



의료기술재평가보고서 2019

Polyamine의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

Polyamine의 안전성 및 유효성 평가

Polyamine의 안전성 및 유효성 평가

2019. 12.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-8)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연구진

담당연구원

이현정 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 부연구위원

부담당연구원

김지민 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 주임연구원

차 례

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 평가대상 의료기술	1
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	5
1.3. 국내외 급여 현황	13
2. 평가목적	15
II. 평가 방법	17
1. 체계적 문헌고찰	17
1.1. 개요	17
1.2. PICO-TS	17
1.3. 문헌검색	19
1.4. 문헌선정	20
1.5. 비뚤림 위험 평가	21
1.6. 자료추출	22
1.7. 자료합성	23
1.8. 위원회 운영	23
III. 평가결과	25
1. 문헌선정 결과	25
1.1. 문헌선정 개요	25
1.2. 선정 문헌 특성	26
1.3. 비뚤림 위험 평가 결과	30
2. 분석 결과	33
2.1. 안전성	33
2.2. 유효성	33
IV. 요약 및 결론	59
1. 평가결과 요약	59
2. 결론	61
V. 참고문헌	63
VI. 부록	67
1. 소위원회	67
2. 문헌검색 전략	68
3. 최종 선택문헌	71
4. 배제문헌 목록	73

표 차례

표 1. ‘Polyamine’ 행위설명	2
표 2. 요중 polyamine 검사에 대한 국내 진단정확성 연구	4
표 3. 중앙 표지자검사의 국내급여 현황	13
표 4. PICO-TS 세부 내용	18
표 5. 국내 데이터베이스	19
표 6. 국외 데이터베이스	20
표 7. 문헌 선택 및 배제 기준	21
표 8. QUADAS-2의 영역별 비틀림 위험 및 적용성 우려	22
표 9. 최종 선택 문헌의 특성	28
표 10. 식도암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	34
표 11. 위암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	36
표 12. 간암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	38
표 13. 간암에서 요중 polyamine과 AFP의 상관성	38
표 14. 췌장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	39
표 15. 췌장암에서 요중 polyamine과 CA-19-9 및 CA-125의 상관성	40
표 16. 결장암 및 결장직장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	42
표 17. 결장직장암에서 요중 polyamine과 CEA 및 CA-19-9의 상관성	43
표 18. 폐암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	45
표 19. 유방암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	47
표 20. 자궁경부암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	49
표 21. 자궁경부암에서 요중 polyamine과 SCCA의 상관성	50
표 22. 난소암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	51
표 23. 전립선암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	52
표 24. 전립선암에서 요중 polyamine과 PSA의 상관성	52
표 25. 백혈병에 대한 요중 polyamine의 진단정확성	53
표 26. 여러 암종에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)	54
표 27. 식도암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)	54
표 28. 위암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)	55
표 29. 간암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)	55
표 30. 췌장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)	56
표 31. 결장암 및 결장직장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)	56
표 32. 폐암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)	57
표 33. 난소암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)	57

그림 차례

그림 1. 문헌선정 흐름도	26
그림 2. 영역별 비둘림 위험 평가결과	31
그림 3. 최종 선택문헌별 비둘림 위험 평가결과	32

요약문

□ 평가배경

‘Polyamine(보험분류번호 노289)’은 2001. 5. 1.에 등재된 비급여 의료기술로 소화기 암, 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암 등 고형암 및 백혈병, 악성 림프종과 같은 혈액암 환자의 소변에서 폭넓게 검출되는 종양 표지자인 polyamine을 검출하는 의료기술이다. 건강보험심사평가원에서는 신의료기술평가 이전에 등재된 비급여 항목의 예비급여 도입 검토를 위하여 관련 학(협)회의 의견 수렴 절차를 진행하였다. 그 결과 ‘안전성 및 유효성 검증 필요’ 등으로 회신된 19개 항목에 대한 안전성 및 유효성 평가를 본원으로 의뢰하였고, 이에 포함된 ‘Polyamine’을 평가하게 되었다.

□ 위원회 운영

총 6인으로 구성된 소위원회는 2019. 8. 31.까지 약 5개월간 총 4회의 회의를 통해 동 기술을 평가하여 검토결과를 제출하였으며, 2019년 의료기술재평가위원회(2019. 12. 13.)에서 ‘Polyamine’의 안전성 및 유효성에 대한 평가결과를 심의하였다.

□ 평가 목적 및 방법

I. 평가목적

‘Polyamine’은 식도암, 위암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 폐암, 유방암, 자궁암/자궁경부암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 악성 림프종 환자를 대상으로 소변 검체를 이용하여 polyamine을 검출하는 검사로 동 기술의 안전성과 유효성을 평가하였다.

II. 평가방법

동 검사의 안전성 및 유효성에 대하여 체계적 문헌고찰을 통해 평가하였다. 문헌검색은 코리아메드를 포함한 5개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library의 3개 국외 데이터베이스를 이용하였다. 검색전략에 따라 neoplasm, cancer, urinary polyamine 등의 검색어를 이용하여 총 1,098편의 문헌을 검색하였다. 이 중 중복 검색된 문헌 230편을 포함한 총 1,074편의 문헌을 제외하여

최종 24편(국내 6편, 국외 18편)을 평가에 포함하였다.

문헌검색부터 선택기준 적용 및 문헌의 질 평가는 소위원회와 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 문헌의 질 평가는 QUADAS-2를 이용하였다.

□ 평가 결과

동 기술의 안전성과 유효성은 총 24편의 문헌으로 평가하였고, 모두 진단정확성 연구였다.

I. 안전성

체계적 문헌고찰 결과 요증 polyamine 검사의 안전성에 대해 보고한 문헌이 없었고 환자의 소변을 채취하여 검사하는 체외진단검사이므로, 검사수행에 따른 안전성에 문제가 없는 것으로 평가하였다.

II. 유효성

진단정확성에 대해 보고한 문헌은 24편으로, 문헌에서 보고한 민감도와 특이도는 암종에 따라, 요증 polyamine 검사 항목에 따라 매우 넓은 범위의 값으로 보고되었다.

양성질환자 대비 암 환자 감별진단 시 개별 암종 안에서 민감도, 특이도 등 진단정확성 지표는 문헌마다 보고한 값에 차이가 컸다. 민감도의 경우 식도암 12.5-87.5%, 위암 12.5-87.5%, 간암 21.4-100.0%, 췌장암 45.0-93.4%, 결장직장암 23.1-92.1%, 폐암 25.0-100.0%, 유방암 0-33.6%, 자궁경부암 37.0-51.0%, 난소암 10.5-100%, 전립선암 72.2-73.3%, 백혈병 25-100%으로 보고되었다. 특이도는 식도암 13.1-93.2%, 위암 13.1-93.2%, 간암 85.2-93.2%, 췌장암 13.1-88.5%, 결장직장암 13.1-93.2%, 폐암 32.0-88.5%, 난소암 0-100%, 전립선암 76.9-93.3%으로 보고되었다.

정상군 대비 암 환자의 감별진단 시 민감도는 식도암 37.5%, 위암 41.1-72.7%, 간암 76.5%, 췌장암 100%, 결장암 및 결장직장암 60.0-91.3%, 폐암 100%, 난소암 64.9-100%였다. 특이도는 식도암 100%, 위암 73.3-100%, 간암 100%, 췌장암 100%, 결장암 및 결장직장암 73.3-100%, 폐암 73.3%, 난소암 4.8-61.9%였다.

비교검사와의 상관성에 대해 보고한 문헌은 10편이며, 보고된 비교검사는 위암에서 CA-19-9, 간암에서 AFP, 췌장암에서 CA-19-9 및 CA-125, 결장직장암에서 CEA 및 CA-19-9, 자궁경부암에서 SCCA, 전립선암에서 PSA이었다. 10편의 문헌에서는 요증 polyamine과 비교검사 간의 상관관계에 대해 매우 낮은 수준이거나 유의한 상관관계가

없다고 보고하였다. 검사로 인한 치료방법의 변화 등 요증 polyamine의 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

□ 결론

Polyamine 소위원회는 현재 문헌적 근거를 바탕으로 다음과 같이 평가 결과를 제언하였다.

체계적 문헌고찰 결과 ‘Polyamine’의 안전성에 대해 보고한 문헌은 없었고 소위원회는 검사 수행과 관련하여 안전성에 문제가 없다고 판단하였다.

동 기술의 유효성에 대해서는 24편의 진단정확성 연구를 통해 진단정확성, 비교검사와의 상관성, 의료결과에의 영향 별로 평가하였다. 진단정확성의 경우 암종 및 보고자에 따라 진단정확성에 있어서 차이가 컸고, 비교검사와의 상관성의 경우 상관성이 낮거나 유의하지 않았으며, 검사로 인한 치료방법의 변화 등 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다. 또한 국내외 임상진료지침에서 동 기술에 대한 가이드라인을 확인할 수 없었다. 소위원회는 이를 바탕으로 ‘Polyamine’의 유효성이 매우 낮다고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 ‘Polyamine’에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2019. 12. 13.).

의료기술재평가위원회는 식도암, 위암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 폐암, 유방암, 자궁암/자궁경부암, 난소암, 전립선암과 같은 고형암 및 백혈병, 악성 림프종과 같은 혈액암 환자의 암 진단, 경과 및 예후 평가 시 ‘Polyamine’을 권고하지 않는다(권고등급 II).

I

서론

1. 평가배경

1.1. 평가대상 의료기술

건강보험심사평가원(이하 심평원)에서는 신의료기술평가 이전에 등재된 비급여 항목의 예비급여 도입 검토를 위하여 관련 학(협)회의 의견 수렴 절차를 진행하였다. 이에 ‘안전성 및 유효성 검증 필요’ 등으로 회신된 19개 항목의 안전성 및 유효성 평가를 본원으로 의뢰하였고¹⁾, 해당 항목에 포함된 ‘Polyamine(노289)’을 선정하여 평가하게 되었다.

해당 의료기술은 대한진단검사의학회에서 제안한 의료기술로 동 학회의 의견에 따르면 현재 임상적 수요가 거의 없는 것으로 추정되며, 임상적 유용성에 관한 문헌이 흔치 않아, 안전성 및 유효성 평가가 필요하다는 의견이었다. 또한 동 학회에서는 국내 시행 건수가 매우 미미할 것으로 추정되어 비급여 목록에서 삭제가능하다는 의견을 제시하였다. 한편 대한의사협회 및 대한병원협회는 동 기술에 대하여 임상진료에 유용하며 검사실 자체개발 검사(laboratory developed test) 방식을 통해 비급여 유지가 필요하다는 의견을 제시하였다.

가. Polyamine 개요

1) 행위정의

‘Polyamine’은 2001. 5. 1.에 등재된 비급여 의료기술(건강보험심사평가원, 2019)로서, 심평원의 영양기관업무포털의 행위설명에 따르면 소화기암, 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암 등 고형암과 백혈병, 악성 림프종과 같은 혈액암 환자의 소변에서 폭넓게 검출되는 종양 표지자인 polyamine을 검출하는 의료기술이다.

1) 관련근거: 비급여 항목에 대한 안전성·유효성 등 평가의뢰(건강보험심사평가원 예비급여부-141, 2018. 02. 19.)

표 1. 'Polyamine' 행위설명

행위명(보험분류번호)	Polyamine(노289)
수기코드	CZ289
급여여부	비급여
적용일자(등재일자)	2001. 5. 1.
관련근거	보건복지부고시 제2001-18호(2001년 5월 3일)
행위설명	<ul style="list-style-type: none"> • 식도암 등 상대적으로 소화기암에서의 양성률은 높지만 각종 질환에서의 양성률도 높음. 결장, 직장암, 식도, 위암, 자궁암, 난소암 등의 표지자임 • Polyamine이란 2개 이상의 amino기를 가진 비단백성 질소 화합물의 총칭으로 ornithine에서 유래하는 putrescine, spermidine, spermine과 lysine에서 유래하는 cadaverine이 알려져 있음. 이들 polyamine은 전립선, 골수, 흉선, 췌장 등 핵산 또는 단백질 합성이 왕성한 조직에 많이 있음. 세포 증식과의 사이에 밀접한 관계가 있는 외에 금속 cation과도 같은 작용이 있음 • 요증 polyamine 증가는 악성 질환에서 현저하다는 보고가 있음 이후 백혈병이나 악성 림프종 등에서 병상의 지속적인 악화에 따라 요증 polyamine 배설이 증가하고 개선됨에 따라 감소하는 등 병상 경과를 관찰하는데 좋은 marker가 된다는 것이 보고되고 있음 • 요증 polyamine은 장기 특이성이 좋지 않아서 백혈병, 악성 림프종과 같은 전신성 종양 이외에 소화기암(위장, 대장, 간, 췌장), 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암 등 국한성 암에서도 진행성인 경우는 고농도로 증가하므로 종양의 진행 정도 또는 치료효과를 알기 위한 보조 진단으로서 유용한 검사임

출처: 건강보험심사평가원, 요양기관업무포털

2) Polyamine의 임상적 의미 및 검사법

Polyamine은 생물계에 널리 존재하는 생체아민으로 2개 또는 그 이상의 아미노기를 갖는 유기화합물이다. 인체 내에서는 DNA의 구조적 안정화, 유전자 발현, 단백질 합성, 세포 성장, 발육과 같은 생리적 기전에 필수적인 요소로 세포 내 어디서나 발견되는데 특히 단백질, 핵산 합성이 활발한 조직에 많이 존재한다. Polyamine은 세포성장에 필수적인 물질이어서 성장, 임신, 노화, 질병상태 등에 따라 인체 내 수치가 변화한다(Park 등, 2013; Hayase 등, 1985).

Russel 등(1971)이 다양한 암 환자의 소변에서 polyamine이 증가한다고 처음 보고한 이후 polyamine의 임상적 유용성에 대한 연구가 진행되었다. 여러 연구에 따르면 소변에서 배출되는 polyamine의 양이 정상인이나 양성질환자에 비해 암 환자의 소변에서 상승되고 암 진행이나 재발과도 연관이 있는 것으로 보고되었다(Park 등, 2013). 그러나

특정 종양과 관련된 종양 표지자로 사용하기는 어려우며(Kim SW 등, 1991), 패혈증, 심근경색증, 낭성 섬유증, 건선, 조직구증 등(Kim 등, 1990) 암 외의 양성질환자에서도 증가된 소견을 보여 특이도가 낮고, 암의 진행 정도나 크기에 따른 연관성, 치료 후 경과 판정에 대한 연구는 더 필요한 것으로 보고되어 있다(Yang 등, 1990; Park 등, 2013). 특히 양성질환자에서 요중 polyamine 수치가 증가하는 것은 양성 염증성 질환에서 세포의 사멸 및 재생을 반영하기 때문인 것으로 보여 이로 인해 요중 polyamine의 특이도가 낮은 것으로 보고되었다(Löser 등, 1989).

요중 polyamine의 검체로는 24시간뇨, 아침신선뇨, 임의뇨 등이 가능한데, 환자의 소변을 채취하여 정량적 검사를 실시하는 경우 24시간뇨로 시행하며 적절한 보존제를 이용하여 채취한 24시간뇨는 더 정확하게 요중 polyamine의 양을 측정할 수 있다(대한진단검사의학회, 2009). 요중 polyamine의 측정방법으로는 얇은 막 크로마토그래피(thin-layer chromatography), 기체 크로마토그래피(gas chromatography), 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography), 양이온 교환 크로마토그래피(cation-exchange chromatography), 방사선 면역측정법(radioimmuno-assay), 효소법(enzymatic assay), 아미노산 분해법(amino acid analysis) 등이 있다(Kim 등, 1990). 요중 polyamine은 측정 시점에 따라 2-3배 정도까지 차이가 있는 경우가 있어 요중 creatinine으로 보정하여 수치를 제시한다(Kim SW 등, 1991; Lee 등 1998).

나. 국내 적용 현황 및 사례

심평원의 보건 의료 빅데이터 개방 시스템을 통해 조회한 결과에 따르면 2010-2018년에 심사를 받은 'Polyamine(수카코드 CZ289)' 건수는 2013년 1건(입원), 2015년 1건(외래)이었다. 'Polyamine'은 비급여행위이기 때문에 청구자료를 바탕으로 사용현황을 확인하기에는 제한이 있었으며, 국내 문헌에서도 'Polyamine' 사용현황에 대한 자료를 확인할 수 없었다. 다만 국내에서 수행한 진단정확성 연구는 아래와 같이 보고되었다.

표 2. 요중 polyamine 검사에 대한 국내 진단정확성 연구

제1저자 (출판연도)	연구유형	연구대상, 대상자수(명)	연구내용
Mo (2000)	진단적 코호트연구	자궁경부암 환자, 478	혈청 편평상피암항원 단독 측정 및 요중 polyamine 병용 측정을 통한 자궁경부암 조기 진단 및 암의 파급 정도, 예후, 치료 시 효과 판정 등에 대한 연구
Shin (1997)	진단적 환자-대조군 연구	자궁암 환자, 6 정상인, 6	체액 중에서 요중 polyamine의 분석법을 확립하기 위해 벤졸 클로라이드를 유도체화제로 사용하여 역상 고성능 액체 크로마토그래피법을 평가한 연구
Suh (1995)	진단적 환자-대조군 연구	암 환자, 48 정상인, 32	질소인 검출기를 사용한 기체 크로마토그래피법으로 측정된 연구
Kim SW (1991)	진단적 환자-대조군 연구	암 환자, 100 정상인, 103	소화기 암 환자를 대상으로 요중 polyamine을 측정하여 암 진단에 보조적으로 사용될 수 있는지를 평가한 연구
Song (1991)	진단적 환자-대조군 연구	암 환자, 43 정상인, 24	효소법의 polyamine test-enzyme kit를 이용하여 여러 암 환자에서 요중 polyamine 농도를 측정하여 종양 표지자로서의 의의를 평가한 연구
Kim (1990)	진단적 환자-대조군 연구	급성 백혈병, 19 정상인, 3	치료 전 급성 백혈병 환자 10명, 완전 관해 판정을 받은 환자 9명을 대상으로 급성 백혈병에서 요중 polyamine의 종양 표지자로서의 의의를 평가한 연구
Yang (1990)	진단적 환자-대조군 연구	암 환자, 118 양성질환자, 25 정상인, 30	암 환자 및 양성질환자를 대상으로 요중 polyamine의 농도를 측정하여 진단적 유용성을 평가한 연구

다. 관련 가이드라인

국내의 암종별 임상진료지침으로서 위암(대한의학회, 2012; Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association, 2019), 대장암(대한의학회, 2012), 간세포암(대한간암학회, 2018), 폐암(Jang 등, 2015; 대한폐암학회, 2010), 부인암(대한부인종양-콜포스코피학회 등, 2010), 전립선암(대한비뇨기과학회 등, 2018) 및 유방암(Lee 등, 2015)의 진료 지침에서는 요중 polyamine에 대한 내용을 확인할 수 없었다.

국외의 암종별 임상진료지침인 National Comprehensive Cancer Network의 식도암, 위암, 간암, 췌장암, 결장암 및 직장암, 폐암, 유방암, 자궁암 및 자궁경부암, 난소암, 전립선암, 백혈병 및 악성 림프종의 진료지침에서 요중 polyamine에 대한 내용을 확인할 수 없었다. 또한 European Society for Medical Oncology의 암종별 지침에서도 요중 polyamine에 대한 내용을 확인할 수 없었다.

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

2018년 국가암등록통계 자료에 따르면 2016년 암 발생자수는 22.9만 명으로 전년도에 비해 1.2만 명이 증가하였다. 2016년 기준 남녀 전체에서 가장 많이 발생한 암은 위암이었고, 그 외 대장암, 갑상선암, 폐암, 유방암, 간암, 전립선암 순이었다. 인구 10만 명 당 연령 표준화 발생률은 2011년 이후 매년 감소 경향을 보이다 2016년에는 286.8 명으로 전년도 대비 8.6명 증가하였다. 현재 치료 중이거나 완치된 경우를 포함한 암 유병자는 약 174만 명으로 우리나라 국민 전체의 3.4%를 차지했다. 암종별로는 갑상선암의 유병자가 가장 많았고, 이어서 위암, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암의 순서로 유병자가 많았다(보건복지부, 2018).

암의 조기 발견, 양성질환과의 감별, 치료에 대한 반응 유무, 추적관찰 기간 동안 재발 유무를 확인하기 위한 방법의 하나로 종양 표지자(tumor markers) 검사를 사용한다. 종양 표지자는 종양 또는 종양이 있는 숙주에 의해서 생성되는 물질로 세포, 조직, 체액에서 확인 가능하다. 정성적 또는 정량적으로 측정이 가능하며, 측정 방법은 화학적, 면역적, 분자유전학적 방법 등 다양하다(대한진단검사의학회, 2009). 종양 표지자의 종류에는 효소, 호르몬, 태아 종양 표지자(oncofetal marker), 탄수화물 표지자(carbohydrate marker), 유전 표지자(genetic marker) 등 여러 가지가 있다(Woo 등, 2008). 이상적인 종양 표지자는 특정 암종에 높은 특이도 및 높은 민감도를 나타내며 증상에 의한 암 진단보다 치료 결과를 바꿀 정도로 종양 표지자 상승이 의미 있게 먼저 나타나야 한다(O, 2018). 그러나 현실적으로는 민감도 및 특이도가 종양에 따라 또는 종양이 발생하는 원발 장기에 따른 차이가 있어 낮은 양성률을 보이는 등 특정종양에 대한 특이성을 가지는 종양 표지자는 거의 없는 실정이다. 전립선암에 대한 전립선 특이 항원(prostate specific antigen, PSA), 간암에 대한 alpha fetoprotein (AFP), 난소암에 대한 cancer antigen 125 (CA-125)를 제외한 모든 종양 표지자에서 진단적 유용성보다는 추적검사로써의 유용성이 강조되고 있다(Woo 등, 2008; Kim 등, 2003)

아래에는 <표 1>의 행위설명에 나온 암종별 2018년에 발표된 중앙암등록본부의 국가암정보센터 자료에 따른 2016년 발생자수, 국가통계포털의 2016년 기준 5년 유병자수²⁾ 및 암종별 관련 종양 표지자를 제시하였다.

