

NECA - 주제공모연구

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

2009. 12. 31

연구 경과

연구시작일

2009년 5월 1일

토론회 개최일

2009년 11월 27일

연구 종료일

2009년 12월 31일

연구기획관리위원회 심의일

2010년 1월 18일

연구성과검토위원회 검토일

2010년 5월 26일

2010년 7월 16일

보고서 최종 수정일

2010년 8월 16일

주의

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원에서 시행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 합니다.

연구진

연구책임자	참여연구원
안 용 찬 성균관대 의과대학 방사선종양학교실 한국보건의료연구원 전문연구위원	신 상 진 한국보건의료연구원 경제성분석팀 책임연구원 김 진 희 한국보건의료연구원 연구성과확산팀 책임연구원 이 윤 재 한국보건의료연구원 의료기술분석팀 연구사 박 지 애 한국보건의료연구원 연구성과확산팀 연구보조원 이 상 욱 울산대 의과대학 방사선종양학교실 한국보건의료연구원 전문연구위원 신 승 수 아주대 의과대학 호흡기내과학교실 한국보건의료연구원 전문연구위원 박 희 철 삼성서울병원 방사선종양학교실 윤 상 민 울산대 의과대학 방사선종양학교실 김 학 재 서울대 의과대학 방사선종양학교실 금 웅 섭 연세대 의과대학 방사선종양학교실

목차

Executive Summary	i
요약문	vii
1. 서론	1
1.1. 연구배경	2
1.2. 연구의 필요성	4
1.3. 연구목적	4
2. 선행연구 및 현황	5
2.1. 임상연구	6
2.2. 체계적 문헌고찰 및 메타분석	7
2.3. 진료관행연구	8
2.4. 임상가이드라인	9
3. 체계적 문헌고찰	11
3.1. 연구질문	12
3.2. 연구방법	12
3.3. 평가결과	16
3.4. 고찰 및 소결	37
4. 설문조사	38
4.1. 연구자료 및 연구대상자	39
4.2. 연구결과	39
4.3. 고찰 및 소결	50
5. 암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 임상적 고찰: 후향적 분석	52
5.1. 연구의 목적	53
5.2. 연구대상자 및 연구자료	53
5.3. 증례기록지 내용 구성	54

5.4. 자료 분석 방법	54
5.5. 연구결과	54
5.6. 고찰 및 소결	60
6. 토론회	62
6.1. 토론회 배경	63
6.2. 토론회 진행	63
6.3. 토론회에서의 주요 쟁점	64
6.4. 고찰 및 소결	68
7. 고찰	69
7.1. 연구결과 요약	70
7.2. 연구의 의의	71
7.3. 연구의 한계	72
7.4. 후속 연구 제안	73
8. 결론 및 정책제언	74
9. 참고문헌	77
10. 부록	83

표 차례

표 2.1 체계적 문헌고찰 선행연구 검토	7
표 3.1 질평가 판정기준	15
표 3.2 평가에 선택된 문헌 특성	17
표 3.3 문헌의 유효성, 통증, 추적기간에 대한 정의	18
표 3.4 안전성에 대한 요약	34
표 4.1 설문응답자의 특성	40
표 4.2 케이스별 방사선치료 추천율	42
표 4.3 사례별 방사선요법을 시행하지 않을 경우 고려하는 처방	43
표 4.4 사례 1에서 방사선 처방 분포	44
표 4.5 사례 2에서 방사선 처방 분포	45
표 4.6 사례 3에서 방사선 처방 분포	46
표 4.7 외부 방사선 조사 처방 경향	47
표 4.8 사례 1에서의 각 요인별 처방회수 차이 분석	48
표 4.9 사례 2에서의 각 요인별 처방회수 차이 분석	48
표 4.10 사례 3 각 요인별 처방회수 차이 분석	49
표 4.11 방사선치료 스케줄 결정에 영향을 미친 결정적 요인	50
표 5.1 연구 대상 환자 선정기준	53
표 5.2 연구대상자 현황	55
표 5.3 방사선 치료 전 상태	55
표 5.4 방사선 치료	56
표 5.5 치료 반응	57
표 5.6 추적관찰	57
표 5.7 방사선 치료 분할 수에 따른 방사선 치료 결과	58
표 5.8 원발병소 진단 후 뼈전이가 진단된 환자의 방사선 치료 분할 수에 따른 방사선 치료 결과	59
표 5.9 원발병소와 뼈전이가 동시에 진단된 환자의 방사선 치료 분할 수에 따른 방사선 치료결과	60

그림 차례

그림 3.1 문헌검색흐름도	14
그림 3.2 통증완화(overall response)	20
그림 3.3 통증완화(overall response) - Funnel plot	21
그림 3.4 통증완화(질평가)	22
그림 3.5 통증완화-Funnel plot(질평가)	23
그림 3.6 완전통증완화(complete response)	24
그림 3.7 완전통증완화-Funnel plot	24
그림 3.8 완전통증완화(질평가)	25
그림 3.9 완전통증완화-Funnel plot(질평가)	26
그림 3.10 재치료 빈도(re-treatment rate)	27
그림 3.11 재치료빈도-Funnel plot	27
그림 3.12 재치료빈도(질평가)	28
그림 3.13 재치료빈도-Funnel plot(질평가)	29
그림 3.14 병적골절빈도(pathologic fracture)	29
그림 3.15 병적골절빈도-Funnel plot	30
그림 3.16 병적골절빈도(질평가)	30
그림 3.17. 병적골절빈도-Funnel plot(질평가)	31
그림 3.18 척추 신경 압박비율(spinal cord compression)	32
그림 3.19 척추 신경 압박비율-Funnel plot	32
그림 3.20 척추 신경 압박비율(질평가)	33
그림 3.21 척추 신경 압박비율-Funnel plot(질평가)	33
그림 4.1 사례 1의 방사선치료 처방경향	44
그림 4.2 사례 2의 방사선치료 처방경향	45
그림 4.3 사례 3의 방사선치료 처방경향	44
그림 5.1 방사선 치료 분할 수에 따른 총 방사선 조사선량	56
그림 5.2 연구 대상자의 생존	58
그림 5.3 뼈전이 진단 시점에 따른 대상자의 생존	59

Executive Summary

The aims of radiation therapy (RT) are either curative or palliative. According to the American statistics, about 45% of all cancer patients received RT during their course of illness from diagnosis to death, among which 25-30% received RT for the purpose of symptomatic relief. Bone metastasis is one of the major causes of cancer pain, which has been known to be effectively alleviated by RT. Palliative RT for pain relief has been applied with various doses and treatment schedules, from single fraction to multiple fractions over 2 weeks or longer.

Prospective randomized clinical trials have been performed since late 90's to compare palliative effects and adverse side effects by single fraction and multiple fractions in the palliative RT for bone metastasis, which showed that the single fraction had the equivalent palliative results when compared to multiple fractions. In particular, it is found in the literatures that the single fraction can be preferred in patients with short life expectancy of less than a few months. On the other hand, schedules of multiple fractions are preferred even in patients with bad prognosis, supported by the argument that the previous studies are not reliable because of high drop-out rates in the analysis.

Since no systematic studies on standard RT for patients with bone metastasis have been performed in Korea, the necessity has arisen for a study on the optimal palliative RT schedule in patients with short life expectancy, fully considering the adequacy of treatment effect, the accessibility to treatment, and the expenses. Therefore, this study was intended to find the evidence and the differences in the patterns of RT practice in patients with bone metastasis in Korea, and to find the clues to overcome those differences.

First of all, a systematic review was performed to confirm the evidence whether a single fraction in the palliative RT of cancer patients with bone

metastasis is equivalent to multiple fractions. Among the randomized clinical trials comparing single fraction and multiple fractions in palliative RT, a total of 16 articles were included in the final evaluation after excluding the studies with less than 6 Gy for a single fraction and the studies that were not original articles. The quality evaluation was performed for these literatures using a tool recommended by the SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Networks), which resulted in 7 studies with 1++, 6 studies with 1+, and 3 studies with 1-. Evaluation categories were divided into effectiveness aspects (complete or partial response, re-treatment, pathologic fracture, and spinal cord compression) and safety aspects (nausea/vomiting, fatigue, and skin reaction). The evaluation results for effectiveness aspects showed no significant difference in overall response, pathologic fracture, and spinal cord compression between single fraction and multiple fractions, but the re-treatment rate was 2.5 times higher in patients with single fraction method. These results were similar in the sub-group analysis according to the quality evaluation, and thus it was analyzed as having no difference in all categories except re-treatment rate between two treatment groups. In the safety aspect, which was stated as a form of description in all studies, no difference in nausea/vomiting, fatigue, and skin reaction was observed between two treatment groups. This study was the 7th systematic review following the previous systematic literature reviews, and the results were comparable with the those of the previous studies, confirming that either fraction schedule could lead to similar results in the palliative RT for patients with bone metastasis.

Two additional studies were designed. First, a survey was performed to understand the practice patterns of palliative RT for bone metastasis in Korea and to find out the decision factors that affected the prescription of RT fractionation. The survey questionnaire included general information of subjects, 3 types of scenario depending on the life expectancy of patients, and the decision factors affecting the RT prescription. The questionnaire was presented with the following three case scenarios

according to the state of life expectancy of patients: good prognosis (case 1: breast cancer), a good performance status with the diagnosis of localized spine metastasis after 3 years of treatment; intermediate prognosis (case 2: small cell lung cancer), a good performance status with the diagnosis of liver and intra-abdominal lymph node metastasis and localized spine metastasis after 1 year of treatment; poor prognosis (case 3: non-small cell lung cancer), a poor performance state with the diagnosis of multiple bone metastasis while being treated for mediastinal lymph node metastasis and liver metastasis after 1 year and 8 months of treatment. And the fraction dose and fraction number of RT for each case were replied. A web survey was performed from October 5 to October 23, 2009 among 177 regular members of The Korean Society for Therapeutic Radiology and Oncology (KOSTRO) and 88 members returned their answers (response rate 49.71%). In responses, 86 (97.7%) answered to prescribe RT for case 1, 80 members (90.9%) for case 2, and 84 members (95.5%) for case 3, respectively. For cases 1 and 2, the prescription of 30 Gy/10 fractions was answered by 42 members (48%) and 61 members (76.3%), respectively. On the other hand, for case 3, the prescription of 20 Gy/5 fractions was answered by 29 (34.5%) and the prescription of 30 Gy/10 fractions was answered by 31 members (36.9%). For case 1, two members prescribed a single fraction of high dose stereotactic body RT of 18 Gy and 16 Gy, respectively. There was no prescription of single fraction for case 2, and only 1 member prescribed 8 Gy of single fraction for case 3. In the analysis of decision factors for the prescription for case 3 in two groups of less than 10 fractions of treatments (40, 47.6%) and over 10 fractions (44, 52.4%), RT with less than 10 fractions was preferred as the daily average number of patients planned for treatment increased in a respondent's hospital. The number of prescriptions of less than 10 treatments was 9 (29%), 16 (48.5%), and 15 (75%) in cases when the daily average number of patients for treatment was less than 50, 50~150, and more than 150, respectively. As for the important decision

factors affecting the RT schedule, the answers with the most frequency were the general performance of patients (72.7%) and the prognosis of patients (69.3%). In addition, expectation for the efficacy (23.9%) and the complications of RT (18.2%) were followed, while the departmental policy (including financial consideration) (6.8%), training habits (4.5%), convenience (3.4%), and the age of patients (1.1%) were low. It was found that the prescription of single fraction has been seldom made customarily in Korea. Increased number of prescribing less than 10 fractions was observed as the life expectancy shortened, however, the prescription rate of single fraction is still low. The general performance (and/or accompanying diseases) of patients and the life expectancy were the mostly considered factors in deciding the prescription of RT, and the RT of 10 or more fractions was mostly prescribed if the life expectancy was not too short, which seems the general pattern of practice in the country for palliative RT for bone metastasis.

The second method performed to evaluate the clinical patterns of practice and treatment results of palliative RT in Korea was a retrospective study in lung cancer patients with multiple bone metastasis and bad prognosis. The target populations were the patients diagnosed with lung cancer and had multiple bone metastasis with relatively poor general performance (ECOG performance status of over 2 or higher), and received RT for symptomatic areas of bone metastasis. Among patients who met the above criteria, 192 patients (a total of 268 areas) were selected who received RT between January 1, 2008 and December 31, 2008 at Samsung Medical Center (Sungkyunkwan University), Seoul National University Hospital, Asan Medical Center (Ulsan University), and Yonsei University Health System. Evaluation categories included the numeric rating scale (NRS) for pain and WHO analgesic ladder, RT fractionation, and treatment response rate, treatment failure rate, treatment response duration, and survival rate after treatment. The median age was 64 (21-86) years, and 120 (62.5%) were male. About 70% of patients were diagnosed as lung cancer with other organ

metastasis with bone metastasis, and 103 patients (53.6%) were diagnosed with synchronous bone metastasis. The sites for RT were vertebra in 51.9%, pelvic bone in 17.9%, and the extremities in 19.4%. The prescribed doses for palliative RT varied, among which the dose of 30 Gy/10 fractions was 47.4% with the highest frequency, and 20 Gy/5 fractions was 21.6%. The prescription of single 8 Gy fraction accounted for only 5.2%. The patients who completed the planned course of treatment were 93.2% of all patients and the patients seldom gave up the treatment half way although multiple fractions were applied. In the analysis of patients with good follow-up observations, the treatment response was observed in about 65% of patients and the average treatment response period was about 3 months, and the treatment failure was observed in 58.5% of patients. The median survival time of all patients was 6.3 months, and the 1-year survival rate was 35.5%. When these patients were divided into two groups of patients who were diagnosed as synchronous and metachronous bone metastasis, the median survival of each group was 9.7 months and 3.4 months, respectively, which was significantly different ($p < 0.001$). Additional analysis on the factors that might affect the treatment response and treatment failure did not demonstrate any specific factors. Although there were some difficulties in obtaining clear conclusions, because accurate information on treatment response and treatment failure in all patients were not available due to the retrospective nature the study, it was found that the multiple fractionated scheme of RT was preferred for palliative RT in patients with short life expectancy in major Korean hospitals.

It was confirmed that the single fraction method for palliative treatment of patients with bone metastasis had the similar effect to multiple fractions in pain relief through the systematic literature review. However, through the questionnaire survey and retrospective study, it was found that the multiple fractions were more preferred to the single fraction in Korea, which was contrary to the evidence from the

systematic review. As the first step to narrow the difference between the evidence and the practice pattern, we organized a panel discussion to share the study results and to exchange expert opinions in various specialties on Nov. 27, 2009, as a part of this study. Various opinions on the reasons for the differences, and the ideas to narrow these differences were widely discussed. The necessity to conduct a prospective randomized clinical trial and to prepare a practice guideline considering various clinical settings were also raised.

요약문

방사선치료는 완치를 목적으로 하는 경우와 증상 완화를 목적으로 하는 경우가 있다. 미국의 통계를 보면 진단부터 사망까지의 투병 기간 중 전체 암환자의 약 45%가 방사선치료를 받으며, 이중 25-30%는 증상완화 목적의 방사선치료를 받는 것으로 파악되었다. 뼈전이는 암성 통증의 주요한 원인 중 하나이고, 이 통증은 방사선치료에 의해 효과적으로 완화되는 것으로 알려져 있다. 통증 완화를 위한 증상 완화 방사선치료는 단일조사(single fraction)에서부터 약 2주간의 분할조사(multiple fractions)까지 다양한 조사선량과 치료 기간이 적용되어 왔다.

1990년대 후반부터 뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료에서 단일조사와 분할조사의 증상 완화 효과와 부작용을 비교하는 전향적 무작위 비교 연구가 수행되었으며, 이들 선행 연구들에서는 단일조사가 분할조사와 대등한 증상 완화 결과를 나타낸다는 근거를 제시하였다. 특히 예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자들에 대한 증상 완화 목적 방사선치료 시 적정 의료자원을 투입하고자 하는 경우 단일조사가 선호될 수 있음을 문헌상의 근거를 통해 파악할 수 있다. 그러나 임상 진료 관행으로는 말기 암환자를 대상을 한 연구 자체의 분석 타락률이 높아 이 연구들의 결론을 신뢰하기 어렵다는 주장과 함께 예후가 나쁜 환자들에게도 분할조사가 선호되고 있다.

한편 국내에서는 뼈전이 환자에 대한 표준적인 방사선치료 방법에 대한 체계적 연구조사 시행된 적이 없는 실정으로 여명이 짧은 것으로 예상되는 환자들에게 치료 효과의 적정성, 치료 접근 편의성, 소요되는 비용 등을 두루 고려한 최적의 증상 완화 방사선치료 방법에 대한 연구 필요성이 대두되었다. 따라서 본 연구에서는 한국에서 이루어지는 뼈전이 암환자의 증상 완화 방사선치료에 대한 근거와 임상 관행의 차이를 파악하고 그 차이를 해결할 수 있는 실마리를 찾고자 하였다.

우선 본 연구에서는 “뼈전이가 있는 암환자에서 증상 완화 목적으로 적용되는 방사선치료 단일조사가 분할조사에 비해 열등한 지?”에 대한 근거를 확인하기 위해 체계적 문헌 고찰을 시행하였다. 증상완화 목적 방사선치료 시 단일조사와 분할조사를 비교한 무작위 비교 연구 중 단일조사 조사선량이 6 Gy 이하인 연구와 원저가 아닌 연구를 제외하였을 때, 모두 16편의 문헌이 최종 평가에 포함되었다. 이들 문헌에 대해 SIGN에서 권고하는 도구를 이용하여 질 평가를 시행하였고, 7편이 1++, 6편이 1+, 나머지 3편이 1-로 평가되었다. 평가 항목으로는 완전 또는 부분적인 통증 완화, 재치료율, 병적 골절 빈도, 척수

신경 압박 비율 등의 유효성 측면과 구역/구토, 피로감, 피부 반응 등의 안전성 측면으로 구성되었다. 평가 결과 유효성 측면에서 단일조사와 분할조사 간 통증완화, 병적 골절 빈도, 척수 신경 압박 비율은 차이가 없는 것으로 나타났고, 재치료율은 단일조사를 시행한 환자들에서 2.5배 정도 높은 것으로 나타났다. 이들 결과는 질 평가에 따른 하위그룹 분석에서도 비슷하게 나타나서 두 치료군 간에 재치료율을 제외한 나머지 항목에서는 차이가 없는 것으로 확인되었다. 안전성 측면에서는 모든 문헌에서 서술 형식으로 기술하고 있었는데, 두 치료 군 간에 구역/구토, 피로감, 피부 반응의 차이는 없는 것으로 나타났다. 본 연구는 앞서 시행된 6편의 체계적 문헌 고찰 결과에 이은 7번째 체계적 문헌 고찰로, 선행 연구 결과와 일치하였다. 즉 뼈전이 환자에서 증상완화 목적 방사선치료 시 단일조사가 분할조사에 비해 재치료율이 2.5배 정도 높고 다른 치료 효과 측면에서는 동등한 결과를 보이는 방법임을 확인하였다.

또한 국내 임상 진료 관행을 파악하기 위해 본 연구에서는 다음과 같은 두 가지 연구 방법을 적용하였다. 첫째, 뼈전이에 대한 증상 완화 목적 방사선치료의 국내 진료 관행(patterns of practice)을 파악하고, 방사선치료 처방 행태에 영향을 미치는 결정 요인을 알아보기 위하여 설문조사를 실시하였다. 설문지는 조사 대상자의 기본 정보, 환자의 기대여명 상태에 따른 3가지 시나리오, 방사선치료 처방에 영향을 미치는 결정 요인으로 구성하였다. 시나리오 설문은 환자 기대여명이 좋은 예후(사례 1: 유방암 치료 3년 후 국한된 부위의 척추 전이로 진단된 전신상태가 양호한 경우), 중간 예후(사례 2: 소세포폐암 치료 1년 후 간 및 복강 내 림프절 전이와 국한된 부위의 척추전이로 진단된 전신상태가 양호한 경우), 나쁜 예후(사례 3: 비소세포폐암 치료 1년 8개월 후 중격동 림프절과 간 전이로 치료 받던 중 다발성 뼈전이로 진단된 전신상태가 불량한 경우)를 제시하고 각 사례의 방사선치료 1회 처방선량(fraction dose)과 치료 횟수(fraction number)를 알아보았다. 웹 설문으로 2009년 10월 5일부터 23일까지 대한방사선종양학회 정회원 177명에게 웹 설문을 의뢰하여 88명으로부터 응답을 받았다(응답률 49.71%).

사례 1의 경우 86명(97.7%), 사례 2의 경우 80명(90.9%), 사례 3의 경우는 84명(95.5%)이 각각 “방사선치료를 처방하겠다”는 응답을 하였다. 사례 1과 2의 경우 방사선치료를 “10회에 분할하여 30 Gy를 처방하겠다”는 경우가 각각 42명 (48%), 61명(76.3%)으로 가장 많았다. 반면, 사례 3의 경우 “20 Gy를 5회에 분할”하여 처방하고자 하는 경우가 29명(34.5%), “30 Gy를 10회에 분할”하고자 하는 경우가 31명(36.9%)이었다. 사례 1의 경우 1회 치료 응답자는 2명이었는데 체부 정위적 방사선수술 개념에 해당하는 18 Gy, 16 Gy의 고선량 방사선치료를 처방하였다. 사례 2의 경우는 단일조사 처방은 없었으며, 사례 3의 경우 1명이 1회에 8 Gy 치료를 처방하였다. 사

례 3을 대상으로 10회 미만 치료 (40명, 47.6%)와 10회 이상 치료(44명, 52.4%)의 두 군으로 나누어 처방 결정 요인을 분석하였을 때, 응답자가 속한 병원의 하루 평균 치료 환자수가 증가할수록 10회 미만의 방사선치료가 선호되었다. 10회 미만의 치료 처방은 하루 평균 치료 환자수가 50명 이하, 50명~150명, 150명 이상인 경우 각각 9명(29%), 16명(48.5%), 15명(75%)이었다. 각 사례의 처방에서 방사선치료 스케줄을 결정하는데 영향을 미친 결정 요인을 질문하였을 때 가장 높은 빈도의 응답을 보인 것은 환자의 전신상태(72.7%)와 환자의 기대여명(69.3%)이었다. 이외에도 치료효과에 대한 기대(23.9%), 방사선치료를 따른 합병증 발생여부(18.2%)가 뒤를 이었고, 반면, 과의 정책 및 상황(경제적 이유 포함)(6.8%), 수련과정에서의 습관(4.5%), 편의성(3.4%), 환자의 연령 (1.1%)은 낮게 나타났다. 국내에서의 처방 관행상 1회의 단일조사를 처방하는 경우가 매우 적었다. 기대여명이 짧을수록 10회 미만의 처방이 많아지는 경우가 있었으나, 국내에서 단일조사를 처방하는 경우는 여전히 드문 것으로 판단된다. 환자의 전신상태(동반질환)와 기대여명이 방사선치료 처방 결정에 가장 많이 고려되는 요인이었고, 기대여명이 짧지 않다면 대부분 10회 또는 그 이상의 분할조사를 처방하며, 이것이 뼈전이 방사선치료를 대한 국내의 일반적 관행임을 알 수 있었다.

뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료의 국내 진료 관행 및 치료 결과를 평가하고자 시행한 두 번째 방법은 예후가 나쁠 것으로 예상되는 폐암의 다발성 뼈전이 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다. 대상 환자는 폐암으로 진단되고 전신수행도가 비교적 나쁜(ECOG performance status 2 이상) 다발성 뼈전이 환자로 증상이 있는 부위에 방사선치료를 받은 환자로 하였다. 이의 조건에 맞는 환자 중 2008년 1월 1일부터 12월 31일까지 성균관대의대 삼성서울병원, 서울대병원, 울산의대 서울아산병원 및 연세의대 신촌세브란스병원에서 방사선치료를 시행 받은 192명(총 268부위)을 대상으로 하였다. 평가 항목은 통증 척도(numeric rating scale, NRS) 및 진통제 사용 여부(WHO analgesic ladder) 등이었고, 방사선치료의 분할조사법 분석 및 치료 후 통증반응률, 치료실패율, 치료반응기간 및 생존율 등을 알아보하고자 하였다.

전체 환자 중 남자가 120명(62.5%)이었고, 나이의 중앙값은 64세(21-86세)였다. 뼈 이외 장기에서의 전이 병소가 함께 진단된 경우가 약 70%였고, 원발병소와 뼈전이가 동시에 진단된 경우가 103명(53.6%)이었다. 방사선치료 부위는 척추(vertebra)가 51.9%, 골반 부위(pelvic bone)가 17.9%, 그리고 사지(extremity)가 19.4% 등이었다. 방사선치료 처방선량은 다양하게 분포하였고, 그 중 30 Gy를 10회에 분할하여 처방한 경우가 전체의 47.4%로 가장 빈도가 높았고, 그 다음이 20 Gy를 5회에 분할하는 것이었다(21.6%). 단일조사법으로 8 Gy가 사용된 경우는 5.2%에 불과하였다.

계획된 방사선치료를 모두 마친 환자가 93.2%로 비록 분할조사를 시행하더라도 중도에 치료를 포기하는 환자는 매우 드물었다. 추적 관찰이 잘 된 환자들을 대상으로 분석하였을 때, 치료 반응율은 약 65%였고, 평균 치료반응기간은 약 3개월이었으며, 치료 실패는 58.5%의 환자에서 관찰되었다. 전체 환자의 중앙 생존 기간은 6.3개월이었고, 1년 생존율은 35.5%로 나타났다. 이 환자들을 원발 병소와 뼈전이가 동시에 진단된 경우와 뼈 전이가 최초 진단 이후에 확인된 경우로 나누어 보았을 때, 각각 중앙 생존 기간이 9.7개월 및 3.4개월로 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보였다($p < 0.001$). 치료 반응 및 치료 실패에 영향을 끼치는 인자를 추가로 분석해 보았으나 특이할 만한 인자는 발견되지 않았다. 후향적 연구의 한계로 모든 환자에서 치료 반응 및 치료 실패에 관한 정확한 정보를 알 수가 없었던 경우가 많아 명확한 결론을 얻기에는 어려움이 있었지만 본 연구를 통하여 기대 여명이 짧을 것으로 예상되는 환자들에 대한 증상완화 목적 방사선치료 시 국내 연구 기관에서는 분할치료가 선호되고 있음을 알 수 있었다.

본 연구의 체계적 문헌 고찰을 통해 뼈전이 환자의 증상 완화를 위한 단일조사가 분할조사와 통증 완화 측면에서 동일한 효과를 보인다는 사실을 확인하였다. 반면, 설문조사와 후향적 연구를 통해서만 근거와는 다르게 분할조사가 주로 이루어지고 있는 국내 관행을 확인하였다. 이러한 근거와 관행간의 차이를 해소해 가는 첫 단계로 본 연구에서는 전문가 토론회(2009년 11월 27일)를 통하여 연구 결과를 공유하고, 각 방면 전문가들의 의견을 교환하는 기회를 마련하였다. 문헌상의 근거가 실제 임상 진료에 적용되기 어려운 많은 유형의 현실적 장벽과 이러한 차이를 해소하기 위한 여러 대책에 관한 논의가 폭넓게 이루어졌다. 많은 대책 중 하나로 한국적인 현실을 수용하는 전향적 무작위 임상연구 수행의 필요성이 논의되었다. 뼈전이 환자들의 세분화된 예후 인자를 바탕으로 한 전향적인 임상연구를 통해 최적의 분할치료 방법에 대한 권고안이 마련될 필요가 있을 것으로 보인다.

1. 서론

1.1. 연구배경

방사선치료는 완치 목적의 치료와 증상 완화 목적의 치료 두 가지로 나뉜다. 전체 암환자의 약 45%는 방사선치료를 받으며 이중 25-30%는 증상 완화 목적의 치료를 받고 있다(이창걸, 2009).

뼈전이에 의한 통증은 암성 통증에서 가장 흔한 통증 증후군이다. 뼈전이가 잘 나타나는 빈도는 유방암, 전립선암, 폐암의 순이며 말기에는 약 85%까지 발견된다고 보고된다. 그 외 갑상선암, 악성흑색종, 신장암에서 빈도가 높다. 암 치료 기술의 발달로 장기 생존 환자가 늘고 있으며 따라서 뼈전이의 빈도도 높아지고 특히 유방암, 전립선암 환자의 경우 장기 생존하는 환자가 많아 뼈전이에 대한 효과적인 치료가 요구된다. 일반적으로 악성종양의 뼈전이 시 치료의 첫 번째 선택은 방사선치료이다(금웅섭 등, 2002). 방사선치료의 목적은 통증을 줄이고 병적 골절을 예방하거나 치유 과정을 촉진함에 있다(이창걸, 2009).

뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료는 8 Gy를 1회만 조사하는 단일조사 방법과 다양한 분할조사선량을 여러 차례에 걸쳐 조사하는 분할조사 방법이 임상에서 적용되고 있다. 하지만 뼈전이를 포함한 전이성 종양에 대한 증상 완화 목적 방사선치료에 대하여 치료기간, 조사선량, 분할선량 등에 대한 다양한 견해가 있다.

단일조사 방법은 한 번에 많은 방사선량을 조사하므로 급성 부작용이 많고 조사선량이 충분하지 못하다는 단점이 지적되어 왔다. 그러나 일회로 치료가 종료되므로 편의성 측면에서 보다 많은 환자가 전신 항암화학요법 중간에 용이하게 치료를 받을 수 있다는 장점이 있다. 또한, 예상 여명이 짧은 환자들에 대한 증상 완화 목적 방사선치료 시 사회적으로 과도한 비용과 의료 자원을 투입하지 않고 효과적으로 이루어질 수 있는 장점이 있다.

분할조사 방법은 여러 전이성 암의 치료 시 일반적으로 사용되어 치료 결과(효과, 부작용 등)에 대한 많은 문헌이 축적되어 있으며 신뢰할 수 있는 치료 방법이다. 그러나 치료에 소요되는 기간이 상대적으로 길기 때문에 전신 항암화학요법 등과의 병용 시 용이하지 않으므로 증상 완화 목적의 방사선치료가 필요한 경우에도 손쉽게 치료 여부를 결정하기 어려운 단점이 있다. 또한 일반적으로 치료에 소요되는 비용과 투입되는 의료 자원이 단일 조사에 비하여 많이 소요될 수 있는 단점이 있다.

방사선 치료의 조사선량, 횟수, 기간에 대해 많은 연구가 되어 왔는데 8 Gy 1회 치료와 30 Gy 10회 치료에 대한 비교연구인 Dutch trial(Steenland 등, 1999)과 RTOG9714 trial(Hartsell 등, 2003)이 대표적이다. 이 연구 결과들을 요약하면 8

Gy 1회 치료는 통증 완화 측면에서 30 Gy를 10회에 치료하는 것과 차이가 없으며 20-24 Gy/5-8회로 치료하는 것과도 차이가 없다는 것이다. 둘째 통증이 다시 재발하여 재치료하는 경우는 단일조사가 2-3배 높았으며 방사선량을 높이더라도 통증완화와 상관관계가 없었다는 것이다(이창걸, 2009). 하지만 뼈전이 환자의 상황이 특정 상황(임상적으로 장기 생존이 기대되는 경우, 신경 압박 등의 합병증을 동반한 경우, 방사선치료를 민감도가 낮은 특정 암종에서 유래한 경우, 체중을 지탱하는 중요한 뼈 부위 등)인 경우, 즉 예후가 좋을 것으로 예상되거나 뼈전으로 인한 합병증을 예방하기 위하여 적극적인 치료가 필요한 경우 많은 연구자들이 단일조사 방법으로 치료하는 것에 대해 회의적인 의견을 나타내고 있기도 하다.

여러 차례에 걸친 전향적 무작위 비교 연구와 체계적 분석 및 메타분석을 바탕으로 여러 연구자들은 뼈전이에 의한 통증 경감을 위한 목적으로 단일조사 방법의 방사선치료를 권고하고 있는 실정이다. 이는 통증 경감이라는 일차적 목적 이외에도 환자의 편의와 비용-효과 측면의 경제성도 고려한 것이다. 비록 단일조사 방법으로 치료한 후 다시 치료를 시행하는 경우가 2.5 ~ 3배 높지만 이는 분할조사 방법으로 치료하는 것과 비교할 때 비용 및 치료 시설에 대한 부하 측면에서 문제가 없다는 판단에 근거한 것이다.

하지만 단일조사와 분할조사의 선택은 의료제도와의 관련이 있다. 예컨대 미국에서는 주로 분할조사 방법이 임상에서 많이 채택되고 있는 반면, 캐나다 등에서는 단일조사 방법이 널리 이용되고 있는 것으로 알려져 있다. 미국에서는 보험 급여가 치료 횟수에 따라 결정되므로 의료 수익을 극대화하기 위하여 치료 횟수를 늘리려고 하는 점이 분할조사가 널리 이용되는 배경으로 알려졌다. 캐나다, 영국 등 공공의료의 비중이 상대적으로 높은 국가에서는 의료 장비의 접근성 및 효율적 이용 측면에 대한 고려, 적정 비용과 최적 의료 자원을 투입하고자 하는 의도 등이 단일조사 방법을 선호하는 이유로 알려져 왔다.

그러나 단일조사 방법과 분할조사 방법 중 어느 방법이 증상 완화 효과, 부작용, 비용 등의 측면에서 더 나은 치료법인지에 대하여 체계적인 연구가 오랫동안 이루어지지 않았다.

1.2. 연구의 필요성

1990년대 후반부터 뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료에서 단일조사 방법과 분할조사 방법의 증상 완화 효과와 부작용 등을 비교하는 전향적 무작위 비교 연구가 이루어졌으며, 비용-효과성에 대한 경제성 연구가 일부 이루어졌다. 이러한 선행 조사를 종합하면 단일조사 방법이 분할조사 방법과 대등한 증상 완화 결과를 나타낸다는 근거를 보여준다. 특히 예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자들에 대한 증상 완화 목적 방사선치료 시 적정 비용과 의료 자원을 투입하고자 하는 경우 단일조사가 선호될 수 있음을 문헌상의 근거를 통해 명확히 파악할 수 있다.

그러나 2009년에 발표된 국제 진료 패턴 연구(Fairchild 등, 2009)에서 과학적 근거가 실제 진료에 적용되기 어려운 많은 유형의 현실적 장벽이 있음을 시사하고 있다. 한국에서도 이러한 유형의 장벽은 동일하게 존재할 것으로 예상되며 더욱이 국내는 아직까지 뼈전이 환자에서 표준적인 방사선치료 방법에 대한 체계적인 연구조차 없는 실정이다. 국내 방사선종양학 전문의들은 미국식의 진료 관행으로 수련을 받았으며 보험 급여가 치료 횟수에 따라 결정되므로, 단일조사가 권장될 수 있는 예상 여명이 수개월로 짧은 환자들에 대한 증상 완화 목적 방사선치료 시에도 분할치료가 선호되는 경향이 있을 것으로 추정된다.

따라서 본 연구에서는 국내 임상 진료 관행과 이미 발표된 과학적 근거들 사이의 격차를 파악한 후에 국내 실정에 맞는 문제점 제시와 대안을 제안할 수 있을 것으로 판단된다.

1.3. 연구목적

국내 실정에서 예상 여명이 수개월로 짧은 환자들에 대한 증상 완화 목적 방사선치료에 대한 근거와 진료 관행 사이의 격차를 극복하고 변화를 유도하고자 하는 것이다. 세부 연구목적은 아래와 같다.

첫째, 체계적 문헌 고찰을 통해 기존 근거의 수준을 파악한다.

둘째, 설문 조사 및 후향적 조사를 통하여 국내 임상 진료 관행을 파악한다.

셋째, 기존 과학적 근거와 국내 진료 관행과의 격차를 파악한다.

넷째, 증상 완화 목적 방사선치료의 과학적 근거와 진료 관행 사이의 격차에 대한 이해와 관심이 높지 않은 국내 현실을 감안하여 정보 제공, 관련 전문가들의 합의를 도출한다.

2. 선행연구 검토

2.1 임상연구

전향적 무작위 비교 연구에 따르면 뼈전이는 암성 통증의 중요한 원인 중 하나이고 이 통증은 방사선치료에 의해 효과적으로 완화된다. 약 50 ~ 80%의 환자에서 치료 후 통증이 완화되고 그 중 20 ~ 50%의 환자에서는 통증이 완전히 소실된다. 통증 완화를 위한 증상 완화 목적 방사선치료 방법으로 단일조사에서부터 약 2주 이상의 분할조사 방법까지 다양한 조사선량과 치료 기간이 적용된다.

단일조사는 치료가 단기간에 끝나므로 환자의 편의성 및 경제적 측면에서 유리한 점이 있다(Szumacher 등, 2005; Van den Hout 등 2003). 이에 비해 분할조사 방법은 조사선량을 증가시켜 치료 반응의 향상 및 재발의 감소를 기대할 수 있다는 점에서 장점이 있다. 치료 기간 및 조사선량에 따라 통증 완화에 차이가 있는지에 대한 연구를 통하여 적정 방사선치료를 계획하는 것이 과거부터 중요한 연구 질문이었다.

대상 환자 및 연구 방법에 세부적인 차이는 있었지만 대부분의 연구결과들에서 단일조사 방법이 통증 완화 반응을 측면에서 분할조사 방법에 비하여 큰 차이가 없음이 보고되었다. 재치료 가능성에 대해서만 단일조사 후 빈도가 증가됨을 보고하여 단일조사 방법이 뼈전이에 대한 적절한 치료 방법임을 제시하였다. 그러나 원발 병소 및 암의 조직형이 다양하고 말기 암환자에 뼈전이가 주로 일어나므로 충분한 추적 관찰이 어렵고 통증 완화 기간에 대한 관찰 결과가 미비한 점 등으로 전향적 무작위 비교 연구의 결론을 신뢰하기 어렵다는 주장도 있어 결과 해석에 대한 논란의 여지가 많다.

앞서 이루어진 임상 연구 설계가 연구자마다 각기 다른 경향이 있었다. 이에 Chow 등 (2002)은 앞으로 진행될 뼈전이 환자에서 외부방사선치료(external beam radiotherapy)에 대한 연구에서 최종결과물(endpoint)로 적합한 지표가 무엇인지에 대한 합의를 도출하기 위해 전문가를 대상으로 2번의 설문조사와 패널 미팅을 진행하였다. 그 결과 향후 임상시험에서의 선정기준, 통증과 진통제 평가, 평가의 추적관찰기간과 평가의 시기 등에 대해 합의를 도출하였다. 예컨대 통증은 44명의 전문가 중 40명이 0-10점 척도로 환자들이 통증을 평가하는 것을 추천하였지만 실제 임상연구들에서는 통증 측정을 4점 척도와 10점 척도 등 다양한 기준을 적용하고 있었다.

2.2 체계적 문헌고찰 및 메타분석

뼈전이에 대한 단일조사 방법과 분할조사 방법을 비교하기 위해 여러 차례의 전향적 무작위 비교 연구가 이루어졌지만 어떤 치료법이 우월한지에 대한 명확한 판단을 하기 어려운 실정이었다. 따라서 이에 기존 연구 결과들을 바탕으로 한 체계적 문헌 고찰 및 메타분석에 의한 연구의 필요성이 제기되었다.

따라서 1997년부터 2007년까지 3개의 체계적 문헌고찰 및 3개의 메타분석 결과가 발표되었다(표 2.1). 이들 연구에서는 평균 15개의 정도의 무작위 임상 시험 연구들을 포함하였으며 단일조사와 분할조사를 비교한 연구들 외 단일조사 간, 분할조사 간의 조사선량을 비교한 연구들이 모두 포함되어 있었다.

표 2.1 체계적 문헌고찰 선행연구 검토

	McQuay (1997)	Rathanath arathorn (1999)	Ben-Josef (1999)	Wu (2003)	Sze (2003)	Chow (2007)
RCT 연구	13편	12편	5편	16편	12편	17편
단일조사 vs 분할조사	3편	5편	1편	8편	12편	17편
단일조사 vs 단일조사	1편	2편	1편	2편	0편	0편
분할조사 vs 분할조사	5편	5편	3편	6편	0편	0편
기타	4편	-	-	-	-	-

McQuay 등(1997)과 Ratanatharathorn 등(1999)이 보고한 연구가 초기에 나온 체계적 문헌고찰로 서로 상이한 결과를 보고하였다. McQuay 등(1997)은 조사선량이 많을수록 통증 경감에 대한 효과 또한 높다고 보고한 반면 Ratanatharathorn 등(1999)은 조사선량과 통증 경감의 효과는 관계가 없다는 결과를 제시하였다. 하지만 이 두 연구는 연구에 포함되었던 개개의 RCT 연구 결과들이 다양하고 이질성이 심하였고 또한 각 연구 결과들을 단순 그래픽으로 만들어 결과 해석을 하였다는 점에서 비판을 받았다.

Ben-Josef 등(1999)이 5개의 전향적 무작위 비교 연구들을 종합하여 조사선량과 치료 반응의 상관관계를 분석하여 Ratanatharathorn 등(1999)의 결과와 비슷하게 방사선량과 통증 경감 효과가 비례한다는 결과를 보고하였다. Falkmer 등(2003)은 무작위

비교 연구(RCT)만을 대상으로 체계적 문헌 고찰을 시행한 것이 아니라 전향적 조사, 후향적 조사, 다른 논문을 모두 포함하여 63편의 논문을 대상으로 체계적 문헌 고찰을 시행하기도 하였다. 그 결과에서도 통증경감은 분할 스케줄과 관련이 없는 것으로 보고하였으며 단일조사와 분할조사간의 비용차이도 크지 않다고 하였다.

체계적 문헌 고찰에서 서로 상반된 결과가 도출되어 뼈전이 환자에서 적절한 방사선치료 방법은 여전히 논란의 대상으로 남아있다. 2000년대 초반 단일조사 방법과 분할조사 방법을 비교하는 무작위 임상 시험이 활발하게 이루어지면서 이를 바탕으로 2003년도에 처음으로 메타분석의 결과가 발표되었다. Wu 등(2003)과 Sze 등(2002)은 각각 16개, 12개의 전향적 무작위 비교 연구를 종합하여 단일조사 방법과 분할조사 방법에서 통증 반응, 재 치료 빈도, 병적 골절 빈도, 척수 신경 압박 비율 등을 비교한 결과를 보고하였다. 앞선 체계적 문헌고찰에서의 결과와 달리 두 치료방법 사이에 비슷한 결과를 보인 것으로 보고하였다. 단 단일조사 방법으로 치료한 경우 방사선치료를 재차 받는 경우가 분할조사 방법에 비하여 3배 정도 높은 것으로 나타났다. Chow 등(2007)도 17개의 전향적 무작위 비교 연구를 모아 메타분석을 시행하였으나 결과는 앞서 두 메타분석의 결과와 다르지 않았다. 즉 조사 방법과 통증 경감 효과, 병적 골절, 척수 압박률은 관련이 없으며 단일조사 시 재 치료의 빈도가 증가하는 것이 기존 메타분석의 결과로 볼 수 있다.

반면 이러한 메타분석 결과 해석에 신중하여야 한다는 주장도 있다. Shakespear 등(2005)은 메타연구에 포함된 개별 연구들의 질적 수준이 상당히 낮다는 문제를 지적하였으며 또한 메타분석에 포함된 개별 연구에서 사용했던 치료 효과의 판정 기준이 상이하여 일관된 해석이 위험하다는 지적이 있다.

2.3 진료관행연구

앞서 여러 임상연구와 메타분석 결과 단일 조사법이 분할 조사법에 비해 재치료율은 증가하지만 치료 반응 및 독성에는 통계적 차이가 없는 것으로 보고되고 있지만(Bradley 등, 2007), 연구 결과에 대한 신뢰성 부족과 진료 관행 상 특정 조사법을 선호하는 경향 등으로 연구 결과와 진료 행태에는 일정 부분의 괴리가 존재한다.

진료관행을 확인하기 위한 연구는 1990년대부터 유럽, 영국, 캐나다, 호주, 미국 등에서 뼈전이의 증상완화 목적 방사선치료 현황을 조사하는 설문 조사를 주로 이루어졌으며, 2009년 유럽, 캐나다, 미국, 호주 등의 유관학회 주관으로 국제적인 설문 조사 연구가

발표되었다.

