

ORIGINAL ARTICLE

유방암 환자에서의 은제자리부합법의 유효성:
체계적 문헌 고찰장선영 · 이선희 · 김수진 · 이유경¹ · 임영혁² · 한원식³ · 박희숙⁴한국보건 의료 연구원 신의료기술 평가 사업 본부, ¹순천향대학교 의과대학 진단검사의학과, ²성균관대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과, ³서울대학교 의과대학 외과학교실, ⁴순천향대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과The Effectiveness of Silver *In Situ* Hybridization in Patients with Breast Cancer:
A Systematic ReviewSunyoung Jang, Seon-Heui Lee, Soojin Kim, You-Kyoung Lee¹, Young-Hyuck Im², Wonshik Han³, Hee-Sook Park⁴Health Technology Assessment Department, National Evidence-Based Healthcare Collaborating Agency, Seoul; ¹Department of Laboratory Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ³Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea**Purpose:** The purpose of this study was to evaluate silver *in situ* hybridization (SISH) as an effective test to identify HER2 gene amplification in patients with breast cancer.**Methods:** A systematic literature review was used to evaluate the effectiveness of SISH. The literature review covered from October 27, 2009 to December 1, 2009, and eight domestic databases including KoreaMed and foreign databases including Ovid-MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library were used. Keywords, such as 'silver *in situ* hybridization' and 'SISH', were used to search 63 documents. Ten studies regarding the evaluation of diagnostics were included in the final evaluation. The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) tool was used by two evaluators to independently evaluate the quality of the ten studies. **Results:** A total of ten studies (nine diagnostic evaluation studies and one correlation study) were identified to evaluate SISH. Theeffectiveness of this test was evaluated based on diagnostic accuracy, concordance rate, and correlation with fluorescence *in situ* hybridization (FISH) results. The sensitivity of SISH was 0.81-1.00, and the specificity was 0.82-1.00. The positive predictive value was 0.95-1.00, negative predictive value was 0.81-1.00, and the test accuracy was 0.90-1.00. The concordance rate of SISH was 87.0-100% and two studies reported a correlation with FISH results. The body of evidence as a whole suggests a Grade D for SISH. **Conclusion:** SISH is a safe and useful test in patients with breast cancer and at least grade D evidence based on existing positive studies.Key Words: Breast neoplasms, Fluorescence *in situ* hybridization, Meta-analysis
중심단어: 유방암, 형광제자리부합법, 체계적 문헌고찰

서론

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)/neu 원종양 유전자(proto-oncogene)의 증폭 또는 HER2 단백질 과 발현은 침습성 유방 암종의 예후적, 예측적 요인들 중 하나이다. 나쁜 예후, 더 침습적인 질병 경과, 높은 재발 가능성, 전체 생존 기간의 단축 등과 연관되어 있으며, 항암 화학요법에 대한 저항성과 상관관계가 있다.(1)

책임저자: 박희숙

140-743 서울시 용산구 한남동 657-58, 순천향대학교 의과대학
내과학교실 혈액종양내과

Tel: 02-709-9185, Fax: 02-709-9200

E-mail: parkhs@schmc.ac.kr

접수일: 2010년 12월 3일 게재승인일: 2011년 2월 11일

본 논문은 2009년 보건복지부의 연구기금에서 연구비를 지원받음.

HER2 유전자의 증폭 또는 과발현은 유방암 환자에게 있어 나쁜 예후와 관련이 있고, 타목시펜(tamoxifen)을 이용한 호르몬 치료에 저항성을 나타내지만 anthracycline 계열의 항암제나 paclitaxel의 치료에 비교적 좋은 반응을 나타낸다. 또한 HER2 표적 치료제인 trastuzumab (Herceptin®; Genentech, South San Francisco, USA)이나 lapatinib (Tykerb®; GlaxoSmith-Kline, Philadelphia, USA)이 개발됨으로써 HER2 상태는 유방암 환자 치료방침 결정에 필수적인 요소가 되었다.(2)

2007년 American Society of Clinical Oncology (ASCO) tumor marker guideline에서는 새로 진단받은 원발 유방암 환자와 재발 유방암 환자 및 전이 유방암 환자 등에서 HER2 검사 시행을 권장하였고, 2007년 발표된 ASCO/College of American Pathologist (CAP) guidelines에서는 HER2 상태를 평가하기 위한 방법으로 면역조직화학검사(immunohistochemistry, IHC)와 형광제자리부합법(Fluorescence *in situ* hybridization, FISH)을 포함하는 두 가지 검사 체계를 제안하고 있다. IHC 염색은 HER2 단백질의 과발현을 관찰하는 방법으로서, 사용되는 항체의 종류가 매우 다양하며 민감도와 특이도, 판정 기준에 따라 다른 결과를 보여 표준화에 대한 지속적인 노력이 필요한 검사법이다. FISH법은 HER2 유전자의 증폭 여부를 직접 검사하기 때문에 항암제에 대한 효과와 예후에 대한 보다 정확한 예측이 가능하며, IHC 염색보다 민감도와 특이도 및 정확도가 우수하고 안정성이 높으며 소량의 조직만으로도 검사가 가능하다는 장점을 가지고 있다.(3)

