

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-27 (2021. 12.)



의료기술재평가보고서 2021

방사선 온열치료 - 비뇨기종양

의료기술재평가사업총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 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
2. 평가목적	10

II. 평가 방법 11

1. 체계적 문헌고찰	11
1.1 개요	11
1.2 핵심질문	11
1.3 문헌검색	12
1.4 문헌선정	13
1.5 비뚤림위험 평가	13
1.6 자료추출	14
1.7 자료합성	14
1.8 근거수준 평가	14
2. 권고등급 결정	15

III. 평가결과 16

1. 문헌선정 결과	16
1.1. 문헌선정 개요	16
2. 방광암	17
2.1. 선택문헌 특성	17
2.2. 비뚤림위험 평가 결과	19
2.3. 분석 결과	21
2.4. GRADE 근거 평가	25
3. 전립선암	27
3.1. 선택문헌 특성	27
3.2. 비뚤림위험 평가 결과	28
3.3. 분석 결과	29
3.4. GRADE 근거 평가	31

IV. 결과요약 및 결론 33

1. 평가 결과 요약	33
1.1 방광암	33
1.2 전립선암	34

2. 결론	34
1.1 방광암	34
1.2 전립선암	34

V. 참고문헌36

VI. 부록37

1. 의료기술재평가위원회	37
2. 소위원회	38
3. 문헌검색현황	39
4. 비독립위험 평가 및 자료추출 양식	44
5. 최종선택문헌	47

표 차례

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	8
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	12
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	12
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	13
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	13
표 2.5 비뇨기종양 GRADE 근거수준 중요도 구분	15
표 2.6 권고 등급 체계 및 정의	15
표 3.1 방광암 선택문헌 특성	17
표 3.2 방광암 선택문헌 중재 특성	18
표 3.3 방광암 비뇨기계 관련 독성	21
표 3.4 방광암 위장관계 관련 독성	22
표 3.5 방광암 혈액학적 독성	22
표 3.6 방광암 RCT 문헌의 전체 생존율	23
표 3.7 방광암 RCT 문헌의 완전 관해율	23
표 3.8 방광암 NRCT 문헌의 생존율	24
표 3.9 비뇨기종양 GRADE 근거수준 중요도 구분	25
표 3.10 방광암에서 온열요법치료 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선 치료군 결과의 근거 수준	26
표 3.11 전립선암 선택문헌 특성	27
표 3.12 전립선암 선택문헌 중재 특성	27
표 3.13 전립선암비뇨기계 관련 독성	29
표 3.14 비뇨기종양 위장관계 관련 독성	29
표 3.15 방광암 NRCT 문헌의 무진행 생존율	30
표 3.16 비뇨기종양 GRADE 근거수준 중요도 구분	31
표 3.17 전립선암에서 온열요법온열치료 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선 치료군 결과의 근거 수준	32

그림 차례

그림 3.1 비뇨기종양 문헌 선택배제 흐름도	16
그림 3.2 방광암 RCT 문헌의 비뚤림위험	19
그림 3.3 방광암 NRCT 문헌의 비뚤림위험	19
그림 3.4 전립선암 NRCT 문헌의 비뚤림위험	28

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

평가 방법

비뇨기종양 환자에서 방사선 온열치료에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “방사선 온열치료 소위원회(이하 ‘소위원회’)”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 “비뇨기종양 환자에서 방사선 또는 항암요법과 병행하는 온열치료는 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었고, 안전성은 온열치료 관련 이상반응과 보고된 독성을 결과지표로 하였고, 효과성은 생존율, 관해율 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 비편향위험 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

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색하였으며 방사선 온열치료와 관련하여 총 44편의 문헌이 선택되었다. 비뇨기 종양으로 최종 선택된 문헌은 3편이었으며 방광암 2건편, 전립선암 1편이었다.

방광암

방광암에서 최종 선택된 문헌은 무작위배정임상연구(Randomized controlled trial, RCT) 1편, 비무작위배정연구(Non-randomized controlled trial, NRCT) 1편이었다. 연구수행국가는 네덜란드, 독일을 포함한 유럽 2개국이었다.

RCT 연구는 방광암 환자 101명을 대상으로 진행되었으며 연령 중앙값은 방사선 및 온열치료를 수행하는 중재군에서 73세, 방사선요법만을 수행하는 비교군은 69세이었다. 온열치료의 온도는 42℃였으며 주 1회 60~90분 동안 총 5회 수행하였다. NRCT 연구는 고위험 표재성 및 근육 침육성 방광암 환자 294명을 대상으로 하였으며 연령 중앙값은 66~67세이었다. 방사선헌화요법과 온열치료의 병행요법과 방사선 및 화학요법을 비교하였다. 온열치료는 41.5도에서 60~90분 동안 주1회, 중앙값 총 5회 수행되었다.