2) 2012.1.1.~2016.12.31.에 암을 진단 받은 자 중 2017.1.1. 기준 생존자 수

가. 식도암

식도암은 사망률이 매우 높아 예후가 불량한 소화기 암으로 알려졌으나, 진단 및 치료 기술이 발전하면서 치료 성적이 향상되었다. 식도암의 조기 발견을 위한 검진 및 추적 검사가 중요한 질환이다. 그러나 식도암이 상당히 진행되어 식도 내강이 절반 이상 막혀야 증상이 발현되는 질환의 특성과 식도암에 대한 낮은 인식으로 인해 조기발견의 기회가 상대적으로 낮은 편이다(Yang 등, 2006). 식도암(C15)은 2016년 기준 남녀 전체 2,499명으로 전체 암 발생 229,180건 중 1.1%에 해당하였다. 인구 10만 명당 조발생률은 4.9명으로, 남자에게 더 많이 발생했으며, 연령대별로는 60대가 전체 연령 중 33.7%로 가장 많았고, 70대 29.8%, 50대 18.9%의 순이었다. 2016년 기준 5년 유병자 수는 5,860명으로 전체 암종 중 0.71%에 해당하였다.

식도암 조기검진을 위해서는 식도 내시경, 초음파 내시경이 최선의 방법으로 알려져 있으며, 이 외에 기관지 내시경, computerized tomography (CT), 전신 골스캔 등을 사용하며 전이가 의심되는 경우 조직검사를 시행하여 확인할 필요가 있다(박 등, 2012). 그러나 식도암 초기에는 대부분 증상이 없고 임상적 소견을 발견하기 어려워 조기 진단이 어렵다. 식도암의 진단을 위한 표준적인 종양 표지자는 없는 상황이다. carbohydrate antigen 19-9 (CA-19-9), CA-125 등의 종양 표지자가 사용되고 있는데 식도암에 대해 민감도와 특이도가 낮아 검진이나 재발 발견, 치료 반응 예측, 생존 가능성 예측에 대한 가치가 낮다(Mealy 등, 1996; Zhang 등, 2015; Enzinger 등, 2003)

나. 위암

2016년 기준 위암(C16)은 남녀 전체 30,504명의 환자가 발생하여 전체 암 발생자 중 13.3%로 1위를 차지하였다. 인구 10만 명당 조발생률은 59.7명으로 남자의 경우 1위, 여자의 경우 4위에 해당하였다. 연령대별로는 60대 27.9%로 가장 많았고, 70대 25.4%, 50대 22.9%의 순이었다. 2016년 기준 위암의 5년 유병자수는 116,870명으로 전체 암종 중 14.2%에 해당하였다.

위암 의심 시 위 내시경 및 조직검사 결과를 바탕으로 진단한다(박 등, 2012). 종양 표지자의 경우 위암은 다른 소화기 종양에 비해 종양 표지자의 민감도 및 특이도 면에서 낮은 진단능을 보여 진단이나 재발을 발견하기 위한 단독 종양 표지자 사용의 유용성이 떨어진다. 최근에는 carcinoembryonic antigen (CEA)과 CA-19-9 등을 가장 일반적으로 사용하고 있으며(Kim 등, 2003) 위장관암이나 난소암에서 증가하는 cancer

antigen 72-4 (CA-72-4)도 종양 표지자로 사용할 수 있다. 소화기 선암 항원인 CEA는 대장암 환자에서 추출하여 처음 보고되었고 위암 환자의 수술 전 검사의 경우 18.7-25%의 양성률을 보인다고 보고되었다. CA-19-9는 종양의 근치적 절제 후 재발을 모니터링하는 예측인자로 이용되고 있는데, 수술 전 양성률의 경우 15-52%로 보고되었다. 국내에서 위암 환자를 대상으로 실시한 연구에 따르면 CA-19-9의 양성률은 수술 전 18.4%, 수술 후 12.4%를 나타내었다(Kim 등, 2003). CA-19-9의 경우 알콜성 간염, 간경화, 담석증, 폐쇄성 황달, 간농양, 소화성 궤양, 췌장염, 게실염, 기관지염 등의 양성질환에서도 양성을 보이는 경우가 있어 검사 결과의 감별진단이 필요하다(Kim 등, 2003). CA-72-4는 단일클론항체인 CC49와 B72.3을 이용하여 종양관련 당단백질(tumor-associated glycoprotein)을 검출하는 종양 표지자로 양성질환에 대한 특이도가 높은 것으로 보고되고 있다(Jang 등, 1992)

다. 간암

2016년 간암(C22) 발생자수는 15,771명으로 전체 암 발생 중 6.9%로서 6위에 해당하였다. 인구 10만 명당 조발생률은 30.9명이며, 발생 건수는 남자가 11,774명으로 남성 암 중 5위, 여자는 3,997건으로 여성 암 중 6위에 해당하였다. 연령대별로는 60대 26.8%, 50대 26.4%, 70대 23.7%의 순이었다. 2016년 기준 간암의 5년 유병자수는 37,355명으로 전체 암종 중 4.5%에 해당하였다.

간암에서 사용하는 종양 표지자는 AFP, γ -글루타밀 전이효소의 종양성 동종효소, 데스- γ -카르복시 프로트롬빈, 조직 폴리펩티드 항원 등이 있다. 이중 AFP는 검사 방법이나 유용성 측면에서 우수하다고 알려져 있다. AFP는 진행된 간암에 대한 진단 시 사용하는 종양 표지자이나, 간암 이외에 전격성 간 괴사, 급성 및 만성 간염 혹은 간경변증 같은 양성 간질환 및 임신한 여성에서도 상승된 수치를 나타낼 수 있다고 알려져 있다(박 등, 2012). 간암의 유병률이 높은 지역에서는 간암 선별검사를 위해 AFP를 사용할 수 있고 AFP와 초음파를 병용할 경우 B형 또는 C형 간염 환자에서 간암에 대한 민감도가 75-100%로 증가한다는 보고가 있다(대한진단검사의학회, 2009). 그러나 AFP의 양성 기준치를 20ng/mL로 하였을 때 간세포암종 진단 시 민감도는 55-69%, 특이도는 83-92% 정도이며, 간세포 암종의 유병률을 5%로 가정할 경우 음성 예측도는 98%, 양성 예측도는 25%에 불과하다는 보고도 있다. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)는 간세포 암종 종양 세포에서 프로트롬빈 전구 물질이 카르복실화되는 과정에 문제가 발생하여 혈중에서 발견되는 단백질이다. PIVKA-II

가 검출되거나 혈중 농도가 높은 경우 간암의 혈관 침범 정도가 심하고 종양의 행태가 나빠서 간암의 예후를 예측 시 유용한 종양 표지자로 알려져 있다. PIVKA-II의 간세포 암종 진단 예민도는 48-62%, 특이도는 81-98%로 보고되었다(Jeong 등, 2006).

국내 간세포 암종 진료 가이드라인(대한간암학회, 2018)에 따르면 간 절제 수술 후 추적관찰 시 혈청 종양 표지자로 AFP, PIVKA-II를 제시하고 있으나 혈청 종양 표지자로만 치료 반응을 평가하여서는 안 된다고 하였다.

라. 췌장암

2016년 기준 췌장암(C25)은 전체 암 발생의 2.9%로 9위에 해당하였다. 인구 10만 명당 조발생률은 13.0명이며, 남자는 3,384명으로 남성 암 중 10위, 여자의 경우 3,271명으로 여성 암 중 8위에 해당하였다. 연령대별로 보면 70대가 32.1%로 가장 많았고, 60대 25.1%, 80대 이상이 19.5%로 나타났다. 2016년 기준 췌장암의 5년 유병자수는 7,910명으로 전체 암종 중 1.0%에 해당하였다.

췌장암은 병이 진행된 후 임상 증상이 나타나 조기 진단이 어려운 암종으로 알려져 있다. 췌장암의 종양 표지자로는 CA-19-9, CEA, cancer antigen 242 등이 있고, 이 중 CA-19-9가 현재까지 나온 종양 표지자 중 가장 우수하다고 알려져 있다. CA-19-9는 췌장, 담관, 담낭, 위 등의 정상 상피세포에서도 발현되며, 급·만성 췌장염, 간염, 폐쇄성 황달 등 양성질환에서도 상승할 수 있다. 췌장암의 크기가 작고 증상이 없는 경우 CA-19-9는 민감도와 특이도가 낮아 조기 진단 시 선별검사로서의 유용성이 떨어지나 치료 후 반응을 평가하기 위한 유용성이 커서 많이 사용되고 있다. CA-125의 경우 종양 표지자로 사용되고 있으나 CA-19-9보다 민감도가 낮아 자주 이용되지는 않는다(박 등, 2012).

마. 결장암 및 직장암

결장암 및 직장암을 포함하는 대장암(C18-C20) 발생자수는 2016년 기준 28,127명으로 전체 암종 중 12.3%로서 2위에 해당하였다. 성별로 살펴보면 남자의 경우 16,672명이 발생하여 남성 암 중 3위, 여자의 경우 11,455명으로 여성 암 중 3위였다. 연령대별로 보면 70대 26.6%, 60대 26.5%, 50대 21.2%의 순서로 발생하였다. 2016년 기준 결장암 및 직장암의 5년 유병자수는 109,210명으로 전체 암 중 13.3%에 해당하였다.

CEA는 발견 초기에는 대장암에 특이적인 종양 표지자로 알려졌으나 현재는 비특이적인 표지자로 밝혀졌다. 대장암 외에도 유방암, 폐암, 간암 등에서도 증가하며, 치료 중

또는 수술 후 재발 발견 시 사용할 수 있다. 수술 전 CEA가 높을 경우 예후가 좋지 않다고 알려져 있어 예후 예측을 위해 사용할 수 있으며 대장암의 병기와 관련성이 있다고 알려져 있다. 위암이나 췌장암 환자에서 증가하는 CA-19-9는 대장암에서도 증가하므로 치료 후 추적관찰에 유용하게 사용할 수 있다(대한진단검사의학회, 2009).

바. 폐암

2016년 기준 폐암(C33-C34) 발생자수는 25,780명으로 전체 암 발생 중 11.2%로 4위에 해당하였다. 남자는 17,790명으로 남성 암 중 2위, 여자는 7,990명으로 여성 암 중 5위였다. 연령대별로 70대 34.4%, 60대 27.8%, 80대 이상이 18.2%였다. 2016년 기준 폐암의 5년 유병자수는 50,742명으로 전체 암 중 6.2%에 해당하였다.

폐암의 진단 방법으로는 흉부 X-선, CT, 기관지 내시경에 의한 조직학적 진단, 세포 흡입침에 의한 진단, 객담 세포에 대한 검사 및 종양 표지자 검사가 있다. 종양 표지자로는 squamous cell carcinoma antigen (SCCA)과 신경특이성 에놀효소(neuron-specific enolase, NSE)를 사용할 수 있다. Kato에 의해 자궁경부 편평 세포암에서 추출되기 시작한 SCCA은 두경부, 식도, 편평 세포 폐암에서 증가하는 것으로 보고되었는데, 편평 세포 폐암의 경우 병기가 악화됨에 따라 SCCA의 농도가 증가하고 예후 판정에 도움이 된다(Kim 등, 1992). 신경 세포와 신경 내분비 세포에 고농도로 존재하는 NSE는 폐암에 대한 민감도가 높은 종양 표지자이며, 신경 세포 분화가 많은 소세포 폐암의 예후 인자로서 많이 보고되고 있다(Kim HK 등, 2005). 한편, 폐암 검진 권고안(Jang 등, 2015)에서는 CEA, SCCA, cytokeratin fragment 21-1, NSE 등 혈청 종양 표지자를 이용한 폐암 선별검사는 권고하지 않고 있으며 폐암 진료지침(대한폐암학회, 2010)에서는 종양 표지자 대부분이 민감도, 특이도가 높지 않아 폐암 진단에 널리 사용되지 못한다고 언급하고 있다.

사. 유방암

유방암(C50) 발생자수는 2016년 기준 21,839명으로, 전체 암 발생자의 9.5%인 5위에 해당하였다. 인구 10만 명당 조발생률은 42.7명이며, 대부분의 환자는 여자로서 여성 암 중 1위에 해당하였다. 연령대별로 보면 40대 33.3%, 50대 30.2%, 60대 16.1%였다. 2016년 기준 유방암의 5년 유병자수는 89,273명으로 전체 암 중 10.8%에 해당하였다.

유방암의 조기검진은 주로 유방 촬영술과 이학적 검진을 통해 이루어진다(박 등, 2012). 종양 표지자인 cancer antigen 15-3 (CA-15-3), cancer antigen 27.29은 치

료 및 임상결과에 따라 변화한다(대한진단검사의학회, 2009). CA-15-3은 유방암 세포에서 분리되는 당단백질의 일종으로 단클로항체 DF3, 115D8을 이용하여 측정하며, 유방암, 대장암, 폐암, 난소암, 췌장암 등의 선암에서 증가된다. 한편 비전이성 유방암 진단시 양성률이 낮아 유방암 진단에 사용하기 어려운 측면이 있으나, 전이성 유방암에 대한 수술 후 재발 여부 관찰 및 전이성 유방암 환자의 치료 반응 평가 시 유용성이 좋은 종양 표지자로 알려져 있다(대한진단검사의학회, 2009; Hyun 등, 2004).

아. 자궁암 및 자궁경부암

자궁체부암(C54) 발생자수는 2016년 기준 2,771명으로 전체 암 발생자 중 1.2%에 해당하며, 인구 10만 명당 조발생률은 5.4명이었다. 연령대별로는 50대 39.7%, 40대 20.9%, 60대 19.7%였다. 자궁경부암(C53)의 경우에는 2016년 기준 발생자수가 3,566명으로 전체 암 발생의 1.6%이며 여성 암 중 7위에 해당했다. 인구 10만 명당 조발생률은 7.0명이며, 연령별로는 40대 26.8%, 50대 23.1%, 30대 15.8%의 순이었다. 2016년 기준 자궁체부암의 5년 유병자수는 10,524명으로 전체 암의 1.3%에 해당하였고, 자궁경부암의 5년 유병자수는 15,242명으로 전체 암의 1.9%에 해당하였다.

자궁암의 종양 표지자로는 CA-125, CEA를, 자궁경부암의 종양 표지자로는 SCCA, CEA를 사용하고 있다. SCCA는 분자량이 작아 혈관조직으로의 유입이 용이하며 정상 자궁경부 세포가 악성화하는 과정에 순환계로 퍼지며, 자궁경부암을 포함하여 폐암, 피부암, 식도암, 두경부 편평세포암 등의 진단에도 사용되는 종양 표지자다(대한진단검사의학회, 2009). SCCA는 자궁경부 상피세포암 환자 뿐 아니라 정상 편평 상피조직 및 여러 양성질환자에게서도 나타나서 진단 목적보다는 치료 효과 판정, 재발 모니터링 및 임파절 전이 예측 시 유용성이 보고되었다(Suh 등, 2004). CA-125은 난소암을 포함해 난관선암, 자궁내막암, 췌장암, 유방암 등 악성 종양에서 나타날 뿐 아니라 자궁내막증, 골반염, 임신 시에도 증가하는 종양 표지자다(Kim SJ 등, 1991).

부인암 진료권고안(대한부인종양·콜포스코피학회 등, 2010)에 따르면 자궁경부암의 편평상피세포암에서 SCCA가 유용한 혈청 표지자로 제시되어 있고, 치료 전 SCCA 수치는 종양의 병기, 크기, 자궁경부 침윤 깊이, 림프 혈관강 침윤, 림프절 전이, 임상적 결과 등과 관련이 되어 있다고 제시되어 있다. 또한 같은 권고안에서는 자궁체부암인 자궁내막암에서 CA-125, CA-19-9가 상승할 수 있고 특히 CA-125는 근층 침범, 림프절 전이와 상관성을 갖고 있으나 표준적 진단도구로서 확립되지 않았다고 되어 있다.

자. 난소암

2016년 기준 난소암(C56) 발생자수는 2,630명으로 전체 암 발생의 1.1%이고, 인구 10만 명당 조발생률은 5.1명이었다. 연령대별로는 50대 29.7%, 40대 20.7%, 60대 18.8% 순이었다. 2016년 기준 난소암의 5년 유병자수는 9,129명으로 전체 암의 1.1%에 해당하였다.

난소암 선별검사를 위해 CA-125를 사용할 수 있으나 난소암 외에 자궁내막암, 췌장암, 폐암, 유방암, 대장암, 위장관암에서도 증가가 관찰되어 무증상 난소암에서 선별검사 시 유용성이 떨어진다는(대한진단검사의학회, 2009). 또한 전향적 코호트 연구에 따르면 CA-125 및 질 경유 초음파의 위양성률이 높아 선별검사로서의 효용성이 적다고 평가되었다(박 등, 2012). 그러나 CA-125의 농도가 난소암 크기, 병기와 관련이 있고 치료 전 농도가 난소암 환자의 생존률과 관련 있는 것으로 보고되어 있다(대한진단검사의학회, 2009). 난소 종괴가 있는 여성에서 risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)을 사용할 수 있는데 ROMA는 혈중 human epididymis protein 4 농도, CA-125 농도와 폐경 유무를 조합한 알고리즘에 따라 난소암의 예측확률(predictive probability)을 구하는 지표로 개발되었다. 단독 사용보다는 임상적 평가, 영상의학 검사 결과와 함께 사용하나, 선별검사나 독립적인 확진검사로 사용될 수 없는 것으로 알려져 있다(Woo 등, 2016). 부인암 진료권고안(대한부인종양-콜포스코피학회 등, 2010)에 따르면 상피성 난소암의 경우 일차적으로 CA-125가 권장되고 임상적 상황에 따라 CA-19-9, CEA 등을 시행할 수 있으며 생식세포 종양이 의심된다면 AFP, 베타 사람 용모성 성선자극 호르몬을 시행할 수 있다고 제시되어 있다.

차. 전립선암

전립선암(C61)은 2016년 기준 발생자수가 11,800명으로 전체 암 발생의 5.1%인 7위에 해당하였다. 남성에게 발생하는 암 중 4위에 해당하며, 인구 10만 명당 조발생률은 23.1명이다. 연령대별로 70대 41.9%, 60대 34.4%, 80대 이상 13.4%의 순이었다. 2016년 기준 전립선암 5년 유병자수는 45,215명으로 전체 암 중 5.5%에 해당하였다.

전립선암 종양 표지자로는 PSA와 전립선 산성 인산분해효소(prostatic acid phosphatase, PAP)가 있다. PSA는 전립선의 선세포에서 생성되는 당단백질의 일종으로 전립선암 특이 항원이 아닌 전립선 특이 항원이다. PSA의 높은 조직 특이성 및 민감도로 인해 널리 사용되고 있다. PSA는 전립선암 선별검사 및 진단, 재발 추적관찰 시 유용하게 사용할 수 있으나 PSA 단독으로 조기검진을 효과적으로 수행하기 어렵다(대한진

단검사의학회, 2009). PAP는 전립선에 가장 많이 존재하는 탈인산화 효소의 일종으로 PSA에 비해 형태학적 특징과 높은 상관관계를 지니고 있는 것으로 알려져 있고, 전립선암의 혈청검사와 조직검사에 널리 사용되어 왔다(Kong 등, 2011). 전립선암 치료 후 추적관찰 시에는 PAP보다 PSA가 유용한 것으로 알려져 있는데 골스캔에서 전이 병소를 발견하기 6-12개월 전부터 PSA 수치의 증가를 관찰할 수 있는 것으로 알려져 있다(박 등, 2012). 전립선암 치료 진료권고안(대한비뇨기과학회 등, 2018)에 따르면 전립선암 진단 시 직장 수치 검사 결과와 함께 PSA 결과를 사용하도록 되어 있다.

카. 백혈병 및 악성 림프종

2016년 기준 발생자수는 백혈병(C91-C95) 3,416명, 호지킨 림프종(C81) 312명, 비호지킨 림프종(C82-C86,C96) 4,766명으로 전체 암 발생의 3.7%에 해당하였다. 10만 명당 조발생률은 백혈병 0.6명, 호지킨 림프종 9.3명, 비호지킨 림프종 6.7명이었고, 여성보다 남성 발생자수가 더 많았다. 2016년 기준 5년 유병자수는 백혈병 9,164명, 호지킨 림프종 1,187명, 비호지킨 림프종 14,481명으로 백혈병 및 림프종의 5년 유병자수는 전체 암 중 3.0%에 해당하였다.