유럽과 미국의 경우 분할조사방법이 주로 이용되었는데 10회에 걸쳐 30 Gy를 조사하는 치료 방법이 가장 흔히 이용되는 분할조사 방법이었다. 영국, 캐나다, 호주의 경우에도 분할조사방법이 주로 이용되었는데 5회에 걸쳐 20 Gy를 조사하는 치료 방법이 가장 흔히 이용되는 분할조사 방법이었다. 2009년에 발표된 연구(Fairchild 등, 2009)에서는 유럽, 영국의 경우 메타분석 결과 등의 영향으로 단일조사방법이 가장 흔히 사용되는 방법으로 변화한 사실을 확인하였다. 캐나다, 호주의 경우 5회에 걸쳐 20 Gy를 조사하는 치료 방법이 가장 흔히 이용되었다. 미국의 경우 10회에 걸쳐 30 Gy를 조사하는 치료 방법이 가장 흔히 이용되었다. 아시아의 경우 미국과 마찬가지로 10회에 걸쳐 30 Gy를 조사하는 치료 방법이 가장 흔히 이용되었다.

메타분석 결과를 근거로 한 연구자들의 권고에도 불구하고 치료 횟수에 따라 보험급여가 영향을 받는 진료 환경이 분할조사 방법을 선호하는데 영향을 크게 미치는 것으로 조사되었다. 대학병원에서 근무하는 경우 치료 방법에 대한 친숙도, 교육의 영향 등으로 단일조사 방법을 선호하는 것으로 조사되었다.

국내의 경우 뼈전이 암환자에 대한 표준적인 방사선 치료 방법에 대한 체계적인 연구가 아직은 없다. 그러나 국내 방사선종양학 전문의는 미국식 진료 관행으로 수련을 받아 단일조사가 권장될 수 있는 기대여명이 짧은 환자들에 대한 증상완화 목적 방사선 치료 시에도 분할치료를 선호할 것으로 예상된다. 치료 효과의 적정성, 치료에 대한 접근 편의성, 소요되는 비용 및 의료 자원 등을 고려할 때 암환자 증상완화 목적 방사선 치료의 최적 분할 치료 방법에 대한 권고안이 마련될 필요가 있다. 특히, 기대여명이 짧은 것으로 예상되는 환자에게 적정 비용 및 적정 의료자원의 투입으로 효과적인 치료를 제공하기 위하여 과학적 근거에 바탕을 둔 권고안을 마련하고 실제 임상에 적용할 수 있도록 유도하는 것은 중요한 과제일 것이다.

2.4 임상가이드라인

NCCN 등 임상 수행 가이드라인에서 증상 완화를 위한 방사선치료의 가이드라인은 설정되어 있지 않았다. 영국에서 제시된 척수압박을 동반한 뼈전이 환자의 치료를 위한 NICE 가이드라인이 유일한 예로 조사되었다. 2008년 11월 영국을 중심으로 전이성 척추암에 대한 진단부터 치료까지 포함하는 진료 지침을 개발하려는 노력이 있었다.

전이성 척추암 환자에서 임상적으로 가장 핵심적인 주제를 설문 조사하여 방사선치료 영역에서 주요한 과제에 대한 문헌 고찰을 통해 방사선치료 권고안을 제시하였다. 통증이 동반된 전이성 척추암 환자에서 통증을 완화하고 척수신경 압박을 예방하기 위한 방사선치료 방법으로 8 Gy 단일조사 방법을 권고하고 있다.

단순한 통증 조절 목적보다 더욱 적극적인 치료, 즉 전이성 척추암을 오랜 기간 동안 제어하고자 하는 목적의 치료 접근은 아직 확실한 임상적 근거가 불충분하지만 단일조사 방법보다는 분할조사 방법을 권고하고 있다. 분할조사 방법을 적용하기에 적합한 환자군의 선택이 주요한 문제로 제시되고 있다. 좋은 예후를 보이는 환자군인 경우 분할조사 방법이 더욱 적합하고 예측되는 생존기간이 짧을 것으로 예상되는 환자는 단일조사 방법이 적합한 것으로 추천되고 있는데 좋은 예후를 예측할 수 있는 인자로 원발 병소, 전이 병소의 수, 주요 내장기관의 전이 여부, 신경학적 증상 등을 제시하고 있다.

전이성 척추암의 방사선치료의 향후 주요 연구 분야로 통증이 없는 전이성 척추암에서 예방적 방사선치료의 유용성에 대한 연구, 임상적으로 유용하고 비용 대비 효과가 우수한 방사선치료 방법에 대한 연구(단일조사 방법 vs 분할조사 방법), 최근 발전된 형태의 방사선치료 기법을 뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료에 적용하는 연구 등이 제안된다.

단일조사와 같이 비교적 짧은 기간의 방사선치료 스케줄이 나쁜 예후 인자를 가진 환자들에게 이점이 있다. 첫째 나쁜 Karnofsky 전신수행도(Karnofsky Performance Scale)를 가진 환자들에서 치료를 완료하기 쉽다. 둘째 반응률과 생존율은 3개월 기준에서 단일조사와 분할조사가 동일하다. 이는 생존 중앙값이 나쁜 예측요인을 가진 환자들 사이에서 6개월 미만이며, 전이성 질환을 가진 환자들 사이에서 평균 24개월이기 때문이다 (Janjan 등, 2009).

3. 체계적 문헌고찰

3.1. 연구질문

본 연구에서는 “뼈전이가 발생한 암환자에서 조사되는 증상완화 목적 방사선의 단일조사(single fraction)가 분할조사(multi fraction)에 비하여 열등한가?”를 연구 질문으로 선정하였다.

3.2. 연구방법

3.2.1. 문헌검색전략

3.2.1.1. PICO

- Patient
 - Primary tumor에서 증상완화 목적 방사선을 요하는 뼈전이 환자
- Intervention
 - 6 Gy이상의 방사선 단일조사(single fraction radiotherapy)
- Comparison
 - 방사선 분할조사(multi-fraction radiotherapy)
- Outcome

3.2.1.2. Effectiveness

- 통증완화(Overall response)
- 완전통증완화(Complete response)
- 재치료율(Re-treatment rate)
- 병적골절빈도(Pathologic fracture)
- 척추신경압박비율(Spinal cord compression)

3.2.1.3. Safety

- 구토 및 구역(Nausea/Vomiting)
- 설사(Diarrhea)
- 피부반응(Skin Reaction)
- 기타(Other)

3.2.2. 문헌검색데이터베이스

문헌은 현재 이용 가능한 데이터베이스 범위 내에서 국제적으로 체계적 문헌 고찰에서 권장하고 있는 Ovid-Medline, EMBASE, Cochrane을 1차적으로 이용하였다. 검색기간에는 제한을 두지 않았다. Ovid-Medline 및 EMBASE는 Pre-medline을 포함하지 않는 점을 고려, PubMed를 추가로 검색하였다. 아시아 논문을 확인하기 위해 본 연구에서 일본의JAMAS, J-stage검색엔진과 중국의 CNKI 검색엔진을 이용한 추가 검색을 시행하였으며, 국내 논문검색을 위해서는 KMBASE, NDSL, KoreaMed, 국회도서관, KERIS, KISS 검색엔진을 이용하였다.

3.2.3. 검색어

Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 데이터베이스별 특성에 맞게 수정하면서 검색어를 사용하였고, 논리 연산자, 절단 검색 등의 검색 기능을 적절히 활용하였다. 각 데이터베이스별로 사용된 검색어는 <부록 1>에 자세히 기술하였다.

3.2.4. 출판형태

Peer review된 학술지에 게재된 문헌만을 연구에 포함하였다.

3.2.5. 연구유형

무작위 임상 대조군 연구를 본 연구에 포함하였다. 또한 평가에 포함되는 문헌은 아니더라도 학술지 등에 게재된 문헌 중 의학종설, 사설, 증례보고 및 초록 등은 평가 배경에 대한 근거로 활용하였다.

3.2.6. 언어의 제한

문헌검색 과정에서는 언어 제한을 두지 않았다. 검색된 문헌의 선택과정에서 포함된 독일어, 스페인어, 일본어로 된 문헌까지 모두 포함하였다.

3.2.7. 문헌선택 및 배제 기준 및 과정

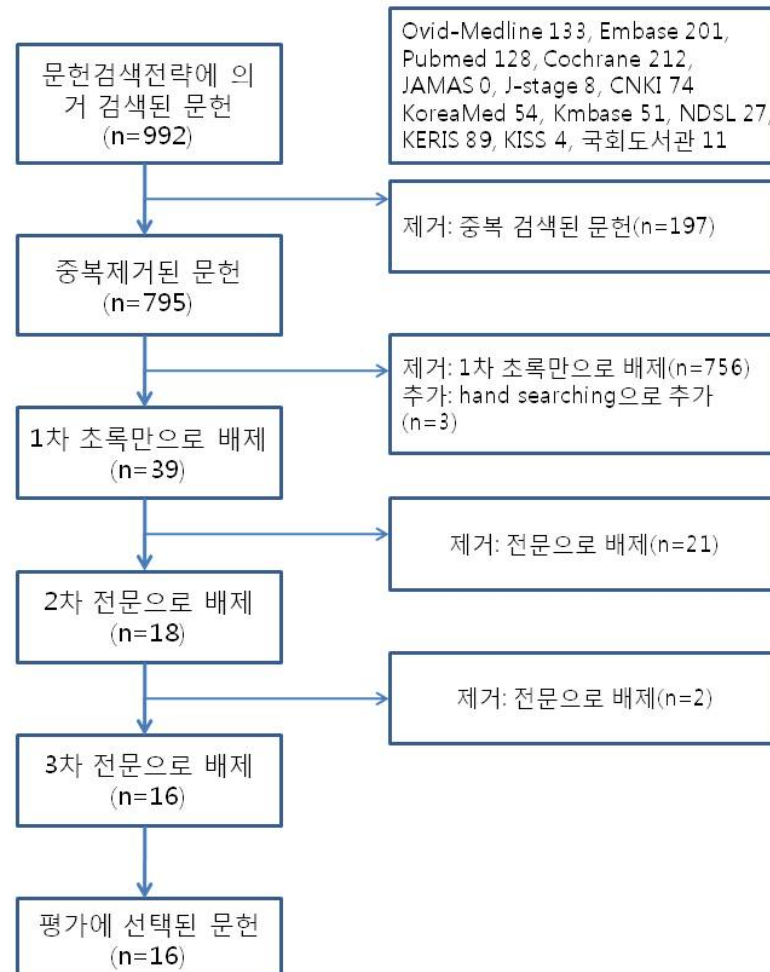


그림 3.1 문헌검색흐름도

3.2.7.1. 선택기준

- 뼈전이 환자를 대상으로 한 문헌
- 증상완화 목적 방사선치료법에서 단일조사와 분할조사를 비교한 연구
- 적절한 연구 결과(안전성과 유효성)가 하나이상 보고된 연구

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

3.2.7.2. 배제기준

- 원저가 아닌 연구
- 중복 출판된 연구
- 무작위 임상 대조 연구가 아닌 연구
- 초록만 발표된 연구
- 단일조사 내에서, 혹은 분할조사 내에서 조사선량을 비교한 연구
- 단일조사 방사선량이 6 Gy이하인 연구

문헌 선택은 검색된 모든 논문들에 대해 상기 선택/배제 기준에 따라 총 여섯 명의 연구자가 두 명씩 짝을 지어 독립적으로 수행하였다. 문헌선택 과정은 크게 두 단계로 수행하였다. 첫 번째 단계는 제목과 초록에서 제공된 정보로 명확히 평가 질문과 관련성이 없다고 판단되는 논문들은 배제하였다. 두 번째 단계에서는 초록에서 명확하지 않은 논문의 전문을 검토하였으며 이를 바탕으로 문헌의 선택/배제 기준에 따라 선정하였다.

3.2.8. 질 평가 도구

문헌의 질 평가는 무작위 임상 대조 연구에 대해 영국 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Networks)에서 권고하는 질 평가 도구를 사용하였다(부록 2). 문헌의 질 평가는 각각의 평가자가 독립적으로 수행하고 질 평가 판정은 두 명의 평가자에게서 의견불일치가 나타날 경우 토론을 통해 합의하였다. 선택된 문헌은 총 16편이었으며 7편이 1++, 6편이 1+, 나머지 3편이 1-로 질 평가되었다. 선택논문과 배제논문은 <부록 3>에서 정리하였다.

표 3.1 질평가 판정기준

++	모든 기준이나 대부분의 기준이 충족됨. 연구의 미충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 확신될 경우
+	일부 기준이 충족됨. 적절하게 기술되지 않았거나 미충족된 부분으로 인해 연구의 결론이 바뀌지 않을 것으로 여겨지는 경우
-	모든 기준이 충족되지 않거나 충족되는 기준이 거의 없음. 이 연구의 결론이 바뀔 것으로 여겨지는 경우

3.2.9. 자료추출

자료 추출은 자료 추출 형식을 사용하여 두 명의 평가자에 의해 독립적으로 수행되었다.

세부 형식은 <부록 4>에서 자세히 기술하였다. 자료 추출 과정에서 의견 불일치가 발생한 경우 토론을 통한 의견합일에 의해 불일치 사항을 해결하였으며 필요한 경우 제3의 평가자 의견도 참고하여 해결하였다.

3.2.10. 자료분석방법

효과성은 통증 반응(overall response), 완전 반응(complete response), 재 치료 빈도(retreatment rate), 병적 골절 빈도(pathologic fracture), 척수 신경 압박 비율(spinal cord compression)에 대해서 분석을 시행하였으며 안전성은 각 논문에서 지표, 보고 형식 등이 매우 상이하여 메타분석을 시행하지는 않았다.

분석 방법은 각 효과 지표에 대해서 메타분석을 수행하여 그 경향을 평가하였다. 이분형 결과의 경우 ITT(intention-to-treat)분석법에 의해 무작위가 이루어진 군으로 탈락자가 있을 경우 이를 포함하여 무작위화된 환자총수를 기준으로 분석하였다. 분석에 사용된 프로그램은 Stata 10.1/SE프로그램으로 메타분석을 수행하였다.

3.3. 평가결과

뼈전이 암환자에서 사용되는 증상완화 목적 방사선치료에서 단일조사와 분할조사의 효과성과 안전성 두 가지 측면에서 평가를 수행하였다. 평가에 선택된 문헌은 16편이었다.

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

표 3.2 평가에 선택된 문헌 특성

	저자	연도	국가	치료법		환자수		근거
				실험군 (단일조사)	대조군 (분할조사)	실험군 (단일조사)	대조군 (분할조사)	
1	Price 등	1986	영국	8Gy*1	3Gy*10	140	148	+
2	Cole	1989	영국	8Gy*1	4Gy*6	16	13	-
3	Kagei 등	1990	일본	8Gy*1 10Gy*1 12Gy*1 15Gy*1	5Gy*4 5Gy*4 5Gy*6	14	13	-
4	Gaze 등	1997	영국	10Gy*1	4.4Gy*5	151	144	++
5	Foro 등	1998	스페인	8Gy*1	5Gy*3 3Gy*10	25	25	-
6	Nielson 등	1998	덴마크	8Gy*1	5Gy*4	122	119	++
7	BPTW	1999	영국 뉴질랜드	8Gy*1	4Gy*5 3Gy*10	383	378	++
8	Steenland 등	1999	네덜란드	8Gy*1	4Gy*6	579	578	++
9	Koswing & Budach	1999	독일	8Gy*1	3Gy*10	52	55	+
10	Ozsaran 등	1999	터키	8Gy*1	4Gy*5 3Gy*10	29	58	+
11	Badzio 등	2003	폴란드	8Gy*1	4Gy*5	57	58	++
12	Roos 등	2005	호주 뉴질랜드 영국	8Gy*1	4Gy*5	137	135	++
13	Hartsell 등	2005	미국	8Gy*1	3Gy*10	455	443	++
14	Kassa 등	2006	노르웨이 스웨덴	8Gy*1	3Gy*10	190	186	+
15	Amouzegar-Hashemi 등	2008	이란	8Gy*1	3Gy*10	36	34	+
16	Foro 등	2008	스페인	8Gy*1	3Gy*10	78	82	+

표 3.3 문헌의 유효성, 통증, 추적기간에 대한 정의

저자	추적기간	Pain	Complete Response 정의	Response 정의	측정시기
Price 등 (1986)	치료종료 후 4주까지 매일, 그 이후 매주	4점 척도(none, mild, moderate, severe)	통증이 없는 상태	통증이 1점 이상 감소	4주
Cole (1989)	28일동안 매일, 그 이후 6개월동안 한달간격	5점 척도, 10점 아날로그 척도	NA	통증이 1점 이상 감소	6개월동안 최고점
Kagei 등(1990)	치료종료 후 1-4주까지 매주, 그 이후 4주일간격	4점 척도(0-3)	통증이 0으로 감소	통증이 1점 이상 감소	NA
Gaze 등(1997)	치료종료 후 1주, 3주, 4주, 그 이후 2개월 간격	5점 척도(completely pain-free, mild discomfort, moderate pain, severe pain, intractable pain)	통증이 0으로 감소	통증이 1점 이상 감소	처음 2번 측정 중 더 좋은 것
Foro 등(1998)	첫 달, 그 이후 1년 동안 3개월 간격	VAS	NA	통증이 VAS 2점 이상 감소	1년 이내 측정치 중 상관없음
Nielson 등(1998)	치료종료 후 4, 8, 12, 20주	VAS, 5점 척도(none, mild, moderate, severe, excruciating)	통증이 0으로 감소	VAS가 50% 이상 감소	4주
BPTW(1999)	치료종료 후 2주, 1-6개월, 8개월/10개월/12개월	4점 척도(none, a little, quite a bit, very much)	통증이 0으로 감소	치료 전과 비교하여 통증이 1점 이상 감소	추적 기간동안 통증감소가 처음 일어난 시점
Steenland 등 (1999)	치료종료 후 3개월동안 매주, 그 이후 2년까지 격주	0-10점 척도	통증이 진통제 복용과 상관없이 0 혹은 1점으로 감소	통증이 2점 이상 감소	첫해동안 언제든지 측정
Koswing & Budach (1999)	치료종료 후 1일, 6주, 3개월, 6개월	4점 척도(none, minor, medium, strong)	통증	NA	NA
Ozsaran 등(2001)	10일, 1개월, 3개월,	4점 척도(none, minor, medium, strong)	통증 100% 감소함	통증이 50% 감소함	3개월
Badzio 등(2003)	치료종료 후 2주, 4주, 8주, 그 이후 4주간격	4점 척도(none, mild, moderate, severe)	모든 진통성 약물 복용없이 통증이 0으로 감소	통증이 1점 이상 감소하거나, 통증수준을 유지하면서 복용하는 진통제의 양의 유의한 감소	NA
Roos 등(2005)	치료종료 후 2주, 4주, 2개월, 3개월, 그 이후	4점 척도(none, mild, moderate, severe)	통증이 진통제 혹은 진통보조제가 필요없이	진통제 증가없이 통증점수가 1단계이상	8주

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

저자	추적기간	Pain	Complete Response 정의	Response 정의	측정시기
	치료실패 혹은 사망 전까지 3개월 간격		0으로 감소	감소	
Kassa 등(2006)	치료종료 후 4, 8, 12, 20, 28주	QLQ-C30 점수, 5점척도(not at all, a little, quite a bit, very much)	NA	NA	NA
Hartsell 등(2005)	치료종료 후 2주, 4주, 1-3개월, 1년까지 3개월간격, 그 이후 4년까지 6개월 간격, 60개월	0-10점 척도	통증이 0으로 감소	치료 전과 비교하여 통증이 2점 이상 감소	3개월
Amouzegar-Hash emi 등(2008)	치료종료 후 1개월	4점 척도(mild-very severe pain)	통증이 2점이상 감소	통증이 1점이상 감소	1개월
Foro 등(2008)	치료종료 후 3주, 12주, 24주, 48주	0-10점 척도	진통제의 증가없이 통증이 없이 0으로 감소	통증이 2단계이상 감소	3주, 12주

3.3.1. 유효성 평가

유효성 평가는 방사선의 효과로 통증 완화(overall response), 완전 통증 완화(complete overall response)로 구분하여 분석하였다. 통증 완화율을 보고한 문헌은 총 14편이었다.

3.3.1.1. 통증완화(overall response)

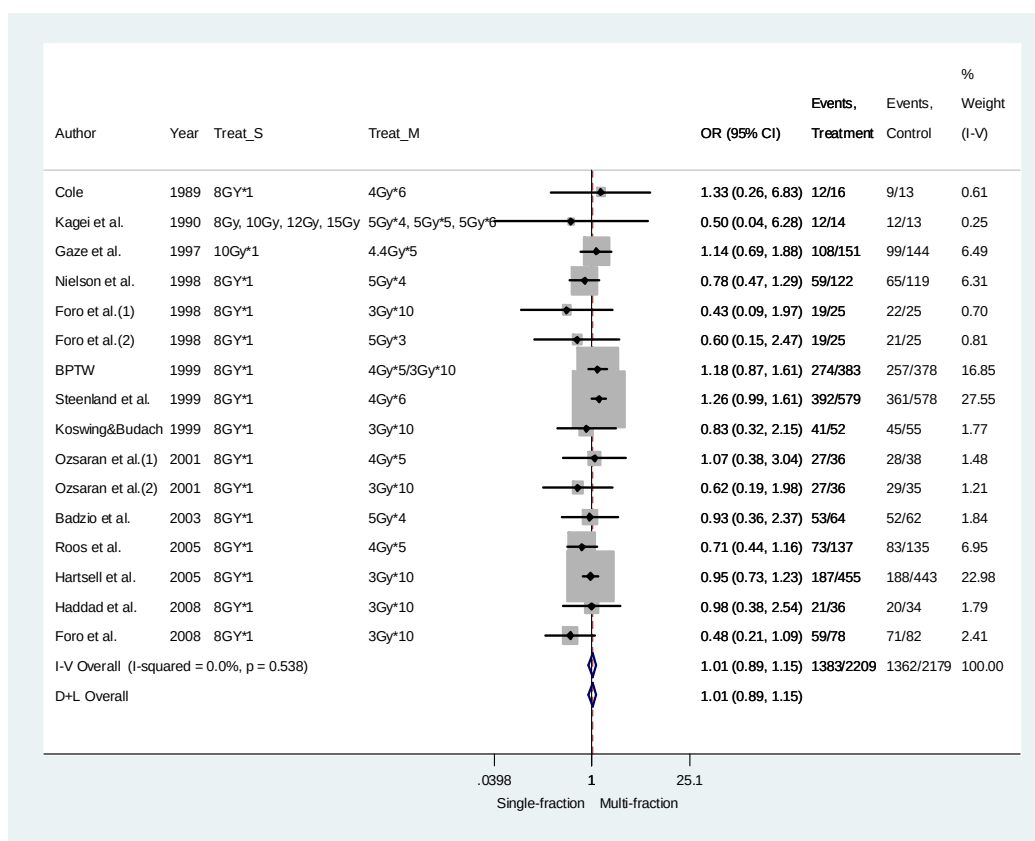


그림 3.2 통증완화(overall response)

각 문헌에서 통증 완화에 대한 정의는 <표 3.3>에서 정리하였다. 통증 완화에 대한 정의는 문헌마다 조금씩 달랐지만 주로 통증이 치료 종료 후 1점 이상 있었던 경우로 주로 정의하고 있었다. 각 문헌에서 얻어진 결과의 점 추정치와 신뢰구간을 제시하고 종합적인 요약 추정치를 평행하게 그린 forest plot¹⁾은 그림 2와 같다. 통증 완화에 대한 메타분석 결과 단일조사군과 분할조사군에서 분석에 Odds ratio는 1.01(95% CI 0.89, 1.15)로 두 군간 차이는 통계적 유의성이 없었으며 포함된

1) 종합적인 치료효과의 크기에 대한 가늠뿐만 아니라 개별 연구결과들간의 동질성 전도를 시각적으로 어림잡아 평가가능하도록 함

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

논문들의 이질성 검정 결과 동질적이었다($X^2=13.84$, $df=15$, $p=0.538$, $I^2=0.0\%$). 또한 이질성이 없어 Fixed effect 모형²⁾과 Random effect 모형³⁾간에 결과가 동일하였다.

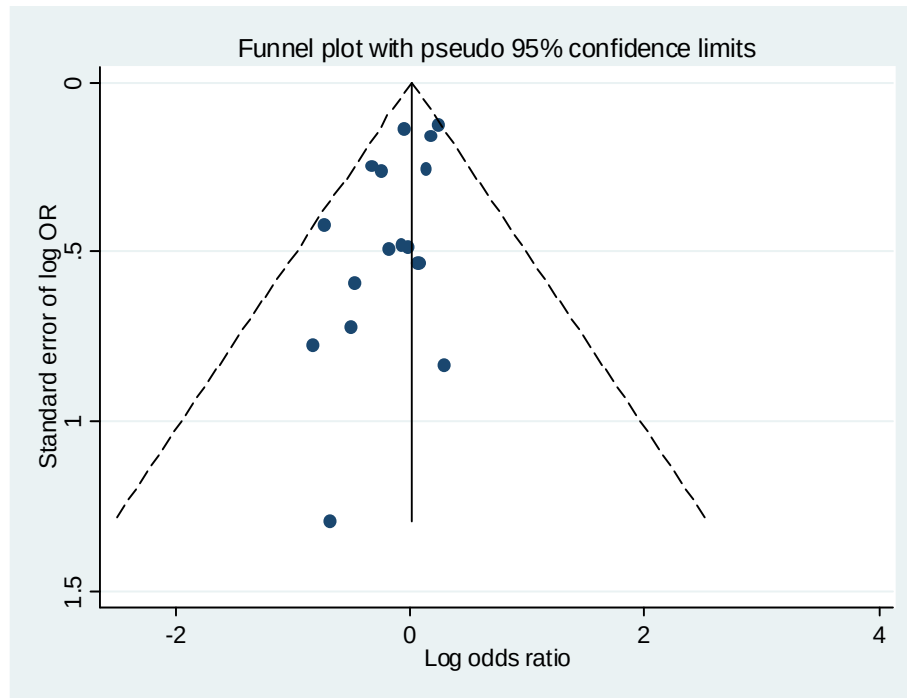


그림 3.3 통증완화(overall response) - Funnel plot

출판 편향(publication bias)이 존재하는지의 여부를 확인할 수 있는 방법은 여러 가지가 있으나 그 중 가장 자주 사용되는 방법은 Funnel plot을 그려보는 방법이다. Funnel plot이란 X축에는 각 연구에서 추정된 처리 효과(예컨대 Odds ratio)를 Y축에는 해당 연구의 정밀성을 나타내는 척도(예 Odds ratio의 표준오차)를 사용해 산점도를 그린 것이다(이준영, 2008). 만약 출판 편향이 존재한다면 Funnel plot을 벗어나거나 어느 한 부분에 공백이 생기거나 양쪽으로 대칭되지 못하는 형태로 나타나게 되는데, 본 연구에서 그린 Funnel plot(그림 3.3)은 해당 산점도들이 윗부분에 서로 모여 있게 되고 대칭성에도 큰 문제가 없어보이므로 출판편향의 문제는 없어 보인다.

- 2) 고정효과모형은 각각의 연구에서 가정한 실제 효과가 공통적임을 가정하는 모형임. 즉 각각의 연구는 같은 모집단에서 얻어졌다는 동질성을 가정하며 따라서 추정하고자 하는 치료효과는 공통적이나 각 연구결과가 서로 조금씩 상이한 것은 표본추출과정에서 생기는 표본간 변동때문이라고 가정하는 것임
- 3) 랜덤효과모형은 각 연구가 가정하고 있는 실제효과 크기가 고정되어 있지 않음을 전제한 분석모형임. 각 연구가 가정하는 실제효과 크기가 각 연구별로 상이할 수 있으며 개별 연구가 가정하는 실제효과 크기를 또한 특정 변동을 갖는 분포를 이루게 됨으로써 이 분포의 중심값이 되는 평균이 곧 종합효과 추정치라고 가정하는 것임

다.

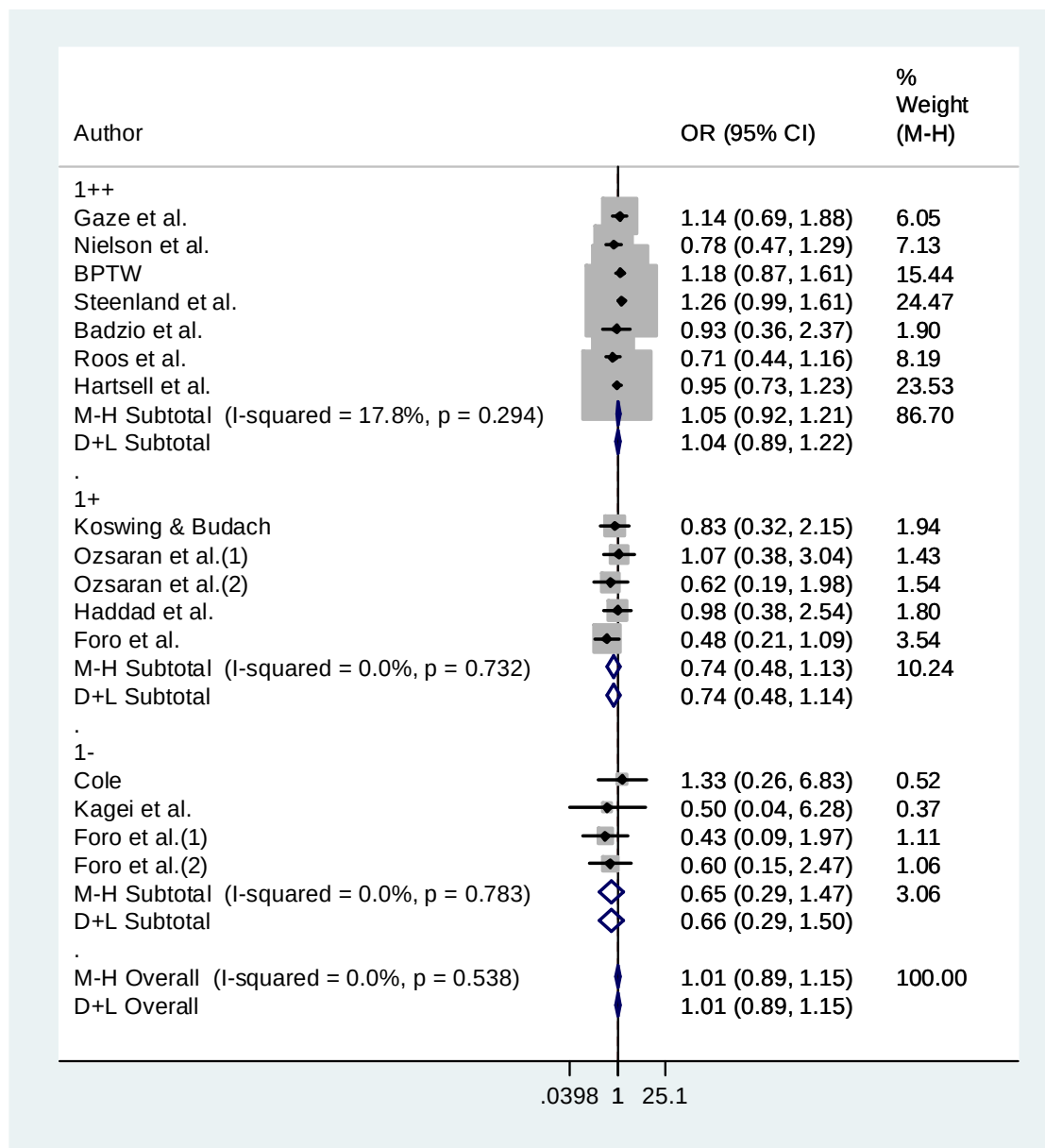


그림 3.4 통증완화(질평가)

또한 SIGN을 통해 평가한 질 평가에 대해 하위그룹 분석을 시행하였다. 그 결과 질 평가에서 가장 높은 점수를 받은 1++군에 대한 하위그룹에서의 Odds ratio는 1.05(95% 0.92, 1.21)로 여전히 두 군간의 유의한 차이가 없는 일관된 결과를 보였다. 이에 비해 질 평가에서 상대적으로 점수가 낮은 1+군과 1-군에서의 Odds ratio는 각각 0.74, 0.66이었으나 통계적 유의성은 보이지 않았다(그림 3.4).

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

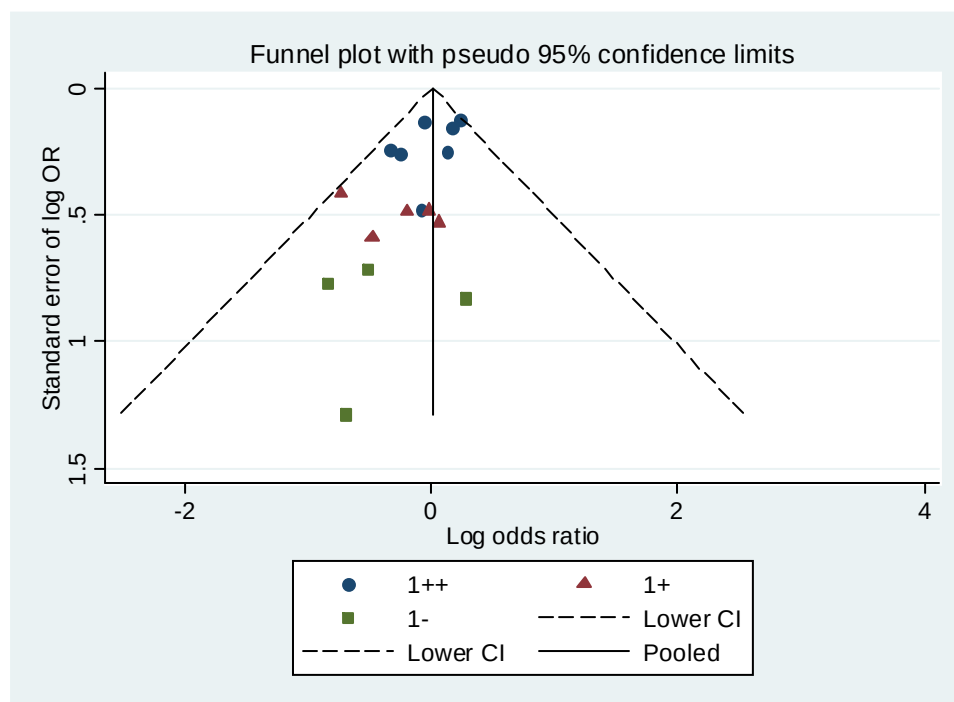


그림 3.5 통증완화-Funnel plot(질평가)

3.3.1.2. 완전통증완화(complete response)

완전 통증 완화에 대한 정의는 문헌마다 조금씩 달랐지만 대부분의 논문이 통증이 완전히 사라진 경우를 완전 통증 완화로 정의하고 있다. 완전 통증 완화에 대한 결과를 포함하는 논문 12편에 대한 메타분석 결과 단일조사군과 분할조사군에서 분석에 Odds ratio는 1.04(95% CI 0.90, 1.19)로 두 군간 차이는 통계적 유의성이 없었으며 포함된 논문들의 이질성 검정 결과 동질적이었다($\chi^2=7.56$, $df=11$, $p=0.752$, $I^2=0.0\%$).

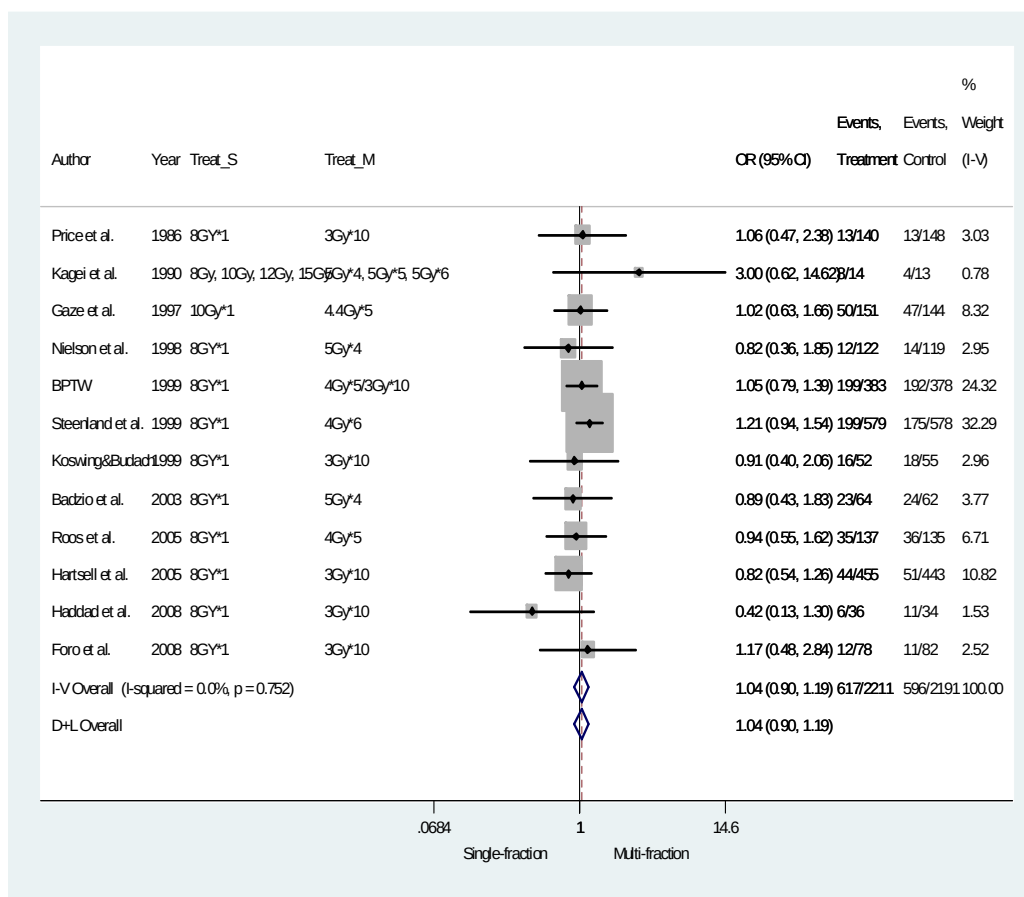


그림 3.6 완전통증완화(complete response)

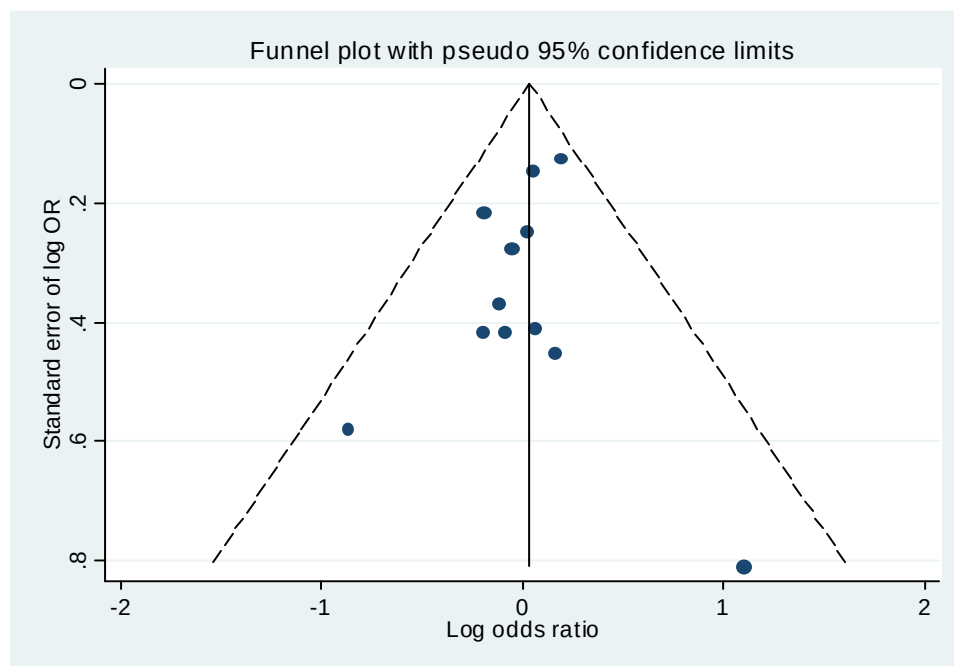


그림 3.7 완전통증완화-Funnel plot

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

SIGN을 통해 평가한 질 평가에 대해 하위그룹 분석을 시행하였다. 그 결과 질 평가에서 가장 높은 점수를 받은 1++군에 대한 하위그룹에서의 Odds ratio는 1.04(95% 0.90, 1.21)로 여전히 두 군간의 유의한 차이가 없는 일관된 결과를 보였다. 이에 비해 질 평가에서 상대적으로 점수가 낮은 1+군의 Odds ratio는 각각 0.90이었으나 통계적 유의성은 보이지 않았다(그림 3.8). 1편의 논문만 1-군에 포함되었다.

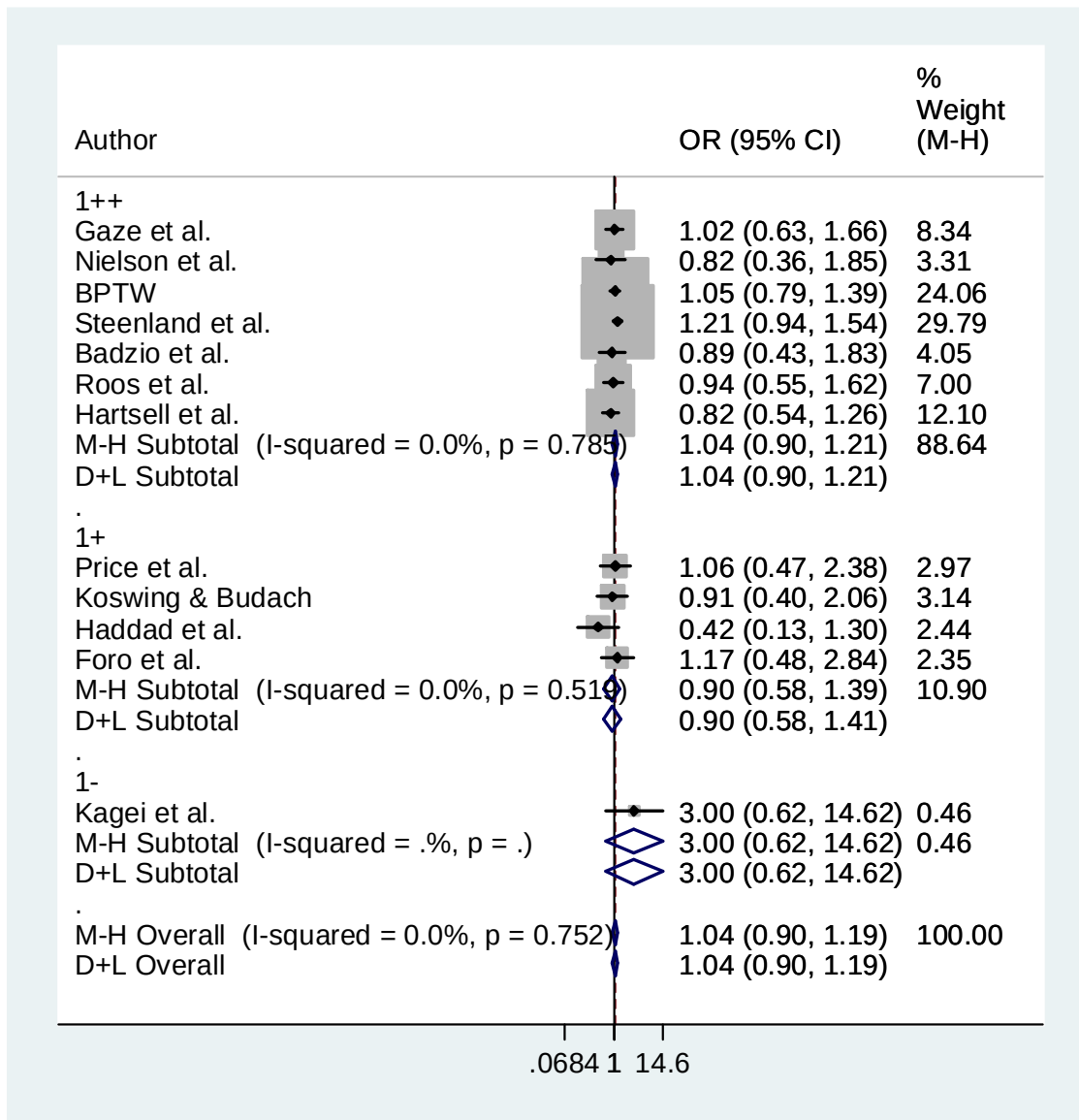


그림 3.8 완전통증완화(질평가)

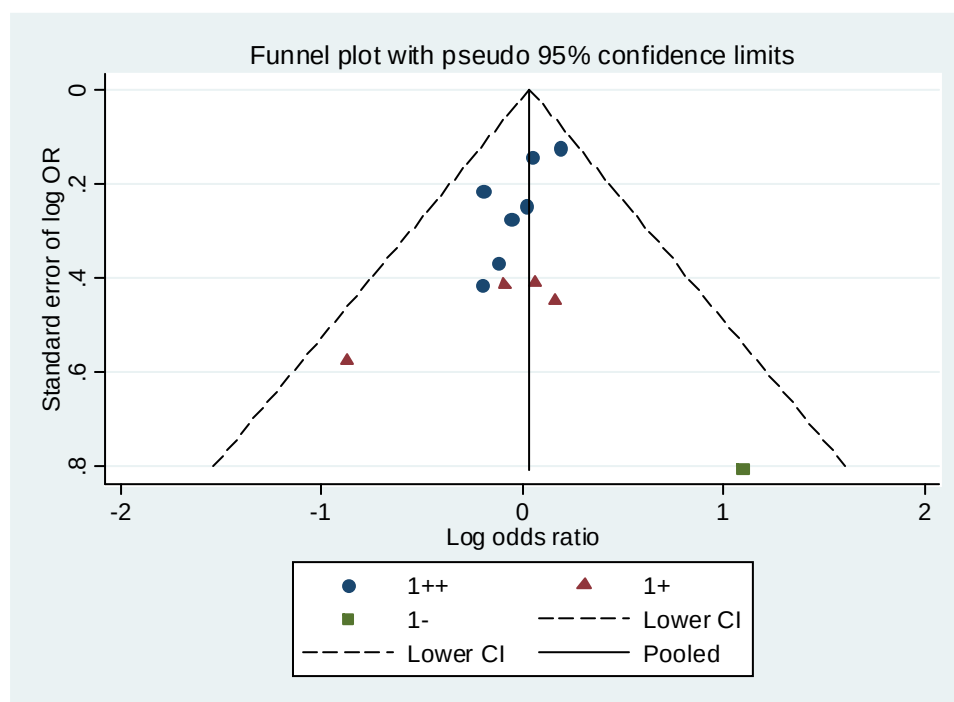


그림 3.9 완전통증완화-Funnel plot(질평가)

3.3.1.3. 재 치료 빈도(retreatment rate)

재 치료 빈도에는 9편의 논문이 포함되었으며 이들 논문에서 재 치료 빈도를 비교한 메타분석 결과 단일조사에서 재 치료 빈도는 21%, 분할조사에서는 8%로 보고하고 있었으며 두 군간의 Odds ratio가 3.02(95% CI 2.04, 4.48)로 그 차이가 통계적으로 유의하였다. 포함된 논문들의 이질성 검정결과 이질적이었다($\chi^2=23.55$, $df=8$, $p=0.003$, $I^2=66.0\%$). <그림 3.11>에서 보는 것과 같이 Funnel plot을 벗어나는 연구들이 존재하는 것을 통해 출판 편향의 문제가 있음을 추정할 수 있다.