방광암 안전성

1편의 연구에서 안전성 보고를 하였다. 온열치료와 직접적으로 관련된 이상반응은 보고되지 않았다. 비뇨기계 독성과 관련하여 3, 4등급 방광독성은 중재군에서 각각 4편(5%), 1편(1.3%) 보고되었으며 비교군에서는 각각 13편(6%), 4편(1.9%) 보고하였다. 방광절제술은 중재군에서 1편(1.3%), 비교군에서 5편(2.3%) 발생하였다. 후기 독성으로 4등급 방광수축이 중재군에서 2편(2.5%), 비교군에서 11편(5.1%) 발생하였다. 3, 4등급의 급성 설사 독성은 중재군에서 17편(21%), 비교군에서 35편(16%) 발생하였고 2등급 후기 중등도의 설사는 중재군에서 7편(8.9%), 20편(9.3%) 발생하였으며 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 4등급 백혈구 감소증은 중재군에서 2편(3%), 비교군에서 12편(6%) 발생하였으며 혈소판 감소증은 중재군 및 비교군에서 각각 1편(1%), 4편(2%) 발생하였으며 방사선헌화요법과 관련성이 있는 것으로 소위원회는 판단하였다.

방광암 효과성

온열치료 효과성은 생존율, 관해율 관련 결과지표로 평가하였다.

1편의 RCT에서 보고한 3년 전체 생존율은 중재군 72%, 비교군 78%로 군 간 유의성이 없었으나 ($p=0.33$) 완전 관해율은 중재군 73.1%, 비교군 51.0%로 온열치료 병용으로 향상됨을 확인하였다 ($p=0.01$).

NRCT에서 보고한 5년 전체 생존율은 중재군 87% (95% confidence interval (CI) 79~95%), 비교군 64% (95% CI 58~71%)이었고 위험비(Hazard Ratio, HR)는 0.46 (95% CI 0.27~0.78)로 중재군의 전체 생존율이 더 높았다($p=0.004$). 5년 무질병 생존율도 중재군과 비교군에서 각각 66% (95% CI 55~78%), 40% (95% CI 34~47%)이고 HR 값은 0.56 (95% CI 0.37~0.85)으로 온열치료와의 병용중재로 방사선헌화학요법 단독치료군보다 무질병 생존율이 유의하게 증가하였다($p=0.006$). 무방광절제술 생존율의 HR 값은 0.13 (95% CI 0.03~0.56)으로 온열치료와 방사선헌화학요법을 수행한 병용군이 방사선 및 화학요법만을 수행한 비교군보다 방광보존율이 유의하게 높았다($p=0.006$).

전립선암

전립선암에서 온열치료를 병용중재한 연구는 총 1편 선택되었다. 연구수행국가는 일본이었으며 고위험 및 초고위험 전립선암 환자 146명을 대상으로 연구하였다. 환자의 연령은 50~72세가 중재군에서 65%, 비교군에서 48%이었으며 중재치료는 방사선요법과 온열치료의 병용치료였다. 비뚤림위험을 평가한 결과, 배정순서은폐에 대한 언급이 없어 '불확실'로 평가하였으며 그 외 비뚤림위험은 '낮음'으로 확인하였다.

전립선암 안전성

전립선암에서 최종 선정된 NRCT 1편의 연구에서 온열치료 관련 이상반응은 보고되지 않았다. 2등급 또는 3등급의 급성 및 후기 비뇨생식기 독성이 발생하였으나 중재군과 비교군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 급성 및 후가 위장관 독성도 보고하였지만 군 간 차이는 없었다.

전립선암 효과성

온열치료 효과성은 생존율, 관해율 관련 결과지표로 평가하였다. 중재군과 비교군을 통합한 전체 환자에서의 5년 전체 생존율은 97%이었다. 5년 무진행 생존율은 중재군에서 82%, 비교군에서 81%로 군 간 유의한 차이가 없었으며($p=0.30$), 무원격전이 생존율 역시 군 간 유의한 차이는 없었다($p=0.63$).