백혈병 및 악성 림프종의 종양 표지자로는 젖산 탈수소 효소(lactate dehydrogenase, LDH), 베타 2 마이크로 글로불린(β_2 -microglobulin, β_2M)을 사용한다. LDH는 당 분해 과정에 관여하는 효소의 일종으로 인체의 모든 세포질 내에서 발견된다. 정상 조직보다 종양 조직에서 당 분해 활성도가 증가되므로 LDH의 활성도는 종양 조직에서 증가된다. LDH는 급성 백혈병, 악성 림프종을 포함하여 간암, 고환암 등의 악성 종양에서 증가한다(Lee 등, 2000). β_2M 은 비호지킨 림프종 외에도 다발성 골수종 및 고형암에서 증가하고 다발성 골수종의 치료 반응 평가 시 유용하다고 알려져 있다.(대한 진단검사의학회, 2009).

1.3. 국내외 급여 현황

가. 국내 급여 현황

‘Polyamine’는 국내에서 비급여로 등재되어 있어 급여 현황을 확인할 수 없다. 한편, <표 1>을 바탕으로 여러 암종의 종양 표지자 검사에 대해 심평원의 영양기관업무포탈에서 확인한 국내 급여 현황 및 행위정의는 다음과 같다.

표 3. 종양 표지자검사의 국내 급여 현황

한글 행위명 (영문)	보험분류번호 /급여 여부	행위정의
전립선특이항원PSA (Prostate Specific Antigen)	나428/급여	1. Prostate cancer의 screening 및 진단 2. Prostatic cancer 환자의 경우 수술 후 metastasis 및 재발의 추적관찰
LDH (Lactate Dehydrogenase)	나259/급여	1. 고도 증가 : 거대적아구성 빈혈, 광범위 암종 및 저산소증 2. 중등도 증가 : 용혈성 빈혈, 백혈병, 심근경색, 폐경색, 진행성 근육이영양증 3. 경도증가 : 간염, 폐쇄성 황달, 간경변증, 만성 신질환, 점액부종
신경특이에놀라제 (Neuron-specific enolase)	나431/급여	Neuron-specific enolase (NSE)는 신경내분비계 및 APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) 조직에서 분비된다. 따라서 이는 폐의 소세포암, 신경아세포종, 크롬친화세포종, 갑상선의 수질성 암종, 흑색종, 칼시노이드, 췌장내분비성 종양 등의 신경내분비계 종양에서 증가한다. 특히 폐의 소세포암의 경우 NSE는 80%의 민감도 및 80-90%의 특이도를 가짐. 진행된 신경아세포종을 보이는 환자의 90% 이상에서 NSE가 상승되고, 높은 NSE치를 보이는 환자는 예후가 좋지 않다고 알려져 있다. Enolase는 당분해효소의 일종으로 여러 조직에 분포한다. 그 중 NSE는 신경, 말초 신경내분비 기관, APUD 계열의 세포에서 생긴 종양, 특히 소세포 폐암이나 신경 모세포종에서 관찰된다. NSE 는 소세포 폐암에서 제한기에는 50-60%, 확장기에는 75-90%의 환자에서 높게 나타난다. 반면 비소세포폐암에서는 10-20%의 환자에서만 높게 나타나 비교적 소세포암에 특이적인 표지자라 할 수 있음.
전립선산포스파타제PAP (PAP)	나429/급여	전립선암
알파피토프로테인(일반) (Alphafetoprotein (General))	나421가/급여	1. 산전 진단 : 산모의 혈청 또는 양수에서 alpha-fetoprotein (AFP)이 증가되는 경우 neural tube defect를 의심할 수 있으며, 감소되는 경우 예는 Down 증후군 등의 염색체 이상을 의심할 수 있다. 2. AFP은 primary hepatocellular carcinoma, germ cell

한글 행위명 (영문)	보험분류번호 /급여 여부	행위정의
		tumor 등의 악성 종양과 alcohol-mediated liver cirrhosis, acute viral hepatitis 등의 질환에서 증가할 수 있다.
태아성암항원CEA (Carcinoembryonic antigen)	나422/급여	Carcinoembryonic antigen (CEA)은 colorectal adenocarcinoma 환자에서 증가하며, 그 외 liver cirrhosis, chronic hepatitis, pancreatitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, pneumonia, bronchitis, tuberculosis, emphysema 및 cystic fibrosis 등에서도 증가 할 수 있음.
편평상피세포암항원 (Squamous cell carcinoma antigen)	나430/급여	1. Squamous cell carcinoma (lung, cervix, head & neck) 2. Adenocarcinoma 3. Renal impairment
CA-15-3 (CA15-3)	나433/급여	1. 유방암 환자에서 치료 효과 판정 2. 유방암의 재발 및 전이 여부 판정
CA-125 (CA-125)	나424/급여	1. Ovarian carcinoma 2. 자가면역질환 3. 간염 4. 만성췌장염 및 간경변
CA-19-9 (CA-19-9)	나423/급여	1. Pancreas, colon, rectum, stomach 및 biliary tract의 악성 종양환자에서 보조적인 진단 수단으로 이용 2. 근치적 절제술 후 잔존암 및 타 장기로의 전이 여부 판정
CA-72-4 (CA72-4)	나426/급여	1. 여러 종류의 adenocarcinoma의 진단 2. 특히 gastric carcinoma의 추적관찰
베타투마이크로글로불린 (β2-microglobulin)	나223/급여	1. 백혈구 계열을 침범하는 악성 종양, 예, 만성림프구성백혈병, non-Hodgkin's 임파종, 다발성 골수종 2. 신질환

나. 국외 급여 현황

미국 Current Procedure Terminology에는 요증 polyamine 또는 'Polyamine'의 행위설명(표 1)에 언급된 스퍼민, 스퍼미딘, 푸트레신, 카다베린의 등재가 확인되지 않았다.

2. 평가목적

이 연구의 목적은 의료기술 ‘Polyamine(노289)’의 안전성 및 유효성을 평가하는 것이다.

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

이 연구에서는 ‘Polyamine’의 안전성과 유효성을 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 모든 단계마다 polyamine 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2. PICO-TS

‘Polyamine’의 안전성과 유효성 평가를 위해 실시한 체계적 문헌고찰의 PICO-TS (Patients, Index test, Comparator tests, Outcomes - Time, Study type)는 <표 4>과 같다.

대상환자는 심평원의 ‘Polyamine’ 행위설명(표 1) 상에 나타난 13개 암종 환자로 하였으며, 행위설명에 나오는 자궁암의 경우 자궁경부암을 포함한다고 보았다.

중재검사는 행위설명을 바탕으로 소변 검체를 사용하는 요중 polyamine으로 하였고, 여기에는 행위설명에서 제시한 스퍼민(spermine, SPM), 스퍼미딘(spermidine, SPD), 푸트레신(putrescine, PUT), 카다베린(cadaverine, CAD)이 포함된다고 보았다. 행위설명에는 요중 polyamine 검출을 위한 구체적인 검사방법을 제시하고 있지 않아 검사방법에 대한 제한을 하지 않았다.

비교검사는 13개 암종별 종양 표지자로 하였으며 임상에서 흔히 사용하는 종양 표지자로 한정하였다. 대부분 현재 급여되고 있는 검사항목이며 식도암의 경우 비교검사로 할 만한 종양 표지자가 없어 비교검사를 지정하지 않았다.

참고표준검사는 진단 시에는 조직병리학적 검사, 영상학적 검사 및 임상 진단으로 하였고 경과 및 예후 평가 시에는 비교검사에 해당하는 종양 표지자를 참고표준검사로 하였다.

안전성에 대한 결과변수는 검사 수행 관련 합병증, 검사자의 감염 위험성 등으로 하였다. 유효성에 대한 결과변수는 진단정확성(민감도, 특이도, 양성 및 음성 예측도 등), 참고 표준검사 또는 비교검사와의 일치도 및 상관성, 의료결과에의 영향(검사로 인한 치료방법의 변화 등)으로 하였다.

추적기간에는 제한을 두지 않았으며 연구유형은 무작위배정 임상시험, 환자연구 및 증례연구를 제외한 비무작위연구, 진단정확성 연구로 하였다.

표 4. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용	
Patients(대상 환자)	<ul style="list-style-type: none"> 식도암, 위암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 폐암, 유방암, 자궁암, 난소암, 전립선암, 백혈병, 악성 림프종 	
Index test(중재검사)	<ul style="list-style-type: none"> 요중 polyamine (※ 스퍼민, 스퍼미딘, 푸트레신, 카다베린 포함) 	
Comparator tests (비교검사)	암종	비교검사(종양 표지자)
	식도암	(해당사항 없음)
	위암	CA-19-9, CA-72-4
	간암	AFP, PIVKA-II
	췌장암	CA-19-9, CA-125
	결장암	CA-19-9, CEA
	직장암	CA-19-9, CEA
	폐암	NSE, SCCA
	유방암	CA-15-3
	자궁암/자궁경부암	CA-125, CEA / SCCA, CEA
	난소암	CA-125, CA-19-9, ROMA
	전립선암	PSA, PAP
	백혈병	B ₂ M, LDH
악성 림프종	B ₂ M, LDH	
Reference standard (참고표준검사)	<ul style="list-style-type: none"> 진단 시: 조직병리학적 검사, 영상학적 검사, 임상진단 경과, 예후 평가 시: 비교검사의 종양 표지자 	
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> 안전성 <ul style="list-style-type: none"> -검사 수행 관련 합병증, 검사자의 감염 위험성 등 유효성 <ul style="list-style-type: none"> -진단정확성 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 민감도(sensitivity) ▶ 특이도(specificity) ▶ 양성예측도(positive predictive value) ▶ 음성예측도(negative predictive value) ▶ 양성우도비(positive likelihood ratio) ▶ 음성우도비(negative likelihood ratio) ▶ 검사정확도(accuracy of index test) 	

구분	세부내용
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 진단교차비(diagnostic odds ratio) ▶ Area under the curve -참고표준검사/비교검사와의 일치도 및 상관성 -의료결과에의 영향: 검사로 인한 치료방법의 변화 등
Time (추적기간)	<ul style="list-style-type: none"> • 제한두지 않음
Study type (연구유형)	<ul style="list-style-type: none"> • 무작위배정 임상시험 • 비무작위연구(비무작위임상시험, 단면연구, 코호트연구, 환자-대조군연구) • 진단정확성 연구(진단적 코호트 연구, 진단적 환자-대조군연구)

약어: AFP, alpha fetoprotein; β 2M, β 2-microglobulin; CA-125, cancer antigen 125; CA-15-3, cancer antigen 15-3; CA-19-9, carbohydrate antigen 19-9; CA-72-4, cancer antigen 72-4; CEA, carcinoembryonic antigen; LDH, lactate dehydrogenase; NSE, neuron-specific enolase; PAP, prostatic acid phosphatase; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; PSA, prostate specific antigen; ROMA, risk of ovarian malignancy algorithm; SCCA, squamous cell carcinoma antigen;

1.3. 문헌검색

가. 검색 데이터베이스

현재 가용한 검색원 내에서 국내와 국외로 나누어 수행하였다. 사용한 검색원은 다음과 같으며 <부록 2> 문헌검색 전략에 각 데이터베이스의 검색내역을 상세히 기술하였다.

1) 국내

국내문헌은 아래 5개 데이터베이스를 사용하여 검색하였다. 1차 검색일은 2019. 4. 22.이었고, 1차 소위원회에서 데이터베이스별로 사용할 검색어를 확정된 후 최종검색은 2019. 5. 2.에 완료하였다.

표 5. 국내 데이터베이스

국내 데이터베이스	웹사이트 주소
코리아메드	http://koreamed.org
한국의학논문데이터베이스	http://kmbase.medic.or.kr
한국교육학술정보원	http://www.riss.kr
한국데이터베이스	http://kiss.kstudy.com
National Digital Science Library	http://www.ndsl.kr

2) 국외

국외문헌은 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library를 이용하였다. 검색어 선정 및 문헌검색 전략을 구축하기 위한 1차 검색일은 2019. 4. 15.이었으며, 1차 소위원회에서 확정된 검색어를 토대로 2019. 5. 2.에 최종검색을 완료하였다. 검색 시 사용한 데이터베이스는 다음과 같다.

표 6. 국외 데이터베이스

국외 데이터베이스	웹사이트 주소
Ovid-MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid-EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Library database	http://www.thecochraneLibrary.com

나. 검색전략

검색어는 MeSH 용어와 각 데이터베이스의 색인 구조 특성을 고려하여 선정하고 1차 소위원회에서 확정하였다. 국외 검색원의 경우 MeSH term, 논리연산자, 절단검색 등을 사용하였고, 국내 검색원의 경우 논리연산자나 절단검색 등을 지원하지 않는 경우가 있어 해당 검색원의 특성에 맞게 검색전략을 적절히 사용하였다.

다. 출판연도 및 출판언어

출판연도 제한은 없으며 출판언어는 한국어와 영어로 제한하였다.

1.4. 문헌선정

가. 문헌선정 방법

확정된 전략에 따라 국내외 데이터베이스에서 문헌을 검색한 후 문헌의 저자, 제목, 출판연도, 저널명 등이 완전히 일치하는 중복문헌을 제거하였다. 이후 1, 2, 3차에 걸친 문헌 선정 과정 시 연구자 2인이 각자 선택 및 배제를 진행한 후 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 논의를 하여 일치를 이루도록 하였다. 제1차 선택 및 배제 시에는 제목과 초록을 기준으로, 2차에는 초록 검토, 3차에는 원문을 검토하여 최종문헌을 선택하였다.

나. 문헌선정 기준

문헌 선택 및 배제 기준은 소위원회를 통해 아래와 같이 확정하였다.

표 7. 문헌 선택 및 배제 기준

선택기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> • 식도암, 위암, 간암, 췌장암 등 13개 암종의 환자를 대상으로 연구한 문헌 • 요중 polyamine에 대해 연구한 문헌(스퍼민, 스퍼미딘, 푸트레신, 카다베린 포함) • 사전에 정의한 참고표준검사/비교검사와 비교하여 연구한 문헌 • 요중 polyamine의 안전성 및 유효성(진단정확성, 참고표준검사/비교검사와의 일치도 및 상관성, 의료 결과에의 영향)을 하나 이상 보고한 문헌 • 무작위배정임상시험, 비무작위연구, 진단정확성 연구의 연구설계로 수행한 문헌 • 한국어나 영어로 출판된 문헌 	<ul style="list-style-type: none"> • 대상자가 성인이 아니거나, 대상 암종을 확인할 수 없는 연구 • 동물실험 또는 전임상시험으로 수행된 연구를 보고한 문헌 • 원저가 아닌 문헌(체계적 문헌고찰, 리뷰문헌, 가이드라인, 사설, 의견 등) • 회색문헌 • 연구설계가 증례연구나 환자군연구인 문헌 • 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌

1.5. 비뚤림 위험 평가

비뚤림 위험(risk of bias) 평가는 2인의 연구자가 독립적으로 수행한 후 의견을 합의하였다. 최종적으로 선택한 문헌이 모두 진단정확성 연구에 해당하여 질평가 도구로서 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)를 사용하였다. QUADAS-2는 4개 영역(1.환자선택, 2.중재검사, 3.참고표준검사, 4.연구진행과 시점)으로 구성되어 있고, 영역 1-3은 비뚤림 위험과 적용성 우려에 대해 판단하며, 영역 4는 비뚤림 위험에 대해서만 판단한다. 비뚤림 위험과 적용성 우려에 대해서는 각각 낮음/불확실/높음으로 평가한다. 비뚤림 위험의 경우 비뚤림 위험성에 대한 판단을 하기 전에 평가질문을 하게 되며, 적용성 우려는 이러한 질문이 없이 적용성에 대한 우려를 판단하게 된다. 최종 선택한 문헌에 대해 QUADAS-2를 사용한 비뚤림 위험평가 결과는 RevMan 5.3을 사용하여 그림으로 결과를 제시하였다.

표 8. QUADAS-2의 영역별 비뚤림 위험 및 적용성 우려

영역	환자선택	중재검사	참고표준검사	연구진행과 시점
• 비뚤림 위험				
평가질문	① 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가? ② 환자-대조군 설계를 피하였는가? ③ 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	① 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가? ② 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	① 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가? ② 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	① 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가? ② 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가? ③ 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가? ④ 모든 환자가 분석에 포함되었는가?
예 / 아니오 / 불확실				
비뚤림 위험 판단	환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	참고표준검사와 검사의 수행 또는 결과 해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?
높음 / 낮음 / 불확실				
• 적용성에 대한 우려				
적용성에 대한 우려 판단	포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	중재검사와 검사의 수행 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심 질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	-
높음 / 낮음 / 불확실				

1.6. 자료추출

최종 선정된 문헌에 대해 사전에 개발한 자료추출양식을 소위원회에서 확정 받은 후 사용하였다. 자료추출의 주요내용은 저자, 출판연도, 연구설계, 연구국가, 연구대상자 특성을 포함한 일반적인 특성, 중재검사(검체종류, 검사법, 임계치), 참고표준검사 및 비교검사, 결과지표(진단정확성, 참고표준검사 또는 비교검사와의 상관성 및 일치도, 의료결과에의 영향 등)로 구성하였다. 2인의 연구자가 자료를 추출한 후 의견 불일치가 있을 경우 합의 과정을 거쳐 최종 확정하였다.

자료추출 시 저자가 문헌에서 중재검사와 참고표준검사 간 양성 및 음성 결과를 보고하여 이를 바탕으로 2×2표 작성이 가능한 경우 진단정확성 지표(민감도, 특이도, 양성/음성 예측도, 양성/음성 우도비, 검사정확도, 진단교차비)를 계산하여 추출하였다. 대상

환자군을 암종의 stage, 전이여부 등 하부군으로 세분하여 2×2표를 작성할 수 있는 경우 이에 따른 진단정확성 지표도 산출하였으나 하부군이 10명 미만으로 대상자수가 적은 경우에는 양성자수만 제시하였다.

1.7. 자료합성

최종선정한 문헌은 여러 암종을 대상으로 하고 대상자의 연령이 다양하며, 대상자 연령이나 성별을 표시하지 않은 연구도 포함되어 있었다. 검체의 종류도 24시간뇨, 아침신선뇨 등으로 통일되지 않았고 검사기법도 liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry, ion-pairing reversed-phase high-performance liquid chromatographic method, cation-exchange chromatography, enzymatic assay로 다양하였다. 양성을 판정하기 위한 임계값이 연구마다 달랐고 측정된 요중 polyamine의 단위도 다양하였다. 이러한 이유로 인해 연구 간 이질성이 크다고 보고 소위원회 결정에 따라 자료합성을 통한 양적 분석은 진행하지 않았고 질적 검토 방법을 통해 결과를 제시하였다.

1.8. 위원회 운영

6인으로 구성된 소위원회는 4회의 소위원회를 통해 동 기술을 평가하였다. 소위원회는 비뇨기과 1인, 산부인과 1인, 소화기내과 1인, 진단검사의학과 1인, 혈액종양내과 2인으로 구성하였다. 위원회는 평가방법 프로토콜 수립부터 문헌선정, 결과 및 결론 도출 등 모든 부분에 참여하였다.

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

소위원회에서 확정한 검색전략에 따라 국내외 데이터베이스에서 검색하여 총 1,098편 (국내 92편, 국외 1,006편)의 문헌을 검색하였다. 이 중 중복 검색된 문헌 230편을 제외한 후, 868편의 문헌을 대상으로 1차 제목 및 초록 검토에서 730편을 배제하였고, 2차 초록 검토에서 39편, 3차 원문 검토에서 75편을 배제하여 최종 선택한 문헌은 24편 (국내 6편, 국외 18편)이었다. 최종 선택문헌 목록은 <부록 3>에 제시하였다.

