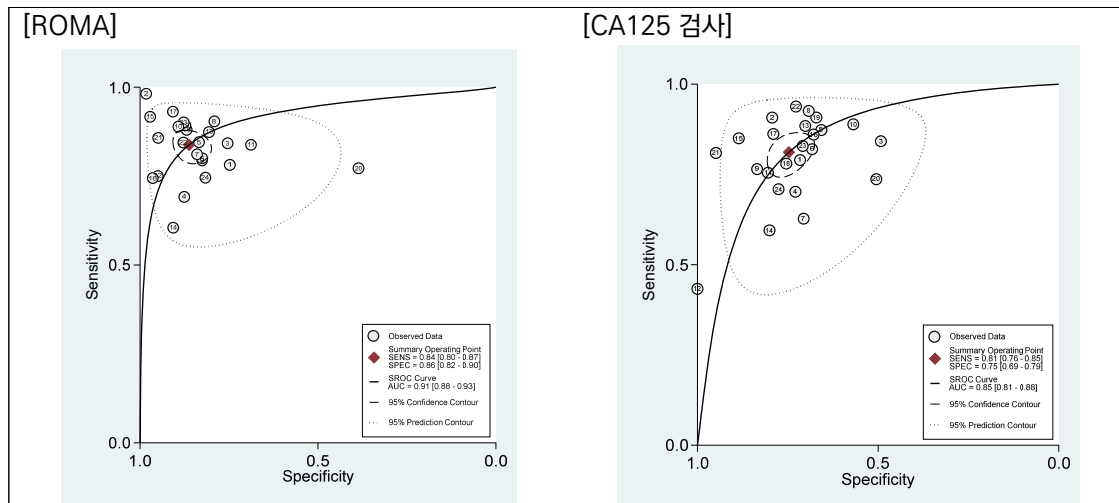


그림 3.10 ROMA SROC (전체 환자)

CA125, Cancer antigen 125; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm; SROC, Summary receiver operating characteristic

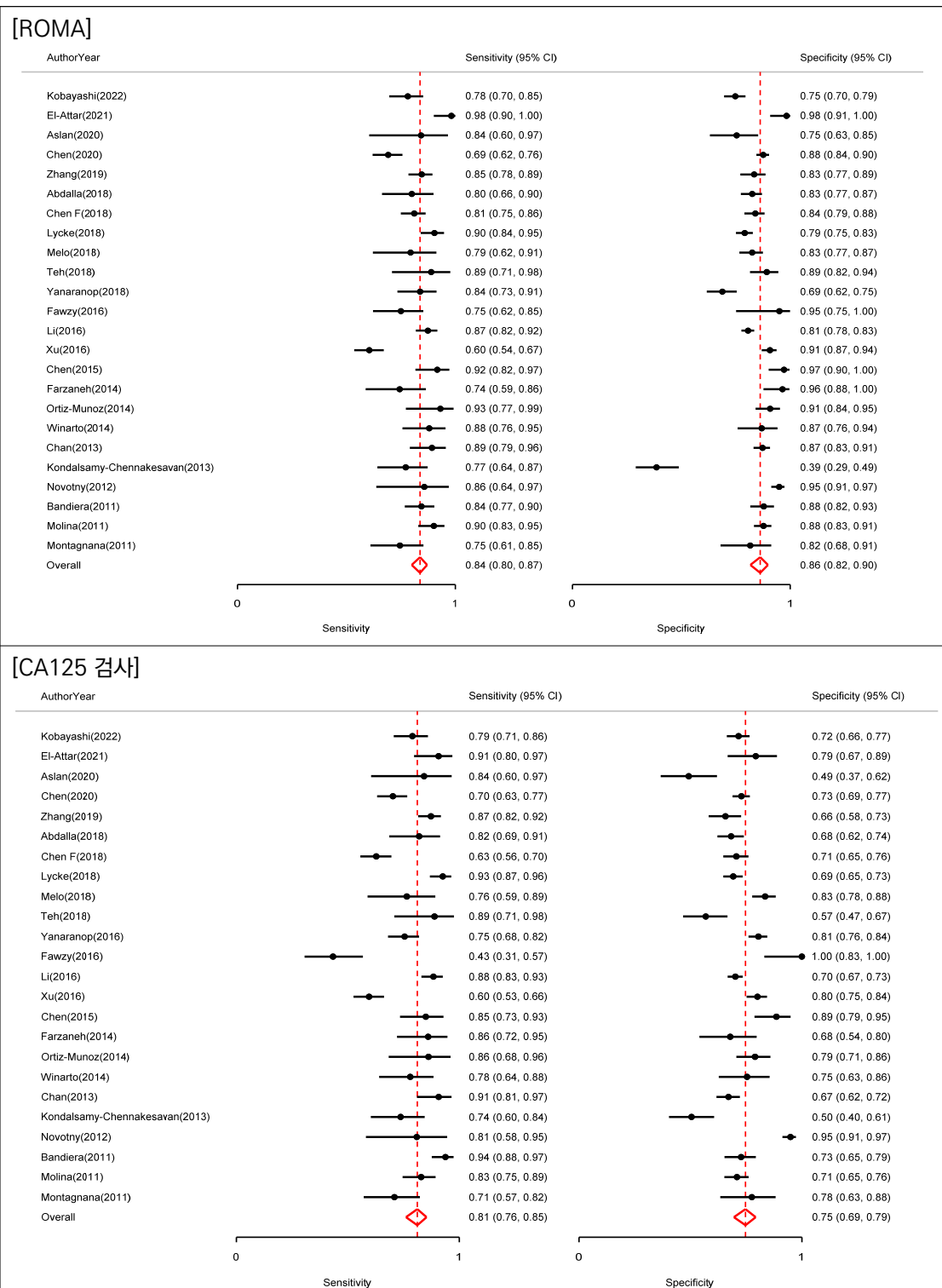


그림 3.11 ROMA 진단정확성 숲 그림(전체 환자)

CA125, Cancer antigen 125; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm

② 폐경 전 환자

폐경 전 환자를 대상으로 ROMA와 CA125 검사 진단정확성을 보고한 문헌은 19편(4,724명)이었다.

ROMA 진단정확성 범위는 민감도 0.523~1.000, 특이도 0.708~1.000, 양성예측도 0.124~1.000, 음성예측도 0.667~1.000이었다(표 3.7). 메타분석 결과, 통합민감도 0.77 (95% CI 0.70~0.83), 통합특이도 0.90 (95% CI 0.86~0.93), 통합AUC 0.91 (95% CI 0.88~0.93)이었다(그림 3.12, 그림 3.13).

CA125 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.57~0.96, 특이도 0.56~0.95, 양성예측도 0.06~0.85, 음성예측도 0.69~0.99이었다(표 3.7). 메타분석 결과, 통합민감도 0.81 (95% CI 0.74~0.86), 통합특이도 0.73 (95% CI 0.67~0.78), 통합AUC 0.84 (95% CI 0.80~0.87)였다(그림 3.12, 그림 3.13).

