

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-24 (2021. 12.)



의료기술재평가보고서 2021

방사선 온열치료 - 흉부종양

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업팀 단장

연구진

담당연구원

서재경 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

황성희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-21-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 흥부중앙	6
1.4 의료기술평가	7
1.5 선행 연구	8
2. 평가목적	11
II. 평가 방법	12
1. 체계적 문헌고찰	12
1.1 개요	12
1.2 핵심질문	12
1.3 문헌검색	13
1.4 문헌선정	14
1.5 비뚤림위험 평가	14
1.6 자료추출	14
1.7 자료합성	15
1.8 근거수준 평가	15
2. 권고등급 결정	16
III. 평가결과	17
1. 문헌선정 결과	17
1.1. 문헌선정 개요	17
1.2. 선택문헌 특성	18
1.3. 비뚤림위험 평가 결과	22
2. 분석 결과	25
2.1. 안전성	25
2.2. 효과성	31
2.3. GRADE 근거 평가	38
IV. 결과요약 및 결론	41
1. 평가결과 요약	41
1.1 안전성	41
1.2 효과성	42

2. 결론 42

V. 참고문헌 44

VI. 부록 46

1. 의료기술재평가위원회 46
2. 소위원회 47
3. 문헌검색현황 48
4. 비틀림위험 평가 및 자료추출 양식 53
5. 최종선택문헌 56

표 1.1	소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항	3
표 1.2	온열치료 열원의 종류	4
표 1.3	건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.4	행위 급여·비급여 목록(2021년 2월판)	5
표 1.5	국외 보험 및 행위등재현황	6
표 1.6	선행 체계적 문헌고찰의 특징	9
표 2.1	PICO-TS 세부 내용	12
표 2.2	국내 전자 데이터베이스	13
표 2.3	국외 전자 데이터베이스	13
표 2.4	문헌의 선택 및 배제 기준	14
표 2.5	홍부종양 GRADE 근거수준 중요도 구분	15
표 2.6	권고 등급 체계 및 정의	16
표 3.1	홍부종양 선택문헌의 기저특성	18
표 3.2	홍부종양 선택문헌의 중재특성	20
표 3.3	홍부종양 전체 독성	25
표 3.4	홍부종양 피부 관련 독성	26
표 3.5	홍부종양 호흡기계 관련 독성	26
표 3.6	홍부종양 신장관련 독성	27
표 3.7	홍부종양 위장관련 독성	28
표 3.8	홍부종양 혈액관련 독성	29
표 3.9	홍부종양 신경계 관련 독성	30
표 3.10	홍부종양 기타 독성	30
표 3.11	홍부종양 RCT 문헌의 무질병 생존율	31
표 3.12	홍부종양 NRCT 문헌의 전체 생존율	35
표 3.13	홍부종양 NRCT 문헌의 치료반응	36
표 3.14	홍부종양 NRCT 문헌의 임상적 편익 반응	36
표 3.15	홍부종양 후향적 코호트 문헌의 생존율	37
표 3.16	홍부종양 후향적 코호트 문헌의 치료반응	37
표 3.17	홍부종양 온열치료 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선 치료군 결과의 근거 수준(RCT)	39
표 3.18	홍부종양 온열치료 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선 치료군 결과의 근거 수준(NRCT, NRS)	40

그림 차례

그림 3.1 문헌검색 흐름도	17
그림 3.2 흥부종양 RCT 문헌의 비뿔림위험	22
그림 3.3 흥부종양 NRCT 문헌의 비뿔림위험	23
그림 3.4 흥부종양 NRS 문헌의 비뿔림위험	24
그림 3.5 흥부종양 RCT 문헌의 전체 생존율	31
그림 3.6 흥부종양 RCT 문헌의 완전관해율	32
그림 3.7 흥부종양 RCT 문헌의 부분관해율	32
그림 3.7 흥부종양 RCT 문헌의 불변율	33
그림 3.8 흥부종양 RCT 문헌의 불변율	33
그림 3.9 흥부종양 RCT 문헌의 질병진행률	33
그림 3.10 흥부종양 RCT 문헌의 객관적 반응률	34
그림 3.11 흥부종양 NRCT 문헌의 객관적 반응률	35

요약문 (국문)

평가 배경

‘방사선 온열치료’는 신체 조직을 고온(최대 45℃)에 노출시켜 정상 조직에 대한 손상을 최소화하면서 암세포를 치사시키는 암 치료법으로 방사선 요법 또는 항암요법과 함께 사용하며 암세포를 손상, 치사시키거나 방사선 또는 항암제에 더 예민하게 반응하도록 하는 기술이다. 2005년 1월부터 행위비급여 항목으로 사용되고 있으며, 건강보험심사평가원 예비급여부에서 해당 기술의 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 해당 행위의 재평가를 의뢰하였다.

본 평가의 목적은 흉부종양 환자에서 방사선 온열치료의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 과학적 근거를 제공하고 이를 통해 의료기술의 적정사용 등 정책적 의사결정을 지원하는 것이다.

평가 방법

흉부종양 환자에서 방사선 온열치료에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “방사선 온열치료 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 산부인과, 외과, 비뇨기과, 신경외과, 정형외과, 흉부외과 등 평가대상 암종 임상분과 각 1인과 방사선종양학과 1인, 혈액종양내과 1인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인 등 총 10인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 “흉부종양 환자에서 방사선 또는 항암요법과 병행하는 온열치료는 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었고, 안전성은 온열치료 관련 이상반응과 보고된 독성을 결과지표로 하였고, 효과성은 생존율, 관해율, 재발률, 삶의 질 등을 결과지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 문헌선택 및 배제기준에 따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우에는 평가자 간 합의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뮌림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB) 및 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomised Study (RoBANS) 2.0을 사용하여 평가하였으며, 최종 선택된 문헌을 대상으로 2명의 평가자가 독립적으로 평가를 실시하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 모든 자료는 연구단위로 추출하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 암종 단위로 결과제시 및 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하고, 평가 결과를 토대로 권고등급을 결정하였다.

평가 결과

방사선 온열치료와 관련한 흉부종양 문헌은 총 6편이었으며 모두 폐암을 대상으로 수행한 연구이었다. 최종 선택 문헌 6편 중 무작위 정임상연구(Randomized controlled trial, RCT)는 3편, 비무작위배정 임상연구(Non-Randomized controlled trial, NRCT) 2편, 후향적 코호트 연구(비무작위 비교연구, Non-randomized controlled study, NRS) 1편이었다. RCT 연구는 진행성 비소세포폐암 및 폐암 환자를 대상으로 수행되었으며 총 환자수는 196명, 평균 연령은 59~74.8세였다. 증재요법은 방사선요법, 화학요법, 온열치료를 모두 수행한 연구, 방사선 및 온열치료를 수행한 연구, 화학요법 및 온열치료를 수행한 연구 각각 1편씩 있었다. 온열치료의 온도는 39~44℃였고 회당 시간은 60분이었다. NRCT 1편의 연구는 모두 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 수행되었으며 총 환자수는 171명, 평균 연령은 61~71세였다. 증재요법은 화학요법과 온열치료, Cyberknife, 화학요법, 온열치료의 병용요법 각 1편씩이었다. 열원은 모두 고주파였으며 온열치료 수행 온도는 40~41℃, 수행시간은 46~60분으로 주 1회 또는 2회 수행되었다. NRS는 1편이었고 대상 환자군은 비소세포폐암이었다. 26명의 환자가 포함되었으며 연령 중앙값은 증재군 62세, 비교군 69세였다. 증재요법은 방사선과 온열치료의 병용치료였으며 온열치료는 42℃에서 45~60분 간 수행되었다.

안전성

검토한 6편의 연구에서 모두 폐암 환자에서의 온열치료 안전성을 보고하였으며 연구설계에 관계없이 정리하였다. 온열치료와 직접적으로 관련있다고 보고된 이상반응은 없었다. 전체 독성을 보고한 문헌에서 급성 및 후기 독성의 발생에 있어 증재군과 비교군 간의 차이는 없었으며($p=0.58$), 반점과 알레르기 반응을 보고한 피부 관련 독성 역시 군간 차이가 없었다. 3등급 이상의 호흡곤란, 급성 및 후기 폐합병증은 증재군과 비교군에서 모두 발생하지 않았다. 3등급 이상의 신장독성은 증재군에서 0~2.5%, 비교군에서 0% 발생하였고 독성 등급별 신장독성을 비교한 문헌에서 증재군과 비교군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.670$). 한 문헌에서는 오심구토 발생에 군 간 유의한 차이가 있었고($p<0.001$), 다른 문헌에서는 3등급 이상의 오심구토가 증재군에서 5.0%, 비교군에서 7.5% 발생하였으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 혈액독성을 보고한 2편의 문헌 중에서 한 연구에서는 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 발생에 있어 증재군과 비교군 간 차이가 없었다. 다른 문헌에서는 3등급 이상의 헤모글로빈 이상은 증재군과 비교군 각각 2.5%와 2.5%, 호중구 이상은 각각 20.0%, 22.5%, 혈소판 이상은 각각 15.0%, 5.0% 발생하였고 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 3, 4등급의 후기 척수합병증은 비교군에서만 1건(7.7%) 보고되었고 지방세포증은 군 간 유의한 차이가 없었다($p=0.5$).

효과성

온열치료 효과성은 생존율, 관해율 지표에 대하여 평가하였다.

RCT 문헌의 전체 생존율은 Risk ratio (RR) 1.15(95% confidence interval (CI) 0.84-1.57, $I^2=0.0\%$)로 온열치료 병용증재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었으나 1년 무질병 생존율은 증재

군에서 67.5%, 비교군에서 12.0%로 온열치료 병용중재군에서 유의하게 높았다($p=0.036$). 완전관해율, 부분관해율, 안정병변율, 진행병변율은 모두 군 간 차이가 없었으나 객관적 반응률은 온열치료 병용중재군에서 비교군 대비 유의하게 높았다(RR 1.23, 95% CI 1.03-1.48, $I^2=0.0\%$).

1편의 NRCT 문헌에서 보고한 전체 생존율은 2년 시점에서 중재군 14.6%, 비교군 13.3%로 군 간 유의성이 없었다. 2편의 NRCT 문헌 자료를 토대로 객관적 반응률에 대한 메타분석을 수행한 결과, RR 값은 1.22(95% CI 0.96-1.54, $I^2=0.0\%$)로 중재군과 비교군 간 차이가 없었다. 후향적 연구에서도 생존율을 보고하였다. 2년 전체 생존율은 온열치료 병용 중재군에서 44%, 비교군에서 15%이었으며 무국소진행 생존율은 중재군에서 76%, 비교군에서 15%로 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 완전관해율은 중재군과 비교군에서 각각 23.1%, 7.7%이었고 부분관해율은 각각 53.8%, 46.2%이었으며 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

결론 및 제언

체계적 문헌고찰로 폐암에서 온열치료와 방사선요법 및/또는 화학요법의 병용중재군과 방사선요법 및/또는 화학요법간의 안전성, 효과성을 평가하였다. 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응은 보고되지 않았으며 3등급 이상의 신장독성, 폐합병증 등과 같은 심각한 이상반응 발생에 있어서 양 군의 차이가 있지 않은 점 등을 고려하여 폐암에서 온열치료를 안전한 기술로 평가하였다. 또한 온열치료 병용중재군에서의 객관적 반응률이 비교군에 비해 1.23배 높았으나, 전체생존율과 무진행생존율, 완전관해율, 부분관해율, 진행병변율은 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

이에 소위원회에서는 본 평가결과, 폐암 환자에서 온열치료 및 방사선요법 및/또는 화학요법의 병용 중재는 온도 관찰 하에 안전한 기술이며 효과성은 방사선 및/또는 화학요법과 비교하여 추가적인 치료효과가 없는 기술로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Very Low ~ Low).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과를 논의하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “흉부종양 환자에서의 방사선 온열치료”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료는 방사선요법 및(또는) 항암화학요법과 병행하여 보조적으로 사용하는 기술로, 암종에 따라 근거가 불충분하거나 근거가 있는 경우에는 추가적인 치료효과를 확인할 수 없었다는 소위원회 결론에 동의하고, 방사선 온열치료를 암종으로 분리하지 않고 종합적으로 심의하기로 하였다. 의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료가 2004년 비급여 항목으로 고시되어 10년 이상 사용되어 왔음에도 근거가 충분하지 않음을 고려하여 암환자에서의 방사선 온열치료를 “권고하지 않음”으로 심의하였다(권고등급: 권고하지 않음).

주요어

온열치료, 폐암, 안전성, 효과성

Induced hyperthermia, Lung neoplasms, Safety, Effectiveness

1. 평가배경

‘방사선 온열치료 및 온열치료계획’은 신체 조직을 고온(최대 45℃)에 노출시켜 정상 조직에 대한 손상을 최소화하면서 암세포를 치사시키는 암 치료법으로 방사선 요법 또는 항암요법과 함께 사용하며 암세포를 손상, 치사시키거나 방사선 또는 항암제에 더 예민하게 반응하도록 하는 기술이다(National Cancer Institute 홈페이지). 동 기술은 2005년 1월부터 한시적 비급여대상에서 등재비급여 항목으로 전환되어 적용되고 있다.

건강보험심사평가원 예비급여부에서 해당 기술의 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 해당 행위의 재평가를 본원에 의뢰하였다. 이에 전문적·심층적 검토를 통해 해당 기술의 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 근거를 제공하기 위하여 재평가를 수행하였다.

동 기술은 건강보험요양급여비용 목록에 ‘방사선 온열치료 및 온열치료계획’이라는 기술명으로 등재되어 있으나 특별히 ‘온열치료계획’에 대한 필요성이 없다는 소위원회 의견에 따라 ‘방사선 온열치료’로 기술명을 수정하여 평가하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 온열치료의 원리

1.1.1.1. 방사선요법과 온열치료

온열치료는 저산소세포의 산소화 및 관류를 향상시켜 이온화 방사선이 정상세포보다 3배 더 증가하게 한다. 온열치료는 종양세포에 직접적인 영향을 끼치기도 하는데, 세포주기 중 세포가 방사선 저항성을 가지는, 산성 pH의 S 단계(합성단계)에서 작용한다. 방사선요법과 온열치료는 서로 보완적으로, 방사선요법에서 형성된 자유 라디칼(free radical)은 종양세포의 DNA를 손상시키고 온열치료는 이의 복구를 억제한다. 이를 통해 X선과 온열치료가 암세포를 치사시키는 효과에 상승작용이 일어난다(Jha 등, 2016).

온열치료는 방사선 및 약물에 대한 세포의 민감도(sensitivity)를 증가시키지만 이러한 민감도는 변형된 열충격 단백질(heat-shock protein, HSP)의 발현과는 직접적인 관련이 없다. 열을 가하기 전에 HSP를 높이면 세포가 내열성(thermo-tolerant)을 가지게 되며, 발현을 변경하면 HSP가 약물 감작

(sensitization)과 방사선을 담당하는 열 유도 단백질 손상(heat-induced protein damage)을 약화시키기 때문에 자동적으로 열 작용 범위에 영향을 미치게 된다. 염기 절단 손상을 복구하거나 다른 저온 효과는 핵 단백질 손상으로 인해 발생한다(Jha 등, 2016).

1.1.1.2. 화학요법과 온열치료

온열치료의 약물 감작(sensitization)은 여러 항암제, 주로 알킬화 제제에서 확인할 수 있다. 이미 약물 내성이 있는 세포는 약물과 온열치료의 병용요법을 통해 반응할 수 있다. 온열치료는 조직 관류를 높여 세포막을 통한 약물의 흡수를 촉진시킨다. 열이 가해졌을 때 화학반응은 가속화되어 화학요법은 더욱 효과적이면서 독성은 적어진다(Jha 등, 2016).