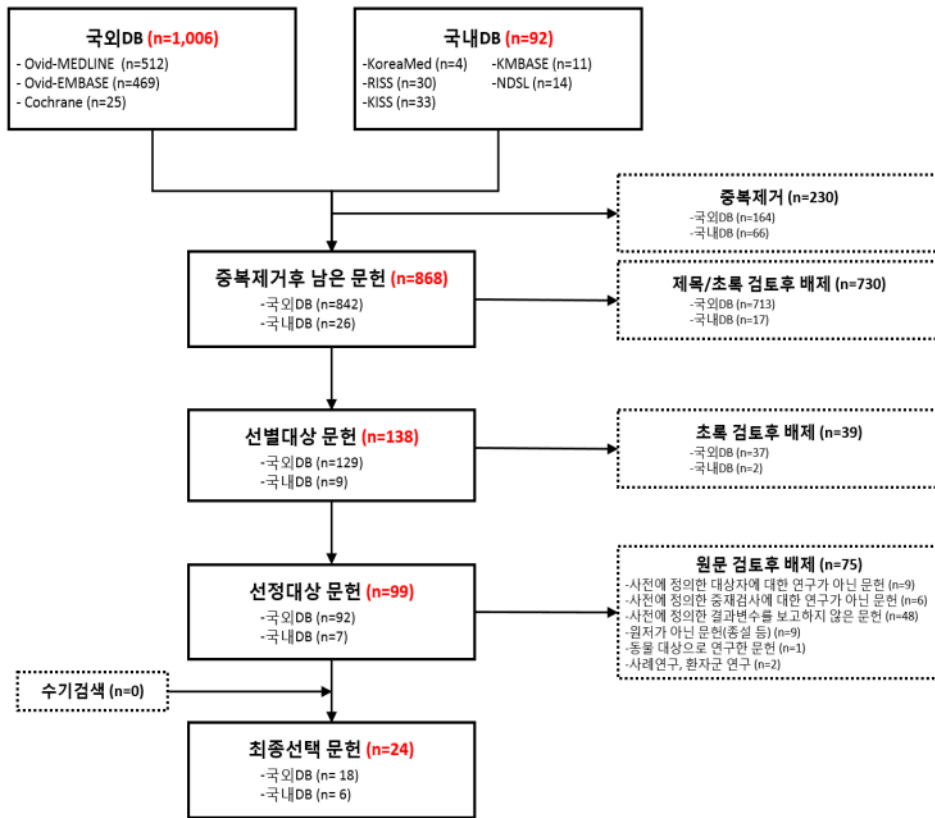


그림 1. 문헌선정 흐름도

1.2. 선정 문헌 특성

최종 선택한 문헌은 모두 진단정확성 연구로 총 24편이었다. 이중 Löser 등(1989)과 Löser 등(1990a, 1990b, 1990c)은 동일한 연구를 바탕으로 결과를 보고한 문헌이었다.

대상환자는 위암, 결장직장암, 식도암을 대상으로 연구한 문헌이 많았고, 유방암, 자궁암/자궁경부암, 난소암, 백혈병을 대상으로 연구한 문헌은 상대적으로 적었다.

중재검사는 소변에서 polyamine을 검출하는 검사로 연구에 따라 SPM, SPD, PUT, CAD를 개별적으로 보고하거나, total polyamine으로 보고하였다. SPM, SPD, PUT, CAD를 개별적으로 보고하는 경우 추출 방법에 따라 free 또는 total SPM, SPD, PUT, CAD으로 보고하거나, free나 total을 구분하지 않고 보고한 문헌도 있었다. 검체는 24시간뇨를 사용한 연구가 가장 많았고 그 외 아침신선뇨, 임의배출 소변 등을 검체로 사용하였다. 소변에서 검출한 농도를 표시할 때에는 $\mu\text{mol/g creatinine}$, nmol/mg

creatinine, nmol/kg/24 hours 등의 단위를 사용하였고, 검사기법으로는 고성능 액체 크로마토그래피, 효소법, 양이온 교환 크로마토그래피, 아미노산 분해법 등을 사용하였다.

임계치는 개별 연구에서 대조군으로 선정하여 이를 넘어설 경우 양성으로 판단하였다. 임계치로 사용한 기준은 정상 성인 대조군의 요중 polyamine 농도를 기반으로 대부분 평균+2표준편차(standard deviation, SD)를 임계치로 사용했고, 그 외 평균+1SD, 평균+3SD를 사용하거나 정상 성인 대조군의 농도 중 두 번째로 높은 수치를 기준을 사용하였다. 정상 성인 대조군 외에 양성질환자군에서 요중 polyamine 농도의 평균+2SD를 기준으로 사용하기도 하였다. 중재검사의 항목이 단일하지 않았기 때문에 양성을 판단할 때에도 total polyamine이 임계치를 벗어날 경우 양성으로 보기도 하였으나, SPM, SPD, PUT, CAD의 개별 polyamine이 임계치를 벗어날 경우 양성으로 보거나, 개별 polyamine 중 1개 이상, 2개 이상 또는 3개가 모두 벗어날 경우 양성으로 판단하는 등 임계치에 대한 기준이 다양하였다.

문헌에서 환자군 및 대조군의 양성자 수에 대한 보고 없이 진단정확성에 대한 지표만 보고한 경우에는 저자가 보고한 진단정확성 지표만 보고서에 제시하였다. 그러나 문헌에서 환자군 및 대조군의 양성자 수를 보고한 경우 이를 바탕으로 2×2표를 작성하여 진단정확성 결과지표를 수기로 계산하여 보고서에 제시하였다.

비교검사는 CA-125, CA-19-9, CEA, PSA, SCCA, AFP가 보고되었고 참고표준검사는 대부분 조직검사였다.

교신저자 기준으로 연구국가를 살펴보면 한국 6편, 미국 6편, 독일 4편, 일본 4편, 기타 국가 4편이었고, 출판년도의 경우 1970년대 3편, 1980년대 9편, 1990년대 8편, 2000년대 4편이었다.

출판연도 기준으로 정리한 최종 선택문헌의 특성은 <표 9>에 제시하였다.

표 9. 최종 선택 문헌의 특성

제1저자	연도	연구국가	대상자(명)	중재검사 항목	비교검사
Niemi	2017	핀란드	-난소암(37) -양성 종양(23) -폐경 여성(21)	SPM, SPD, CAD	CA-125
Tsoi	2016	홍콩	-전립선암(66) -전립선비대증(88) -정상 성인(11)	SPM, SPD, PUT	PSA
Kim YT	2005	한국	-자궁경부암(419)	Total polyamine	SCCA
Mo	2000	한국	-자궁경부암(405)	Total polyamine	SCCA
Antoniello	1998	이탈리아	-간암(16) -간경화(32) -정상 성인(28)	Total polyamine	AFP
Kim SW	1991	한국	-위암(56), 간암(17) 결장암(10), 식도암(8), 췌장암(2) -비암성 질환(44) -정상 성인(103)	Total polyamine	AFP
Song	1991	한국	-위암(11), 식도암(4), 간암(5), 췌장암(2), 폐암(15), 림프종(4), 백혈병(2) -정상 성인(24)	Total polyamine	-
Löser	1990a	독일	-췌장암(20) -비암성 질환(40) -정상 성인(30)	-Total SPM, SPD, PUT, CAD -Free SPM, SPD, PUT, CAD	CA-19-9 CA-125
Löser	1990b	독일	-결장암(25), 직장암(25) -비암성 위장계 질환(40) -정상 성인(30)	-Total SPM, SPD, PUT, CAD -Free SPM, SPD, PUT, CAD	CEA CA-19-9 CAD
Löser	1990c	독일	-결장직장암(50), 췌장암(20), 위암(40), 식도암(16) -위장관계 타질환(40) -정상 성인(30)	-Total SPM, SPD, PUT, CAD -Free SPM, SPD, PUT, CAD	CEA CA-19-9 CA-125
Kim	1990	한국	-급성 백혈병 (치료전군 10, 완전 관해군 9) -정상 성인(3)	Total polyamine	-
Yang	1990	한국	-위암(33), 결장직장암(23), 폐암(15), -양성질환(25) -정상 성인(30)	Total polyamine	-
Löser	1989	독일	-식도암(16), 위암(40) -비암성 위장계 질환(40) -정상 성인(30)	Total SPM, SPD, PUT, CAD	CA-19-9

제1저자	연도	연구국가	대상자(명)	중재검사 항목	비교검사
Lawton	1989	영국	-난소 상피암(57) -양성 여성 생식기 질환(43)	Free SPM, SPD, PUT	-
Thompson	1986	미국	-결장직장암(13) -염증성 장질환(9) -양성 결장직장 질환(8)	PUT	CEA
Otsuji	1985	일본	-식도암(8), 위암(8), 결장암(7), 폐암(4), 백혈병(4) -정상 성인(31)	SPM, SPD, PUT+CAD	CEA
Kubota	1985a	일본	-진행암 또는 조기암 위암(72), 결장암(32), 폐암(24), 간암(14), 식도암(8) -비암성 질환(61) -정상인(70)	Total polyamine	-
Kubota	1985b	일본	-위암(45) -비암성 질환(52) -정상 성인(58)	Total polyamine	-
Kubota	1983	일본	-진행암 위암(48), 결장암(25), 폐암(19), 식도암(6), 췌장암(2), 간암(2) -비암성 질환(52) -정상 성인(70)	Total polyamine	-
Woo	1983	미국	-소세포 폐암(29) -정상 성인(기술 없음)	SPM, SPD, PUT	-
Tormey	1980	미국	-유방암 전이군(142) -유방암 비전이군(13)	SPM, SPD, PUT, CAD	-
Woo	1978	미국	-전이성 유방암(62) -정상여성(50)	SPM, SPD, PUT	-
Fair	1975	미국	-전립선암(18) -양성질환(13)	SPM, SPD, PUT	-
Sanford	1975	미국	-전립선암(15) -비암성 비뇨기 질환(15) -정상 성인(42)	SPM, SPD, PUT	-

약어: AFP, alpha fetoprotein; CA-125, cancer antigen 125; CA-19-9, carbohydrate antigen 19-9; CAD, cadaverine; CEA, carcinoembryonic antigen; PSA, prostate specific antigen; PUT, putrescine; SCCA, squamous cell carcinoma antigen; SPD, spermidine; SPM, spermine

1.3. 비뚤림 위험 평가 결과

최종 선택한 24편의 문헌은 모두 진단정확성 연구로서 비뚤림 위험 평가를 위해 QUADAS-2를 사용하여 평가하였다.

환자선택 영역의 경우 비뚤림 위험과 관련하여서는 대부분의 연구에서 연속적 또는 무작위 표본을 선택했는지 여부에 대해 기술하지 않았고, 진단정확도가 과대평가될 가능성이 있는 환자-대조군 설계를 사용하였다. 또한 배제 기준에 대한 기술이 없는 연구가 대부분이었기 때문에 환자군 선택에 있어서 비뚤림이 초래될 가능성이 높은 연구들이었다. 그러나 적용성에 대한 우려에 대해서는 최종문헌에 포함된 환자군이 연구 질문에서 목표한 환자와 다르지 않다고 보고 적용성에 대한 우려는 낮다고 판단하였다.

중재검사 영역의 경우 비뚤림 위험과 관련하여서는 대부분의 연구에서 눈가림(blinding)에 대해 기술하지 않았으나 중재검사를 정량적으로 실시하기 때문에 참고표준검사의 결과에 따라 중재검사의 해석이 달라지지 않는다고 판단하였다. 그러나 중재검사의 양성을 판단하는 임계치가 연구자마다 상이하였고 일부 연구의 경우 복수의 임계치를 사용하는 등 임계치 기준과 관련하여서는 비뚤림이 발생할 수 있다고 보아 중재검사의 비뚤림 위험은 높다고 판단하였다. 다만 적용성에 대한 우려의 경우 연구 질문에서 명시한 요증 polyamine을 검출하는데 사용하는 정량적 검사법을 사용하여 중재검사를 실시하였으므로 적용성에 대한 우려는 낮다고 판단하였다.

참고표준검사 영역의 경우 비뚤림 위험과 관련하여서는 참고표준검사인 조직검사, 골수검사 등을 바탕으로 확진을 받은 환자를 대상으로 연구를 수행하였기 때문에 참고표준검사가 질병의 상태를 명확히 구분한다고 보았다. 또한 중재검사 결과를 안다고 하더라도 참고표준검사 결과에 영향을 미칠 가능성이 미미하다고 보아 참고표준검사와 관련하여서는 비뚤림 위험이 낮다고 보았다. 적용성에 대한 우려의 경우 참고표준검사에 의해 정의된 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 부합한다고 보아 적용성에 대한 우려가 낮다고 판단하였다.

연구진행과 시점 영역에서 비뚤림 위험의 경우 문헌에 따라 중재검사와 참고표준검사 사이에 적절한 시간간격을 보고하기도 하였으나 그렇지 않은 문헌도 있었다. 그러나 대부분의 문헌에서 암 환자가 치료를 받기 전에 중재검사를 수행하였기 때문에 적절한 시간간격을 보고하지 않았다고 하더라도 이로 인해 비뚤림 위험이 발생할 것이라고 판단하지는 않았다. 또한 개별 연구 안에서 동일 암종의 환자들이 동일한 참고표준검사를 받았다고 볼 수 있고, 탈락한 환자가 없어 모든 환자가 분석에 포함되었다고 볼 수 있으므로 비뚤림 위험은 전반적으로 낮다고 판단하였다.

평가영역별 결과 및 문헌별 평가결과 요약에 대한 그림은 다음과 같다.

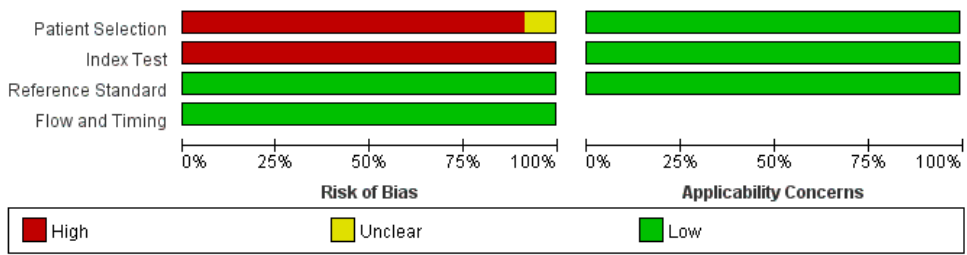


그림 2. 영역별 비뚤림 위험 평가결과

	<u>Risk of Bias</u>				<u>Applicability Concerns</u>		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Antoniello, 1998	+	+	-	-	+	+	+
Fair, 1975	+	+	-	-	+	+	+
Kim, 1990	+	+	-	-	+	+	+
Kim, 1991	+	+	-	-	+	+	+
Kim, 2005	?	+	-	-	+	+	+
Kubota, 1983	+	+	-	-	+	+	+
Kubota, 1985	+	+	-	-	+	+	+
Kubota, 1985-877	+	+	-	-	+	+	+
Lawton, 1989	+	+	-	-	+	+	+
Loser, 1989	+	+	-	-	+	+	+
Loser, 1990	+	+	-	-	+	+	+
Loser, 1990-624	+	+	-	-	+	+	+
Loser, 1990-628	+	+	-	-	+	+	+
Mo, 2000	+	+	-	-	+	+	+
Niemi, 2017	+	+	-	-	+	+	+
Otsuji, 1985	+	+	-	-	+	+	+
Sanford, 1975	+	+	-	-	+	+	+
Song, 1991	+	+	-	-	+	+	+
Thompson, 1986	+	+	-	-	+	+	+
Tormey 1980	?	+	-	-	+	+	+
Tsoi, 2016	+	+	-	-	+	+	+
Woo, 1978	+	+	-	-	+	+	+
Woo, 1983	+	+	-	-	+	+	+
Yang, 1990	+	+	-	-	+	+	+

+	?	-
High	Unclear	Low

그림 3. 최종 선택문헌별 비뚤림 위험 평가결과

2. 분석 결과

2.1. 안전성

최종 선택문헌에서 안전성 관련 결과변수를 보고한 문헌은 없었다. 소위원회에서는 환자의 소변을 채취하여 검사하는 방법이므로 검사 수행 합병증이나 검사자의 감염 위험성 등과 관련된 안전성에 문제가 없다고 판단하였다.

2.2. 유효성

유효성에 대한 요증 polyamine의 진단정확성을 보고한 문헌은 총 24편이었다. 암종별로 살펴보면 단일 암종에 대한 진단정확성을 보고한 문헌은 14편이고, 2개 이상의 암종 환자를 대상으로 진단정확성을 보고한 문헌은 10편이었다. 이 10편 중 암종의 구분 없이 보고한 1개 문헌(Song 등, 1991) 외에는 암종별로 진단정확성을 구분해서 보고하였다. 또한 최종 24편의 문헌을 감별대상별로 구분하면 대부분의 문헌은 양성질환자와 암 환자 감별 진단 시 진단정확성을 보고하였으나 4편의 문헌(Niemi 등, 2017; Kim SW 등, 1991; Song 등, 1991; Yang 등, 1990)은 정상 성인과 암 환자 감별 진단 시 진단정확성도 함께 확인할 수 있었다.

가. 암 환자 감별진단 시 유효성

1) 식도암

식도암에 대한 요증 polyamine의 진단정확성은 총 6편의 문헌에서 보고하였다(Kim SW 등, 1991; Löser 등, 1990c; Löser 등, 1989; Otsuji 등, 1985; Kubota 등, 1985a; Kubota 등, 1983). 참고표준검사 및 비교검사와의 상관성 및 일치도, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

중재검사 항목 및 임계치에 따라 민감도 12.5-87.5%, 특이도 13.1-93.2%, 양성예측도 43.8-50.0%, 음성예측도 89.1-98.1%로 연구간 차이가 나타났다.

중재검사 항목이 total polyamine인 경우 Kim SW 등(1991)은 임계치로 평균+2SD를 사용하여 민감도 37.5%, 특이도 93.2%를 보고하였으나 Kubota 등(1983, 1985a)은 임계치로 평균+3SD를 사용하여 민감도 83.3-87.5%, 특이도 85.2-88.5%를 보고하였다.

중재검사 항목이 개별 polyamine인 경우 Löser 등(1989, 1990c)은 임계치로 정상 성인 대조군의 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치를 사용하여 total SPM, SPD, PUT, CAD에 대해 민감도 56.0-86.1%, 특이도 13.1-58.6%를, free SPM, SPD, PUT, CAD에 대해 민감도 52.6-72.6%, 특이도 38.0-50.5%를 보고하였다. Otsuji 등(1985)은 SPM, SPD를 개별 중재검사 항목으로 사용한 경우 민감도 각 37.5%, 12.5%였으나 두 항목의 합을 기준으로 할 경우 민감도 87.5%를 보고하였다.

Löser 등(1989, 1990c)의 연구에서는 특이도가 낮은 이유에 대해 위장계의 타 질환에서도 요중 polyamine 수치가 식도암 환자와 유사하게 상승한 상태였기 때문이라고 보고하였다.

표 10 식도암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도		특이도		양성	음성	양성	음성	검사 정확도	진단 교차비		
						민감도	특이도	예측도	예측도	우도비	우도비						
Kim SW (1991)	8	조직 검사	효소법 /신선뇨 또는 -70℃ 보관뇨	평균 +2SD*	Total polyamine	37.5	93.2	50.0	89.1	5.5	0.7	84.6	8.2				
Löser (1989, 1990c)	16	조직 검사	lon-pairing reversed -phase HPLC /아침뇨	정상인 대조군의 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치	• Total												
					SPM	86.1	13.1	-	-	-	-	-	-				
					SPD	81.5	40.0	-	-	-	-	-	-				
					PUT	81.5	58.6	-	-	-	-	-	-				
					CAD	56.0	43.6	-	-	-	-	-	-				
					• Free												
					SPM	53.0	44.5	-	-	-	-	-	-				
					SPD	52.8	38.0	-	-	-	-	-	-				
Otsuji (1985)	8	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균 +2SD	SPM	37.5	-	-	-	-	-	-	-	-			
					SPD	12.5	-	-	-	-	-	-	-				
					PUT+CAD	87.5	-	-	-	-	-	-					
kubota (1985a)	8	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	87.5	85.2	43.8	98.1	5.9	0.1	85.5	40.4				
kubota (1983)	6	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	83.3	88.5	45.5	97.9	7.2	0.2	87.9	38.3				

약어: CAD, cadaverine; HPLC, high-performance liquid chromatography; PUT, putrescine; SD, standard deviation; SPD, spermidine; SPM, spermine

* 낮 40 μmol/g creatinine, 여 44 μmol/g creatinine

† 45 μmol/g

‡ PUT, SPD, CAD의 총합

2) 위암

위암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성을 보고한 문헌은 총 8편이었다(Kim SW 등, 1991; Löser 등, 1990c; Löser 등, 1989; Yang 등, 1990; Otsuji 등, 1985; Kubota 등, 1983; Kubota 등, 1985a; Kubota 등, 1985b). 비교검사와의 상관성을 보고한 문헌은 2편이었다(Löser 등, 1990c; Löser 등, 1989).

진단정확성

중재검사 항목 및 임계치에 따라 민감도 12.5-87.5%, 특이도 13.1-93.2%, 양성예측도 16.7-88.5%, 음성예측도 47.1-94.9%로 연구 간 차이가 있었다.

중재검사 항목이 total polyamine인 경우 임계치로 평균+2SD를 사용 시 Kim SW 등(1991)은 민감도 41.1%, 특이도 93.2%, Yang 등(1990)은 민감도 72.7%, 특이도 32.0%였고, Kubota 등(1983, 1985a, 1985b)은 임계치로 평균+3SD를 사용하여 민감도 51.1-70.8%, 특이도 71.2-88.5%를 보고하였다.

특히 Kim SW 등(1991)과 Kubota 등(1985b)은 위암의 stage에 따른 진단정확성을 보고하였는데, Kim SW 등(1991)은 민감도가 조기 위암인 stage I의 경우 25.0%, II-II에서 30.4%, IV에서 51.7%로 보고하였다. Kubota 등(1985b)에서도 stage가 악화될수록 요중 polyamine의 민감도 상승을 보고하였다.