결론 및 제언

방광암

방광암에서 방사선요법 또는 방사선헌화학요법과 온열치료의 병용치료에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응은 보고되지 않았으며 3~4등급의 비뇨기계 독

성(방광독성, 방광절제술, 장폐색)은 비교군에서 더 높았으나 통계적 유의성은 보고되지 않았다. 그 외 위장관계, 혈액학 독성의 발생이 보고되었다. 효과성의 경우, 1편의 RCT에서 보고된 전체 생존율은 중재군과 비교군 간에 차이가 없었으나 완전 관해율은 온열치료 병용중재군에서 유의하게 높았다. NRCT 1편에서 보고한 전체생존율, 무질병생존율은 온열치료 병용중재군에서 비교군 대비 유의한 개선효과를 나타내었다.

본 평가결과, 방광암에서 방사선요법 또는 방사선화학요법과 온열치료 병용요법에 대한 문헌이 RCT 1편, NRCT 1편으로 소위원회에서는 온열치료 병용요법에 대한 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Very low ~ Moderate).

전립선암

전립선암에서 방사선요법과 온열치료의 병용요법에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, NRCT 1편의 문헌이 선택되었다. 안전성 결과, 온열치료 관련 이상반응은 보고되지 않았으며 양 군간 비뇨기계 및 위장관계 독성 발생에 차이가 없었다. 효과성 지표에서 전체생존율, 무진행 생존율 모두 온열치료 병용에 따른 유의한 차이는 없었다.

본 평가결과, 소위원회에서는 전립선암에서 방사선요법과 온열치료 병용중재는 선택문헌이 NRCT 1편으로 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Low).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과와 관련하여 논의를 하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “비뇨기종양 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).

주요어

온열치료, 방광암, 전립선암, 효과성, 안전성

Induced hyperthermia, Urinary bladder neoplasms, Prostatic neoplasms, Effectiveness, Safety

1. 평가배경

‘방사선 온열치료’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 한다(National Cancer Institute 홈페이지). 동 기술은 2005년 1월부터 한시적 비급여대상에서 행위비급여 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).

1.1.1.1. 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 국소 온열치료(local hyperthermia): 마이크로파(microwave), 고주파(radiofrequency), 초음파(ultrasound) 등을 이용하여 종양(tumor) 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 열응해술(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 해당부위에 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 펌핑(관류)함. 항암제는 일반적으로 본 기술을 이용하여 투여함
 - 지속적 온열 복막 관류요법(continuous hyperthermic peritoneal perfusion, CHPP): 원발성 복막 증피종, 위암과 같은 복강 내 암을 치료함. 수술 중에는 가열된 항암제가 온난화 장치(warming

device)를 통해 복강으로 흘러가며 복강 온도는 41~42℃에 이릅니다.

- 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 정상세포에 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	1) d100  2) d200  3) d300 

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℃임을 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. 각 열원의 장단점은 <표 1.2>와 같다(Kefe 등, 2003).

표 1.2 온열치료 열원의 종류

열원	장점	단점	적용
마이크로파	- 기술이 발전되어 있음 - 이론적으로 다량 가열 가능 - 체내에서 열을 가하기 위한 전문 안테나가 개발되어 있음 - 피부 냉각 가능 - 간질(interstitial) 사용이 입증됨	- 고주파에서 침투가 제한적이어서 깊은 곳에 국소 가온이 어려움 - 개인에 따라 이상반응 나타날 수 있음 - 치료실을 차폐해야함 - 온도 측정에 noninteracting 탐침이 필요함 - 온도 분포가 국소 혈류의 변화에 따라 달라짐	- 표면 또는 근접 표면의 병변: 유방, 흉벽, 사지, 방광, 전립선, 자궁경부, 식도, 뇌, 두경부
고주파	- 기기가 상대적으로 간단함 - 치료실 차폐 불필요 - 다량 가온 가능 - 심재성 병변에 가온 가능 - 간질 사용 입증 - 전극 크기에 제한 없음	- 지방조직이 우선적으로 가온됨 - 전류 흐름이 국소 전기 조직 특성에 따라 달라짐 - 혈류 변화에 따라 온도 분포가 달라짐	- 넓은 표면의 종양: 사지의 병변, 폐, 췌장, 간, 방광 - 간질 적용: 흉벽, 두경부, 전립선, 자궁경부
초음파	- 조직에 쉽게 초점을 맞춤 - 변환기를 이용하여 5~10cm 깊이까지 가온 가능 - 치료실 차폐 불필요	- 조직-공기 인터페이스의 침투가 없음 - 뼈에 의한 "shadowing" 있음 - 뼈가 우선적으로 가온됨	- 표면 병변: 두경부 - 사지의 병변