표 3.7 ROMA 진단정확성(폐경 전 환자)

연번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성								
2	El-Attar (2021)	56	18	38	ROMA	최적	19.3	0.889	1.000	1.000	0.950	0.930
					CA125	최적	53.3	0.833	0.711	0.577	0.900	0.790
3	McKendry (2021)	89	42	47	ROMA	최적	14.265	0.524	0.851	0.759	0.667	0.690
					CA125	최적	47.5	0.619	0.745	0.684	0.686	0.730
4	Zhao (2021)	370	54	316	ROMA	최적	18.47	0.741	0.956	0.741	0.956	0.901
					CA125	최적	61.6	0.852	0.934	0.687	0.974	0.915
5	Chen (2020)	568	95	473	ROMA	기존	11.4	0.568	0.882	0.491	0.911	0.771
					CA125	기존	35	0.600	0.723	0.303	0.900	0.729
6	Choi (2020)	319	75	244	ROMA	기존	11.4 ²⁾	0.707	0.926	0.747	0.911	0.837
						최적	11.1	0.707	0.922	0.736	0.911	0.837
					CA125	기존	35 ²⁾	0.747	0.787	0.519	0.910	0.777
						최적	89.6	0.613	0.947	0.780	0.889	0.843
7	Kim (2019)	581	14	567	ROMA	기존	11.4	0.714	0.875	0.124	0.992	0.871
						최적	22.5 ²⁾	0.714	0.972	0.385	0.993	0.966
					CA125	기존	35	0.714	0.695	0.055	0.990	0.695
						최적	71.7 ²⁾	0.714	0.841	0.100	0.992	0.838
8	Spacir (2019)	57	7	50	ROMA	최적	21.9	0.857	0.940	0.667	0.979	0.930
					CA125	최적	40.7	0.857	0.780	0.353	0.975	0.790
9	Zhang (2019)	178	63	115	ROMA	기존	11.4	0.794	0.791	0.676	0.875	0.792
					CA125	기존	35	0.857	0.557	0.514	0.877	0.663
10	Lycke (2018)	253	23	230	ROMA	기존	11.4	0.870	0.809	0.313	0.984	0.814
					CA125	기존	35	0.957	0.596	0.191	0.993	0.629
11	Melo (2018)	151	9	142	ROMA	기존	7.4	0.667	0.803	0.177	0.974	0.795
					CA125	기존	35	0.667	0.817	0.188	0.975	0.808
12	Nikolova (2017)	105	11	94	ROMA	기존	7.4	0.909	0.713	0.270	0.985	0.733
					CA125	기존	35	0.818	0.564	0.180	0.964	0.591
13	Li (2016)	745	108	637	ROMA	기존	7.4	0.889	0.787	0.414	0.977	0.801
					CA125	기존	35	0.898	0.675	0.319	0.975	0.707
14	Xu (2016)	371	107	264	ROMA	기존	11.4	0.523	0.856	0.596	0.816	0.760
						최적	13.4 ²⁾	0.542	0.913	0.716	0.831	0.806
					CA125	기존	35	0.608	0.625	0.396	0.797	0.620
						최적	60 ²⁾	0.570	0.777	0.508	0.817	0.717
15	Chen (2015)	130	60	70	ROMA	기존	11.4	1.000	0.854	0.857	1.000	0.923
						최적	18.1 ²⁾	0.950	0.979	0.983	0.958	0.969
					CA125	기존	35	0.950	0.625	0.687	0.936	0.777
						최적	93.2 ²⁾	0.850	0.874	0.850	0.871	0.862

연 번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾		Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성									
16	Farzaneh (2014)	68	21	47	ROMA	최적	18.3	0.762	0.851	0.696	0.889	0.824	0.868
					CA125	최적	35	0.762	0.723	0.552	0.872	0.735	0.810
17	Ortiz-Munoz (2014)	44	10	34	ROMA	기존	11.4	0.900	0.824	0.600	0.966	0.841	0.917
					CA125	기존	35	0.900	0.556	0.375	0.950	0.636	0.830
18	Chan (2013)	291	22	269	ROMA	기존	7.4	0.818	0.874	0.346	0.983	0.869	-
					CA125	기존	35	0.909	0.632	0.168	0.988	0.653	-
19	Bandiera (2011)	95	26	69	ROMA	기존	7.4	0.629	0.933	0.846	0.812	0.821	-
					CA125	기존	35	0.923	0.594	0.462	0.954	0.684	-
21	Molina (2011)	253	27	226	ROMA	기존	13.1	0.741	0.889	0.444	0.966	0.874	-
					CA125	기존	35	0.741	0.690	0.222	0.957	0.696	-

1) 단위: CA125 검사- U/ml, ROMA- %; 2) 메타분석 포함

AUC, Area under the curve; CA125, Cancer antigen 125; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity

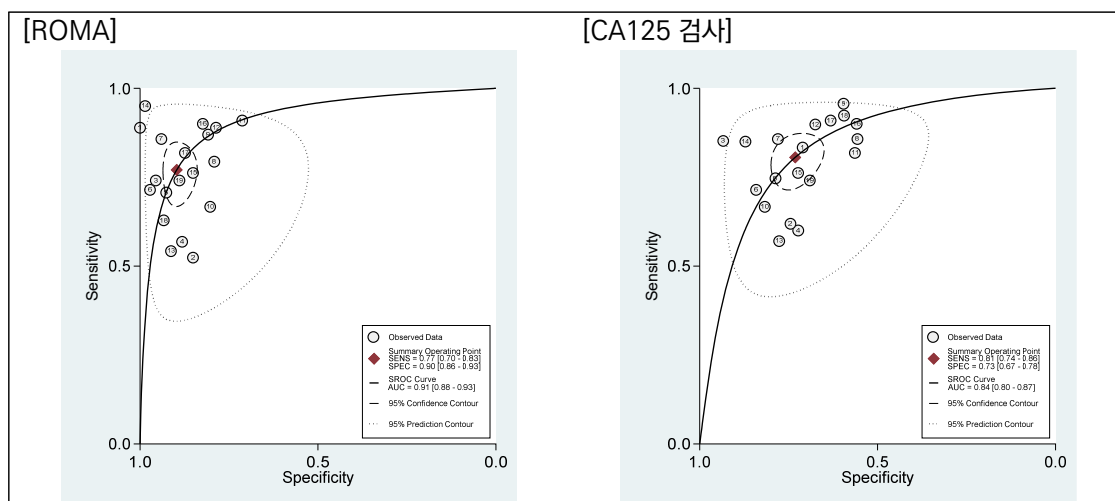


그림 3.12 ROMA SROC (폐경 전 환자)

CA125, Cancer antigen 125; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm; SROC, Summary receiver operating characteristic