중재검사 항목이 개별 polyamine인 경우 Löser 등(1989, 1990c)은 임계치로 정상인 대조군의 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치를 사용하여 total SPM, SPD, PUT, CAD에 대해 민감도 60.7-81.4%, 특이도 13.1-58.6%를, free SPM, SPD, PUT, CAD에 대해 민감도 34.6-68.5%, 특이도 38.0-50.5%를 보고하였다. Otsuji 등(1985)은 임계치 평균+2SD 시 SPM, SPD를 개별로 중재검사 항목으로 사용할 경우 민감도 12.5-25.0%였으나 두 항목의 합을 기준으로 할 경우 민감도 87.5%를 보고하였다. Löser 등(1989, 1990c)은 특이도가 낮은 이유에 대해 위장계 타 질환에서도 요중 polyamine 수치가 위암 환자와 유사하게 상승한 상태였기 때문이라고 보고하였다.

표 11 위암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	
Kim SW (1991)	56	조직 검사	효소법 /신선뇨 또는 -70°C 보관뇨	평균 +2SD*	• Total polyamine (n)									
					Total (56)	41.1	93.2	88.5	55.4	6.0	0.6	64.0	9.5	
					Stage	I (4)	25.0	93.2	25.0	93.2	3.7	0.8	87.5	4.6
						II-III (23)	30.4	93.2	70.0	71.9	4.5	0.7	71.6	6.0
						IV (29)	51.7	93.2	83.3	74.5	7.6	0.5	76.7	14.6
Löser (1989, 1990c)	40	조직 검사	lon-pairing reversed -phase HPLC /야침뇨	정상 성인 대조군의 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치	• Total									
					SPM	71.6	13.1	-	-	-	-	-	-	-
					SPD	78.9	40.0	-	-	-	-	-	-	-
					PUT	81.4	58.6	-	-	-	-	-	-	-
					CAD	60.7	43.6	-	-	-	-	-	-	-
					• Free									
					SPM	34.6	44.5	-	-	-	-	-	-	-
					SPD	51.2	38.0	-	-	-	-	-	-	-
					PUT	68.5	50.5	-	-	-	-	-	-	-
					CAD	42.3	40.4	-	-	-	-	-	-	-
Yang (1990)	33	조직 검사	효소법 /소변	남 28.2 여 38.8 $\mu\text{mol/g}$ of creatinine	Total polyamine	72.7	32.0	58.5	47.1	1.1	0.9	55.2	1.3	
Otsuji (1985)	8	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균 +2SD	SPM	25.0	-	-	-	-	-	-	-	
					SPD	12.5	-	-	-	-	-	-	-	
					PUT+CAD	87.5	-	-	-	-	-	-	-	
kubota (1985a)	72	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	68.1	85.2	84.5	69.3	4.6	0.4	75.9	12.3	
kubota (1985b)	45	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	• 중재검사: Total polyamine [‡]									
					Total	51.1	71.2	60.5	62.7	1.8	0.7	61.9	2.6	
					Stage	I	40.0	71.2	28.6	80.4	1.4	0.8	64.2	1.6
						II	50.0	71.2	16.7	92.5	1.7	0.7	69.0	2.5
						III	72.7	71.2	34.8	92.5	2.5	0.4	71.4	6.6
IV	84.6	71.2	42.3	94.9		2.9	0.2	73.8	13.6					
kubota (1983)	48	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	70.8	88.5	85.0	76.7	6.1	0.3	80.0	18.6	

약어: CAD, cadaverine; HPLC, high-performance liquid chromatography; PUT, putrescine; SD, standard deviation; SPD, spermidine; SPM, spermine

* 남 40 $\mu\text{mol/g}$ creatinine, 여 44 $\mu\text{mol/g}$ creatinine

† 45 $\mu\text{mol/g}$

‡ PUT, SPD, CAD의 총합

비교검사와의 상관성

Löser 등(1990c, 1989)은 요중 polyamine과 CA-19-9 간 유의한 상관관계가 나타나지 않았다고 보고하였다.

3) 간암

간암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성은 총 3편의 문헌에서 보고하였고(Kim SW 등, 1991; Kubota 등, 1985a; Kubota 등, 1983), 요중 polyamine과 비교검사의 상관성을 보고한 문헌은 2편이었다(Kim SW 등, 1991; Antoniello 등, 1998). 의료 결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성

중재검사 항목 및 임계치에 따라 민감도 21.4-100.0%, 특이도 85.2-93.2%, 양성예측도 25.0-81.3%, 음성예측도 82.5-100.0%로 연구간 차이가 나타났다.

중재검사 항목으로는 모두 total polyamine을 사용하였고 임계치로서 평균+2SD를 사용한 경우 민감도 76.5%, 특이도 93.2%였고(Kim SW 등, 1991), 평균+3SD를 임계치로 사용한 경우 민감도 21.4-100%, 특이도 85.2-88.5%였다(Kubota 등, 1983; Kubota 등, 1985a).

Kim SW 등(1991)은 간암의 직경에 따른 민감도를 보고하였는데 종양 직경이 10cm 미만인 경우 80.0%, 10cm 이상인 경우 71.4%로 유사한 수준을 보였다. 이에 대해 Kim SW 등(1991)은 종양직경이 10cm 미만 경우 실제 종양 크기가 모두 5cm 이상으로 비교적 큰 종양이었기 때문인 것으로 보았다.

표 12. 간암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Kim SW (1991)	17	조직 검사	효소법 /신선뇨 또는 -70°C 보관뇨	평균 +2SD*	• Total polyamine								
					Total	76.5	93.2	81.3	91.1	11.2	0.3	88.5	44.4
					Tumor size (cm)	<10	80.0	-	-	-	-	-	-
					≥10	71.4	-	-	-	-	-	-	
Kubota (1985a)	14	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	21.4	85.2	25.0	82.5	1.5	0.9	73.3	1.6
Kubota (1983)	2	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	100.0	88.5	25.0	100.0	8.7	0.0	88.9	-

약어: SD, standard deviation

* 남 40μmol/g creatinine, 여 44 μmol/g creatinine

† 45 μmol/g creatinine

‡ PUT, SPD, CAD의 총합

비교검사와의 상관성

Kim SW 등(1991)은 AFP 농도에 따른 간암 환자의 양성률을 보고하였다. AFP 농도가 200ng/ml 미만인 9명 간암 환자 중 8명이 임계치를 벗어나 양성을 나타냈고, 500ng/ml 이상인 7명 간암 환자 중 5명이 양성을 나타내 AFP의 농도와 연관성을 찾기 어려웠다고 하였다. Antoniello 등(1998)은 polyamine과 AFP의 상관성을 조사하였는데 상관관계가 나타나지 않았다고 보고하였다.

표 13. 간암에서 요중 polyamine과 AFP의 상관성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	AFP와의 상관성	
Kim SW (1991)	17	조직검사	효소법 /신선뇨 또는 -70°C 보관뇨	평균 +2SD*	Total polyamine	• AFP 농도에 따른 양성률	
						AFP 농도 \ No. elevated/Total (양성률, %)	
						200ng/ml 미만	8/9 (88.9)
						300ng/ml	0/1 (0)
					500ng/ml 이상	5/7 (71.4)	
Antoniello (1998)	16	조직검사	Reverse-phase HPLC /24시간뇨	-	Total polyamine	• 상관관계가 나타나지 않았음	

약어: AFP, alpha fetoprotein; HPLC, high-performance liquid chromatography; SD, standard deviation

* 남 40μmol/g creatinine, 여 44 μmol/g creatinine

4) 채장암

채장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성은 총 3편의 문헌에서 보고하였다 (Kubota 등, 1983; Löser 등, 1990a; Löser 등, 1990c). 요중 polyamine과 비교검사의 상관성 및 일치도를 보고한 문헌은 1편(Löser 등, 1990a)이 있었고, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성

중재검사 항목 및 임계치에 따라 민감도 45.0-93.4%, 특이도 13.1-88.5%로 연구 간 차이가 나타났다.

중재검사 항목이 total polyamine인 경우 Kubota 등(1983)은 임계치 평균+3SD를 사용하여 민감도 50.8%, 특이도 88.5%를 보고하였다.

중재검사 항목이 개별 polyamine인 경우 Löser 등(1990a, 1990c)은 임계치로 정상인 대조군의 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치를 사용하여 total SPM, SPD, PUT, CAD에 대해 민감도 50.5-93.4%, 특이도 13.1-58.6%를, free SPM, SPD, PUT, CAD에 대해 민감도 45.0-79.0%, 특이도 38.0-50.5%를 보고하였다.

표 14. 채장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사 방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비		
Löser (1990a 1990c)	20	조직검사	lon-pairing reversed -phase HPLC /아침뇨	정상인 대조군의 요중 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치	• Total										
					SPM	65.5	13.1	-	-	-	-	-	-	-	
					SPD	81.5	40.0	-	-	-	-	-	-	-	
					PUT	93.4	58.6	-	-	-	-	-	-	-	
					CAD	50.5	43.6	-	-	-	-	-	-	-	
					• Free										
					SPM	45.0	44.5	-	-	-	-	-	-	-	
					SPD	58.5	38.0	-	-	-	-	-	-	-	
PUT	79.0	50.5	-	-	-	-	-	-	-	-					
CAD	58.5	40.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Kubota (1983)	2	조직검사	효소법 /24시간뇨	평균 +3SD*	Total polyamine [†]	50.0	88.5	14.3	97.9	4.3	0.6	87.0	7.7		

약어: CAD, cadaverine; HPLC, high-performance liquid chromatography; PUT, putrescine; SD, standard deviation; SPD, spermidine; SPM, spermine

* 45 μmol/g

† PUT, SPD, CAD의 총합

비교검사와의 상관성

Löser 등(1990a)의 보고에 따르면 비교검사 CA-19-9의 농도가 높을 경우 그렇지 않은 경우에 비해 total CAD를 제외한 요중 polyamine의 농도가 더 높았다. CA-125의 경우 CA-125의 농도가 높을 경우 일부 요중 polyamine의 경우에 농도가 더 높았다. 요중 polyamine과 비교검사의 상관계수는 total PUT와 CA-19-9 간 $r=0.063$, total PUT와 CA-125 간 $r=0.221$ 로 모두 유의성이 없었으며, 다른 polyamine에서도 유사한 상관성이 나타났다.

표 15 결장암에서 요중 polyamine과 CA-19-9 및 CA-125의 상관성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	상관성				
						CA-19-9		CA-125		
						<37 U/ml	>37 U/ml	<35 U/ml	>35 U/ml	
Löser (1990a)	20	조직 검사	lon-pairing reversed -phase HPLC /아침뇨	정상인 대조군의 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치	Total*	SPM	0.9±0.2	1.4±0.3	1.3±0.3	0.9±0.2
						SPD	17.6±5.1	33.2±5.1	36.5±11.0	24.0±8.5
						PUT	48.0±8.9	70.0±70.2	59.7±13.8	63.5±23.7
						CAD	11.6±1.2	10.2±3.5	12.1±3.0	5.6±1.0
					Free*	SPM	0.75±0.09	0.92±0.14	0.98±0.22	0.61±0.20
						SPD	0.59±0.11	1.09±0.19	1.25±0.61	1.20±0.49
						PUT	2.86±1.22	4.95±1.03	4.59±1.4	4.60±0.76
						CAD	0.86±0.26	2.32±0.62	2.04±0.76	1.75±0.42
							r		r	
					Total PUT		0.063 [†]		0.221 [†]	

약어: CA-125, cancer antigen 125; CA-19-9, carbohydrate antigen 19-9; CAD, cadaverine; HPLC, high-performance liquid chromatography; PUT, putrescine; SPD, spermidine; SPM, spermine

* Mean±standard error of mean; 단위, nmol/mg of creatinine

† Not significant at $p=0.05$

5) 결장암 및 직장암

결장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성을 보고한 문헌은 총 4편(Kim SW 등, 1991; Otsuji 등, 1985; Kubota 등, 1985a; Kubota 등, 1983), 결장직장암에 대한 진단정확성을 보고한 문헌은 총 4편(Löser 등, 1990b; Löser 등, 1990c; Yang 등, 1990; Thompson 등, 1986)이었다. 이 중 Otsuji 등(1985)은 결장암 환자에서 중재검사와 비교검사 CEA의 진단정확성을 함께 보고하였다. 요중 polyamine과 비교검사의

상관성을 보고한 문헌은 3편이었고 (Löser 등, 1990b; Löser 등, 1990c; Thompson 등, 1986), 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성

중재검사 항목 및 임계치에 따라 민감도 23.1-92.1%, 특이도 13.1-93.2%, 양성예측도 50.5-75.0%, 음성예측도 37.5-91.1%로 연구 간 차이가 나타났다.

중재검사 항목이 total polyamine인 경우 Kim SW 등(1991)은 임계치로 평균+2SD를 사용하여 민감도 60.0%, 특이도 93.2%를 보고하였고, Kubota 등(1983, 1985a)은 임계치 평균+3SD를 사용하여 민감도 68.8-72.0%, 특이도 85.2-88.5%를 보고하였다. Yang 등(1990)은 임계치로서 남자 28.2 μ mol/g of creatinine, 여자 38.8 μ mol/g of creatinine을 사용하여 민감도 91.3%, 특이도 32.0%를 보고하였다.

중재검사 항목이 개별 polyamine인 경우 Otsuji 등(1985)은 SPM, SPD를 개별 중재검사 항목으로 사용한 경우 민감도 28.6%였으나 두 항목의 합을 기준으로 할 경우 민감도 85.7%를 보고하였고, 비교검사 CEA의 민감도는 71.4%로 보고하였다.

Löser 등(1990b, 1990c)은 total SPM, SPD, PUT, CAD에 대해 민감도 66.3-92.1%, 특이도 13.1-58.6%를, free SPM, SPD, PUT, CAD에 대해 민감도 34.9-78.2%, 특이도 38.0-50.5%를 보고하였다. Thompson 등(1986)은 PUT의 민감도 23.1%, 특이도 66.7%를 보고하였다.

표 16. 결장암 및 결장직장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
● 결장암													
Kim SW (1991)	10	조직 검사	효소법 /신선뇨 또는 -70℃ 보관뇨	평균 +2SD*	Total polyamine	60.0	93.2	66.7	91.1	8.8	0.4	87.0	20.5
Otsuji (1985)	7	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균 +2SD	● 중재검사								
					SPM	28.6	-	-	-	-	-	-	-
					SPD	28.6	-	-	-	-	-	-	-
					PUT+CAD	85.7	-	-	-	-	-	-	-
2.5 ng/ml	● 비교검사												
	CEA	71.4	-	-	-	-	-	-	-				
Kubota (1985a)	32	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	68.8	85.2	71.0	83.9	4.7	0.4	79.6	12.7
Kubota (1983)	25	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	72.0	88.5	75.0	86.8	6.2	0.3	83.1	19.7
● 결장직장암													
Löser (1990b, 1990c)	50	조직 검사	lon-pairing reversed -phase HPLC /야침뇨	정상인 대조군의 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치	● Total								
					SPM	74.3	13.1	-	-	-	-	-	-
					SPD	92.1	40.0	-	-	-	-	-	-
					PUT	84.0	58.6	-	-	-	-	-	-
					CAD	66.3	43.6	-	-	-	-	-	-
					● Free								
					SPM	34.9	44.5	-	-	-	-	-	-
					SPD	65.25	38.0	-	-	-	-	-	-
					PUT	78.2	50.5	-	-	-	-	-	-
					CAD	53.9	40.4	-	-	-	-	-	-
Yang (1990)	23	조직 검사	효소법 /소변	남 28.2 여 38.8 $\mu\text{mol/g}$ of creatinine	Total polyamine	91.3	32.0	55.3	80.0	1.3	0.3	60.4	4.9
Thompson (1986)	13	조직 검사	HPLC /24시간뇨	평균+2SD	PUT	23.1	66.7	50.0	37.5	0.7	1.2	40.9	0.6

약어: CAD, cadaverine; CEA, carcinoembryonic antigen; HPLC, high-performance liquid chromatography; PUT, putrescine; SD, standard deviation; SPD, spermidine; SPM, spermine

* 남 $40\mu\text{mol/g}$ creatinine, 여 $44\mu\text{mol/g}$ creatinine

† $45\mu\text{mol/g}$ creatinine

‡ PUT, SPD, CAD의 총합

비교검사와의 상관성

Löser 등(1990b)은 결장직장암 환자에서 CEA 및 CA-19-9의 농도에 따른 요중 polyamine의 농도를 보고하였는데 CEA의 경우 농도가 높아지면 free CAD를 제외한 나머지 polyamine은 농도가 높아졌고, CA-19-9의 경우에도 농도가 높아지면 polyamine의 농도가 높아졌다.

또한 Löser 등(1990b, 1990c)은 total PUT와 비교검사의 상관성을 보고하였는데 total PUT와 CEA의 상관성은 $r=0.352$, CA-19-9의 상관성은 $r=0.364$ 로 모두 유의하지 않았다. Thompson 등(1986)은 PUT와 CEA의 상관성은 $r=0.58$ 로 유의하지 않았음을 보고하였다.

표 17. 결장직장암에서 요중 polyamine과 CEA 및 CA-19-9의 상관성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	상관성				
						CEA		CA-19-9		
						<5 ng/ml	>5 ng/ml	<37 U/ml	>37 U/ml	
Löser (1990b, 1990c)	50	조직 검사	Ion-pairing reversed -phase HPLC /야침노	정상인 대조군의 polyamine 농도 중 두 번째로 높은 수치	Total*	SPM	1.21±0.13	1.74±0.27	1.3±0.21	1.82±0.31
						SPD	16.88±2.2	23.4±3.2	21.5±2.8	22.3±2.7
						PUT	30.8±5.03	43.3±5.3	41.0±3.8	48.0±5.7
						CAD	14.8±2.7	23.8±4.2	18.0±3.3	20.8±5.1
					Free*	SPM	0.59±0.09	0.85±0.16	0.79±0.2	1.19±0.3
						SPD	0.59±0.11	0.87±0.14	0.64±0.09	0.76±0.13
						PUT	3.06±0.67	5.52±1.9	3.2±0.8	4.6±1.3
						CAD	2.19±0.45	2.05±0.3	1.94±0.5	2.01±0.42
							r		r	
					Total PUT		0.352 [†]		0.364 [†]	
Thompson (1986)	13	조직 검사	HPLC /24시간노	평균+2SD	PUT	0.58 [†]		-		

약어: CA-19-9, carbohydrate antigen 19-9; CAD, cadaverine; CEA, carcinoembryonic antigen; HPLC, high-performance liquid chromatography; PUT, putrescine; SPD, spermidine; SPM, spermine

* Mean±standard error of mean; 단위, nmol/mg of creatinine

† Not significant at $p=0.05$

6) 폐암

폐암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성을 보고한 문헌은 총 5편이었고(Yang 등, 1990; Otsuji 등, 1985; Kubota 등, 1985a; Kubota 등, 1983; Woo 등, 1983), 참고 표준검사 및 비교검사와의 상관성 및 일치도, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

중재검사 항목 및 임계치에 따라 민감도 25.0-100.0%, 특이도 32.0-88.5%, 양성예측도 46.9-70.0%, 음성예측도 86.7-100.0%로 연구간 차이가 나타났다.

중재검사 항목이 total polyamine인 경우 Yang 등(1990)은 임계치로서 남자 $28.2\mu\text{mol/g}$ of creatinine, 여자 $38.8\mu\text{mol/g}$ of creatinine을 사용하여 민감도 100.0%, 특이도 32.0%를 보고하였고, Kubota 등(1983, 1985a)은 임계치 평균+3SD를 사용하여 민감도 66.7-73.7%, 특이도 85.2-88.5%를 보고하였다.

중재검사 항목이 개별 polyamine인 경우 Otsuji 등(1985)은 SPM, SPD를 개별 중재검사 항목으로 사용한 경우 민감도 50.0-75.0%였으나 두 항목의 합을 기준으로 할 경우 민감도 100.0%를 보고하였고, Woo 등(1983)은 SPM, SPD, PUT의 민감도를 41.0-69.0%로 보고하였다.

Woo 등(1983)은 폐암이 일측 폐에 한정되어 전이가 없는 경우 민감도 25.0-42.0%, 일측 폐를 벗어나 1개 이상의 기관에 전이된 경우 59.0-88.0%의 민감도를 보고하였다. 또한 Woo 등(1983)은 비전이군과 전이군 간에 민감도에서 통계적 차이가 없다고 보고하였다.