1.1.2. 온열치료의 종류

온열치료는 열을 이용하여 정상세포는 해치지 않으면서 암세포를 손상시키거나 치사시키는 방법으로 크게 세 가지로 나눌 수 있다(NCI 홈페이지)¹⁾.

① 국소 온열치료(local hyperthermia): 마이크로파(microwave), 고주파(radiofrequency), 초음파(ultrasound) 등을 이용하여 종양(tumor)과 같은 작은 부위에 열을 가하며 종양의 위치에 따라 국소 온열치료의 접근이 달라진다.

- 외부적(external) 접근: 피부 안 또는 바로 아래에 있는 종양을 치료함. 외부 도포기(external applicator)를 적절한 부위 주변 또는 근처에 위치하여 종양에 열을 집중, 온도를 높임
- 복강 내 또는 내복부(intraluminal or endocavitary) 접근: 식도, 직장과 같이 체강 내 또는 근처의 종양을 치료함. 탐침(probes)이 체강 내에 들어가 종양에 삽입되어 열을 직접적으로 전달함
- 간질(interstitial) 접근법: 뇌종양과 같이 몸 속 깊은 곳에 있는 종양을 치료함. 본 기술은 외부 접근법보다 더 높은 온도로 종양을 가열할 수 있도록 함. 마취 상태에서 탐침 또는 바늘을 종양에 삽입하며 이때 초음파와 같은 영상 기술을 이용하여 탐침이 종양 내에 적절하게 위치하는지 확인할 수 있음. 이후 열원이 탐침을 통해 전달됨. 고주파 열용해술(radiofrequency ablation)은 고주파로 암세포는 가열, 치사시키는 간질 접근법의 대표적인 기술임

② 국부 온열치료(regional hyperthermia): 체강, 장기, 사지와 같은 조직의 넓은 영역을 가열하기 위해 다양한 접근법을 사용한다.

- 심층 조직(deep tissue) 접근: 경부암 또는 방광암과 같은 체 내 암을 치료하여 외부 도포기(external applicator)를 치료할 체강 또는 장기 주변에 위치하고 마이크로파, 고주파 에너지를 해당 부위에 집중시켜 온도를 높임
- 국부 관류(regional perfusion) 접근: 흑색종과 같이 팔, 다리의 암 또는 간이나 폐와 같은 일부 장기의 암을 치료하는 데 사용함. 환자의 혈액 일부를 제거, 가열한 후 팔, 다리 또는 장기에 다시

1) NIH National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>

펌핑(관류)함. 항암제는 일반적으로 본 기술을 이용하여 투여함

- 지속적 온열 복막 관류요법(continuous hyperthermic peritoneal perfusion, CHPP): 원발성 복막 증피증, 위암과 같은 복강 내 암을 치료함. 수술 중에는 가열된 항암제가 온난화 장치(warming device)를 통해 복강으로 흘러가며 복강 온도는 41~42℃에 이름

③ 전신 온열치료(whole-body hyperthermia): 전신에 퍼진 전이암을 치료하며 열챔버, 온수 블랭킷 등 체온을 41.6~42℃로 상승시킬 수 있는 여러 기술이 사용된다.

1.1.3. 소요장비의 식품의약품 안전처 허가사항

동 기술과 관련하여 식품의약품안전처(이하 ‘식약처’) 허가를 득한 제품은 21건(취하 품목 4건 포함)으로 확인되며 “의료용고주파온열기(radiofrequency, heater)”로 품목명이 명시되어 있다. 가장 최근 식약처 허가를 받은 제품의 허가사항은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
허가번호(허가일)	제허 21-12 호(2021.1.8.)
품목명	의료용고주파온열기
품목영문명	radiofrequency, heater
품목코드(등급)	A16250.01(3)
모델명	CPB-1200
제품명	Celief
명칭	Celief, 의료용고주파온열기, CPB-1200
사용목적	13.56 MHz의 고주파 온열을 이용하여 암치료에 사용하는 기기
모양 및 구조 -작용원리	본 기기는 13.56 MHz 대역의 전자기파 에너지를 이용하여 종양 조직 부근의 온도를 42℃ 이상으로 상승시킴으로써, 종양세포의 증식을 막고 종양조직을 괴사시키는 의료기기임. RF Generator에서 발생된 전자기파 에너지는 전극을 통해 종양 부위로 침투하게 되며 암세포의 임피던스(교류저항)가 정상 세포에 비해 낮다는 특성을 이용하여 같은 조건에서 정상세포보다 암세포의 주변 온도를 더 많이 상승시킴으로써 암세포에만 피해를 주게 됨 본 기기는 고주파(radiofrequency) 온열을 이용하여 암치료에 사용하는 기기로서 축전지 결합으로 발생하는 13.56 MHz의 고주파를 볼러스(bolus) 전극을 이용하여 암조직 세포외액에 전달함
성능	1. 고주파 출력(고주파 전력 발생기 성능) - 사용 주파수: 13.56 MHz - 고주파 출력: 10-200 Watt(10 W 간격) - 출력 전류: 0.22-1.13 A - 출력 에너지: Max 720 kJ - 정재파비(SWR): 1.0-1.2 (max) 2. 시스템 제어 - 시간 설정: 5-90분(5분 간격) - bed 온도 설정: 20-35℃(1℃ 간격) - 냉각수 온도 제어: 5-40℃(1℃ 간격) - 볼러스(bolus) 온도: 37℃

본체

모양 및 구조
-외형



구분	내용
온열전극	

출처 : 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

현재 국내에서 허가받은 방사선 온열치료기기는 비침습적으로 체내 온도를 높이며 기기가 상대적으로 간단하여 편하다는 장점이 있는 고주파온열기가 주를 이루고 있다. 방사선 온열치료 소위원회에서는 과거에는 침습적으로 탐침을 이용하여 종양세포의 온도가 43°C임을 확인하였던 반면 현재는 탐침을 이용한 온열치료는 거의 사용되고 있지 않아 종양세포의 온도가 목표 온도에 도달, 적정하게 유지되고 있는지 정확히 알 수 없다는 제한점이 있다고 밝혔다.

1.1.4. 온열치료의 열원의 종류

대부분의 국소적인 열은 마이크로파, 고주파, 초음파를 통해 전달된다. 마이크로파는 대부분 100-MHz부터 3-GHz, 고주파는 500-kHz부터 15-MHz, 초음파는 300-kHz부터 2-MHz의 영역이다(Kufe 등, 2003). 각 열원의 장단점은 <표 1.2>와 같다.

표 1.2 온열치료 열원의 종류

열원	장점	단점	적용
마이크로파	<ul style="list-style-type: none"> - 기술이 발전되어 있음 - 이론적으로 다량 가열 가능 - 체내에서 열을 가하기 위한 전문 안테나가 개발되어 있음 - 피부 냉각 가능 - 간질(interstitial) 사용이 입증됨 	<ul style="list-style-type: none"> - 고주파에서 침투가 제한적이어서 깊은 곳에 국소 가온이 어려움 - 개인에 따라 이상반응 나타날 수 있음 - 치료실을 차폐 해야 함 - 온도 측정에 noninteracting 탐침이 필요함 - 온도 분포가 국소 혈류의 변화에 따라 달라짐 	<ul style="list-style-type: none"> - 표면 또는 근접 표면의 병변: 유방, 흉벽, 사지, 방광, 전립선, 자궁경부, 식도, 뇌, 두경부
고주파	<ul style="list-style-type: none"> - 기기가 상대적으로 간단함 - 치료실 차폐 불필요 - 대량 가온 가능 - 심재성 병변에 가온 가능 - 간질 사용 입증 - 전극 크기에 제한 없음 	<ul style="list-style-type: none"> - 지방조직이 우선적으로 가온 됨 - 전류 흐름이 국소 전기 조직 특성에 따라 달라짐 - 혈류 변화에 따라 온도 분포가 달라짐 	<ul style="list-style-type: none"> - 넓은 표면의 종양: 사지의 병변, 폐, 췌장, 간, 방광 - 간질 적용: 흉벽, 두경부, 전립선, 자궁경부
초음파	<ul style="list-style-type: none"> - 조직에 쉽게 초점을 맞춤 - 변환기를 이용하여 5-10cm 깊이까지 가온 가능 - 치료실 차폐 불필요 - 건강에 위해가 없으며 초점 불량을 최소화하여 혈류 영향을 줄일 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> - 조직-공기 인터페이스의 침투가 없음 - 뼈에 의한 "shadowing" 있음 - 뼈가 우선적으로 가온 됨 - 치료 중 통증이 동반될 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> - 표면 병변: 두경부 - 사지의 병변

출처: Kufe 등(2003), modified table 41-1 Summary of Hyperthermia Methods

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1. 국내 현황

현재 ‘방사선 온열치료 및 온열치료계획’은 비급여로 적용되고 있으며 고시내역은 다음과 같다.

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	도272	보험EDI코드	HZ272	급여여부	비급여
행위명(한글)	방사선 온열치료 및 치료계획			적용일자	2005.1.1.
행위명(영문)	Hyperthermia			관련근거	보건복지부고시 제2004-89호(2004.12.29.)
정의 및 적응증	암조직에 43℃이상 가온을 하여 암세포의 치사를 일으켜 방사선 또는 항암제의 효과를 증강 또는 국소적 면역능력 보강을 통해 암치료의 효과를 높이기 위함으로 주로 Radiofrequency(고주파), Microwave(마이크로파), Ultrasound(초음파)를 이용함.				
주사항	건강보험요양급여의 기준에 관한 규칙[별표2] 비급여대상 5. 한시적 비급여대상의 비급여 고시 (~2004.12.31.)				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

표 1.4 행위 급여·비급여 목록(2021년 2월판)

분류번호	코드	분류
		제3부 행위 비급여 목록
		제3장 영상진단 및 방사선 치료료
도-272		제4절 방사선치료료
	HZ272	방사선 온열치료 및 온열치료계획

건강보험심사평가원 고시 정의에서 방사선 온열치료는 ‘43℃ 이상 가온’하는 것으로 표기되어 있으나 실제 임상에서는 42~44℃ 정도에서 사용되고 있다는 소위원회 의견이 있었다. 또한 ‘43℃ 이상’이기 때문에 고온의 치료법도 포함될 수는 있지만 기전이 상이하여 구분할 필요가 있는 것으로 소위원회에서 논의되었다. 방사선 온열치료를 적용하여 ‘방사선 또는 항암제의 효과를 증강’시키는 것으로 정의된 것을 토대로, 60℃ 이상의 고온에서 암세포를 직접 가열하여 치료하는 고강도초음파집속술(High-intensity focused ultrasound, HIFU) 및 열응해술(ablation)은 방사선 온열치료에 해당하지 않는 것으로 판단하였다. 그리고 온열치료의 열원으로 ‘고주파, 마이크로파, 초음파’를 이용한다고 명시한 것으로 바탕으로, 복강내 온열 항암화학요법(Hyperthermic Interaperitoneal Chemotherapy, HIPEC) 등 관류를 이용한 온열치료 역시 제외하는 것으로 하였다. 따라서 본 안전에서의 “방사선 온열치료”는 고주파, 마이크로파, 초음파를 열원으로 외부 도포기를 이용하여 가온하는 것(loco-regional hyperthermia using external applicators)으로 정의하여 평가하였다.

1.2.2. 국외 보험 및 행위등재 현황

동 기술의 미국 행위분류(current procedural terminology, CPT) 코드 및 일본 후생성 진료보수 코드는 다음과 같이 확인되었다. 미국과 일본에서는 외부 도포기를 이용하여 표재성 또는 심재성 조직에 적용하는 경우, 또는 탐침의 개수 등을 이용하여 온열치료를 구분하고 있다.

표 1.5 국외 보험 및 행위등재현황

국가	분류	내용
미국	CPT	77600 Hyperthermia, externally generated; superficial (ie, heating to a depth of 4 cm or less)
		77605 deep (ie, heating to depths greater than 4 cm)
		77610 Hyperthermia generated by interstitial probe(s); 5 or fewer interstitial applicators
		77615 more than 5 interstitial applicators
		77620 Hyperthermia generated by intracavitary probes
일본	진료보수 점수표	M003 전자파 온열치료 (일회 당)
		1 심재성 악성종양에 대한 것
		2 표재성 악성종양에 대한 것

출처: 미국 CPT 2020, 일본 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-tokenkyoku/0000196290.pdf>

1.3 흉부종양

1.3.1. 폐암

폐암은 흉부종양의 대표적인 질환으로 폐에 발생한 악성 종양을 말하며, 폐를 구성하는 조직(기관지, 세기관지, 폐포 등)에서 기원한 원발성 폐암과 다른 장기에서 생겨나 폐로 전이된 전이성 폐암으로 나눌 수 있다. 원발성 폐암으로 크게 비소세포암(non-small cell carcinoma)과 소세포암(small cell carcinoma)으로 나뉜다.

비소세포암은 다시 선암(adnocarcinoma), 편평상피세포암(squamous cell carcinoma), 대세포암(large-cell carcinoma)으로 나눌 수 있다. 선암은 폐 주변부에서 주로 발견되며 흡연하지 않는 사람에게서 주로 발병하며 림프절, 간, 뇌, 뼈 등에 전이가 잘 되는 암이다. 편평상피세포암은 폐 중심부에 주로 발생하며 암 조직이 기관지를 막아 폐렴이나 피 섞인 기침 등이 특징적이다. 선암 대비 상대적으로 전이가 적은 편인 것으로 알려져 있다. 대세포암은 전체 폐암의 4~10%를 차지하며 폐 표면에서 주로 발생한다. 전이되는 속도가 빨라 다른 비소세포암에 비해 예후가 좋지 않은 경향이 있다.

소세포암은 전체 폐암 환자의 약 15~30%를 차지하며 주로 기관지, 세기관지와 같은 기도에서 발병한다. 일반적으로 기관의 표면을 따라 암세포가 생성되어 폐 중앙부에 위치하게 되는 경우가 대부분(약 80%)이다(Jameson 등, 2018).

중앙암등록본부에 따르면 2019년 신규 발생한 암 약 25만 건 중에서 폐암은 약 3만 건으로 전체 암 발생 2위(11.8%)를 차지하였다. 폐암 발생의 남녀 성비는 2.1:1로 남자가 더 많았으며 남성의 암 중 1위, 여성의 암 중 5위에 해당하였다. 암종 중에서는 선암이 49.9%로 가장 많았으며 편평상피세포암이 20.4%, 소세포암이 10.6%를 차지하였다. 우리나라 폐암의 5년 생존율(2010~2014년)은 25.1%로 미국(21.2%)이나 영국(13.3%)보다는 높았으나 일본(32.9%)의 폐암 생존율보다는 낮았다.

1.4 의료기술평가

1.4.1. 독일의 의료기술평가: 유방암, 방광암, 경부암, 연부조직육종에서의 온열치료(2012)

독일에서는 온열치료의 효과와 관련한 의료기술평가를 지속적으로 수행하였다. 2005년 German Federal Joint Committee (G-BA, 독일연방합동위원회)에서는 다양한 암종에서 온열치료의 효과를 평가하였다. 평가 대상 암종은 기관지암, 세포종양, 대장암, 위암, 골수종양, 방광종양, 뇌종양, 골종양, 두경부암, 간암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 유방암, 흉막중피종, 전립선암, 직장암, 연부조직육종, 자궁경부암이었으며 온열치료의 효과와 임상적 이익을 확인할 수 없었다.