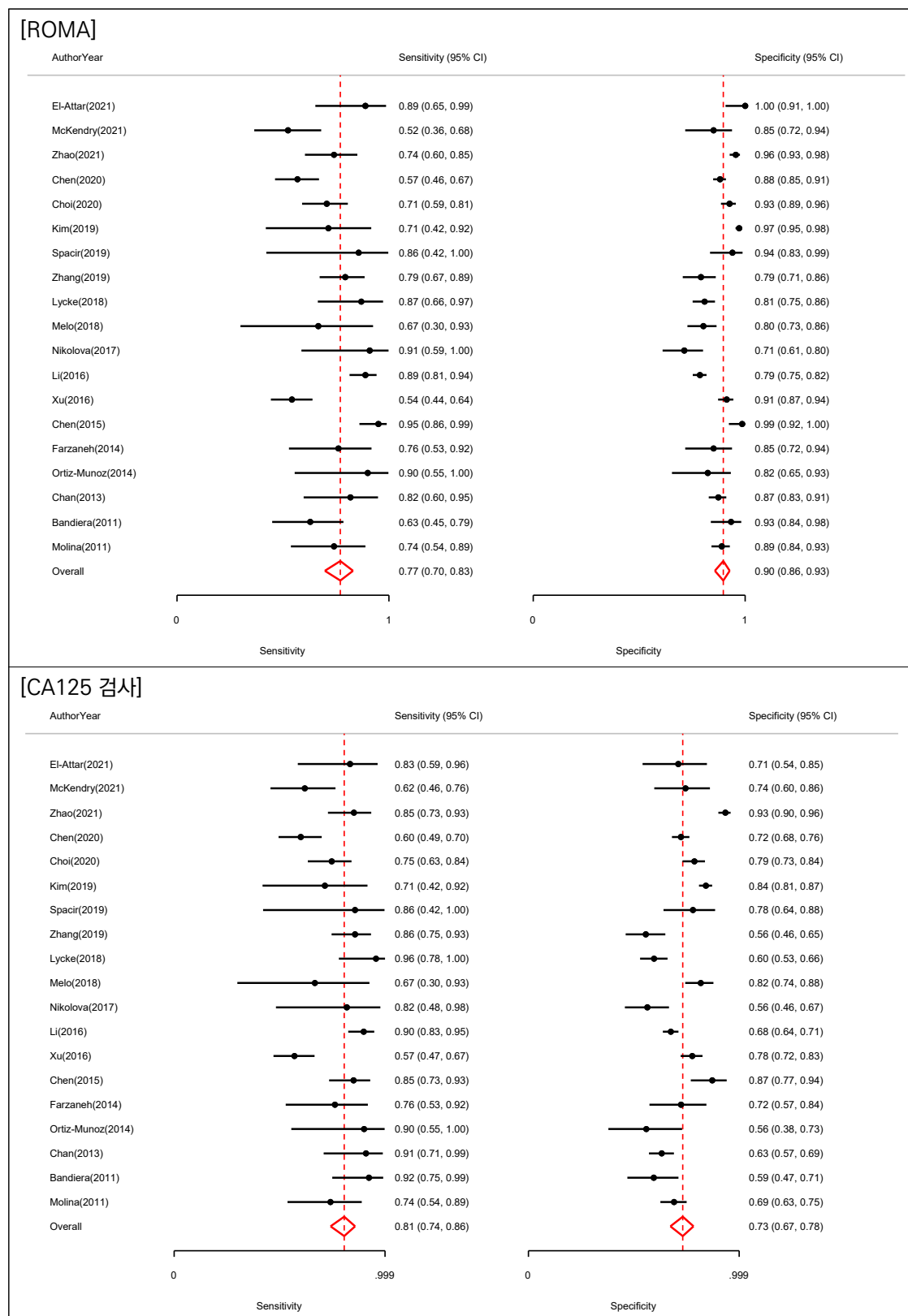


그림 3.13 ROMA 진단정확성 숲 그림(폐경 전 환자)

CA125, Cancer antigen 125; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm

③ 폐경 환자

폐경 환자를 대상으로 ROMA와 CA125 검사 진단정확성을 보고한 문헌은 18편(2,840명)이었다.

ROMA 진단정확성 범위는 민감도 0.55~0.98, 특이도 0.68~1.00, 양성예측도 0.57~1.00, 음성예측도 0.50~0.99이었다(표 3.8). 메타분석 결과, 통합민감도 0.89 (95% CI 0.84~0.92), 통합특이도 0.90 (95% CI 0.86~0.92), 통합AUC 0.95 (95% CI 0.93~0.97)였다(그림 3.14, 그림 3.15).

CA125 검사 진단정확성 범위는 민감도 0.61~0.95, 특이도 0.72~1.00, 양성예측도 0.60~1.00, 음성예측도 0.51~0.96였다(표 3.8). 메타분석 결과, 통합민감도 0.86 (95% CI 0.82~0.89), 통합특이도 0.87 (95% CI 0.83~0.90), 통합AUC 0.93 (95% CI 0.91~0.95)이었다(그림 3.14, 그림 3.15).

표 3.8 ROMA 진단정확성(폐경 환자)

연번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성								
1	El-Attar (2021)	56	36	20	ROMA	최적	27	0.980	0.970	0.972	0.964	0.980
					CA125	최적	82.1	0.850	1.000	1.000	0.911	0.950
2	McKendry (2021)	185	88	97	ROMA	최적	32.39	0.716	0.814	0.778	0.768	0.780
					CA125	최적	33.5	0.761	0.722	0.713	0.769	0.770
3	Zhao (2021)	164	82	82	ROMA	최적	26.48	0.902	0.842	0.851	0.872	0.931
					CA125	최적	76.21	0.805	0.902	0.892	0.854	0.933
4	Chen (2020)	151	93	58	ROMA	기존	29.9	0.817	0.828	0.884	0.739	0.903
					CA125	기존	35	0.806	0.776	0.852	0.714	0.870
5	Choi (2020)	330	252	78	ROMA	기존	29.9	0.829	0.974	0.991	0.639	0.957
						최적	25.3 ²⁾	0.974	0.991	0.996	0.917	0.976
					CA125	기존	35	0.821	0.949	0.981	0.622	0.852
						최적	23.4 ²⁾	0.949	0.982	0.996	0.856	0.949
6	Kim (2019)	251	56	195	ROMA	기존	29.9 ²⁾	0.696	0.913	0.696	0.913	0.865
						최적	18.8	0.929	0.800	0.571	0.975	0.829
					CA125	기존	35	0.714	0.903	0.678	0.917	0.861
7	Spacir (2019)	100	36	64	ROMA	최적	38.4	0.889	0.909	0.842	0.936	0.900
						최적	45.8	0.861	0.864	0.775	0.917	0.860
					CA125	기존	35	0.881	0.850	0.920	0.785	0.871
8	Zhang (2019)	178	118	60	ROMA	기존	29.9	0.873	0.917	0.954	0.786	0.888
					CA125	기존	35	0.881	0.850	0.920	0.785	0.871
9	Lycke (2018)	327	112	215	ROMA	기존	29.9	0.911	0.772	0.676	0.943	0.820
					CA125	기존	35	0.920	0.795	0.701	0.950	0.838
10	Melo (2018)	89	25	64	ROMA	기존	25.3	0.840	0.875	0.724	0.933	0.865
					CA125	기존	35	0.800	0.875	0.714	0.918	0.854
11	Li (2016)	172	82	90	ROMA	기존	25.3	0.854	0.944	0.933	0.876	0.901
					CA125	기존	35	0.866	0.889	0.877	0.879	0.878
12	Xu (2016)	150	103	47	ROMA	기존	29.9	0.553	0.979	0.983	0.500	0.687
						최적	18.7 ²⁾	0.670	0.872	0.920	0.547	0.733
					CA125	기존	35	0.612	0.894	0.927	0.512	0.700
13	Chen (2015)	130	60	70	ROMA	기존	29.9	0.950	0.682	0.722	0.941	0.808
						최적	31.5 ²⁾	0.925	0.955	0.949	0.944	0.946
					CA125	기존	35	0.925	0.773	0.778	0.931	0.846
						최적	110.9 ²⁾	0.825	0.955	0.943	0.870	0.900
14	Farzaneh (2014)	31	22	9	ROMA	최적	25.5	0.818	1.000	1.000	0.692	0.871
					CA125	최적	25	0.864	1.000	1.000	0.750	0.903
15	Ortiz-Munoz (2014)	104	19	85	ROMA	기존	29.9	0.947	0.941	0.783	0.988	0.942
					CA125	기존	35	0.842	0.882	0.615	0.962	0.875

연번	제1저자 (출판연도)	대상자수			검사 구분	임계값 ¹⁾	Sn	Sp	PPV	NPV	Accuracy	AUC
		총	악성	양성								
16	Chan (2013)	96	43	53	ROMA 기존	25.3	0.930	0.868	0.851	0.939	0.896	-
					CA125 기존	35	0.907	0.868	0.848	0.920	0.885	-
17	Bandiera (2011)	183	87	96	ROMA 기존	25.3	0.931	0.844	0.844	0.931	0.885	-
					CA125 기존	35	0.943	0.823	0.828	0.941	0.880	-
18	Molina (2011)	143	84	59	ROMA 기존	27.7	0.952	0.831	0.890	0.925	0.902	-
					CA125 기존	35	0.857	0.780	0.847	0.793	0.825	-

1) 단위: CA125 검사- U/ml, ROMA- %; 2) 메타분석 포함

AUC, Area under the curve; CA125, Cancer antigen 125; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm; Sn, Sensitivity; Sp, Specificity

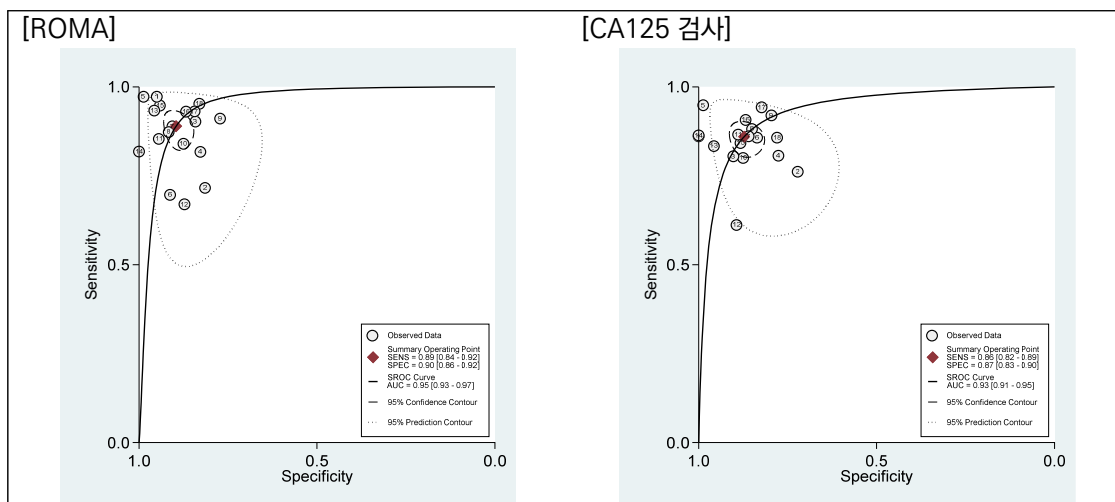


그림 3.14 ROMA SROC (폐경 환자)