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

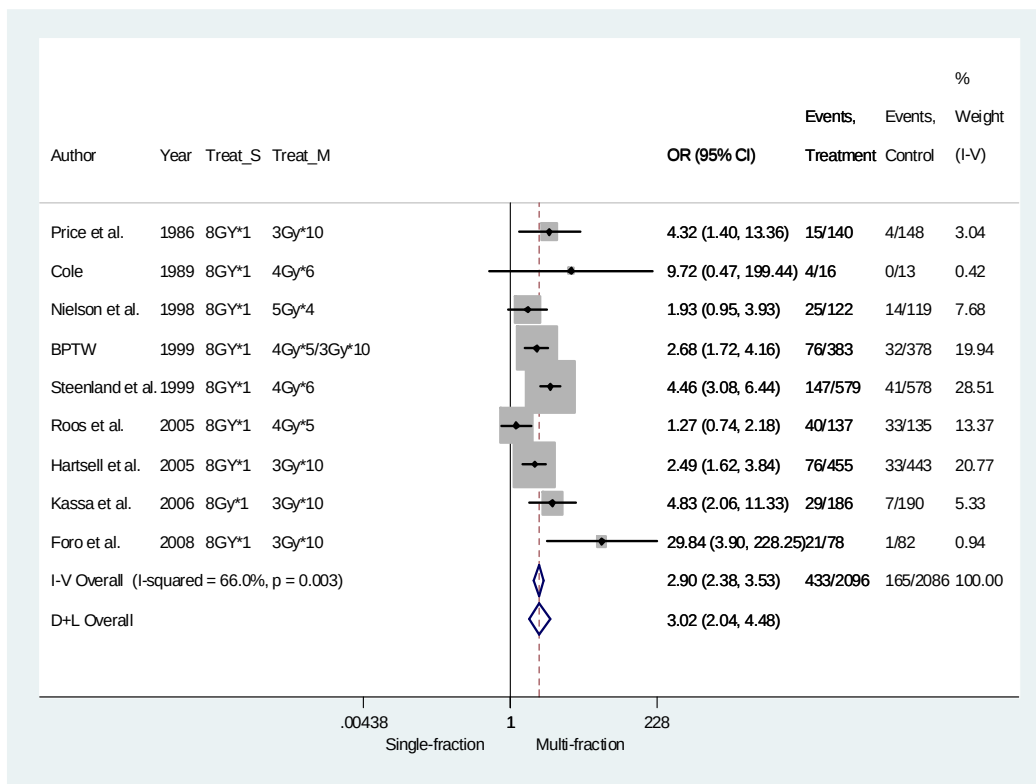


그림 3.10 재치료 빈도(re-treatment rate)

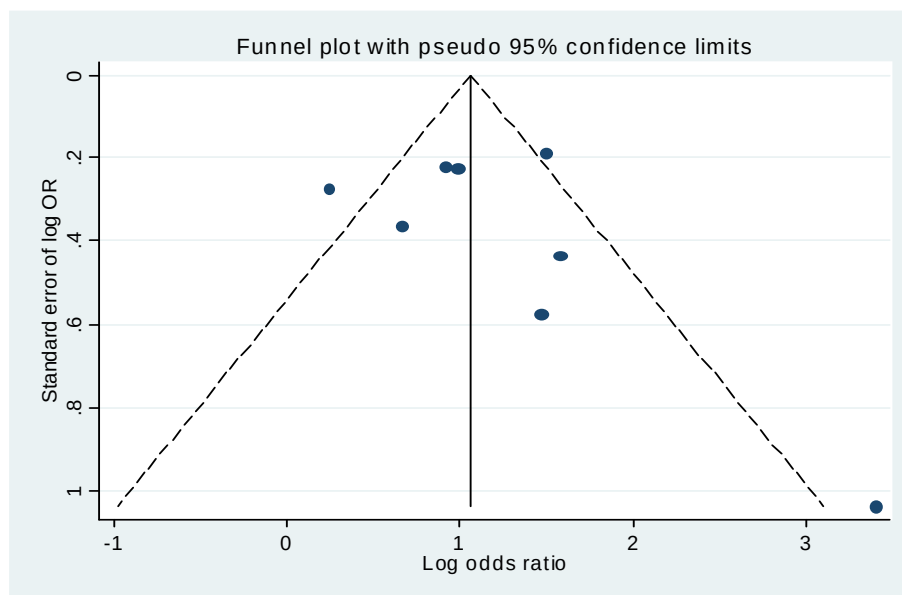


그림 3.11 재치료빈도-Funnel plot

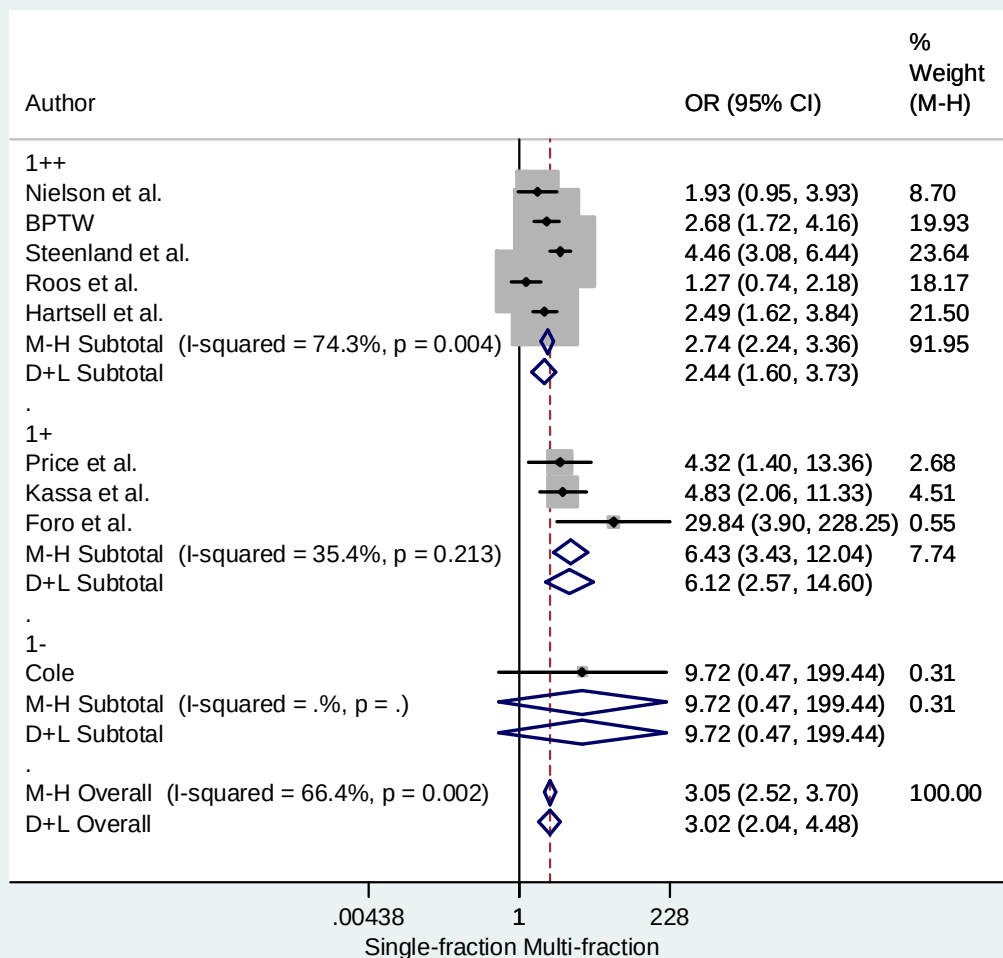


그림 3.12 재치료빈도(질평가)

SIGN을 통해 평가한 질 평가에 대해 하위그룹 분석을 시행하였다. 그 결과 질 평가에서 가장 높은 점수를 받은 1++군과 1+에 대한 하위그룹에서의 Odds ratio는 각각 2.44(95% 1.60, 3.73), 5.59(95% CI 2.93, 10.66)로 여전히 두 군간의 유의한 차이가 있었다. 이에 비해 질 평가에서 상대적으로 점수가 낮은 1-군의 Odds ratio는 각각 9.72이었으나 통계적 유의성은 보이지 않았다(그림 3.12).

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

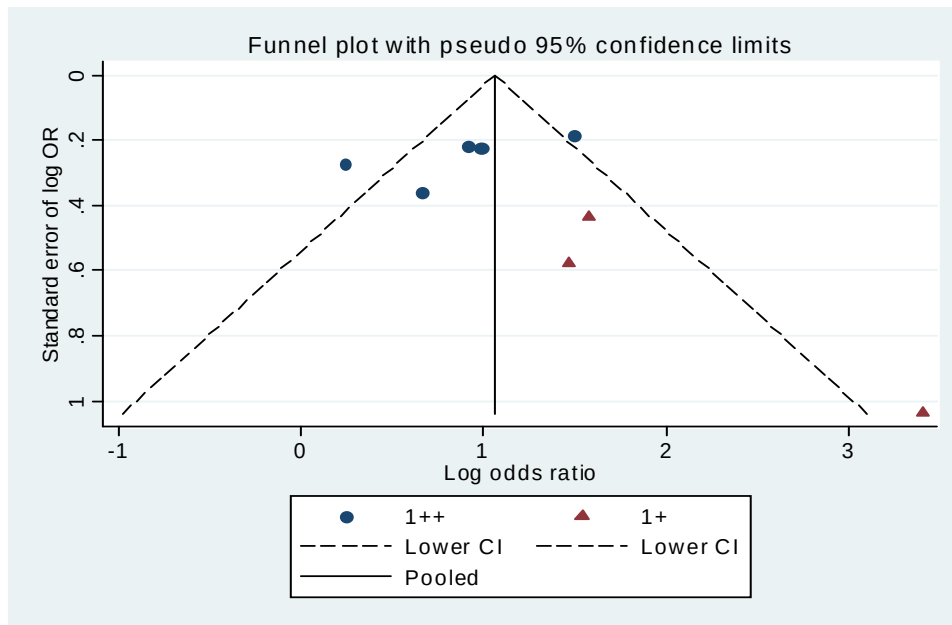


그림 3.13 재치료빈도-Funnel plot (질평가)

3.3.1.4. 병적 골절 빈도(pathologic fracture)

병적 골절 빈도에 대한 결과를 보고한 논문은 8편이 있었으며 메타분석결과 Odds ratio는 1.22(95% CI 0.87, 1.70)로 두 군간의 유의한 차이가 없었다.

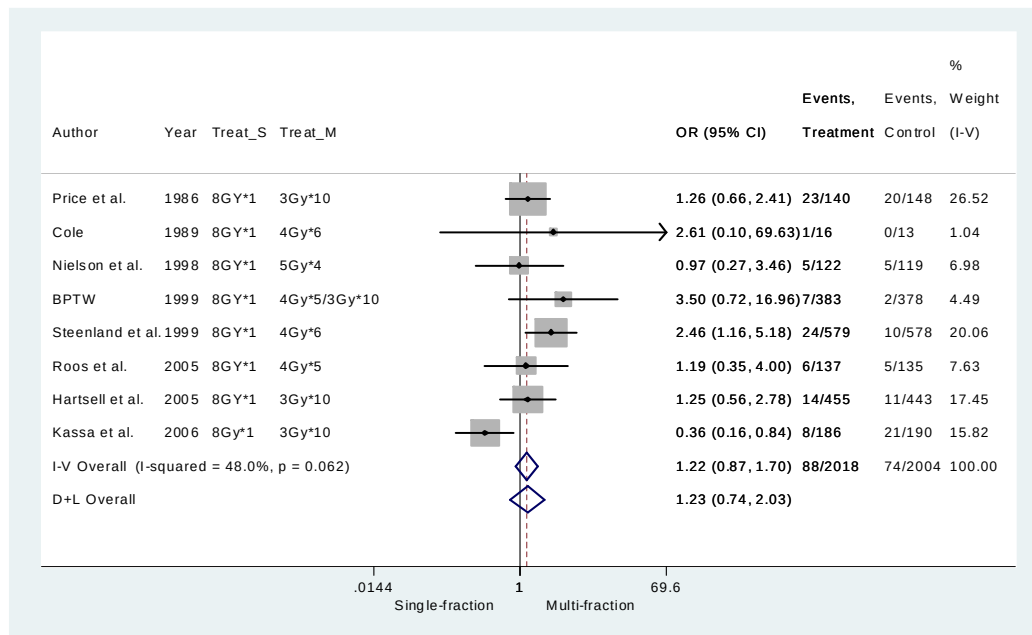


그림 3.14 병적골절빈도(pathologic fracture)

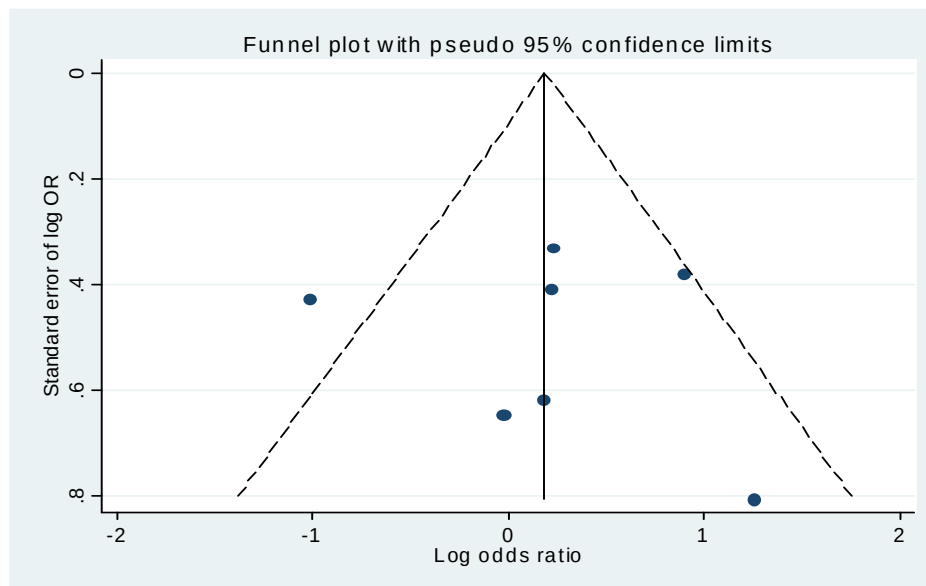


그림 3.15 병적골절빈도-Funnel plot

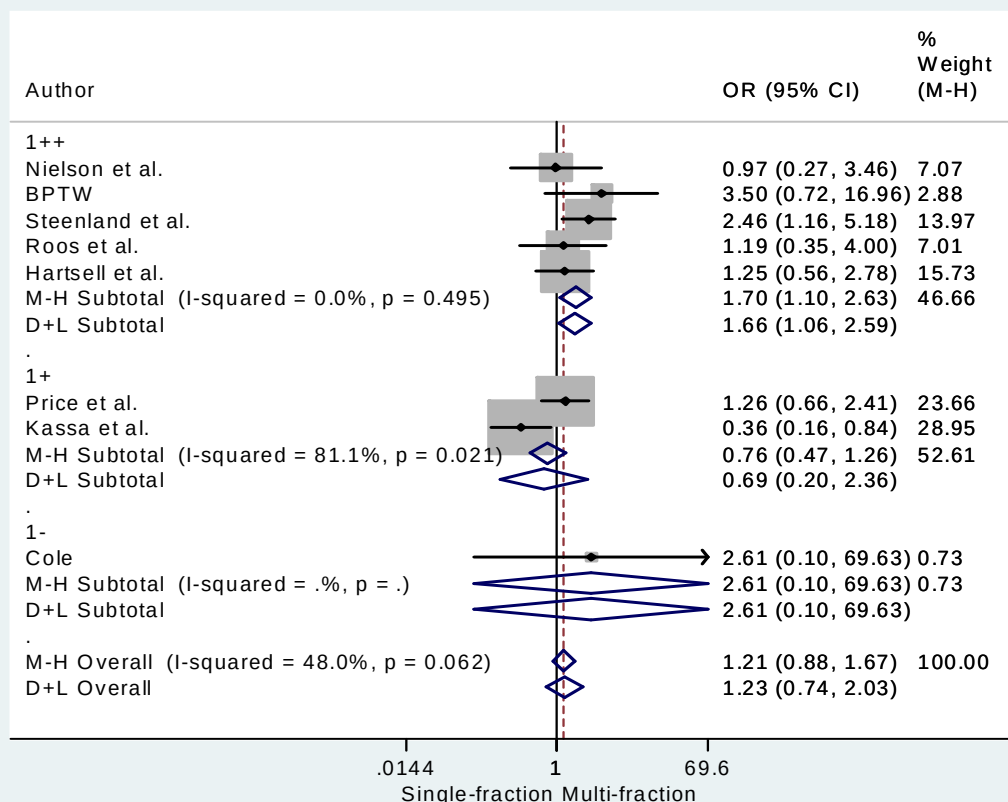


그림 3.16 병적골절빈도(질평가)

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

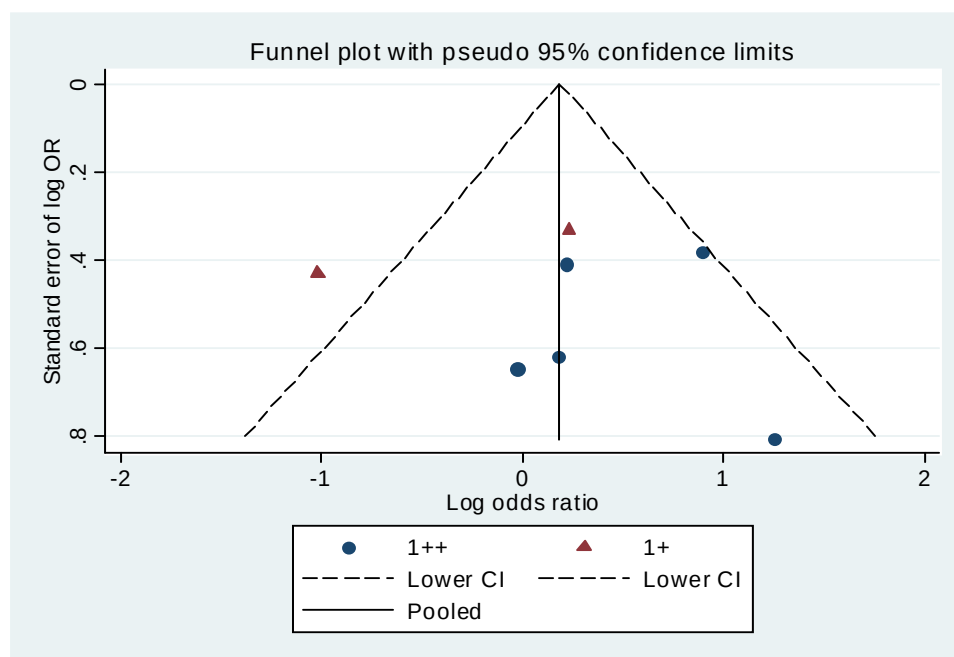


그림 3.17. 병적골절빈도-Funnel plot(질평가)

SIGN을 이용한 질 평가에 대해 하위그룹 분석을 시행하였다. 그 결과 질 평가 기준 1++군에서 Odd ratio는 1.66(95% CI 1.06, 2.59)로 분할조사군에서 병적 골절 빈도가 2%인데 비해 단일조사군에서는 4%였다. 1+군과 1-군에서는 단일조사군과 분할조사군간의 유의한 차이가 없었다.

3.3.1.5. 척수 신경 압박 비율(spinal cord compression)

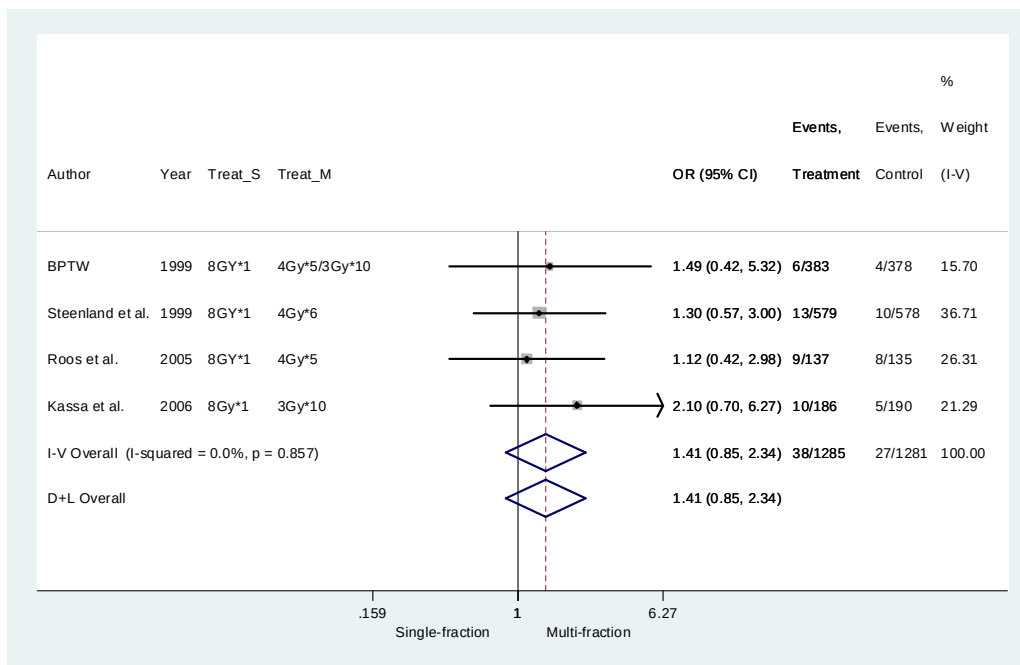


그림 3.18 척추 신경 압박비율(spinal cord compression)

척수 신경 압박 비율은 단일조사와 분할조사간의 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

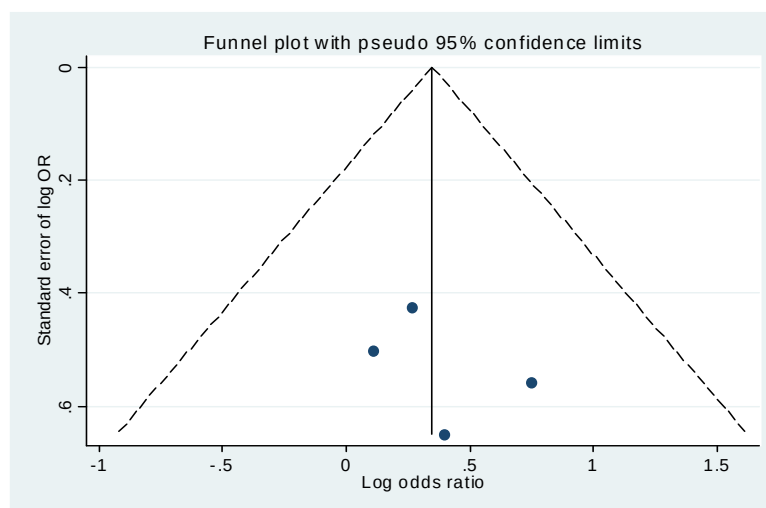


그림 3.19 척추 신경 압박비율-Funnel plot

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

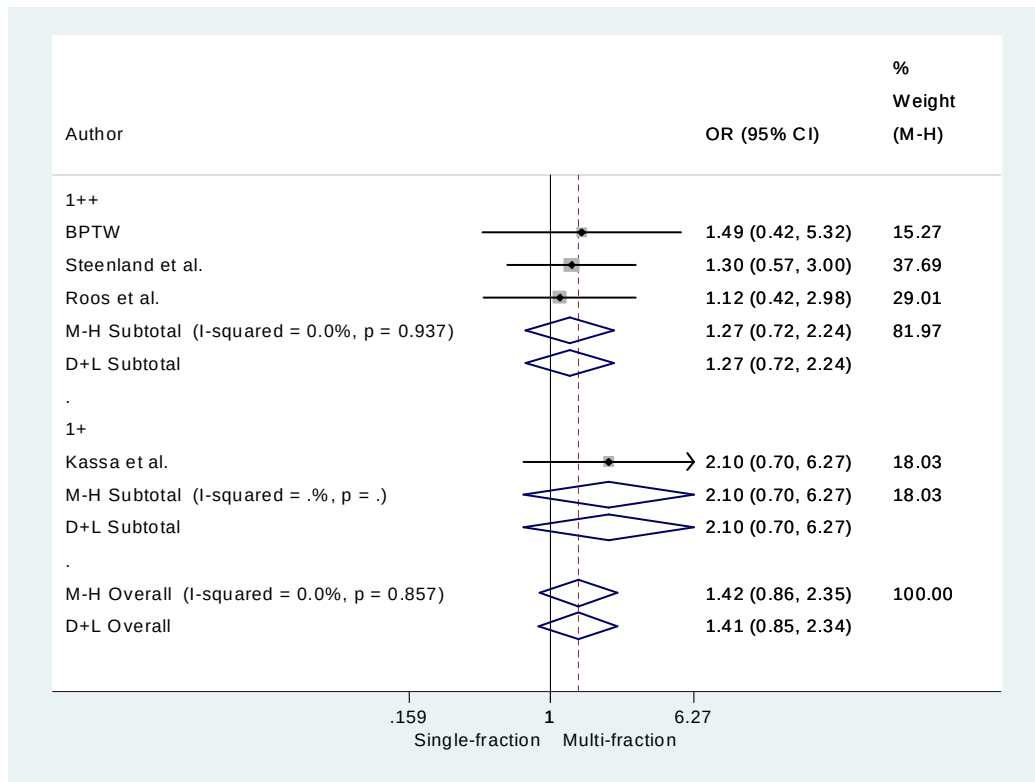


그림 3.20 척추 신경 압박비율(질평가)

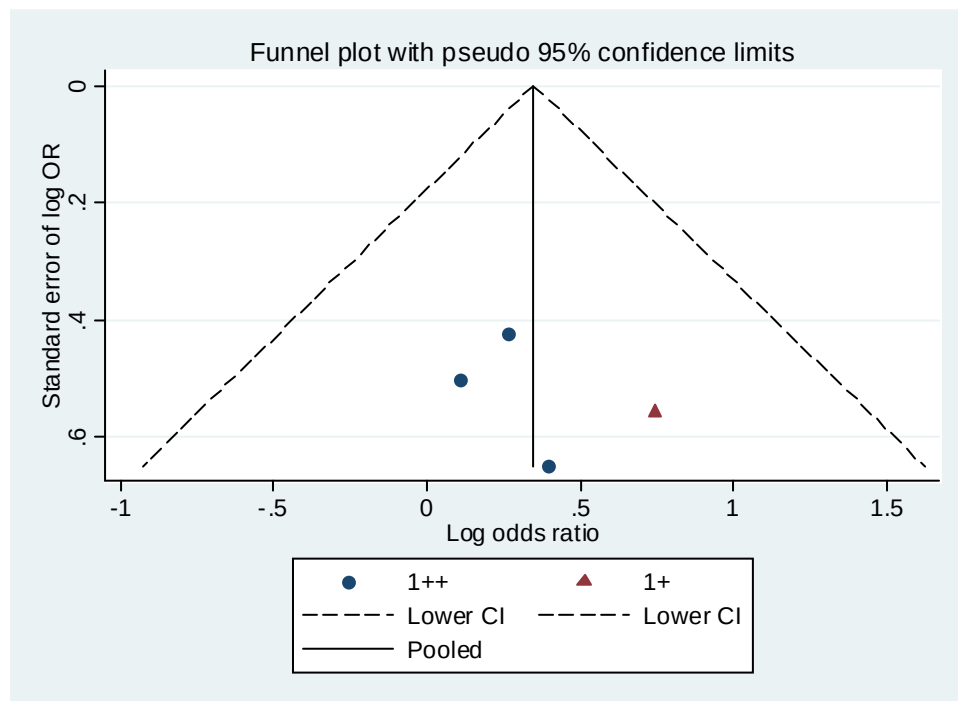


그림 3.21 척추 신경 압박비율-Funnel plot(질평가)

3.3.2. 안전성 평가

이 밖에 안전성 지표에 대해서 <표 3.4>와 같이 정리하였다. 16편의 연구논문에서 안전성 지표에 대해 단일조사와 분할조사를 비교하였지만 각 기술방법과 기준이 달라 메타분석을 시행하지는 않았다. 각 연구별로 기술된 안전성 지표는 통계적으로 유의한 차이가 없음을 기술하고 있었다.

표 3.4 안전성에 대한 요약

	구역/ 구토	피로	설사	피부	기타	비고
Price등 (1986)						Acute morbidity에서 통계적으로 유의한 차이가 없음
Cole (1989)	single 77%, multi:33%	통계적으로 유의한 차이는 없음	single 30%, multi 22%	single 30%, multi 22%		
Kagei등 (1990)	single 14%, multi 23%		single 21%, multi 15%		transient pain augment: single 0%, multi 8% Transient hemoptysis :single 7%, multi 0%	
Gaze등 (1997)	single: G0 60%, G1 18%, G2 10%, G3 11%, G4 1% multi: G0 65%, G1 8%, G2 11%, G3 15%, G4 0%	single: G0 29%, G1 35%, G2 24%, G3 10%, G4 3% multi: G0 20%, G1 30%, G2 29%, G3 14%, G4 2%				Acute adverse effects에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었음

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

	구역/ 구토	피로	설사	피부	기타	비고
Foro등 (1998)				Total: Gr1 dermatitis 12%		
Nielson등 (1998)	통계적으로 유의한 차이가 없음	통계적으로 유의한 차이가 없음		통계적으로 유의한 차이가 없음		
BPTW (1999)	Nausea: single 56%, multi 65% Vomiting: single 30%, multi 32%			single 39%, multi 41%		통계적으로 유의한 차이는 없음
Steenland등 (1999)	통계적으로 유의한 차이가 없음	통계적으로 유의한 차이가 없음		통계적으로 유의한 차이가 없음	multi에서 소장장폐색 1건, 치료종료후 single에서 방사선장염 1건 발생	
Ozsaran등 (2001)					G1/G2 acute toxicity(주 로 GI): 14명(16.1% , G3/G4는 관찰되지 않음. 치료군간의 toxicity간 의 차이가 없음(p=0.3 82)	
Hartsell등 (2005)	single: G1 7%, G2 5%, G3 1%, multi: G1 11%, G2 7%, G3 1%			single: G1 3%, multi:G1 8%, G2 4%	폐, CNS, hematolog ical, 다른 독성	Acute toxicity(G2 -4): multi 17%, single 10%, 통계적 유의한

	구역/ 구토	피로	설사	피부	기타	비고
						차이, Late toxicity는 양군 모두 4%로 동일함
Kassa 등 (2006)	소수의 환자가 single군에서 첫 4주차에 nausea를 경험함	유의한 차이가 없음	소수의 환자가 single군에서 첫 4주차에 diarrhea를 경험함			
Amouzegar-Hashemi 등 (2008)	mild GI disturbance: multi 5건, single 4건					
Foro 등 (2008)	Gastrointestinal toxicity: single 2% multi 2%			Acute dermatitis: single 10%, multi 15%		Acute toxicity: single 12%, multi 18%, 통계적 유의성 없음

3.4. 고찰 및 소결

본 연구에서는 Chow 등(2007)이 수행한 메타분석 이후 출판된 논문을 추가로 포함하였으며 비록 아시아권의 논문을 추가 확인할 수는 없었지만 아시아권의 논문을 보다 체계적으로 검색하였다. 이렇게 분석한 연구결과는 기존 연구 결과와 일치하였다(Sze 등, 2002⁴⁾;Wu 등, 2003;Chow 등, 2007). 즉 체계적 문헌 고찰을 시행한 결과 단일조사와 분할조사간의 치료방법에 따라 통증 완화 효과, 병적골절률, 척수신경압박률은 차이가 없었다. 반면 재치료를 빈도에서는 분할조사에 비해 단일조사에서 유의하게 높게 나타났다. Chow 등(2006)이 지적한대로 현재까지 재치료를 빈도가 조사선량의 선량-반응 관계 현상인지에 대해 조사한 전향적 무작위 연구(prospective randomized study)가 없으므로 향후 이에 대한 연구는 필요한 것으로 생각된다.

방사선 조사 방법을 결정함에 있어 치료성적 뿐 아니라 경제적 요인 등도 고려가 되어야 하는데, 또한 Konski 등(2009)은 단일조사와 분할조사에 대한 임상연구 RTOG9714시험에서 단일조사가 분할조사만큼 효과적이지만 재치료가 높게 나온 결과를 근거로 추가적인 치료를 예방하는 분할조사가 비용 효과적이라는 분석하였다. 그 결과 단일조사에서는 비용과 효과가 각각 \$998, 7.26개월, 분할조사에서는 \$2,316, 9.53개월로 나타났다. 점증적 비용효과비(Incremental Cost Effectiveness Ratio)를 QALY (Quality-adjusted life year) 기준으로 분할조사에 비해 단일조사가 비용효과적인 경제적인 대안으로 보고하였다. Konski 등(2009)은 이를 근거로 뼈전이 환자의 가장 효율적인 치료방법을 방사선치료 단일조사라고 결론을 내리고 있다.

본 연구는 각 논문에 대해 엄격한 질 평가를 시행하였는데 이는 메타분석에 포함된 RCT 연구들이 말기암환자를 대상으로 한 연구 자체의 분석타락률이 높아 연구들의 결론을 신뢰하기 어렵다는 지적 때문이었다. 질 평가에 따른 하위그룹분석(sub-group analysis)을 시행한 결과에서도 전체와 동일한 결과를 확인하였으며 질 평가가 가장 높은 1++에 해당하는 논문들의 Odds ratio의 95% 신뢰구간이 다른 군들에 비해 유의하게 좁아 통계적 유의성이 상대적으로 강하였다. 따라서 본 연구는 기존 연구들의 근거를 뒷받침하는 것으로 해석될 수 있겠다.

4) Sze 등(2002)의 연구에서는 병적골절이 Odds ratio가 1.82(95% CI 1.06, 3.11)로 분할조사가 다소 선호되는 결과를 보임

4. 설문조사

4.1. 연구자료 및 연구대상자

4.1.1. 연구자료

뼈전이에 대한 증상 완화 목적 방사선치료 관련 국내 진료 관행을 파악하고 방사선치료 처방 행태에 영향을 미치는 결정 요인을 알아보기 위해 대한방사선종양학회 회원을 대상으로 설문조사를 실시하였다. 설문지는 환자 기대여명 상태에 따른 시나리오 설문과 설문조사 대상자의 기본 정보, 방사선치료 처방에 영향을 미치는 결정 요인으로 구성하였고, 특성별로 처방 경향에 차이가 있는지 파악하고자 하였다. 설문지는 <부록 6>과 같다. 시나리오 설문은 환자 기대여명 상태에 따라 사례 1, 2, 3으로 나누어 각 사례의 방사선치료 1회 처방 선량과 치료 횟수를 알아보았다. 설문의 완성도를 위해 설문시작 전 6명의 방사선 전문의에게 pilot test를 시행하였다.

4.1.2. 연구대상자

대한방사선종양학회의 협조를 얻어 대한방사선종양학회 정회원 177명에게 웹 설문으로 2009년 10월 5일부터 23일까지 진행되었다. 총 응답자는 88명으로 응답률은 49.71%였다.

4.1.3. 자료의 분석

카이제곱분석을 통해 특성에 따른 처방의 차이를 분석하였으며 모든 통계분석은 STATA 10.1/SE를 이용하여 진행하였다. 유의수준은 $p < 0.05$ 로 판단하였다.

4.2 연구결과

4.2.1 응답자의 일반적 특성

응답자의 성별, 연령대, 방사선종양학 전문의 취득 경과, 근무 병원의 종류, 주전공 분야, 근무 지역, 근무 병원에서의 하루 평균 방사선치료를 받는 환자 수, 병원의 방사선치료를 시행 받는 환자 중 증상완화 목적 방사선치료 환자의 평균 비율, 응답자의 치료 환자 중 증상완화 목적 방사선치료를 받는 환자의 평균 비율 및 병원에서 증상완화 목적 방사선

치료 의뢰 시점에서 치료 시작까지 대략적 소요 시간에 대하여 설문하였다. 결과는 다음 <표 4.1>와 같다.

표 4.1 설문응답자의 특성

변수		빈도(%)
성별	남자	60 (68.2)
	여자	28 (31.8)
연령	30대	26 (29.5)
	40대	44 (50.0)
	50대	14 (15.9)
	60대 이상	4 (4.5)
방사선종양학 전문의 취득 경과	3년 미만	10 (11.4)
	3년-10년	23 (26.1)
	10년-20년	38 (43.2)
	20년 이상	17 (19.3)
근무 병원의 종류	국립대학병원	18 (20.5)
	사립대학병원	31 (69.3)
	종합병원	8 (9.1)
	기타	1 (1.1)
주전공분야 (중복응답허용)	유방암	33
	폐암	34
	두경부암	20
	소화기암	31
	뇌종양	5
	비뇨기암	10
	소아암	0
	림프종, 혈액암	1
	부인암	25
	기타 (양성질환 포함)	6
근무지역	서울	40 (45.5)
	경기	13 (14.8)
	충북	2 (2.3)
	충남	6 (6.8)
	경북	7 (8.0)
	경남	7 (8.0)
	전북	3 (3.4)
	전남	6 (6.8)
	강원	3 (3.4)
	제주	1 (1.1)

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

변수		빈도(%)
근무 병원에서의 하루 평균 방사선 치료를 받는 환자 수	50명이하	33 (37.5)
	50명-100명	25 (28.4)
	100명-150명	9 (10.2)
	150명-200명	1 (1.1)
	200명이상	20 (22.7)
병원의 방사선치료를 시행 받는 환자 중 증상완화 목적 방사선치료 평균 비율	25% 이하	51 (58.0)
	25%-50%	36 (40.9)
	50%-75%	1 (1.1)
	75%-100%	0 (0)
응답자의 치료 환자 중 증상완화 목적 방사선치료를 받는 환자의 평균 비율	25% 이하	56 (63.6)
	25%-50%	28 (31.8)
	50%-75%	3 (3.4)
	75%-100%	1 (1.1)
병원에서 증상완화 목적 방사선치료 의뢰 시점에서 치료시작까지 소요시간	당일치료가능	70 (79.5)
	2일	17 (19.3)
	3일	1(1.1)

4.2.2. 시나리오 설문 결과

4.2.2.1. 외부방사선 처방여부 설문결과

시나리오 설문은 환자 기대여명에 따라 3가지 사례를 제시 하였다. 사례 1은 좋은 예후를 기대 할 수 있는 경우로서 유방암으로 치료 후 3년이 지나서 국한된 부위에만 척추전이가 진단되었고 전신상태가 양호한 환자이다. 사례 2는 중간 예후를 기대 할 수 있는 경우로서 소세포폐암으로 치료 후 1년이 지나서 간 및 복강 내 림프절 전이와 국한된 척추전이가 동시에 진단되었고 전신상태가 양호한 환자이다. 사례 3은 나쁜 예후가 예측되는 경우로서 비소세포폐암으로 치료 1년 8개월 후에 종격동 림프절과 간 전이가 발생되어 이에 대한 치료를 받던 중 다발성 뼈전이가 진단되었고 전신상태가 불량한 환자이다.

사례 1의 경우에 외부방사선치료를 처방하겠다는 응답자는 86명으로 97.7%였으며, 외부방사선치료를 처방하지 않겠다는 응답자는 2명으로 2.3%였다. 외부방사선치료를 처방하지 않는 경우에 대신 처방하는 처방으로는 ㉠ 항암화학요법의 시행을 일단 고려하고, 환자에게 주의사항 지도 및 통증 및 신경학적 증상에 대한 close observation 후 뼈전이의 진행 시 방사선치료 ㉡ systemic chemotherapy의 응답이 있었다.

사례 2의 경우에 외부방사선치료를 처방하겠다는 응답자는 80명으로 90.9%였으며,

외부방사선치료를 처방하지 않겠다는 응답자는 8명으로 9.1%였다. 외부방사선치료를 처방하지 않는 경우에 대신 처방하는 처방으로는 ㉠ 일단 chemotherapy 시도하고 response를 본 후 추후 방사선치료 고려함, ㉡ 2nd line systemic chemotherapy후에도 통증이 지속되면 증상 완화를 위한 방사선치료 고려, ㉢ chemotherapy, ㉣ 요추부 통증이 L3 원인인지 확실하지 않음. 2nd line의 chemotherapy를 먼저 진행하고 경과를 지켜볼 예정, ㉤ 항암치료 (2nd-line), ㉥ 항암치료, ㉦ chemotherapy 우선 시행하고 경과에 따라 방사선치료 고려, ㉧ nerve block의 응답이 있었다.

사례 3의 경우에 외부방사선치료를 처방하겠다는 응답자는 84명으로 95.5%였으며, 외부방사선치료를 처방하지 않겠다는 응답자는 4명으로 4.5%였다. 외부방사선치료를 처방하지 않는 경우에 대신 처방하는 처방으로는 ㉠ 마약성 Patchy제, ㉡ 진통제투여 등 보조 요법, ㉢ 진통제 및 호스피스 완화 치료, ㉣ hyperalimentation + morphine dripping (PRN) or patchy의 응답이 있었다(표 4.2, 표 4.3).