2010년 Ludwig Boltzmann Institute (LBI-HTA)에서 11개 암종(대장암, 연부조직육종, 자궁암, 재발성 유방암, 흑색종, 국소 진행성 또는 재발성 방광암, 국소 진행성 또는 재발성 전립선암, 항문암, 췌장암, 국소 두경부암, 유아에서의 세포종양)에 대하여 2005년 G-BA 의료기술평가보고서를 업데이트하였다. 그러나 검토한 모든 암종에서 온열치료의 효과에 대한 근거가 불충분한 것으로 결론을 내렸다.

LBI-HTA에서는 2012년, 온열치료의 편익을 지지할 수 있는 충분한 자료가 있는 4개의 암종(유방암, 방광암, 경부암, 연부조직육종)에 대하여 방사선 또는 항암요법과 온열치료 병행요법의 효과에 대하여 평가하였다. 유방암 2건, 방광암 2건, 경부암 3건, 방광암과 경부암 1건, 연부조직육종 각 1건의 문헌으로 총 9건의 무작위배정비교임상시험(Randomized controlled trial, RCT) 문헌이 최종 선정되었으며 총 1,265명의 환자 중 656명이 방사선 또는 항암요법과 병행으로 온열치료를 받았다. 완전관해 또는 부분관해를 보고한 6편의 문헌에서 온열치료는 통계적으로 유의한 임상적 성과를 나타내었으며 무질병생존(3/9편)과 무진행 생존(2/9편) 역시 온열치료군이 더 우월한 결과를 보였다. 전체생존율은 9편의 문헌에서 모두 보고되었으나 1편에서만 전체생존율이 향상되었다. 이를 통해 관해율과 같은 대리지표가 생존 편익(survival benefit)으로 전환되지 않고 온열치료의 효과가 일시적인 것으로 판단하였다. 선정된 문헌에서 보고된 안전성은 온열치료군에서 일관되게 열등한 경향으로 확인되었다. 그러나 평가한 4개의 암종의 특징이 각기 다르며 그에 따라 전반적인 치료방법 뿐만이 아니라 온열치료 방법(목표 온도, 온열치료 횟수 및 기간 등)도 상이하였다. 이러한 선정문헌의 이질성에 따른 불확실성이 높아 온열치료와 관련하여 확인 가능한 근거는 불충분한 것으로 판단하였다.

1.5 선행 연구

1.5.1. 체계적 문헌고찰

본 기술과 관련하여 흉부종양 환자를 대상으로 수행된 체계적 문헌고찰은 없었다. 다른 암종에서 방사선 온열치료의 효과 및 안전성을 검토한 체계적 문헌고찰의 특징은 <표 1.6>과 같다.

1.5.1.1. 부인종양

1) 자궁경부암

Datta 등(2019)은 국소 진행성 자궁경부암 환자에서 다양한 치료법(방사선요법 및/또는 항암요법, 저산소세포민감제, 면역조절제, 국소국부 중등도 온열치료를 조합한 13개의 치료법)의 효과 및 안전성에 대한 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 수행하였다. 수술을 수행하지 않은 국소 진행성 자궁경부암에 대한 59건의 RCT 문헌이 최종선정되었으며 9,894명의 환자를 포함한 13개의 치료법을 평가하였다. 검토한 임상적 성과(장기 국소 조절, 전체 생존율, 3단계 이상 급성 이환율, 후기 이환율)에서 좋은 결과를 나타낸 상위 3개의 치료옵션은 방사선요법+온열치료, 방사선요법+항암요법+온열치료, 방사선요법+항암치료였다.

Lutgens 등(2010)은 국소 진행성 자궁경부암 치료시, 표준 방사선 요법에 온열치료를 추가하는 것이 치료성과에 미치는 영향을 확인하였다. 환자의 74%가 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage IIIB였으며 표준 방사선 요법 대비 방사선 및 온열치료 병행요법은 유의하게 더 높은 완전관해율(Risk Ratio (RR) 0.56; 95% Confidence Interval (CI) 0.39~0.79, $p < 0.001$), 낮은 국소 재발율(RR 0.48; 95% CI 0.37~0.63, $p = 0.05$), 3년 시점에서 높은 전체 생존율(Hazard Ratio (HR) 0.67; 95% CI 0.33~0.31, $p = 0.05$)을 보였다. 또한 두 군간 급성 또는 만성 3/4등급 독성에는 유의한 차이가 없었다(RR 1.01, 95% CI 0.44~2.30, $p = 0.96$).

2) 유방암

Bakker 등(2019)은 재발성 유방암 환자가 방사선요법과 온열치료를 받을 때 온도와 열선량(thermal dose)이 임상적 성과 및 열 독성에 미치는 영향에 대한 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 그 결과 온열치료는 완전관해(10/15편), 국소조절기간(10/13편), 전체 생존율(2/2편), 열독성(7/11편)과 유의한 연관성이 있었음을 확인하였다. 높은 온열치료를 받은 환자는 임상적 성과가 높아질 가능성과 함께 열독성 가능성도 높아지는 것으로 나타났다.

Datta 등(2016)은 국소 재발 유방암 환자에서 온열치료와 방사선요법의 성과를 확인하였다. 환자들은 평균 7회의 온열치료를 받았으며 평균 온도는 42.5°C였으며 방사선요법 후에 가장 빈번하였다. 방사선요법과 온열치료를 병행하는 경우 방사선요법을 단독으로 받을 때보다 완전관해가 더 높은 것으로 나타났다(Odds Ratio (OR) 2.64; 95% CI 1.66~4.18, $p < 0.0001$).

표 1.6 선행 체계적 문헌고찰의 특징

문헌	대상 환자	중재검사	비교검사	결과변수	최종선택문헌수 (환자수)	문헌검색 연도	포함 연구설계	온열치료종류
Lutgens et al. (2010)	국소 진행성 자궁경부암	RT+HT	RT	국소 종양 조절, OS, 치료 관련 이환율	6건	2009.1.	RCT	NR
Datta et al. (2019)	국소 진행형 자궁경부암	항암치료법*		LRC, OS, 급/만성 이환율,	59건 9,894명	2018	RCT	NR
Bakker et al. (2019)	재발성 유방암	RT+HT		CR, LC, OS, 열독성	32건 2,330명	2019.4.	코호트 연구, 비교대조연구	NR
Datta et al. (2016)	국소 진행성 유방암	RT+HT RT+CT+HT	RT	CR	34건 627명(비교대조 연구), 1483명(단 일군)		코호트연구	NR
Hu et al. (2017)	식도암	RT+CT+HT	RT+CT RT	OS(1,3,5,7년), CR, 총유효율, 이상반응	19건 1,519명	2015.12.	RCT	regional HT
van der Horst et al. (2018)**	국소 진행성 또는 전이성 췌장암	RT+HT CT+HT	RT, CT	OS, 종양반응	14건 395명	2017.6.	코호트연구	regional HT, intraoperative HT, whole-body HT
De Haas-Kock et al. (2009)	국소 진행성 직장암	RT+HT	HT	CR, OS, 국소 종양 재발, 독성	6건 520명(RT 258, RT+HT 262)	2007.5.	RCT	NR
Longo et al. (2016)**	방광암	RT+HT CT+HT HT			15건 346명	2015.8.	제한없음	regional HT
Datta et al. (2015)	두경부암	RT+HT	RT	CR	6건 451 임상건수	2015.6.	비교대조연구	local HT

CR: complete response, 완전관해; LC: duration of local control, 국소조절 기간; OS: overall survival, 전체 생존율; LRC: locoregional control: 국소국부 조절; HT: hyperthermia, 온열치료; RT: radiation therapy, 방사선요법; CT: chemotherapy, 항암요법; RCT: randomized controlled trial, NR: Not reported

*radiation therapy(RT) alone and/or neoadjuvant CT (NACT), adjuvant CT (ACT), concurrent chemoradiation therapy (CTRT), hypoxic cell sensitizers, Imm, or hyperthermia(HT)의 조합으로 이루어진 13개의 치료법 비교

** 체계적문헌고찰 수행

1.5.1.2. 소화기종양

1) 식도암

Hu 등(2017)은 식도암에서 화학방사선요법과 국소 온열치료를 병행할 경우의 임상적 효과성과 안전성을 조사하였다. 메타분석 결과, 항암화학요법과 국부 온열치료의 병행치료군이 항암화학요법군과 방사선요법 단독군 대비 1년, 3년, 5년, 7년 생존율이 더 높았다($p < 0.05$). 또한 안전성과 관련하여 병행치료군은 항암화학요법군 대비 위장반응, 백혈구 감소증, 방사성 식도염 발생이 더 적었으며($p < 0.05$) 방사선요법 단독군보다 재발 및 원격전이율이 더 낮았다($p < 0.05$).

2) 췌장암

Horst 등(2018)은 방사선요법 및/또는 항암요법에 온열치료를 추가할 경우 췌장암 환자의 치료성적을 향상시킬 수 있는지 체계적 문헌고찰을 통해 확인하였다. 최종 선정된 14개의 문헌 중 6개의 문헌에서 대조군 대비 온열치료를 추가한 군의 중앙값 전체 생존율이 더 길었으며(11.7개월 vs. 5.6개월), 3개의 문헌에서 보고한 전체생존율 역시 온열치료군이 더 높은 것으로 나타났다(43.9% vs. 35.3%). 그러나 최종 선정된 문헌의 질이 낮은 한계가 있었다.

3) 직장암

Haas-Kook 등(2009)은 국소 진행 직장암에서 화학방사선요법과 비교하여 온열치료를 병행하는 방사선요법의 이득에 대하여 조사하였다. 최종 6개의 문헌이 선정되었으며 4개의 문헌을 토대로 전체생존율을 비교하였을 때, 2년 후 전체생존율은 방사선 온열치료군에서 유의하게 더 높았으나(HR 2.06; 95% CI 1.33~3.17, $p=0.001$), 3년 이후(3, 4, 5년차 전체 생존율)에는 그 차이가 없어졌다. 2편의 문헌에서 보고한 급성 독성은 두 군간 유의한 차이는 없었다.

1.5.1.3. 비뇨기종양

1) 방광암

Longo 등(2016)은 방광암의 보조적 치료제로서 국소온열치료의 효과 및 독성을 체계적으로 고찰하고자 하였으나 근거가 제한적이었기 때문에 결론을 내릴 수 없었다.

1.5.2. 국외 가이드라인

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 임상지침²⁾에 따르면 3상 임상시험에서 국소 고위험 연부조직육종 환자에서 항암요법 전에 온열치료를 수행하였다. 341명의 환자가 에토포사이드

2) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) ver. 1. 2021. Soft Tissue Sarcoma

(etoposide), 이포스파미드(ifosfamide), 독소루비신(doxorubicin) 항암화학 단독요법군 또는 항암화학 및 온열치료 병행요법군으로 무작위배정되었으며 34개월의 추적기간(중양값) 이후 149명의 연부조직육종 말기 환자 중 병행요법군의 2년차 무질병생존율은 70%, 무진행생존율은 80%이었다. 그러나 해당 연구결과는 대규모 코호트 연구에서 효과를 확인할 필요가 있으며 해당 가이드라인에서는 온열치료를 권장하지 않았다.

2. 평가목적

선행연구를 통해 방사선 온열치료가 다양한 종류의 암에서 적용되고 있음을 확인하고 종양 부위에 따라 구분하여 방사선 온열치료를 평가하고자 하였다. 본 보고서에서는 흉부종양에서 방사선 온열치료의 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

해당 의료기술평가에서는 체계적 문헌고찰(systematic review)를 통해 방사선 온열치료에 대한 안전성 및 효과성을 평가하였다. 의료기술의 평가범위 및 방법은 “방사선 온열치료 소위원회(이하, 소위원회)”의 검토에 따라 최종 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰의 핵심질문과 평가범위(PICO-TS)는 1차 소위원회에서 논의를 통하여 확정하였다.

- **흉부종양 환자에서 방사선 또는 항암요법과 병행하는 온열치료는 임상적으로 안전하고 효과적인가?**

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients(대상 환자)	흉부종양 환자
Intervention(중재법)	방사선요법 또는 항암요법과 방사선 온열치료의 병행 - 온열치료: 고주파, 마이크로파, 초음파를 열원으로 외부 도포기를 이용하여 가온하는 방사선 온열치료
Comparator(비교치료법)	방사선요법 및/또는 항암요법
Outcomes (결과변수)	임상적 안전성 - 급성 또는 만성 독성 - 열독성
	임상적 효과성 - 치료반응 - 생존율 - 재발률 - 국소종양조절(local tumor control), 국소국부조절(locoregional control)
Time(추적기간)	제한없음
Setting(세팅)	제한없음
Study designs(연구유형)	비교연구
연도 제한	2000년 이후 문헌

임상적 안전성은 급성 또는 만성 독성, 그리고 열독성을 확인하였으며 효과성은 치료반응(관해율 등), 생존율, 국소종양조절 또는 국소국부조절, 재발률 등을 검토하였다. 기존의 방사선 및/또는 항암화학요법과 온열치료를 추가하였을 때를 비교하는 것을 고려하여 RCT, 비무작위비교임상시험(Non-randomized controlled trial, NRCT)를 포함하는 비무작위비교연구(Non-randomized controlled study, NRS)를 검색하였다. 또한 방사선 온열기기의 발전 및 항암요법의 변화를 고려하여 2000년 이후의 문헌으로 제한하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌 고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

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

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 흉부종양 환자를 대상으로 하는 연구 • 온열치료와 방사선 및/또는 항암요법을 병행하여 수행한 연구 • 사전에 정의된 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구 • 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 인간대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) • 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등) • 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) • 원문 확보 불가 • 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구 • 2000년 이전 문헌

1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견일치를 이루었다. 문헌의 연구유형에 따라 RCT 및 NRCT는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를, 그 외 NRS는 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomised Study (RoBANS) ver 2.0을 사용하여 비뚤림 위험을 평가하였다.

Cochrane의 RoB는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 평가결과 '낮음'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처를 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 <부록 4>와 같다. NRCT의 경우, RoB 항목에서 무작위배정순서 대신 대상군 비교가능성을 추가하여 평가하였다.

NRS의 비뚤림위험 평가에 사용한 RoBANS는 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 RCT 이외의 비교연구에 적용할 수 있는 비뚤림 위험 평가 도구로 개발되었다. 총 8개 세부문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가된다. 평가결과가 '낮음'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단한다. 구체적인 평가항목은 <부록 4>와 같다.

1.6 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가

독립적으로 자료를 추출하고 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 논의하여 합의하였다. 각 문헌에서 추출한 내용은 다음과 같다(부록 4).

- 연구특성: 대상환자, 연구설계, 연구대상자 특성, 출판연도 등
- 중재 및 비교법 특성: 중재검사 및 비교검사 등
- 연구결과: 사전에 정한 임상적 안전성 및 효과성 관련 연구결과 값
- 기타: 결론, 민간지원여부 등

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 기본적으로 메타분석에서 통합추정치(OR, RR) 등을 추정할 때 연구간 이질성(heterogeneity)이 높은 경우 변량효과모형(random effect model)을 사용하였다. 이질성은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 통해 확인하고 Cochran Q statistic(통계적 유의성 판단기준: $p < 0.10$)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 0~25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25~50%는 낮은 수준, 50~75%는 중등도 수준, 75~100%는 높은 것으로 해석하였다. 통계적 분석은 STATA ver 13.0과 RevMan 5.3을 이용하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다. 방사선 온열치료 소위원회에서는 흉부종양의 모든 결과변수를 대상으로 중요도를 결정하였으며 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical), ③ 덜 중요한(of limited importance)의 3개 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하였고 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical) 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하였다. 흉부종양 결과변수의 중요도는 아래와 같았다

표 2.5 흉부종양 GRADE 근거수준 중요도 구분

구분	상세지표	중요도
생존율	전체 생존율	핵심적(Critical)
	무진행 생존율	핵심적(Critical)
관해율	완전관해율	중요한(Important)
	부분관해율	중요한(Important)
	객관적 반응을	핵심적(Critical)

2. 권고등급 결정

소위원회에서는 부인 종양 전체에 대한 권고문을 내리기에 종양별로 질환 특성 및 치료방법이 상이하여 암종별로 권고문을 작성하기로 합의하였다. 의료기술재평가위원회에서 소위원회의 결론 및 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 권고등급을 제시하였다.