최근 유전자 증폭을 직접 평가하는 검사법으로 은제자리부합법(silver-enhanced *in situ* hybridization, SISH)이 소개되었는데, 이 방법은 탐색자(probe)가 해당 DNA 부위에 부착하면 침착을 유도하여 조직 내에서 오랫동안 유지되는 검은색 점으로 반응 결과를 나타내어 광학현미경으로 판독이 가능한 검사 방법이다.(2) 은제자리부합법은 유방암 환자의 진단 및 적절한 치료제 선택을 위하여 HER2 유전자의 증폭 여부를 검사하는 기술로, 기존

의 형광제자리부합법과 비교 시 검사시간이 짧고 자동화가 가능하며, 검사 후 결과를 보관이 가능하다는 장점이 있다. 따라서 현존하는 HER2 유전자의 증폭 여부를 확인하는 표준검사인 형광제자리부합법과 은제자리부합법을 비교한 보고된 문헌들을 데이터베이스 검색을 통하여 선택한 후 HER2 양성 진단의 정확성을 확인하여 은제자리부합법 검사의 유효성을 판단하고자 한다.

방 법

은제자리부합법의 유효성은 유방암 환자를 대상으로 은제자리부합법과 형광제자리부합법과의 비교를 통해 검사의 진단 정확성, 비교검사와의 일치율 및 상관성을 평가하였다.

은제자리부합법은 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하여 2009년 12월 1일 최종 검색을 완료하였다. 국내 문헌은 'silver *in situ* hybridizaion', 'SISH', '은제자리부합법'과 같은 관련 검색어를 위주로 한 검색전략을 통해 8개의 인터넷 검색 데이터베이스를 이용하여 검색하였다. 국외 문헌은 MEDLINE과 EMBASE를 이용하여 Tables 1, 2와 같은 검색전략을 도출하였다. 총 63개의 문헌을 검색하였고, 동물 실험 및 전임상시험, 원저가 아닌 연구, 초록만 발표된 경우 및 한국어와 영어로 기술되지 않은 문헌은 배제하였다. 중복검색을 포함하여 총 36개 문헌이 제외되었고 진단법 평가연구 9편, 기타 연구(상관성 연구) 1편, 총 10개의 연구가 최종 평가에 포함되었다(Figure 1).

문헌선택기준

선택기준(Inclusion criteria)

- 은제자리부합법이 수행된 연구
- 적절한 의료결과(outcome)가 하나 이상 보고된 연구
- 한국어나 영어로 출판된 연구

배제기준(Exclusion criteria)

- 동물 실험(non-human)
- 원저(original article)가 아닌 연구나 초록만 발표된 경우 혹은 회색문헌 등(non-systematic reviews, editorial,

Table 1. Ovid-MEDLINE search strategy

PICO	No.	Search term	Searched no.
Patients	1	Breast Neoplasms/	170,188
Index test	2	<i>In Situ</i> Hybridization/	42,451
	3	Silver/	9,461
	4	silver <i>in situ</i> hybridization.mp.	5
	5	sish.mp.	18
	6	And/2-3	27
Index test total	7	or/4-6	43
Total	9	1 and 7	10

PICO=Patients, Index test, Comparators, Outcomes.

Table 2. EMBASE search strategy

PICO	No.	Search term	Searched no.
Patients	1	'breast tumor'/exp	232,309
Index test	2	'silver <i>in situ</i> hybridization'	8
Total	3	1 and 2	7

PICO=Patients, Index test, Comparators, Outcomes.

letter, comment, opinion pieces, review, congress or conference material, guideline, note, news article, abstract, etc.)

문헌의 질 평가

선택된 문헌의 질 평가 도구는 영국 Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)의 'Methodology Checklist' (2004년 3월)를 채택하였다. SIGN의 질 평가 도구는 원래 체계적 문헌 고찰, 무작위 임상시험, 코호트 연구, 환자-대조군 연구, 진단법 평가 및 경제성 평가연구로 구분되어 있으나, 의료가술평가에서 대부분의 문헌이 비무작위 임상시험(quasi-experimental studies)과 비교관찰 연구(observational study)가 많아 SIGN과 협의 하에

일부 도구를 수정하였고, 연구 유형별 질 평가 도구는 Table 3과 같다. (5) 문헌 검색부터 선택기준 적용 및 자료 추출까지 각 단계는 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였으며 이에 따라 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하였다(Table 4).

자료 추출

평가에 포함된 문헌이 한 유형으로만 한정되지 않아 자료의 추출은 여러 차례 반복되었다. 자료 추출은 2명의 평가자가 각각 중복하여 분석하였으며, 연구를 진행하면서 나타난 문제점을 토의하는 과정이 여러 차례 반복되었다. 동 과정에서 문헌에 기술된 내용과 결과에 영향을 주는 연구대상의 특성 및 필수적으로 기술되어야 하는 유효성에 대한 자료를 구분하였다. 1차 자료 추출은 2명