CA125, Cancer antigen 125; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm; SROC, Summary receiver operating characteristic

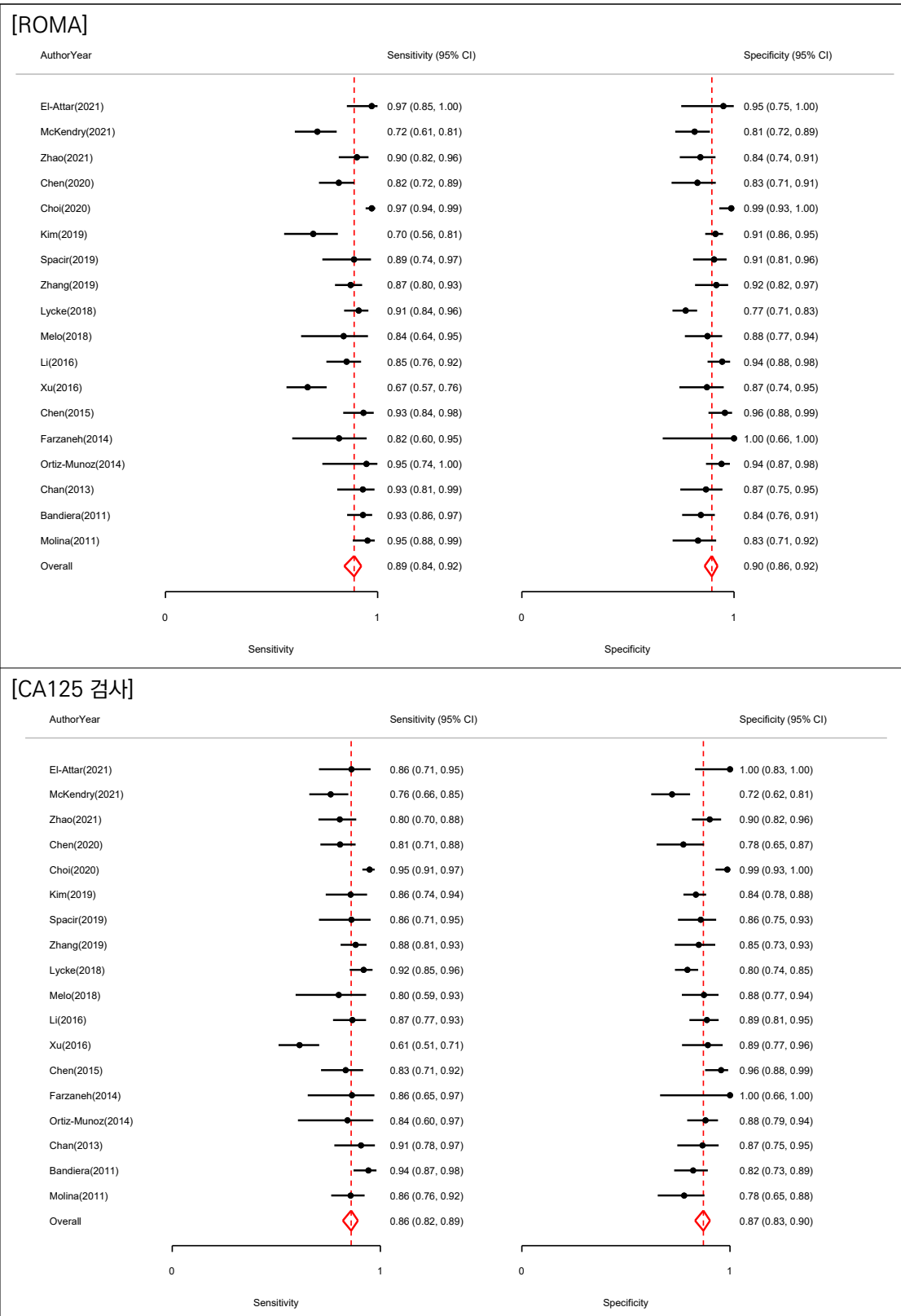


그림 3.15 ROMA 진단정확성 숲 그림(폐경 환자)

CA125, Cancer antigen 125; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm

2.2.1.3. 신의료기술평가 전후 출판 문헌 진단정확성

전체 환자에 대한 진단정확성을 보고한 32편 중 신의료기술평가에 포함된 문헌은 2010년부터 2013년까지 출판된 8편(Chen et al., 2013; Kondalsany-Chennakesavan et al., 2013; Moszynski et al., 2013; Novotny et al., 2012; Bandiera et al., 2011; Monila et al., Montagnana et al., 2011; Abdel-Azeez et al., 2010; Anastasi et al., 2010)이었다.

HE4 검사는 신의료기술평가에 포함된 문헌 8편에서 통합민감도 0.77 (95% CI 0.70~0.85), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.92~0.99)였고, 신의료기술평가 이후 출판된 문헌 24편은 통합민감도 0.74 (95% CI 0.69~0.78), 통합특이도 0.94 (95% CI 0.92~0.97)였다. 메타회귀분석 결과, 신의료기술평가 전후 HE4 검사의 통합민감도와 통합특이도는 유의한 차이가 없었다($p=0.63$).

CA125 검사는 신의료기술평가에 포함된 문헌 8편에서 통합민감도 0.83 (95% CI 0.76~0.90), 통합특이도 0.78 (95% CI 0.70~0.86)이었고, 신의료기술평가 이후 출판된 문헌 24편은 통합민감도 0.80 (95% CI 0.76~0.85), 통합특이도 0.73 (95% CI 0.68~0.78)이었다. 메타회귀분석 결과, 신의료기술평가 전후 CA125 검사의 통합민감도와 통합특이도는 유의한 차이가 없었다($p=0.48$).

ROMA는 신의료기술평가에 포함된 문헌 8편에서 통합민감도 0.85 (95% CI 0.78~0.91), 통합특이도 0.84 (95% CI 0.75~0.93)이었고, 신의료기술평가 이후 출판된 문헌 24편은 통합민감도 0.83 (95% CI 0.79~0.88), 통합특이도 0.87 (95% CI 0.83~0.91)이었다. 메타회귀분석 결과, 신의료기술평가 전후 ROMA의 통합민감도와 통합특이도는 유의한 차이가 없었다($p=0.71$).

표 3.9 2014년 신의료기술평가 전후 진단정확성 차이

구분	출판연도	문헌 수	통합민감도	통합특이도	LRTChi2(p)
HE4	2014년 이후	24	0.74(0.69-0.78)	0.94(0.92-0.97)	0.91(0.63)
	2010~2013년	8	0.77(0.70-0.85)	0.96(0.92-0.99)	
CA125	2014년 이후	24	0.80(0.76-0.85)	0.73(0.68-0.78)	1.48(0.48)
	2010~2013년	8	0.83(0.76-0.90)	0.78(0.70-0.86)	
ROMA	2014년 이후	18	0.83(0.79-0.88)	0.87(0.83-0.91)	0.69(0.71)
	2010~2013년	6	0.85(0.78-0.91)	0.84(0.75-0.93)	

단위: 추정값(95% 신뢰구간)

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm

2.2.2. 치료경과 및 재발 확인

치료경과 및 재발 확인을 보고한 문헌은 7편으로 난소암 재발 또는 전이가 의심되는 경우 HE4 검사의 진단정확성(3편)과 종양감축술 또는 항암화학요법 후 임상양상과 HE4 변화(4편)를 CA125 검사와 비교하였다.