표 2.6 권고 등급 체계 및 정의

권고등급	설명
권고함	임상적 안전성과 효과성 근거가 충분(확실)하고, 그 외 평가항목을 고려하였을 때 사용을 권고함
조건부 권고함	임상적 안전성과 효과성에 대한 근거 및 권고 평가항목을 고려하여 특정 조건(구체적 제시 필요) 또는 특정 대상(구체적 제시 필요)에서 해당 의료기술에 대한 사용을 선택적으로 권고함
권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
불충분	임상적 안전성과 효과성 등에 대한 활용가능한 자료가 불충분하여 권고 결정이 어려운 기술

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 국외 29,150건, 국내 2,214건이었으며 중복 검색된 9,361건을 제외한 22,003건이 문헌선택과정에 사용되었다. 제목 및 초록을 검토하여 21,777건을 배제하고 226건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 2차적으로 원문을 토대로 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 44편의 문헌을 선택하였다. 그 중 흥부종양 문헌은 6편이었으며 모두 폐암에 대한 연구였다. 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록과 배제 문헌은 각각 <부록 5>와 <별첨 2>에 기술하였다.

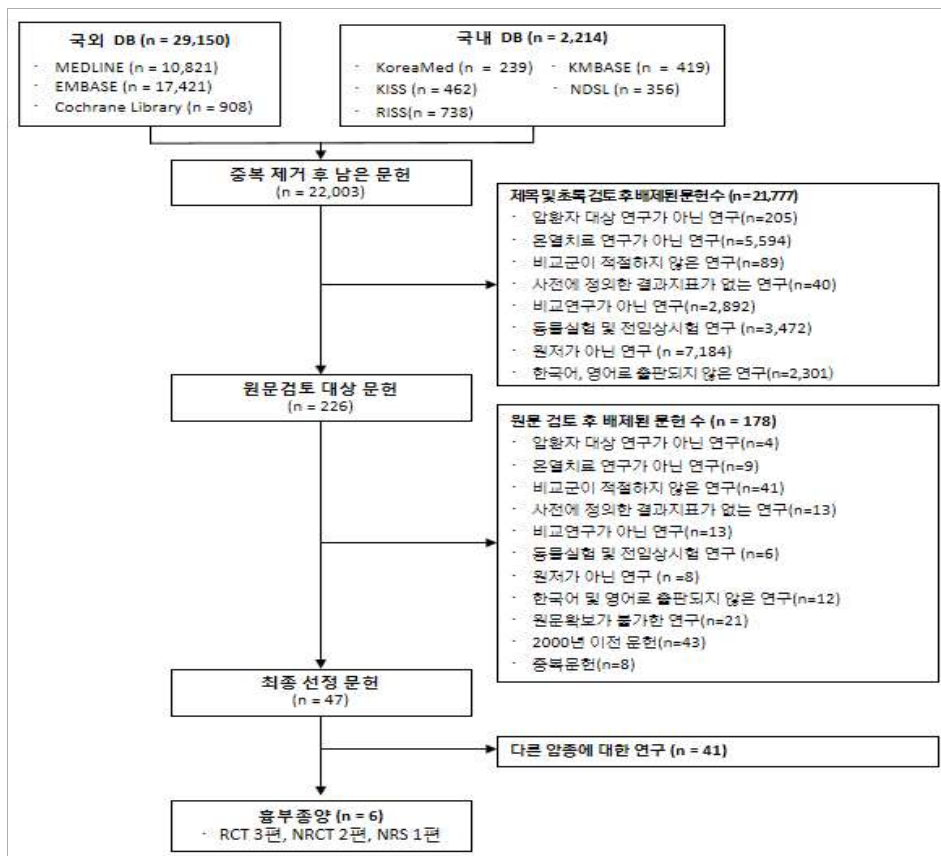


그림 3.1 문헌검색 흐름도

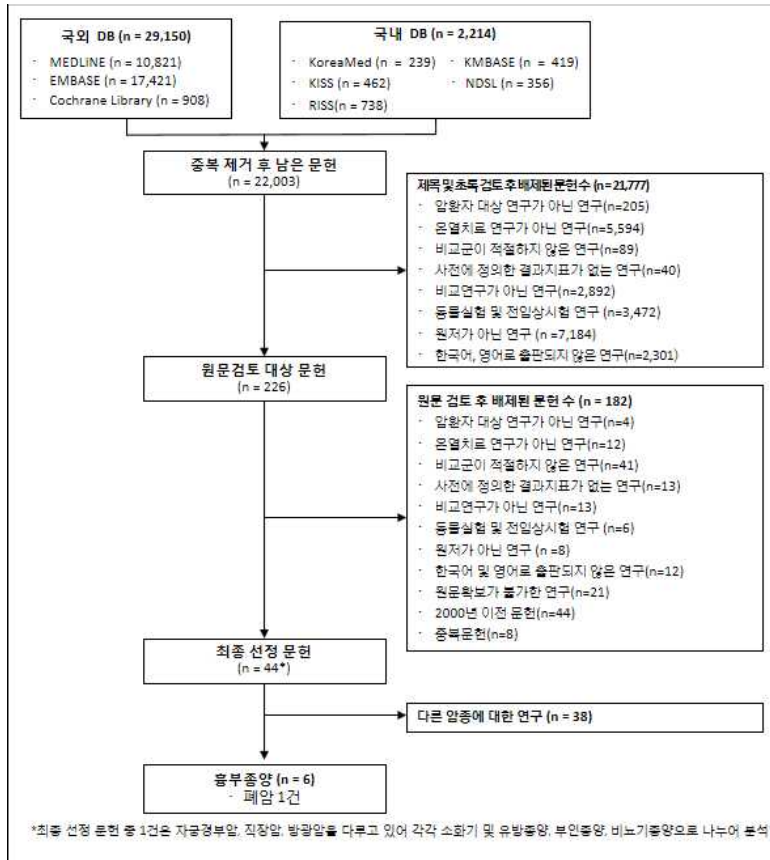


그림 3.2 문헌검색 흐름도

1.2. 선택문헌 특성

최종 선택 문헌 6편 중 RCT는 3편, NRCT 2편, NRS 1편이었다. 6편 모두 아시아에서 수행되었으며 1편(Mtsumori, 2007)은 한국, 중국, 우크라이나 3국이 참여한 연구였다. 해당 문헌을 포함하여 중국에서 5편, 한국에서 1편, 일본에서 1편의 연구가 수행되었다.

RCT 연구는 진행성 비소세포폐암 및 폐암 환자를 대상으로 수행되었으며 총 환자수는 196명, 평균 연령은 59~74.8세였다. 중재요법은 방사선요법, 화학요법, 온열치료를 모두 수행한 연구, 방사선 및 온열치료를 수행한 연구, 화학요법 및 온열치료를 수행한 연구 각각 1편씩 있었다. 온열치료의 온도는 39~44℃였고 회당 시간은 60분이었다.

NRCT 1편의 연구는 모두 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 수행되었으며 총 환자수는 171명, 평균 연령은 61~71세였다. 중재요법은 화학요법과 온열치료, Cyberknife, 화학요법, 온열치료의 병용요법 각 1편씩이었다. 열원은 모두 고주파였으며 온열치료 수행 온도는 40~41℃, 수행시간은 46~60분으로 주 1회 또는 2회 수행되었다.

후향적 코호트는 1편이었고 대상 환자군은 비소세포폐암이었다. 26명의 환자가 포함되었으며 연령 중앙값은 중재군 62세, 비교군 69세였다. 중재요법은 방사선과 온열치료의 병용요법였으며 온열치료는 42℃에서 45~60분 간 수행되었다.

선택문헌의 기저특성 및 중재특성을 <표 3.1>과 <표 3.2>와 같다.

표 3.1 흉부종양 선택문헌의 기저특성

연 번	제1저자 (출판연도)	국가 (모집기간)	대상자 질환 및 선정기준	대상자수 (I/C)	탈락률	평균 연령	암병기 (I/C, n(%))	중재군/ 비교군	추적 기간
폐암, RCT 연구									
1	Shen (2011)	중국	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 비소세포폐암 TNM 3-4기 	80 (40/40)	탈락없음	<ul style="list-style-type: none"> I: 60.7 C: 59.0 	<ul style="list-style-type: none"> IIIb: 14(35%)/16(40%) IV: 26(65%)/24(60%) 	<ul style="list-style-type: none"> CT+HT/CT 	4주
2	Mitsumori (2007)	한국, 중국, 우크라이나 (1998.10-2002.4)	<ul style="list-style-type: none"> 국소 진행성 비소세포폐암 TNM IIB, IIIA, IIIB 	80 (40/40)	<ul style="list-style-type: none"> I: 1.75% (7/40) C: 2.5% (10/40) 	<ul style="list-style-type: none"> I: 59 C: 62 	<ul style="list-style-type: none"> IIB: 10(25%)/7(17.5%) IIIA: 17(42.5%)/18(45%) IIIB: 13(32.5%)/15(37.5%) 	<ul style="list-style-type: none"> RT+HT/RT 	2년
3	Zhou (2019)	중국 (2012.10-2014.10)	<ul style="list-style-type: none"> 폐암 TNM II, III 	136 (68+68)	탈락없음	<ul style="list-style-type: none"> I: 72.7 C: 74.8 	<ul style="list-style-type: none"> II: 56(82.4%)/54(79.4%) III: 12(17.6%)/14(20.6%) 	<ul style="list-style-type: none"> CT+HT/CT 	3개월
폐암, NRCT 연구									
4	Yang (2019)	중국 (2011.3-2014.1)	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 비소세포폐암 IIIb, IV ECOG statue: 0-2 	93 (48/45)	탈락없음	<ul style="list-style-type: none"> I: 64 C: 65 	<ul style="list-style-type: none"> IIIb: 25(52%)/24(53%) IV: 23(48%)/21(47%) 	<ul style="list-style-type: none"> CT+HT/CT 	11개월
5	Wang (2013)	중국 (2010.11-2011.8)	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 비소세포폐암 III, IV Karnofsky status≥50 	78 (35/43)	탈락없음	<ul style="list-style-type: none"> I: 61 C: 71 	<ul style="list-style-type: none"> NR 	<ul style="list-style-type: none"> Cyberknife+CT+HT/Cyberknife+HR 	6개월
폐암, NRS 연구									
6	Sakurai (2002)	일본 (I: 1995-1999, C: 1987-1994)	<ul style="list-style-type: none"> 골격구조에 직접적으로 침입한 원발성 비소세포폐암 stage 2B, 3A, 3B, 4 	26 (13/13)	탈락없음	<ul style="list-style-type: none"> 중양값 I: 62 C: 69 	<ul style="list-style-type: none"> 2B: 1(7.7%)/4(30.8%) 3A: 2(15.3%)/4(30.8%) 3B: 6(46.2%)/5(38.5%) 4: 4(30.8%)/0(0%) 	<ul style="list-style-type: none"> RT+HT/RT 	2년

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, NRS: Non-randomized study, TNM: Tumor/node/metastases, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia

표 3.2 흉부종양 선택문헌의 증재특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 및 환자수	온열치료						방사선 요법		화학요법			
				열원 등 방법	기기 (제조국가)	온도(°C)	회당 시간(분)	주기/횟수	온도측정	선량	주기/횟수	약물/용량	주기/횟수		
1	Shen (2011)	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 비소세포폐암 (TNM III, IV) P:80(40/40) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원: RF 주파수: 40.68 MHz 전력: 30~1100W gemcitabine 투여 1시간 후에 수행 	HY-7000 RF external heat system (중국)	<ul style="list-style-type: none"> 39~42.5 	<ul style="list-style-type: none"> 60 	<ul style="list-style-type: none"> 주 2회(치료 간 최소 48시간 간격) 	<ul style="list-style-type: none"> 온도측정 	<ul style="list-style-type: none"> 종양 또는 전이가 가슴 부위에 있을 경우, 피부표면에 전극을 붙여 온도를 측정 전이가 복강에 위치할 경우 직장에서 항문 온도계를 이용하여 온도를 모니터 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> gemcitabine 1000 mg/m² cisplatin 80 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> gemcitabine: 1, 8일차 cisplatin: 1일차 3주 간격 총 4 cycles 	
2	Mitsumori (2007)	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 국소 진행성 비소세포폐암 (TNM IIB, IIIA, IIIB) P:80(40/40) 	<ul style="list-style-type: none"> NR 	Thermotron (일본)	<ul style="list-style-type: none"> 40.3 	<ul style="list-style-type: none"> 60 	<ul style="list-style-type: none"> 주 1회 평균 총 4.6회 	<ul style="list-style-type: none"> NR 	<ul style="list-style-type: none"> 1회 2Gy 총 66 or 70 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> 평균 52.9 일 	-	-	-	-
3	Zhou (2019)	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 폐암 (TNM II, III) P:136(68+68) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원: RF 주파수: 13.56 MHz CT 1시간 전 수행 	HG-2000 (중국)	<ul style="list-style-type: none"> 41~44 	<ul style="list-style-type: none"> 60 	<ul style="list-style-type: none"> 3주 간격 총 4 cycles 	<ul style="list-style-type: none"> NR 	-	-	<ul style="list-style-type: none"> mitomycin cisplatin 	<ul style="list-style-type: none"> 3주 간격 총 4 cycles 		

평가결과

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 및 환자수	온열치료						방사선 요법		화학요법	
				열원 등 방법	기기 (제조국가)	온도(°C)	회당 시간(분)	주기/횟수	온도측정	선량	주기/횟수	약물/용량	주기/횟수
4	Yang (2019)	NRCT	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 비소세포암 (TNM IIIb, IV) P: 93(48/45) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 RF 주파수: 40.68 MHz CT 전후 또는 흉내 주사 화학요법 후 	HY7000-H RF deep hyperthermia system (중국)	40	46-60	<ul style="list-style-type: none"> 주 2회 총 8회 	전극을 흉부 전체의 반대편에 배치하여 피부 온도 측정	-	-	<ul style="list-style-type: none"> gemcitabine: 3주간격으로 1, 8일 투여 gemcitabine 1000 mg/m² cisplatin 75 mg/m² 중재군 평균 3.5 cycles, 대조군 평균 2.8 cycles 	<ul style="list-style-type: none"> cisplatin: 3주간격으로 2, 4일에 투여 중재군 평균 3.5 cycles, 대조군 평균 2.8 cycles
5	Wang (2013)	NRCT	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 비소세포암 (TNM III, IV) P: 78(35/43) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 RF 주파수: 30.32 MHz, 40.68 MHz Cyberknife 치료사(9일차) 	NRL-001 Incoherent Dual RF Hyperthermia System (중국)	40-41	60	주 1회	피부표면 온도 측정	[Cyberknife] • 1회 4.5~11.7 Gy • 총 24~51 Gy	[Cyberknife] • 주 3~6회	<ul style="list-style-type: none"> cisplatin 30 mg/m² gemcitabine 25mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> cisplatin: 첫 3일 gemcitabine: 1, 8일차 1 cycle
6	Sakurai (2002)	NRS	<ul style="list-style-type: none"> 원발성 비소세포암 (TNM 2B, 3A, 3B, 4) P: 26(13/13) 	<ul style="list-style-type: none"> RT 선량 40 Gy 이 상일 때 첫 HT 시작 RT 직후 수행 	Thermotron RF 8 (일본)	42	45-60	<ul style="list-style-type: none"> 주 1회 2~4 sessions 총 32회 	<ul style="list-style-type: none"> thermocouple 온도계를 포함하는 플라스틱 미세 비늘을 중앙에 직접 삽입 비늘 multisensor 탐침을 통해 중앙 내 여러 부위의 온도를 매분 측정 	<ul style="list-style-type: none"> 1회 2Gy 총 60~70 Gy 	<ul style="list-style-type: none"> 주 5회 총 6~7주 	-	-

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, NRS: Non-randomized study, TNM: Tumor/node/metastases, RF: radiofrequency

1.3. 비뚤림위험 평가 결과

1.3.1. RCT 문헌

RCT의 비뚤림위험 평가는 RoB를 사용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과보고, 그 외 비뚤림위험(민간연구비 지원 여부)에 관하여 평가하였다.