표 4.2 케이스별 방사선치료 추천율

	방사선치료 처방하겠음 응답수 (%)	타 치료 처방하겠음 응답수 (%)	합계
사례 1 (좋은 예후)	86 (97.7)	2 (2.3)	88
사례 2 (중간 예후)	80 (90.9)	8 (9.1)	88
사례 3 (나쁜 예후)	84 (95.5)	4 (4.5)	88

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

표 4.3 사례별 방사선요법을 시행하지 않을 경우 고려하는 처방

	방사선요법을 시행하지 않을 경우 고려하는 처방
사례 1 (좋은 예후)	1) 항암화학요법의 시행을 일단 고려하고, 환자에게 주의사항 지도 및, 통증 및 신경학적 증상에 대한 close observation - 진행 시 방사선치료 2) systemic chemotherapy
사례 2 (중간 예후)	1) 일단 chemotherapy 시도하고, response를 본 후 추후 방사선치료 고려함 2) 2nd line systemic chemotherapy후에도 통증이 지속되면 증상완화를 위한 방사선치료고려 3) chemotherapy 4) 요추부 통증이 L3가 원인인지 확실하지 않음 2nd line의 chemotherapy를 먼저 진행하고 경과를 지켜볼 예정 5) 항암치료 (2nd-line) 6) 항암치료 7) chemotherapy 우선 시행하고, 경과에 따라 방사선치료 고려 8) nerve block
사례 3 (나쁜 예후)	1) 마약성 Patchy제 2) 진통제투여 등 보조요법 3) 진통제 및 호스피스 완화 치료 4) hyperalimentation + morphine dripping (PRN) or patchy

4.2.2.2. 방사선치료 처방경향

가) 사례1

사례 1에서 가장 많이 처방된 치료선량 및 치료횟수는 3 Gy 10회 처방으로 총 42명 (48%)의 응답자가 처방하였다. 일회를 처방한 2명의 응답자는 각각 16 Gy와 18 Gy를 처방하였다(그림 4.1, 표 4.4).

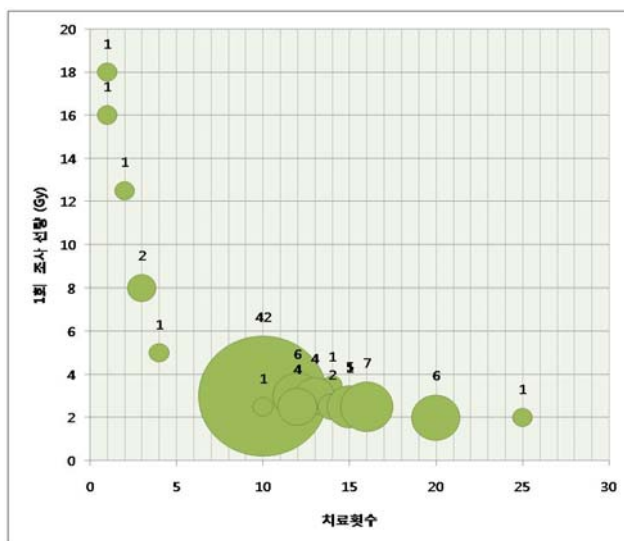


그림 4.1 사례 1의 방사선치료 처방경향

표 4.4 사례 1에서 방사선 처방 분포

1회 조사선량 (Gy)	치료횟수	응답수(%)
18	1	1 (1)
16	1	1 (1)
12.5	2	1 (1)
8	3	2 (2)
5	4	1 (1)
3.5	14	1 (1)
3	10	10 (48)
3	12	6 (7)
3	13	4 (5)
3	15	1 (1)
2.5	10	1 (1)
2.5	12	4 (5)
2.5	14	2 (2)
2.5	15	5 (6)
2.5	16	7 (8)
2	20	6 (7)
2	25	1 (1)

나) 사례2

사례 2에서 가장 많이 처방된 치료선량 및 치료횟수는 3 Gy 10회 처방으로 총 61명 (76.3%)의 응답자가 처방하였다. 일회를 처방한 응답자는 없었다(그림 4.2, 표 4.5).

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

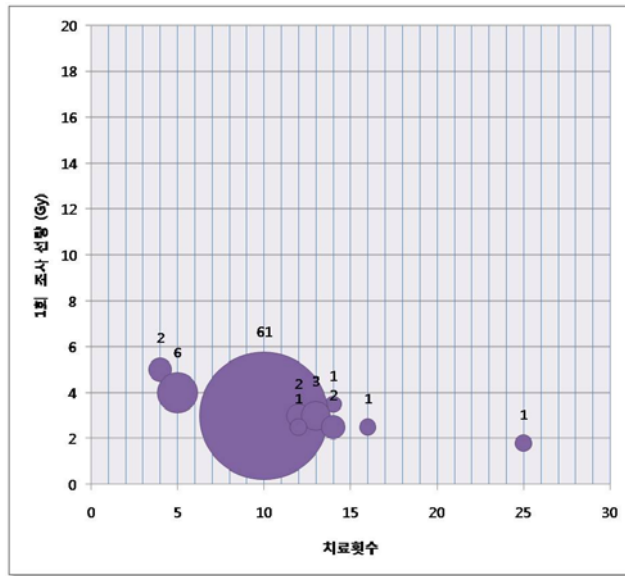


그림 4.2 사례 2의 방사선치료 처방경향

표 4.5 사례 2에서 방사선 처방 분포

1회 조사선량 (Gy)	치료횟수	응답수(%)
5	4	2 (2.5)
4	5	6 (7.5)
3.5	14	1 (1.3)
3	10	61 (76.3)
3	12	2 (2.5)
3	13	3 (3.8)
2.5	12	1 (1.3)
2.5	14	2 (2.5)
2.5	16	1 (1.3)
1.8	25	1 (1.3)

다) 사례3

사례 3에서 가장 많이 처방된 치료선량 및 치료횟수는 3 Gy 10회 처방으로 총 31명 (36.9%)의 응답자가 처방하였다. 사례 1, 사례 2와 달리, 사례 3에서는 4 Gy 5회 처방이 총 29명(34.5%)으로 처방 응답 빈도가 높은 경향을 보였다. 일회를 처방한 응답자는 한 명 있었으며, 8 Gy 1회를 처방하였다(그림 4.3, 표 4.6).

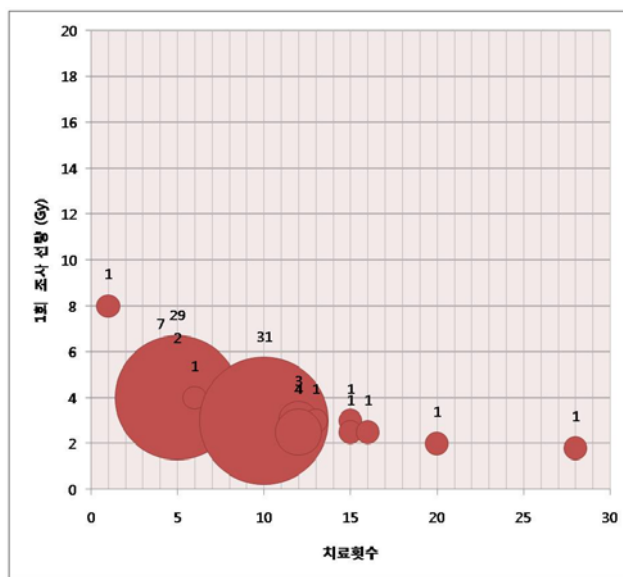


그림 4.3 사례 3의 방사선치료 처방경향

표 4.6 사례 3에서 방사선 처방 분포

1회 조사선량 (Gy)	치료횟수	응답수(%)
8	1	1 (1.2)
5	4	7 (8.3)
5	5	2 (2.4)
4	5	29 (34.5)
4	6	1 (1.2)
3	10	31 (34.5)
3	12	3 (3.6)
3	13	1(1.2)
3	15	1 (1.2)
2.5	12	4 (4.8)
2.5	15	1 (1.2)
2.5	16	1 (1.2)
2	20	1 (1.2)
1.8	28	1 (1.2)

4.2.2.3. 분할조사와 단일조사

타 국가에서 시행된 선행 연구의 단일조사 처방률에 비해 단일조사 처방률이 지나치게 낮아, 어떠한 요인이 단일조사와 분할조사를 처방하게 하는지 분석하기 어려웠다 (Fairchild 등, 2009). 국내 처방 경향상 분할조사가 매우 많았으며, 사례별로 단일조사 처방률을 봤을 때 사례 1은 2명(2.3%), 사례 2는 0명(0%), 사례 3은 1명(1.2%)

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

이 응답하여 일회처방이 극히 적었다. 그래서 국내의 처방 특성을 고려하여 10회 미만의 치료처방과 10회 이상의 치료처방을 비교하여 요인에 따른 차이가 있는지 분석하였다. 각 사례별로 10회 이상, 미만 처방 응답자 수는 다음 <표 4.7>와 같았다.

표 4.7 외부 방사선 조사 처방 경향

	10회 이상 처방 응답수 (%)	10회 미만 처방 응답수 (%)	Total
사례 1 (좋은 예후)	80 (93)	6 (7)	86
사례 2 (중간 예후)	71 (88.8)	9 (11.3)	80
사례 3 (나쁜 예후)	44 (52.4)	40 (47.6)	84

4.2.2.4. 특성별 처방 차이 분석

각 사례별로 10회 이상, 10회 미만에 따라 구분하여 응답자들의 성별, 연령대, 방사선 종양학 전문의 취득 경과, 근무 병원의 종류, 근무 병원에서의 하루 평균 방사선치료를 받는 환자 수, 병원의 방사선치료를 시행 받는 환자 중 증상완화 목적 방사선치료 평균 비율에 따라 그룹을 나누어 그룹에 따른 각 사례별에 대한 처방 경향 차이를 살펴보았다. 주전공 분야, 근무 지역은 각 변수 항목별 응답자가 지나치게 적거나, 치우친 항목이 많아 분석에서 제외하였으며, 응답자가 치료하는 환자 중 증상완화 목적 방사선치료 평균 비율의 경우 응답자의 소속 병원의 방사선치료를 시행 받는 환자 중 증상완화 목적 방사선치료 평균 비율과 같은 경향을 보여 분석에서 제외하였다.

가) 사례 1

사례 1에서 10회 미만과 10회 이상으로 처방한 사람을 나누어 각 요인별로 유의한 인자가 있는지 분석하였을 때, 유의한 인자는 거의 없었다. 병원의 방사선치료를 시행 받는 환자 중 증상완화 목적 방사선치료 평균 비율에 따라 유의한 차이가 있기는 하나, 10회 이상을 처방한 경우가 훨씬 많아 의미가 있는 인자로 보기는 어려웠다.

표 4.8 사례 1에서의 각 요인별 처방회수 차이 분석

		10회 미만 응답수(%)	10회 이상 응답수(%)	<i>p-value</i>
성별	남자	4 (6.8)	55 (93.2)	0.916
	여자	2 (7.4)	25 (92.6)	
연령	30대	2 (8.0)	23 (92.0)	0.953
	40대	3 (7.0)	40 (93.0)	
	50대이상	1 (5.6)	17 (94.4)	
전문의 경력	10년미만	2 (6.3)	30 (93.8)	0.839
	10년이상	4 (7.4)	50 (92.6)	
병원 종류	사립대학병원	5 (8.5)	54 (91.5)	0.420
	그외	1 (3.7)	26 (96.3)	
하루 평균 환자수	50명이하	0 (0)	32 (100.0)	0.051
	50명-150명	5 (15.2)	28 (84.8)	
	150명이상	1 (4.8)	20 (95.2)	
증상완화 목적 방사선치료비율	25%이하	1 (2.0)	49 (98.0)	0.033
	25%이상	5 (13.9)	31 (86.1)	
방사선치료 대기 시간	당일치료가능	4 (5.9)	64 (94.1)	0.439
	1일이상	2 (11.1)	16 (88.9)	

나) 사례 2

사례 2에서 10회 미만과 10회 이상으로 처방한 사람을 나누어 각 요인별로 유의한 인자가 있는지 분석하였을 때 유의한 인자는 없었다.

표 4.9 사례 2에서의 각 요인별 처방회수 차이 분석

		10회 미만 응답수(%)	10회 이상 응답수(%)	<i>p-value</i>
성별	남자	7 (13.0)	47 (87.0)	0.485
	여자	2 (7.7)	24 (92.3)	
연령	30대	4 (17.4)	19 (82.6)	0.506
	40대	3 (7.7)	36 (92.3)	
	50대이상	2 (11.1)	16 (88.9)	
전문의 경력	10년미만	6 (20.0)	24 (80.0)	0.055
	10년이상	3 (6.0)	47 (94.0)	
병원 종류	사립대학병원	7 (13.0)	47 (87.0)	0.485
	그외	2 (7.7)	24 (92.3)	
하루 평균 환자수	50명이하	2 (6.7)	28 (93.3)	0.080
	50명-150명	2 (6.7)	28 (93.3)	
	150명이상	5 (25.0)	15 (75.0)	
증상완화 목적 방사선치료 비율	25%이하	7 (14.3)	42 (85.7)	0.280
	25%이상	2 (8.7)	29 (91.3)	
방사선치료 대기 시간	당일치료가능	5 (7.7)	60 (92.3)	0.058
	1일이상	4 (26.7)	11 (73.3)	

다) 사례 3

사례 3에서 10회 미만과 10회 이상으로 처방한 사람을 나누어 각 요인별로 유의한 인자가 있는지 분석하였을 때, 하루 평균 환자수가 150명 이상인 경우 10회 미만을 처방하는 경향이 유의하게 관찰되었다. 그 외 유의한 인자는 없었다.

표 4.10 사례 3 각 요인별 처방회수 차이 분석

		10회 미만 응답수(%)	10회 이상 응답수(%)	p-value
성별	남자	26 (44.8)	32 (55.2)	0.444
	여자	14 (53.8)	12 (46.2)	
연령	30대	16 (61.5)	10 (38.5)	0.178
	40대	19 (44.2)	24 (55.8)	
	50대이상	5 (33.3)	10 (66.7)	
전문의 경력	10년미만	19 (57.6)	14 (42.4)	0.142
	10년이상	21 (41.2)	30 (58.8)	
병원 종류	사립대학병원	28 (47.5)	31 (52.5)	0.964
	그외	12 (48.0)	13 (52.0)	
하루 평균 환자수	50명 이하	9 (29.0)	22 (71.0)	0.006
	50명-150명	16 (48.5)	17 (51.5)	
	150명이상	15 (75.0)	5 (25.0)	
증상완화 목적 방사선치료 비율	25%이하	23 (46.9)	26 (53.1)	0.883
	25%이상	17 (48.6)	18 (51.4)	
방사선치료 대기 시간	당일치료가능	33 (49.3)	34 (50.7)	0.551
	1일이상	7 (41.2)	10 (58.8)	

4.2.2.5. 방사선치료 스케줄을 결정하는데 영향을 미친 요인

각 사례 처방에서 방사선치료 스케줄을 결정하는데 가장 영향을 미친 결정적 요인을 질문하였을 때 가장 높은 빈도의 응답을 보인 요인은 환자의 전신상태(동반질환)이었다. 두 번째로 높은 빈도를 보인 요인은 환자의 기대여명이었으며 치료 효과에 대한 기대, 방사선 치료에 따른 합병증 발생 여부, 과의 정책 및 상황(경제적 이유 포함) 등이었다.

표 4.11 방사선치료 스케줄 결정에 영향을 미친 결정적 요인(중복응답 허용)

요인	응답수 (%)
환자의 전신상태(동반질환)	64 (72.7)
환자의 기대 여명	61 (69.3)
방사선치료에 따른 합병증 발생 여부	16 (18.2)
편의성	3 (3.4)
치료효과에 대한 기대 (선택한 스케줄이 다른 스케줄 보다 치료 효과가 좋은 것으로 알고 있음)	21 (23.9)
과의 정책 및 상황 (경제적 이유 포함)	6 (18.2)
수련과정에서의 습관	4 (4.5)
환자의 연령	1 (1.1)

4.3 고찰 및 소결

뼈전이에 대한 증상 완화 목적 방사선치료의 국내 진료 관행을 파악하고, 방사선치료 처방 행태에 영향을 미치는 결정 요인을 알아보기 위하여 설문조사를 실시하였다. 설문지는 조사 대상자의 기본 정보, 환자의 기대여명 상태에 따른 3가지 시나리오, 방사선치료 처방에 영향을 미치는 결정 요인으로 구성하였다. 시나리오 설문은 환자 기대여명이 좋은 예후(사례 1: 유방암 치료 3년 후 국한된 부위의 척추 전이로 진단된 전신상태가 양호한 경우), 중간 예후(사례 2: 소세포폐암 치료 1년 후 간 및 복강 내 림프절 전이와 부위가 국한된 척추전이로 진단된 전신상태가 양호한 경우), 나쁜 예후(사례 3: 비소세포폐암 치료 1년 8개월 후 중격동 림프절과 간 전이로 치료 받던 중 다발성 뼈전이로 진단된 전신상태가 불량한 경우)를 제시하고 각 사례의 방사선치료 1회 처방선량과 치료 횟수를 알아보았다. 웹 설문으로 2009년 10월 5일부터 23일까지 대한방사선종양학회 정회원 177명에게 웹 설문을 의뢰하여 88명으로부터 응답을 받았다(응답률 49.71%).

사례 1의 경우 86명(97.7%), 사례 2의 경우 80명(90.9%), 사례 3의 경우는 84명(95.5%)이 각각 방사선치료를 처방하겠다는 응답을 하였다. 사례 1과 2의 경우 방사선치료 처방을 30 Gy를 10회에 분할하겠다는 경우가 각각 42명 (48%), 61명 (76.3%)으로 가장 많았다. 반면, 사례 3의 경우 20 Gy를 5회에 분할하는 치료가 29명(34.5%), 30 Gy를 10회에 분할하는 치료가 31명(36.9%)이었다. 사례 1의 경우

1회 치료 응답자는 2명이었는데 18 Gy, 16 Gy의 고선량 체부 정위 방사선치료(high dose stereotactic body radiotherapy)를 처방하였다. 사례 2의 경우는 단일조사 처방은 없었으며, 사례 3의 경우 1명이 1회에 8 Gy 치료를 처방하였다. 사례 3을 대상으로 10회 미만 치료(40명, 47.6%)와 10회 이상 치료(44명, 52.4%)의 두 군으로 나누어 처방 결정 요인을 분석하였을 때, 응답자가 속한 병원의 하루 평균 치료 환자수가 증가할수록 10회 미만의 방사선치료가 선호되었다. 10회 미만의 치료 처방은 하루 평균 치료 환자수가 50명 이하, 50명~150명, 150명 이상인 경우 각각 9명(29%), 16명(48.5%), 15명(75%)이었다. 각 사례의 처방에서 방사선치료 스케줄을 결정하는데 영향을 미친 결정 요인을 질문하였을 때 가장 높은 빈도의 응답을 보인 것은 환자의 전신 상태(72.7%)와 환자의 기대여명(69.3%)이었다. 이 외에도 치료 효과에 대한 기대(23.9%), 방사선치료를 따른 합병증 발생 여부(18.2%)가 뒤를 이었고, 반면, 과의 정책 및 상황(경제적 이유 포함)(6.8%), 수련 과정에서의 습관(4.5%), 편의성(3.4%), 환자의 연령(1.1%)은 낮게 나타났다. 국내에서의 처방 관행 상 1회의 단일조사를 처방하는 경우가 매우 적은 것을 파악할 수 있었다. 기대여명이 짧을수록 10회 미만의 처방이 많아지는 경우가 관찰되기는 하였으나, 국내에서 단일조사를 처방하는 경우는 여전히 많지 않은 것으로 판단된다. 환자의 전신상태(동반질환)와 기대여명이 방사선치료 처방 결정에 가장 많이 고려되는 요인이었고, 기대 여명이 짧지 않다면 대부분 10회 이상의 분할조사를 처방하며, 이것이 뼈전이 방사선치료에 대한 국내의 일반적 관행임을 알 수 있었다.

즉, 앞서 체계적 문헌고찰을 통해 증상완화 목적의 방사선 치료에서 단일조사와 분할조사가 통증완화 효과가 동일하다는 근거와 달리 국내 진료에서는 분할조사가 일반적으로 이루어지는 관행을 확인하였다.

5. 암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 임상적 고찰: 후향적 분석

5.1. 연구의 목적

본 연구의 목적은 기대 여명이 수개월 이내로 짧을 것으로 예상되는 뼈전이 환자의 증상 완화 목적 방사선치료의 조사 방법에 대한 국내 진료 관행을 알아보고자 하는 것이 일차 목적이고, 단일 조사 및 분할 조사법의 치료 결과를 비교하기 위한 이차 목적은 아래와 같다.

첫째, 분할조사법에 따른 방사선치료 반응 및 반응 기간을 평가한다.

둘째, 분할조사법에 따른 재치료 여부를 평가 비교한다.

셋째, 전체 생존율을 평가 비교하고 기대여명에 따른 방사선치료의 적정 분할치료법의 선택이 이루어지는지 분석한다.

5.2. 연구대상자 및 연구자료

본 연구의 대상 환자는 연구 참여 연구원들의 소속 기관(삼성서울병원, 서울대학교병원, 서울아산병원, 연세의료원)에서 선정기준(표 5.1)을 만족하는 뼈전이 환자 중 특정 기간(2008년 1월 1일부터 12월 31일까지)에 증상 완화 목적의 방사선치료를 받은 192명(총 268부위)이었다.

연구 자료는 대상 환자의 의무기록을 각 병원별로 검토하여 작성되었다. 자료 수집 기간은 2009년 10월 15일부터 2009년 10월 31일까지 16일 이었고, 분석은 각 병원의 연구 간호사의 참여로 이루어졌다.

표 5.1 연구 대상 환자 선정기준

- 원발암이 폐암으로 진단된 환자
- 전신수행도(ECOG PS score)가 2 이상
- 원발 병소는 관해되지 않은 상태임
- 뼈전이가 2개 병소 이상의 다발성인 경우
- 증상 있는 부위에 방사선 치료가 적용된 경우
- 폐암 이외의 다른 고형암으로 진단되거나 치료받은 적이 없음
- 방사선 치료 시 항암화학요법이 동시 병행되지 않음

5.3. 증례기록지 내용 구성

증례기록지의 문항은 일차적으로 선행연구의 검토를 통하여 구성되었고, 방사선종양학 전문의 6인의 검토와 논의를 통하여 우리나라 상황에 맞게 최종 완성본이 마련되었다. 증례기록지의 주요 내용은 방사선 치료 전 환자 상태, 방사선치료 관련 사항, 방사선치료 반응 및 추적 관찰, 재치료 관련 사항, 재치료 반응 및 추적 관찰 관련 사항으로 전체 증례기록지 양식은 <부록 7>에 제시되었다.

5.3.1. 치료 반응의 정의 및 평가 항목

치료 반응의 평가 항목은 통증 척도(numeric rating scale, NRS) 및 진통제 사용 여부(WHO analgesic ladder)등 이었다. 치료 반응은 1) 진통제 증량 없이 초기 통증 척도에서 최소 2점의 척도 감소가 있는 경우, 또는 2) 통증 증가 없이 진통제의 사용 단계가 감소하는 경우로 정의하였다. 치료 실패는 1) 추적 관찰 기간 중 통증 척도가 악화된 경우, 2) 진통제의 요구량 및 단계가 증가된 경우, 3) 방사선치료 부위에서 병적 골절이 발생한 경우, 또는 4) 재치료가 필요한 경우로 정의하였다.

5.4. 자료 분석 방법

자료 분석은 SPSS 통계 패키지 버전 15.0을 사용하였다. 카이제곱분석을 통하여 분할조사법에 따른 치료 결과를 비교하였고, Kaplan-Meier method를 활용하여 생존율을 산출하였다. 각 군의 생존율의 비교는 log-rank test를 이용하였다.

5.5. 연구결과

본 연구의 연구 대상자는 192명으로 남자가 전체 환자의 62.5%를 차지하였다. 대상자의 연령 중앙값은 64세였고 연령 범위는 21-86세였다. 환자의 전신수행도는 ECOG 전신수행도 3이 가장 많았고, 뼈 이외 전이 병소가 진단된 경우는 70.8%였다. 뼈전이

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

진단은 원발병소 진단 당시가 가장 많았고 다음이 원발병소 진단 후 1년 이내, 원발병소 진단 후 1년 이후 순이었다. 원발병소 진단 후 뼈전이 진단까지의 기간은 0-61개월이었다.

표 5.2 연구대상자 현황

구분		환자수 (%)
성별	남자	120 (62.5)
	여자	72 (37.5)
나이 (세)	중앙값	64
	범위	21-86
전신수행도	ECOG PS 2	26 (13.5)
	ECOG PS 3	134 (69.8)
	ECOG PS 4	32 (16.7)
뼈 이외 전이 병소	있음	136 (70.8)
	없음	56 (29.2)
원발병소 진단 후 뼈전이 진단 (개월)	범위	0-61
	진단당시	103 (53.6)
	1년 이내	47 (24.5)
	1년 이후	42 (21.9)

192명의 암환자를 대상으로 268건의 방사선치료가 수행되었고 이들 치료에 대한 방사선치료 전 상태를 살펴보면 다음과 같다.

방사선치료 전 상태에서의 최초 통증 정도는 강도에 따라 비슷한 분포를 보였고, 진통제를 복용하는 경우가 88.1%였다. WHO 기준 진통제 단계는 3단계가 64.2%로 가장 많았다.

표 5.3 방사선 치료 전 상태*

구분		빈도 (%)
최초 통증정도 (NRS [†])	Mild (1-3)	62 (34.1)
	Moderate (4-6)	58 (31.8)
	Severe (7-10)	62 (34.1)
진통제 복용 여부	복용함	230 (88.1)
	복용하지 않음	31 (11.9)
WHO 진통제 단계	1단계	21 (9.1)
	2단계	62 (26.7)
	3단계	149 (64.2)

* missing data는 분석에서 제외하였음

[†]NRS = Numeric Rating Scale

방사선치료 부위는 척추가 51.9%로 가장 많았고 다음이 사지, 골반, 갈비뼈 순이었다. 평균 방사선치료 기간은 12.06일(표준편차: ± 5.97)이었고, 대부분의 환자에서 치료가 지연되지 않았었고, 계획된 치료를 모두 마친 환자가 93.2%로 분할조사 시에도 중도에 치료를 포기하는 환자는 매우 드물었다.

표 5.4 방사선 치료

구분		빈도 (%)
치료부위	척추	139 (51.9)
	골반	48 (17.9)
	사지	52 (19.4)
	갈비뼈	22 (8.2)
	기타	7 (2.6)
치료기간 (일)	Mean $\pm$ SD	12.06 $\pm$ 5.97
치료 지연 여부	지연되지 않음	267 (99.6)
	지연됨	1 (0.4)
예정된 치료 종료 여부	예정대로 종료	250 (93.2)
	예정대로 종료하지 못함	18 (6.8)

* 치료기간: 치료종료일 - 치료시작일

방사선치료 분할 수에 따른 총 방사선 조사선량은 10회 분할치료를 통하여 총 30 Gy가 조사된 경우가 47.4%로 가장 많았고 다음이 5회 분할치료를 통하여 20 Gy가 조사된 경우 순이었다. 단일 조사로 8 Gy를 조사한 경우는 5.2%였다. 나머지 59건의 치료는 2회 분할, 총 6 Gy 조사에서부터 20회 분할, 60 Gy 조사까지 매우 다양하게 분포하였다.

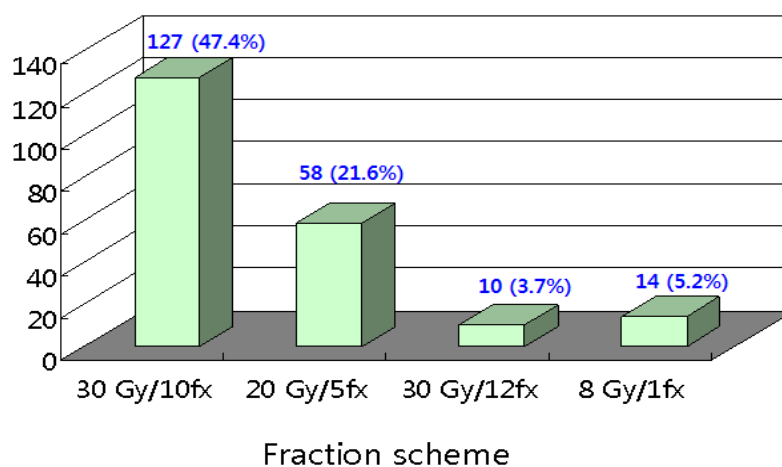


그림 5.1 방사선 치료 분할 수에 따른 총 방사선 조사선량

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

추적 관찰이 잘 된 환자들을 대상으로 분석하였을 때, 치료 반응은 65% 환자에서 관찰되었다. 방사선치료 후 통증 정도를 강도에 따라 나누었을 때, 각 군 간의 큰 차이는 없었다.

표 5.5 치료 반응*

구분		빈도 (%)
치료반응 여부	있음	119 (65.0)
	없음	64 (35.0)
통증정도 (NRS [†])	Mild (1-3)	49 (35.0)
	Moderate (4-6)	46 (32.9)
	Severe (7-10)	45 (32.1)

* missing data는 분석에서 제외하였음.

[†]NRS = Numeric Rating Scale

전체 환자 중 추적 관찰이 된 환자를 통해 치료 실패를 분석하였고, 58.5% 환자에서 치료 실패가 관찰되었다. 치료 반응 기간은 평균 3.14개월(SD: 4.33)이었고, 치료 실패 양상은 통증 척도 악화가 가장 많았고 다음이 진통제 요구량 및 단계 증가, 병적 골절 발생순이었다.

표 5.6 추적관찰*

구분		건수(%)
재치료여부	없음	76 (41.5)
	있음	107 (58.5)
치료반응 기간(개월) [†]	Mean ± SD	3.14 ± 4.33
치료 실패 양상	통증척도 악화	44 (61.1)
	진통제 요구량 및 단계 증가	13 (18.1)
	병적 골절 발생	10 (13.9)
	재치료	5 (6.9)

* missing data는 분석에서 제외하였음.

[†]치료반응기간 산정은 치료 실패인 경우 ‘치료 실패일 - 치료 시작일’ 임. 치료 실패하지 않은 경우와 치료실패 여부 모름인 경우는 ‘최종 추적일 - 치료 시작일’ 임.

분할조사가 대부분을 차지하였으므로 추가 분석을 위해 분할수가 5회 이하인 경우와 6회 이상인 경우로 나누어 양 군의 치료 결과에 차이가 있는지 알아보았다. 분할수가 5회 이하였던 경우에서 보다 높은 치료 반응을 보였고($p=0.024$), 재치료 여부 또한 분할수

가 5회 이하였던 군에서 통계적으로 유의하게 많은 것으로 나타났다($p=0.004$). 잔여 통증 정도는 양 군에서 의미 있는 차이가 나타나지 않았다.

표 5.7 방사선 치료 분할 수에 따른 방사선 치료 결과*

구분		방사선 치료 분할 수 (%)		p-value
		5회 이하	6회 이상	
치료반응 여부	있음	39(78.0)	80(66.2)	0.024
	없음	11(22.0)	53(39.8)	
통증정도 (NRS [†])	Mild (1-3)	5(27.8)	44(36.0)	0.761
	Moderate (4-6)	7(38.9)	39(32.0)	
	Severe (7-10)	6(33.3)	39(32.0)	
재치료여부	없음	14(25.5)	62(48.4)	0.004
	있음	41(74.5)	66(51.6)	

* missing data는 분석에서 제외하였음.

[†]NRS = Numeric Rating Scale

전체 환자의 중앙 생존 기간은 6.3개월이었고, 1년 생존율은 35.5%였다. 이 환자들을 원발병소와 뼈전이가 동시에 진단된 경우와 뼈전이가 최초 진단 이후에 이루어진 경우로 나누어 보았을 때, 각각 중앙생존기간이 9.7개월 및 3.4개월로 통계적으로 유의한 생존율의 차이를 보였다 ($p<0.001$).

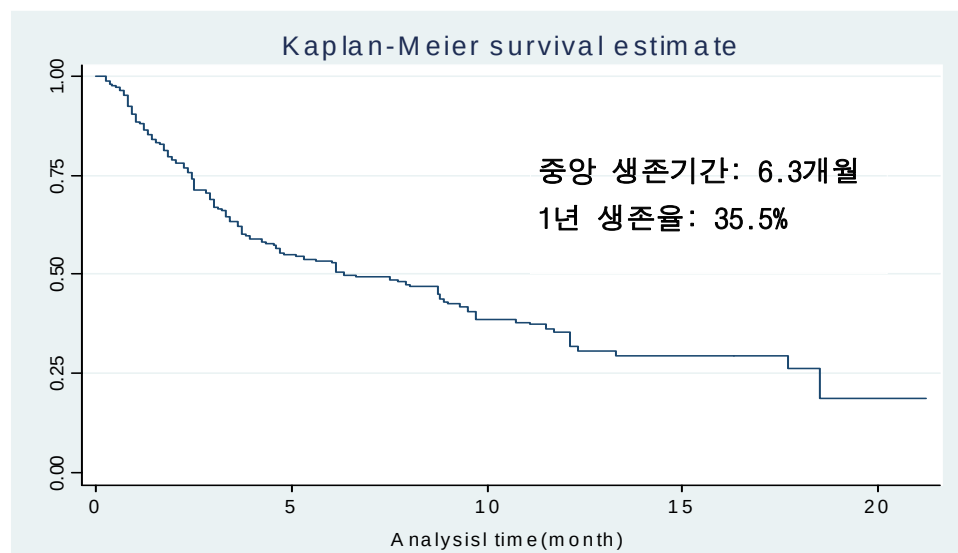


그림 5.2 연구 대상자의 생존

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

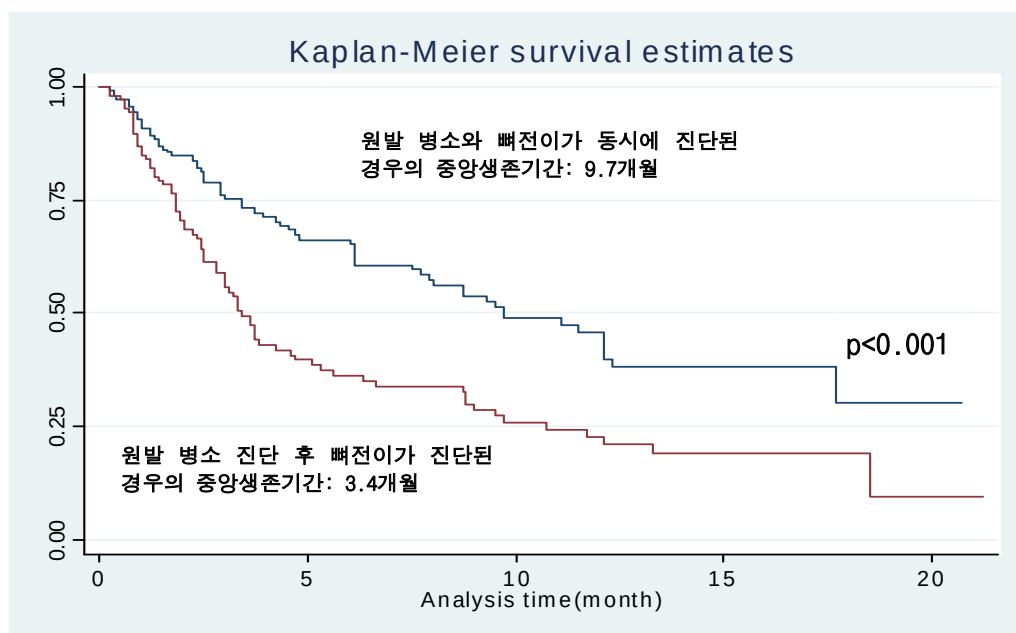


그림 5.3 뼈전이 진단 시점에 대상자의 생존

본 연구에서는 뼈전이 진단시점에 따른 중앙생존기간이 차이를 보인 두 군에서 각각 분할수에 따른 방사선 치료 결과를 비교하고자 하였다. 하지만 아래 <표 5.8>, <표 5.9>에서 볼 수 있듯이 결측치가 많아서 아래의 결과들을 해석하는 것에 주의를 기울여야 할 것으로 판단된다. 경향성만 확인한다면 원발병소 진단 이후 뼈전이가 진단된 환자의 방사선 분할수에 따른 방사선 치료 반응여부는 5회 이하군에서 더 높은 경향이 있었고 재치료여부는 5회 이하군에서 높았다.

표 5.8 원발 병소 진단 후 뼈전이가 진단된 환자의 방사선 치료 분할 수에 따른 방사선 치료 결과*

구분		방사선 치료 분할 수 (%)		p-value
		5회 이하	6회 이상	
치료반응 여부	있음	30(78.9)	39(62.9)	0.092
	없음	8(21.1)	23(37.1)	
통증정도 (NRS [†])	Mild (1-3)	1(11.1)	12(23.5)	0.705
	Moderate (4-6)	4(44.4)	19(37.3)	
	Severe (7-10)	4(44.4)	20(39.2)	
재치료여부	없음	9(23.1)	27(42.2)	0.048
	있음	30(76.9)	37(57.8)	
예정된 치료종료 여부	종료	60(93.8)	84(96.6)	0.418
	종료하지 못함	4(6.3)	3(3.4)	

* missing data는 분석에서 제외하였음.

[†]NRS = Numeric Rating Scale

표 5.9 원발 병소와 뼈전이가 동시에 진단된 환자의 방사선 치료 분할 수에 따른 방사선 치료 결과*

구분		방사선 치료 분할 수 (%)		p-value
		5회 이하	6회 이상	
치료반응 여부	있음	9(75.0)	39(59.1)	0.297
	없음	3(25.0)	27(40.9)	
통증정도 (NRS [†])	Mild (1-3)	4(44.4)	31(47.0)	0.879
	Moderate (4-6)	3(33.3)	17(25.8)	
	Severe (7-10)	2(22.2)	18(27.3)	
재치료여부	없음	5(33.3)	34(57.6)	0.092
	있음	10(66.7)	25(42.4)	
예정된 치료종료 여부	종료	23(79.3)	77(95.1)	0.011
	종료하지 못함	6(20.7)	4(4.9)	

* missing data는 분석에서 제외하였음.

†NRS = Numeric Rating Scale

뼈전이가 원발병소와 동시에 진단된 환자에서 방사선 치료분할수에 따른 방사선 치료 결과분석에서는 방사선 치료효과에 차이가 없는 경향으로 나타났다.

5.6. 고찰 및 소결

뼈전이의 통증 완화를 위한 방사선치료에서 적절한 조사 방법을 계획하는 것이 과거부터 중요한 연구 관심사였다. 방사선 조사 방법은 단일조사에서부터 약 2주간의 분할조사법까지 다양한 방법이 적용되어 왔고, 이에 대한 여러 연구가 무작위 배정 임상 연구, 메타분석, 및 체계적 고찰을 통해 보고가 되었다. 그 결과, 단일조사법이 통증 완화 반응률에 있어 분할조사법과 통계적 차이가 없었고 재치료 가능성만 높게 보고되어 단일조사법이 적절한 치료 방법임을 나타내었다. 하지만, 말기 암환자를 대상으로 한 연구의 특성상 분석 탈락률이 높아 연구의 결론을 신뢰하기 어렵다는 주장도 있고, 진료 및 수련 관행 상 분할조사법을 선호하는 경향이 외국뿐 아니라 한국에서도 나타나고 있으므로 이에 최적의 분할치료 방법에 대한 연구가 필요하였고, 현 단계에서 국내 치료 관행 및 치료 결과를 평가하기 위해 본 후향적 연구를 시행하였다.

연구 결과, 국내의 경우도 기대여명이 짧을 것으로 예상되는 암환자에 대한 증상 완화 목적의 방사선치료로 분할치료가 선호되고 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서 단일조사가 시행되는 경우는 5.2%에 불과하였다. 치료 반응률과 치료실패율은 과거의 여러 임상 연

구와 비슷한 양상을 보였다. 치료 반응 기간은 약 3개월로 예상보다 짧게 결과가 나타났는데, 이는 추적 관찰에 한계가 있는 후향적 연구의 특성이 영향을 미친 것으로 생각해 볼 수 있다. 단일조사 환자 수가 지나치게 작아서 분할수 5회를 기준으로 치료 결과를 비교해 보았으나, 역시 추적 관찰되지 않은 환자의 빈도가 높아 통계적 유의성이 있는 결과라 하더라도 해석에 주의를 기울일 필요가 있다.

본 연구에서 대상으로 삼은 폐암의 뼈전이 환자에서도 생존율의 차이가 유의하게 나타난 하위 비교군이 있었다. 원발 병소와 뼈전이가 동시에 진단된 환자군과 원발병소의 진단 후 치료 기간 중에 뼈전이가 진단된 환자군으로 나누어 생존율을 비교하였을 때, 뼈전이가 원발 병소 진단 이후에 발견된 경우 통계적으로 유의하게 생존율이 짧았다. 따라서 폐암으로 치료 중 뼈전이가 진단된 경우는 좀 더 기대여명으로 짧을 것으로 예상할 수 있고, 향후 이 환자군을 대상으로 한 단일조사법에 대한 임상 연구를 통해 좀 더 세분화된 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구에서는 후향적 분석 방법의 한계를 극복하기 어려웠다. 국내에서의 증상 완화 목적 방사선치료 관행이 어떤지 정도의 정보 이외에 수행된 여러 분석은 정확한 의무 기록 정보의 부족 및 추적 관찰이 잘 되어 있지 않은 한계 등으로 해석의 어려움이 존재했다.

결론적으로, 본 후향적 연구를 통하여 기대여명이 짧을 것으로 예상되는 환자들에 대한 증상완화 목적 방사선치료 시 국내 연구 기관에서는 분할치료가 선호되고 있음을 알 수 있었다. 특히, 뼈전이 진단 시점이 환자의 생존율에 유의한 영향을 끼치는 것으로 나타나 보다 세분화된 예후 인자를 바탕으로 한 전향적인 연구를 통해 최적의 분할치료 방법에 대한 권고안이 마련될 필요가 있을 것으로 보인다.

6. 토론회

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

6.1. 토론회 배경

뼈전이의 방사선치료 시 단일조사에서부터 약 2주간 분할조사법까지 다양한 조사선량과 치료기간이 적용되어 왔다. 단일조사와 분할조사는 편의성, 비용, 치료 효과 측면에서 각각 장단점이 있다고 여겨져 왔다. 하지만 환자의 예후 인자에 따른 치료 방법이 체계화되어 있지 않은 상황이다. 특히 예상여명이 수개월 이내로 짧은 환자들에 대한 뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료 시 사회적 비용과 의료자원의 적정투입을 더 고려해야 한다는 주장과 적극적인 치료를 주장하는 측면의 격차가 존재한다. 따라서 한국적 실정에서의 적절한 치료 방침에 대한 합리적 합의 도출이 요구된다. 이러한 배경에서 암환자 진료의 다학제적 협의 진료 상황에서 뼈전이 환자의 치료에 대한 각 분야 전문가들의 의견을 교환 및 수렴할 필요성이 강조되었다.

6.2. 토론회 진행

6.2.1. 일시

토론회: 암환자의 증상 완화 목적 방사선 치료 : 적정 진료 및 이용에 관한 패널 토론회

일 시: 2009년 11월 27일(금) 오후 2시~7시

장 소: 서울 프라자호텔 4층 오키드홀

순 서:

14:00~14:10 개회 (연구책임자, 성균관대학교 안용찬 교수)

14:10~14:25 암환자의 증상 완화 목적 방사선치료-토론 쟁점 정리

삼성서울병원 박희철 교수 (참여연구원)

14:25~15:00 토론 1. (사회자 및 패널) - 발제 내용에 대하여

15:00~15:20 휴식

15:20~15:30 NA-2 무작위배정비교연구 체계적 고찰 결과

서울대학교 김학재 교수 (참여연구원)

15:30~15:40 NA-2 국내 진료 관행에 관한 후향적 조사 연구 결과

울산대학교 윤상민 교수 (참여연구원)

15:50~16:00 NA-2 국내 진료 관행에 관한 설문 조사 연구 결과

연세대학교 금웅섭 교수 (참여연구원)

16:00~16:50 토론

16:50~17:10 (사회자, 패널, 참석자) 종합 토의 및 폐회

17:10~ 만찬

6.2.2. 참석인원

2009년 11월 27일 토론회에는 관련 전문가 40여명이 참석하여 성황리에 진행되었다. 패넬로는 방사선종양학과 전문의 4인, 혈액종양내과 전문의 4인이 참석하여 논의가 이루어졌다.