- 건강에 위해가 없으며 초침 불량을 최소화하여 혈류 영향을 줄일 수 있음	- 치료 중 통증이 동반될 수 있음	
---	---------------------	--

1.1 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.1.1 국내 현황

현재 ‘방사선 온열치료 및 온열치료계획’은 비급여로 적용되고 있으며 이와 관련한 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	보건복지부고시제2004-89호 (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	분 류
		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 소위원회의 의견이 있었다. 또한 ‘43℃ 이상’이기 때문에 고온의 치료법도 포함될 수는 있지만 기전이 상이하기 때문에 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 열융해술(ablation)은 방사선 온열치료에 해당하지 않는 것으로

판단하였다. 그리고 온열치료의 열원으로 ‘고주파, 마이크로파, 초음파’를 이용한다고 명시한 것으로 바탕으로, 복강내 온열 항암화학요법 (Hyperthermic Intraperitoneal 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 정의하였다.

1.1.2 국외 보험 및 행위등재 현황

동 기술의 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT) 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	진료보수점수표	M003 전자파 온열 요법 (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-Hokenkyoku/0000196290.pdf>

1.2 의료기술평가

1.2.1 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.

이후 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.

LBH-HTA에서는 2012년, 온열치료의 편익을 지지할 수 있는 충분한 자료가 있는 4개의 암종(유방암, 방광암, 경부암, 연부조직육종)에 대하여 방사선 또는 항암요법과 온열치료 병행요법의 효능에 대하여 평가하였다. 유방암 2편, 방광암 2편, 경부암 3편, 방광암과 경부암 1편, 연부조직육종 각 1편의 문헌으로 총 9편의 무작위배정비교임상시험(Randomized controlled trial, RCT) 문헌이 최종선정되었으며 총 1265명의 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 무진행생존(2/9편) 역시 온열치료군이 더 우월한 결과를 보였다. 전체생존율은 9편의 문헌에서 모두 보고되었으나 1편의 문헌에서만 전체생존율이 향상되었다. 이를 통해 대리지표가 생존 편익(survival benefit)으로 전환되지 않고 온열치료는 일시적인 효과만 있는 것으로 판단하였다. 선정된 문헌에서 보고된 안전성은 온열치료군에서 일관되게 열등한 경향으로 확인되었다. 그러나 평가한 4개의 암종의 특징이 각기 다르며 그에 따라 전반적인 치료방법 뿐만 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.

1.3 선행 연구

1.3.1 체계적 문헌고찰

본 기술과 관련하여 다양한 암종에 대한 체계적 문헌고찰이 수행되었으며 그 특징은 <표 1.6>와 같다.

1.3.1.1. 비뇨기종양

1) 방광암

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

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 이 환율	6편	2009.1.	RCT	NR
Datta et al. (2019)	국소 진행형 자궁경부암	항암치료법*		LRC, OS, 급/만 성 이환율,	59편 9,894명	2018	RCT	NR
Bakker et al. (2019)	재발성 유방암	RT+HT		CR, LC, OS, 열 독성	32편 2,330명	2019.4.	코호트 연구, 비교대조연구	NR
Datta et al. (2016)	국소 진행성 유방암	RT+HT RT+CT+HT	RT	CR	34편 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, 이 상반응	19편 1,519명	2015.12.	RCT	regional HT
van der Horst et al. (2018)**	국소 진행성, 전이성 췌장암	RT+HT CT+HT	RT, CT	OS, 종양반응	14편 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 종 양 재발, 독성	6편 520명(RT 258, RT+HT 262)	2007.5.	RCT	NR
Longo et al. (2016)**	방광암	RT+HT CT+HT HT	NR	CR, OS	15편 346명	2015.8.	제한없음	regional HT
Datta et al. (2015)	두경부암	RT+HT	RT	CR	6편 451 임상건수	2015.6.	비교대조연구	local HT

CR: complete response, LC: duration of local control, OS: overall survival, LRC: locoregional control, HT: hyperthermia, RT: radiation therapy, CT: chemotherapy. RCT: randomized controlled trial, NRS: Non-randomized study