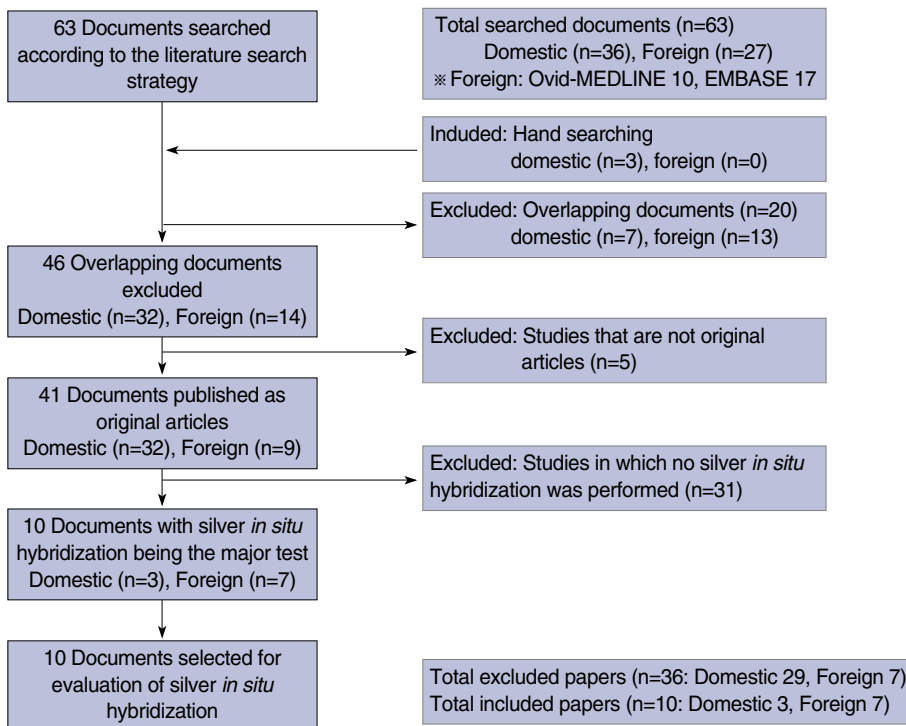


Figure 1. Documents selected for evaluation of silver *in situ* hybridization according to the literature search strategy.

Table 3. Levels of evidence (From Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook) (4)

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort or studies
	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

RCT=randomized controlled trial.

Table 4. Grades of recommendations (From Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developer's handbook) (4)

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+

RCT=randomized controlled trial.

Table 5. Documents selected for evaluation of silver *in situ* hybridization

No.	Publication yr	Author	Research location	Research type	Subjects	Comparators	Level of evidence
1	2010	Sung et al.(2)	Korea	Diagnostic evaluation study	144 invasive breast cancer tissue	IHC, FISH	2+
2	2009	Bartlett et al.(6)	England	Diagnostic evaluation study	45 breast cancer tissue	FISH	2-
3	2009	Francis et al.(7)	Australia	Diagnostic evaluation study	593 cancer patients	IHC	2-
4	2009	Kang et al.(8)	Korea	Diagnostic evaluation study	165 invasive breast cancer	FISH	2-
5	2009	Kim et al.(9)	Korea	Diagnostic evaluation study	58 breast cancer patients	FISH	2-
6	2009	Shousha et al.(10)	England	Diagnostic evaluation study	56 breast cancer tissue	IHC, FISH	2-
7	2008	Capizzi et al.(11)	Italy	Diagnostic evaluation study	83 women breast cancer patients	IHC	2-
8	2008	Carbone et al.(12)	Italy	Diagnostic evaluation study	89 breast cancer tissue	IHC, FISH	2-
9	2007	Dietel et al.(13)	Germany	Diagnostic evaluation study	99 breast cancer tissue	IHC, FISH	2+
10	2007	Sińczak-Kuta et al.(1)	Poland	Correlation study	63 breast cancer tissue	IHC, FISH	3

IHC=immunohistochemistry; FISH=fluorescence *in situ* hybridization.

의 평가자가 각각 중복하여 분석하였으며, 이후 실무 회의를 통해 나타난 문제점을 토의하고 재차 자료 추출 과정을 수행하였다.

통계 분석

본 연구에 사용된 문헌들의 진단 정확성을 확인하기 위하여 부정을 제외한 후 고정효과모형(fixed effect model)에 기초하여 메타분석을 실시하였고, 전반적인 은제자리부합법의 유용성을 receiver operating characteristics (ROC) curve와 area under the curve (AUC)를 통해 평가하였다. 추가적으로 출판 편향 정도를 확인하기 위하여 funnel plot을 확인하였다. 본 연구의 메타분석을 위해서, STATA 통계 프로그램 11.1 MP version (Stata Corp., College Station, USA)와 MetaDiSc 1.4 version (Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spain)을 사용하였다.

결 과

은제자리부합법은 총10편(진단법평가연구 10편)의 문헌적 근거로 평가하였으며, 본 평가에 포함된 문헌의 주요 자료추출 목록은 Table 5와 같다.

은제자리부합법의 유효성은 진단의 정확성, 비교검사와의 일치율, 비교검사와의 상관성에 대하여 평가하였다. 은제자리부합법은 HER2 유전자 과발현 여부를 확인하고 그 결과에 따라 예후 예측 및 치료 방향을 선택하는데 도움을 주는 검사로 현재 HER2 유전자를 확인하는 검사 중 표지자만 상이하고 원리는 동일한 표준검사인 형광제자리부합법을 비교자료 하여 진단정확성 및 일치율과 상관성에 초점을 두어 문헌의 결과를 해석하기로 결정하였다.