6.3. 토론회에서의 주요 쟁점

연구진은 토론회에서 예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자에 대한 뼈전이의 증상완화 목적 방사선치료 시 사회적 비용과 의료자원의 적정 투입 측면과 적극적인 치료를 주장하는 측면의 격차가 존재하고 있는 현실에서 적절한 치료 방침에 대한 합리적인 합의의 도출이 가능한지를 검토하고자 하였다. 이에 각 방면 전문가들의 의견을 정리하면 아래와 같고 토론회의 구체적인 내용은 <부록 8>에서 기술하였다.

6.3.1. 논의의 필요성

- 과거의 뼈전이 환자와 현재의 암 치료 현실에서 만나게 되는 뼈전이는 굉장히 다른 양상이다. 과거에는 뼈전이가 거의 말기 환자에서 임상 의사의 관심 사항에 속했지만 지금은 증상이 없는 뼈전이라도 많이 발견되기 때문에 환자의 임상 양상 및 전신 상태에 따라 적정 진료, 대처, 방사선치료의 방법도 굉장히 여러 가지 방향으로 대처를 해야 된다. 토론회에서 논의가 필요한 것은 여명이 얼마 남지 않은 환자에서 증상 완화 목적으로 시행되는 증상완화 목적 부분에서 방사선치료를 어떻게 시행할지에 관해 합의가 필요하다.
- 기대여명이 짧지 않은 환자들 예컨대 기대여명이 2개월 남은 환자가 통증이 너무 심한데 어차피 사망하실 거니 방사선 치료를 하지 않는다는 치료 결정은 윤리적이지 않다. 이렇게 전신상태가 나쁜 환자들에게 방사선치료를 하기 위해서는 입·퇴원 문제가 해결되어야 하는데 분할조사를 하는 경우 2주가량 입원을 해야 하는 불편이 있다. 그렇다면 이러한 환자들에게 굳이 2주에 걸쳐 진행되는 10 fraction의 분할조사를 해야 하는가 하는 문제의식이 있다.
- 뼈전이가 발생한 암환자 중 적절한 적응증(indication)을 선정할 경우 대상되는 환자에게 사회적으로 들어가는 의료비용도 줄일 수 있고 비교적 적절한 효과를 얻을

수 있다는 측면에서 서유럽에서 많이 진행되는 방사선치료 스타일인 단일조사법 방사선치료 관련 연구가 우리나라에서도 반드시 필요한 것이고, 이러한 연구를 통해서 서유럽 스타일의 방사선치료를 적용할 수 있는 환자군의 선정 등 적정 방사선치료 방법에 관한 가이드라인을 제시하는 것도 필요하다.

6.3.2. 기대여명이 짧다는 것은 과연 어떻게 정의할 수 있는가?

- 환자가 거동에 문제가 있고 한 달 정도 살 수 있는 정도
- 기대여명이 수 주 정도, 예컨대 11주
- 기대여명이 짧다는 것을 어느 정도까지 짧다고 보느냐에 대해 차이가 있을 수 있다.
- 예측 가능한 여명기간을 전제로 치료 여부를 결정한다면 불확실성의 문제가 너무 크기 때문에 오류를 범할 수 있다. 따라서 특정 임상 적응증(clinical setting)을 가지고 이러한 치료 결정에 접근하는 것이 불확실성을 줄일 수 있을 것이다.

6.3.3. 지금까지의 진료관행은 무엇인가?

- 기대여명이 3개월 이상 넘어가면 대부분 10번 정도의 분할 방사선치료를 한다.
- 단일조사법을 적용한 방사선치료 자체를 해본 적 없다.
- 정말 여명이 짧은 환자들은 사실 방사선종양학과로 의뢰(refer)되지 않는다. 현행 혈액종양내과 분야 수련 관행은 여명기간이 2개월 미만으로 예측되는 경우이면 증상 완화 목적 방사선치료(Palliative radiotherapy)를 하지 않는 것으로 수련이 이루어진다.

6.3.4. 현 진료관행의 이유는 무엇인가?

- 일일 분할조사선량을 크게 하여 large fraction을 1회에 조사하는 경우 치료의 독성(toxicity)이 문제가 된다. 통상 방사선치료는 입원을 하지 않기 때문에 치료 후 환자의 관찰에 한계가 있어 8 Gy를 한 번 주는 것에 있어서 치료 독성 측면의 우려가 가중된다. 환자가 6개월 이상 생존할 경우 8Gy 1번이 굉장히 편하고 의료비 절감 면에서도 좋지만 단일조사 후 만기 효과(late effect)로 나타나는 후유증이 문제가 된다.
- 단일조사에 대한 수련을 받은 경험이 없다. 직접 해보지 않은 시도를 하는 것에 대한 막연한 저항감, 부담감을 가지고 있다. 분할횟수를 많이 했을 때 더 효과적이지 않을까하는 확실하지 않는 근거에 의해 막연히 판단하고 있는 것 같다. 결국 통상적

으로 이루어지던 치료법인 3 Gy 10번을 비교적 안전하다고 판단하기 때문에 그 대로 지속하는 것이고 예후가 나쁠 것으로 생각되는 환자들에게 분할횟수를 줄이면 서 걱정이 된다.

- 보험 정책, 사회문화적인 측면과 관련이 있다. 유럽, 캐나다에서는 방사선치료를 받으려면 오래 기다려야 하기 때문에 자구책으로 나온 것이 일일 분할조사선량을 크게 large fraction으로 하여 빨리 1번으로 끝내도록 하는 경향이 있다. 이에 대한 논리를 만들기 위해 관련 연구도 이루어지는 경향이 있다.
- 증상 완화 목적의 방사선치료를 위해 입원하는 경우에 입원 처방이 통상적인 routine medication뿐인 경우가 많은데 이 때 입원 기간이 2주 이상 넘어가면 보험심사과에서 삭감을 우려한다. 따라서 단일조사가 효과와 환자의 삶의 질 측면에서 분할조사와 동일하다는 근거만 확실하다면 환자들한테 단일조사를 시행하는 것이 적절하다고 판단된다.
- 하루에 치료 환자가 많은 병원에서 단일조사를 선호한다는 설문 결과처럼 현실적으로 하루 치료 환자가 별로 없는 병원에서는 병원 수입의 감소 등 경제적인 측면에서 단일조사법으로 치료하는 것에 대한 상당한 저항감이 있는 것이 사실이다.

6.3.5. 기존 진료관행에서 과연 변화가 필요한가?

- 결국 문헌상의 근거와 현재의 진료 관행간의 분명히 격차가 존재하는 것 아닌가, 지금까지 무작위 배정 임상 연구(RCT) 결과나 메타분석 결과가 모두 단일조사가 분할조사와 효과 측면에서 동일하다는 결과를 제시한다면 단일조사를 분할조사의 대안으로 받아들여야 하지 않겠는가?
- 환자의 삶의 질 측면에서 환자의 기대여명이 짧게 남았다고 증상 완화 목적 방사선치료를 권하지 않는 것은 말이 안 된다. 이 경우 방사선치료를 어떻게든 빨리 끝내고 환자가 남은 삶을 조금 더 다른 일에 투자할 수 있도록 하는 것이 바람직하지 않겠는가?
- 분할조사를 6회 이상 하는 것도 결국 관행의 결과이다. 그러므로 기대여명이 짧은 뼈전이 환자에서 단일조사를 하는 것이 관행으로 자리 잡게 된다면 의사들도 편안하게 받아들일 수 있다고 본다. 또한 조사량이 많아 독성이 우려된다고 하지만 반신조사의 예에서 보듯 대개 단일조사로 6 Gy, 7 Gy를 하는데 이를 보면 치료 독성 측면에서 큰 문제가 아닐 수도 있다. 단일조사가 환자에게도 문제가 없고 의료비용 측면에서도 사회적으로 더 좋은 방식이라면 오히려 단일조사로 바뀌는 것이 적절하

다고 판단 내릴 수 있다. 그래서 결국은 관행을 어떻게 만들어 나갈 수 있느냐, 현재 그럴 대책이 있느냐가 핵심이다. 앞으로 어떻게 그런 방향으로 유도할 수 있는지를 논의하는 것이 필요할 것이다.

- 이러한 논의를 볼 때 단일조사를 더 자주 하긴 해야 하는데 방사선치료의 질 관리 측면에서 과거와 같은 이차원적인 방사선치료를 무조건 시행하는 것은 문제가 있다고 본다. 첨단 방사선치료인 체부정위방사선치료의 적용 등 좀 더 품질이 높은 방사선치료 방법을 단일조사법에도 적용할 필요가 있다. 환자들의 전신상태가 나쁜 점 등을 고려할 때 치료의 단기반응이 문제가 될 수도 있으므로 여러 가지 요인을 고려하여 말기 환자들에게 조금 더 편안하게 치료를 받을 수 있도록 방사선치료의 품질 부분을 고려하여 좀 더 질 높은 단일조사법을 적용하는 것이 필요하다.

6.3.6. 관행의 변화는 어떻게 유도할 수 있는가?

- 확실한 근거를 확인하기 위해 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 모든 혼란요인 (confounding factor)을 보정한 연구를 수행하기는 실제로 불가능하다.
- 최선의 양질을 치료를 제공한다는 것은 환자 입장에 서서 치료를 해주는 것이다. 그렇다면 적절한 분할횟수를 단일조사로 일률적으로 유도할 것이 아니라 단일조사부터 분할조사까지 또 분할조사의 경우 분할횟수를 자유롭게 할 수 있는데 이르기까지 제도적 보완이 필요하다고 생각한다. 의사 입장에서 금전적인 문제에서 자유롭다면 분할횟수를 더 자유롭게 최적의 방식으로 정할 수 있을 것으로 생각된다.
- 한정된 자원을 가지고 효율적인 분배를 해야 한다는 측면에서 특정 치료 방법을 표준으로 정하기 위해서는 정책적인 문제, 관행적인 문제, 경험적인 문제를 다 합의해야 한다.
- 전신상태가 좋지 않는 환자에서 단일조사 내지 분할조사를 하는 것에 대해서 한국 의사들이 굉장히 익숙지 않고 낯설어 주저한다. 이런 부분에 대한 교육 또는 홍보가 필요하다.

6.3.7. 기타논의

- 최근 의료 기술의 발달로 뼈전이 암환자들의 기대여명이 높아지고 있다. 즉 이전에 논의되던 뼈전이 환자와 현재의 환자의 상태는 다른 측면이 있다. 현행 연구에서도 참고로 삼은 자료와 문헌이 90년대 자료가 많으므로 그런 측면에서 옛날 자료를 해석할 때 주의를 기울일 필요가 있음을 고려해야 할 것이다.

6.4. 고찰 및 소결

본 토론회는 예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자에 대한 뼈전이 증상 완화 목적 방사선치료에 대하여 암 치료 분야의 다학제 각 전문가들의 다양한 의견을 공유하는 기회를 제공하였다. 토론회에서는 기존 RCT를 이용한 메타분석 결과 단일조사와 분할조사가 통증완화 측면에서 동일한 효과를 보이는데 비해 국내 진료관행은 분할조사를 선호하고 있다는 연구결과에 기초하여 근거와 임상 진료관행 간의 차이(gap)를 확인하고, 그러한 차이를 줄여 나갈 수 있는 대안에 대해 전문가들의 다양한 논의가 이루어졌다.

국내 관행에서 보통 30 Gy를 10번으로 분할하는 조사방법이 주로 이루어지고 있는데 이는 임상적으로 방사선 치료로 인한 독성(toxicity)으로 인해 일어나는 만기효과의 우려 때문인 것으로 논의되었다. 또한 국내에서는 단일조사에 대한 수련이 이루어지지 않아 의료인이 단일조사를 처방하는 것에 대한 부담감 또는 저항감이 또 하나의 이유로 언급되었다. 마지막으로 우리나라 보건의료환경이 논의되기도 하였다. 현재는 조사 횟수에 따라 급여되는 행위별수가제이기 때문에 병원의 경제적인 측면에서 단일조사법에 대한 저항감이 존재할 수 있으므로 의사입장에서 보다 최적의 방식으로 치료할 수 있도록 수가문제 해결과 같은 제도적 보완의 필요성이 언급되기도 하였다.

토론회를 통하여 국내처방 관행상 단일조사보다 분할조사가 선호되고 있다는 관행을 확인하고 이러한 관행이 근거와는 차이가 있다는 사실에 대해서는 모두 동의하였다. 그러나 증상완화 목적 방사선 치료의 처방관행에 어느 정도의 변화가 필요한지, 또한 이러한 변화를 어떻게 유도해 나가야 할지에 대해서는 구체적 합의안을 도출하지 못하였다. 따라서 향후 이 부분에 대한 추가적인 연구와 논의가 보다 더 활발하게 이루어져 사회적 합의가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

본 토론회는 이러한 다양한 논의에 앞서 예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자에 대한 뼈전이 증상 완화 목적 방사선치료에 대한 관련 전문가들과 사회적 관심을 유도하기 위한 문제제기를 하였고, 논의의 장을 제공하였다는 점에서 그 의의가 크다고 생각된다.

7. 고찰

7.1. 연구결과 요약

체계적 문헌 고찰을 시행한 결과 뼈전이 암환자의 완화치료 목적 방사선 치료시 통증완화 효과, 병적골절발생률, 척추신경압박발생률 면에서 단일조사와 분할조사간의 유의한 차이를 확인할 수 없었다. 반면 방사선 재치료율은 단일조사군에서 분할조사군에 비해 유의하게 높았다. 본 연구는 각 논문에 대해 엄격한 질 평가를 시행하였는데 이는 메타분석에 포함된 무작위 배정 임상 연구(RCT)들이 말기 암환자를 대상으로 한 연구자체의 한계로 인하여 분석 탈락률이 높아 연구들의 결론을 신뢰하기 어렵다는 지적 때문이었다. 질 평가에 따른 하위그룹분석(sub-group analysis)을 시행한 결과에서도 전체와 동일한 결과를 확인하였으며 질 평가가 가장 높은 1++에 해당하는 논문들의 Odds ratio의 95% 신뢰구간이 다른 군들에 비해 유의하게 좁아 통계적 유의성이 상대적으로 강하였다. 따라서 본 연구는 기존 연구들의 근거를 뒷받침하는 것으로 해석될 수 있겠다.

뼈전이에 대한 증상 완화 목적 방사선치료의 국내 진료관행(patterns of practice)을 파악하고, 방사선치료 처방 행태에 영향을 미치는 결정 요인을 알아보기 위하여 설문조사를 실시하였다. 그 결과 국내에서의 처방 관행 상 1회의 단일조사를 처방하는 경우가 매우 적은 것을 파악할 수 있었다. 기대여명이 짧을수록 10회 미만의 처방이 많아지는 경우가 관찰되기는 하였으나, 국내에서 단일조사를 처방하는 경우는 여전히 많지 않은 것으로 판단된다. 환자의 전신상태(동반질환)와 기대여명이 방사선치료 처방 결정에 가장 많이 고려되는 요인이었고, 기대여명이 짧지 않다면 대부분 10회 이상의 분할조사를 처방하며, 이것이 뼈전이 방사선치료에 대한 국내의 일반적 관행임을 알 수 있었다.

국내 진료관행을 확인하기 위한 두 번째 방법으로 후향적 연구를 시행한 결과 국내의 임상 관행에 있어서 기대여명이 짧을 것으로 예상되는 암환자에 대한 증상 완화 목적 방사선 치료로 분할치료가 선호되고 있음을 알 수 있었다. 본 연구에서 단일조사가 시행되는 경우는 5.2%에 불과하였다. 치료반응률과 치료실패율은 과거의 여러 임상 연구와 비슷한 양상을 보였다. 결론적으로, 국내 의료기관에서는 기대여명이 짧을 것으로 예상되는 뼈전이 암환자들의 완화치료 목적 방사선 치료에서 분할조사가 선호되고 있었다. 분할조사와 단일조사간의 효과차이가 없다는 근거와 다르게 국내 진료에서는 분할조사가 선호되고 있어 근거와 관행간의 격차가 있음을 확인할 수 있었다.

7.2. 연구의 의의

국내에서 아직까지 뼈전이 환자의 증상 완화 목적 방사선치료의 표준적인 방사선치료 방법에 대한 체계적인 연구가 없는 현실에서 본 연구는 국내에서 최초로 시행된 뼈전이 환자의 증상 완화 목적 방사선치료 분야 연구 결과를 제시하였다.

체계적 문헌고찰을 통해서 지금까지 외국에서 진행되었던 유사 연구 결과와 동일한 수준의 메타분석을 수행할 수 있었고 특히 참고문헌의 질적 측면까지 고려하여 신뢰성이 높은 수준에서 단일조사와 분할조사가 기대여명이 짧은 환자를 대상으로 증상 완화 목적 방사선 치료를 시행할 경우 같은 정도의 효과가 있다는 것을 확인한 의의가 있다.

설문조사 연구를 통하여 국내의 보편적인 진료 관행상 방사선종양학 전문의들은 치료 대상 환자의 기대여명과 관계없이 뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료를 시행할 때 분할조사를 선호한다는 점을 확인하였다. 이런 진료 관행의 이유로 방사선종양학 전문의들이 들고 있는 점이 역설적으로 기대여명을 들었던 점을 볼 때 국내에서도 교과서적인 근거와 현실적 관행 사이에 큰 격차가 있음을 확인한 의의가 있다. 또한 치료 시설 대비 방사선치료 건수의 부담이 높은 대형병원의 경우 의료자원의 효율적 투여 측면에서 같은 분할조사라 할지라도 분할수가 적은 치료 방법을 선호함을 확인할 수 있어 국내에서도 의료자원의 효율적 투여 측면이 일부 고려되고 있는 점을 확인한 의의가 있다.

후향적 연구를 통해서도 기대여명이 얼마 남지 않을 것으로 예측되는 성인 뼈전이 암환자들에 대한 국내의 진료 관행이 주로 분할조사로 이루어짐이 확인되었고 단일조사와 분할조사간 치료 효과의 직접적 비교는 불가능하였으나 분할수의 많고 적음에 따라 5회 이하인 경우 치료실패율은 높았으나 통증완화율도 오히려 6회 이상에 비해 높았던 점을 볼 때 대체적으로 비슷한 증상 완화 목적을 달성한다는 점을 국내 자료를 통해서도 확인할 수 있었던 의의가 있다. 또한 후향적 연구 대상 환자들의 연구 항목이 완벽하게 조사할 수 없었는데 증상 완화 목적 방사선치료가 완치 목적 방사선치료에 비하여 추적 관찰이 적극적으로 이루어지지 않는 점을 나타내며 향후 전향적 연구를 통해서만 보다 확고한 결론에 이를 수 있다는 점을 확인할 수 있었다.

토론회를 통하여 뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료 관련하여 암 치료 분야의 다학제적 전문가들의 의견을 폭넓게 교환할 수 있었다. 증상 완화 목적 방사선치료를 받는 모든 뼈전이 환자를 일괄적으로 볼 것이 아니라 특정 임상 양상에 따라 구분하여 예후에 따른 접근을 하는 것이 중요하다는데 의견이 모아졌고 단일조사가 단지 의료자원의 투입 측면 등 국가 정책 및 경제적 측면에서만이 아니라 환자의 편의성 및 삶의 질 측면에서도 고려

해볼 여지가 있다는데 의견이 모아졌다. 특정 결론을 도출할 수는 없었으나 향후 후속 연구 및 제언에 있어서 도움이 될 다양한 의견을 교환할 수 있었던 점, 또한 본 연구를 시행하게 된 배경 등을 암 치료 분야의 다학제 각 전문가들에게 홍보할 수 있었던 점 등에서 의의가 있다. 본 연구의 토론회 내용이 여러 의학전문지에 소개되어 본 연구 관련 홍보 효과를 거둘 수 있었다.

7.3. 연구의 한계

본 연구에서 수행한 체계적 문헌 고찰에서는 동양인의 특성을 고려하고자 우리나라 및 아시아 지역의 논문을 추가로 포함하고자 노력하였으나 우리나라 및 아시아 지역에서 시행된 논문을 찾을 수 없었다. 따라서 향후 시행될 연구에서는 동양인의 특성이 고려될 수 있는 방법론의 개발 및 확장이 필요할 것이라 사료된다.

국내에서의 진료관행을 조사하기 위해 시행하였던 설문조사는 선행연구들에서 활용한 설문지를 본 연구진이 수정, 개발한 설문문항을 이용하였다. 하지만 인터넷조사는 방법을 채택한 한계점과 함께 임상진료현장의 구체적인 상황을 모두 반영하지 못했을 가능성이 있다.

국내에서의 증상 완화 목적 방사선치료 관행과 효과를 확인하기 위해서 전향적 연구의 수행이 바람직하겠으나 본 연구의 목적과 범위에 맞지 않아 본 연구에서는 후향적 의무기록 조사를 시행하였다. 따라서 후향적 연구라는 특징으로 인해 정확한 의무 기록 정보의 부족 및 추적 관찰이 잘 되어 있지 않은 한계 등으로 방사선 치료 당시의 구체적인 임상상 파악을 위한 정보획득의 어려움이 있었다. 또한 대상환자 선정기준 결정시 ECOG PS 3-4인 환자만으로 제한하고자 하였으나 실제 대상환자의 모수가 매우 적어 부득이하게 ECOG PS2인 환자들까지 모두 포함하였다. 이로 인해 기대여명이 얼마 남지 않은 환자군의 특성이 다소 희석되었을 가능성이 있을 것으로 판단된다. 그리고 방사선 치료 분할방식 결정에 영향을 미칠 수 있는 변수인 방사선 치료 대상부위와 치료영역 크기 등은 후향적 연구에서 별도로 조사하지 못한 한계점도 있다. 하지만 이러한 연구의 한계점에도 불구하고 본 연구에서의 주된 목적인 기존 근거와 실제 국내진료관행간의 격차를 확인할 수 있었다.

7.4. 후속 연구 제안

본 연구에서 시행된 후향적 연구의 한계로 인하여 분명하고 통계적 의미가 있는 특정 결과를 도출할 수 없었다. 특히 본 연구에서의 후향적 연구 결과 폐암 진단 시 뼈전이가 동반되었던 환자보다 치료 과정에서 새로이 뼈전이가 나타난 경우 더 나쁜 예후를 보였고 이 환자군을 대상으로 단일조사와 분할조사의 치료 효과 및 부작용 여부 등을 평가하고자 하였다. 하지만 앞서 언급한 한계점과 같이 의무기록자료에 결측치가 많아 결과를 해석하기에 다소 어려움이 있었다. 따라서 향후 추가적인 연구를 수행할 경우에는 기존 연구와 달리 환자를 예후에 따라 세분화하여 각 환자 유형별로 효과적인 방사선 치료가 무엇인지를 알 수 있는 연구를 수행할 필요가 있을 것이다. 또한 이러한 추가 연구들은 명확한 근거에 기반을 둔 진료 권고안 등을 마련하는 것을 가능하게 하리라 판단된다.

본 연구에서는 연구기간의 제한점으로 인하여 건강보험 청구자료를 활용하여 비용-효과 측면을 고려한 경제성 평가 연구를 수행할 수 없었다. 국내 현실에서 비용-효과 측면을 고려한 경제성 평가 연구를 앞서 제안한 전향적 무작위 배정 임상 연구와 병행하여 수행할 경우 연구 수행 측면에서 상승효과가 있을 것으로 예상된다. 또한 국내 처방관행을 전국적 차원에서 보다 세분하여 분석하기 위해서는 건강보험 청구자료를 활용한 추가 연구가 필요할 것으로 판단된다.

유럽, 영국의 경우 과거에는 국내에서와 마찬가지로 분할조사를 선호하는 흐름도 있었으나 여러 문헌상의 근거가 축적되면서 선호하는 치료 방법이 단일조사로 변화한 점이 확인되었다(Fairchild 등, 2009). 국내에서도 암 치료 분야의 다학제 각 전문가들에게 본 연구의 배경 및 결과 등을 홍보한 후 일정 시간 간격을 두고 진료 관행이 변화하는지 여부 등을 조사해 볼 수 있다. 특히 설문조사에 직접 참여하여 응답하였던 방사선종양학 전문의들을 대상으로 진료 관행을 추적 조사하는 것이 좋은 연구 디자인임과 동시에 정책 과제로 수행된 본 연구의 성과를 추정하는 데에도 유용할 것으로 판단된다.

8. 결론 및 정책제언

본 연구의 결론은 다음과 같다.

첫째, 체계적 문헌고찰을 통하여 기존 연구들과 동일하게 재치료를 제외한 나머지 통증완화효과 및 치료 부작용 정도에서 단일조사와 분할조사가 뼈전이 환자의 증상 완화 목적 방사선치료 시 동등한 효과를 보이는 점을 확인하였다. 또한 연구 대상 문헌의 질 평가를 수행함으로써 기존 연구 결과에 비하여 명확한 연구 결론을 도출하였다.

둘째, 설문조사 및 후향적 연구를 통하여 국내 임상 진료 관행으로써 성인 뼈전이 환자의 증상 완화 목적 방사선치료 시 기대여명 정도에 관계없이 단일조사보다는 분할조사가 선호됨을 확인하였다. 특히 본 연구에서 확인하고자 하였던 것은 모든 뼈전이 환자를 대상으로 한 것이 아니며 기대여명이 얼마남지 않을 것으로 예측되는 환자군을 대상으로 진료 관행을 확인하였을 때 분할조사가 선호되고 있다는 결과가 특징적이었다.

셋째, 기존의 과학적 근거와 국내 진료 관행 사이에 많은 격차가 있음을 확인하였다. 특히 설문조사 결과를 볼 때 치료 방법 선택의 이유로 기대여명 등을 고려한다고 응답하였음에도 불구하고 실제 진료는 분할조사법을 관행적으로 선택하고 있음을 확인하였다.

넷째, 증상 완화 목적 방사선치료의 기존 근거와 진료 관행 사이의 격차에 대한 이해와 관심이 높지 않은 국내 현실에서 정보 제공 및 암 치료 분야의 다학제 각 전문가들 사이의 의견 교환을 위한 토론회를 개최하였다. 이를 통해 방사선치료 횟수에 관한 특정 결론을 도출하지는 못하였으나, 본 연구를 시행하게 된 배경을 홍보할 수 있었고, 향후 후속 연구 및 제언에 있어서 도움이 될 다양한 의견을 교환할 수 있었다. 토론회를 통하여 모든 뼈전이 환자를 동질성을 지닌 것으로 보고 일괄적으로 접근할 것이 아니라, 특정 임상 양상과 예후에 따르는 환자 개별적인 접근(individualized approach)이 중요하다는 사실을 확인할 수 있었다. 이는 기대여명이 길지 않은 경우라도 의료자원의 투입 측면 등 정책 및 경제적 측면만 강조할 것이 아니라 환자의 편의성 및 삶의 질 측면을 중요시 해야 함에 근거한다.

본 연구를 통하여 지금까지 한국의 관련 전문가들에게서 이해와 문제의식이 부족하였던 부분, 즉 적정 방사선치료 횟수에 대한 문제제기 및 이해를 높일 수 있었던 것이 이 연구 수행의 첫 번째 기여가 될 것이다. 본 연구에 들어난 바, 앞으로 임상적 근거와 현실적 진료 관행 사이의 격차가 쉽게 극복될 정도로 적지 않은 점을 각별히 유념하여야 하겠으며, 이 격차를 줄이기 위한 다각적이고 적극적인 노력이 많이 필요할 것이다.

문제해결을 위한 정책적 의사결정에 앞서 방사선치료를 처방하는 방사선 종양학 전문의들의 이해와 자발적인 협조를 돕도록 방사선종양학회를 비롯한 유관학회를 통한 교육과 연구결과의 발표 등 관련 근거를 공유할 수 있는 기회를 충분히 제공하도록 해야 한다. 또 전문가들 간에 존재하는 의견과 진료관행의 불일치를 줄일 사회적 합의를 도출하도록 노력

해야 한다.

구체적으로 (1) 건강보험청구자료 분석을 통한 명확하고 객관적인 한국형 근거를 제시하고, (2) 교육, 홍보와 전문가 의견 수렴을 위한 심포지엄과 토론회 개최를 지원하고, (3) 한국형 진료권고안의 개발을 지원하고, (4) 실제 치료제공자(care provider)의 적극적인 참여와 협조를 전제로 하면서 세부 환자군별로 적절한 방사선 치료방법을 확인할 수 있는 연구 수행 등의 방안 모색이 요망된다. 근거와 진료관행간의 격차를 줄이기 위해서는 적극적인 전문가간의 논의 및 홍보 등의 노력이 필요하다. 또한 추가적인 연구를 수행할 경우에는 완화목적 방사선 치료에서 단일조사와 분할조사가 유리한 각 환자군에 대해서 수행할 때 근거와 관행간의 격차를 좁혀나가는 데 도움이 될 것으로 판단된다.

9. 참고문헌

- 금웅섭, 성진실, 이민정, 박희철, 한광협, 전재운, 문영명, 서창욱. 간세포암에서 유래한 뼈전이의 방사선치료. 대한간학회지 2002;8(3):304-311
- 이준영. 메타분석. 대한내분비학회지 2008;23(6):361-378
- 이창걸. 증상완화목적의 방사선치료. 한국호스피스완화의료학회지 2009;12(1):1-4
- Ben-Josef E, Shamsa F, Youssef E, Porter AT. External beam radiotherapy for painful osseous metastases: pooled data dose response analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Oct 1;45(3):715-9.
- Bradley NME, Husted J, Sey MSL, Husain A, Sinclair E, Harris K, Chow E. Review of patterns of practice and patients' preference in the treatment of bone metastases with palliative radiotherapy. *Support Cancer.* 2007 15:373-385.
- Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 10;25(11):1423-36.
- Chow E, Hoskin PJ, Wu J, Roos D, van der Linden Y, Hartsell W, Vieth R, Wilson C, Pater J. A Phase III International randomised trial comparing single with multiple fractions for re-irradiation of painful bone metastases: National cancer institute of Canada Clinical Trials Group(NCIC CTG) SC20. *Clin Oncol.* 2006;18:125-128
- Chow E, Wu JS, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. *Radiother Oncol.* 2002 Sep;64(3):275-80.
- Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, Ben-Josef E, Roos D, Hartsell W, Holt T, Wu J, Janjan N, Chow E. International Patterns of Practice in Palliative Radiotherapy for Painful Bone Metastases: Evidence-Based Practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 May 21. [Epub ahead of print]
- Falkmer U, Järhult J, Wersäll P, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):620-33.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course

- radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst. 2005 Jun 1;97(11):798-804.
- Janjan N, Lutz ST, Bedwinek JM, Hartsell WF, Ng A, Pieters RS Jr, Ratanatharathorn V, Silberstein EB, Taub RJ, Yasko AW, Rettenmaier A; American College of Radiology. Therapeutic guidelines for the treatment of bone metastasis: a report from the American College of Radiology Appropriateness Criteria Expert Panel on Radiation Oncology. J Palliat Med. 2009 May;12(5):417-26.
- Konski A, Kames J, Hartsell W, Leibenhaut MH, Janjan N, Curran W, Roach M, Watkins-Bruner D. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment of patients with bone metastases. Am J Clin Oncol. 2009 Aug;32(4):423-8.
- McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review. Clin Oncol(R Coll Radiol). 1997;9(3):150-4.
- National Collaborating Center for Cancer. Metastatic spinal cord compression: Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression. 2008. 11. NICE
- Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, Perez CA. Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Apr 1;44(1):1-18.
- Shakespeare TP, Thiagarajan A, Gebiski V. Evaluation of the quality of radiotherapy randomized trials for painful bone metastases. Cancer. 2005 May 1;103(9):1976-81.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggendaad RG, Hoogenhout J, Wárlám-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. Radiother Oncol. 1999 Aug;52(2):101-9.
- Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. Cochrane Database of

Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD004721. DOI:10.1002/14651858.CD004721.

Szumacher E, Llewellyn-Thomas H, Franssen E, Chow E, DeBoer G, Danjoux C, Hayter C, Barnes E, Andersson L. Treatment of bone metastases with palliative radiotherapy: patients' treatment preferences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 Apr;61(5):1473-81.

van den Hout WB, van der Linden YM, Steenland E, Wiggenraad RG, Kievit J, de Haes H, Leer JW. Single-versus- multiple fraction radiotherapy in patients with painful bone metastases: cost-utility analysis based on a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Feb 5;95(3):222-9.

van der Linden Y, Roos D, Lutz S, Fairchild A. International variations in radiotherapy fractionation for bone metastases: geographic borders define practice patterns? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2009 Nov;21(9):655-8. Epub 2009 Sep 3.

Wu JS, Wong R, Johnston M, Bezjak A, Whelan T; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Mar 1;55(3):594-605.

*** 체계적 문헌고찰 포함논문**

Amouzegar-Hashemi F, Behrouzi H, Kazemian A, Zarpak B, Haddad P. Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: A randomized clinical trial in Iranian patients. *Curr Oncol*. 2008 Jun;15(3):151.

Anonymous. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol*. 1999 Aug;52(2):111-21.

Badzio A, Senkus-Konefka E, Jereczek-Fossa B, Adamska K, Fajnd S, Tesmer-Laskowska I, Janus-Kukulska E, Jassem J. 20 Gy in five fractions versus 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases. A multicenter randomized study. *Nowotwory J Oncol* 2003;53(3):261-264.

- Cole, DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1989 Nov;1(2):59-62.
- Foro Arnalot P, Fontanals AV, Galcerán JC, Lynd F, Latiesas XS, de Dios NR, Castillejo AR, Bassols ML, Galán JL, Conejo IM, López MA. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction. Radiother Oncol. 2008 Nov;89(2):150-5. Epub 2008 Jun 13.
- Foro P, Algara M, Reig A, Lacruz, A Valls. Randomized prospective trial comparing three schedules of palliative radiotherapy. Preliminary results.[Spanish]. Oncologia 1998;21(11):55-60
- Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, Cull A, Cowie VJ, Gregor A, Howard GC, Rodger A. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. Radiother Oncol 1997 Nov;45(2):109-16.
- Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M 3rd, Suh JH, Demas WF, Movsas B, Petersen IA, Konski AA, Cleeland CS, Janjan NA, DeSilvio M. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. J Natl Cancer Inst. 2005 Jun 1;97(11):798-804.
- Kaasa S, Brenne E, Lund JA, Fayers P, Falkmer U, Holmberg M, Lagerlund M, Bruland O. Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. Radiother Oncol. 2006 Jun;79(3):278-84. Epub 2006 Jun 21.
- Kagei K, Suzuki K, Shirato H, Nambu T, Yoshikawa H, Irie G. A randomized trial of single and multifraction radiation therapy for bone metastasis: a preliminary report. Gan No Rinsho. 1990 Dec;36(15): 2553-8.
- Koswig S, Budach V. Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study. Strahlenther Onkol. 1999 Oct;175(10):500-8.
- Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, Gadeberg CC, Timothy AR.

- Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol.* 1998 Jun;47(3): 233-40.
- Ozsaran Z, Yalman D, Anacak Y, Esassolak M, Haydaroglu A. Palliative radiotherapy in bone metastases: Results of a randomized trial comparing three fractionation schedules. *Journal of BUON.* 2001; 6(1):43-48.
- Price P, Hoskin PJ, Easton D, Austin D, Palmer SG, Yarnold JR. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol.* 1986 Aug;6(4):247-55.
- Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH, Hoskin PJ, Ball DL; Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol.* 2005 Apr;75(1):54-63.
- Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J, de Haes H, Martijn H, Oei B, Vonk E, van der Steen-Banasik E, Wiggendaad RG, Hoogenhout J, Wárlám-Rodenhuis C, van Tienhoven G, Wanders R, Pomp J, van Reijn M, van Mierlo I, Rutten E. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol.* 1999 Aug;52(2):101-9

10. 부록

부 록 1 검색어

표 1. Ovid-Medline

	검색어	결과
1	exp "Bone and Bones"/ra, re [Radiography, Radiation Effects]	73067
2	Bon*.mp.	752491
3	metastasis.mp. or exp Neoplasm Metastasis/	182287
4	metastases.mp.	89890
5	exp Bone Diseases/ or osseous.mp.	345395
6	metasta*.mp.	282113
7	irradiation.mp.	121389
8	exp Radiation/ or exp Radiation Dosage/	272454
9	exp Radiotherapy Dosage/ or exp Radiotherapy/	109208
10	fraction.mp.	204726
11	exp Dose Fractionation/	3959
12	exp Pain/	245727
13	analgesi*.mp.	108055
14	exp Randomized Controlled Trial/	279237
15	exp Controlled Clinical Trial/	80370
16	exp Random Allocation/ or randomized control trial.mp. or exp Double-Blind Method/	160208
17	exp Random Allocation/	65783
18	exp Double-Blind Method/	103539
19	exp Single-Blind Method/	13337
20	exp Clinical Trial/	589173
21	6 or 4 or 1 or 3 or 2 or 5	1203474
22	8 or 11 or 7 or 10 or 9	618167
23	13 or 12	314835
24	18 or 19 or 16 or 17 or 20 or 15 or 14	642537
25	22 and 21 and 24 and 23	135
26	limit 25 to humans	133

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

표 2. Pubmed 검색어

	검색어	결과
#1	Search radiotherapy[MeSH Terms]	109010
#2	Search radiotherapy dosage[MeSH Terms]	39626
#3	Search dose fractionation[MeSH Terms]	3852
#4	Search bone neoplasm[MeSH Terms]	84183
#5	Search bone metastas*	7813
#6	Search osseous metastas*	806
#7	Search bon* metastas*	41
#8	Search pain*	376502
#9	Search analgesi*	405575
#10	Search Randomized controlled trial	332907
#11	Search Controlled clinical trial	148452
#12	Search randomized control trial	117888
#13	Search double blind	123422
#14	Search random allocation	66215
#15	Search single blind	29360
#16	Search clinical trial	729594
#17	#1 or #2 or #3	109010
#18	#4 or #5 or #6 or #7	86893
#19	#8 or #9	717453
#20	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	790734
#21	#17 and #18 and #19 and #20	128

표 3. EMBASE

	검색어	결과
#17	#9 AND #12 AND #15 AND #16	201
#16	pain	653261
#15	#13 AND #14	3988
#14	radiotherapy	357141
#13	'cancer palliative therapy'/exp	9900
#12	#10 OR #11	67743
#11	bone AND metasta*	67743
#10	'bone metastasis'/exp	14979
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	818116
#8	single AND blind	60832
#7	'single blind procedure'/exp	11332
#6	double AND blind	135583
#5	'double blind procedure'/exp	91877
#4	allocat* AND random*	24120
#3	randomized AND controlled AND tria*	284569
#2	'randomized controlled trial'/exp	244662
#1	'clinical trial'/exp	747183

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

표 4. Cochrane

	검색어	결과
#1	MeSH descriptor Radiotherapy explode all trees	3893
#2	MeSH descriptor Radiotherapy Dosage explode all trees	1665
#3	MeSH descriptor Dose Fractionation explode all trees	316
#4	(bone neoplasm*)	2405
#5	(osseous metasta*)	54
#6	(bon* metasta*)	1749
#7	(#1 OR #2 OR #3)	3893
#8	(#4 OR #5 OR #6)	3158
#9	(pain*)	50647
#10	(analgesi*)	23939
#11	(#9 OR #10)	58844
#12	(#7 AND #8 AND #11)	58
#13	limit to clinical trial	43
	검색어	결과
#1	(radiotherapy)	11139
#2	(dose fraction*)	4095
#3	(bone neoplasm*)	2405
#4	(osseous metasta*)	54
#5	(bon* metasta*)	1749
#6	(pain*)	50647
#7	(analgesi*)	23939
#8	(#1 OR #2)	14048
#9	(#3 OR #4 OR #5)	3158
#10	(#6 OR #7)	58844
#11	(#8 AND #9 AND #10)	239
#12	limit to clinical trial	169

표 5. JAMAS

No.	검색어	결과
#1	(放射線療法/TH or 放射線療法/AL)	3,204
#2	(線量分割法/TH or 多分割照射/AL)	60
#3	(放射線療法/TH or 放射線療法/AL) and 分画/AL	6
#4	分画(分析化学)/AL	18
#5	(骨/TH or 骨/AL) and (腫瘍転移/TH or 腫瘍転移/AL)	202
#6	(骨腫瘍/TH or 骨腫瘍/AL)	1,322
#7	(ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL)	1,453
#8	(ランダム割付け/TH or ランダム化/AL)	1,487
#9	比較試験/AL	1,583
#10	#7 or #8 or #9	1,613
#11	#1 or #2 or #3 or #4	3,222
#12	#5 or #6	1,454
#13	#10 and #11 and #12	0

표 6. J-stage

No.	검색어	결과
#1	放射線療法	1773
#2	放射線 分割	537
#3	骨腫瘍	518
#4	骨転移	544
#5	ランダム	4784
#6	比較試験	1160
#7	無作為	2567
#8	#2 and #4 and #5	3
#9	#2 and #3 and #7	2
#10	#2 and #4 and #6	3
#11	#8 or #9 or #10	8

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

표 7. CNKI(중문 플랫폼)

No.	검색어	件数
#1	放射治疗[摘要]	17519
#2	骨转移[摘要]	3884
#3	随机[摘要]	447043
#4	RCT[摘要]	1534
#5	#3 or #4	447650
#6	#1 and #2 and #5	33

표 8. CNKI(영문 플랫폼)

No.	검색어	件数
#1	Radiotherapy(全文)	237940
#2	dose fractionation(全文)	128545
#3	bone neoplasm(全文)	139607
#4	bone metastasis(全文)	167400
#5	RCT (abstract)	14265
#6	(#1 or #2) and (#3 or #4) and #5	41

표 9. Koreamed

No.	검색어	결과
#1	"bone metastasis" [ALL]	120
#2	"bone metastases" [ALL]	37
#3	Radiotherapy [ALL]	1940
#4	Radiation [ALL]	3613
#5	Palliative [TI]	54
#6	(#1 or # 2) and (# 3 and # 4) and #5	54

표 10. 국회도서관

No.	검색어	결과
#1	방사선 치료(full) and 골전이(full)	8
#2	방사선 요법(full) and 골전이(full)	2
#3	방사선 치료(full) and 뼈전이(full)	1
#4	방사선 요법(full) and 뼈전이(full)	0
#5	#1 or #2 or # 3 or 4	11

표 11. NDSL

No.	검색어	결과
#1	방사선	5837
#2	골전이	27
#3	뼈전이	3
#4	무작위 임상 시험연구	6
#5	Randomized control trial	26113
#6	통증	1641
#7	# 1 and (#2 or #3) and (#4 or #5) and #6	27

표 12. KERIS

No.	검색어	결과
#1	방사선 치료 [ALL]	2270
#2	방사선 요법 [ALL]	616
#3	골전이 [ALL]	372
#4	뼈전이 [ALL]	33
#5	(#1 or # 2) and (#3 or #4)	89

표 13. KISS

No.	검색어	결과
#1	방사선	3842
#2	뼈전이	1
#3	# 1 and # 2	0
#4	골전이	31
#5	# 1 and # 4	4

부 록 2 질평가도구

Methodology Checklist 2: Randomised Controlled Trials

Study identification (Include author, title, year of publication, journal title, pages)			
Guideline topic:		Key Question No:	
Checklist completed by:			
Section 1: Internal validity			
<i>In a well conducted RCT study....</i>		<i>In this study this criterion is:</i>	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.3	An adequate concealment method is used	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?		
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis)	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
Section 2: Overall assessment of the study			
2.1	How well was the study done to minimize bias?		

	Code ++, +, or -	
2.2	If coded as +, or - what is the likely direction in which bias might affect the study results?	
2.3	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?	
2.4	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?	