RCT 연구 3편에 대한 비뚤림위험을 평가한 결과, 불충분한 결과자료의 비뚤림위험이 33.3%로 높았다. 해당 문헌은 치료효과를 보고하는 데 있어서 결측치가 중재군에서 20%가 됨에도 불구하고 결측 사유를 제시하지 않아 탈락 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. 선택적 결과 보고 비뚤림위험이 높은 연구도 33.3%로, 결과를 그래프 및 유의성 여부만 제시하고 구체적인 숫자를 제시하지 않아 보고 비뚤림위험이 ‘높음’으로 평가되었다. 배정순서 은폐의 경우, 모든 문헌에서 언급하고 있지 않아 모두 ‘불확실’으로 평가하였다(그림 3.2). 그 외 비뚤림위험 영역은 모두 ‘낮음’으로 평가하였다.

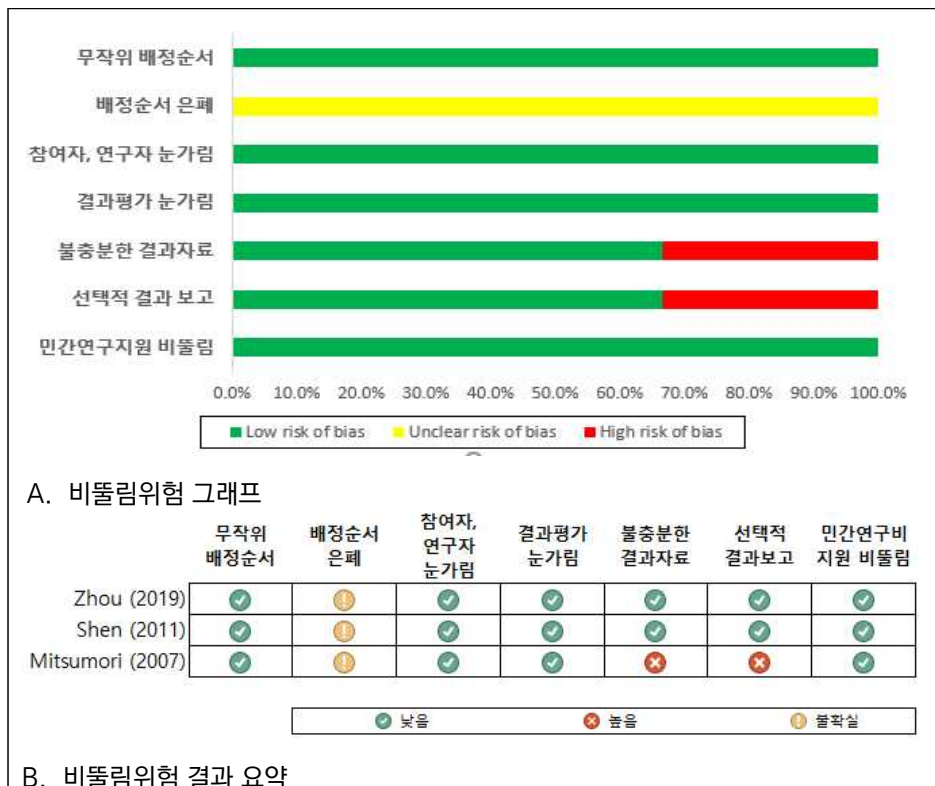


그림 3.2 흉부종양 RCT 문헌의 비뚤림위험

1.3.2. NRCT 문헌

NRCT 연구는 2편으로 대상군 비교가능성의 비뚤림위험이 '높은' 문헌이 1편 있었다. 해당 문헌은 중재군과 비교군의 환자특성을 비교하였으나 군 간 차이를 통계적 수치로 보고하지 않아 비뚤림위험을 '높음'으로 평가하였다. 두 편의 연구 모두 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 '불확실'으로 평가하였고 나머지 참여자, 연구자, 결과평가 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과 보고, 민간연구지원 비뚤림 위험은 '낮음'으로 평가하였다(그림 3.3).

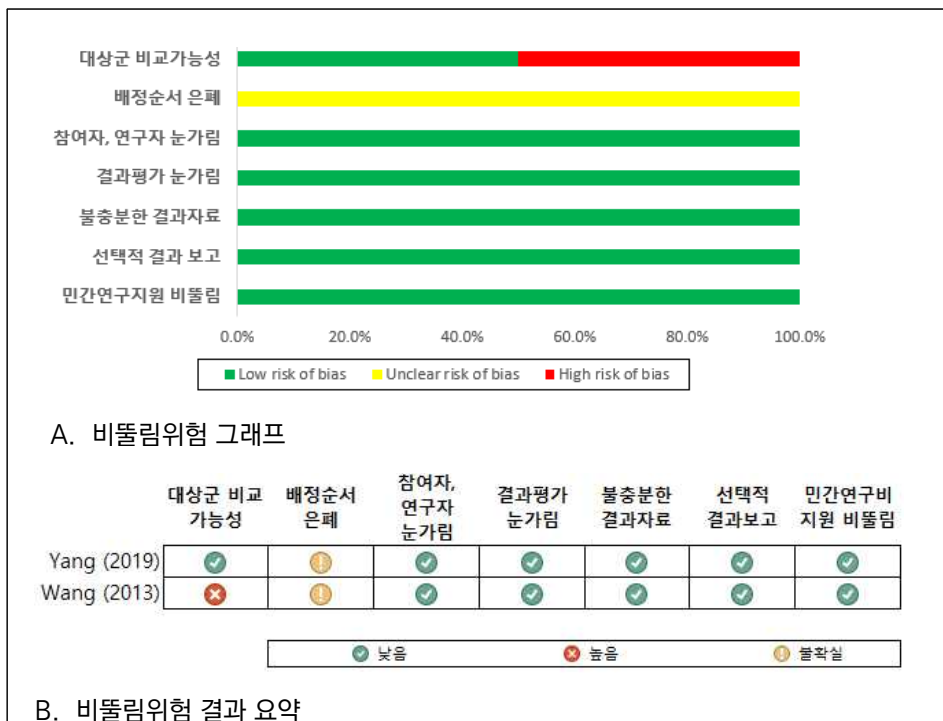


그림 3.3 흥부중앙 NRCT 문헌의 비뚤림위험

1.3.3. 후향적 코호트 문헌

1편의 후향적 코호트 문헌은 비소세포폐암 대상 연구였으며 비교군의 모집시기가 중재군의 모집시기와 다른, 역사적 코호트이었으며 군 간 연령, 종양크기와 같은 기본특성이 유사한 수준이 아니었기 때문에 대상군 비교가능성이 낮아 선택 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. 또한 구체적인 선정 및 제외 기준을 제시하지 않아 대상군 선정 비뚤림위험이 ‘높음’으로 평가되었으며 교란변수에 대한 언급이 없어 비뚤림위험을 ‘불확실’로 평가하였다(그림 3.4).

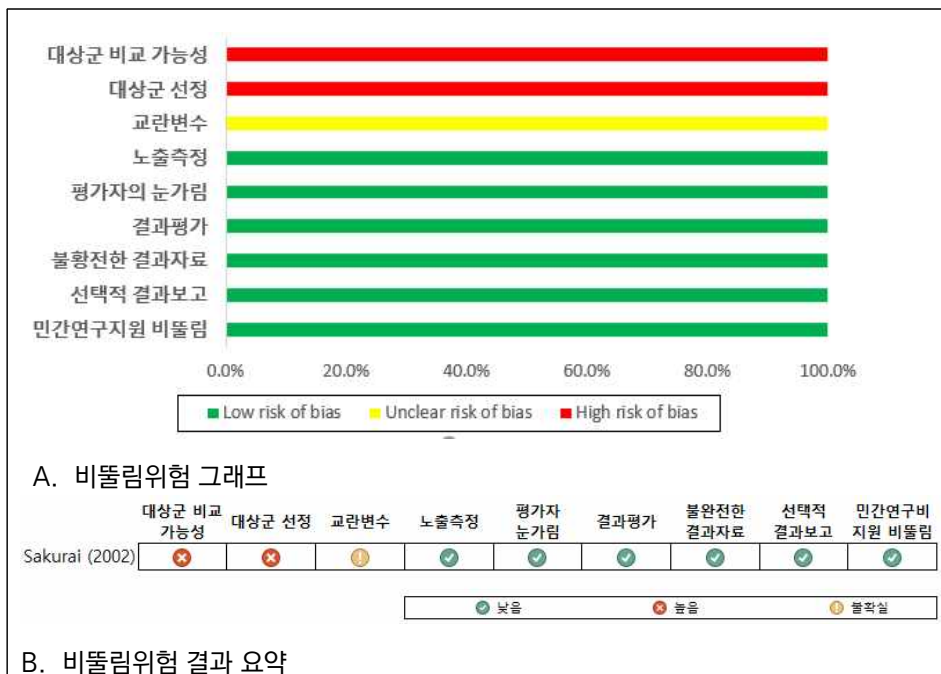


그림 3.4 흉부종양 NRS 문헌의 비뚤림위험

2. 분석 결과

2.1. 안전성

흉부종양 6편의 연구에서 온열치료 관련 부작용으로 직접적으로 보고한 경우는 없었으며 안전성을 보고한 문헌은 총 4편이었다. 부작용 발생자가 0명인 문헌이 많아서 합성이 불가능하여 문헌에서 보고한 값을 장기별로 표로 정리하고, 질적 기술하였다.

2.1.1. 전체 독성

Mitumori 등(2007)은 급성 및 후기 독성을 구분하여 보고하였으며 급성 독성의 경우, 온열치료를 포함하는 중재군에서 grade 2 이상의 독성이 다섯명의 환자에서 6건 발생하였으며 비교군에서는 9명의 환자에서 9건이 발생하였다. 후기 독성은 2등급 독성의 각 군에서 3명씩 발생하였고 3, 4등급 후기 독성을 발생하지 않았다.

표 3.3 흉부종양 전체 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정시점	중재군		비교군		p value		
								N	event	N	event			
1	Mitumori (2007)	RCT	국소 진행성 비소세포폐 암	RT+H T				2	NR	31	4	27	8	0.58
								3	NR	31	2	27	1	
								4	NR	31	0	27	0	
								2	NR	40	3	40	3	
								3	NR	40	0	40	0	
								4	NR	40	0	40	0	

RCT: Randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia

2.1.2. 피부 관련 독성

2건의 연구에서 피부 관련 독성을 보고하였다. Shen 등(2011)은 반점의 발생 여부를 등급별로 제시하였으며 Yang 등(2019)에서는 알레르기 반응을 등급에 따라 보고하였다. Shen 등(2011)에서는 비교군에서 1등급 독성 1건, Yang 등(2019) 연구에서는 중재군에서 1등급 독성 1건이 보고되었다.

표 3.4 흉부종양 피부 관련 독성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Shen (2011)	RCT	비소세포폐암	RT+CT+HT	반점		4주	40	0(0%)	40	1(2.5%)	NR
								40	0(0%)	40	0(0%)	
								40	0(0%)	40	0(0%)	
								40	0(0%)	40	0(0%)	
2	Yang (2019)	NRCT	진행성 비소세포폐암	CT+HT	알레르기 반응		NR	48	1(2.1%)	45	0(0%)	1.00
								48	0(0%)	45	0(0%)	
								48	0(0%)	45	0(0%)	
								48	0(0%)	45	0(0%)	

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

2.1.3. 호흡기계 독성

호흡기계 독성을 보고한 문헌은 2편으로 Shen 등(2011)은 호흡곤란을 보고하였는데 비교군에서만 1등급 독성이 1건 보고되었다. Sakuri 등(2002)은 폐합병증을 시기에 따라 보고하였으며 급성 독성의 경우 1, 2등급의 독성은 중재군과 비교군에서 각각 3건(23.1%), 1건(7.7%) 보고하였으며 3, 4등급 독성은 발생하지 않았다. 후기 독성은 1, 2등급 독성이 중재군에서 3건(33.3%), 비교군에서 4건(30.8%) 발생하였으며 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

표 3.5 흉부종양 호흡기계 관련 독성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Shen (2011)	RCT	비소세포폐암	RT+CT+HT	호흡곤란		4주	40	0(0%)	40	1(2.5%)	NR
								40	0(0%)	40	0(0%)	
								40	0(0%)	40	0(0%)	
								40	0(0%)	40	0(0%)	
2	Sakuri (2002)	NRS	원발성 폐암	RT+HT	급성 독성: 폐합병증		NR	13	10(76.9%)	13	12(92.3%)	NR
								13	3(23.1%)	13	1(7.7%)	
								13	0(0%)	13	0(0%)	
								9	6(66.7%)	13	9(69.2%)	
								9	3(33.3%)	13	4(30.8%)	
								9	0(0%)	13	0(0%)	

RCT: Randomized controlled trial, NRS: Non-randomized controlled study, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: not reported

2.1.4. 신장계 관련 독성

2건의 연구에서 신장기능 독성을 보고하였다. Shen 등(2011)은 4주 시점에서 측정된 신장독성을 보고하였으며 1등급 및 2등급 독성은 중재군에서 각각 4건(10%), 3건(7.5%) 발생하였으며 비교군에서는 각각 3건(7.5%), 2건(5.0%) 발생하였다. Yang 등(2019)은 중재군에서 1등급의 신장독성 2건(4.2%)만 발생하였다고 보고하였으며 양 군간 통계적 차이는 없었다($p=0.670$).

표 3.6 흉부종양 신장관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Shen (2011)	RCT	비소세포페 암	RT+CT +HT	신장 독성		4주	40	4(10%)	40	3(7.5%)	NR
								40	3(7.5%)	40	2(5.0%)	
								40	1(2.5%)	40	0(0%)	
								40	0(0%)	40	0(0%)	
2	Yang (2019)	NRCT	진행성 비소세포페 암	CT+HT	신장 독성			48	2(4.2%)	45	0(0%)	0.670
								48	0(0%)	45	0(0%)	
								48	0(0%)	45	0(0%)	
								48	0(0%)	45	0(0%)	

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: not reported

2.1.5. 위장관계 관련 독성

위장관계 관련 독성은 2건의 문헌에서 보고하였다. Shen 등(2011)에서는 치료 후 4주 시점에 수집한 간기능 독성, 설사, 변비, 오심구토 건수를 보고하였다. 3,4 등급 간기능 독성 및 변비는 발생하지 않았으며 설사는 중재군에서 2건(5.0%), 비교군에서 1건(2.5%)의 3, 4등급 독성이 발생하였다. 오심구토는 중재군에서 2건(5.0%), 비교군에서 3건(7.5%)의 3, 4등급 독성이 보고되었다. Yang 등(2015) 연구에서 양 군의 간기능 저하는 유의한 차이가 없었으나 오심구토는 비교군에서 유의하게 높게 발생하였다($p<0.001$). 2등급 오심구토 이상반응은 중재군에서 3건(6.3%), 비교군에서는 16건(35.6%) 보고되었고 3등급 수준의 오심구토는 중재군 및 비교군에서 각각 1건(2.1%), 4건(8.9%) 발생하였다.