은제자리부합법의 진단 정확성 평가는 7편의 문헌(2,8-13)을 근거로 평가하였다. 은제자리부합법의 경우 보통 양성, 부정, 음성으로 나누어 결과를 보고하여, 진단의 정확성을 명확하게 평가

Table 6. Summary of diagnostic accuracy

Author	Critical value	No. of cases	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio	Accuracy	Diagnostic odds ratio
Sung et al.(2)	Positive >2.2 Negative <1.8	144	0.92	0.99	0.96	0.98	103.39	0.08	0.98	1,332.00
Kang et al.(8)	Positive >2.2 Negative <1.8	165	0.95	1.00	1.00	0.98	-	0.05	0.99	-
Kim et al.(9)	Positive >2.2 Negative <1.8	58	1.00	1.00	1.00	1.00	-	0.00	1.00	-
Shousha et al.(10)	Positive >2.2 Negative <1.8	56	0.85	0.98	0.95	0.95	33.85	0.16	0.94	214.50
Capizzi et al.(11)	Positive >2.2 Negative <1.8	83	0.81	1.00	1.00	0.81	-	0.19	0.90	-
Carbone et al.(12)	Positive >3.0 Negative <1.5	89	0.95	1.00	1.00	0.98	-	0.05	0.99	-
Dietel et al.(13)	Positive >2.2 Negative <1.8	99	0.98	0.82	0.98	0.82	5.37	0.03	0.96	186.75

하기 어려웠으나 부정을 제외한 양성 및 음성을 대상으로 재 구성하여 진단 정확성을 산출하였다(Table 6).

Sung 등(2)의 한국에서 유방암으로 진단받은 144명의 유방암 환자의 조직을 대상으로 한 연구에서는 1.8 미만일 경우 음성, 1.8 이상 2.2 이하인 경우 부정(equivocal), 2.2를 초과하면 양성으로 판정하였다. 부정인 경우를 제외하고 형광제자리부합법과 비교한 결과 민감도는 0.92 (95% confidence interval [CI], 0.82–0.95), 특이도는 0.99 (95% CI, 0.97–1.00), 양성예측도는 0.96 (95% CI, 0.85–0.99), 음성예측도는 0.98 (95% CI, 0.96–0.99), 양성우도비는 103.39 (95% CI, 25.14–542.13), 음성우도비는 0.08 (95% CI, 0.05–0.19), 검사의 정확도는 0.98 (95% CI, 0.94–0.99), 진단교차비는 1,332.00 (95% CI, 135.81–1,175.15)로 보고하였다. Kang 등(8)의 한국의 165개 유방암 조직을 대상으로 한 연구에서는 1.8 미만일 경우 음성, 1.8 이상 2.2 이하인 경우 부정, 2.2를 초과하면 양성으로 판정하였다. 부정인 경우를 제외하고 형광제자리부합법과 비교한 결과 민감도는 0.95 (95% CI, 0.89–0.95), 특이도는 1.00 (95% CI, 0.98–1.00), 양성예측도는 1.00 (0.94–1.00), 음성예측도는 0.98 (95% CI, 0.97–0.98), 음성우도비는 0.05 (95% CI, 0.05–0.11), 검사의 정확도는 0.98 (95% CI, 0.96–0.99)로 보고하였다. Kim 등(9)의 한국에서 유방암으로 진단받은 58명의 유방암 환자의 조직을 대상으로 한 연구에서는 1.8 미만일 경우 음성, 1.8 이상 2.2 이하인 경우 부정, 2.2를 초과하면 양성으로 판정하였다. 형광제자리부합법과 비교한 결과 민감도는 1.00 (95% CI, 0.90–1.00), 특이도는 1.00 (95% CI, 0.96–1.00), 양성예측도는 1.00 (0.90–1.00), 음성예측도는 1.00 (95% CI, 0.96–1.00), 음성우도비는 0.00 (95% CI, 0.00–

0.11), 검사의 정확도는 1.00 (95% CI, 0.94–1.00)로 보고하였다. Shousha 등(10)의 영국에서 총 65개의 유방암 조직과 동일한 환자의 56개의 중심부 생검조직을 대상으로 한 연구에서는 1.8 미만일 경우 음성, 2.2를 초과하면 양성으로 판정하였다. 형광제자리부합법과 비교한 결과 민감도는 0.85 (95% CI, 0.66–0.92), 특이도는 0.98 (95% CI, 0.92–1.00), 양성예측도는 0.92 (0.72–0.98), 음성예측도는 0.96 (95% CI, 0.89–0.97), 양성우도비는 33.85 (95% CI, 7.77–182.88), 음성우도비는 0.16 (95% CI, 0.09–0.37), 검사의 정확도는 0.94 (95% CI, 0.85–0.97), 진단교차비는 214.50 (95% CI, 20.98–1973.78)로 보고하였다. Capizzi 등(11)의 이탈리아에서 유방암으로 치료받은 83명 여성의 조직을 대상으로 한 연구에서는 1.8 미만일 경우 음성, 1.8 이상 2.2 이하인 경우 부정, 2.2를 초과하면 양성으로 판정하였다. 부정인 경우를 제외하고 형광제자리부합법과 비교한 결과 민감도는 0.81 (95% CI, 0.70–0.81), 특이도는 1.00 (95% CI, 0.70–1.00), 양성예측도는 1.00 (95% CI, 0.87–1.00), 음성예측도는 0.81 (95% CI, 0.70–0.81), 음성우도비는 0.19 (95% CI, 0.19–0.35), 검사의 정확도는 0.90 (95% CI, 0.77–0.90)로 보고하였다. Carbone 등(12)의 이탈리아에서 유방암으로 치료받은 89명 여성의 조직을 대상으로 한 연구에서는 1.5 미만일 경우 음성, 1.5 이상 3.0 이하인 경우 부정, 3.0를 초과하면 양성으로 판정하였다. 부정인 경우를 제외하고 형광제자리부합법과 비교한 결과 민감도는 0.95 (95% CI, 0.85–0.95), 특이도는 1.00 (95% CI, 0.96–1.00), 양성예측도는 1.00 (0.90–1.00), 음성예측도는 0.98 (95% CI, 0.95–0.98), 음성우도비는 0.05 (95% CI, 0.05–0.15), 검사의 정확도는 0.99 (95% CI, 0.93–0.99)로 보고하였다. Dietel 등(13)의 독일에서