난소암 재발 또는 전이 진단에 있어 민감도는 HE4 검사 0.70~0.88, CA125 검사 0.35~0.78로 2편에서 HE4 검사의 민감도가 CA125 검사보다 높았다. 특이도는 HE4 0.92~1.00, CA125 0.59~0.87로 3편 모두 HE4 검사의 특이도가 CA125 검사보다 높았다.

표 3.10 난소암 재발 진단정확성

제1저자 (년도)	대상자수 (명)	임계값*	민감도		특이도	
			HE4	CA125	HE4	CA125
Sun J (2020)	69	HE4 184 CA125 57.5	0.704	0.778	0.933	0.867
Chen (2018)	103	HE4 70 CA125 35	0.876	0.753	0.924	0.878
Plotti (2012)	68	HE4 70 CA125 35	0.735	0.353	1.000	0.588

* 단위: HE4 검사- pmol/L, CA125 검사- U/ml

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4

종양감축술 또는 항암화학요법 후 임상양상과 HE4와 CA125 변화는 ① 일차치료 전후(Wang et al., 2019; Anastasi et al., 2010), ② 치료 후 추적관찰 기간(Wang et al., 2019; Akhtar et al., 2018; Chen et al., 2018; Hamed et al., 2013; Anastasi et al., 2010)으로 구분하였다. HE4와 CA125 수치는 일차치료 전 임계값 보다 높았고, 일차 치료 후 정상범위까지 감소하였다. 난소암 재발·전이된 환자는 일차 치료 후 추적관찰 동안 재발·전이 소견이 나타나거나 그 이전부터 HE4가 임계값보다 높은 수준까지 증가하였다. CA125에서도 재발·전이 환자에서 HE4와 같은 양상을 보였으나 HE4 보다 약 3~8개월 늦게 증가하였고 (Akhtar et al., 2018; Chen et al., 2018; Anastasi et al., 2010), Akhtar 등(2018)에서는 재발 환자 19명 중 4명에서 증가하지 않고 정상범위를 유지하였다. 자세한 치료경과 및 재발확인을 보고한 문헌 요약은 <표 3.11>과 같다.

표 3.11 치료경과 및 재발 확인을 보고한 문헌 요약

제1저자 (년도)	대상자 수 (명)	추적관찰 기간	주요결과																																
Wang (2019)	7	140일 180일(2명) 330일 250일 320일 40일	■ 일차치료 전후 - 수술 전 HE4, CA125, ROMA가 임계값보다 높았고, 수술 후 유의하게 감소함 ■ 치료 후 추적관찰 기간 - 재발-전이 없음(3명): HE4, CA125, ROMA가 정상범위를 유지함 - 재발-전이 있음(3명): HE4, CA125, ROMA가 상승함																																
Akhtar (2018)	65	18개월	■ 치료 후 추적관찰 기간 - 19명에서 재발-전이 발생 - 19명 모두 임상적으로 재발 소견이 나타날 때 또는 이전에 HE4가 상승 · 10명: HE4와 CA125가 동시에 상승(재발 소견 발생 6개월 전) · 5명: HE4 상승(재발 시점), CA125 정상범위 유지 · 4명: HE4와 CA125 모두 상승했으나 HE4가 평균 3.25개월 먼저 상승																																
Chen (2018)	103	36개월	■ 치료 후 추적관찰 기간 - 상피성 난소암 환자 103명 중 52명이 재발 - HE4가 CA125보다 약 6개월 일찍 임계값보다 상승($p=0.0023$) (단위: 평균±표준편차) <table border="1"> <thead> <tr> <th>항암치료 후</th><th>HE4 (임계값: $\geq 70\text{pmol/L}$)</th><th>CA125 (임계값: $\geq 35\text{IU/ml}$)</th><th>p</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1개월</td><td>44.23 ± 6.34</td><td>24.35 ± 4.23</td><td>0.0074</td></tr> <tr> <td>3개월</td><td>54.34 ± 2.64</td><td>31.69 ± 7.08</td><td>0.0093</td></tr> <tr> <td>6개월</td><td>71.83 ± 5.23</td><td>32.84 ± 4.93</td><td>0.0023</td></tr> <tr> <td>12개월</td><td>73.57 ± 8.83</td><td>35.92 ± 8.23</td><td><0.001</td></tr> <tr> <td>18개월</td><td>85.63 ± 9.89</td><td>51.49 ± 9.10</td><td><0.001</td></tr> <tr> <td>24개월</td><td>110.79 ± 10.23</td><td>68.83 ± 3.56</td><td><0.001</td></tr> <tr> <td>36개월</td><td>132.82 ± 7.45</td><td>84.19 ± 3.58</td><td><0.001</td></tr> </tbody> </table>	항암치료 후	HE4 (임계값: $\geq 70\text{pmol/L}$)	CA125 (임계값: $\geq 35\text{IU/ml}$)	p	1개월	44.23 ± 6.34	24.35 ± 4.23	0.0074	3개월	54.34 ± 2.64	31.69 ± 7.08	0.0093	6개월	71.83 ± 5.23	32.84 ± 4.93	0.0023	12개월	73.57 ± 8.83	35.92 ± 8.23	<0.001	18개월	85.63 ± 9.89	51.49 ± 9.10	<0.001	24개월	110.79 ± 10.23	68.83 ± 3.56	<0.001	36개월	132.82 ± 7.45	84.19 ± 3.58	<0.001
항암치료 후	HE4 (임계값: $\geq 70\text{pmol/L}$)	CA125 (임계값: $\geq 35\text{IU/ml}$)	p																																
1개월	44.23 ± 6.34	24.35 ± 4.23	0.0074																																
3개월	54.34 ± 2.64	31.69 ± 7.08	0.0093																																
6개월	71.83 ± 5.23	32.84 ± 4.93	0.0023																																
12개월	73.57 ± 8.83	35.92 ± 8.23	<0.001																																
18개월	85.63 ± 9.89	51.49 ± 9.10	<0.001																																
24개월	110.79 ± 10.23	68.83 ± 3.56	<0.001																																
36개월	132.82 ± 7.45	84.19 ± 3.58	<0.001																																
Hamed (2013)	30	-	■ 일차치료 전후 - 항암치료 후 관해(27명) : HE4와 CA125 모두 치료 후 유의하게 정상범위로 감소($p<0.001$) (단위: 중앙값(범위)) <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>치료 전</th><th>치료 후</th><th>p</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HE4</td><td>237.2 (34.3-4,090)</td><td>91.9 (45.4-180)</td><td><0.001</td></tr> <tr> <td>CA125</td><td>295.5 (4.2-1,781)</td><td>11.6 (4-71.5)</td><td><0.001</td></tr> </tbody> </table> - 항암치료 후 관해 안됨(3명) : HE4(2명)와 CA125(1명)가 치료 후 감소하였으나 임계값보다 높은 상태		치료 전	치료 후	p	HE4	237.2 (34.3-4,090)	91.9 (45.4-180)	<0.001	CA125	295.5 (4.2-1,781)	11.6 (4-71.5)	<0.001																				
	치료 전	치료 후	p																																
HE4	237.2 (34.3-4,090)	91.9 (45.4-180)	<0.001																																
CA125	295.5 (4.2-1,781)	11.6 (4-71.5)	<0.001																																
Anastasi (2010)	8	16~20개월	■ 일차치료 전후 - 수술 후 HE4 및 CA125가 정상범위로 낮아짐 ■ 치료 후 추적관찰 기간 - 재발있음(5명): HE4가 임계값 이상으로 상승 - CA125 보다 5~8개월 먼저 상승 - 난소암 재발 및 악화, 사망(3/5명)과 동시에 발생 - 재발없음(3명): HE4와 CA125가 정상범위를 유지																																

CA125, Cancer antigen 125; HE4, Human epididymis protein 4; ROMA, Risk of ovarian malignancy algorithm

1. 평가결과 요약

HE4 검사는 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 난소암을 진단하기 위한 종양표지자 검사이다. 2014년 신의료기술평가 당시 난소암 진단 목적으로 CA125 검사와 보완적 검사로서 안전성과 효과성이 있다고 평가되었다. 2016년부터 선별급여(본인부담률 80%)로 등재된 후 적합성평가 주기가 5년 이상 지났다. 이에 해당 의료기술의 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 효율적인 보건의료자원 사용을 위한 근거를 제공하고자 체계적 문헌고찰을 이용하여 의료기술재평가를 수행하였다.