표 3.7 흉부종양 위장관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정 시점	중재군		비교군		p value	
								N	event	N	event		
1	Shen (2011)	RCT	비소세포폐 암	RT+CT+ HT	간기능 독성	4주	1	40	9(22.5%)	40	12(30.0%)	NR	
							2	40	3(7.5%)	40	1(2.5%)		
							3	40	0(0%)	40	0(0%)		
							4	40	0(0%)	40	0(0%)		
						설사	1	40	4(10.0%)	40	3(7.5%)		NR
							2	40	3(7.5%)	40	2(5.0%)		
							3	40	2(5.0%)	40	1(2.5%)		
							4	40	0(0%)	40	0(0%)		
					변비	1	40	2(5.0%)	40	2(5.0%)	NR		
						2	40	0(0%)	40	1(2.5%)			
						3	40	0(0%)	40	0(0%)			
						4	40	0(0%)	40	0(0%)			
					오심구토	1	40	14(35.0%)	40	16(40.0%)	NR		
						2	40	8(20.0%)	40	6(15.0%)			
						3	40	2(5.0%)	40	3(7.5%)			
						4	40	0(0%)	40	0(0%)			
2	Yang (2019)	NRCT	진행성 비소세포폐 암	CT+H T	간기능 저하	4주	1	48	5(10.4%)	45	6(13.3%)	0.544	
							2	48	0(0%)	45	1(2.2%)		
							3	48	0(0%)	45	0(0%)		
							4	48	0(0%)	45	0(0%)		
					오심구토	1	48	8(16.7%)	45	15(33.3%)	<0.001		
						2	48	3(6.3%)	45	16(35.6%)			
						3	48	1(2.1%)	45	4(8.9%)			
						4	48	0(0%)	45	0(0%)			

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: not reported

2.1.6. 혈액학적 독성

Shen 등(2011)과 Yang 등(2019) 두 건의 문헌에서 혈액학적 독성을 보고하였다. Shen 등(2011) 연구에서 3, 4등급의 헤모글로빈 독성은 중재군과 비교군에서 각 1건(2.5%) 발생하였다. 3, 4등급의 호중구 독성은 중재군에서 8건(20.0%), 비교군에서 11건(27.5%)이었으며 혈소판 독성은 중재군에서 6건(15.0%), 비교군에서 2건(5.0%) 발생하였다. Yang 등(2019)는 호중구감소증, 혈소판감소증, 빈혈을 보고하였으며 3, 4등급의 호중구감소증은 중재군에서 7건(14.6%), 비교군에서 6건(13.3%) 발생하였으며 혈소판 감소증은 중재군에서 3건(6.3%), 비교군에서 4건(8.9%) 발생하였고 두 독성 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 빈혈 역시 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.77).

표 3.8 흉부종양 혈액관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Shen (2011)	RCT	비소세포폐 암	RT+CT+ HT	헤모글로빈 독성	4	1	40	5(12.5%)	40	7(17.5%)	NR
							2	40	6(15.0%)	40	6(15.0%)	
							3	40	1(2.5%)	40	1(2.5%)	
							4	40	0(0%)	40	0(0%)	
					호중구 독성	4	1	40	14(35.0%)	40	13(32.5%)	NR
							2	40	7(17.5%)	40	8(20.0%)	
							3	40	8(20.0%)	40	9(22.5%)	
							4	40	0(0%)	40	2(5.0%)	
					혈소판 독성	4	1	40	8(20.0%)	40	6(15.0%)	NR
							2	40	4(10.0%)	40	7(17.5%)	
							3	40	6(15.0%)	40	2(5.0%)	
							4	40	0(0%)	40	0(0%)	
2	Yang (2019)	NRCT	진행성 비소세포폐 암	CT+H T	호중구 감소증	4	1	48	19(39.6%)	45	20(44.4%)	0.79
							2	48	8(16.7%)	45	7(15.6%)	
							3	48	6(12.5%)	45	6(13.3%)	
							4	48	1(2.1%)	45	0(0%)	
					혈소판 감소증	4	1	48	18(37.5%)	45	19(42.2%)	0.43
							2	48	5(10.4%)	45	5(11.1%)	
							3	48	3(6.3%)	45	3(6.7%)	
							4	48	0(0%)	45	1(2.2%)	
					빈혈	4	1	48	13(27.1%)	45	10(22.2%)	0.77
							2	48	10(20.8%)	45	9(20.0%)	
							3	48	3(6.3%)	45	4(8.9%)	
							4	48	0(0%)	45	0(0%)	

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: not reported

2.1.7. 신경계 관련 독성

Sakuri 등(2002) 연구에서 후기 척수합병증 독성을 보고하였으며 비교군에서만 3, 4등급의 독성 1건(7.7%) 발생하였다.

표 3.9 흉부종양 신경계 관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	중재군		비교군		p value
							N	event	N	event	
1	Sakuri (2002)	NRS	원발성 폐암	RT+HT	후기 척수합병증	0	9	9(100%)	13	12(92.3%)	NR
						1-2	9	0(0%)	13	0(0%)	
						3-4	9	0(0%)	13	1(7.7%)	

NRS: Non-randomized controlled study, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: not reported

2.1.8. 기타 부작용

Yang 등(2019)은 지방세포종과 기운없음의 이상반응을 보고하였다. 지방세포종 3, 4등급 독성은 발생하지 않았으며 3, 4등급 기운없음은 중재군에서 1건(2.1%), 비교군에서 6건(1.3%)이었다.

표 3.10 흉부종양 기타 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	중재군		비교군		p value	
							N	event	N	event		
1	Yang (2019)	NRCT	진행성 비소세포폐 암	CT+HT	지방세포종	1	48	2(4.2%)	45	0(0%)	0.5	
						2	48	0(0%)	45	0(0%)		
						3	48	0(0%)	45	0(0%)		
						4	48	0(0%)	45	0(0%)		
						기운없음	1	48	4(8.3%)	45	10(22.2%)	<0.001
							2	48	1(2.1%)	45	5(11.1%)	
							3	48	1(2.1%)	45	6(1.3%)	
							4	48	0(0%)	45	0(0%)	

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: not reported

2.2. 효과성

흉부종양 환자에서 방사선 온열치료의 효과성은 생존율, 치료반응, 기타 효과성 지표에 대하여 평가하였으며 결과지표는 소위원회 논의를 통하여 결정하였다.

2.2.1. RCT 문헌

2.2.1.1. 생존율

1) 전체 생존율

전체생존율을 보고한 문헌은 2건으로, 보고 최종시점을 바탕으로 분석한 결과, 방사선요법 또는 화학요법과 온열치료의 병용중재는 온열치료를 포함하지 않는 비교군 대비 전체 생존율에 유의한 차이가 없었다(RR 1.15, 95% CI 0.84~1.57, $I^2=0.0\%$).

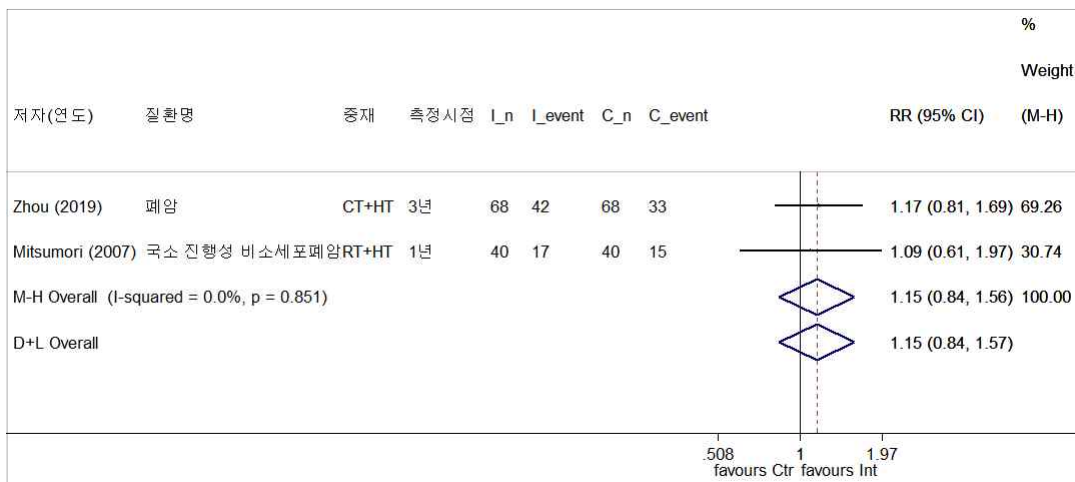


그림 3.5 흉부종양 RCT 문헌의 전체 생존율

2) 무진행 생존율

무진행 생존율을 보고한 문헌은 Mitsumori 등(2007) 1건이었으며 중재군에서 67.5%, 비교군에서 12.0%로 중재군에서 무진행 생존율이 유의하게 높았다($p=0.036$)(표 3.10).

표 3.11 흉부종양 RCT 문헌의 무질병 생존율

연번	제1저자(출판연도)	연구설계	질환(병기)	중재	HT 온도(도)	HT 시간(분)	측정시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Mitsumori (2007)	RCT	국소 진행성 비소세포폐암	RT+HT	40.3	60	1년	40	27(67.5%)	40	12(30.0%)	0.036

RCT: Randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia

2.2.1.2. 치료반응

1) 완전관해율(Complete Remission, CR)

완전관해율을 보고한 문헌은 2건(Shen 등(2011), Mitsumori 등(2007))이었으며 모두 진행성 비소세포폐암연구로 각각 화학 및 방사선치료, 온열치료의 병용요법과 방사선치료 및 온열치료의 병용요법에 대한 연구였다. 각 연구에서 보고한 최종시점 값을 기준으로 메타분석을 수행한 결과, 완전관해율에 있어서 비교군과 유의한 차이를 보이지 않았다(RR 1.39, 95% CI 0.28~6.84, $I^2=0.0\%$).

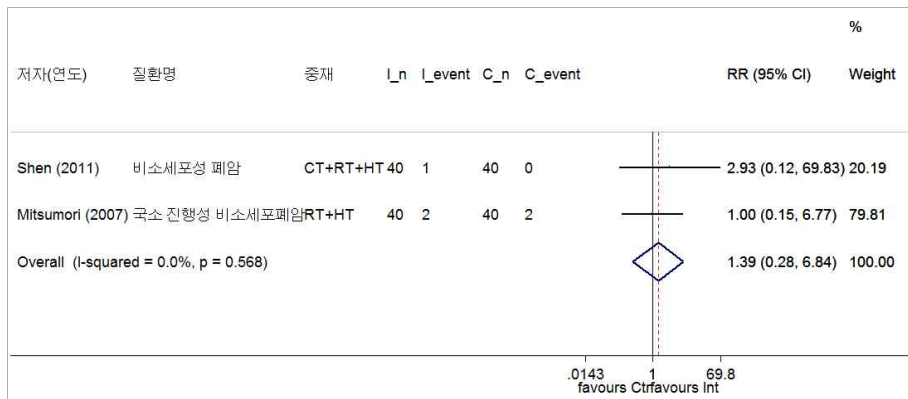


그림 3.6 흉부종양 RCT 문헌의 완전관해율

2) 부분관해율(Partial Remission, PR)

부분관해율 역시 2건의 문헌에서 보고하였으며 온열치료를 수행하지 않은 비교군 대비 온열치료를 병행한 중재군에서 부분관해율은 유의한 차이가 없었다(RR 1.07, 95% CI 0.71~1.63, $I^2 = 0.0\%$).

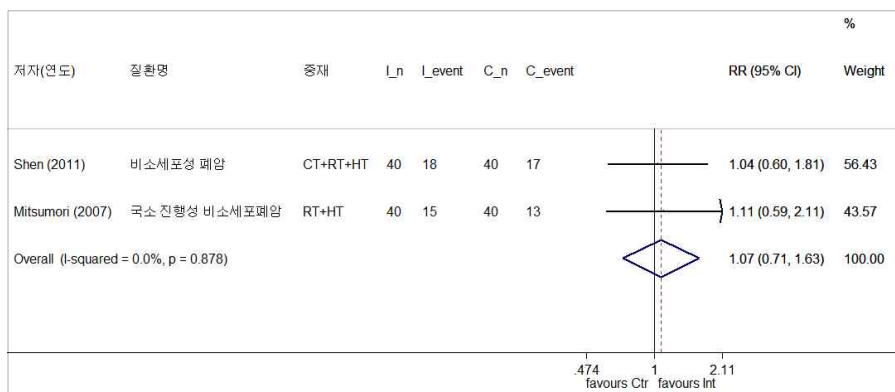


그림 3.7 흉부종양 RCT 문헌의 부분관해율

3) 불변율(Stable Disease, SD)

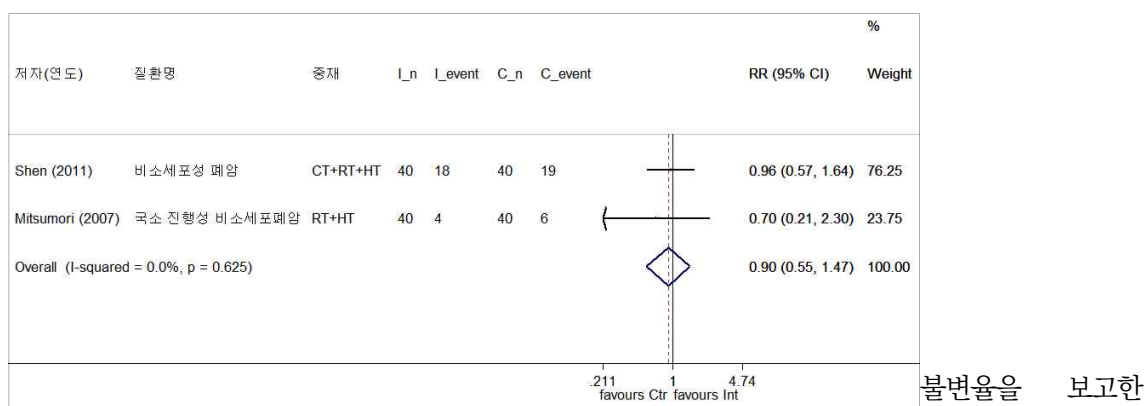


그림 3.8 흉부종양 RCT 문헌의 불변율

2건의 연구는 모두 진행성 비소세포폐암에 대한 연구이었으며 메타분석을 수행한 결과, 온열치료의 유무는 불변율에 유의한 영향을 주지 않았다(RR 0.90, 95% CI 0.55~1.47, $I^2=0.0\%$).