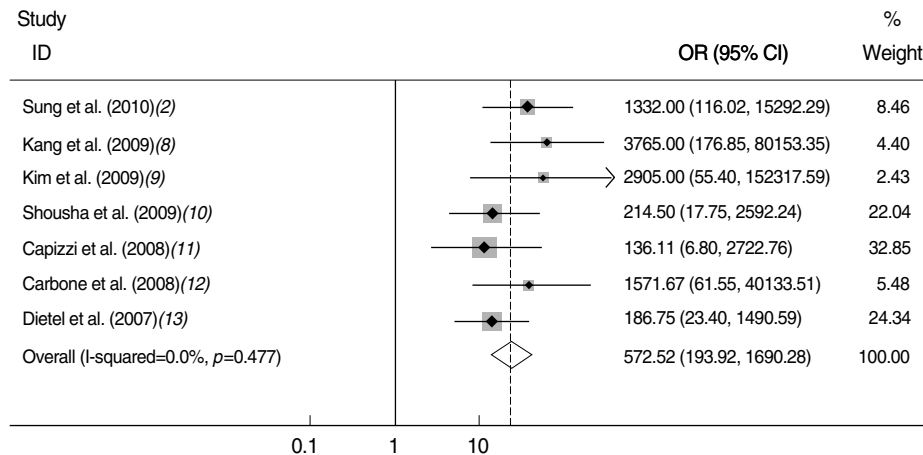


Figure 2. Diagnostic meaning of silver *in situ* hybridization (fixed-effect model).

OR=odds ratio; CI=confidence interval.

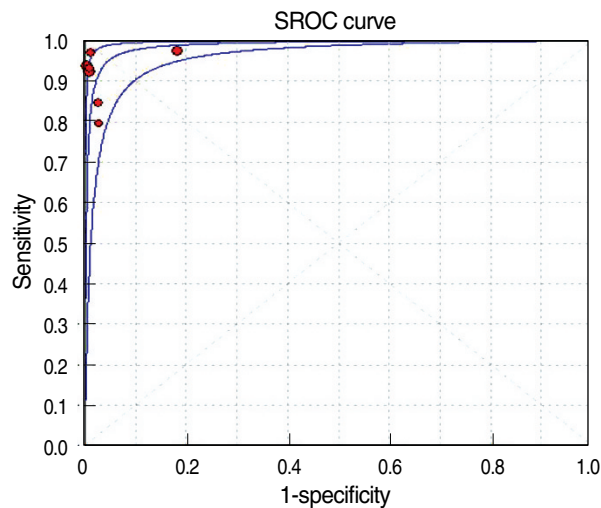


Figure 3. Receiver operating characteristics (ROC) curve of silver *in situ* hybridization (area under the curve [AUC]=0.9872).

유방암으로 치료받은 99명 여성의 조직을 대상으로 한 연구에서는 1.8 미만일 경우 음성, 1.8 이상 2.2 이하인 경우 부정, 2.2를 초과하면 양성으로 판정하였다. 부정인 경우를 제외하고 형광제 자리부합법과 비교한 결과 민감도는 0.98 (95% CI, 0.95–0.99), 특이도는 0.82 (95% CI, 0.59–0.93), 양성예측도는 0.98 (95% CI, 0.95–0.99), 음성예측도는 0.82 (95% CI, 0.59–0.93), 양성우도비는 5.37 (95% CI, 0.31–13.75), 음성우도비는 0.03 (95% CI, 0.01–0.09), 검사의 정확도는 0.96 (95% CI, 0.91–0.98), 진단교차비는 186.75 (95% CI, 25.69–1369.13)로 보고하였다.

이에 부정을 제외한 진단정확성을 산출할 수 있는 문헌들을 고정효과모형에 기초하여 메타분석을 실시하였다. 은제자리부합법의 진단적 의미를 분석한 연구들간의 이질성을 검정한 결과(Figure 2), 통합교차비는 572.52 (95% CI, 193.92–1690.28)로 통계적으로 유의하였으며($\chi^2=500.29$, $df=1$, $p<0.001$), 병합된 연구