표 18. 폐암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1차자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Yang (1990)	15	조직 검사	효소법 /소변	남 28.2* 여 38.8*	Total polyamine	100.0	32.0	46.9	100.0	1.5	0.0	57.5	-
Otsuji (1985)	4	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+2SD	SPM	50.0	-	-	-	-	-	-	-
					SPD	75.0	-	-	-	-	-	-	-
					PUT+CAD	100.0	-	-	-	-	-	-	-
Kubota (1985a)	24	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	66.7	85.2	64.0	86.7	4.5	0.4	80.0	11.6
Kubota (1983)	19	조직 검사	효소법 /24시간뇨	평균+3SD [†]	Total polyamine [‡]	73.7	88.5	70.0	90.2	6.4	0.3	84.5	21.5
Woo (1983)	29 [§]	조직 검사	Cation -exchange chromatogr aphy	성별에 따른 임계치 [‡]	• 전체(n=29)								
					SPM	69.0	-	-	-	-	-	-	-
					SPD	62.0	-	-	-	-	-	-	-
					PUT	41.0	-	-	-	-	-	-	-
					• 일측폐에 한정된 경우(n=12)								
					SPM	42.0	-	-	-	-	-	-	-
					SPD	42.0	-	-	-	-	-	-	-
					PUT	25.0	-	-	-	-	-	-	-
					• 일측폐를 벗어난 경우(n=17)								
					SPM	88.0	-	-	-	-	-	-	-
SPD	76.0	-	-	-	-	-	-	-					
PUT	59.0	-	-	-	-	-	-	-					

약어: CAD, cadaverine; PUT, putrescine; SD, standard deviation; SPD, spermidine; SPM, spermine

* 단위 $\mu\text{mol/g}$ of creatinine

[†] 45 $\mu\text{mol/g}$ creatinine

[‡] PUT, SPD, CAD의 총합

[§] 소세포폐암

[‡] 남/여(단위: $\text{nmol}/\mu\text{mol}$ of creatinine): SPM (0.22/0.15), SPD (1.03/1.22), PUT (2.62, 3.57)

7) 유방암

유방암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성은 총 2편의 문헌에서 보고하였고 (Tormey 등, 1980; Woo 등, 1978), 요중 polyamine과 참고표준검사 또는 비교검사의 상관성 및 일치도, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성을 보고한 2편의 연구는 개별 polyamine의 민감도를 보고하였는데, 민감도는 0-33.6%로 연구간 차이가 나타났다. Tormey 등(1980)은 전이군의 경우 개별

polyamine을 단독 항목으로 사용할 경우 민감도 5.6-24.6%였으나, 개별 항목을 병합하여 사용할 경우 민감도 24.2-33.6%였다. 또한 전이균 중 폐에 전이된 환자를 대상으로 개별 polyamine의 진단정확성을 살펴보았을 때 민감도 6.5-26.1%, 특이도 76.8-95.8%였으며, 간 전이된 환자를 대상으로 했을 때는 민감도 12.1-51.5%, 특이도 79.6-97.2%였다. 비전이균의 경우에는 개별 polyamine을 단독 항목으로 사용 시 민감도 0-15.4%를 보고하였다. Woo 등(1978)은 개별 polyamine의 민감도를 6.5-27.4%로 보고하였다.

표 19. 유방암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사 방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비	
Tormey (1980)	전이 비전이 13	조직 검사	Amino acid analysis /24시간뇨	평균 ±2SD*	• 전이군-전체(n)	SPM (141)	22.0	-	-	-	-	-	-	
					SPD (142)	24.6	-	-	-	-	-	-	-	
					PUT (142)	5.6	-	-	-	-	-	-	-	
					CAD (88)	6.8	-	-	-	-	-	-	-	
					PUT, SPD [†] (140)	24.9	-	-	-	-	-	-	-	
					PUT, SPM [†] (140)	24.2	-	-	-	-	-	-	-	
					SPD, SPM [†] (140)	32.8	-	-	-	-	-	-	-	
					PUT,SPD,SPM [†] (140)	33.6	-	-	-	-	-	-	-	
					• 전이군 중 폐 전이 진단 시(n=141)	PUT	6.5	95.8	42.9	67.9	1.5	1.0	66.7	1.6
					SPD	26.1	76.8	35.3	68.2	1.1	1.0	60.3	1.2	
					SPM	23.9	78.7	35.5	67.9	1.1	1.0	60.7	1.2	
					• 전이군 중 간 전이 진단 시(n=141)	PUT	12.1	97.2	57.1	78.4	4.4	0.9	77.3	4.8
					SPD	36.4	79.6	35.3	80.4	1.8	0.8	69.5	2.2	
					SPM	51.5	86.9	54.8	85.3	3.9	0.6	78.6	7.1	
					• 비전이군(n=13)	SPM	15.4	-	-	-	-	-	-	-
					SPD	15.4	-	-	-	-	-	-	-	
PUT	0	-	-	-	-	-	-	-						
CAD	15.4	-	-	-	-	-	-	-						
Woo (1978)	전이성 62	조직 검사	Amino acid analysis /24시간뇨	평균 ±2SD [‡]	SPM	24.2	-	-	-	-	-	-	-	
					SPD	27.4	-	-	-	-	-	-	-	
					PUT	6.5	-	-	-	-	-	-	-	

약어: CAD, cadaverine; PUT, putrescine; SD, standard deviation; SPD, spermidine; SPM, spermine

* SPM, ≤0.020; SPD, 0.042-0.178; PUT, 0.11-0.75; CAD, ≤0.218 μM/kg/24hrs

† 항목 중 1개 이상 임계치를 벗어난 경우

‡ 남/여(단위: nmol/μmol of creatinine): SPM (0.22/0.15), SPD (1.03/1.22), PUT (2.62, 3.57)

8) 자궁암/자궁경부암

자궁암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성을 보고한 문헌은 없었다. 자궁경부암의 경우 총 2편의 문헌에서 보고하였는데(Kim YT 등, 2005; Mo 등, 2000), 모두 중재검사와 비교검사 SCCA의 결과를 함께 제시하였다. 요중 polyamine과 비교검사의 상관성은 2편의 연구(Kim YT 등, 2005; Mo 등, 2000)에서 보고하였고, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성

자궁경부암에서 중재검사의 민감도는 37.0-51.0%였고, 비교검사의 민감도는 47.3-57.0%였다. Stage에 따른 민감도의 경우 Kim YT 등(2005)의 연구에서는 중재검사 및 비교검사에서도 모두 stage에 따라 민감도가 상승하였으나, Mo 등(2000)에서는 stage에 따른 민감도의 상승이 비교검사에서만 나타났다. Kim YT 등(2005)의 연구에서는 조직학적 세포에 따른 민감도를 제시하였는데 중재검사의 민감도는 23.1-45.7%, SCCA의 민감도는 6.7-51.9%였다. 자궁경부암 stage IB 및 IIA 환자 104명에 대한 림프절 침범 진단 시 중재검사의 민감도는 52.6%, 특이도는 64.7%였고, SCCA는 민감도 63.2%, 특이도 52.9%였다.

표 20. 자궁경부암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 및 비교검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비		
Kim YT (2005)	419	조직 검사	CEC /24시간뇨	평균 +3SD*	<ul style="list-style-type: none"> 중재검사(n): Total polyamine 										
					Total (419)		51.0	-	-	-	-	-	-	-	
					Stage	I (140)	32.9	-	-	-	-	-	-	-	
						II (178)	38.9	-	-	-	-	-	-	-	
						III (91)	58.0	-	-	-	-	-	-	-	
						IV (10)	73.3	-	-	-	-	-	-	-	
					Cell type	LCNK (276)	45.7	-	-	-	-	-	-	-	
						LCK (113)	23.1	-	-	-	-	-	-	-	
						Small cell (30)	30.0	-	-	-	-	-	-	-	
					림프절 침범진단(104)		52.6	64.7	25.0	85.9	1.5	0.7	62.5	2.0	
					2.0 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> 비교검사(n): SCCA 									
						Total (419)		57.0	-	-	-	-	-	-	-
						Stage	I (140)	29.0	-	-	-	-	-	-	-
							II (178)	54.5	-	-	-	-	-	-	-
III (91)	76.9	-	-	-			-	-	-	-					
IV (10)	90.0	-	-	-			-	-	-	-					
Cell type	LCNK (276)	51.9	-	-		-	-	-	-	-					
	LCK (113)	23.1	-	-		-	-	-	-	-					
	Small cell (30)	6.7	-	-		-	-	-	-	-					
림프절 침범진단(104)		63.2	52.9	23.1		86.5	1.3	0.7	54.8	1.9					
Mo (2000)	405	조직 검사	CEC /24시간뇨	평균 +3SD*		<ul style="list-style-type: none"> 중재검사(n): Total polyamine 									
						Total (405)		37.0	-	-	-	-	-	-	-
						Type	I (159)	32.9	-	-	-	-	-	-	-
							II (208)	30.9	-	-	-	-	-	-	-
					III (101)		58.0	-	-	-	-	-	-	-	
					IV (10)		33.3	-	-	-	-	-	-	-	
					2.0 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> 비교검사(n): SCCA 									
						Total (419)		47.3	-	-	-	-	-	-	-
						Type	I (159)	15.0	-	-	-	-	-	-	-
							II (208)	54.5	-	-	-	-	-	-	-
							III (101)	76.9	-	-	-	-	-	-	-
							IV (10)	100	-	-	-	-	-	-	-

약어: CEC, cation-exchange chromatography; LCK, large cell keratinizing; LCNK, large cell nonkeratinizing; SCCA, squamous cell carcinoma antigen; SD, standard deviation

* 45 μ mol/g of creatinine

비교검사와의 상관성

Kim YT 등(2005)과 Mo 등(2000)은 요중 polyamine과 SCCA 사이에 상관성 없다고 보고하였다.

표 21. 자궁경부암에서 요중 polyamine과 SCCA의 상관성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	SCCA와의 상관성															
Kim YT (2005)	419	조직 검사	CEC /24시간뇨	평균 +3SD*	Total polyamine	<ul style="list-style-type: none"> 상관관계가 나타나지 않았음 															
Mo (2000)	405	조직 검사	CEC /24시간뇨	평균 +3SD*	Total polyamine	<ul style="list-style-type: none"> 상관관계가 나타나지 않았음 (n=399, p=0.2278) 요중 polyamine 농도에 따른 SCCA 농도 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">SCCA (ng/ml)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>≤2.0</th> <th>>2.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">요중 polyamine ($\mu\text{mol/g}$ creatinine)</td> <td>≤45</td> <td>148 (37.1%)</td> <td>77 (19.3%)</td> </tr> <tr> <td>>45</td> <td>101 (25.3%)</td> <td>73 (18.3%)</td> </tr> </tbody> </table>			SCCA (ng/ml)				≤2.0	>2.0	요중 polyamine ($\mu\text{mol/g}$ creatinine)	≤45	148 (37.1%)	77 (19.3%)	>45	101 (25.3%)	73 (18.3%)
		SCCA (ng/ml)																			
		≤2.0	>2.0																		
요중 polyamine ($\mu\text{mol/g}$ creatinine)	≤45	148 (37.1%)	77 (19.3%)																		
	>45	101 (25.3%)	73 (18.3%)																		

약어: CEC, cation-exchange chromatography; SCCA, squamous cell carcinoma antigen; SD, standard deviation

* 45 $\mu\text{mol/g}$ of creatinine

9) 난소암

난소암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성은 총 2편의 문헌에서 보고하였다 (Lawton 등, 1989; Niemi 등, 2017). 요중 polyamine의 참고표준검사 및 비교검사와의 상관성 및 일치도, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

Niemi 등(2017)은 개별 polyamine의 민감도 64.9-100.0%, 특이도 0-47.8%를 보고하였고, 비교검사인 CA-125은 민감도 75.7%, 특이도 69.6%를 보고하였다. Lawton 등(1989)은 개별 polyamine을 단독 사용할 경우 민감도 10.5-22.8%, 특이도 95.2-97.6%를 보고하였고, SPM, SPD, PUT가 모두 임계치를 벗어날 경우 민감도 33.3%, 특이도 100.0%를 보고하였다.

Niemi 등(2017)은 난소암 환자의 stage에 따라 진단정확성을 보고하였는데 stage I-II 환자군에서 민감도 65.2-100.0%, 특이도 0~48.7%였고, stage III-IV 환자군에서는 민감도 47.4-100.0%, 특이도 0-47.8%였다.

표 22. 난소암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사 방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비				
Niemi (2017)	37	조직검사	LC-MS/ MS /야침뇨	-	• 중재검사												
					Total (n=37)	SPM	70.3	47.8	68.4	50.0	1.3	0.6	61.7	2.2			
						SPD	100.0	0.0	61.7	-	1.0	-	61.7	-			
						CAD	64.9	17.4	55.8	23.5	0.8	2.0	46.7	0.4			
					stage I~II (n=18)	SPM	66.7	47.8	50.0	64.7	1.3	0.7	56.1	1.8			
						SPD	100.0	0.0	43.9	-	1.0	-	43.9	-			
						CAD	65.2	17.4	44.1	33.3	0.8	2.0	41.3	0.4			
					stage III~IV (n=19)	SPM	73.7	47.8	53.8	68.8	1.4	0.6	59.5	2.6			
						SPD	100.0	0.0	45.2	-	1.0	-	45.2	-			
						CAD	47.4	17.4	32.1	28.6	0.6	3.0	31.0	0.2			
					• 비교검사: Total (n=37)												
					CA-125	75.7	69.6	80.0	64.0	2.5	0.3	73.3	7.1				
Lawton (1989)	57	조직검사	HPLC /임의배출 뇨	평균 +2SD	SPM	22.8	97.6	92.9	48.2	9.6	0.8	54.5	12.1				
					SPD	15.8	97.6	90.0	46.1	6.6	0.9	50.5	7.7				
					PUT	10.5	95.2	75.0	44.0	2.2	0.9	46.5	2.4				
					1개~*	47.4	76.2	73.0	52.4	2.0	0.7	60.0	3.0				
					2개~*	42.1	100.0	100.0	56.6	-	0.6	67.0	-				
					3개~*	33.3	100.0	100.0	53.1	-	0.7	62.0	-				

약어: CA-125, cancer antigen 125; CAD, cadaverine; HPLC, high-performance liquid chromatography; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; PUT, putrescine; SPD, spermidine; SPM, spermine

* 1개 이상 polyamine, 2개 이상 polyamine 또는 3개의 polyamine이 양성인 경우

10) 전립선암

전립선암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성은 총 3편의 문헌에서 보고하였다 (Fair 등, 1975; Sanford 등, 1975; Tsoi 등, 2016). 이 중 Tsoi 등(2016)은 비교검사 PSA의 결과를 함께 제시하였다. 요중 polyamine의 비교검사와의 상관성 및 일치도를 보고한 문헌은 1편이었고(Tsoi 등, 2016), 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

진단정확성

진단정확성을 보고한 3편의 연구 모두 개별 polyamine의 진단정확성을 보고하였는데 Fair 등(1975)과 Sanford 등(1975)은 민감도 72.2-73.3%, 특이도 76.9-93.3%를 보고하였다. Tsoi 등(2016)은 개별 polyamine의 area under the curve (AUC)가 0.63-0.83, PSA의 AUC가 0.73임을 보고하였다. 특히 Fair 등(1975)은 stage별로

SPD의 양성자수를 보고하였는데 stage I에서 1명 중 0명, II에서 4명 중 3명, III에서 7명 중 5명, IV에서 6명 중 5명이 임계치 이상의 농도가 검출되었다고 보고하였다.

표 23. 전립선암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Tsoi (2016)	66	조직검사	UPLC -MS/MS /점심식사 후 소변	-	• 중재검사(AUC)								
					SPM	0.83±0.03							
					SPD	0.65±0.05							
					PUT	0.63±0.05							
				4ng/m	• 비교검사(AUC)								
					PSA	0.73±0.04							
Fair (1975)	18	조직검사	전기영동법/ 24시간뇨	2mg /24hrs	SPD*	72.2	76.9	81.3	66.7	3.1	0.4	74.2	8.7
Sanford (1975)	15	조직검사	Chromatogr aphy /24시간뇨	평균 +2SD [†]	PUT, SPD, SPM [‡]	73.3	93.3	91.7	77.8	11.0	0.3	83.3	38.5

약어: AUC, area under the curve; PSA, prostate specific antigen; PUT, putrescine; SD, standard deviation; SPD, spermidine; SPM, spermine; UPLC-MS/MS, ultra-high performance liquid chromatography coupled with a triple quadrupole mass spectrometer;

* SPM, PUT도 검사하였으나 소량 검출(<1mg/24hrs)되었고 유의미한 상승이 없었음

† PUT 6.2 mg/24h, SPD 3.9 mg/24h, SPM 4.2 mg/24h

‡ 3개 중 2개 이상 polyamine에서 임계치 이상으로 상승한 경우 양성이라고 판단함

비교검사와의 상관성

Tsoi 등(2016)은 SPM과 PSA 간 상관계수(r)가 0.1 미만임을 보고하였다.

표 24. 전립선암에서 요중 polyamine과 PSA의 상관성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고표준 검사	검사방법/검체	임계치	중재검사 항목	PSA와의 상관성(r)
Tsoi (2016)	66	조직검사	UPLC-MS/MS /점심식사 후 소변	-	SPM	<0.1

약어: PSA, prostate specific antigen; SPM, spermine; UPLC-MS/MS, ultra-high performance liquid chromatography coupled with a triple quadrupole mass spectrometer

11) 백혈병 및 악성 림프종

백혈병에 대한 요중 polyamine의 진단정확성은 총 2편의 문헌에서 보고하였고 (Otsuji 등, 1985; Kim 등, 1990), 요중 polyamine의 참고표준검사 및 비교검사와의 상관성 및 일치도, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다. 또한 악성 림프종에 대해 요중 polyamine의 진단정확성, 비교검사와의 상관성 및 일치도, 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

Kim 등(1990)은 total polyamine의 진단정확성에 대해 치료전군, 완전 관해군을 구분하여 민감도를 보고하였는데 치료전군에서는 80.0%, 완전 관해군에서는 66.7%였다.

Otsuji 등(1985)은 SPM, SPD를 단독으로 사용 시 민감도는 25.0-50.0%을 보고하였고, PUT와 CAD의 합을 사용할 경우 100%의 민감도를 보고하였다.

표 25. 백혈병에 대한 요중 polyamine의 진단정확성

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사 방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Kim (1990)	치료전군 10, 완전 관해군 9	골수검사	효소법 /24시간뇨	평균 +3SD	• 치료전군 Total polyamine	80.0	-	-	-	-	-	-	-
					• 완전관해군 Total polyamine	66.7	-	-	-	-	-	-	-
Otsuji (1985)	4	골수검사	효소법 /24시간뇨	평균 +2SD	SPM	25.0	-	-	-	-	-	-	-
					SPD	50.0	-	-	-	-	-	-	-
					PUT+CAD	100.0	-	-	-	-	-	-	-

약어: CAD, cadaverine; PUT, putrescine; SD, standard deviation; SPD, spermidine; SPM, spermine

나. 정상 성인 감별진단 시 유효성

1) 여러 암종

Song 등(1991)은 여러 암종을 대상으로 정상 성인과의 감별진단 시 요중 polyamine의 진단정확성을 보고하였다. 위암, 식도암, 간암, 췌장암, 폐암, 림프종, 백혈병 환자 총 43명을 대상으로 수행하였으며, total polyamine의 임계치가 정상군의 평균+1SD인 경우 민감도 47.7%, 특이도 79.2%였고, 임계치가 평균+2SD인 경우 민감도 36.8%, 특이도 95.8%였다.

표 26. 여러 암종에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Song (1991)	43*	조직검사	효소법 /24시간뇨	평균	Total	47.7	79.2	80.8	45.2	2.3	0.7	58.8	3.5
				+1SD 평균 +2SD	polyamine Total polyamine	38.6	95.8	94.4	46.0	9.3	0.6	58.8	14.5

약어: SD, standard deviation

* 위암 11명, 식도암 4명, 간암 5명, 췌장암 2명, 폐암 15명, 림프종 4명, 백혈병 2명

2) 식도암

정상 성인과 식도암 환자의 감별진단 시 진단정확성을 보고한 문헌은 1편(Kim SW 등, 1991)이었다. 정상 성인과의 감별진단 시 total polyamine의 진단정확성은 민감도 37.5%, 특이도 100.0%였다.

표 27. 식도암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Kim SW (1991)	8	조직 검사	효소법 /산선뇨 또는 -70℃ 보관뇨	평균 +2SD*	Total polyamine	37.5	100.0	100.0	95.4	-	0.6	95.5	-

약어: SD, standard deviation

* 남 40 $\mu\text{mol/g}$ creatinine, 여 44 $\mu\text{mol/g}$ creatinine

3) 위암

정상 성인과 식도암 환자의 감별진단 시 진단정확성을 보고한 문헌은 2편(Kim SW 등, 1991; Yang 등, 1990)으로 total polyamine의 진단정확성을 보고하였다. 정상 성인과의 감별진단 시 total polyamine의 민감도 41.1-72.7%, 특이도 73.3-100.0%를 보고하였다.

표 28. 위암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Kim SW (1991)	56	조직 검사	효소법 /신선뇨 또는 -70℃ 보관뇨	평균 +2SD*	Total polyamine	41.1	100.0	100.0	75.7	-	0.6	79.2	-
Yang (1990)	33	조직 검사	효소법 /소변	남 28.2 [†] 여 38.8 [†]	Total polyamine	72.7	73.3	75.0	71.0	2.7	0.4	73.0	7.3

약어: SD, standard deviation

* 남 40 μmol/g creatinine, 여 44 μmol/g creatinine

† 단위, μmol/g of creatinine

4) 간암

정상 성인과 간암 환자의 감별진단 시 진단정확성을 보고한 문헌은 1편(Kim SW 등, 1991)으로 total polyamine의 진단정확성을 보고하였다. 정상 성인과의 감별진단 시 total polyamine의 민감도 76.5%, 특이도 100.0%를 보고하였다.