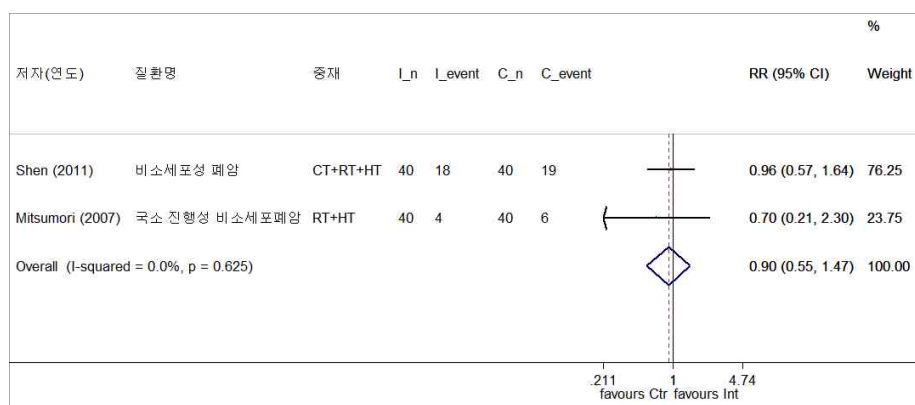


그림 3.9 흉부종양 RCT 문헌의 불변율

4) 질병 진행률(Progression Disease, PD)

질병 진행률을 보고한 Shen 등(2011)과 Mitsumori 등(2007) 연구 결과를 토대로 메타분석을 수행한 결과, 온열치료의 병행여부는 질병 진행률에 유의한 영향을 끼치지 않았다(RR 0.59, 95% CI 0.18~1.94, $I^2=0.0\%$).

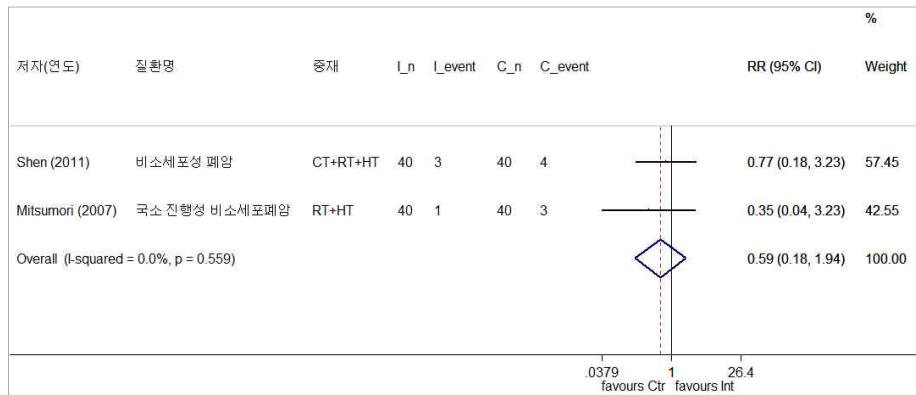


그림 3.10 흉부종양 RCT 문헌의 질병진행률

5) 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR)

객관적 반응률은 완전관해 및 부분관해를 달성한 환자의 비율을 의미하는 것으로 2건의 문헌에서 객관적 반응률을 보고하였고 Mitsumori 등(2007)의 문헌에서는 완전관해율과 부분관해율의 합을 구하여 추가하였다. 3건의 문헌값을 메타분석한 결과, 객관적 반응률 RR 값은 1.23(95% CI 1.03~1.48, $I^2=0.0\%$)으로 온열치료를 수행하지 않은 비교군 대비 온열치료 병용요법을 수행한 중재군에서 객관적 반응률이 1.23배 높았다.

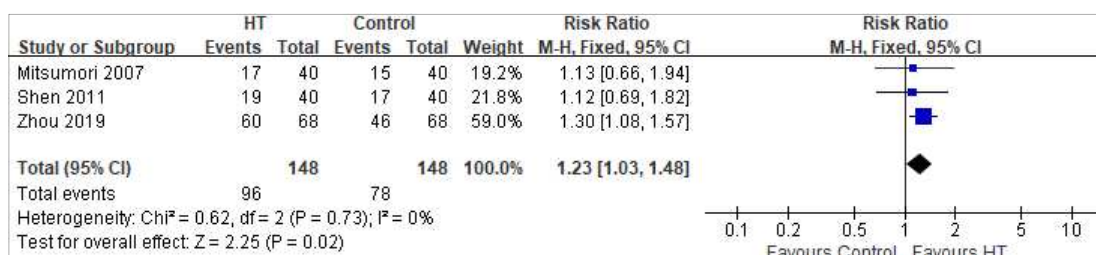


그림 3.11 흥부종양 RCT 문헌의 객관적 반응률

2.2.2. NRCT 문헌

2.2.2.1. 전체 생존율

진행성 비소세포폐암 대상 연구 1편의 문헌(Yang 등, 2019)에서 1년, 2년 시점에서 전체 생존율을 보고하였다. 두 시점에서 측정된 전체생존율은 모두 화학요법과 온열치료를 병용하는 중재군과 화학요법을 단독으로 수행하는 비교군 간에 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

표 3.12 흉부종양 NRCT 문헌의 전체 생존율

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	HT 온도 (도)	HT 시간 (분)	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Yang (2019)	NRCT	진행성 비소세포 폐암	CT+HT	40	45~60	1년	48	25(54.0%)	45	18(40.0%)	>0.05
							2년	48	7(14.6%)	45	6(13.3%)	>0.05

NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia

2.2.2.2. 치료반응

완전관해율, 부분관해율, 불변율, 질병 진행률, 객관적 반응율을 각각 따로 보고한 문헌은 1편(Yang 등, 2019)이었으며 Wang 등(2013)은 객관적 반응율만을 보고하였다. 두 연구 모두 진행성 비소세포폐암을 대상으로 하는 연구였으며 Yang 등(2019) 연구의 중재법은 화학요법 및 온열치료의 병용요법, Wang 등(2013)은 Cyberknife, 화학요법, 온열요법치료의 병용치료였다. 두 건의 문헌에서 보고한 객관적 반응율 값을 토대로 메타분석을 수행한 결과, 양 군간 객관적 반응율의 차이는 유의하지 않았다(RR 1.22, 95% CI 0.96~1.54, $I^2=0.0\%$).

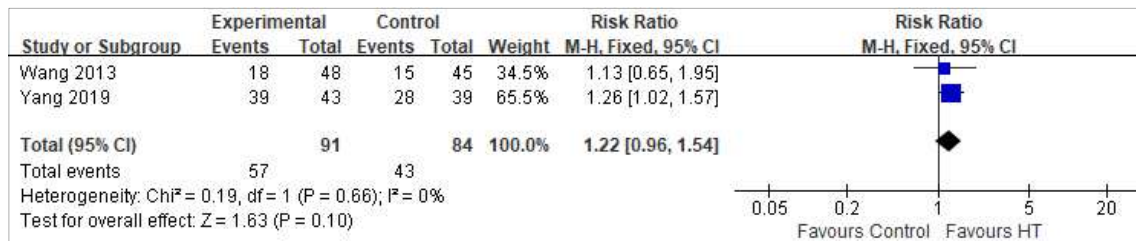


그림 3.12 흉부종양 NRCT 문헌의 객관적 반응율

표 3.13 흉부종양 NRCT 문헌의 치료반응

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	HT 온도 (도)	HT 시간 (분)	측정 시점	결과 지표	중재군		비교군		p value
									N	event	N	event	
1	Yang (2019)	NRCT	진행성 비소 세포폐암	CT+HT	40	45-60	4주	CR	48	0(0%)	45	0(0%)	NR
								PR	48	18(37.5%)	45	15(33.3%)	
								SD	48	16(33.3%)	45	15(33.3%)	
								PD	48	14(29.2%)	45	15(33.3%)	
								ORR	48	18(37.5%)	45	15(33.3%)	
2	Wang (2013)	NRCT	진행성 비소 세포폐암	Cyber- knife+ CT+HT	40-41	60	6개월	ORR	43	39(90.7%)	39	28(71.8%)	< 0.05

NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

2.2.2.3. 기타 효과성 지표

1) 임상적 편익 반응(Clinical Benefit Response, CBR)

임상적 편익반응³⁾을 보고한 문헌은 NRCT 문헌 Shen 등(2011) 1건이었으며 결과는 아래 표와 같다.

표 3.14 흉부종양 NRCT 문헌의 임상적 편익 반응

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	HT 온도 (도)	HT 시간 (분)	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Yang (2019)	NRCT	진행성 비소세포폐암	CT+HT	40	45-60	4주	48	18(37.5%)	45	15(33.3%)	NR

NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

3) 환자의 상태가 다음의 기준 중 최소 하나를 만족시키고 다른 기준들은 안정적일 때 CBR이 있는 것으로 판단함: 1) 진통제 복용량 감소가 50%이상일 때(매일 측정), 2) 고통의 강도 감소가 50%이상일 때(통증 평가 카드(점수 범위 0-100)로 측정), 3) 상태 개선이 20이상일 때(ECOG Performance Status로 매일 측정), 4) 체중증가가 7%이상일 때(매일 측정)

2.2.3. NRS 문헌

2.2.3.1. 생존율

NRS 문헌은 Sakuri 등(2002)의 후향적 코호트연구 1건이었으며 생존율 관련 지표로 전체 생존율 및 무국소진행 생존율을 보고하였다. 전체 생존율과 무국소진행 생존율은 모두 방사선 단독치료 대비 온열치료를 병용하여도 군 간 유의한 차이가 없었다.

표 3.15 흉부종양 후향적 코호트 문헌의 생존율

연 번	제1저자 (출판연 도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	HT 온도 (도)	HT 시간 (분)	측정 시점	결과지표	중재군		비교군		p value
									N	event	N	event	
1	Sakurai (2002)	NRS	원발성 비소세포 암	RT+HT	42	45~60	2년	전체 생존율	13	6(44%)	13	2(15%)	0.3
								무국소진행 생존율	13	10(76%)	13	2(15%)	

NRS: Non-randomized controlled study, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia

2.2.3.2. 치료반응

Sakurai 등(2002) 연구에서는 완전관해율과 부분관해율을 보고하였으며 그 결과는 아래 표와 같다. 완전관해율은 중재군과 비교군에서 각각 23.1%, 7.7%, 부분관해율은 중재군과 비교군에서 각각 53.8%, 46.2%이었고 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

표 3.16 흉부종양 후향적 코호트 문헌의 치료반응

연 번	제1저자 (출판연 도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	HT 온도 (도)	HT 시간 (분)	측정 시점	중재군		비교군		p value	
								N	event	N	event		
1	Sakurai (2002)	NRS	원발성 비소 세포암	RT+HT	42	45~60	4주	완전관해율	13	3(23.1%)	13	1(7.7%)	NR
								부분관해율	13	7(53.8%)	13	6(46.2%)	

NRS: Non-randomized controlled study, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia

2.3. GRADE 근거 평가

본 평가에서는 GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소위원회에서는 흉부종양의 모든 결과변수를 대상으로 중요도를 결정하였으며(표 2.5) 폐암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율, 무진행생존율, 완전관해율, 부분관해율, 객관적 반응율이었다. 결과지표는 중요도에 따라 ‘핵심적(Critical)’ 결과지표와 ‘중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)’ 결과지표, ‘덜 중요한(limited importance)’ 결과지표로 분류하였다. 소위원회 논의를 통해 결과변수 7개의 상대적 중요도를 결정하였으며 핵심결과(critical)는 객관적 반응률 및 전체 생존율이었으며 중요한(important but not critical) 결과지표는 무진행 생존율, 완전 관해, 부분 관해, 질병진행이었다. GRADE 평가에는 핵심적 결과지표와 중요하지만 핵심적이지 않은 결과지표로 평가하였으며 각각의 항목은 소위원회를 거쳐 확정하였다.

폐암환자에서 방사선 온열치료의 효과성의 근거수준은 전체 생존율 기준 ‘Very low~Low’이었고 무진행생존율의 근거수준은 ‘Moderate’, 객관적 반응율의 근거수준은 ‘Very low~Low’이었다. 폐암 환자에서 방사선 온열치료의 종합적 근거수준은 ‘Very low~Low’이었다.

표 3.17 흉부종양 온열치료 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선 치료군 결과의 근거 수준(RCT)

No of Studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	Intervention	Control			
전체 생존율											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	59/108	48/108	RR 1.15 (0.84, 1.57)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
무진행생존율											
1	RCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	27/40	12/40	• 1년 무진행 생존율은 중재군에서 67.5%, 비교군에서 29.0%로 중재군에서 유의하게 높았음(p = 0.036)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
완전관해율											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	3/80	2/80	RR 1.33 (0.26, 6.85)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
부분관해율											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	33/80	30/80	RR 1.07 (0.71, 1.63)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
객관적 반응률											
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	96/148	78/148	0.12 1.03, 1.48)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL

CI: Confidence interval, SMD: Standardised mean difference, MD: Mean difference, RRL Risk ratio, NA: Not applicable, RCT: Randomized controlled trial

Explanation:

- a. Risk of bias에서 high가 있는 문헌포함
- b. 검정력이 떨어지는 표본수

평가결과

표 3.18 흉부중양 온열치료 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선 치료군 결과의 근거 수준(NRCT, NRS)

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of Studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	Intervention	Control			
전체 생존율											
1	NRCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	7/48	6/45	• 2년 무진행 생존율은 중재군 14.6%, 비교군 13.3%로 군 간 유의한 차이없었음	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
완전관해율											
1	NRCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	0/48	0/45	• 중재 및 비교군에서 완전관해에 도달한 환자 없었음	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT
부분관해율											
1	NRCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	18/48	15/45	• 중재군 37.5%, 비교군 33.3%	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT
객관적 반응을											
2	NRCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	15/97	43/84	RR 1.22 (95% CI 0.96~1.54)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
전체 생존율											
1	NRS	serious ^a	NA	not serious	NA	none	6/13	2/13	• 중재군 44.4%, 비교군 15.4%로 군 간 유의한 차이 없었음	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
완전관해율											
1	NRS	serious ^a	NA	not serious	NA	none	3/13	1/13	• 중재군 23.1%, 비교군 7.7%로 군 간 유의한 차이 없었음	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT
객관적 반응을											
1	NRS	serious ^a	NA	not serious	NA	none	7/13	6/13	• 중재군 53.8%, 비교군 46.2%로 군 간 유의한 차이 없었음	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT

CI: Confidence interval, SMD: Standardised mean difference, MD: Mean difference, RRL Risk ratio, NA: Not applicable, RCT: Randomized controlled trial

Explanation:

a. Risk of bias에서 high가 있는 문헌 포함

1. 평가 결과 요약

최종 선택 문헌 6편 중 RCT 3편, NRCT 2편, NRS 1편으로 모두 폐암 환자를 대상으로 하였다. 6편 모두 아시아에서 수행되었으며 1편(Mitsumori 등, 2007)은 한국, 중국, 우크라이나 3국이 참여한 연구였다. 해당 문헌을 포함하여 중국에서 5편, 한국에서 1편, 일본에서 1편의 연구가 수행되었다.

RCT 연구는 진행성 비소세포폐암 및 폐암 환자를 대상으로 수행되었으며 총 환자수는 196명, 평균 연령은 59~74.8세였다. 중재요법은 방사선요법, 화학요법, 온열치료를 모두 수행한 연구, 방사선 및 온열치료를 수행한 연구, 화학요법 및 온열치료를 수행한 연구 각각 1편씩 있었다. 온열치료의 온도는 39~44°C였고 회당 시간은 60분이었다. NRCT 1편의 연구는 모두 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 수행되었으며 총 환자수는 171명, 평균 연령은 61~71세였다. 중재요법은 화학요법과 온열치료, Cyberknife, 화학요법, 온열치료의 병용요법 각 1편씩이었다. 열원은 모두 고주파였으며 온열치료 수행 온도는 40~41°C, 수행시간은 46~60분으로 주 1회 또는 2회 수행되었다. NRS는 1편이었고 대상 환자군은 비소세포폐암이었다. 26명의 환자가 포함되었으며 연령 중앙값은 중재군 62세, 비교군 69세였다. 중재요법은 방사선과 온열치료의 병용이었으며 온열치료는 42°C에서 45~60분 간 수행되었다.