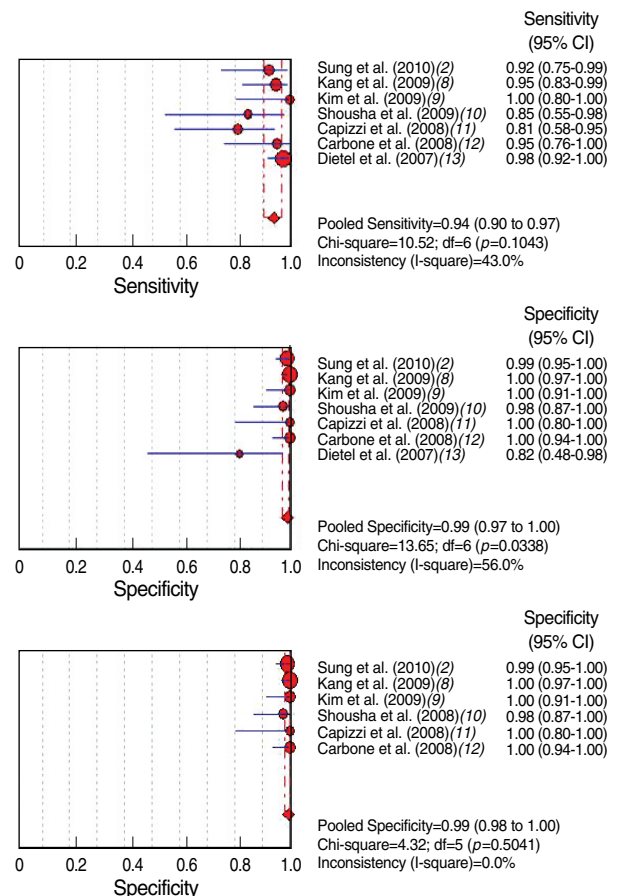


Figure 4. Forest plot of sensitivities and specificities. CI=confidence interval.

간의 동질성을 보였다($\chi^2=5.53$, $df=6$, $p=0.477$). 또한 이 문헌들을 대상으로 ROC curve를 확인한 결과는 Figure 3과 같으며, AUC가 0.99로 나타났다.

유방암에서의 은제자리부합법의 진단적 의미를 분석한 연구들

간의 이질성을 검정한 결과 통합민감도는 0.94 (95% CI, 0.90–0.97)이었으며, 병합된 연구 간 이질성이 없음을 보였고($\chi^2=10.52$, $df=6$, $p=0.104$), 통합특이도는 0.99 (95% CI, 0.97–

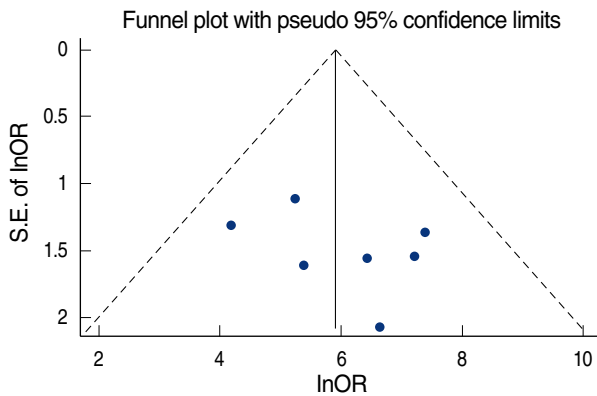


Figure 5. Funnel plot of selected studies.
S.E.=standard error; lnOR=natural log of odds ratio.

1.00)이었으며, 병합된 연구 간 이질성을 보였다($\chi^2=13.65$, $df=6$, $p=0.034$). 통합특이도에서 이질성을 보인 Dietel 등(12)의 연구를 제외한 연구들 간의 병합을 살펴본 결과 이질성을 보이지 않았다($\chi^2=4.32$, $df=5$, $p=0.504$) (Figure 4). 문헌의 이질성 검정을 위해 funnel plot을 확인한 결과 출판편향은 없는 것으로 나타났다($p=0.349$) (Figure 5).

형광제자리부합법과의 일치율은 총 8편(2,5,7–12)의 문헌에 의해 평가되었다(Table 7).

Sung 등(2)은 형광제자리부합법에서 양성 혹은 음성으로 판독된 경우와 은제자리부합법과의 일치율은 98.5% (135/137건)로, 면역조직화학검사에서 양성 혹은 음성으로 판독된 경우와 은제자리부합법과의 일치율은 98.5% (133/135건)로 보고하였고, 두 병리의사 간 판독 결과는 96.4% (134/139건; $\kappa=0.89$; $p<0.001$)로 보고하였다. Bartlett 등(6)의 연구에서는 형광제자리부합법과의 전반적인 일치율을 96.0% (88.9–100%)로 보고하였고, 검사자간 변이 8.0%, 검사실간 변이를 12.66%로 보고하였다. Kang

Table 7. Summary table of diagnostic concordance rate

Author	No. of cases	criteria	Comperators	Concordance rate
Sung et al.(2)	144	negative<1.8 / equivocal 1.8-2.2 / positive>2.2	FISH	98.5% (135/137)
			IHC	98.5% (133/135)
Bartlett et al.(6)	45	-	FISH	96.0% (88.9-100.0%)
Kang et al.(8)	165	negative <1.8 / equivocal 1.8-2.2 / positive>2.2	FISH	98.2% ($\kappa=0.81$)
Kim et al.(9)	58	negative <1.8 / equivocal 1.8-2.2 / positive>2.2	FISH	100%
Shousha et al.(10)	56	negative <1.8 / positive>2.2	FISH	94.0%
Capizzi et al.(11)	83	negative <1.8 / equivocal 1.8-2.2 / positive>2.2	FISH	87% (total 42, $p<0.002$)
Carbone et al.(12)	89	negative <1.5 / equivocal 1.5-3.0 / positive>3.0	FISH	91%
Dietel et al.(13)	99	negative <1.8 / equivocal 1.8-2.2 / positive>2.2	FISH	96.0% (95/99; $\kappa=0.89$; 95% CI, 0.52-0.99)

IHC=immunohistochemistry; FISH=fluorescence *in situ* hybridization; CI=confidence interval.