표 29. 간암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Kim SW (1991)	17	조직 검사	효소법 /신선뇨 또는 -70℃ 보관뇨	평균 +2SD*	Total polyamine	76.5	100.0	100.0	96.3	-	0.2	96.7	-

약어: SD, standard deviation

* 남 40 μmol/g creatinine, 여 44 μmol/g creatinine

5) 췌장암

정상 성인과 췌장암 환자의 감별진단 시 진단정확성을 보고한 문헌은 1편(Kim SW 등, 1991)으로 total polyamine의 진단정확성을 보고하였다. 정상 성인과의 감별진단 시 total polyamine의 민감도 100.0%, 특이도 100.0%를 보고하였다.

표 30. 췌장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Kim SW (1991)	2	조직 검사	효소법 /신선뇨 또는 -70℃ 보관뇨	평균 +2SD*	Total polyamine	100.0	100.0	100.0	100.0	-	0.0	100.0	-

약어: SD, standard deviation

* 남 40 $\mu\text{mol/g}$ creatinine, 여 44 $\mu\text{mol/g}$ creatinine

6) 결장암 및 직장암

정상 성인과 결장암 또는 직장암 환자의 감별진단 시 진단정확성을 보고한 문헌은 2편(Kim SW 등, 1991; Yang 등, 1990)으로 total polyamine의 진단정확성을 보고하였다. 정상 성인과의 감별진단 시 total polyamine의 민감도 60.0-91.3%, 특이도 73.3-100.0%를 보고하였다.

표 31. 결장암 및 결장직장암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
• 결장암													
Kim SW (1991)	10	조직 검사	효소법 /신선뇨 또는 -70℃ 보관뇨	평균 +2SD*	Total polyamine	60.0	100.0	100.0	96.3	-	0.4	96.5	-
• 결장직장암													
Yang (1990)	23	조직 검사	효소법 /소변	남 28.2 [†] 여 38.8 [†]	Total polyamine	91.3	73.3	72.4	91.7	3.4	0.1	81.1	28.9

약어: SD, standard deviation

* 남 40 $\mu\text{mol/g}$ creatinine, 여 44 $\mu\text{mol/g}$ creatinine

† 단위, $\mu\text{mol/g}$ of creatinine

7) 폐암

정상 성인과 폐암 환자의 감별진단 시 진단정확성을 보고한 문헌은 1편(Yang 등, 1990)으로 total polyamine의 진단정확성을 보고하였다. 정상 성인과의 감별진단 시 total polyamine의 민감도 100.0%, 특이도 73.3%를 보고하였다.

표 32. 폐암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Yang (1990)	15	조직 검사	효소법 /소변	남 28.2* 여 38.8*	Total polyamine	100.0	73.3	65.2	100.0	3.8	0.0	82.2	-

* 단위, $\mu\text{mol/g}$ of creatinine

8) 난소암

Niemi 등(2017)은 폐경 여성군과 난소암 환자의 감별진단 시 진단정확성을 개별 polyamine별로 보고하였다. 민감도 64.9-100.0%, 특이도 4.8-61.9%였다.

표 33. 난소암에 대한 요중 polyamine의 진단정확성 (정상 성인 대비)

1저자 (연도)	대상암 환자 (명)	참고 표준 검사	검사 방법 /검체	임계치	중재검사 항목	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도비	검사 정확도	진단 교차비
Niemi (2017)	37	조직검사	LC-MS/MS /아침뇨	-	SPM	70.3	61.9	76.5	54.2	1.8	0.5	67.2	3.8
					SPD	100.0	4.8	64.9	100.0	1.1	0.0	65.5	-
					CAD	64.9	38.1	64.9	38.1	1.0	0.9	55.2	1.1

약어: CAD, cadaverine; LC-MS/MS, liquid chromatography-tandem mass spectrometry; SPD, spermidine; SPM, spermine

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

‘Polyamine(보험분류번호 노289)’은 2001. 5. 1. 비급여로 등재된 의료기술로 소화기 암(위장, 대장, 간, 췌장), 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암 및 백혈병, 악성 림프종 환자의 소변에서 polyamine을 검출하는 의료기술이다. 이 연구는 ‘Polyamine’의 안전성 및 유효성에 대한 의학적 근거자료를 마련하기 위한 목적으로 실시하였다. 연구 방법은 체계적 문헌고찰이며 최종 선택한 24편의 문헌을 바탕으로 아래와 같이 동 기술의 안전성 및 유효성을 평가하였다.

1.1. 안전성 결과

최종 선택문헌에서 안전성 관련 결과변수를 보고한 문헌은 없었다. 소위원회는 환자의 소변을 채취하여 검사하는 의료기술이므로 검사 수행과 관련하여 안전성에 문제가 없다고 판단하였다.

1.2. 유효성 결과

유효성에 대해 보고한 문헌은 24편의 진단정확성 연구였다. 여러 암종을 대상으로 유효성을 보고한 문헌은 1편이었고 암종별로 구별하여 유효성을 보고한 문헌은 식도암 6편, 위암 8편, 간암 3편, 췌장암 3편, 결장암 4편, 결장직장암 4편, 폐암 5편, 유방암 2편, 자궁경부암 2편, 난소암 2편, 전립선암 3편, 백혈병 2편이었다.

진단정확성에 대해 보고한 문헌은 24편으로, 문헌에서 보고한 민감도와 특이도는 암종에 따라, polyamine의 검사 항목에 따라 매우 넓은 범위의 값으로 보고되었다.

양성질환자 대비 암 환자 감별진단 시 개별 암종 안에서 민감도, 특이도 등 진단정확성 지표는 문헌마다 보고한 값에 차이가 컸다. 민감도의 경우 식도암 12.5-87.5%, 위암 12.5-87.5%, 간암 21.4-100.0%, 췌장암 45.0-93.4%, 결장직장암 23.1-92.1%, 폐암 25.0-100.0%, 유방암 0-33.6%, 자궁경부암 37.0-51.0%, 난소암 10.5-100%, 전립선암

72.2-73.3%, 백혈병 25-100%으로 보고되었다. 특이도는 식도암 13.1-93.2%, 위암 13.1-93.2%, 간암 85.2-93.2%, 췌장암 13.1-88.5%, 결장직장암 13.1-93.2%, 폐암 32.0-88.5%, 난소암 0-100%, 전립선암 76.9-93.3%으로 보고되었다.

정상군 대비 암 환자의 감별진단 시 민감도는 식도암 37.5%, 위암 41.1-72.7%, 간암 76.5%, 췌장암 100%, 결장암 및 결장직장암 60.0-91.3%, 폐암 100%, 난소암 64.9-100%였다. 특이도는 식도암 100%, 위암 73.3-100%, 간암 100%, 췌장암 100%, 결장암 및 결장직장암 73.3-100%, 폐암 73.3%, 난소암 4.8-61.9%였다.

비교검사와의 상관성에 대해 보고한 문헌은 10편이며, 보고된 비교검사는 위암에서 CA-19-9, 간암에서 AFP, 췌장암에서 CA-19-9 및 CA-125, 결장직장암에서 CEA 및 CA-19-9, 자궁경부암에서 SCCA, 전립선암에서 PSA였다. 해당 문헌에서는 요중 polyamine과 비교검사 간 상관관계에 대해 매우 낮은 수준이거나 유의한 상관관계가 없다고 보고하였다. 검사로 인한 치료방법의 변화 등 요중 polyamine의 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.

소위원회는 요중 polyamine의 경우 비침습적인 검사로 여러 암종 환자에 대해 간편하게 검사를 실시할 수 있다는 장점이 있으나 민감도 및 특이도가 암종 및 연구에 따라 차이가 크게 나타나는 점, 양성질환자에서도 polyamine 양성률(위양성)이 높은 점, polyamine 양성을 판단하는 통일된 임계치 기준이 없는 점, 비교검사와의 상관성에 대한 연구 결과 모두 약한 상관관계 또는 유의미한 상관관계를 나타내지 않은 점, 동 검사로 인한 의료결과에의 영향을 보고한 문헌이 없는 점, 국내외 임상진료지침에서 동 기술에 대한 가이드라인을 확인할 수 없는 점을 바탕으로 요중 polyamine의 유효성이 매우 낮다고 판단하였다. 또한 최종 선택된 24편의 출판년도를 기준으로 살펴볼 때 현재로 올수록 연구의 수가 줄고 있어, 2000년 이후 출판된 문헌은 4편에 불과한 한편 20편의 문헌은 2000년 이전에 출판된 문헌임을 확인할 수 있었다. 이에 소위원회는 요중 polyamine의 유효성을 판단할 문헌의 시의적절성이 떨어지며, 요중 polyamine 검출방법이나 참고표준검사 및 비교검사의 정확성에 있어서도 문헌 간 차이가 있을 수 있다고 보았다. 또한 소위원회에서는 polyamine과 유사한 또는 동일한 적응증으로 사용가능한 다수의 중앙 표지자들이 이미 급여항목으로 지정되어 사용되고 있어 요중 polyamine의 임상적 유효성이 매우 낮은 것으로 판단하였다.

2. 결론

이 연구에서는 ‘Polyamine’의 안전성 및 유효성을 체계적 문헌고찰의 방법을 사용하여 평가하였다.

체계적 문헌고찰 결과 ‘Polyamine’의 안전성에 대해 보고한 문헌은 없었고 소위원회는 검사 수행과 관련하여 안전성에 문제가 없다고 판단하였다.

동 기술의 유효성에 대해서는 24편의 진단정확성 연구를 통해 진단정확성, 비교검사와의 상관성, 의료결과에의 영향 별로 평가하였다. 진단정확성의 경우 암종 및 보고자에 따라 진단정확성에 있어서 차이가 컸고, 비교검사와의 상관성의 경우 상관성이 낮거나 유의하지 않았으며, 검사로 인한 치료방법의 변화 등 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다. 또한 국내외 임상진료지침에서 동 기술에 대한 가이드라인을 확인할 수 없었다. 소위원회는 이를 바탕으로 ‘Polyamine’의 유효성이 매우 낮다고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 ‘Polyamine’에 대해 소위원회 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2019. 12. 13.).

의료기술재평가위원회는 식도암, 위암, 간암, 췌장암, 결장암, 직장암, 폐암, 유방암, 자궁암/자궁경부암, 난소암, 전립선암과 같은 고형암 및 백혈병, 악성 림프종과 같은 혈액암 환자의 암 진단, 경과 및 예후 평가 시 ‘Polyamine’을 권고하지 않는다(권고등급 II).

권고사유는 다음과 같다.

- ‘Polyamine’의 안전성을 보고한 문헌을 확인할 수 없었으나, 동 기술은 환자의 소변을 채취하여 검사하는 체외진단검사이므로 검사수행에 따른 안전성에 문제가 없는 것으로 판단하였다.
- 동 기술의 유효성을 보고한 24편의 문헌을 바탕으로 판단한 결과 진단정확성의 경우 암종 및 보고자에 따라 진단정확성에 있어서 차이가 컸고, 비교검사와의 상관성의 경우 상관성이 낮거나 유의하지 않았으며, 검사로 인한 치료방법의 변화 등 의료결과에의 영향을 보고한 문헌은 없었다.
- 국내외 임상진료지침에서 동 기술에 대한 가이드라인을 확인할 수 없었다.

V

참고문헌

- 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용. 2019년 3월판.
- 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터 개방시스템. Available from:
<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapDiagBhvInfo.do>
- 건강보험심사평가원. 요양기관업무포털. Available from:
<https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
- 국가암정보센터. Available from:
<https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C223/cancer/list.do>
- 국가통계포털. 24개 암종/성/연령(5세별) 5년 암유병자수, 유병률. Available from:
http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_117N_A00124&vw_cd=MT_ZTITLE&list_id=101_11744&seqNo=&lang_mode=ko&language=kor&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=MT_ZTITLE
- 대한간암학회, 국립암센터. 2018 간세포암종 진료 가이드라인. 2018.
- 대한부인종양·콜포스코피학회, 대한의학회. 부인암 진료권고안: 자궁경부암/자궁체부암/난소암 version 2.0. 2010.
- 대한비뇨기과학회, 대한비뇨기종양학회. 전립선암 치료 진료 권고안. 2018.
- 대한의학회. 대장암진료권고안 v.10. 2012
- 대한의학회. 위암표준진료권고안. 2012.
- 대한진단검사의학회. 진단검사의학 (편집 박찬정). 이퍼블릭, 서울 2009.
- 대한폐암학회. 폐암진료지침. 2010.
- 박재갑 등. 종양학. 서울:일조각:2012.
- 보건복지부. 보도자료. 2018.12.27. '암 유병자 총 174만명 시대, 암 생존율 계속 증가'.
- Antoniello S, Auletta M, Magri P, Pardo F. Urinary excretion of free and acetylated polyamines in hepatocellular carcinoma. *Int J Biol Markers* 1998;13(2):92-7.
- Enzinger P, Mayer R. Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.
- European Society for Medical Oncology. <https://www.esmo.org/Guidelines>
- Fair WR, Wehner N, Brorsson U. Urinary polyamine levels in the diagnosis of carcinoma of the prostate. *J Urol* 1975;114(1):88-92.
- Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer

- 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach. *J Gastric Cancer*. 2019; 19(1): 1-48.
- Hayase R, Eguchi K, Sekiba K. Polyamine levels in gynecologic malignancies. *Acta Med Okayama* 1985;39(1):35-45.
- Hyun IY, Kim IH, Lee MH, Kim CS. The role of tumor marker CA 15-3 in detection of breast cancer relapse after curative mastectomy. *Nucl Med Mol Imaging* 2004;38(4):311-7.
- Jang SH, Sheen S, Kim HY, Yim HW, Park BY, Kim JW et al. The Korean guideline for lung cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015; 58(4): 291-301.
- Jang WI, Kim CH, Kim HS, Lee CI, Lee DK, Kwon SO, et al. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and CEA in the serodiagnosis of gastrointestinal malignancies. *Korean J Med* 1992;42(6): 759-772.
- Jeong SH. PIVKA-II as a Serological Marker of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2006;12(3):315-7.
- Kim HK, Ok CH, Jung MH, Jang TW. Smoking Status and Serum NSE Level, as Prognostic Factors in Adenocarcinoma of Lung. *Tuberc Respir Dis* 2005;58(6):582-9.
- Kim SJ, Shin JC, Kim JH, Kim DK. Clinical significance of CA125 antigen levels in patients with adenomyosis and leiomyomata uteri. *Obstet Gynecol Sci* 1991;34(2):253-7.
- Kim SW, Hong WS, Kim BS, Lee YH, Cho HJ, Kim CM, et al. Polyamine Urinary Polyamines in Patients with Gastrointestinal Malignancy. *Cancer Res Treat* 1991;23(1):76-83.
- Kim YG, Han KJ, Shim SI, Kim SM. Urinary polyamine in acute leukemia. *Korean J Clin Pathol* 1990;10(1):49-52.
- Kim YI, Roh SH. Significance of follow-up examination of tumor markers after a radical gastrectomy in gastric cancer patients. *J Korean Gastric Cancer Assoc* 2003;3(2):104-111.
- Kim YJ, Park IW, Choi BW, Hue SH. The change of squamous cell cancer antigen (SCC Ag) level as a tumor marker in squamous cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis* 1992;39(5):400-6.
- Kim YT, Yoon BS, Kim JW, Kim SH, Kwon JY, Kim JH. Pretreatment levels of serum squamous cell carcinoma antigen and urine polyamines in women with squamous cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91(1):47-52.
- Kong HY, Lee HJ, Byun J. Roles of Prostatic Acid Phosphatase in Prostate Cancer. *J Life Sci* 2011;21(6):893-900.
- Kubota S, Okada M, Imahori K, Ohsawa N. A new simple enzymatic assay method for urinary polyamines in humans. *Cancer Res* 1983;43(5):2363-7.
- Kubota S, Okada M, Yoshimoto M, Murata N, Yamasaki Z, Wada T et al. Urinary polyamines as a tumor marker. *Cancer Detect Prev* 1985a;8(1-2):189-92.
- Kubota S, Yamasaki Z, Yoshimoto M, Murata N, Wada T, Ohsawa N et al. The value

- of urinary polyamine assay in stomach cancer. Comparison with serum carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1985b;56(7):1630-5.
- Lawton F, Griffin M, Slack J, Blackledge G. Urinary polyamine excretion patterns in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1989;28(4):212-4.
- Lee EH, Park B, Kim NS, Seo HJ, Ko KL, Min JW et al. The Korean guideline for breast cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2015; 58(5): 408-419.
- Lee HK, Park YH, Namgung J, Cho NK, Yuh YJ, Kim SR. The role of lactate dehydrogenase(LD) as a tumor marker. *Korean J Med* 2000;58(5):575-81.
- Lee SH, Kim SO, Lee HD, Chung BC. Estrogens and polyamines in breast cancer: their profiles and values in disease staging. *Cancer Lett* 1998;133(1):47-56.
- Löser C, Fölsch UR, Paprotny C, Creutzfeldt W. Polyamine concentrations in pancreatic tissue, serum, and urine of patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 1990a;5(2):119-27.
- Löser C, Fölsch UR, Paprotny C, Creutzfeldt W. Polyamines in colorectal cancer. Evaluation of polyamine concentrations in the colon tissue, serum, and urine of 50 patients with colorectal cancer. *Cancer* 1990b;65(4):958-66.
- Löser C, Fölsch UR, Paprotny C, Creutzfeldt W. Polyamines in human gastric and esophageal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(10):1193-9.
- Löser C, Fölsch UR, Paprotny C, Creutzfeldt W. Polyamines in human gastrointestinal malignancies. *Digestion* 1990c;46 Suppl 2:430-8.
- Mealy K, Feely J, Reid I, McSweeney J, Walsh T, Hennessy TP. Tumour marker detection in oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996;22(5):505-7.
- Mo HJ, Kim YT, Kim JW. Clinical utility of serum squamous cell carcinoma antigen and urine polyamines in cervical carcinoma. *JGO* 2000;11(2):157-173.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® <https://www.nccn.org>
- Niemi RJ, Roine AN, Häkkinen MR, Kumpulainen PS, Keinänen TA, Vepsäläinen JJ et al. Urinary Polyamines as Biomarkers for Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(7):1360-1366.
- O SY. Tumor markers. *Korean J Med Spring Congress* 2018;Vol.2018:326-9.
- Otsuji S, Soejima Y, Isobe K, Yamada H, Takao S, Nishi M. An enzymatic differential assay for urinary diamines, spermidine, and spermine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;109(2):115-21.
- Park MH, Igarashi K. Polyamines and Their Metabolites as Diagnostic Markers of Human Diseases. *Biomol Ther (Seoul)* 2013; 21(1): 1-9.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Russell DH, Levy CC, Schimpff SC, Hawk IA. Urinary polyamines in cancer patients. *Cancer Res* 1971;31(11):1555-8.
- Sanford EJ, Drago JR, Rohner TJ, Kessler GF, Sheehan L, Lipton A. Preliminary evaluation of urinary polyamines in the diagnosis of genitourinary tract

- malignancy. *J Urol* 1975;113(2):218-21.
- Shin TY, Lee SB, Kim HM. Determination of putrescine, spermidine and spermine in urine by HPLC. *Anal Sci Technol* 1997;10(6):445 - 452.
- Song HS, Park SK. Clinical significance of urinary polyamine in various malignancies. *Keimyung Med J* 1991;10(3):355-365.
- Suh DJ, Jeong YA, Chang JH, Lee NW, Kim T, Lee KW. The efficacy of tumor markers SCC, CEA, and CA-125 in patients with cervical cancer. *Obstet Gynecol Sci* 2004;47(11):2137-42.
- Thompson JS, Edney JA, Laughlin K. Urinary polyamines in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1986;29(12):873-7.
- Tormey DC, Waalkes TP, Kuo KC, Gehrke CW. Biologic markers in breast carcinoma: clinical correlations with urinary polyamines. *Cancer* 1980;46(4):741-7.
- Tsoi TH, Chan CF, Chan WL, Chiu KF, Wong WT, Ng CF et al. Urinary Polyamines: A Pilot Study on Their Roles as Prostate Cancer Detection Biomarkers. *PLoS ONE* 2016;11(9):e0162217.
- University of Bristol. QUADAS-2.
<http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/>
- Woo HY, Kim YJ, Park H. Establishment of Reference Intervals of Tumor Markers in Korean Adults. *Korean J Lab Med* 2008;28:179-84.
- Woo HY. Human Epididymis Protein 4 as a Diagnostic Marker of Ovarian Cancer and Its Reference Interval in Korean Population. *Lab Med Online* 2016; 6(1): 12-18.
- Woo KB, Waalkes TP, Abeloff MD, Lenhard RE Jr, Gehrke CW, Kuo KC. Urinary polyamines for evaluating the course of disease for patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* 1983;52(9):1684-90.
- Woo KB, Waalkes TP, Ahmann DL, Tormey DC, Gehrke CW, Oliverio VT. A quantitative approach to determining disease response during therapy using multiple biologic markers: application to carcinoma of the breast. *Cancer* 1978;41(5):1685-703.
- Yang CH. Esophageal cancer. *Clin Endosc* 2006;33(suppl.1):110-8.
- Yang JS, Kim SC, Kang JA, Song KE, Suh JS, Lee WK et al. Urine polyamine levels in various cancers. *JPTM* 1990;10(2):271-276.
- Zhang J, Zhu Z, Liu Y, Jin X, Xu Z, Yu Q, Li K. Diagnostic Value of Multiple Tumor Markers for Patients with Esophageal Carcinoma. *PLoS One* 2015; 10(2): e0116951.