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

부 록 3 선정/배제 논문 목록

표 14. 포함논문

번호	서지정보
194	Roos, D. E., S. L. Turner, et al. (2005). "Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05)." Radiotherapy & Oncology 75(1): 54-63.
231	Anonymous (1999). "8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party." Radiotherapy & Oncology 52(2): 111-21.
232	Steenland, E., J. W. Leer, et al. (1999). "The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study.[see comment][erratum appears in Radiother Oncol 1999 Nov;53(2):167 Note: Leer, J [corrected to Leer, JW]; van Mierlo, T [corrected to van Mierlo, I]]." Radiotherapy & Oncology 52(2): 101-9.
236	Nielsen, O. S., S. M. Bentzen, et al. (1998). "Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases." Radiotherapy & Oncology 47(3): 233-40.
274	Foro Arnalot, P., A. V. Fontanals, et al. (2008). "Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction." Radiother Oncol 89(2): 150-5.
287	Kaasa, S., E. Brenne, et al. (2006). "Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases." Radiother Oncol 79(3): 278-84.
293	Hartsell, W. F., C. B. Scott, et al. (2005). "Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases." J Natl Cancer Inst 97(11): 798-804.
326	Koswig, S. and V. Budach (1999). "[Remineralization and pain relief in bone metastases after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]." Strahlenther Onkol 175(10): 500-8.
337	Gaze, M. N., C. G. Kelly, et al. (1997). "Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules." Radiother Oncol 45(2): 109-16.
358	Kagei, K., K. Suzuki, et al. (1990). "[A randomized trial of single and multifraction radiation therapy for bone metastasis: a preliminary report]." Gan No Rinsho 36(15): 2553-8.

번호	서지정보
362	Cole, D. J. (1989). "A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases." Clin Oncol (R Coll Radiol) 1(2): 59-62.
365	Price, P., P. J. Hoskin, et al. (1986). "Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases." Radiother Oncol 6(4): 247-55.
379	Amouzegar-Hashemi, F., H. Behrouzi, et al. (2008). "Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: A randomized clinical trial in Iranian patients." Current Oncology 15(3): 36-39.
486	Badzio, A., E. Senkus-Konefka, et al. (2003). "20 Gy in five fractions versus 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases. A multicenter randomized study." Nowotwory 53(3): 261-264.
509	Ozsaran, Z., D. Yalman, et al. (2001). "Palliative radiotherapy in bone metastases: Results of a randomized trial comparing three fractionation schedules." Journal of B.U.ON. 6(1): 43-48.
520	Foro P, Algara M, Reig A, Lacruz, A Valls. Randomized prospective trial comparing three schedules of palliative radiotherapy. Preliminary results.[Spanish]. Oncologia 1998;21(11):55-60

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

표 15. 배제논문 및 배제사유

번호	서지정보	배제여부 및 사유
184	van der Linden, Y. M., E. Steenland, et al. (2006). "Patients with a favourable prognosis are equally palliated with single and multiple fraction radiotherapy: results on survival in the Dutch Bone Metastasis Study." <i>Radiotherapy & Oncology</i> 78(3): 245-53.	232번과 중복
187	Liepe, K., R. Runge, et al. (2005). "Systemic radionuclide therapy in pain palliation." <i>American Journal of Hospice & Palliative Medicine</i> 22(6): 457-64.	RCT논문이 아님
202	van der Linden, Y. M., J. J. Lok, et al. (2004). "Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment." <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 59(2): 528-37.	232번과 중복
212	Tian, J., L. Cao, et al. (2002). "Comparative analysis of patients not responding to a single dose of ¹⁵³ Sm-EDTMP palliative treatment for painful skeletal metastases." <i>Chinese Medical Journal</i> 115(6): 824-8.	해당 Scope이 아님
224	Roos, D. E., P. C. O'Brien, et al. (2000). "A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial (Trans-tasman radiation oncology group, TROG 96.05)[erratum appears in <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2000 May 1;47(2):545]." <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 46(4): 975-81.	194번과 중복
246	Tombolini, V., A. Zurlo, et al. (1994). "Radiation therapy of spinal metastases: results with different fractionations." <i>Tumori</i> 80(5): 353-6.	RCT 아님
254	Turner, J. H. and P. G. Claringbold (1991). "A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate." <i>European Journal of Cancer</i> 27(9): 1084-6.	해당 Scope이 아님
256	Poulsen, H. S., O. S. Nielsen, et al. (1989). "Palliative irradiation of bone metastases." <i>Cancer Treatment Reviews</i> 16(1): 41-8.	RCT 아님
262	Blitzer, P. H. (1985). "Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis." <i>Cancer</i> 55(7): 1468-72.	RCT 아님
263	Tong, D., L. Gillick, et al. (1982). "The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group." <i>Cancer</i> 50(5): 893-9.	262번과 중복

번호	서지정보	배제여부 및 사유
269	Sande, T. A., R. Ruenes, et al. (2009). "Long-term follow-up of cancer patients receiving radiotherapy for bone metastases: results from a randomised multicentre trial." <i>Radiother Oncol</i> 91(2): 261-6.	287번과 중복
284	Loblaw, D. A., J. S. Wu, et al. (2007). "Pain flare in patients with bone metastases after palliative radiotherapy--a nested randomized control trial." <i>Support Care Cancer</i> 15(4): 451-5.	해당 Scope이 아님
288	Chow, E., P. J. Hoskin, et al. (2006). "A phase III international randomised trial comparing single with multiple fractions for re-irradiation of painful bone metastases: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) SC 20." <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> 18(2): 125-8.	RCT가 아님
308	Yorozu, A., K. Toya, et al. (2003). "[Radiotherapy for metastatic bone tumor]." <i>Gan To Kagaku Ryoho</i> 30(3): 354-7.	해당 Scope이 아님
321	Braendengen, M., O. S. Bruland, et al. (2000). "[Radiotherapy of skeletal metastases]." <i>Tidsskr Nor Laegeforen</i> 120(16): 1870-4.	RCT가 아님
336	Jeremic, B., Y. Shibamoto, et al. (1998). "A randomized trial of three single-dose radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain." <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 42(1): 161-7.	6Gy이상만 포함하는기준에서 제외됨
340	Scarantino, C. W., R. Caplan, et al. (1996). "A phase I/II study to evaluate the effect of fractionated hemibody irradiation in the treatment of osseous metastases--RTOG 88-22." <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 36(1): 37-48.	해당 Scope이 아님
345	Rasmusson, B., I. Vejborg, et al. (1995). "Irradiation of bone metastases in breast cancer patients: a randomized study with 1 year follow-up." <i>Radiother Oncol</i> 34(3): 179-84.	mutli-fraction간만 비교
355	Hoskin, P. J., P. Price, et al. (1992). "A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain." <i>Radiother Oncol</i> 23(2): 74-8.	6Gy기준에서 제외
361	Zelevsky, M. J., H. I. Scher, et al. (1989). "Palliative hemiskeletal irradiation for widespread metastatic prostate cancer: a comparison of single dose and fractionated regimens." <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 17(6): 1281-5.	해당 Scope이 아님
364	Okawa, T., M. Kita, et al. (1988). "Randomized prospective clinical study of small, large and twice-a-day fraction radiotherapy for painful bone metastases." <i>Radiother Oncol</i> 13(2): 99-104.	multi-fraction간만 비교

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

번호	서지정보	배제여부 및 사유
368	Madsen, E. L. (1983). "Painful bone metastasis: efficacy of radiotherapy assessed by the patients: a randomized trial comparing 4 Gy X 6 versus 10 Gy X 2." Int J Radiat Oncol Biol Phys 9(12): 1775-9.	multi-fraction간만 비교
442	Pedersen, L. and C. Kamby (2005). "Palliation of painful bonemetastaseswith externalradiotherapy. Single fraction versus multifraction treatment." Ugeskrift for Laeger 167(35): 3277-3279.	RCT가 아님
447	Harstell, W. F., C. B. Scott, et al. (2005). "Randomizedtrialof short- versus long-course radiotherapyfor palliation of painful bone metastases." Journal of the National Cancer Institute 97(11): 798-804.	293번과 중복
492	Altundag, M. B., A. R. Ucer, et al. (2002). "Single (500 cGy, 800 cGy) and multifraction (300x10 cGy)radiotherapy schedules in the treatment of painful bone metastases." THOD - Turk Hematoloji-Onkoloji Dergisi 12(1): 16-21.	6Gy기준에서 제외
497	Sarkar, S. K., S. Sarkar, et al. (2002). "Multiple and single fraction palliativeradiotherapyinbone secondaries - A prospective study." Indian Journal of Radiology and Imaging 12(2): 281-284.	
516	Koswig, S. and V. Budach (1999). "Recalcification and pain relief followingradiotherapyforbonemetastases. A randomized trial of 2 different fractionation schedules (10 x 3 Gy vs 1 x 8 Gy)." Strahlentherapie und Onkologie 175(10): 500-508.	326번과 중복
519	Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, et al. Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: A randomized trial for bone metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:1085-1089.	multi-fraction 간만 비교
521	Kirkbride P, Warde P, Panzarella A, et al: A randomized trial comparing the efficacy of single fraction radiation therapy plus ondansetron with fractionated radiation therapy in the palliation of skeletal metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48:185, 2000 (suppl3)	초록만 가능

부 록 4 자료추출형식

REF_ID	
출처	

			대상군	비교군
연구설계	연구유형			
	연구기간			
	연구기관수 (다기관만 언급)			
	연구국가			
연구대상	연구대상 (환자수)			
	대상특 성	남녀 비율		
		평균연령(범위)		
	질환특성			
선택기준	선택기준			
	배제기준			
중재방법(treatment arm)				
추적검사	탈락률(명, %)			
	추적기간(평균/중앙값, 범위)			
	결과확 인	결과 측정도구		
		결과 확인방법 및 기간		
	ITT 분석여부			
결과	유효성	Pain relief		
		complete relief of pain		
		no response		
	안전성	nausea/vomiting		
		diarrhoea		
		skin reactions		
비고	질평가결과			
	결과 활용의 참고사항 언급			

부 록 5 선택문헌 근거요약

REF_ID	194
출처	Roos, D. E., S. L. Turner, et al. (2005). "Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05)." Radiotherapy & Oncology 75(1): 54-63

		대상군	비교군
연구 설계	연구유형	Prospective randomized trial	
	연구기간	1996.2-2002.12	
	연구기관수 (다기관만연급)	15 centers	
	연구국가	호주, 뉴질랜드, 영국	
연구 대상	연구대상 (환자수)	137	135
	대상 특성	남녀 비율 평균연령(범위)	M:96(71%) F:39(29%) Median: 67 (29-86)
	질환특성	Lung:33%,Prostate:28% Breast:7%,Others:33%	Lung:29%,Prostate:30% Breast:10%,Others:30%
	선택기준	· Pathologically confirmed malignancy · Plain X-ray or bone scan evidence of bone meta at the index site · Pain or dysaesthesia predominantly of a neuropathic nature · Life expectancy at least six weeks · Able to complete the pain assessments · Written informed consent	
선택 기준	배제기준	· Metastasis within the distribution of the neuropathic pain · Prior RT to the index site · Clinical or radiological evidence of compression of the spinal cord or cauda equina · Pathological fractures of long bone at index site · Change in systemic therapy within 6weeks before, or anticipated within 4weeks after, commencing radiotherapy · Neuropathic pain due primarily to extra-skeletal tumor	
	중재방법(treatment arm)	8 Gy x 1	4 Gy x 5
	추적 검사	탈락률(명, %)	1명, 0.7%
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)	11 months (3-77 months)	
결과 확인	결과 측정도구	index pain:severe, moderate, mild, none analgesics and adjuvant analgesics taken	
	결과 확인방법 및 기간	1.기간:pretreatment,2 and 4 weeks after commencement of RT, at 2 and 3months, then 3 monthly until failure or death 2.Response(+):improvement in pain score by at least one grade with no increase in analgesia for the index pain 3.Complete response: change in pain score from severe, moderate, or mild to none with no analgesia or adjuvant analgesia for the index pain 4.Treatment failure: worsening in pain score and/or significant increase in analgesia, re-irradiation, progression/development of pathological fracture, development of clinical cord/cauda equina compression	

	ITT 분석여부		시행	
결과	유효성	통증완화	53%(73/137)	61%(83/135)
		완전통증완화	26%(35/137)	27%(36/135)
		치료실패	59.8%(82/137)	57.8%(78/135)
		실패/안전반응자	48.6%(17/35)	52.8%(19/36)
		TTF for all patients	median:2.4Mo (range2.0-3.3)	median:3.7Mo (range3.1-5.9)
		TTF for all responders	median:3.5Mo (range2.8-7.7)	median:5.5Mo (range3.6-9.1)
		Duration of CR for all CR patients	median:2.6Mo (range1.7-10.5)	median:4.7Mo (range1.2-14.1)
		재치료	29%(40/137)	24%(33/135)
		cord/cauda equina compression	6.6%(9/137)	5.9%(8/135)
		병적골절	4.4%(6/137)	3.7%(5/135)
	안전성		NA	
비고	질평가결과		1++	
	결과 활용의 참고사항 언급			

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	231
출처	Anonymous (1999). "8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party." Radiotherapy & Oncology 52(2): 111-21

			대상군	비교군
연구설계	연구유형		Prospective randomized trial	
	연구기간		1992.11-1997.12	
	연구기관수 (다 기관만 언급)		11 institutions	
	연구국가		영국, 뉴질랜드	
연구대상	연구대상 (환자수)		383	378
	대상 특성	남녀 비율	M:190(50%), F:193(50%)	M:205(54%), F:173(46%)
		평균연령(범위)	Median:67 (20-91)	Median:66 (30-88)
	질환특성		Breast137(36%), Prostate125(33%), Lung50(13%), Unknown primary9(2%), Other62(16%)	Breast136(36%), Prostate135(36%), Lung39(10%), Unknown primary11(3%) Other57(15%)
선택기준	선택기준		· histological or cytological diagnosis of malignant diseases age over 18 years · clinical diagnosis of skeletal pain d/t malignant disease · willingness on the part of the patient to complete regular pain questionnaires for 12 months · independently witnessed written informed consent	
	배제기준		· Detailed pain d/t pathological fracture of a long bone · Previous radiotherapy to the index site · Earlier entry into the same trial for pain at a different site	
중재방법(treatment arm)			8 Gy x 1	4Gy x 5 3Gy x 10
추적검사	탈락률(명, %)		32명, 8.4%	48명, 12.7%
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)		NA	
	결과 확인	결과 측정도구	· 4-point graded scale(none, a little, quite a bit, very much) · record of analgesics and co-analgesics	
		결과 확인방법 및 기간	· Pretreatment, Posttreatment 2 weeks, 1,2,3,4,5,6,8,10,12 months after the start of treatment · Patient self-assessment questionnaires · Pain relief: lesser degree of pain compared to the pre-treatment level · Complete pain response: no pain	
	ITT 분석여부		Not done	
결과	유효성	통증경감	78%(274/351)	78%(257/330)
		완전통증완화	57%(199/351)	58%(192/330)
		치료실패	34%(120/351)	30%(99/330)
		재치료를	23%	10%
		Spinal cord	1.7%(6/351)	1.2%(4/330)

		compression		
		Pathological fracture	2.0%(7/351)	0.6%(2/330)
		Time from randomization to first recorded improvement in pain	No difference	
		Time from randomization to first recorded complete response	No difference	
		Time from randomization to first increase in pain	No difference	
	안전성	Nausea	56%(34/61)	65%(41/63)
		Vomiting	30%(18/61)	32%(20/63)
		Anti-sickness tablets taken	39%(24/61)	41%(26/63)
비고	질평가결과		1++	
	결과 활용의 참고사항 언급			4 Gy x 5: 370/378(98%) 3 Gy x 10: 8/378(2%)

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	232
출처	Steenland, E., J. W. Leer, et al. (1999). "The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study.[see comment][erratum appears in Radiother Oncol 1999 Nov;53(2):167 Note: Leer, J [corrected to Leer, JW]; van Mierlo ,T [corrected to van Mierlo, I]]." Radiotherapy & Oncology 52(2): 101-9.

			대상군	비교군
연구설계	연구유형	RCT		
	연구기간	1996.3.1-1998.9.1		
	연구기관수 (다기관만연구)	17 radiotherapy institution		
	연구국가	네덜란드		
연구대상	연구대상(환자수)	579		578
	대상 특성	남녀 비율	M: 53%(307) F:47%(272)	M:55%(317) F:45%(261)
		평균연령(범위)	65(32-89)	65(33-89)
	질환특성	Breast 40%, Prostate 22%, Lung 25%, Other 13%		Breast 38%, Prostate 24%, Lung 25%, Other 13%
선택기준	선택기준	· painful bone metastases from a solid tumour, pain score of at least 2 on an 11-point scale at time of admission · Favourable Group: breast cancer patients with no viscereral metastases in long term complete remission(more than 1 year) due to first line systemic treatment · prostate cancer patients with Karnofsky index of 60% or more, not treated by hormonal treatment		
	배제기준	· previously been irradiated, pathological fracture that needed surgical fixation, spinal cord compression, metastases of malignant melanoma, metastases of renal cell carcinoma, metastases in the cervical spine		
중재방법(treatment arm)			8Gy X 1	4Gy X 6
추적검사	탈락률(명, %)	NA (pain data missing : 95)		
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)	1 year		
	결과 확인	결과 측정도구	11 point scale, analgesic, Rotterdam Symptom Checklist	
		결과 확인방법 및 기간	· overall response: a decrease in the initial pain score by at least two points · progression: increase with return to the initial pain score or higher · time to response and time to progression : the date of randomization until the date of response and date of progression respectively · complete responders : pain scores to 0 or 1, independent of analgesics consumption	
	ITT 분석여부		시행	
결과	유효성	통증완화	72%(392/541)	69%(361/520)
		Progression	52%(203/392)	46%(166/361)
		완전통증완화	37%(199/545)	33%(175/528)
		재치료	25%(147/579)	7%(41/578)
		신경압박	2%(13/579)	2%(10/578)
		골절	4%(24/579)	2%(10/578)
		그외(compliance)		

		e, survival)		
	안전성	Nausea		
		Vomiting		
		tiredness		
		itching		
		Radiation enteritis	1	
		small bowel ileus		1
		painful skin		
비고	질평가결과	1++		
	결과 활용의 참고사항 언급			

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	236
출처	Nielsen, O. S., S. M. Bentzen, et al. (1998). "Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases." Radiotherapy & Oncology 47(3): 233-40.

			대상군(S)	비교군(M)
연구 설계	연구유형	prospective randomized clinical trial		
	연구기간	1989.1-1994.12		
	연구기관수 (다기관만연급)	4		
	연구국가	덴마크		
연구 대상	연구대상(환자수)	122		
	대상 특성	남녀 비율	56% vs. 44%	40% vs. 60%
		평균연령(범위)	67 (33-83)	67 (30-87)
	질환특성	Breast 41 (35) Prostate 46 (38) Lung 16 (13) Other 17 (14) Localization Dorsal/lumbar spine 56 (47) Pelvis 24 (20) Hip/femur 18 (15) Other 22 (18)		
선택 기준	선택기준	- In all patients, the malignant disease was histopathologically or cytologically confirmed and the metastases were radiologically verified. - Only patients able to complete a pain evaluation form were included and their life expectancy had to be more than 6 weeks.		
	배제기준	- The exclusion criteria were previous radiotherapy to the region concerned ,pathological fractures except compression - fractures of the vertebral spinal column and suspicion of spinal cord compression. In order to minimize possible patient selection, treatment with chemotherapy and/or endocrine treatment was allowed, but all changes in the treatment both before or after randomization were carefully registered.		
중재방법(treatment arm)			8GyX1	5GyX4
추적 검사	탈락률(명, %)	2(2/122)		
	추적기간(평균/중앙값, 범위)			
	결과 확인	결과 측정도구	Pain and QoL were measured on visual analogue scales (VAS). In addition, from June 1991 the pain was also evaluated on a five-point categorical scale(none, mild, moderate, severe and excruciating). Furthermore, the patients continuously recorded their intake of analgesics including the type and dose of drug. All doses of opioid analgesics were converted into an equivalent morphine dose and the morphine equivalent dose of patients taking weak analgesics only was scored as zero.	

		결과 확인방법 및 기간	- The pain evaluation was performed by the patient who completed the pain and global QoL evaluation form on the first day of treatment and 4, 8, 12 and 20 weeks after the beginning of treatment. The initial pain evaluation form was given to the patient on the first treatment day and the patient was carefully instructed on how to complete the forms. The succeeding pain evaluation forms were given to and filled in by the patient at the follow-up visits. - Two of the follow-up visits could be replaced by written correspondence with the patient except for the first and last follow-ups and then only one form was sent to the patient on each occasion.	
	ITT 분석여부		시행	
결과	유효성	통증경감	4주: 49%, 8주: 53%, 12주: 60%, 20주: 62%	4주: 55%, 8주: 65%, 12주: 60%, 20주: 71%
		재치료	20% (25/122)	12% (14/119)
		중앙생존값	33 wks	34 wks
		골절	5%	5%
	안전성	erythema	NS	
		nausea, vomiting	NS	
		tiredness	NS	
비고	질평가결과		1++	
	결과 활용의 참고사항 언급			

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	274
출처	Foro Arnalot, P., A. V. Fontanals, et al. (2008). "Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in painful bone metastases: 30 Gy in 10 fractions compared with 8 Gy in single fraction." Radiother Oncol 89(2): 150-5.

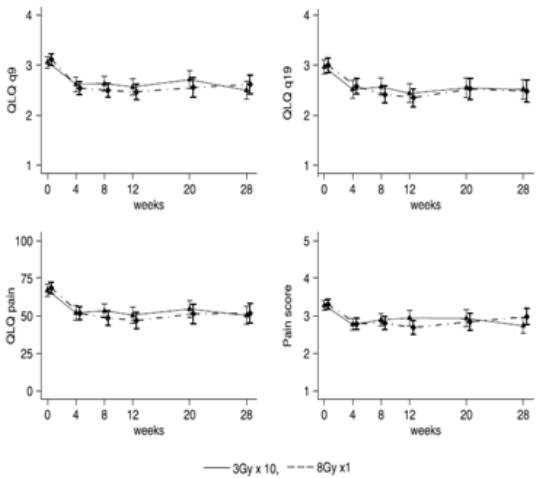
			대상군	비교군
연구 설계	연구유형		RCT	
	연구기간		1999.7-2001.12	
	연구기관수 (다기관만연급)			
	연구국가		스페인	
연구 대상	연구대상(환자수)		78	82
	대상 특성	남녀 비율	45:33(58%:42%)	47:35(57%:43%)
		평균연령 (범위)	64.8	63.4
	질환특성			
선택기준	선택기준		· age of 18 years or older · presence of a painful multiple bone metastases but only one site of pain · estimated life expectancy of at least 1 month, and a signed informed consent.	
	배제기준		· Patients were ineligible who reported pain due to a pathological fracture or impending fracture following Mirels'criteria. · patients with clinical or radiographic evidence of spinal cord compression, patients with pain at more than one site, patients who had received prior radiotherapy at the same site, and patients whose pain could not be assessed either because of an overall poor state of health or due to difficulties in applying the ordinal pain scale.	
중재방법(treatment arm)			8Gy x 1	3Gy x 10
추적검사	탈락률(명, %)		NA	NA
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)		28 weeks, mean survival (추적기간 기록 없음)	33 weeks, mean survival (추적기간 기록 없음)
	결과 확인	결과측정도구	ordinal pain scale of 0-10, RTOG (toxicity)	
		결과 확인방법 및 기간	· complete response(CR); absence of pain without the need for increasing analgesia · partial response (PR): an improvement≥2 on the ordinal scale with no need for increasing analgesia · overall response(OR) · Response was assessed by follow-up or with telephone interviews. · Response was evaluated at 3 and 12 weeks. Patients with same or worse pain level at 3 weeks were considered to have no response. · The results presented are both the actuarial and crude response rates. · Response follow-up was at 3, 12, 24 and 48 weeks	
ITT 분석여부			시행함	
결과	유효성	통증완화	3주 59(75%) 12주 51(65%)	3주 71(86%) 12주 51(62%)
		완전통증완화	3주 12(15%) 12주 10(13%)	3주 11(13%) 12주 9(11%)
		부분통증완화	3주 47(50%)	3주 60(73%)

	안전성		12주 41(52%)	12주 42(51%)
		재치료	28%	2%
		Overall acute toxicity	112%	8%
		acute dermatitis	10% (8% grade I and 2% grade II)	15% (10% grade I and 5% grade II)
		Gastrointestinal toxicity	grade I, 2%	grade I, 2%
비고	질평가결과		1+	
	결과 활용의 참고사항 언급			

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	287
출처	Kaasa, S., E. Brenne, et al. (2006). "Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases." Radiother Oncol 79(3): 278-84.

			대상군	비교군
연구설계	연구유형		RCT	
	연구기간		1998.4-2000.7	
	연구기관수 (다기관만언급)		10	
	연구국가		노르웨이, 스웨덴	
연구대상	연구대상(환자수)		186	190
	대상특 성	남녀 비율	112:74(60%:40%)	98:92(52%:48%)
		평균연령 (범위)	66.7(SD 10.2)	67.0(SD 11.1)
	질환특성		Prostate 38% Breast 28% Lungs 11% Others 23%	Prostate 36% Breast 32% Lungs 11% Others 22%
선택기준	선택기준		· Patients were eligible if they had bone metastases resulting in clinically important pain, judged by the physician and the patient. · Inclusion criteria were biopsy- or cytology-proven malignant disease, bone metastasis (at any site) verified by bone X-ray, bone scan, computer tomograph (CT) or magnetic resonance imaging (MRI), and Karnofsky Performance Status above 40.	
	배제기준		· Patients who had received previous irradiation to the present symptom site were excluded, as were patients with manifest spinal cord compression, and those in need of bone surgery. · patients unable to complete the quality of life assessment tools, and those with a life expectancy of less than 6 weeks.	
중재방법(treatment arm)			8Gy x 1	3Gy x 10
추적검사	탈락률(명, %)		NA	NA
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)		7.9 month, median survival (추적기간 기록 없음)	9.6 month, median survival (추적기간 기록 없음)
	결과 확인	결과 측정도구	· 5-point numerical rating scale. · Patients completed health-related quality of life(HRQOL) questionnaires, including the EORTC QLQ-C30, the fatigue questionnaire, a pain assessment chart that included pain location, and a 5-point numerical rating scale with intensity ranging from no pain to extreme pain.	
		결과 확인방법 및 기간	responserate를측정하지않고각평가시점에서측정값들을 그래프로 제시하고 있음. TheHRQOLpackagewascompletedbeforерandomisation, andat4,8,12,20and28weeks.	
	ITT 분석여부		NA	
결과	유효성			

			 Fig. 3. Pain in patients randomised to single or multiple fractions radiotherapy for painful bone metastases. QLQ q9 = "Have you had pain q9 = "Did pain interfere with your daily activities?". — 3Gy x 10, --- 8Gy x 1	
		Pathological fractures	8	21
		spinal cord compression	10	5
		안전성	기록없음	
비고	질평가결과		1+	
	결과 활용의 참고사항 언급		pain response rate의 값이 없음 toxicity값 없음	

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	293
출처	Hartsell, W. F., C. B. Scott, et al. (2005). "Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases." J Natl Cancer Inst 97(11): 798-804.

		대상군	비교군
연구설계	연구유형	RCT	
	연구기간	1998-2001	
	연구기관수 (다기관만업)	11	
	연구국가	미국	
연구대상	연구대상 (환자수)	455	443
	대상 특성	남녀 비율	222명: 233명 49%:51%
		평균연령 (범위)	223명:220명 50%:50%
	질환특성	65.5(33-92) 65.1 (31-91) prostate and breast cancer (각각의 환자수 기록 없음)	
선택기준	선택기준	- Eligibility requirements included age of 18 years or older, histologically proven primary malignancy of breast or prostate, radiographic evidence of bone metastasis, pain corresponding to the area of bone metastasis, a Karnofsky performance status of at least 40, and an estimated life expectancy of at least 3months. - Pain was assessed with the Worst Pain Score from the Brief Pain Inventory, requiring a score of at least 5 on a scale of 10(or a score of less than 5 but taking narcotic medications with a daily oral morphine equivalent dose of at least 60mg) - Patients with up to three separate sites of painful metastases were eligible for the study. - Patients receiving bisphosphonates or systemic therapy(hormonal therapy, chemotherapy, immunotherapy, or systemic radioisotope therapy)were eligible as long as there had been no introduction of any systemic therapy within the 30 days before entry into the study.	
	배제기준	Patients were ineligible if the painful area had received prior radiation therapy or palliative surgery, if there was pathologic fracture or impending fracture of the treatment site, or if there was planned surgical fixation of the bone. Patients with clinical or radiographic evidence of spinal cord or cauda equina compression and/or effacement were not eligible.	
중재방법(treatment arm)		8Gy x 1	3Gy x 10
추적검사	탈락률(명, %)	167/455 (36%)	158/285 (35%)
	추적기간(평균/중앙값, 범위)	9.1 month, median survival(추적기간 기록 없음)	9.5 month, median survival(추적기간 기록 없음)
	결과 확인	결과 측정도구	Functional Assessment of Cancer Therapy, Brief Pain Inventory(10scale), Health Utilities Index III, and the pain and narcotic scores.
		결과 확인방법 및 기간	- Response was determined by follow-up questionnaires and telephone interviews with poor-compliance patients, when necessary for completeness. Questionnaires(at 2 and 4weeks and at 2,3,6,9,12,18,24,30,36,48, and 60months). - Time to maximal pain relief was defined as the time from the first day of irradiation until the lowest pain score for worst pain after radiation

			therapy. · The worst pain score was used as the marker for treatment response. · A complete response was defined as having no pain at 3months after radiation therapy, a partial response was defined as a pain score that was at least two points lower than the initial response, a stable response was defined as a one-point change in pain score in either direction, and a progressive response was defined as a pain score that was at least two points higher than the initial score.																																																																																																																																																																									
	ITT 분석여부		기록 없음																																																																																																																																																																									
결과	유효성	완전통증완화	44(15%)	51(18%)																																																																																																																																																																								
		부분통증완화	143(50%)	137(48%)																																																																																																																																																																								
		stable response	74(26%)	69(24%)																																																																																																																																																																								
		progressive response	27(9%)	28(10%)																																																																																																																																																																								
		골절	5%	4%																																																																																																																																																																								
		재치료를	75/449 (18%)	33/432 (9%)																																																																																																																																																																								
	안전성		Table 2. Toxicity of treatment* <table><tr><th rowspan="3">Type of toxicity</th><th colspan="8">Acute toxicity: No. of patients</th><th colspan="8">Late toxicity: No. of patients</th></tr><tr><th colspan="4">8-Gy arm (n = 433)</th><th colspan="4">30-Gy arm (n = 414)</th><th colspan="4">8-Gy arm (n = 354)</th><th colspan="4">30-Gy arm (n = 342)</th></tr><tr><th>G1</th><th>G2</th><th>G3</th><th>G4</th><th>G1</th><th>G2</th><th>G3</th><th>G4</th><th>G1</th><th>G2</th><th>G3</th><th>G4</th><th>G1</th><th>G2</th><th>G3</th><th>G4</th></tr><tr><td>Skin</td><td>15</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>32</td><td>15</td><td>1</td><td>0</td><td>7</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Lung</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>3</td><td>4</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>CNS</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>GI</td><td>29</td><td>21</td><td>3</td><td>0</td><td>47</td><td>27</td><td>6</td><td>0</td><td>5</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>4</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Hematologic</td><td>10</td><td>7</td><td>2</td><td>0</td><td>11</td><td>10</td><td>5</td><td>1</td><td>5</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>5</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Other</td><td>11</td><td>6</td><td>6</td><td>0</td><td>15</td><td>13</td><td>4</td><td>1</td><td>4</td><td>5</td><td>0</td><td>0</td><td>4</td><td>6</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td>Maximum toxicity per patient</td><td>43</td><td>31</td><td>11</td><td>0</td><td>65</td><td>55</td><td>13</td><td>2</td><td>10</td><td>11</td><td>2</td><td>0</td><td>11</td><td>13</td><td>2</td><td>0</td></tr></table> *G = grade; CNS = central nervous system; GI = gastrointestinal system. Numbers in the table represent the worst toxicity experienced by each patient when we used the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Acute Morbidity Criteria for any reactions occurring within the first 90 days after starting radiation therapy (acute toxicity) and the RTOG Late Morbidity Criteria of any side effects occurring after 90 days (late toxicity). For example, in the group that received a single dose of 8 Gy, grade 1 late skin toxicity (slight atrophy, pigmentation change, or some hair loss) occurred in seven of 354 patients and grade 2 late toxicity (patchy atrophy, moderate telangiectasia, or total hair loss) occurred in one patient. The remaining 346 patients had no late skin toxicity. The numbers of patients in each treatment arm are fewer than in Table 1 because 31 patients (22 on 8-Gy arm and 29 on the 30-Gy arm) did not have acute toxicity information submitted. Additional patients were lost in the late toxicity time point due to death within 90 days or no follow-up information submitted.			Type of toxicity	Acute toxicity: No. of patients								Late toxicity: No. of patients								8-Gy arm (n = 433)				30-Gy arm (n = 414)				8-Gy arm (n = 354)				30-Gy arm (n = 342)				G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	Skin	15	1	0	0	32	15	1	0	7	1	0	0	3	2	0	0	Lung	0	0	2	0	3	4	0	0	3	0	0	0	2	1	0	0	CNS	3	1	0	0	3	1	1	0	2	1	1	0	1	1	0	0	GI	29	21	3	0	47	27	6	0	5	1	0	0	4	2	0	0	Hematologic	10	7	2	0	11	10	5	1	5	3	1	0	5	3	0	0	Other	11	6	6	0	15	13	4	1	4	5	0	0	4	6	2	0	Maximum toxicity per patient	43	31	11	0	65	55	13	2	10	11	2	0	11	13	2
Type of toxicity		Acute toxicity: No. of patients								Late toxicity: No. of patients																																																																																																																																																																		
		8-Gy arm (n = 433)					30-Gy arm (n = 414)				8-Gy arm (n = 354)				30-Gy arm (n = 342)																																																																																																																																																													
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4																																																																																																																																																												
Skin	15	1	0	0	32	15	1	0	7	1	0	0	3	2	0	0																																																																																																																																																												
Lung	0	0	2	0	3	4	0	0	3	0	0	0	2	1	0	0																																																																																																																																																												
CNS	3	1	0	0	3	1	1	0	2	1	1	0	1	1	0	0																																																																																																																																																												
GI	29	21	3	0	47	27	6	0	5	1	0	0	4	2	0	0																																																																																																																																																												
Hematologic	10	7	2	0	11	10	5	1	5	3	1	0	5	3	0	0																																																																																																																																																												
Other	11	6	6	0	15	13	4	1	4	5	0	0	4	6	2	0																																																																																																																																																												
Maximum toxicity per patient	43	31	11	0	65	55	13	2	10	11	2	0	11	13	2	0																																																																																																																																																												
	G2-4 acute toxicity	10%	17%																																																																																																																																																																									
	G2-4 late toxicity	4%	4%																																																																																																																																																																									
비고	질평가결과		1++																																																																																																																																																																									
	결과 활용의 참고사항 언급																																																																																																																																																																											

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	326
출처	Koswig, S. and V. Budach (1999). "[Remineralization and pain relief in bone metastases after after different radiotherapy fractions (10 times 3 Gy vs. 1 time 8 Gy). A prospective study]." Strahlenther Onkol 175(10):500-8.

			대상군	비교군
연구설계	연구유형		Prospective randomized trial	
	연구기간		unknown	
	연구기관수 (다기관만연구)		unknown	
	연구국가		독일	
연구대상	연구대상(환자수)		52	55
	대상 특성	남녀 비율	NA	
		평균연령(범위)	NA	
	질환특성		유방암: 29명, 기관지암: 14명, 전립선암: 4명, 신장암: 5명	유방암: 33명, 기관지암: 12명, 전립선암: 7명, 신장암: 3명
선택기준	선택기준		조직적 유방, 기관지, 전립선, 신장 암세포가 뼈로 전이된 환자들을 선별함. 엑스레이 상으로 분명히 뼈에 암세포가 전이되어 골절의 위험이나 통증을 수반하는지 확인. 뼈로 전이되는 종양은 뼈의 밀도를 컴퓨터로 측정	
	배제기준		치료부위에 방사선 치료를 이전에 받거나 지난 2주간에 새로운 치료법을 시작한 군	
중재방법(treatment arm)			8Gy x 1	3Gy x 10
추적검사	탈락률(명, %)		0	0
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)			
	결과 확인	결과 측정도구	통증의 정도(4점 척도), 통증빈도(4점 척도), 진통제 정도(4점 척도), 복용빈도(4점 척도)	
		결과 확인방법 및 기간	치료 전, 치료 후 6주, 3개월, 6개월	
	ITT 분석여부			
결과	유효성	Overall response	78%	81%
		Complete response	31%	33%
	안전성			
비고	질평가결과		1+	
	결과 활용의 참고사항 언급			

REF_ID	337
출처	Gaze, M. N., C. G. Kelly, et al. (1997). "Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules." Radiother Oncol 45(2): 109-16.

			대상군	비교군
연구설계	연구유형		Prospective trial	
	연구기간		1988.2-1993.5	
	연구기관수 (다기관만 언급)			
	연구국가		영국	
연구대상	연구대상(환자수)		151	144
	대상 특성	남녀 비율	61명/73명	56명/75명
		평균연령(범위)	63.1	62.4
	질환특성		Breast 61명, Prostate 25명, Non-small cell bronchus 24명, Gut 4명, Other 20명	Breast 56명, Prostate 29명, Non-small cell bronchus 18명, Gut 10명, Other 18명
선택기준	선택기준		· Histologically or cytologically proven malignancy of epithelial origin, one or more bone metastases. · maximum field size of 150 cm2 was allowed where spinal cord or bowel was included in the field, or 200cm2 for more peripheral site	
	배제기준		· Prior irradiation of the metastatic area, receiving new concurrent systemic treatment, serious intercurrent illness, estimated life expectancy of <4weeks, spinal cord compression, vertebral collapse above that level of L2, impending or established pathological fracture, prior surgical fixation, widespread disease requiring large field, hemibody irradiation	
중재방법(treatment arm)			10Gy x 1	4.4Gy x 5
추적검사	탈락률(명, %)		22	33
	추적기간(평균/중앙값,범위)		3년	
	결과 확인	결과 측정도구	ECOG, Pain assessment scale(5점 척도), Anagesic requirement scale(5점 척도), Nausea and vomiting scale(5점 척도), Tiredness and lassitude scale(5점 척도)	
		결과 확인방법 및 기간		
	ITT 분석여부			
결과	유효성	통증완화(1단계 이상 감소)	83.7%	89.2%
		완전통증완화(pain이 0점)	38.8%	42.3%
		Complete combined response (pain이 0점, analgesic score가 0점)	15.00%	13.80%
		Response duration(from the start of treatment until the return of pain to its baseline value)	11.5weeks	11.0weeks

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

	안전성	구역/구토	G0: 60%/G1: 18%/G2 10%, G3: 11%, G4: 1%	G0: 65%/G1: 8%/G2 11%, G3: 15%, G4: 0%
		Tiredness/ lassitude	G0: 29%/G1: 35%/G2 24%, G3: 10%, G4: 3%	G0: 20%/G1: 30%/G2 29%, G3: 14%, G4: 2%
		급성부작용	No difference	
비고	질평가결과		1++	
	결과 활용의 참고사항 언급			

REF_ID	358
출처	Kagei, K., K. Suzuki, et al. (1990). "[A randomized trial of single and multifraction radiation therapy for bone metastasis: a preliminary report]." Gan No Rinsho 36(15): 2553-8.

			대상군	비교군
연구설계	연구유형		Prospective randomized trial	
	연구기간		1989.4-1990.1	
	연구기관수 (다기관만언급)			
	연구국가		일본	
연구대상	연구대상 (환자수)		31명	
	대상 특성	남녀 비율	M:F = 8:6	M:F = 7:6
		평균연령(범위)	57세 (42-85세)	64세 (47-87세)
	질환특성			
선택기준	선택기준		· 동통이 있는 전이성 골종양 환자 · 입원/외래여부와 상관없이 · 병용요법 여부와 상관없이	
	배제기준		· 화학요법의 동시 병용인 경우 · 골절이 동반된 경우 · 척추의 병적 압박 골절이 있는 경우	
중재방법(treatment arm)			8Gy, 10Gy, 12Gy, 15Gy	5Gyx4, 5Gyx5, 5Gyx6
추적검사	탈락률(명, %)		6명 (20%)	
	추적기간(평균/중앙값, 범위)			
	결과 확인	결과 측정도구	*subjective and objective pain scores 자각적 통증(4단계):0,-1,-2,-3	
		결과 확인방법 및 기간	· 치료시작 전,시작 후 4주까지는 1주 간격, 그 이후는 4주일 간격으로 scoring실시 · 치료효과 = 효과판정시의 score - 치료시작시의score 1) 유효: +1 ~ +3 2) 무효: 0 또는 마이너스	
	ITT 분석여부		not done	
결과	유효성	symptomatic pain relief	86%(12/14)	92%(12/13)
		complete response	57%(8/14)	31%(4/13)
		response duration	not evaluated	not evaluated
		Recurrence	0	1
		speed of onset	No difference	
	안전성	Acute morbidity	No difference in nausea, vomiting, diarrhea, hemoptysis	
비고	질평가결과		1-	
	결과 활용의 참고사항 언급			

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	362
출처	Cole, D.J. (1989). "A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases." Clin Oncol (R Coll Radiol) 1(2): 59-62.

			대상군	비교군
연구설계	연구유형		Randomized prospective trial	
	연구기간			
	연구기관수 (다기관만 언급)			
	연구국가		영국	
연구대상	연구대상(환자수)		16	13
	대상 특성	남녀 비율		
		평균연령(범위)		
	질환특성		Breast: 5, Lung: 3, Prostate: 2, Other: 2, Don't Know: 1	Breast: 9 Lung:3, Prostate: 2, Other: 2, Don't Know: 0
선택기준	선택기준		· life expectancy of at least three months was required	
	배제기준		· Patients with metastatic bone disease associated with a spinal cord or peripheral nerve compression syndrome and those with actual or threatened pathological fracture were excluded. · Previous radiotherapy to the site of pain was permitted	
중재방법(treatment arm)			8GY x 1	4Gy x 6
추적검사	탈락률(명, %)			
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)		5mo(1-24mo)	9mo(1-22mo)
	결과 확인	결과 측정도구		
		결과 확인방법 및 기간		
ITT 분석여부				
결과	유효성	통증완화	12	9
		재치료	4	0
		병적골절	1	0
	안전성	구토/구역	77%	33%
		설사	30%	22%
		무기력(NS)		
		피부반응(NS)	30%	22%
비고	질평가결과		1-	
	결과 활용의 참고사항 언급			

REF_ID	365
출처	Price, P., P. J. Hoskin, et al. (1986). "Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases." Radiother Oncol 6(4): 247-55.

		대상군	비교군
연구설계	연구유형	Prospective randomized trial	
	연구기간	1982.9-1984.12	
	연구기관수(다기관만연급)		
	연구국가	UK	
연구대상	연구대상(환자수)	140	148
	대상 특성	남녀 비율	NA
		평균연령(범위)	61.4±12.5SD
	질환특성	Breast:35.7%(50) Lung:21.4%(30) Prostate:7.1%(10) Kidney:2.1%(3) Myeloma:5.7%(8) Others:27.9%(39)	Breast:38.5%(57) Lung:18.9%(28) Prostate:9.5%(14) Kidney:3.4%(5) Myeloma:10.1%(15) Others:19.6%(29)
선택기준	선택기준	· Cytological or histological evidence of malignant disease · Pain associated with bony metastases	
	배제기준	· Prognosis estimated to be less than 6 weeks · Patients considered incapable of completing the pain chart · Unable to give informed consent · Pathological fracture of long bone · Previous RT in the same site · Any change in systemic therapy within 6weeks of proposed RT	
중재방법(treatment arm)		8 Gy x 1	3 Gy x 10
추적검사	탈락률(명, %)	NA	NA
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)	NA	
	결과 확인	결과 측정도구	· 4점 척도(none, mild, moderate, or severe) · 4점 진통제 척도(none, non-narcotic, mild narcotic, and strong narcotic)
		결과 확인방법 및 기간	· 통증완화: 통증척도에서 1점 이상 개선 · 완전통증완화: 통증이 완전히 소멸
	ITT 분석여부		분석하지 않음
결과	유효성	Speed of onset of pain relief	차이없음
		Duration of response	8weeks:73% 12weeks:59% 24weeks:48%
		완전통증완화	Day28:27%(13/49) Day90:35%(18/52) Day180:45%(22/49)
		재치료를	10.7%(15/140)
		병적골절(vertebral body)	16.4%(23/140)
		Median survival	차이없음
	안전성	Acute morbidity	차이없음
비고	질평가결과		1+
	결과 활용의 참고사항 언급		

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	379
출처	Amouzegar-Hashemi, F., H. Behrouzi, et al. (2008). "Single versus multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: A randomized clinical trial in Iranian patients." Current Oncology 15(3): 36-39.