1.1 안전성

6편의 연구에서 안전성을 보고하였다. 온열치료 관련 이상반응은 보고되지 않았다. 전체 독성을 보고한 문헌에서 급성 및 후기 독성의 발생에 있어 중재군과 비교군 간의 차이는 없었으며($p = 0.58$) 반점과 알레르기 반응을 보고한 피부 관련 독성 역시 군간 차이가 없었다. 3등급 이상의 호흡곤란, 급성 및 후기 폐합병증은 중재군과 비교군에서 모두 발생하지 않았다. 3등급 이상의 신장독성은 중재군에서 0~2.5%, 비교군에서 0% 발생하였고 독성 등급별 신장독성을 비교한 문헌에서 중재군과 비교군 간의 유의한 차이는 없었다($p = 0.670$). 한 문헌에서는 오심구토 발생에 군 간 유의한 차이가 있었고($p < 0.001$) 다른 문헌에서는 3등급 이상의 오심구토가 중재군에서 5.0%, 비교군에서 7.5% 발생하였으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 혈액독성을 보고한 2편의 문헌에서 한 연구에서는 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 발생에 있어 중재군과 비교군 간 차이가 없었다. 다른 문헌에서는 3등급 이상의 헤모글로빈 이상은 중재군과 비교군 각각 2.5%와 2.5%, 호중구 이상은 각각 20.0%, 22.5%, 혈소판 이상은 각각 15.0%, 5.0% 발생하였고 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 3, 4등급의 후기 척수합병증은 비교군에서만 1건(7.7%) 보고되었고 지방세포 증은 군 간 유의한 차이가 없었다($p = 0.5$).

1.2 효과성

온열치료 효과성은 생존율, 관해율 지표에 대하여 평가하였다. RCT 문헌의 전체 생존율은 RR 1.15(95% CI 0.84~1.57, $I^2 = 0.0\%$)로 온열치료 병용중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었으나 1년 무질병 생존율은 중재군에서 67.5%, 비교군에서 12.0%로 중재군에서 유의하게 높았다($p = 0.036$). 완전관해율, 부분관해율, 안정변병율, 진행병변율은 모두 군 간 차이가 없었으나 객관적 반응률은 중재군에서 비교군 대비 유의하게 높았다(RR 1.23, 95% CI 1.03~1.48, $I^2 = 0.0\%$). 1편의 NRCT 문헌에서 보고한 전체 생존율은 2년 시점에서 중재군 14.6%, 비교군 13.3%로 군 간 유의성이 없었다. 2편의 NRCT 문헌 자료를 토대로 객관적 반응률에 대한 메타분석을 수행한 결과, RR 값은 1.22(95% CI 0.96~1.54, $I^2 = 0.0\%$)로 중재군과 비교군 간 차이가 없었다. 후향적 연구에서도 생존율을 보고하였다. 2년 전체 생존율은 중재군에서 44%, 비교군에서 15%이었으며 무국소진행 생존율은 중재군에서 76%, 비교군에서 15%로 모두 통계적 유의성이 없었다. 완전관해율은 중재군과 비교군에서 각각 23.1%, 7.7%이었고 부분관해율은 각각 53.8%, 46.2%이었으며 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

3. 결론

체계적 문헌고찰로 폐암에서 온열치료와 방사선요법 및/또는 화학요법의 병용중재군과 방사선요법 및/또는 화학요법간의 안전성, 효과성을 평가하였다. 체계적 문헌고찰로 폐암에서 온열치료와 방사선요법 및/또는 화학요법의 병용중재군과 방사선요법 및/또는 화학요법간의 안전성, 효과성을 평가하였다. 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응은 보고되지 않았으며 3등급 이상의 신장독성, 폐합병증 등과 같은 심각한 이상반응 발생에 있어서 양 군의 차이가 있지 않은 점 등을 고려하여 폐암에서 온열치료를 안전한 기술로 평가하였다. 또한 온열치료 병용중재군에서의 객관적 반응률이 비교군에 비해 1.23배 높았으나, 전체생존율과 무진행생존율, 완전관해율, 부분관해율, 진행병변율은 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이에 소위원회에서는 본 평가결과, 폐암 환자에서 온열치료 및 방사선요법 및/또는 화학요법의 병용중재는 온도 관찰 하에 안전한 기술이며 효과성은 방사선 및/또는 화학요법과 비교하여 추가적인 치료효과가 없는 기술로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Very Low ~ Low).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과를 논의하고 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “흉부종양 환자에서의 온열치료”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료는 방사선요법 및(또는) 항암화학요법과 병행하여 보조적으로 사용하는 기술로, 암종에 따라 근거가 불충분하거나 근거가 있는 경우에는 추가적인 치료효과를 확인할 수 없었다는 소위원회 결론에 동의하고, 방사선 온열치료를 암종으로 분리하지 않고 종합적으로 심의하기로 하였다. 의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료가 2004년 비급여 항목으로 고시되어 10년 이상 사용되어 왔음에도 근거가 충분하지 않음을 고려하여 암환자에서의 방사선 온열치료를 “권고하지 않음”으로 심의하였다(권고등급: 권고하지 않음).



1. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
2. 중앙암등록본부. 2019년 국가암등록통계(2021)
3. Bakker A, van der Zee J, van Tienhoven G, Kok HP, Rasch CRN, Crezee H. Temperature and thermal dose during radiotherapy and hyperthermia for recurrent breast cancer are related to clinical outcome and thermal toxicity: a systematic review. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):1024-1039.
4. Datta NR, Puric E, Klingbiel D, Gomez S, Bodis S. Hyperthermia and Radiation Therapy in Locoregional Recurrent Breast Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(5):1073-87.
5. Datta NR, Stutz E, Gomez S, Bodis S. Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(2):411-437
6. G-BA/Gemeinsamer Bundesausschuss: Hyperthermie (u.a. Ganzkörper-Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie). 2005
7. Haas-Kook DFM, Buijssen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Gastriegt GAPG, et al., Concomitant hypoerthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CF006269
8. Hu Y, Li Z, Mi DH, Cao N, Zu SW, Wen ZZ, Yu XL, Qu Y. Chemoradiation combined with regional hyperthermia for advanced oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Review J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):155-164
9. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (20th ed.). MacGrawHill. (2018)
10. Jha S, Sharma PK, Malviya R. Hyperthermia: Role and risk factor for cancer treatment. *Achievements in the Life Science*. 2016;10(2):161-167
11. Longo TA, Gopalakrushna A, Tsivian M, van Noord M, Rasch CR, Inman BA et al., A systematic review of regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2016;32(4):381-9
12. Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, Hass-Kock DFM, Buijssen J, van Mastrigt GA, et al., Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD006377
13. Mathis S, Johansson T. Hyperthermie. LBI-HTA Decision Support Document 036. 2010
14. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) ver. 1. 2021. Soft Tissue Sarcoma
15. NIH National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>
16. Sauer R, Creeze H, Hulshof M et al. Concerning the final report "Hyperthermia: a systematic review" of the Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, Vienna, March 2010.

Strahlenther Onkol 2012;188:209-215

17. van der Horst A, Versteijne E, Besselink MRG, Daams JG, Bulle E et al., The clinical benefit of hyperthermia in pancreatic cancer: a systematic review. *Int J Hyperthermia* 2018;34(7):969-979

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 18명의 위원으로 구성되어 있으며, 방사선 온열치료 및 온열치료계획의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2021년 제5차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 5월 14일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2021년 제12차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 12월 10일
- 회의내용: 소위원회 결론 검토 및 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

방사선 온열치료 의 소위원회는 의료기술재평가위원회에서 결정된 임상분과(산부인과, 외과, 비뇨기과, 신경외과, 정형외과, 흉부외과) 각 1인, 방사선종양학과 1인, 혈액종양내과 1인, 영상의학과 1인, 근거기반 의학 1인, 총 10인으로 구성하였다. 정형외과(추천학회: 대한정형외과학회) 및 영상의학과(추천학회: 대한영상의학회)는 학회추천을 받아 구성하였으며 그 외에는 연구기획자문단에서 무작위 추출하였다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 6월 16일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 8월 10일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료추출서식확정, 분석세부계획 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 2일
- 회의내용: 결과합성 및 근거수준평가 결과 확인

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 4일
- 회의내용: 결과합성 및 근거수준평가 결과 확인

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946 ~ 현재

(검색일: 2021. 06. 21.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Neoplasms/	3,484,025
	2	(cancer or tumor or tumour or malignan* or oncol* or carcinom* or neoplas* or growth or adenom*).mp.	5,892,136
대상자 종합	3	1 or 2	6,241,968
중재 - 온열치료	4	exp hyperthermia, induced/	33,940
	5	hyperther*.mp.	45,872
subtotal	6	4 or 5	61,610
- 방사선/화학요법	7	exp Radiotherapy/	192,416
	8	exp Chemotherapy, Adjuvant/	845,066
	9	(radiother* or radiat*).mp.	42,595
	10	chemother*.mp.	471,456
	11	exp chemoradiotherapy	16,515
subtotal	12	or/7-11	1,221,137
중재 종합	13	6 and 12	13,079
P & I	14	3 and 13	10,821

3.1.2 Ovid-Embase

(검색일: 2021. 06. 21.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Neoplasms/	4,727,231
	2	(cancer or tumor or tumour or malignan* or oncol* or carcinom* or neoplas* or growth or adenom*).mp.	7,319,832
대상자 종합	3	1 or 2	7,772,048
중재 - 온열치료	4	exp hyperthermia/	28,522
	5	hyperther*.mp.	61,166
	6	thermotherapy/	3,341
	7	exp thermotherapy/	11,996
subtotal	8	or/4-7	71,274
- 방사선/화학요법	9	exp radiotherapy/	559,569
	10	(radia* or radiother*).mp.	1,357,074
	11	exp chemotherapy/	707,407
	12	chemother*.mp.	914,689
	13	exp chemoradiotherapy/	59,700
subtotal	14	or/9-13	2,091,696
중재 종합	15	8 and 14	20,353
P & I	16	3 and 15	17,421

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2021. 06. 21.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	82,113
	2	cancer or tumor or tumour or malignan* or oncol* or carcinom* or neoplas* or growth or adenom*	282,481
대상자 종합	3	1 or 2	288,446
중재 - 온열치료	4	MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees	1,708
	5	hyperther*	2,269
subtotal	6	4 or 5	3,407
- 방사선/화학요법	7	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	6,261
	8	radiother* or radiat*	51,261
	9	MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] explode all trees	3,937
	10	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees	,991
	11	chemother*	85,519
subtotal	12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	118,582
중재 종합	13	6 and 12	1,046
P&I	14	3 and 6 and 12	943
P&I & Trials	15		908

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2021. 06. 21.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수
KoreaMed	1	온열 and 암	0
	2	온열치료 and 암	62
	3	온열 and 종양	0
	4	온열치료 and 종양	0
		온열 and 악성	0
		온열치료 and 악성	0
	5	hyperthermia[ALL] AND cancer[ALL]	62
	6	hyperthermia[ALL] AND neoplasm[ALL]	19
	6	hyperthermia[ALL] AND neoplasms[ALL]	49
	7	hyperthermia[ALL] AND tumor[ALL]	47
	8	hyperthermia[ALL] AND tumour[ALL]	0
		소계	239
	한국의학논문데이터베이스 (KMbase)	1	온열 and 암
2		온열치료 and 암	23
3		온열 and 종양	43
4		온열치료 and 종양	22
		온열 and 악성	17
		온열치료 and 악성	6
5		hyperthermia and cancer	138
6		hyperthermia and neoplasm	10
7		hyperthermia and neoplasms	6
8		hyperthermia and tumor	102
9		hyperthermia and tumour	3
		소계	419
한국학술정보 (KISS)		1	온열 and 암
	2	온열치료 and 암	45
	3	온열 and 종양	59
	4	온열치료 and 종양	44
		온열 and 악성	9
		온열치료 and 악성	2
	5	hyperthermia and cancer	110
6	hyperthermia and neoplasm	8	
7	hyperthermia and neoplasms	4	

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수
	8	hyperthermia and tumor	82
	9	hyperthermia and tumour	0
	소계		462
한국교육학술정보원 (RISS)	1	온열 and 암	92
	2	온열치료 and 암	74
	3	온열 and 종양	88
	4	온열치료 and 종양	66
		온열 and 악성	20
		온열치료 and 악성	11
	5	hyperthermia and cancer	206
	6	hyperthermia and neoplasm	14
	7	hyperthermia and neoplasms	12
	8	hyperthermia and tumor	154
	9	hyperthermia and tumour	1
	소계		462
한국과학기술정보연구원 (NDSL)	1	온열 and 암	43
	2	온열치료 and 암	27
	3	온열 and 종양	42
	4	온열치료 and 종양	35
		온열 and 악성	7
		온열치료 and 악성	2
	5	hyperthermia and cancer	113
	6	hyperthermia and neoplasm	5
	7	hyperthermia and neoplasms	5
	8	hyperthermia and tumor	77
	9	hyperthermia and tumour	0
	소계		356

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

4.1.1 Risk of Bias (RoB)

RoB: RCT 해당		
영역	비뚤림위험	사유
무작위 배정순서 생성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
배정순서 은폐	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과평가에 대한 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불충분한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
민간연구비 지원	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.1.2 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomised Study (RoBANS) ver 2.0

RoB: non-RCT 해당		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.2 자료추출 양식

자료추출양식(excel)

연번(Ref ID)						
1저자(출판연도)						
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구설계 연구국가 참여기관 대상자 모집기관 					
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 대상환자(선택배제기준) 연구대상자수: 총대상자, 중재군, 대조군, 탈락률 기저특성: 성별, 연령, 압병기 					
중재법	<ul style="list-style-type: none"> RT: 1회 선량(Gy)/fraction, 주기/횟수 CT: 약물 및 용량, 투여기간 HT: 종류, 기기명, 온도(범위, 최소/최대 온도), 1회 시간 및 주기, 투여시점(수술 전/후, 방사선 전/후/동시 등), 열원, 주파수, 온도측정 방법(사용한 온도계, 횡수, 측정 부위 등) 					
비교중재법	<ul style="list-style-type: none"> RT CT 					
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> 추적관찰기간 안전성 지표 효과성 지표 					
연구결과 - 안전성	결과변수	치료군(n/N)	비교군(n/N)	군간 p-value		
연구결과 - 효과성	<ul style="list-style-type: none"> 이분형 결과변수 					
	결과변수	치료군(n/N)	비교군(n/N)	군간 p-value		
	<ul style="list-style-type: none"> 연속형 결과변수 					
	결과변수	치료군	비교군	군간 p-value		
		n	M(SD)	n	M(SD)	
결론						
funding						
비고						

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Sakurai (2002)	Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion	Int J Hyperthermia. 2002 Sep-Oct;18(5):472-83.
2	Mitsumori (2007)	Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency	Int J Clin Oncol. 2007 Jun;12(3):192-8
3	Shen (2012)	The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study	Int J Hyperthermia. 2011;27(1):27-32.
4	Wang (2013)	Clinical efficacy of CyberKnife combined with chemotherapy and hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer	Mol Clin Oncol. 2013 May;1(3):527-530.
5	Yang (2019)	Radiofrequency deep hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer	Chin Med J (Engl). 2019 Apr 20;132(8):922-927.
6	Zhou (2019)	Effect of preoperative infusion chemotherapy combined with hyperthermia on sPD-L1 and CEA levels and overall survival of elderly patients undergoing radical resection of lung cancer	J BUON. 2019 Mar-Apr;24(2):572-577.

발행일 2022. 4. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-902-7