VI

부록

1. 소위원회

Polyamine 소위원회는 혈액종양내과 2인, 산부인과 1인, 비뇨기과 1인, 소화기내과 1인, 대한진단검사의학회에서 추천받은 진단검사의학과 1인으로 구성하였다. 소위원회 활동 내용은 다음과 같다.

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019. 4. 29.
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019. 6. 17.
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석, 질평가 논의

1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019. 7. 30.
- 회의내용: 질평가 및 자료추출 결과보고, 결론 논의 및 보고서 초안 검토

1.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2019. 8. 23. (서면자문)
- 회의내용: 보고서 검토

2. 문헌검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

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

No.	Searches	문헌수
1	neoplasm*.mp.	2,667,439
2	exp neoplasms/	3,163,105
3	tumor*.mp.	1,797,098
4	cancer*.mp.	1,649,176
5	malignan*.mp.	537,930
6	carcinoma*.mp.	816,957
7	OR/1-6	4,157,310
8	screen*.mp.	751,302
9	7 OR 8	4,716,498
10	polyamine*.mp.	21,523
11	exp polyamines/	93,917
12	10 OR 11	100,316
13	urin*.mp.	648,200
14	12 AND 13	3,857
15	9 AND 14	771
16	limit 15 to (english language and humans)	512

2.1.2. Ovid-Embase(1974 to 2019 May 01) <검색일: 2019. 5. 2.>

No.	Searches	문헌수
1	neoplasm*.mp.	724,789
2	exp neoplasms/	4,097,609
3	tumor*.mp.	2,723,665
4	cancer*.mp.	3,259,529
5	malignan*.mp.	813,217
6	carcinoma*.mp.	1,098,686
7	OR/1-6	5,323,809
8	screen*.mp.	1,213,063
9	7 OR 8	6,222,304
10	polyamine*.mp.	21,656
11	exp polyamines/	54,294
12	10 OR 11	59,133
13	urin*.mp.	771,521
14	12 AND 13	2,279
15	9 AND 14	862
16	limit 15 to (english language and humans)	469

2.1.3. Cochrane Library <검색일: 2019. 5. 2.>

No.	Searches	문헌수
1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	69,983
2	(neoplasm*):ti,ab,kw	71,361
3	(tumor*):ti,ab,kw	60,574
4	(cancer*):ti,ab,kw	144,208
5	(malignan*):ti,ab,kw	24,086
6	(carcinoma*):ti,ab,kw	38,248
7	OR/1-6	202,168
8	(screen*):ti,ab,kw	61,955
9	7 OR 8	205,873
10	MeSH descriptor: [Polyamines] explode all trees	2,081
11	(polyamine*):ti,ab,kw	273
12	10 OR 11	2,175
13	(urin*):ti,ab,kw	64,503
14	12 OR 13	169
15	8 AND 13	25

2.2. 국내 데이터베이스

2.2.1. KoreaMed <검색일자: 2019. 5. 2.>, 영어로 검색

No.	Searches	문헌수
1	(urine) AND polyamine	2
2	(urine) AND polyamines	2
3	(urinary) AND polyamine	3
4	(urinary) AND polyamines	4
5	OR/1-4	4

2.2.2. RISS <검색일자: 2019. 5. 2.>, 상세검색-국내학술지

No.	Searches	문헌수
1	소변 AND 폴리아민	0
2	요중 AND 폴리아민	1
3	뇨중 AND 폴리아민	0
4	Urine And Polyamine	9
5	Urine And Polyamines	6
6	Urinary And Polyamine	7
7	Urinary And Polyamines	7

2.2.3. KISS <검색일자: 2019. 5. 2.>, 상세검색-학술지

No.	Searches	문헌수
1	소변 AND 폴리아민	0
2	요중 AND 폴리아민	0
3	뇨중 AND 폴리아민	0
4	Urine And Polyamine	13
5	Urine And Polyamines	8
6	Urinary And Polyamine	6
7	Urinary And Polyamines	6

2.2.4. KMBASE <검색일자: 2019. 5. 2.>, 고급검색-국내발표논문

No.	Searches	문헌수
1	소변 AND 폴리아민	0
2	요중 AND 폴리아민	1
3	뇨중 AND 폴리아민	0
4	Urine And Polyamine	7
5	Urine And Polyamines	2
6	Urinary And Polyamine	5
7	Urinary And Polyamines	3
8	OR/1-7	11

2.2.5. 국가과학기술정보센터 <검색일자: 2019. 5. 2.>, 상세검색-국내논문

No.	Searches	문헌수
1	소변 AND 폴리아민	0
2	요중 AND 폴리아민	0
3	뇨중 AND 폴리아민	0
4	Urine And Polyamine	4
5	Urine And Polyamines	4
6	Urinary And Polyamine	3
7	Urinary And Polyamines	3

3. 최종 선택문헌

연번	제1저자	연도	제목	서지정보
1	Niemi	2017	Urinary Polyamines as Biomarkers for Ovarian Cancer	Int J Gynecol Cancer 2017;27(7):1360-1366
2	Tsoi	2016	Urinary Polyamines: A Pilot Study on Their Roles as Prostate Cancer Detection Biomarkers	PLoS ONE 2016;11(9):e0162217
3	Kim	2005	Pretreatment levels of serum squamous cell carcinoma antigen and urine polyamines in women with squamous cell carcinoma of the cervix	Int J Gynaecol Obstet 2005;91(1):47-52
4	Mo	2000	Clinical utility of serum squamous cell carcinoma antigen and urine polyamines in cervical carcinoma	Journal of Gynecologic Oncology 2000;11(2):157-173
5	Antoniello	1998	Urinary excretion of free and acetylated polyamines in hepatocellular carcinoma	Int J Biol Markers 1998;13(2):92-7
6	Kim	1991	Urinary polyamines in patients with gastrointestinal malignancy	대한암학회지1991;23(1):76-82
7	Song	1991	Clinical significance of urinary polyamine in various malignancies	계명대의논문집1991;10(3):355-365
8	Löser	1990	Polyamine concentrations in pancreatic tissue, serum, and urine of patients with pancreatic cancer	Pancreas 1990;5(2):119-27
9	Löser	1990	Polyamines in colorectal cancer. Evaluation of polyamine concentrations in the colon tissue, serum, and urine of 50 patients with colorectal cancer	Cancer 1990;65(4):958-66
10	Löser	1990	Polyamines in human gastrointestinal malignancies	Digestion 1990;46 Suppl 2:430-8
11	Kim	1990	Urinary polyamine in acute leukemia	대한임상병리학회지1990;10(1):49-52
12	Yang	1990	Urine polyamine levels in various cancers	대한임상병리학회지1990;10(2):271-276
13	Löser	1989	Polyamines in human gastric and esophageal cancer	Scand J Gastroenterol 1989;24(10):1193-9
14	Lawton	1989	Urinary polyamine excretion patterns in patients with epithelial ovarian cancer	Gynecol Obstet Invest 1989;28(4):212-4
15	Thompson	1986	Urinary polyamines in colorectal cancer	Dis Colon Rectum 1986;29(12):873-7
16	Otsuji	1985	An enzymatic differential assay for urinary diamines, spermidine, and spermine	J Cancer Res Clin Oncol 1985;109(2):115-21
17	Antoniello	1998	Urinary excretion of free and acetylated polyamines in hepatocellular carcinoma	Int J Biol Markers 1998;13(2):92-7
18	Fair	1975	Urinary polyamine levels in the diagnosis of carcinoma of the prostate	J Urol 1975;114(1):88-92
19	Kim	2005	Pretreatment levels of serum squamous cell carcinoma antigen and urine polyamines in women with squamous cell carcinoma of the cervix	Int J Gynaecol Obstet 2005;91(1):47-52
20	Kim	1991	Urinary polyamines in patients with gastrointestinal	대한암학회지1991;23(1):76-

연번	제1저자	연도	제목	서지정보
			malignancy	82
21	Kim	1990	Urinary polyamine in acute leukemia	대한임상병리학회지1990;10(1):49-52
22	Kubota	1985	Urinary polyamines as a tumor marker	Cancer Detect Prev 1985;8(1-2):189-92
23	Kubota	1985	The value of urinary polyamine assay in stomach cancer. Comparison with serum carcinoembryonic antigen	Cancer 1985;56(7):1630-5
24	Kubota	1983	A new simple enzymatic assay method for urinary polyamines in humans	Cancer Research 1983;43(5):2363-7

4. 배제문헌 목록

문헌배제사유

- 1) 사전에 정의한 대상환자가 아닌 문헌(대상암 외의 암 환자, 소아, 정상인 등)
- 2) 사전에 정의한 중재검사가 아닌 문헌
- 3) 사전에 정의한 결과변수가 없는 문헌
- 4) 원저가 아닌 문헌(총설, editorial, comments 등)
- 5) 동물을 대상으로 연구한 문헌
- 6) 사례연구 또는 환자군연구인 문헌

연번	제1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	Anonymous	Benzidine	IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2010:990:139-248	4
2	Bachrach	Polyamines and carcinogenesis	Acta Facultatis Medicae Naissensis 2012:29(4):165-174	4
3	Bandyopadhyay	Serum and urine concentrations of diamines and polyamines in patients with uterine, ovarian, breast or rectal cancer	Medical Science Research 1999:27(9):645-647	3
4	Becciolini	Urinary polyamines in patients with advanced cervical cancer or pelvic cancer recurrence during and after radiotherapy	Acta Oncologica 1992:31(3):327-31	1
5	Brossat	Determination of free and total polyamines in human serum and urine by ion-pairing high-performance liquid chromatography using a radial compression module. Application to blood polyamine determination in cancer patients treated or not treated with an ornithine decarboxylase inhibitor	Journal of Chromatography - Biomedical Applications 1983;VOL. 277():87-99	3
6	Brown	Determination of 5-dimethylaminonaphthalene-1-sulfonyl derivatives of urinary polyamines by ion-pair high-performance liquid chromatography	Journal of Chromatography, A 1979;164(1):35-40	1
7	Buehler	Significance of polyamine measurements in urine in carcinogenesis of endocrine glands	Annals of Clinical & Laboratory Science 1980:10(3):195-7	4

연번	제1저자	제목	서지정보	배제 사유
8	Byun	Analysis of polyamines as carbamoyl derivatives in urine and serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	Biomedical Chromatography 2008;22(1):73-80	3
9	Carachi	Polyamines in colorectal cancer: A clinical and experimental approach	Journal of Clinical Pathology 1983;36(5):508-510	3
10	Cheng	Distinct urinary metabolic profile of human colorectal cancer	Journal of Proteome Research 2012;11(2):1354-63	3
11	Copeland	Efforts in cancer diagnosis: national task forces--large bowel cancer	Journal of Surgical Oncology 1976;8(6):555-63	4
12	Denton	Gas-chromatographic measurement of urinary polyamines in cancer patients	Clinical Chemistry 1973;19(8):904-7	3
13	Depierre	Polyamine excretion in the urine of cancer patients	Journal of Clinical Chemistry & Clinical Biochemistry 1983;21(1):12966	3
14	Dreyfuss	Polyamine excretion in the urine of cancer patients	Israel Journal of Medical Sciences 1975;11(8):785-95	3
15	Durie	Polyamines as markers of response and disease activity in cancer chemotherapy	Cancer Research 1977;37(1):214-21	3
16	Fleisher	Estimation of urinary diamines and polyamines by thin-layer chromatography	Journal of Chromatography. A 1975;110(2):335-40	3
17	Frommel	Effect of beta-carotene supplementation on indices of colonic cell proliferation	Journal of the National Cancer Institute 1995;87(23):1781-7	2
18	Fujita	Improved analysis for urinary polyamines by use of high-voltage electrophoresis on paper	Clinical Chemistry 1980;26(11):1577-82	1
19	Garnica	Changes in urine polyamines in childhood leukemias	Annals of Clinical & Laboratory Science 1981;11(2):109-14	1
20	Haegle	Decarboxylated-S-adenosylmethionine excretion: a biochemical marker of ornithine decarboxylase inhibition by alpha-difluoromethylornithine	Cancer Research 1987;47(3):890-5	6
21	Hakkinen	Analysis of free, mono- and diacetylated polyamines from human urine by LC-MS/MS	Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical & Life Sciences 2013;941(0):29830	3
22	Hayase	Polyamine levels in gynecologic malignancies	Acta Medica Okayama 1985;39(1):35-45	3
23	Heby	Simplified micro-method for the quantitative analysis of putrescine, spermidine and spermine in urine	Journal of Chromatography. A 1978;145(1):73-80	3
24	Horn	Further evidence for the use of polyamines as biochemical markers for malignant tumors	Cancer Research 1982;42(8):3248-51	3

연번	제1저자	제목	서지정보	배제 사유
25	Horn	Relationship of urinary polyamines to tumor activity and tumor volume in patients	Cancer Research 1984;44(10):1013-762	3
26	Hradec	Urinary spermidine levels in cases of carcinoma of the prostate. Preliminary report	Scandinavian Journal of Urology & Nephrology Supplementum 1980;55():259-93	3
27	Hyltander	Increased urinary polyamine excretion in unselected cancer patients related to host factors	Acta Oncologica 1998;37(1):333-90	3
28	Jiang	Determination of polyamines in urine of normal human and cancer patients by capillary gas chromatography	Biomedical Chromatography 1990;4(2):73-77	3
29	Kaneko	Disturbance in the metabolism of 5'-methylthioadenosine and adenine in patients with neoplastic diseases, and in those with a deficiency in adenine phosphoribosyltransferase	Metabolism: Clinical & Experimental 1991;40(9):918-21	2
30	Khuhawar	Polyamines as cancer markers: Applicable separation methods	Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications 2001;764(43467):385-407	4
31	Lawton	Predicting response to chemotherapy for patients with epithelial ovarian cancer using urinary polyamine excretion patterns	British Journal of Cancer 1990;62(4):692-4	3
32	Lee	Altered urinary profiles of polyamines and endogenous steroids in patients with benign cervical disease and cervical cancer	Cancer Letters 2003;201(2):121-31	3
33	Lee	Estrogens and polyamines in breast cancer: their profiles and values in disease staging	Cancer Letters 1998;133(1):47-56	3
34	Lee	Polyamine profiles in the urine of patients with leukemia	Cancer Letters 1998;122(43467):434-73	3
35	Lenhard	Clinical case records in chemotherapy: the management of hypercalcemia complicating cancer	Cancer Chemotherapy Reports - Part 1 1971;55(4):509-21	2
36	Leveque	Polyamine profiles in tumor, normal tissue of the homologous breast, blood, and urine of breast cancer sufferers	Breast Cancer Research & Treatment 2000;60(2):99-105	3
37	Lipton	Urinary polyamine levels in patients with gastrointestinal malignancy	Cancer 1975;36(6 Suppl):1648-16	3
38	Lipton	Urinary polyamine levels in patients with localized malignancy	Cancer 1976;38(3):1344-7	3
39	Madeo	Spermidine: a physiological autophagy inducer acting as an anti-aging vitamin in humans?	Autophagy 2019;15(1):165-168	4
40	Manna	Biomarkers of coordinated metabolic reprogramming in colorectal tumors in mice and humans	Gastroenterology 2014;146(5):1313-24	3

연번	제1저자	제목	서지정보	배제 사유
41	Marton	Measurement of putrescine, spermidine, and spermine in physiological fluids by use of an amino acid analyzer	Clinical Chemistry 1973;19(8):923-6	3
42	Mashige	Clinical usefulness of an enzymatic determination of total urinary polyamines, excluding cadaverine	Clinical Chemistry 1988;34(11):1355-9	3
43	Matsumoto	A new enzymatic assay for total diamines and polyamines in urine of cancer patients	Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 1981;100(1):73-84	3
44	Milano	The clinical value of urinary polyamine analyses in cancer patients	Oncodevelopmental Biology & Medicine 1980;1(43560):215-25	1
45	Muskiet	Urinary polyamines and their metabolites during new combination chemotherapeutic treatments of high grade non-Hodgkin lymphoma	Clin Chim Acta 1987;165(2-3):213-25	3
46	Naccarato	Development of a fast and simple gas chromatographic protocol based on the combined use of alkylchloroformate and solid phase microextraction for the assay of polyamines in human urine	Journal of Chromatography. A 2018;1549(4):434-78	1
47	Nakajima	Urinary Polyamine Biomarker Panels with Machine-Learning Differentiated Colorectal Cancers, Benign Disease, and Healthy Controls	International Journal of Molecular Sciences 2018;19(3):7	3
48	Perini	Fluorometric analysis of polyamines, histamine, and 1-methylhistamine	Analytical Biochemistry 1979;94(2):431-9	3
49	Poyhonen	Polyamine excretion in depleted patients with gastrointestinal malignancy: effect of perioperative nutrition and tumor removal	Jpn: Journal of Parenteral & Enteral Nutrition 1992;16(3):226-31	6
50	Romano	Levels of polyamines and nucleic acids in human breast carcinoma	Tumori 1981;67(5):431-5	3
51	Romano	Polyamines as biological markers of the effectiveness of therapy in acute leukemia	Tumori 1980;66(6):677-87	3
52	Russell	Analysis of polyamines and acetyl derivatives by a single automated amino acid analyzer technique	Journal of Chromatography. A 1983;273(2):263-74	3
53	Russell	Urinary polyamines in cancer patients	Cancer Research 1971;31(11):1555-8	3
54	Sadananda	Urinary polyamines in cancer	Indian Journal of Cancer 1980;17(4):220-5	3
55	Schwartz	Biochemical procedures as aids in diagnosis of different forms of cancer	Annals of Clinical & Laboratory Science 1974;4(2):95-103	4

연번	제1저자	제목	서지정보	배제 사유
56	Shao	Development of urinary pseudotargeted LC-MS-based metabolomics method and its application in hepatocellular carcinoma biomarker discovery	Journal of Proteome Research 2015;14(2):906-916	2
57	Shin	HPLC법에 의한 뇨 중의 Putrescine, Spermidine 및 Spermine의 정량	분석과학 1997;10(6):445-452	3
58	Shinpo	Comparative measurements of urinary polyamines in early morning and 24-hour urine specimens	Clinica Chimica Acta 1983;131(43467):143-8	1
59	Suh	Determination of polyamines in human urine by precolumn derivatization with benzoyl chloride and high-performance liquid chromatography coupled with Q-time-of-flight mass spectrometry	Talanta 2011;83(3):751-6	3
60	Suh	Urinary polyamine evaluation for effective diagnosis of various cancers	Journal of Chromatography, B, Biomedical Sciences & Applications 1997;688(2):179-86	3
61	Suh	Comparative Free and Acetylated Polyamine Profiles in the Urine of Normal Subjects and Various Cancer Patients	분석과학 1995;8(4):895-900	3
62	Takeda	Urinary polyamines in patients with gastric cancer and their change after gastrectomy	Gann. Japanese Journal of Cancer Research 1975;66(4):445-7	3
63	Tanneberger	Biological markers of human tumors and monitoring of cancer treatment	Archiv für Geschwulstforschung 1979;49(6):528-34	4
64	Thyss	Polyamines as biological markers in malignant lymphomas	European Journal of Cancer & Clinical Oncology 1982;18(7):611-6	3
65	Tsuji	Putrescine, spermidine, N-acetylspermidine and spermine in the urine of patients with leukaemias and tumors	Clinica Chimica Acta 1975;59(2):161-7	3
66	Umeki	Urinary polyamines in malignancies	Medical Laboratory Sciences 1988;45(3):250-4	3
67	Venalainen	Altered Polyamine Profiles in Colorectal Cancer	Anticancer Research 2018;38(6):3601-3607	3
68	Venkatanarayanan	Computerised algorithm of tumour-associated markers to monitor haematopoietic malignancy	Computer Methods & Programs in Biomedicine 1990;31(1):63-70	2
69	Venkatanarayanan	Multiple marker validity of urinary hexosaminidase and polyamines in haematopoietic malignancy	Biochemistry International 1989;18(2):301-9	3

연번	제1저자	제목	서지정보	배제 사유
70	Waalkes	Multiple biological markers and breast carcinoma: a preliminary study in the detection of recurrent disease after primary therapy	Journal of Surgical Oncology 1981;18(1):43727	3
71	Waalkes	Urinary excretion of polyamines by patients with advanced malignancy	Cancer Chemotherapy Reports - Part 1 1975;59(6):1103-16	1
72	Yu	Analysis of urinary metabolites for breast cancer patients receiving chemotherapy by CE-MS coupled with on-line concentration	Clinical Biochemistry 2013;46(12):1065-1073	2
73	Yu	Quantification of free polyamines and their metabolites in biofluids and liver tissue by UHPLC-MS/MS: application to identify the potential biomarkers of hepatocellular carcinoma	Analytical & Bioanalytical Chemistry 2015;407(22):1823109	5
74	Yuan	Highly selective detection of spermine in human urine via a nanometal surface energy transfer platform	Talanta 2018;188():218-224	1
75	Yuan	Polyamines	Lancet 1973;2(7822):194 passim	4



발행일 2020. 03. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-628-6



의료기술재평가보고서 2019