Table 8. Correlation with comparators

Author	No. of cases	Comperators	Methods	Values	p-value
Kim et al.(9)	58	FISH HER2 copy enumeration	Correlation coefficient (Pearson)	R=0.83	<0.001
			Linear regression	R ² =0.69	
		FISH CEP17copy enumeration	Correlation coefficient (Pearson)	R=0.23	<0.078
			Linear regression	R ² =0.04	
		FISH HER2/CEP17 ratio	Correlation coefficient (Pearson)	R=0.75	<0.001
			Linear regression	R ² =0.56	
Sińczak-Kuta et al.(1)	63	IHC	Pearson χ^2 test	13.27	<0.01
			Gamma correlation coefficient	0.69	-
			Spearman rank correlation coefficient	0.45	
			Kappa coefficient	0.58	
		FISH	Pearson χ^2 test	39.91	<0.01
			Gamma correlation coefficient	0.96	-
			Spearman rank correlation coefficient	0.72	
			Kappa coefficient	0.38	

IHC=immunohistochemistry; FISH=fluorescence *in situ* hybridization.

등(8)은 형광제자리부합법과 비교한 결과, 총 165조직 중 162조직이 일치하여 98.2% ($\kappa=0.94$)의 일치율을 보고하였다. 또한 면역조직화학검사와의 일치율은 총 157조직 중 147조직이 일치하여 92.5% ($\kappa=0.81$)로 보고하였다. Kim 등(9)은 형광제자리부합법과 100%의 일치율을 보였다. Shousha 등(10)은 형광제자리부합법과의 전반적인 일치율은 94.0%로 보고하였다. Capizzi 등(11)의 전반적인 형광제자리부합법과 은제자리부합법과의 일치율은 87% (총 42건, $p<0.002$)로 보고하였다. Carbone 등(12)의 전반적인 형광제자리부합법과 은제자리부합법과의 일치율은 91%로 보고하였다. Dietel 등(13)의 전반적인 형광제자리부합법과 은제자리부합법과의 일치율은 96.0% (95/99건; $\kappa=0.89$; 95% CI, 0.52–0.99)로 보고하였다.

비교검사와의 상관성은 2편(1, 8)의 문헌을 근거로 평가되었으며 형광제자리부합법과의 HER2/CEP17의 비율의 상관관계를 확인한 결과 두 편 모두 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내는 것으로 보고하였다(Table 8).

이러한 결과를 토대로 유방암 환자에서의 은제자리부합법은 기존 임상에서 사용되는 형광제자리부합법 결과와의 일치율 및 상관성이 높아 유효성의 근거가 있는 검사로 평가하였다.

근거의 등급

은제자리부합법은 진단법평가연구(1, 2, 6–13) 총 10편을 근거로 평가하였고, 질(level of evidence) 평가 결과 증례연구를 제외한 문헌 중 ‘2+’가 2편, ‘2-’가 7편이었다.

따라서 현존하는 문헌을 근거로 은제자리부합법은 권고등급 D의 유효성이 있는 기술로 판단하였다.

고 찰

현재까지 유방암의 발병과 직접적이고도 확실한 인과관계를 갖는 인자가 정확히 밝혀져 있지는 않지만 몇몇 위험 인자들이 발병에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 위험인자로는 여성, 고령, 유방암 가족력, 임신 및 월경력, 장기간의 호르몬 요법, 유전자 이상 등이 거론되고 있다.

최근 HER2 유전자의 증폭 여부가 임상적으로 크게 주목을 받기 시작한 것은 trastuzumab, lapatinib와 같은 HER2에 대한 표적치료제의 치료가 밝혀지면서부터이다. 현재 가장 정확한 HER2 상태 판단 기준은 FISH로 여겨지나 비용과 시간이 많이 들고, 검사 여력을 갖춘 기관이 부족하다는 점 등 제약이 있어 널리 보급되지 못하는 상태이다.(9) 그 대안으로 국내에서는 일부 병원에서 표지자로 형광물질 대신 은을 사용하는 은제자리부합법을 도입하게 되었는데, 이는 기존의 형광제자리부합법으로 시행하던 검사를

자동으로 시행할 수 있고, 그 결과물을 보관할 수 있어 추후 결과 확인이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 현재 국내 문헌을 포함하여 여러 문헌에서 형광제자리부합법과 은제자리부합법의 일치율 및 진단 정확성을 확인하였는데, 검사실마다 차이가 있으나 높은 진단 정확성을 보고하고 있다. 하지만 이에 대한 명확한 근거가 제시되고 있지 않아 체계적 문헌고찰 방법을 통해 유방암 환자에서의 은제자리부합법의 유효성을 평가하였다.