		대상군	비교군
연구설계	연구유형	prospective randomized clinical trial	
	연구기간	2001-2003	
	연구기관수(다기관만 언급)	N/A	
	연구국가	Iran	
연구대상	연구대상(환자수)	36	34
	대상 특성	남녀 비율	N/A
		평균연령(범위)	N/A
	질환특성	Primary tumours included breast(n=32), gastrointestinal(n=12), prostate(n=10), kidney and bladder(n=6), head and neck(n=4), unknown(n=3), lung(n=1), cervix (n=1), and lymphoma(n=1). Sites of treatment included spine(n=27), sacrum or pelvis(n=25), extremities(n=14), ribs(n=3), and sternum(n=1)	
선택기준	선택기준	· adult patients with painful uncomplicated bone metastases requiring palliative RT were eligible for the trial	
	배제기준	· patients with cord compression or existing or impending pathologic fracture were not accrued into the study	
중재방법(treatment arm)		8Gy X 1	3Gy X 10
추적검사	탈락률(명, %)	0%	0%
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)	N/A	N/A
	결과 확인	결과 측정도구	· Patient pain was evaluated just before treatment using a questionnaire of 5 questions about pain severity, the highest degree of pain in the preceding 24 hours, the effect of the pain on the patient's daily activities and sleep, and the analgesics used. · Answers were recorded by the patient or by a caregiver if the patient was unable to do so. · Pain was graded on a scale of 1(mild pain) to 4(very severe pain) by the average of the patient's responses to the 5 questions.
		결과 확인방법 및 기간	· Pain and analgesic use were evaluated again using the same questionnaire 1 month after the end of RT. · Telephone follow-up was attempted for patients who did not come back to the clinic after treatment.
	ITT 분석여부		N/A
결과	유효성	통증완화	78% (21/27)
		완전통증완화	22% (6/27)
	안전성	GI disturbance	3
비고	질평가결과		1+
	결과 활용의 참고사항 언급		

REF_ID	486
출처	Badzio, A., E. Senkus-Konefka, et al. (2003). "20 Gy in five fractions versus 8 Gy in one fraction in palliative radiotherapy of bone metastases. A multicenter randomized study." Nowotwory 53(3): 261-264.

			대상군	비교군
연구설계	연구유형		RCT	
	연구기간		기록없음	
	연구기관수 (다기관만언급)		6	
	연구국가		폴란드	
연구대상	연구대상 (환자수)		57	58
	대상 특성	남녀 비율	M 16 (28%), F 41 (72%)	M 15(31%), F 40 (69%)
		평균연령(범위)	mean 55.7 (23-80)	mean 57.6 (33-78)
	질환특성		breast28(49%) kidney6(11%) lung8(14%) prostate3(5%) Other12(21%)	breast28(48%) kidney4(7%) lung6(10%) prostate4(7%) Other16(28%)
선택기준	선택기준		· cytological or histopathological evidence of malignant disease, painful bone metastases, confirmed by x-ray, and patient compliance	
	배제기준		· patients with pathological fracture or previous irradiation to the metastatic sites	
중재방법(treatment arm)			8Gy x 1	4Gy x 5
추적검사	탈락률(명, %)		11/104	
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)		기록없음	기록없음
	결과 확인	결과 측정도구	4 point scale (none, mild, moderate, severe)	
		결과 확인방법 및 기간	치료 후 2, 4, 8주 이후는 4주마다 · pain relief was defined as a decrease in pain score recorded by the patient, by at least one category, or significant decrease in doses of analgesic drugs taken with stable pain level. · Complete response was defined as complete disappearance of pain and withdrawal of all anlgesics drugs taken by the patients	
	ITT 분석여부		기록없음	
결과	유효성	complete relief	23(36%)	24(39%)
		remarkable relief	21(33%)	18(29%)
		moderate relief	9(14%)	10(16%)
		no effect	11(17%)	10(16%)
	안전성			
비고	질평가결과		1++	
	결과 활용의 참고사항 언급		pains cale이 단순함, 연구기간기록없음	

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

REF_ID	509
출처	Ozsaran, Z., D. Yalman, et al. (2001). "Palliative radiotherapy in bone metastases: Results of a randomized trial comparing three fractionation schedules." Journal of B.U.ON. 6(1):43-48.

			대상군	비교군1	비교군2
연구설계	연구유형		RCT		
	연구기간		1994.3-1995.6		
	연구기관수 (다기관만 언급)				
	연구국가		터키		
연구대상	연구대상 (환자수)		29명	30명	28명
	대상 특성	남녀 비율	42:45(48.3%:51.7%)		
		평균연령(범위)	55(15-81)		
	질환특성		Breast: 42.9%, Lung 24.5%, Prostate 4.5%, Gastrointestinal tract 2.2%, unknown primary 12.6%, other 13.3%		
선택기준	선택기준		· Cytological or histological evidence of malignancy, no previous radiotherapy in the same site, Karnofsky performance status ≥ 50, prior surgical treatment for pathologic fracture or cord compression. · Patient were allowed to reenter the trial and randomized again if they subsequently developed previously untreated painful bone metastases		
	배제기준		NA		
	중재방법(treatment arm)		8Gy*1	4Gy*5	3Gy*10
추적검사	탈락률(명, %)				
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)				
	결과확인	결과 측정도구	Pain assessment(4점 척도), analgesic requirement(4점 척도), Activity level(4점 척도), Pain palliation(5점 척도)		
		결과 확인방법 및 기간	Pain: before, 10 days, 1 month, 3 month		
	ITT 분석여부				
결과	유효성	Analgesic requirement scores(0점 기준)	Before RT(1명) After RT(15명)	Before RT(4명) After RT(12명)	Before RT(6명) After RT(19명)
		Palliation rates(10일 기준)	16.70%	21.10%	41.80%
		Median duration of palliation	3mo	4mo	7mo
		Median survival duration	3mo	4mo	11mo
	안전성	Acute toxicity	G1/G2 acute toxicity(주로 GI): 14명(16.1%), G3/G4는 관찰되지 않음. 치료군 간의 toxicity간의 차이가 없음($p=0.382$)		
비고	질평가결과		1+		
	결과 활용의 참고사항 언급				

REF_ID	520
출처	Foro P, Algara M, Reig A, Lacruz, AValls. Randomized prospective trial comparing three schedules of palliative radiotherapy. Preliminary results.[Spanish].Oncologia1998;21(11):55-60

		대상군	비교군1	비교군2
연구설계	연구유형	Prospective randomized trial		
	연구기간	Unknown		
	연구기관수 (다기관만언급)			
	연구국가	Spain		
연구대상	연구대상 (환자수)	75 patients		
	대상 특성	남녀 비율	M:F = 40%: 60%	M:F=56%:44% M:F=32%:68%
		평균연령(범위)	62.2 ± 10.3세	
	질환특성	Breast:44% Lung:20% Hematology:8% Urology:12% Others:16%	Breast: 24% Lung: 16% Hematology:8% Urology: 20% Others: 32%	Breast:52% Lung:16% Hematology:12% Urology: 12% Others: 8%
선택기준	선택기준	통증이 심한 뼈전이를 가진 환자들		
	배제기준	병적골절, 골수 압박을 받고 있는 환자들		
중재방법(treatment arm)		8Gyx1	5Gyx3	3Gyx10
추적검사	탈락률(명, %)	Unknown		
	추적기간 (평균/중앙값, 범위)	Unknown		
	결과 확인	결과 측정도구	VAS test (visual analogic scale)	
		결과 확인방법 및 기간	· Before and after treatment, thereafter every 3 months for 1year or until patient's death · Response: pain relief of 2 points in VAS test · Number of recurrences · Gain: VAS score before RT minus VAS score after RT · Yield: duration of response/survival	
	ITT 분석여부			
결과	유효성	Response rate	76%	84% 88%
		Other assessed variables	No difference	
	안전성	Gr1 dermatitis	12%	
비고	질평가결과		1-	
	결과 활용의 참고사항 언급			

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

부 록 6 설문문항



암 환자 증상 완화 목적 방사선치료의 현황 조사 및 적정 이용률 제고를 위한 연구 - 설문지 -

한국보건의료연구원

2009.10

안녕하십니까?

한국보건의료연구원에서 2009년 연구주제로 진행 중인 암 환자 증상 완화 목적 방사선 치료의 현황 조사 및 적정 이용률 제고를 위한 연구팀입니다.

암환자 증상 완화를 위한 방사선치료의 적정 이용률 제고하기 위하여, 예상 여명이 수 개월 이내로 짧은 환자들에 대한 뼈전이의 증상 완화 목적 방사선치료시 문헌상의 근거와 국내 진료 관행 사이의 격차를 파악하고 이를 극복하고 변화를 유도하기 위한 방안 제시 및 여건을 조성하고자 설문조사를 시행하오니, 응답해주시면 감사하겠습니다.

설문조사를 마치면 자문료 지급을 위한 개인정보입력창이 뜨게 되며, 입력해주시면 입금 해드릴 예정입니다. 대단히 감사합니다.

2009년 10월

한국보건의료연구원

■ 다음은 증상완화 목적 방사선치료가 필요할 것으로 생각되는 환자 증례입니다. 각 상황에서 선생님께서 시행할 예정인 방사선치료의 스케줄을 기입해 주시기 바랍니다.

증례 1. 55세 여자 환자가 3년 전 유방암으로 진단되어 수술 후 pT2N0로 최근까지 타목시펜 복용 중 최근 흉추 부위 등에 생긴 통증으로 검사를 시행 받았다. 시행한 bone scan과 plain X-ray상 T6와 T7에 뼈전이가 의심되어 추가적으로 시행한 spine MRI상 척수압박 등의 소견은 없었고, 신경근통(radicular pain) 또한 호소하지 않았다. 그 외 시행한 검사 상 다른 부위의 전이에 대한 증거는 없었고 상기 증상으로 복용중인 마약성 진통제에도 통증은 호전되지 않았다.

1. 상기 환자 관리의 일환으로 당신은 이 환자의 통증 부위에 외부 방사선치료를 처방하시겠습니까?

☐ 예 (1-1로)

☐ 아니요 (1-2로)

1-1 상기 환자에서 방사선치료를 계획한다면 어떤 스케줄을 사용하시겠습니까?

Gy fraction (s)

1-2 방사선치료를 시행하지 않는다면 고려할 수 있는 치료 방법을 언급하여 주십시오.

()

증례 2. 64세 여자 환자가 1년 전 제한 병기의 소세포암으로 진단 받고 항암 방사선치료 시행 후 경과 관찰 중 최근 발생한 요추부 통증으로 검사를 시행 받았다. Bone scan상 L3에 uptake가 있었고, spine MRI상 cauda equina 나 thecal sac에 대한 압박은 관찰되지 않았다. 복부 CT상 간 및 복강 내 림프절의 다발성 전이가 의심되었다. 환자의 활동도는 ECOG 1이었고 상기 증상으로 마약성 진통제를 복용하고 있었지만, 효과는 미미하였다.

2. 상기 환자 관리의 일환으로 당신은 이 환자의 통증 부위에 외부 방사선치료를 추천하시겠습니까?

☐ 예 (2-1로)

☐ 아니요 (2-2로)

2-1 상기 환자에서 방사선치료를 계획한다면 어떤 스케줄을 사용하시겠습니까?

Gy fraction (s)

2-2 방사선치료를 시행하지 않는다면 고려할 수 있는 치료 방법을 언급하여 주십시오.

()

증례 3. 68세 남자 환자가 2년 전 IIIA의 폐암으로 진단 받고 수술 후 경과 관찰 중 3개월 전 종격동 림프절 및 간 전이로 항암치료를 시행 받고 있었다. 최근 발생한 전신 무력감 및 골반부 통증을 주소로 시행한 검사 상 흉추, 요추 및 오른 쪽 엉덩뼈능선(iliac crest)에 다발성 뼈전이가 의심되었다. 이학적 검사 상 흉추 및 요추에 압통은 없었고, 오른 쪽 엉덩뼈능선에 대한 압통을 심하게 호소하였다. 환자는 식사를 잘 하지 못하였고, 통증과 전신무력감으로 활동도가 ECOG 3으로 판단되었다.

3. 상기 환자 관리의 일환으로 당신은 이 환자의 통증 부위에 외부 방사선 조사를 추천 하시겠습니까?

☐ 예 (3-1로)

☐ 아니요 (3-2로)

3-1 상기 환자에서 방사선치료를 계획한다면 어떤 스케줄을 사용하시겠습니까?

Gy fraction (s)

3-2 방사선치료를 시행하지 않는다면 고려할 수 있는 치료 방법을 언급하여 주십시오.

()

4. 선생님께서 증례 1-3에서와 같이 방사선치료 스케줄을 결정하시는 데 영향을 미친 결정적 요인을 두 개만 선택하여 주십시오.

☐ 환자의 연령

☐ 환자의 전신상태 (동반질환)

☐ 환자의 기대 여명

☐ 방사선치료에 따른 합병증 발생 여부

☐ 편의성

☐ 치료 효과에 대한 기대 (선택한 스케줄이 다른 스케줄 보다 치료 효과가 좋은 것으로 알고 있음)

☐ 과의 정책 및 상황 (경제적 이유 포함)

☐ 수련 과정에서의 습관

☒ 일반사항

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

1. 선생님께서는 현재 방사선종양학 전문의 자격을 취득하신 지 몇 년이 경과하셨습니다?

- ☐ 3년 미만
☐ 3년 ~ 10년
☐ 10년 ~ 20년
☐ 20년 이상

2. 선생님께서 근무하시는 병원의 종류는?

- ☐ 국립 대학병원
☐ 사립 대학병원
☐ 종합병원
☐ 기타 (개원가 등)

3. 선생님의 주 전공분야는 무엇입니까? (2가지 선택 가능)

- ☐ 유방암
☐ 폐암
☐ 두경부암
☐ 소화기암
☐ 뇌종양
☐ 비뇨기암
☐ 소아암
☐ 림프종, 혈액암
☐ 부인암
☐ 기타 (양성질환 포함)

4. 선생님께서 근무하시는 지역은?

- ☐ 서울
☐ 경기
☐ 충북
☐ 충남
☐ 경북
☐ 경남
☐ 전북
☐ 전남

- ☐ 강원
☐ 제주

4. 선생님께서 근무하시는 병원에서 하루 동안 방사선 치료를 받는 환자 수는 평균 몇 명입니까?

- ☐ 50명 이하
☐ 50 ~ 100명
☐ 100명 ~ 150명
☐ 150명 ~ 200명
☐ 200명 이상

5. 선생님께서 근무하시는 병원에서 방사선치료를 시행 받는 환자 중 증상완화 목적 방사선치료 비율은 평균 몇 % 정도입니까?

- ☐ 25 % 이하
☐ 25 % ~ 50 %
☐ 50 % ~ 75 %
☐ 75 % ~ 100 %

6. 선생님께서 치료하시는 환자 중 증상완화 목적 방사선치료를 받는 환자의 비율은 평균 몇 % 정도입니까?

- ☐ 25 % 이하
☐ 25 % ~ 50 %
☐ 50 % ~ 75 %
☐ 75 % ~ 100 %

7. 선생님께서 근무하시는 병원에서는 증상완화 목적 방사선치료 의뢰 시점에서 치료시작까지 대략 어느 정도의 시간이 소요됩니까?

- ☐ 당일치료 가능
☐ 2일
☐ 3일
☐ 4일 이상

- 설문에 응답해주셔서 감사드립니다-

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

부 록 7 후향적 조사 Protocol

한국보건 의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

후향적 단면 조사 다기관 공동연구

예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자들의 뼈 전이에 대한
증상 완화 목적 방사선치료의 진료 관행에 관한 후향적 단면 조사 연구

연구 책임자:	안용찬	성균관의대 삼성서울병원 방사선종양학과 135-710 서울시 강남구 일원동 50 TEL: 02-3410-2602 FAX: 02-3410-2619 E-mail: ahnyc@skku.edu
공동 연구자:	금웅섭 김학재 박희철 윤상민	연세의료원 서울대병원 삼성서울병원 서울아산병원

개시일 2009-09-XX

수정일 2009-XX-XX

이 연구계획서는 한국보건 의료연구원의 암 환자 증상 완화 목적 방사선치료의 현황 조사 및 적정 이용률 제고를 위한 연구비를 지원받아 개발되었습니다. 본 연구에 참여하기 위해서는 반드시 각 기관의 IRB의 승인을 획득하여야 합니다.

한국보건의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

연구자 서명 (Signature)

예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자들의 뼈 전이에 대한
증상 완화 목적 방사선치료의 진료 관행에 관한 후향적 단면 조사 연구

책임 연구자: 안용찬, 삼성서울병원

공동 연구자: 금웅섭, 연세의료원

김학재, 서울대병원

박희철, 삼성서울병원

윤상민, 서울아산병원

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

한국보건 의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

목 차

연구계획서

서론
연구 목적
환자 선택
평가
통계학적 고찰
자료 수집 및 관리
참고문헌

증례기록서

부록

부록 1. ECOG performance score
부록 2. Numeric Rating Scale (NRS)
부록 3. World Health Organization (WHO) Analgesic Ladder

1. 서론

뼈 전이는 암성 통증의 중요한 원인 중 하나이고 이 통증은 방사선치료에 의해 효과적으로 완화되는데, 약 50-80% 환자에서 치료 후 통증이 완화되고 그 중 20-50%의 환자에서는 통증이 완전히 소실된다고 알려져 있다 (1-5). 통증 완화를 위한 고식적 방사선치료방법으로 일회조사에서부터 약 2주간의 분할 조사법까지 다양한 조사선량과 치료기간이 적용되어 왔다. 일회조사는 치료가 단기간에 끝나므로 환자의 편의성 및 경제적 측면에서 유리한 점이 있고 (5, 6) 다분할 조사방법은 조사선량을 증가시켜 치료 반응의 향상 및 이에 따른 재발통의 감소를 기대할 수 있다는 점에서 그 장점을 들 수 있다. 따라서 치료기간 및 조사선량에 따라 통증 완화에 차이가 있는지에 대한 연구를 통하여 적절한 방사선치료 방법을 계획하는 것이 과거부터 중요한 연구 관심사였다.

1986년에 Price 등이 첫 번째 무작위 배정 임상 연구를 통해 일회조사와 2주간의 분할 조사법의 치료성적을 보고한 이후 (7), 최근까지 많은 연구자들이 뼈 전이에 대한 방사선치료 시 분할 조사법에 대한 무작위 배정 임상 연구를 시행하여 그 결과를 보고하였다 (8-22). 비록 대상 환자 및 연구 방법의 차이점이 있었지만, 대부분의 연구 결과에서 일회조사법이 통증 완화 반응률에 있어서 분할 조사법에 비해 큰 차이가 없음을 보고하였고, 재 치료 가능성에 대해서는 일회 조사법 후 그 빈도가 증가됨을 보고하여 일회조사법이 뼈 전이에 적절한 치료 방법임을 제시하였다(23). 또한 기존 무작위 비교 연구 결과들을 바탕으로 한 체계적인 고찰 및 메타분석도 시행되었는데 이 결과도, 일부 서로 상반된 결과가 도출되기도 했지만, 뼈 전이에 의한 통증 경감을 위한 목적으로 일회조사 방법의 방사선치료를 권고하고 있는 실정이다. 이는 통증 경감이라는 일차적 목적 이외에도 환자의 편의와 비용 효과 측면의 경제성도 고려한 것이라 할 수 있다 (2, 4, 5, 24). 하지만, 원발 병소 및 조직형이 다양하고 말기 암 환자에 뼈 전이가 주로 발생하므로 충분한 추적 관찰이 어렵다는 점만 아니라, 통증 완화 기간에 대한 관찰 결과가 미미한 점 등으로 여러 무작위 배정 연구의 결론을 신뢰하기 어렵다는 주장도 있어서 여전히 결과 해석에 대한 논란의 여지가 많은 점도 사실이다.

최근에 유럽, 캐나다, 미국 등의 유관학회의 주관으로 뼈 전이의 증상 완화 목적의 방사선치료 현황에 대한 설문조사 연구가 이루어졌고 최근 메타분석 결과 등의 영향으로 일회조사 방법이 늘어나고 있는 현상을 보여주었다. 하지만 여전히 캐나다와 호주의 경우에도 5회에 걸쳐 20 Gy를 조사하는 방법이, 미국의 경우에는 10회에 걸쳐 30 Gy를 조사하는 방법이 가장 흔히 이용되고 있음을 알 수 있었다(25-27). 따라서, 객관적 근거로 나타나 있는 일회조사 요법이 실제 진료에 적용되기에는 아직도 여러 가지의 현실적인 문제들로 인해 장벽이 있음을 시사하고 있다.

아직 국내에서는 뼈 전이 환자에서 표준적인 방사선치료 방법에 대한 체계적인 연구가 없는 실정이지만 국내 방사선종양학 전문의들은 미국식의 진료 관행으로 수련을 받았으며

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

한국보건의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

보험 급여가 치료 횟수에 따라 결정되므로, 일회조사가 권장될 수 있는 기대 여명이 수 개월 이내로 짧은 환자들에 대한 증상 완화 목적의 방사선치료 시에도 분할치료를 선호하고 있는 것으로 생각된다. 물론, 임상적으로 장기 생존이 기대되고 극한성 전이 병변인 경우에는 오히려 적극적인 분할치료 또는 고선량을 뼈 전이 부위에 조사하는 정위적 방사선수술법도 고려되고 있다. 그러나 기대 여명이 짧은 것으로 예상되는 환자들에게는 치료 효과의 적정성, 치료에 대한 접근 편의성, 소요되는 비용 및 의료 자원 등을 충분히 고려하여 최적의 분할치료 방법에 대한 권고안이 마련될 필요가 있을 것으로 보인다.

따라서, 본 연구에서는 국내 실정에서 기대 여명이 수 개월로 짧은 환자들에 대한 증상 완화 목적 방사선치료의 권고안 마련과, 진료 관행 사이의 격차를 극복하고 변화를 유도하기 위한 한 방법으로 국내 진료 관행에 관한 후향적 단면 조사 연구를 시행하여 그 결과를 알아보고자 한다.

2. 연구 목적

2.1. 일차 목적

기대 여명이 수 개월 이내로 짧은 것으로 예상되는 뼈 전이 환자들의 증상 완화 목적 방사선치료의 조사 방법에 대한 국내 진료 관행을 알아보고자 한다.

2.2. 이차 목적

일회 조사 및 분할 조사법의 치료 결과를 비교한다.

2.2.1. 방사선치료 반응을 평가 비교한다.

2.2.2. 치료 실패 및 치료 반응 기간을 평가 비교한다.

2.2.3. 치료 실패 후 방사선 재치료 여부를 평가 비교하고 재치료를 대한 반응을 평가한다.

2.2.4. 전체 생존율(Overall survival)을 평가 비교하고 기대 여명에 따른 치료법의 선택이 이루어지는지 분석한다.

3. 환자 선택

3.1. 대상 환자군

5/18

2009-11-28

증상 완화 목적으로 방사선치료를 받은 뼈 전이 환자를 대상으로 참여 연구원들의 소속 기관인 삼성서울병원, 서울대학교병원, 서울아산병원, 연세의료원의 환자 별 의무기록을 후향적으로 분석하여 아래 환자 선정기준에 맞는 환자를 연구 대상으로 한다. 각 조사 기관별 조사 대상 기간은 2008.1.1부터 2008.12.31까지 동일하게 선정한다.

3.2. 환자 선정기준 및 제외기준

3.2.1. 선정기준: 다음의 모든 기준에 적합한 경우에 이 후향적 단면 연구에 포함될 수 있다.

3.2.1.1. 전신수행도(Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score)가 2 이상

3.2.1.2. 원발암이 폐암으로 진단된 환자

3.2.1.3. 원발 병소는 관해되지 않은 상태로 남아있는 환자

3.2.1.4. 뼈 전이가 2개 병소 이상의 다발성인 환자

3.2.1.5. 방사선치료가 증상이 있는 뼈 전이 부위에 적용된 환자

3.2.2. 제외기준: 다음 중 어느 하나라도 해당되면 이 단면 연구에서 제외된다.

3.2.2.1. 폐암 이외의 다른 고형암으로 진단되었거나 치료를 받고 있는 환자

3.2.2.2. 뼈 전이에 대해 동시 항암화학요법이 시행된 환자

4. 평가

4.1. 방사선치료 평가 항목

4.1.1. 방사선치료 시작일과 종료일을 평가한다.

4.1.2. 방사선치료 중 치료가 지연되었는지 여부 및 예정된 치료를 수행하였는지에 대한 여부를 평가한다.

4.1.3. 일일 조사선량 및 총 방사선 조사선량을 기록한다.

4.1.4. 치료 실패 후 재치료를 한 경우에도 동일한 항목으로 평가한다.

4.2. 치료 반응의 정의 및 평가

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

한국보건 의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

4.2.1. 치료 반응은 의무기록을 통해 평가한다. 진통제 증량 없이 초기 통증 척도에서 최소 2점의 통증 척도의 감소, 또는 통증의 증가 없이 진통제의 사용 단계가 감소된 것을 치료 반응으로 정의하고, 통증이 완전히 소실된 경우를 완전 반응으로 정의한다.

4.2.2. 추적 기간 중 가장 나쁜 통증 척도가 치료 반응 및 치료 실패를 정의하는 기준이 된다.

4.2.3. 치료 실패는 다음과 같은 경우로 정의한다.

4.2.3.1. 추적 관찰 중 통증의 척도가 악화된 경우

4.2.3.2. 진통제의 요구량 및 단계가 증가된 경우

4.2.3.3. 방사선치료 부위에서 병적 골절이 발생한 경우

4.2.3.4. 재치료가 필요한 경우

5. 통계학적 고찰

5.1. Endpoint 정의

5.1.1. 치료반응률(response rate): 진통제 증량 없이 초기 통증 척도에서 최소 2점의 통증 척도의 감소, 또는 통증의 증가 없이 진통제의 사용 단계가 감소된 비율

5.1.2. 치료실패율(progression rate): 추적관찰 중 통증의 척도 악화, 진통제 요구량 및 단계의 증가, 병적 골절의 발생, 및 재치료가 필요한 비율

5.1.3. 치료반응기간(progression free interval): 방사선치료 개시일로부터 치료실패가 진단된 시점까지의 기간

5.1.4. 생존율(overall survival): 방사선치료 개시일로부터 사망일 또는 최종 관찰일까지의 기간

6. 자료 수집 및 관리

6.1. DATA 수집 및 관리

6.1.1. 의무기록은 각 병원의 연구 담당자 및 자료를 관리하는 연구간호사가 검토하여 증례기록서를 작성한다. 작성된 증례기록서를 출력하여 10년간 보관한다.

6.1.2. 연구에 포함된 data 점검을 위해 연구간호사, 연구담당자가 참여하는 회의를 필요

한국보건 의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

시 개최하고 결과를 각 연구 기관에 feedback한다.

8/18

2009-11-28

13. 참고문헌

1. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:217-221.
2. Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436.
3. Maher EJ. The use of palliative radiotherapy in the management of breast cancer. *Eur J Cancer* 1992;28:706-710.
4. Sze WM, Shelley MD, Held I, et al. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy--a systematic review of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:345-352.
5. Wu JS, Wong R, Johnston M, et al. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:594-605.
6. Booth M, Summers J, Williams MV. Audit reduces the reluctance to use single fractions for painful bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993;5:15-18.
7. Price P, Hoskin PJ, Easton D, et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. *Radiother Oncol* 1986;6:247-255.
8. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. Bone Pain Trial Working Party. *Radiother Oncol* 1999;52:111-121.
9. Blitzer PH. Reanalysis of the RTOG study of the palliation of symptomatic osseous metastasis. *Cancer* 1985;55:1468-1472.
10. Cole DJ. A randomized trial of a single treatment versus conventional fractionation in the palliative radiotherapy of painful bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1:59-62.
11. Gaze MN, Kelly CG, Kerr GR, et al. Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997;45:109-116.
12. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
13. Hoskin PJ, Price P, Easton D, et al. A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992;23:74-78.
14. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. A randomized trial of three single-dose

- radiation therapy regimens in the treatment of metastatic bone pain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:161-167.
15. Kaasa S, Brenne E, Lund JA, *et al.* Prospective randomised multicenter trial on single fraction radiotherapy (8 Gy x 1) versus multiple fractions (3 Gy x 10) in the treatment of painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2006;79:278-284.
 16. Konski A, Desilvio M, Hartsell W, *et al.* Continuing evidence for poorer treatment outcomes for single male patients: retreatment data from RTOG 97-14. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:229-233.
 17. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E, *et al.* Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998;47:233-240.
 18. Niewald M, Tkocz HJ, Abel U, *et al.* Rapid course radiation therapy vs. more standard treatment: a randomized trial for bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:1085-1089.
 19. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, *et al.* Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol* 2005;75:54-63.
 20. Steenland E, Leer JW, van Houwelingen H, *et al.* The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999;52:101-109.
 21. Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:893-899.
 22. van der Linden YM, Lok JJ, Steenland E, *et al.* Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:528-537.
 23. Hoskin PJ, Yarnold JR, Roos DR, *et al.* Radiotherapy for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001;13:88-90.
 24. Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT, *et al.* Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:1-18.
 25. Fairchild A, Barnes E, Ghosh S, *et al.* International Patterns of Practice in Palliative Radiotherapy for Painful Bone Metastases: Evidence-Based Practice? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009.
 26. Bradley NM, Husted J, Sey MS, *et al.* Did the pattern of practice in the prescription of palliative radiotherapy for the treatment of uncomplicated bone metastases change

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

한국보건 의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

- between 1999 and 2005 at the rapid response radiotherapy program? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:327-336.
27. Bradley NM, Husted J, Sey MS, *et al.* Review of patterns of practice and patients' preferences in the treatment of bone metastases with palliative radiotherapy. *Support Care Cancer* 2007;15:373-385.

증례 기록서

CASE REPORT FORM

예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자들의 뼈 전이에 대한
증상 완화 목적 방사선치료의 진료 관행에 관한 후향적 단면 조사 연구

다기관 후향적 단면 조사 연구

병원명	
임상시험 담당자	
해당병원 차트번호	
case number	NA-02-□□□□
환자 initial	□.□.□.

※ 증례 기록서 기입 시 유의사항

1. 모든 기재사항은 정확하고 알아볼 수 있도록 기재해 주십시오.
2. 문항을 모두 채워주십시오.
3. 만약 적절하지 않은 경우 기타 란에 기재하시고 기술하십시오.
4. 기타 comment를 작성하는 경우, 잘 알려진 의학용어를 사용하십시오.

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

한국보건의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

환자 적격성 검증표

Case No. NA-02-□□□□	Case Initial □□□		
선정기준		예	아니오
전신수행도는 ECOG 기준 2도 이상인가?	☐	stop	
원발 암이 폐암으로 진단되었는가?	☐	stop	
원발 병소는 관해되지 않은 상태로 남아있는가?	☐	stop	
뼈 전이가 2개 병소 이상의 다발성으로 확인되었는가?	☐	stop	
방사선치료는 증상이 있는 부위에 적용되었는가?	☐	stop	
제외기준		예	아니오
폐암 이외의 다른 고형암으로 진단되었거나 치료를 받고 있는가?	stop		☐
동시 항암 화학 요법이 병행되었는가?	stop		☐
환자 등록 시 질문		예	아니오
위의 환자 적격성 검증표를 완성하였나?	☐	stop	
환자가 본 연구에 적합한가?	☐	stop	
시험자 등록일	2009 년 ____ 월 ____ 일		
기록자 서명			
	기록자 _____	서명일	2009 년 ____ 월 ____ 일

19/18

2009-11-28

증례 기록지

Case No. NA-2-□□□□		Case Initial □□□.
환자 기본 정보		
성 별	☐ 남 ☐ 여	연 령 : _____
진단일		
원발 병소	20__년__월__일	
비 전이 병소	20__년__월__일	
전신수행도		
ECOG	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	
방사선치료 전 상태		
원발 병소	☐ 국소 제어 됨 ☐ 국소 제어 되지 않음	
비 전이	☐ 단일 전이 병소 ☐ 다발성 전이 병소	
비 이외의 전이 병소	☐ 없음 ☐ 있음	
치료 부위	☐ 척추 ☐ 골반 ☐ 사지 ☐ 갈비뼈 ☐ 그 외	
최초 통증 정도 (0 ~ 10 척도)	_____	
진통제 복용 여부	☐ 복용하지 않음 ☐ 복용함	
진통제의 단계 (WHO 사다리 척도)	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
방사선치료		
치료 시작일	20__년__월__일	
치료 종료일	20__년__월__일	
치료 지연 여부	☐ 지연되지 않음 ☐ 지연됨	
예정된 치료 종료 여부	☐ 예정대로 종료 ☐ 예정대로 종료하지 못함	
분할조사선량	_____ 그레이 (Gray)	
분할 수	_____ 회	
총 방사선 조사선량	_____ 그레이 (Gray)	
방사선치료 반응 (1 ~ 3 개월)		
치료반응 여부	☐ 없음 ☐ 있음 ☐ 모름	
잔여 통증 정도 (0 ~ 10 척도)	_____	
진통제 복용 여부	☐ 복용하지 않음 ☐ 복용함	
진통제의 단계 (WHO 사다리 척도)	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4	
추적 관찰 (I)		
치료 실패 여부	☐ 없음 ☐ 있음 ☐ 모름	
최종 추적일	20__년__월__일	
치료 실패일	20__년__월__일	
치료 반응 기간	_____년 _____개월	

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

한국보건 의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

치료 실패 양상 (치료 실패한 경우)	☐ 통증 척도 악화 ☐ 진통제 요구량 및 단계 증가 ☐ 병적 골절 발생 ☐ 재치료
방사선 재치료	
치료 시작일	20__년 __월 __일
치료 종료일	20__년 __월 __일
치료 지연 여부	☐ 지연되지 않음 ☐ 지연됨
예정된 치료 종료 여부	☐ 예정대로 종료 ☐ 예정대로 종료하지 못함
분할조사선량	_____ 그레이 (Gray)
분할 수	_____ 회
총 방사선조사선량	_____ 그레이 (Gray)
방사선 재치료 반응 (1 ~ 3 개월)	
치료반응 여부	☐ 없음 ☐ 있음 ☐ 모름
잔여 통증 정도 (0 ~ 10 척도)	_____
진통제 복용 여부	☐ 복용하지 않음 ☐ 복용함
진통제의 단계 (WHO 사다리 척도)	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
추적 관찰 (II)	
최종 추적일	20__년 __월 __일
생존 여부	☐ 생존 ☐ 사망
생존 기간 (최초 진단부터)	_____ 년 _____ 개월
생존 기간 (폐 전이 진단부터)	_____ 년 _____ 개월
생존 기간 (치료 시작부터)	_____ 년 _____ 개월
기록자 서명	
기록자 _____ 서명일 2009년 __월 __일	

부록 I

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status scale

Grade	Descriptions
0	Normal activity, Full active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Symptomatic, but ambulatory. Restricted in physically strenuous activity, but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature (e.g., light housework, office work)
2	In bed <50% of the time. Ambulatory and capable of all self-care, but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	In bed >50% of the time. Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	100% bedridden. Completely disabled. Cannot carry on any self-care. Totally confined to bed or chair.
5	Dead

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

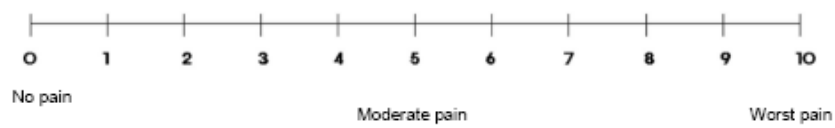
한국보건의료연구원/증상 완화 목적 방사선치료 후향적 연구

NA09-002 version 1.0

부록 II

Numeric Rating Scale (NRS)

Numerical scales (NRS) ask the patient to pick a number from 0 to 10 which represents their pain if 0 is no pain and 10 is the worst that the pain can be.



부록 III

World Health Organization (WHO) Analgesic Ladder

Step 1: mild to moderate cancer pain

- treated with a nonopioid analgesic +/- an adjuvant drug
(depending on the specific pain pathophysiology)

Step 2: moderate pain that failed after a trial of a nonopioid analgesic

- candidates for a combination of a nonopioid and an opioid (such as codeine, oxycodone, propoxyphene, buprenorphine, or tramadol)
- dependent on the pain pathophysiology, adjuvant drugs should be used as well

Step 3: severe pain that failed after a trial of drugs on the 2nd step of the analgesic ladder

- nonopioids are often used in combination to spare the opioid effect
- dependent on the pain pathophysiology, adjuvant drugs should be used as well



부 록 8 토론회 녹취록 요약

박희철 : 본 연구에서는 한국적 실정에서의 적절한 치료 방침에 대한 합리적 Consensus를 도출할 것이 요구된다는 많은 토론이 연구자간에서 이루어졌습니다. 그래서 본 토론회를 통해서 여러 다방면 진료 상황에서의 현실을 들어보고 이번 연구의 일부 예비 결과를 공유하며 토론할 수 있는 좋은 기회가 됐으면 합니다.

안용찬 : 지금까지 박희철 교수가 뼈전이 환자에 있어서 증상 완화를 위한 방사선치료를 대해서 간략하게 리뷰해주신 내용에 대해서 패널 선생님들이 각자 생각하시던 내용이나 각자 진료 현장에서 어떻게 하시는지에 대해 말씀해 주시면 좋겠습니다.

손주혁 : 저희 병원 유방암 클리닉에서 토론이 됐던 것으로 기억합니다. 이러한 연구가 사회적 의료비용을 줄이면서 환자에게 동일한 이득을 줄 수 있다는 측면에서 서유럽에서 많이 진행되는 연구라고 생각합니다. 당시 저희 각 분야의 선생님들도 이런 연구가 우리나라에서도 필요하고 또한 이러한 연구를 통해서 환자들에 대해 가이드라인을 제시할 필요가 있다는 결론이었습니다. 제 의견도 그러한 결론과 크게 다르지 않습니다.

안용찬 : 실제 진료현장에서 환자들 뼈전이가 되면 방사선치료를 몇 번 하는지 알고 계신가요?

손주혁 : bone metastasis이면 일반적으로 한 2주 정도 하는 것으로 알고 있습니다.

한지연 : 저는 폐암만 보는데 주로 2주하는 것으로 알고 있으며 간혹 15회까지도 들어가는 경우가 있는 것 같습니다. 실은 단일요법은 거의 bone meta에 있어서 본 적이 없습니다.

류백렬 : 제가 보는 환자들은 보통 2주(10번) 하는 환자들 있으며 간혹 3번 정도하는 환자들도 있었는데, 이 환자들 아마 단일조사 방법이었던 것 같습니다.

김우철 : 저도 개인적으로는 10 fraction을 많이 씁니다. multiple bone meta 환자가 의뢰돼서 오면 2주 fraction을 주로 줍니다. 짧게 하는 경우는 환자가 거동이 어렵고, 한 달도 못 사실 것 같고, pain이 심하다면 500 cGy 씩 3-4회 주는 경우가 있지만 대부분 여명이 3개월 이상 넘어간다면 10번입니다. 여명이 3개월 이하인 사람은 아예 방사선치료 하려 의뢰되어 오지 않는 경우가 많습니다.

그리고 방사선치료를 10번 이상 하는 경우는 pain만 control하기 위한 경우보다는 vertebral body 근처에 mass를 형성한 경우에 tumor를 같이 control하기 위해서 보다 많은 양의 방사선을 주는 경우입니다. 또한 앞서 언급하신 방사선치료를 30 Gy를 주는 경우와 8 Gy를 한 번 주는 경우는 방사선의 생물학적 효과 면에서는 차이가 많습니다. 이렇게 생물학적 효과의 차이가 많음에도 불구하고 pain의 control에는 같은 효과를 내는 것은 종양에 대한 효과인지 정상조직에서 통증을 느끼는 것을 차단하는 것인지는 아직 잘 밝혀져 있지는 않습니다.

김도연 : 저도 single fraction에 대해서 저희 병원 방사선종양학과 선생님께 여쭙보니 한 번도 single fraction을 해 본 적은 없다고 하십니다. 그리고 또 궁금한 것은 서구나 미국, 이 나라별로 단일조사와 분할조사에 대한 논의가 있다고 하셨는데 혹시 논문상에서 이런 지역별 차이 말고 예후를 따져서 단일조사와 분할조사를 비교한 논문은 없습니까?

안용찬 : 한 가지 factor만 가지고 연구가 잘된 것은 없습니다. multi factor가 다 있는 연구들입니다.

안성자 : 저는 먼저 과거의 bone meta와 현재의 bone meta는 굉장히 heterogeneous하다고 생각합니다. 과거에는 환자가 아프면 evaluation을 하고 terminal이라고 판단하지만 현재는 PET-CT 등의 등장으로 증상이 없는 asymptomatic bone meta, solitary도 많이 발견되고 있기 때문에 bone meta 자체에 대한 예후가 terminal이다 라고 보는 개념은 적절치 않다고 봅니다. 그래서 이에 따른 방사선치료 방법도 굉장히 여러 가지 방향으로 대처를 해야 한다고 생각합니다. 오늘 저희가 논의하는 부분은 순수한 palliative, 즉 여명이 얼마 남지 않은 환자에서 어떻게 할 건가에 대해 consensus를 모아가야 될 것 같습니다.

제가 radiation을 어떻게 할지는 첫째 primary tumor에 따라 survival이 차이가 많기 때문에 primary tumor에 따라 방사선치료 방법이 결정이 됩니다. 저희가 방사선치료를 하면서 가장 두려운 부분은 late effect입니다. 처음에 나타나는 acute symptom보다는 방사선한 이후 과연 환자가 나중에 반응을 보이는 late effect 중에는 severe한 fibrosis 혹은 necrosis도 발생하기도 합니다. radiation한 이후의 late effect는 보통 6개월 이후에 지나서 나타난다고 봅니다. 그래서 survival이 길지 않은 환자는 late effect를 경험할 확률이 낮지만 실제로 6개월 이상 환자가 생존하면 물론 8 Gy 1번이 굉장히 편하고 의료비 절감 면에서 좋지만 large fraction 한 번으로 끝내고 나서 환자가 long-term survival 할 경우에 방사선으로 인해서 late effect를 보일지에 대한 확실한 data가 필요합니다. 그래서 저는 환자가 왔을 때 primary tumor가 어떤가를 보고 그 다음으로 performance을 중요하게 봅니다. 그래서 performance가 정말 좋지 않은 환자는 survival이 길지 않을 것으로 보고 그런 환자에서는 single fraction도 큰 문제가 없는 치료법이라고 생각합니다.

안용찬 : 종양내과 선생님들, 진짜 terminal 환자이면 어떻게 하십니까? 방사선치료 의뢰를 하십니까?

한지연 : 적어도 기대여명이 3개월 이상 되어야 환자가 방사선치료를 받고 symptom이 relief 되는 것을 느낄 시간이 있습니다. 그런데 1개월 이내에 곧 impending하게 death될 확률이 높은 환자들은 방사선치료 하는 중에도 돌아가실 수 있고, 방사선치료를 하고 나서도 효과를 못 보고 돌아가실 수 있어서 현실적으로 그런 경우에는 refer를 거의 잘 하지 않는 것 같습니다.

류백렬 : 지금 주제가 되는 게 localized bone meta가 된 환자 분인데 oncology에서 RT로 refer하는 경우는 localized tissue에 대해 RT가 pain control에 effect가 있을 것으로 보는 환자들입니다. 하지만 앞서 말씀하신 terminal환자들은 localized pain만 호소하는 경우는 별로 없습니다. generalized pain이 있고 어디에 RT를 해야 될지, 또 일부의 경우 통증의 원인을 모르는 경우가 있기 때문에 localized RT를 의뢰하게 되는 경우는 terminal 환자 중에서 극히 일부에 해당 될 것으로 생각합니다.