핵심질문은 ‘골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자에서 HE4 검사는 난소암 진단에 있어 임상적으로 안전하고 효과적인가?’이다. 실제 임상현장에서 HE4 검사는 CA125 검사의 보완검사(add-on)로서 CA125가 높은 난소암 의심 환자를 대상으로 양성종양의 가능성을 배제하고자 사용하였다. 이 때 HE4와 CA125 수치를 대입하는 난소암 진단 알고리즘인 ROMA를 이용하였다. 그리고 난소암 진단 이후 HE4 수치를 모니터링하여 치료경과를 관찰하거나 난소암 재발 유무를 확인하였다. 이에 소위원회에서는 HE4 검사의 일환으로 ROMA를 중재검사로 포함하고 난소암 진단정확성과 더불어 치료경과 및 재발 확인 효과를 CA125 검사와 비교하였다. 다만, 동 평가 목적에 따라 HE4 검사와 ROMA 간 의료결과 비교는 평가에서 제외하였다.

선택문헌은 총 46편이었다. 연구대상자는 신체검진, 초음파검사 등을 통해 골반종괴 또는 부속기 종양이 확인된 난소암 의심 환자 13,093명이었고, 조직병리학적 검사에 따라 악성종양 환자 3,989명(30.5%), 양성종양 환자 9,104명(69.5%)이었다. 선택문헌 46편 모두 HE4 검사를 수행하였고, HE4 검사방법은 EIA(또는 ELISA) 11편, CMIA 14편, ECLIA 20편이었고, 치료 경과 및 재발 확인을 보고한 1편에서는 검사방법을 언급하지 않았다. 비뚤림위험 평가결과, 환자선택에서는 50.0%(23편)가 비뚤림위험 ‘높음’으로 평가하였고, 적용성 우려에서 15.2%(7편)가 ‘높음’이었다. 중재검사의 비뚤림위험은 28.3%(13편)가 ‘높음’이었고, 적용성 우려 부분에서 41.3%(18편)가 ‘높음’이었다. 참고표준검사의 비뚤림위험 및 적용성 우려 부분에서는 모두 ‘낮음’이었고, 연구진행과 시점의 비뚤림위험은 97.8%(45편)가 ‘낮음’으로 평가하였다.

1.1 안전성

HE4 검사 안전성은 검사 관련 이상반응을 확인하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

1.2 효과성

HE4 검사 효과성은 진단정확성과 치료경과 및 재발 확인을 CA125 검사와 비교하였다.

진단정확성을 보고한 문헌은 40편이었고, 폐경 여부를 구분하지 않은 전체 환자(32편), 폐경 전 환자(21편), 폐경 환자(19편)로 구분하여 보고하였다. 이 중 ROMA 진단정확성을 보고한 문헌은 31편이었다.

HE4 검사는 전체 환자(32편, 9,838명)에서 통합민감도 0.75 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.71~0.78), 통합특이도는 0.95(95% CI 0.92~0.97), 통합진단정확도(Area under the curve, AUC) 0.90 (95% CI 0.87~0.92)이었다. 폐경 전 환자(21편, 5,014명)에서 통합민감도 0.69 (95% CI 0.63~0.75), 통합특이도는 0.95 (95% CI 0.92~0.97), 통합AUC 0.89 (95% CI 0.86~0.91)였다. 폐경 환자(19편, 3,079명)에서 통합민감도는 0.78 (95% CI 0.72~0.83), 통합특이도 0.96 (95% CI 0.92~0.98), 통합AUC 0.92 (95% CI 0.90~0.94)였다. HE4 검사는 전체 환자, 폐경 전 환자, 폐경 환자에서 모두 CA125 검사보다 통합민감도는 낮고, 통합특이도는 높았으며, 2014년 신의료기술평가 전후에 따른 HE4 검사의 통합민감도와 통합특이도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

ROMA는 전체 환자(24편, 7,645명)에서 통합민감도 0.84 (95% CI 0.80~0.87), 통합특이도 0.86 (95% CI 0.82~0.90), 통합AUC 0.91 (95% CI 0.88~0.93)이었다. 폐경 전 환자(19편, 4,724명)에서 통합민감도 0.77 (95% CI 0.70~0.83), 통합특이도 0.90 (95% CI 0.86~0.93), 통합AUC 0.91 (95% CI 0.88~0.93)이었다. 폐경 환자(18편, 2,840명)에서 통합민감도 0.89 (95% CI 0.84~0.92), 통합특이도 0.90 (95% CI 0.86~0.92), 통합AUC 0.95 (95% CI 0.93~0.97)였다. ROMA는 전체 환자 및 폐경 환자에서 통합민감도, 통합특이도 모두 CA125 검사보다 높았다. 폐경 전 환자에서는 ROMA 통합민감도가 CA125 검사보다 낮았으나, 통합특이도는 CA125 검사보다 높았다. 2014년 신의료기술평가 전후에 따른 ROMA의 통합민감도와 통합특이도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

치료경과 및 재발 확인을 보고한 문헌은 7편으로 난소암 재발 또는 전이가 의심되는 경우 HE4 검사의 진단정확성(3편)과 종양감축술 또는 항암화학요법 후 임상양상과 HE4 변화(5편)를 CA125 검사와 비교하였다.

난소암 재발 또는 전이 진단에 있어 HE4의 민감도는 0.704~0.876, 특이도는 0.924~1.000으로 민감도와 특이도 모두 CA125 검사(민감도 0.353~0.778, 특이도 0.588~0.867) 보다 높았다.

종양감축술 또는 항암화학요법 후 임상양상과 HE4와 CA125 변화를 비교한 결과 ① HE4와 CA125 모두 일차 종양감축술 후 정상범위로 감소하였고, ② 치료 후 추적관찰 기간 동안 재발·전이 환자에서 HE4와 CA125가 재발·전이 소견이 나타나기 전 또는 동시에 증가하고 임계값보다 높은 수준을 보였으나 HE4가 CA125 보다 약 3~8개월 먼저 증가하는 양상을 보였다.

2. 결론

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]와 관련된 이상반응을 보고한 문헌은 없었으나 체외에서 이루어지는 검사로 혈액채취 과정 이외에는 인체에 직접적인 위해를 가하지 않으므로 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없다고 판단하였다. 인간 부고환 단백 4 [정밀면역검사]는 CA125 검사보다 민감도는 낮으나 수용할 수 있는 수준이고, 특이도는 높아 CA125 검사 결과와 종합하여 난소암을 진단하는 것이 필요하였다. 이에, 동 검사가 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 난소암 진단에 있어 안전하고, CA125 검사와 보완적으로 사용하는 검사로서 효과적이라고 판단하였다.

추가적으로 난소암 재발·전이 발생 시 혈중 HE4 수치가 CA125 보다 민감하게 증가하는 양상을 보이므로 동 검사가 임상에서 난소암 치료 후 경과 관찰 및 재발 확인을 위해 도움이 된다는 의견을 제시하였다.

2023년 제5차 의료기술재평가위원회(2023.5.12.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “인간 부고환 단백4 [정밀면역검사]”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 골반부 종괴가 있는 난소암 의심 환자를 대상으로 난소암 진단 시 CA125 검사의 보완검사로서 ‘인간 부고환 단백4 [정밀면역검사]’의 사용을 ‘권고함’으로 심의하였다(권고등급: 권고함).



1. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2021년 2월판
2. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템. <https://opendata.hira.or.kr>, 검색일: 2023.2.
3. 건강보험심사평가원 요양기관 업무포털. <https://biz.hira.or.kr>, 검색일: 2023.2.
4. 국립암센터. 국가암등록사업 연례 보고서(2019년 암등록통계).
5. 김병기. 난소암 진료권고안. 대한부인종양학회. 2006; S41-S57.
6. 대한부인종양학회. 부인암 진료권고안. 2020.
7. 대한산부인과학회. 산부인과학 지침과 개요(둘째판). 군자출판사. 2010.
8. 대한산부인과학회. 부인과학(6판). 군자출판사. 2021.
9. 대한진단검사의학회편. 진단검사의학(제6판). 범문에듀케이션. 2021.
10. 우희연. 난소암 진단에서 Human Epididymis 4의 유용성 및 한국인의 정상 참고범위. Lab Med Online 2016; 6(1): 12-18.
11. 한국보건의료연구원. 신의료기술평가보고서, 인간 부고환 단백 4. HTA-2014-9.
12. Berek. Berek & Novak's Gynecology(16th edition). Wolters Kluwer. 2019.
13. Chudecka-G ł az AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. Clin Chim Acta. 2015;440:143-151.
14. Davenport CF, Rai N, Sharma P, et al. Diagnostic Models Combining Clinical Information, Ultrasound and Biochemical Markers for Ovarian Cancer: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel). 2022;14(15):3621.
15. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. J Ovarian Res. 2019 Mar 27;12(1):28.
16. Elorriaga MÁ, Neyro JL, Mieza J, Cristóbal I, Lluca A. Biomarkers in Ovarian Pathology: From Screening to Diagnosis. Review of the Literature. J Pers Med. 2021;11(11):1115.
17. Eom SY, Rha SE. 난소-자궁부속기 종괴: 다중기법 MR 영상의 임상 적용과 O-RADS MRI [Adnexal Masses: Clinical Application of Multiparametric MR Imaging & O-RADS MRI]. Taehan Yongsang Uihakhoe Chi. 2021;82(5):1066-1082.
18. FDA Premarket Notification: ROMA. 홈페이지. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103358.pdf
19. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res. 2003;63(13):3695-700.
20. Kim YM, Whang DH, Park J, Kim SH, Lee SW, Park HA, Ha M, Choi KH. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. Clin Chem Lab Med. 2011;49(3):527-34.
21. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and

- CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40-46. doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.031
22. Olsen M, Lof P, Stiekema A, van den Broek D, Wilthagen EA, Bossuyt PM, Lok CAR. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(10):1788-1799.
23. Penny SM. Ovarian Cancer: An Overview. *Radiol Technol*. 2020 Jul;91(6):561-575.
24. Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, Belloli S, Ravaggi A, Romani C, Bignotti E, Tassi RA, Tognon G, Galli C, Caimi L, Pecorelli S. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta*. 2011;412(15-16):1447-53.
25. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, Cibula D, Concin N, Fischerova D, Froyman W, Gallardo G, Lemley B, Loft A, Mereu L, Morice P, Querleu D, Testa AC, Vergote I, Vandecaveye V, Scambia G, Fotopoulou C. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jul;58(1):148-168.
26. Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35(6):6127-38.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사]의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 3회 개최되었다.

1.1 2022년 제6차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 6월 10일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성안 심의

1.2 2022년 제12차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 12월 7일
- 회의내용: 평가기간 연장 심의

1.3 2023년 제5차 의료기술재평가위원회

1.3.1 의료기술재평가위원회분과

- 회의일시: 2023년 4월 28일~5월 3일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.3.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 5월 12일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

인간 부고환 단백질 4 [정밀면역검사] 소위원회는 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정되었으며, 진단검사의학과 2인, 산부인과 2인, 근거기반의학 1인의 총 5인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 8월 17일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 10월 12일
- 회의내용: 선택문헌 보고 및 자료분석 계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 3월 7일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2023년 4월 11일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946 to 현재까지

(최종 검색일: 2022. 09. 07.)

구분	검색전략	연번	검색어	검색결과(건)
Patient	-	1	Ovarian Neoplasms/ or Carcinoma, Ovarian Epithelial/	88,730
	-	2	(ovar* and (tumo?r or carcinoma* or neoplasm*)).mp.	139,272
	-	3	OR/1- 2	139,272
Index test	-	4	human epididymis protein 4.mp.	495
	-	5	HE4.mp.	1004
	-	6	WAP four disulfide core domain protein 2.mp.	546
	-	7	WAP Four-Disulfide Core Domain Protein 2/	542
	-	8	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.mp.	146
	-	9	ROMA.mp.	2909
	-	10	OR/4- 9	3817
	P&I	1	3 AND 10	706
MEDLINE				706

3.1.2 Ovid-Embase (1974 to 2022 August 3)

(최종 검색일: 2022. 09. 07.)

구분	검색전략	연번	검색어	검색결과(건)
Patient	-	1	ovary cancer/ or ovary tumor/ or ovary carcinoma/ or Ovarian Neoplasms/	153,465
	-	2	(ovar* and (tumo?r or carcinoma* or neoplasm*)).mp.	178,120
	-	3	OR/1- 2	210,939
Index test	-	4	human epididymis protein 4.mp.	1,078
	-	5	HE4.mp.	1,729
	-	6	WAP four disulfide core domain protein 2.mp.	408
	-	7	human epididymis protein 4/ or WAP four-disulfide core domain protein 2/	1,190
	-	8	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.mp.	285
	-	9	ROMA.mp.	3,309
	-	10	OR/4- 9	5,016
	P&I	11	3 AND 10	1,486
MEDLINE				1,486

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2022. 08. 09.)

구분	검색전략	연번	검색어	검색결과(건)
Index test	-	1	human epididymis protein 4	38
	-	2	HE4	62
	-	3	WAP four disulfide core domain protein 2	7
	-	4	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	26
CENTRAL				133

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2022. 08. 09.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	human epididymis protein 4	11	검색필드의 전체를 이용
	2	HE4	0	
	3	WAP four disulfide core domain protein 2	0	
	4	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	8	
	5	OR/1-4	16	
	소계		16	
한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	인간 부고환 단백질	2	국내발표논문
	2	human epididymis protein 4	12	
	3	WAP four disulfide core domain protein 2	0	
	4	WFDC2	0	
	5	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	9	
	6	OR/1-5		
	소계		17	
한국학술정보 (KISS)	1	인간 부고환 단백질	0	전체 통합 검색 이용
	2	human epididymis protein 4	15	
	3	WAP four disulfide core domain protein 2	0	
	4	WFDC2	0	
	5	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	13	
	6	OR/1-5	25	
	소계		25	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	인간 부고환 단백질	0	국내학술논문
	2	human epididymis protein 4	29	
	3	WAP four disulfide core domain protein 2	0	
	4	WFDC2	4	
	5	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	14	
	6	OR/1-5	38	
	소계		38	
한국과학기술정보연구원 (SienceON)	1	인간 부고환 단백질	0	국내논문
	2	human epididymis protein 4	16	
	3	WAP four disulfide core domain protein 2	0	
	4	WFDC2	0	
	5	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	9	
	소계		25	

4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비돌림위험 평가

- QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비돌림위험	
환자 선택 방법을 기술하시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
환자군 선택에서 비돌림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
영역 2: 중재검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.	
비돌림위험	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	☐ 예 ☐ 아니오 ☐ 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비돌림이 초래될 수 있는가?	위험: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실
적용성에 대한 우려	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: ☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실

영역 3: 참고표준 검사**비뚤림위험**

참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:

- 1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? ☐ 예
☐ 아니오
☐ 불확실

- 2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? ☐ 예
☐ 아니오
☐ 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험: ☐ 낮음
☐ 높음
☐ 불확실

적용성에 대한 우려

참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가? 우려: ☐ 낮음
☐ 높음
☐ 불확실

영역 4: 연구진행과 시점**비뚤림위험**

중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오:
 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:

- 1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? ☐ 예
☐ 아니오
☐ 불확실

- 2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? ☐ 예
☐ 아니오
☐ 불확실

- 3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? ☐ 예
☐ 아니오
☐ 불확실

- 4 모든 환자가 분석에 포함되었는가? ☐ 예
☐ 아니오
☐ 불확실

연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가? 위험: ☐ 낮음
☐ 높음
☐ 불확실

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)																																																		
1저자(출판연도)																																																		
연구특성	- 연구수행국가* - 연구설계 - 연구목적																																																	
	- 연구대상자 - 대상자 정의, 선정/제외기준, 대상자 수(전체/악성/양성 종양 대상자 수), 경계성 종양 및 폐경 정의 - 검사법 - 검사 목적 - 검사명, 검사방법, 검사장비(HE4 검사에 해당), 임계값(임계값 유형, 전체/폐경 전/폐경 환자 임계값) - 참고표준검사																																																	
연구결과-안전성	검사 관련 이상반응																																																	
연구결과-효과성	진단정확성																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">중재 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3">비교 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>												표준검사		총			표준검사		총	D+	D-	D+	D-	중재 검사	T+				비교 검사	T+				T-				T-				총				총			
			표준검사		총			표준검사		총																																								
D+			D-	D+				D-																																										
중재 검사	T+				비교 검사	T+																																												
	T-					T-																																												
	총					총																																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sn*(%)</th> <th>Sp*(%)</th> <th>ppv(%)</th> <th>npv(%)</th> <th>FP(%)</th> <th>FN(%)</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Accur acy* (%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>											Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	FP(%)	FN(%)	LR+	LR-	Accur acy* (%)	AUC (95% CI)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-								
	Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	FP(%)	FN(%)	LR+	LR-	Accur acy* (%)	AUC (95% CI)																																								
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																								
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																																								
*가능한 결과값을 추출함 - 치료 경과 및 재발 확인 - 결과 기술																																																		
결론																																																		
비고	참고사항 등																																																	

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Kobayashi	Tissue factor pathway inhibitor 2: A potential diagnostic marker for discriminating benign from malignant ovarian tumors.	Journal of Obstetrics & Gynaecology Research. 2022;48(9):2442-51.
2	Lof	Can serum human epididymis protein 4 (HE4) support the decision to refer a patient with an ovarian mass to an oncology hospital?	Gynecologic Oncology. 2022;166(2):284-91.
3	El-Attar	Role of he4 and roma score in diagnosis of ovarian cancer in egyptian women.	Middle East Journal of Cancer. 2021; 12(1): 28-39.
4	McKendry	The value of human epididymis 4, D-dimer, and fibrinogen compared with CA125 alone in triaging women presenting with pelvic masses: a retrospective cohort study.	Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. 2021;100(7):1239-47.
5	Zhao	Modified HE4, CA125, and ROMA cut-off values and predicted probability of ovarian tumor in Chinese patients.	Gland Surgery. 2021;10(11):3097-105.
6	Aslan	Comparison of HE 4, CA125, ROMA score and ultrasound score in the differential diagnosis of ovarian masses.	Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2020;49(5):101713
7	Chen	Ultrasound Features Improve Diagnostic Performance of Ovarian Cancer Predictors in Distinguishing Benign and Malignant Ovarian Tumors.	Current Medical Science. 2020;40(1): 184-91.
8	Choi	Comparison of CA125 alone and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in patients with adnexal mass: A multicenter study.	Current Problems in Cancer. 2020;44(2):100508
9	Sun J	The value of 18F-FDG PET/CT imaging combined with detection of CA125 and HE4 in the diagnosis of recurrence and metastasis of ovarian cancer.	European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2020;24(13): 7276-83.
10	Ahmed	Diagnostic accuracy of CA125 and HE4 in ovarian carcinoma patients and the effect of confounders on their serum levels.	Current Problems in Cancer. 2019;43(5): 450-60.
11	Dewan	Diagnostic Performance of Serum Human Epididymis Protein 4 (HE4) for Prediction of Malignancy in Ovarian Masses.	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp. 2019;20(4): 1103-8.
12	Kim	Diagnostic performance of CA125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer.	Journal of Clinical Laboratory Analysis. 2019;33(1): e22624.

연번	1저자	제목	서지정보
13	Spacir	Proofs for implementation of higher HE4 and ROMA index cut-off values in ovarian cancer preoperative stratification.	Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2019;39(2): 195-201.
14	Wang	Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence.	Clinical Laboratory. 2019;65(4):1
15	Zhang	Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis.	Current Problems in Cancer. 2019;43(2): 135-44.
16	Abdalla	Does the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Provide Better Diagnostic Performance Than HE4 and CA125 in the Presurgical Differentiation of Adnexal Tumors in Polish Women?	Disease Markers. 2018;2018:5289804
17	Akhtar	Serum HE4 detects ovarian cancer recurrence earlier than CA125: Indian study.	Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2018;12(5):XC01-XC3.
18	Chen	Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors.	Cancer management and research. 2018;10: 1313-8.
19	Chen	The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer.	Journal of BUOn. 2018;23(2):428-32.
20	Lycke	A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index.	Gynecologic Oncology. 2018;151(1):159-65.
21	Melo	Discriminative value of CA-125, HE4, Risk of Malignancy Index II (RMI-II) and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in the differential diagnosis of pelvic masses: conclusions from a referral Centre in Portugal.	Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2018;38(8):1140-5.
22	Teh	Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy.	Hormone Molecular Biology & Clinical Investigation. 2018;35(1):31
23	Yanaranop	Significance of Serum Human Epididymis Protein 4 and Cancer Antigen 125 in Distinguishing Type I and Type II Epithelial Ovarian Cancers.	International Journal of Gynecological Cancer. 2018;28(6):1058-65.
24	Goff	Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass.	Gynecologic Oncology. 2017;147(2):291-5.
25	Nikolova	Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women.	Journal of Obstetrics & Gynaecology Research. 2017;43(12):1870-9.

연번	1저자	제목	서지정보
26	Yanaranop	Is the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Better Than Other Tests for Predicting Ovarian Malignancy in Women with Pelvic Masses?	Gynecologic & Obstetric Investigation. 2017;82(1):47-53.
27	Fawzy	Tissue CA125 and HE4 Gene Expression Levels Offer Superior Accuracy in Discriminating Benign from Malignant Pelvic Masses.	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp. 2016;17(1): 323-33.
28	Li	Value of serum human epididymis secretory protein 4 as a marker for differential diagnosis of malignant and benign gynecological diseases of patients in southern China.	Clinica Chimica Acta. 2016;459: 170-6.
29	Xu	Modification of cut-off values for HE4, CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection: Results from 1021 cases in South China.	Clinical Biochemistry. 2016;49:32-40.
30	Yanaranop	Diagnostic Accuracy and Optimal Cutoff Value of Serum HE4 to Predict Ovarian Cancer in Thai Women with Pelvic Masses.	Journal of the Medical Association of Thailand. 2016;99(12):1263-71.
31	Chen	Development of a multimarker assay for differential diagnosis of benign and malignant pelvic masses.	Clinica Chimica Acta. 2015;440: 57-63.
32	Farzaneh	Preoperative evaluation of risk of ovarian malignancy algorithm index in prediction of malignancy of adnexal masses.	Iranian Red Crescent Medical Journal. 2014;16(6):e17185.
33	Ortiz-Munoz	HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer.	Tumour Biology. 2014;35(7):7249-58.
34	Winarto	Modification of cutoff values for HE4, CA125, the Risk of Malignancy Index, and the Risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia.	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp. 2014;15(5): 1949-53.
35	Chan	The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass.	Gynecologic Oncology. 2013;128(2): 239-44.
36	Hamed	Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response.	Diagnostic Pathology. 2013;8:11
37	Kondalsamy-Chennakesavan	Differentiating stage 1 epithelial ovarian cancer from benign ovarian tumours using a combination of tumour markers HE4, CA125, and CEA and patient's age.	Gynecologic Oncology. 2013;129(3): 467-71.
38	Moszynski	Usefulness of the HE4 biomarker as a second-line test in the assessment of suspicious ovarian tumors.	Archives of Gynecology & Obstetrics. 2013;288(6): 1377-83.
39	Novotny	HE4 and ROMA index in Czech postmenopausal women.	Anticancer Research. 2012;32(9): 4137-40.

연번	1저자	제목	서지정보
40	Plotti	Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer?	Tumour Biology. 2012;33(6): 2117-23.
41	Bandiera	Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management.	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2011;20(12): 2496-506.
42	Holcomb	Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women.	American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2011;205(4): 358.e1-6.
43	Molina	HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases.	Tumour Biology. 2011;32(6): 1087-95.
44	Montag-nana	The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful?	Clinical Chemistry & Laboratory Medicine. 2011;49(3): 521-5.
45	Abdel-Azeez	HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses.	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp. 2010;11(1): 111-6.
46	Anastasi	HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer.	Tumour Biology. 2010;31(2): 113-9.

발행일 2023. 9. 30.

발행인 이 재 태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93112-37-3