형광제자리부합법과 비교한 7편에서 은제자리부합법의 진단 정확성은 민감도 0.81–1.00, 특이도 0.82–1.00, 양성예측도 0.95–1.00, 음성예측도 0.81–1.00, 검사정확도 0.90–1.00으로 보고되었다. 형광제자리부합법과의 일치율은 총 8편의 문헌에 의해 평가되었는데, 87.0–100.0%로 보고되었다. 비교검사와의 상관성은 2편의 문헌을 근거로 평가되었으며 형광제자리부합법과의 HER2/CEP17의 비율의 상관관계를 확인한 결과 두 편 모두 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내는 것으로 보고하였다.

따라서 은제자리부합법은 기존 임상에서 사용되는 형광제자리부합법 결과와의 일치율 및 상관성이 높고, 기존검사에 비해 간편하고 신속한 방법으로, 유방암환자의 HER2 유전자 과발현 여부를 확인하고 그 결과에 따라 예후 예측 및 치료 방향을 선택하는 데 있어 유효성의 근거가 있는 검사로 평가하였다(권고등급, D).

본 연구의 제한점은 연구들 간의 이질성의 검증 없이 은제자리부합법을 평가하였다는 점이다. 즉, 결과에 영향을 줄 수 있는 연구에 사용된 검체의 특성, 채취자 및 검사자의 변이등이 보정되지 않았고, 진단 정확성의 경우 문헌에서 제시한 부정의 단계를 제외하고 음성과 양성만으로 산출하였다. 따라서 은제자리부합법을 실제 임상에 적용할 시에는 이러한 점을 고려하여 검사를 시행하여야 할 것이다.

그럼에도 불구하고, 본 연구는 현존하는 문헌을 근거로 은제자리부합법은 기존 임상에서 사용되는 형광제자리부합법 결과와의 일치율 및 상관성이 높고, 기존검사에 비해 간편하고 신속한 방법으로, 유방암환자의 HER2 유전자 증폭 여부를 확인하고 그 결과에 따라 예후 예측 및 치료 방향을 선택하는 데 있어 유효성의 근거가 있는 검사로 평가하였다.

참고문헌

1. Sińczak-Kuta A, Tomaszewska R, Rudnicka-Sosin L, Okoń K, Stachura J. Evaluation of HER2/neu gene amplification in patients with invasive breast carcinoma. Comparison of in situ hybridization methods. *Pol J Pathol* 2007;58:41-50.
2. Sung WJ, Park SJ, Gu MJ, Bae YK. Automated silver-enhanced in situ hybridization for evaluation of HER2 gene status in breast carci-

- noma: comparison with fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Korean J Pathol* 2010;44:28-34.
3. Lee JW, Noh WC, Kim MS, Kim HA, Chang YH, Hong YJ, et al. Availability of fine needle aspirates for the assessment of HER2 gene amplification in invasive breast cancer patients. *Korean J Lab Med* 2008;28:392-9.
4. SIGN 50: a guideline developer's handbook. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>. Accessed January 22nd, 2011.
5. Health Insurance Review Agency. A Study on the Construction and Management of Health Technology Assessment System. Seoul: Health Insurance Review Agency; 2005. p.227-8.
6. Bartlett JM, Campbell FM, Ibrahim M, Wencyk P, Ellis I, Kay E, et al. Chromogenic in situ hybridization: a multicenter study comparing silver in situ hybridization with FISH. *Am J Clin Pathol* 2009;132: 514-20.
7. Francis GD, Jones MA, Beadle GF, Stein SR. Bright-field in situ hybridization for HER2 gene amplification in breast cancer using tissue microarrays: correlation between chromogenic (CISH) and automated silver-enhanced (SISH) methods with patient outcome. *Diagn Mol Pathol* 2009;18:88-95.
8. Kang J, Kwon GY, Lee YH, Gong G. Comparison of silver-enhanced in situ hybridization and fluorescence in situ hybridization for HER2 gene status in breast carcinomas. *J Breast Cancer* 2009;12:235-40.
9. Kim TJ, Kim TE, Jung ES, Yim HW, Song BJ, Jung SS, et al. The comparison of automated silver in situ hybridization and fluorescence in situ hybridization for evaluating HER2 gene amplification in breast carcinoma. *J Breast Cancer* 2009;12:295-301.
10. Shousha S, Peston D, Amo-Takyi B, Morgan M, Jasani B. Evaluation of automated silver-enhanced in situ hybridization (SISH) for detection of HER2 gene amplification in breast carcinoma excision and core biopsy specimens. *Histopathology* 2009;54:248-53.
11. Capizzi E, Gruppioni E, Grigioni AD, Gabusi E, Grassigli A, Grigioni WF, et al. Real time RT-PCR approach for the evaluation of ERBB2 overexpression in breast cancer archival samples: a comparative study with FISH, SISH, and immunohistochemistry. *Diagn Mol Pathol* 2008;17:220-6.
12. Carbone A, Botti G, Gloghini A, Simone G, Truini M, Curcio MP, et al. Delineation of HER2 gene status in breast carcinoma by silver in situ hybridization is reproducible among laboratories and pathologists. *J Mol Diagn* 2008;10:527-36.
13. Dietel M, Ellis IO, Höfler H, Kreipe H, Moch H, Dankof A, et al. Comparison of automated silver enhanced in situ hybridisation (SISH) and fluorescence ISH (FISH) for the validation of HER2 gene status in breast carcinoma according to the guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the College of American Pathologists. *Virchows Arch* 2007;451:19-25.