지금 terminal 환자들이 항암치료를 하는 것은 환자의 survival gain을 얻기 위한 것인데 항암치료에서 refractory하게 되면 survival gain보다는 quality of life에 중점을 두게 되며 그 중에 가장 중요한 것은 pain control입니다. 그래서 보여주신 단일조사법의 장점 중에 적정 치료비용 및 의료자원 투입 기대이라는 기대효과가 더 중요하게 언급되어야 할 것으로 봅니다. 저희들은 RT를 의뢰할 때 단일조사든 분할조사든 효과가 좋은 것을 선호하게 됩니다. 그런데 단일조사의 경우 재치료가 높지만 비슷한 치료비용이 소요되거나 적게 들면서 pain control이 확실하게 되는 방법이 좋은 방법이 아닐까 합니다.

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

안용찬 : 방사선종양학과는 입원 병실 운영하질 않으니 performance 안 좋은 환자들은 혈액종양내과로 입원을 해야 환자가 편안하게 치료를 받을 수 있습니다.

김학재 : 입원 문제가 아마 이 연구를 진행하는 데 있어서 굉장히 critical하지 않았나하는 생각입니다. single fraction을 많이 하면 환자들이 입·퇴원하는데 좀 더 편할 것이고 그것이 물론 그 전제는 두 방법 간의 효과가 차이가 없고 환자한테 어떤 불편을 주지 않는다는 원칙이 있어야 된다는 것일 것입니다. 그래서 각 병원마다 상황이 다르지만 오늘 혈액종양내과 선생님들께 그런 현실적인 문제들을 앞으로 어떻게 해결해나가야 할지에 대한 말씀을 듣고 싶습니다.

손주혁 : 저희 병원의 경우 최근 입원 병실이 늘어나 입원이 잘 되는 편입니다. 그래서 기본적으로 radiotherapy를 할 때 pain이 굉장히 심하면 painkiller를 주면서 RT를 일단 시작을 하고 다른 병원으로 의뢰하는 경우가 많습니다.

그런데 앞서 논의된 내용에 대해 추가로 말씀드리고 싶은 내용은 terminal이라고 하는 그 기간에 대해 생각을 해 볼 필요가 있을 것 같습니다. 기대 여명이 한 달이면 unpredictable한 경우가 많습니다. 한 달이라고 생각했는데 갑자기 환자가 안 좋아지는 경우도 있고 그래서 기대 여명이 한 달인 환자들을 terminal로 간주하고 이런 치료를 application 하는 것은 무리가 있을 것 같습니다.

안용찬 : 아주 나쁜 경우에 있어서 가장 focus를 두어야 할 것은 환자의 wellbeing이라고 생각합니다. 결국 환자 개별 상황, 각 병원의 상황에 맞도록 적절하게 individualize해야 되는 것으로 정리가 되어야 하지 않을까 합니다. 그렇다면 한국적인 현실에서 결국 두 방법 중 어느 것이 적절한지를 판단하기 위해서 phase three trial 연구가 필요할 것으로 봅니다. 그런데 현실적인 제약들이 있으니 의사 결정에 도움을 줄 수 있는 다른 방법론은 어떤 것이 있을까요?

류백렬 : 물론 meta analysis를 하는 방법도 있겠지만 기존 RCT들은 sample size도 적고, 아마 sub로 bone meta가 되어 있지만 위치도 전부 다르고, origin한 malignancy도 다 다를 것이고, chemo sensitivity 내지 radio sensitivity, 또 pain killer를 얼마나 썼는지 등이 모두 confounding factor가 됩니다. 아마 prospective study도 설계하기가 굉장히 어렵다고 보며 retrospectively meta analysis도 객관적인 결론을 내기는 힘들 것으로 봅니다.

김우철 : 맞습니다. 저도 특별히 좋은 방법이 별로 없을 것으로 생각합니다.

김도연 : 저희 병원도 palliation 목적으로 RT를 원하시는 분들은 저희 과로 입원을 하십니다. RT만 하고 order가 routine medication으로 입원 기간 2주, 3주되면 병원 보험 심사과에서 보험 삭감을 우려합니다. 그런데 이 환자는 거주지가 멀어 퇴원을 하기 어려우니 그런 환자 분한테 있어서 single fraction이 effect도 동일하고, wellbeing측면에서도 분할조사와 동등하다는 evidence만 있으면 그런 환자들한테는 단일조사가 정말 적절할 것 같습니다.

안용찬 : 결국 여기 계신 선생님들도 다 시스템 측면에서 일종의 장벽을 경험하고 있는 것으로 볼 수 있습니다. 병원마다 입원 상황이 다르고, 보험 삭감을 우려해야 하는 상황이기도 합니다. 그래서 저희들이 이러한 진료 관행과 evidence하고의 gap을 확인하고자 크게 체계적 문헌고찰, questionnaire study, 후향적 분석을 시행하였습니다. 그러한 연구결과들을 지금부터 보고를 드리겠습니다.

김학재 : 체계적 문헌고찰 내용 발표

류백렬 : 박희철 선생님도 얘기하셨지만 single로 했을 때 효과가 같다면 치료 부위에 대한 부작용이 적은 게 더 좋은 방법인 것으로 봅니다.

안용찬 : 부작용에 대해서 자세하게 보고하고 있는 논문이 많지는 않습니다. 체계적 문헌고찰을 통하여 조사한 결과 차이가 없는 것으로 보고하고 있었습니다.

한지연 : 1980년대에서부터 여러 연구가 있었었는데도 불구하고 evidence하고 관행 사이에 여전히 gap을 보이고 있는 major issue는 무엇입니까?

허대석 : 제가 내과에서 볼 때는 첫 진단 받으면서 bone meta가 있었는지, 여러 치료를 하다가 한참 경과한 후에 event가 생겨서 palliation을 해야 경우가 있습니다. 그런데 그 두 군은 상당히 다를 것 같은데 그 부분을 구분해서 분석한 자료가 있었습니까?

김학재 : 제가 알기로는 없습니다.

김우철 : palliative radiation therapy를 할 때도 solitary보다는 multiple meta가 많습니다. multiple이면 어떤 경우에는 저희가 치료의 길이가 20센티미터 이상 되는 long field를 치료하기도 하는데 그런 volume과의 관계에 대해서 언급이 되지 않았는데 어떻게 되어 있습니까? volume이 커지면 8 Gy 1 fraction 한다는 것은 굉장히 부담스러운 일입니다.

김학재 : 네, 이런 randomized clinical trial들이 이질성, 다양성 이런 것들 때문에 논란이 될 수밖에 없는 결과들을 제시하고 있습니다. 그런데 그런 specific한 것에 대해 따로 이렇게 subgroup 분석을 한 연구는 없었습니다.

손주혁 : meta-analysis를 하는 이유가 여러 가지가 있습니다. 예컨대 large scale의 RCT들이 conflict가 있다든지, 혹은 study 자체가 well control된 study가 많지 않고 sample size가 많지 않을 때 statistical power가 낮을 수 있기 때문에 시행할 수 있습니다. 지금 16개의 논문을 선택을 하셨는데 sample size가 큰 연구들도 있습니다. 그러면 이러한 RCT들 사이에 반대되는 결과를 보이는 결과가 있어서 meta-analysis를 진행하신건지요? meta-analysis를 계속 반복해도 결과에 차이가 없을 것 같은데 왜 또 반복적으로 시행했는지 궁금합니다.

김학재 : 2007년도 이후에 나온 논문들을 survey하는 것이 하나의 목적이었습니다. 그리고 자체 질 평가를 시행하는 게 굉장히 또 중요한 요소였습니다. 그래서 말씀드렸듯이 한 7편 이상은 1++ 이상의 질 평가를 받았고, 그 문헌에 대해서 하위그룹 분석을 시행한 측면에서 의미를 둘 수 있겠습니다.

안용찬 : 처음에 meta-analysis를 시작하기 전에 문헌 리뷰를 저희 연구진이 다 했습니다. 그런데 초기에 나온 것들은 방사선량을 많이 주는 것이 좋다는 결과가 나왔고, 후기에 나온 것들은 fraction scheme에 따라서 별 차이가 없다고 나왔습니다. 그래서 randomized clinical trial들과 meta-analysis 3개를 비교했을 때 1:2, 2:1 상반되는 결과들을 주장했습니다. 그래서 지적하신 대로 2개 정도밖에 추가된 게 없어 결과가 크게 달라지지 않을 것이라는 의문을 안 가진 건 아니지만 지금 기존의 evidence 중에서 우리가 의사 결정을 할 때 참고할 수 있는 자료는 이 방법밖에 없다고 판단했었습니다.

금웅섭 : 설문조사 결과 발표

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

손주혁 : 두 번째에 대한 질문은 아닙니다만 제가 meta-analysis에서 질문한 것에 대해 추가 질문입니다. conflict가 있어서 meta-analysis가 진행됐다는 것은 맞지 않는 것 같습니다. Trend는 옛날에 시행했던 논문들은 multiple fractionation이 선호되고, 2000년대 이후에 시행한 연구들은 차이가 없다는 결과를 보이지만 메타분석에 포함된 논문을 하나씩 확인하면 각 trial별로 지금 hazard Ratio가 1.0을 다 포함하고 있습니다. 그래서 제 생각은 RCT들의 결과와 meta-analysis의 결과가 단일조사와 분할조사간의 효과 차이가 없다고 하니 single fraction을 multiple fractions에 대한 alternative로 받아들이고 not inferior하더라고 받아들여야 되지 않나합니다.

안용찬 : 그렇게도 말을 할 수가 있습니다. 네. 맞습니다.

정원규 : 저 같은 경우는 fellow 때 8 Gy 1 Fraction을 많은 환자는 아니지만 몇 명의 환자들에 대해서 해 봤습니다. 그런데 아산병원은 주로 Fellow 선생님이 palliative 치료를 담당을 하고 있기 때문에 개인적으로는 처음 시도를 해볼 당시 상당한 저항감과 부담감이 있었습니다. 특히 저희 과에는 입원 환자가 없어 환자의 Follow-up에 대한 limitation때문에 상당히 두려운 마음으로 시작했습니다. 치료를 한 후 환자들의 complication을 걱정했습니다만 생각보다는 환자들이 다 잘 견디셨습니다.

그래서 제 개인적으로는 이런 모임 자체가 현재의 trend를 변화시키면 좋겠다는 그런 의미의 모임으로 생각합니다. 저는 fraction number를 많이 했을 때 더 효과적이지 않을까 하는 evidence 없는 판단에 의해 좌지우지되는 것이 아닌가 합니다. Evidence가 있는 방향으로 진료가 가야하는 반면에, 현실적으로 하루 치료 환자가 별로 없는 병원에서는 1 fraction하는 것은 상당한 저항감을 주는 게 사실입니다. 가장 중요한 base는 시행해 보지 않는 것에 대한 막연한 두려움이라 생각하고, 어떤 식으로든 어떤 변화는 필요하리라 생각합니다.

안용찬 : 그런데 저희 연구진도 대형병원, 4개 병원의 junior staff 선생님이지만 병원마다 상황이 다릅니다. 여기 결과에 workload에 따라서 편차가 많이 나는 걸로 나와 있지만 삼성서울병원에서는 whole brain RT나 multiple bone meta에 standard가 4 Gy 다섯 번으로 굳어진지 이미 여러 해 전입니다. 환자 중 performance 좋은 경우 300 cGy씩 열 번을 주는 경우도 있습니다. 그런데 아마 다른 선생님들은 굉장히 어색하실 수 있습니다.

최병옥 : 저는 처음 설문조사 응답할 때 약간 착각을 일으킨 것 같습니다. 지금 보니 SRS의 개념은 없고 conventional 치료하는 경우에 있어서 fraction을 구성하는 걸로 알고 저는 300씩 10번을 많이 응답을 했습니다. 너무 아픈 사람한테는 약한 palliative dose만 주는 것보다는 사이버 나이프와 같이 굉장히 강한 약을 줬을 때 단 하루를 살더라고 드라마틱한 response를 보이는 경우도 많이 봤기 때문에 그런 case인 경우에는 poor prognostic patient라도 concept을 바꿔서 생각을 할 수도 있지 않을까 합니다.

허대석 : 이 주제가 나오게 된 하나의 배경은 서울 소재 모 호스피스 병원에서 palliative setting에서 방사선을 했는데 제 기억에 83%만 fraction을 다 마치고 사망하고, 17%는 다 하지도 못하고 사망했습니다. 그러니 처음에 single fraction으로 한 번 하면 다 끝낼 수 있는 것을 왜 fractionation을 하는지 이해 할 수가 없습니다. 내과 쪽에서 이 치료를 하는 환자들을 보면 10 fractions 하면 2주를 꼬박 입원해야 합니다. 처음 진단에서 재치료가 우려되는 것을 전제

로 한다면 충분히 투자할 가치가 있습니다. 하지만 환자들이 집을 떠나서 가족하고 격리된 채 2주씩 그냥 누워 방사선치료를 마칠 때까지 그것도 다 하지도 못하고 또 돌아가시는 경우도 있습니다. 제가 볼 때 이것은 모순입니다. 그 환자들 때문에 다른 환자들은 입원도 못 하기도 합니다. 그러니 저는 초기에 진단된 환자들이 아닌 완화 의료 목적에서 분할조사가 적절한지 여부에 대해 여러분들께서 한 번 다시 생각해 보셨으면 좋겠습니다.

안용찬 : 허대석 원장님 말씀하신 그 paper를 제가 찾아봤습니다. 완화의료학회지에 나왔고 수원에 소재한 한 병원에서 30 Gy fraction을 다 마친 환자가 20에서 25%밖에 안 되고, 60%이상 마친 사람이 한 30% 되고, 다 마친 사람이 한 30% 되었습니다.

그런데 그 setting은 토론회 전반부에 panelist들이 hot discussion을 한 것이 기대여명을 얼마로 볼 것인지, 얼마가 terminal인지에 대한 것이었습니다. 그것에 대한 단서를 찾아야 될 것 같습니다. 완화의료학회지에 나온 논문은 진짜로 terminally ill patients만을 대상으로 하였습니다. 논문 reference에 나온 걸 보면 외국 호스피스 기관에서 terminal cancer patient가 방사선치료 받는 비율이 4%인데, 수원 빈센트병원은 12%정도 됩니다. 그래서 discussion에서 빈센트병원은 multidisciplinary care가 가능하기 때문에 3배 정도 높았다는 comment가 있었습니다. 설문조사에서 사례별 예후를 상·중·하로 arbitrary 하게 제시하였을 때에도 이 환자 그룹은 허원장님 말씀하시는 그 그룹보다는 훨씬 좋은 그룹에 해당이 됩니다.

그러나 어쨌든 근거와 관행간의 괴리가 있다는 점을 여러분들도 감안을 하시는 게 좋을 것 같습니다. 외국의 meta-analysis나 randomized control trial의 대상 환자들과 그렇게 차이가 나지 않는 그룹에 대해서 한국에 있는 방사선종양학과 전문가들은 여전히 fractionation을 선호하는 경향이 있습니다. 그래서 진료 반응에 있어서 gap이 분명히 있다는 점에 대해서 최병욱 선생님처럼 환자의 life quality를 봐서 나쁜 그룹에서도 역발상을 해야 되는 거 아니냐는 주장도 있을 수가 있고요, debate가 많이 있을 수 있을 거 같습니다.

안성자 : 제가 허대석 교수님께 질문 하나 하겠습니다. 저는 여명기간이 2개월 미만이면 palliative RT를 하지 않는다고 학생들에게 교육하고 있습니다. 간혹 환자를 보다보면 palliative RT 하다가 어느 날 환자가 사망합니다. 그런데 저희가 performance를 보고 이 사람이 뭐 1개월, 2개월 이런 식으로 예측을 하기는 하지만 굉장히 어려운 일입니다. 그런데 실제적으로 호스피스까지 들어갈 정도라면 저는 radiation therapy의 indication이 되지는 않을 것으로 봅니다. 현재 호스피스에 들어갈 환자의 여명기간을 어떻게 보고 계시는지 궁금합니다.

허대석 : 예측 가능한 생명기간을 전제로 뭔가를 결정하면 불확실성의 문제가 너무 크기 때문에 그건 계속 오류를 범할 수 있다고 생각합니다. 내과에서 한번 lung cancer를 가지고 한번 study를 해본 적이 있었습니다. 진단 당시에 bone meta가 있었던 환자하고 치료를 하다가 bone meta가 생긴 환자를 palliative radiation을 한 다음에 얼마나 생존하는지를 보니 진단 당시에 bone meta가 있는 환자는 radiation 이후에도 1년 이상 삽니다. 그런데 치료하다가 bone meta가 왔던 환자를 palliation한 경우는 대략 2~3개월 생존합니다. 그러니 이런 setting을 가지고 접근하는 것이 valid하다고 봅니다. 예측 가능한 생명, 잔여 생명기간은 굉장히 어려운 게 저희가 먼저 어디서부터가 호스피스 대상 환자인가도 굉장히 논란이 있을 수 있습니다. 흔히들 terminal이라는 것을 보통 적극적인 항암치료에도 불구하고 더 이상 반응하지 않으면서

악화되는 시기를 cancer에서 terminal이라고 하고 국내 여러 센터에서 조사한 결과 대략 11주, 2개월 조금 더 사는 것으로 나타났습니다. 그럼 그 시점에서 환자가 bone pain이 심한데 radiation을 윤리적으로 추천 안 할 수가 없습니다. 그리고 평균이니 개개인의 부분까지 예측 할 수가 없으니 prospective 하게 결정해야 되니 적극적인 항암제 치료는 아니더라도 목적이 분명하면 치료를 추천할 수는 있습니다. 그런데 그 시점에 10 Fractions을 해야 되는가는 저 는 의문스럽습니다.

정원규 : 허 교수님 말씀에 제 의견을 보완하고 싶습니다. 제가 환자를 보면서 “뭐 얼마까지 사실까요?”라는 질문을 자주 받습니다. 그런데 이 질문에 정확하게 대답할 수 있는 분은 거의 없으시리라 생각합니다. 허 교수님께서 말씀하셨지만 이 분이 한 달 살 건지 두 달 살 건지, 그리고 두 달 이전까지 살면 방사선치료를 권하지 않을 건지 굉장히 어려운 문제라는 생각이 듭니다.

환자의 QoL을 생각하는 의미에서 환자가 두 달이 아니라 2주 만이라도 그런 severe 한 pain이 없다면 저는 radiation을 해야 된다고 생각합니다. Fraction size를 크게 해 가능한 빨리 끝내주고 환자가 남은 삶을 다른 일에 투자를 할 수 있도록 하는 것이 낫다는 생각입니다. 그런데 one fraction을 했을 때 의사 입장에서 금전적으로 문제가 없는 상황이 된다면 훨씬 더 자유롭게 fraction size를 정할 수 있으리라 생각합니다.

그래서 제가 말씀드리고 싶은 것은 환자 입장에 최선의 양질 치료를 해 준다는 것은 환자 입장에서 치료를 해주는 것입니다. 그렇다면 fractions size를 1 fraction부터 열여섯 번까지를 적절하게 결정할 수 있는 제도적인 보완이 되어야 하지 않나 생각합니다.

최병옥 : 저는 single에 반대하는 의도로 이야기한 것은 아닙니다. 짧게 말씀드리면 저는 허 선생님 의견에 적극적으로 동의하는 부분은 호스피스 병동에 있는 사람까지 3백에 10번을 하는 것은 저희도 싫습니다. bed로 이동하기도 환자분도 불안하고 그 환자들에게는 당연히 single로 할 수 있으면 좋겠습니다.

그런데 field size가 다 다르기 때문에 지금 ‘모든 환자로 single로 해라.’, ‘모든 환자는 fraction 안 좋다.’ 이렇게 결정할 수가 없습니다. 그런데 vague한 pain이면서 back pain인데, spinal lesion MRI를 찍어 보면 metastasis lesion이 10개 정도 있는 bone meta가 있으면 어쩔 수 없이 field size를 broad하게 잡을 수밖에 없습니다. 그런데 그런 경우에 field size가 20 가까이 되는 spinal meta를 800을 한꺼번에 준다는 것은 저희도 굉장히 용기를 내기 힘든 case가 간혹 있습니다. 그러니 그런 경우 빼 놓고는 방종의사들은 당연히 performance가 안 좋고 이동하기 힘든 사람을 억지로 fractionation하는 의사는 별로 없을 거라고 생각이 됩니다.

안용찬 : 지금까지 나온 얘기 중에 다양성으로 인해 예측 불가능한 상황에서 예측 가능한 어떤 지표를 만든다는 것은 굉장히 어렵다는 것에 대해서는 다 공감을 하셨으리라 생각합니다.

손 선생님 지적하신대로 single fraction이나 multiple fractions이나 동등하다는 것을 evidence로 받아들이면 overall cost나 social resource allocation에서 간단한 치료를 하는 게 당연히 effective합니다. 금년 초에 나왔던 international pattern of practice에서 evidence에도 불구하고 미국의 대부분 의사가 관행적으로 2주간의 치료를 선호하고 있다고 보고하였습니다. 2주간의 치료를 선택하는 이유로는 상당히 많은 percentage가 departmental

policy(more treatment more money), 수련과정으로 나왔습니다. 그런데 우리 설문 조사 방법에 조금 세련되지 못한 부분이 있어서 그런지도 모르겠지만, 과의 정책상 fractionation하겠다는 응답자는 극히 일부분에 지나지 않았습니다. 그런데 정원규 교수께서 언급 하셨지만 월급 받는 사람들로 경제적인 측면을 전혀 도외시를 할 수는 없는 것은 아닌가하는 생각이 듭니다.

그리고 European 논문에서 많이 언급했는데 한 번 치료하고, 열 번 치료하는 비용이 1 대 10 이 아닙니다. 한 번 치료도 기본적으로 들어가는 비용이 있기 때문에 40~50% 비용 차이이고, 그 사람이 재치료를 두 번 하면 10번 치료한 것보다 1.5배 cost가 나오는 경우도 생길 수 있습니다. 결과적으로 evidence와 우리나라 방사선종양학 전문의들 사이에 진료 관행 사이의 gap이 상당히 존재한다는 부분을 인식해주시면 저희 연구가 의의가 있다고 볼 수 있을 것 같습니다.

윤상민 : 후향적 연구 결과 발표

허대석 : 굉장히 중요한 자료라고 생각합니다. 예상컨대 저희가 분석해 본 것으로 따지면 진단 시기, 그 시점을 나누면 survival이 현저하게 차이가 날 것으로 예상합니다. 그 다음에 compliance도 처음에 진단 당시에 했던 환자들과 그 뒤 1년 이상 때 한 환자하고는 아마 상당히 차이날 것으로 보입니다. 그래서 그 자료를 보시면 어떤 방향성이 상당히 생기지 않을까 합니다.

나선영 : 재발 bone meta site에서의 failure 양상이 좀 다르지는 않았는지 궁금합니다. 그 다음에 retrospective 연구에서 sample size가 적기 때문에 p-value가 significant하다라는 것을 confirm하지 못하지만 그래도 5회 이하를 한 환자에서 재발이 조금 더 많은 경향이 있는 것 같은데 어떻게 생각하시는지요?

안용찬 : 이 table에 대해서 내부적으로 토론이 있었습니다. Missing data가 굉장히 많습니다. 2주 fraction을 하는 사람은 당연히 일주일에 한 번 환자를 보더라도 두 번은 보지만 다섯 번 fraction한 사람은 치료 시작하고 follow up을 안 하는 경우가 굉장히 많습니다. Missing Data가 너무 많아서 오히려 반응이나 아니면 치료실패를 확인할 수 있었던 사람은 두 가지 중에 하나입니다. 환자가 퇴원 안 하겠다고 하는 경우나 아니면 나중에 결국은 다시 아파서 외래 예약을 해서 오는 그런 경우가 대부분입니다. 그래서 통계분석은 하기는 했지만 사실 믿기 어려운 data입니다. 이런 결과를 낼 수밖에 없는 상황을 우리나라의 진료 관행으로 보시는 것이 오히려 더 현명한 판단이 아닐까 합니다.

윤상민 : site에 대해서 따로 분석하진 않았습니다. 그런데 spine이 50%고 나머지는 좀 다양하게 분포하고, 그 중에서도 follow up된 사람과 그렇지 않은 사람이 있어서 의미 있는 결과를 기대하기 어려워 따로 분석하지 않았습니다.

한지연 : fraction을 결정하게 된 근거가 있을 거 같습니다. 예를 들어 삼성은 입원이 어려운 것이 major는 아니셨을 거 같습니다. 여기서 fraction이 많았던 사람은 처음 진단 당시라든가 performance가 좋아서 fraction을 많이 했었기 때문에 response rate이 높거나 아니면 재발률이 낮았을 가능성이 있었을 거 같습니다. 그 다음에 같이 치료된 다른 treatment 하고도 영향을 받을 수 있었을 거 같습니다. fraction을 결정하게 된 cause가 definite할 거 같은데 그

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

것도 한번 분석해보시는 것이 좋지 않을까 싶습니다.

박희철 : 결국 6회 이상 했던 것은 관행대로 한 것이고, 5회 이상 한 것도 관행이기 때문에 한 것입니다. 실제로는 이게 관행에 돼서 comfortable하게 느끼면 저는 5회뿐 아니라 1회 조사를 하더라도 그게 편한해 질 거라고 생각합니다. 그런데 비단 여기 panelist로 계신 선생님들뿐 아니라 참여했던 젊은 staff들 사이에서도 교육 기간 동안에 single fraction 경험해 본 사람이 사실 많지는 않습니다.

그리고 최병옥 교수님께서 field size가 크면 8 Gy single이 어렵지 않나 하셨지만 저희 반신조사하고 그럴 때 대개 6 Gy, 7 Gy 처방을 하게 돼 있습니다. 그리고 그게 할 만하기 때문에 하는 것입니다. 그러니 그런 측면에서 결국은 어떻게 관행으로 setup을 해 나갈 수 있는 가하는 대책이 우리한테 있는가를 고민해야 할 것으로 봅니다. 환자도 문제가 없고 의료비용 측면에서도 사회적으로 더 좋은 방식이라면 좋은 방법일 텐데 단 한순간에 관행을 바꿔라 해서 바꿀 수 있는 것은 아니기에 그런 방향으로 유도할 방법이 있는지에 대한 고려에 대해 논의가 많이 필요할 것으로 생각합니다.

김우철 : 치료 실패가 된 다음에 혹시 re-treatment 한 경우는 조사 안 하셨죠?

윤상민 : 네. re-treatment 14명에 해서 했습니다. 그런데 그것은 정말 첫 초기의 치료보다 훨씬 더 follow up이 불분명하고, 결과 해석하기 힘들어서 사실 분석은 했지만 이번 결과에서 발표하지는 않았습니다. 그 결과에서 저희가 정보를 얻기에는 너무 부족하였다고 생각했습니다.

김우철 : 한 가지 comment를 드리고 싶은 게, bone metastasis에서 지금 fraction size를 한 번 할 거냐, 열 번 할 거냐하는 논의하고 있지만 radiation oncologist 입장에서는 radiation dose가 중요합니다. 그래서 8 Gy를 한번 주는 것과 30Gy를 열 번에 주는 것이 pain palliation 효과는 같다고 하지만 아직 definite한 evidence는 없는데, radiosurgery가 나오면서 헨리포드병원에서 나온 data를 보면 16 Gy나 18 Gy 1 fraction을 하면 biological effective dose는 3 Gy 10번한 것보다 굉장히 많습니다. 그런데 1년, 2년 후에도 re-treatment 하나도 없었다는 결과들을 보고하고 있습니다. 그러니 그런 re-treatment 입장에서 보면 우리가 fraction을 한 번 하던 몇 번 하든지 간에 dose는 더 올리는 게 좋지 않을까 하는 생각이 듭니다.

안용찬 : 발표한 이 후향적 연구는 상당히 작위성이 있습니다. 비소세포 폐암에서의 뼈전이로, 1년으로 국한을 했습니다. 그 이유는 sample number가 어느 정도 나올 그룹으로 생각하였기 때문이다. 그런데 이 그룹에서도 3 Gy 20 fraction 60 Gy 주는 single meta는 performance가 excellent한 환자들 일 겁니다. 진단 criteria를 잡았지만 대상 환자가 굉장히 극에서 극으로 이렇게 분포를 하고 있습니다. 그래서 불량예후를 기준으로 어떻게 불량 예후를 할 것이냐에 대한 consensus도 없었습니다.

허대석 : 재발이 굉장히 positive한데, 재발의 정의는 무엇이었습니까?

윤상민 : 재발은 통증이 다시 심해지는 경우, 그 진통제 사용량이 늘어난 경우, 그 다음에 pathologic fracture가 있었느냐, Re-RT를 하는지, 그 네 가지 factor로 봤습니다.

허대석 : 대부분 lung 환자들에서 spine이 제일 많은데, 대부분 그 부위는 괜찮은데 그 바로 인접해서 또 progression하고 이러지 않습니까? 그 경우는 어떻게 처리하였는지요?

안용찬 : 그건 new treatment로 보았습니다.

허대석 : 첫 진단 시 그 인지된 것과 진행 과정에서 인지된 것은 분명히 다른 군인데, 이제까지의 study들이 대부분 그것을 묶어가지고 접근하다보니 조금 혼란해진 것 같습니다. 그래서 이 자료를 조금 더 확대하시어 진단 시기에 따라 구분해보는 것이 의미가 있을 것으로 봅니다. 무조건 cancer의 bone meta는 이렇다는 기존 연구들과 다른 새로운 이야기를 할 수 있을 것으로 봅니다.

윤상민 : 박희철 선생님께서 말씀하셨는데 부연 설명을 드리면 5.2%에서 single fraction한 경우는 아마 bed ridden 환자들 중에서도 poor performance expected survival이 짧은 환자들에게 했을 것 같습니다.

허대석 : response를 평가하기는 굉장히 어렵습니다. 그런데 뒤에 일어난 end result와 같은 event를 가지고 하는 것이 더 맞을 것 같습니다.

안용찬 : Evidence와 관행 사이에 존재하는 gap을 줄이기 위해서 decision-making point를 잡는 것이 굉장히 arbitrary 할 수밖에 없습니다. outlier 환자들이 굉장히 많을 수밖에 없습니다. 그것을 요약하면 결론 point에 중요한 요소가 되지 않을까 생각합니다. limited resource를 어떻게 효율적으로 안배를 할 것이냐 할 때 어떤 정책적인 문제, 관행적인 문제, 경험적인 문제, 그런 것들이 다 합의를 이루어 나가야 될 것으로 봅니다. 그래서 예후가 좋은 그룹에 대해서는 비용이 들더라도 aggressive하게 care를 제공하는 거에 대해서는 큰 논란이 없을 것입니다. 이번에 제가 11월초에 미국의 ASTRO 학회에 갔더니 palliative radiation section이 있었습니다. 호스피스 기관에 근무하신 분들 몇 분이 나와서 2009년도 pattern of practice 논문 등을 언급하면서 미국 의료제도 하에서 수용이 되는 부분과 안 되는 부분, 그런 것에 대한 discussion이 많이 있었습니다. Evidence는 single fraction이나 multiple fractions이나 동등한데 의사들의 관행은 그렇지 않다는 것입니다. 예컨대 80세 할아버지에게 2 Gy 30 fraction을 처방을 했습니다. 그 경우에 호스피스에서 비용을 지불해야 되는데 예산이 없습니다. 그래서 치료를 안 하는 것으로 결론을 냈다는 사례까지 소개했습니다. 우리나라에도 그러한 것이 사회적으로 합의가 될 것이냐 논의가 필요합니다. 그리고 방사선종양학과와 혈액종양내과 의사가 health provider이지만은 다른 측면에서는 reimbursement로 인한 수익자도 됩니다. 그러한 관계에 있어서의 갈등은 없는지에 대해서 앞으로 계속 검토하고 많은 토론이 필요한 부분이 아닌가 생각을 해 봤습니다.

김보경 : 저희 단국대병원의 경우에는 일반적으로 3 Gy 10번으로 하게 됩니다.

환자의 performance가 많이 안 좋은 경우에는 treatment를 recommend하지 않는 경우도 있고, fraction size를 늘려서 횟수를 줄이는 경우도 있습니다만 아주 large fraction으로는 일반적으로 잘 치료하지 않습니다.

여러 가지 요인을 다 고려하게 되는데, 대개는 지방 병원 쪽에는 환자들 bulky한 tumor를 가지고 오는 경우가 많기 때문에 treatment field size 커지고 환자들 acute reaction도 많아지는 경우가 많아서 한 번 fraction size를 많이 늘리게 되지 않는 경우가 많습니다. 환자가 performance가 많이 나쁘면 large fraction을 고려해 볼 생각은 있습니다.

안용찬 : 혹시 병원 당국에서 진료과 수익에 관한 pressure나 스트레스는 없으신가요?

암환자 증상완화를 위한 방사선 치료의 적정 이용률 제고를 위한 연구

김보경 : 저희 병원도 별로 그런 부분은 없습니다. 그리고 사실은 palliation 경우에는 저희 수가가 그렇게 높지 않기 때문에 큰 영향을 주지는 않습니다.

박경란 : 비록 기대여명을 정확히 알수는 없지만 제 나름대로 3개월 이상 정도의 기대여명이 되면 3 Gy씩 열 번을 주고, 그 다음 예후가 나쁠 거라고 생각되는 환자는 4 Gy씩 다섯 번을 주고 있습니다. 그런데 lung cancer에서 brain metastasis도 점점 환자들이 long term survival이 많아지니까 300씩 10번 주는 것에서 조금 더 fractionation해서 fraction size를 줄이는 것이 어떤가 하는 이야기도 나오고 있습니다.

그런데 지금 여기서도 1년 survival이 한 30% 됐는데 chemotherapy가 많이 develop이 되면서 long term survival들이 많아지니까 앞으로 8 Gy씩 1번 주는 것에 대해서 옛날에는 환자들이 빨리 사망하기 때문에 late complication을 별로 생각 안 해도 됐을 대와 달리 앞으로는 고려해야 할 것 같습니다. 환자들이 오래 살기 때문에 특히 breast cancer나 prostate cancer는 오래 사니까 8 Gy씩 한 번 주는 것에 대해서는 위치에 따라서 bowel이 많이 들어간단다가 이런 환자들에 대해서는 고려해 봐야 되지 않을까 그런 생각이 듭니다. 그리고 지금의 data들이 90년대 data가 많습니다. 그러니 지금의 환자들과 그 때의 환자들의 치료가 많이 다르기 그런 면에서도 고려가 필요하지 않을까 합니다.

이창걸 : 저희들이 3 Gy씩 열 번을 경제적 논리로 본다면 분명히 열 번하면 조금 더 수입을 올릴 수 있겠지만 제가 보건대는 radiation oncologists의 자기 수입하고 연관되는 것도 아닐 것이기에 그것은 별로 영향을 주지 않는다고 생각합니다. 그러나 3 Gy씩 열 번은 제가 통상적으로 이용해왔고, 그 정도로 범위 내에서의 fraction과 그 정도 양은 비교적 안전하다고 판단하기 때문에 많이 선택하게 됩니다.

불가피하게 예후가 나쁠 것이라고 생각되는 사람들은 fraction을 줄이게 되는데, 아무래도 나쁠 것이기 때문에 줄이면서도 걱정이 많습니다. 4 Gy씩 다섯 번만 해도 fraction size가 올라가게 되면 GI trouble이 많지 않을 건지, bone marrow suppression 많지 않을 건지에 대해 걱정이 됩니다. 우리나라 같으면 최근에 chemo도 많이 하고 있기 때문에 환자들이 굉장히 안 좋은 case가 많기 때문에 8 Gy 한 번이 똑같은 결과인데 하기가 주저됩니다. 실제로 conventional fraction curative aim으로 1.8 Gy 2회를 줘도 그것으로 인한 nausea, vomiting도 많은 사람들에게 있고 그렇기 때문에 8 Gy 한 번에 대한 두려움이 분명히 있습니다. 그리고 그런 환자들이 입원을 해서 8 Gy 한 이후에 follow up이 가능하든지 그런 상태에서 해야지 large fraction에 대한 carefully하게 dose에 대한 evaluation과 quality control이 되지 않고 말기 환자에게 1 portal로 8 Gy를 준다는 것은 위험한 측면이 있습니다. 그렇기 때문에 앞으로 단일조사를 좀 더 많이 해긴 해야 되겠지만 quality control에 관련된 문제라든지 또 환자 개개인의 여러 가지 factor들을 고려해서 허대석 선생님이 말씀하신 것처럼 말기 환자들에게 조금 comfortable하게 하는 그런 치료의 방향으로 나가야 될 것 같습니다.

안용찬 : 많은 선생님들이 해보지 않은 것에 대한 두려움과 주저스러움 그런 것들이 많은 것 같은데, 그런 것을 해소하기 위해 앞으로 phase three trial를 해보는 것이 좋을 것 같습니다?

이창걸 : 제 생각에는 어떤 연구를 해도 비슷하게 나올 거 같습니다. 왜냐하면 현재 RT 말고도 여러 가지

pain palliation할 수 있는 도구들이 많이 나와 있기 때문에 점점 terminal case로 갈수록 방사선치료는 안 하게 되지 않을까합니다. 대신에 좋은 예후가 기대되는 환자들에 대해서 처음부터 더 적극적으로 control하는 그런 방향으로 trend가 가지 않을까 생각합니다.

부 록 9 토론회 관련 기사



"예후 나쁜 암환자 적극적 치료 타당한가?"

보건의료연구원 토론회..."방사선 조사 사회적 합의 필요"

기대 여명이 짧은 뼈 전이 암환자들의 증상을 완화하기 위해 방사선치료를 할 때 한국 실정에 맞는 비용효과적인 치료방침을 설정해야 한다는 지적이다.

한국보건의료연구원(원장 허대석)은 최근 '암환자의 증상 완화를 목적으로 한 방사선치료: 적정 진료 및 이용에 관한 패널 토론회'를 열었다.

삼성서울병원 박희철(방사선종양학과) 교수는 이날 뼈 전이가 된 암환자에게 방사선치료를 할 때 단일조사법과 분할조사법의 장단점을 비교 발표했다.

단일조사법의 경우 8 Gy(그레이)를 1회에 조사하는 것으로, 재치료 비율이 높아 국소재발율이 나쁘고, 치료 부위별 급성 부작용 우려가 있으며, 의료진 경험이 부족한 단점이 있다는 게 박 교수의 설명이다.

반면 단일조사법은 전신 항암요법 중간에 효율적인 치료이며, 적절한 치료비용 및 의료자원 투입이 기대된다는 장점이 있다.

이와 달리 분할조사법은 10회(2주간)에 걸쳐 30 Gy를 조사하며, 통상적인 치료법으로 많은 문헌 및 경험 축적, 효과가 입증된 신뢰할 수 있는 치료법이라고 박 교수는 소개했다.

하지만 분할조사법은 전신 항암치료와 병용하는 게 제한되며, 치료비용 및 의료자원 투입 면에서 단점이 있다.

이에 대해 박 교수는 "단일조사와 분할조사는 편의성, 비용, 치료효과 측면에서 각각 장단점이 있다"면서 "환자의 예후 인자에 따른 치료방법이 체계화되어 있지 않은 상황이며, 예후가 나쁠 것으로 기대되더라도 특성 임상 상황에서는 적극적으로 치료해야 한다는 주장이 나오고 있다"고 강조했다.

특히 박 교수는 "예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자들에게 뼈 전이 증상을 완화하기 위해 방사선치료를 할 때 사회적 비용과 의료자원의 적정 투입, 적극적 치료 여부를 둘러싼 격차가 존재하고 있다"고 환기시켰다.

이런 측면에서 한국적 실정에 맞는 적절한 치료방침에 대한 합리적 합의 도출이 요구되고 있다는 것이다.

서울아산병원 윤상민(방사선종양학과) 교수는 지난 한해 일부 연구기관에서 뼈 전이

로 방사선치료를 받은 환자 192명의 자료를 후향적으로 분석한 결과를 소개했다.

윤 교수는 “기대 여명이 짧은 환자들의 증상을 완화하기 위한 방사선치료를 할 때 분할치료를 선호하는 경향을 보였으며, 단일조사가 시행된 것은 5.2%에 불과했다”고 밝혔다.

국내 처방 관행상 단일조사 처방보다 분할조사 방법이 선호되고 있다는 것이다.

윤 교수는 “후향적 분석방법으로 정확한 방사선치료 반응, 치료실패 여부, 치료결과
의 차이를 비교하기에는 여러 한계점이 있다”면서 “국내 치료결과를 확인하기 위해
서는 잘 계획된 전향적 연구가 필요하다”고 덧붙였다.

기사일력 2009-11-30 06:46

안창록 (dha826@mgnews.co.kr)

암(癌) 의사 "예후 나빠도 방사선 치료"

연세대의대 금웅섭 교수, 방사선종양학회 회원 177명 설문조사

암 환자의 경우 기대여명 몇 개월까지 방사선치료를 해야 하는 것이 현실적인 것일까? 국내 의료진은 암환자의 예후가 좋지 않을 경우라도 적극적인 치료를 하는 것으로 나타났다.

이는 연세대의대 방사선종양학교실 금웅섭 교수가 대한방사선종양학회 정회원 177명을 대상으로 10월 5일~23일까지 설문조사한 결과를 27일 서울프라자호텔에서 열린 '암환자의 증상 완화 목적 방사선치료:적정 진료 및 이용에 관한 패널 토론회'에서 발표한 것이다.

금 교수의 발표문에 따르면 예후가 좋은 경우 97.7%가 방사선 치료를 하는 것으로 조사됐으며, 예후가 나빠도 95.5%가 방사선 치료를 택하는 것으로 집계됐다.

그러나 응답자의 절반정도(47.6%)가 나쁜 예후에서는 10회 미만을 처방하는 것으로 조사됐다.

예를 들면 2년 전 IIIA의 폐암으로 진단받고 수술 후 경과 관찰 중 3개월 전 종격동 림프절 및 간 전이로 항암치료를 시행 받고 있는 68세 남자 환자가 최근 전신 무력감과 골반부 통증을 호소해 예후는 좋지 않을 것으로 예상되지만 이 환자에게 통증 부위의 외부 방사선 치료를 처방할 것인가의 질문에 95.5%가 방사선 치료를 하겠다고 답했다.

금 교수는 "특히 기대 여명이 짧지 않다면 대부분 10회 이상의 분할 조사를 처방하며 이는 뼈 전이 방사선 치료에 대한 국내 의료진의 일반적인 관행으로 해석된다"고 설명했다.

이와 관련, 서울아산병원 방사선종양학과 윤상민 교수는 "기대 여명이 수개월 이내로 짧을 것으로 예상되는 뼈 전이 환자들에 대한 증상완화 목적의 방사선치료는 국내 처방 관행 상 단일조사처방 보다 분할 조사가 선호되고 있다"고 말했다.

윤 교수는 "후향적 분석 방법으로 정확한 방사선치료 반응 및 치료실패 여부, 분할 조사법에 따른 치료 결과 차이를 비교하기에는 여러 한계점이 있다"며 "이를 확인하기 위해서는 잘 계획된 전향적인 연구가 필요하다"고 주장했다.

삼성서울병원 방사선종양학과 박희철 교수도 "예후가 나쁠 것으로 예상돼도 특정 임상 상황에서는 적극적인 치료가 필요하다"는 의견을 내놨다.

그러면서도 박 교수는 "예상 여명이 수개월 이내로 짧은 환자들에 대한 뼈 전이의 증상 완화 목적 방사선 치료 시 사회적 비용과 의료자원의 적정 투입 측면과 적극적인 치료에는 현실적인 문제가 존재한다"면서 "한국 실정에 맞는 적절한 치료방침에 대한 합리적 합의가 도출돼야 한다"고 피력했다.

이날 토론회에서는 뼈 전이가 된 환자의 예후 인자에 따른 치료 방법이 체계화돼 있지 않은 상태에서 예후가 나쁠 것으로 기대될 때 어떻게 치료를 해야 옳은 것인가가 쟁점으로 부각, 대부분의 의료진은 현실적인 범위 내에서 적극적인 치료를 해야한다고 주장했다.

김도경기자 (kimdo@dailymedi.com)

기사입력시간 2009-11-28 06:41

발행일 2010. 8. 13
발행인 허대석
발행처 한국보건의료연구원

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