*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

** 체계적 문헌고찰 수행

1.3.1.2. 부인종양

1) 자궁경부암

Datta 등(2019)은 국소 진행성 자궁경부암 환자에서 다양한 치료법(방사선요법 및/또는 항암요법, 저산소 세포민감제, 면역조절제, 국소국부 중등도 온열치료를 조합한 13개의 치료법)의 효능 및 안전성에 대한 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 수행하였다. 수술을 수행하지 않은 국소 진행성 자궁경부암에 대한 59편의 RCT 문헌이 최종선정되었으며 9894명의 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 완전 관해율(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(10/15 문헌), 국소조절기간(10/13 문헌), 전체 생존율(2/2 문헌), 열독성(7/11)과 유의한 연관성이 있었음을 확인하였다. 높은 온열치료를 받은 환자는 임상적 성과가 향상할 가능성이 높아지나 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℃였으며 방사선요법 후에 가장 빈번하였다. 방사선요법과 온열치료를 병행하는 경우 방사선요법을 단독으로 받을 때보다 완전관해가 더 높은 것으로 나타났다(OR 2.64; 95% CI 1.66~4.18, $p < 0.0001$).

1.3.1.3. 소화기종양

1) 식도암

Hu 등(2017)은 식도암에서 화학방사선요법과 국소 온열치료를 병행할 경우의 임상적 효능과 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 식도염이 더 낮았으며($p < 0.05$)

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 온열 방사선요법의 이득에 대하여 조사하였다. 최종 6개의 문헌이 선정되었으며 4개의 문헌을 토대로 전체생존율을 비교하였을 때, 2년 후 전체생존율은 방사선온열치료군에서 유의하게 더 높았으며(HR 2.06: 95% CI 1.33~3.17, $p = 0.001$) 3년 이후에는(3, 4, 5년차 전체 생존율) 그 차이가 없어졌다. 2편의 문헌에서 보고한 급성 독성에 따르면 두 군간 유의한 차이는 없었다.

1.3.2 국외 가이드라인

NCCN(National Comprehensive Cancer Network) 임상지침에 따르면 3상 임상시험에서 국소 고위험 연부조직육종 환자에서 항암요법 전에 온열치료를 수행하였다. 341명의 환자가 에토포사이드(etoposide), 이포스파미드(ifosfamide), 독소루비신(doxorubicin) 항암화학 단독요법군 또는 항암화학 및 온열치료 병행요법군으로 무작위배정되었으며 34개월의 추적기간(중앙값) 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 비뇨기종양에서 방사선 온열치료의 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

해당 의료기술평가에서는 체계적 문헌고찰(systematic review)을 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.

- 비노기종양 환자에서 방사선 또는 항암요법과 병행하는 온열치료는 임상적으로 안전하고 효과적인가?

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.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients(대상 환자)	비뇨기종양 환자
Intervention(중재법)	방사선요법 또는 항암요법과 방사선 온열치료의 병행 - 온열치료: 고주파, 마이크로파, 초음파를 열원으로 외부 도포기를 이용하여 가온하는 방사선 온열치료
Comparators(비교치료법)	방사선요법 및/또는 항암요법
Outcomes(결과변수)	임상적 안전성 - 급성 또는 만성 독성 - 열독성
	임상적 효과성 - 관해율(완전, 부분) - 생존율(단기, 장기) - 국소종양조절(local tumor control), 국소국부조절(locoregional control), 국소종양재발
Time(추적기간)	제한없음
Setting(세팅)	제한없음
Study designs(연구유형)	무작위배정 비교임상시험, 비무작위 비교연구
연도 제한	2000년 이후 문헌 포함

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 문헌고찰 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 평가주제와 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)
- 비뇨기종양 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	- 인간대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) - 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌 - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우) - 원문 확보 불가 - 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구 2000년 이전 출판 문헌

1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견일치를 이루었다. 문헌의 연구유형에 따라 무작위배정 비교임상시험은 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를, 비무작위 비교연구는 Risk of Bias Assessment tool for Nonrandomised Studies (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 확정한 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 등)를 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 소화기종양의 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. 소화기종양 결과변수의 중요도는 아래와 같았다

표 2.5 비뇨기종양 GRADE 근거수준 중요도 구분

구분	상세지표	중요도
생존율	전체 생존율	핵심적(Critical)
	무질병 생존율	중요한(Important)
	무진행 생존율	중요한(Important)
관해율	완전 관해율	중요한(Important)
이상반응	방광독성	중요한(Important)

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

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 국외 29,150편, 국내 2,214편이었으며 중복 검색된 9,361편을 제외한 22,003편이 문헌선택과정에 사용되었다. 제목 및 초록을 검토하여 21,777편을 배제하고 226편의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 2차적으로 원문을 토대로 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 44편의 문헌을 선택하였다. 그 중 비노기종양 문헌은 3편이었으며 전립선암 1편, 방광암 2편이었다. 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록과 배제 문헌은 각각 <부록 5>와 <별첨 2>에 기술하였다.

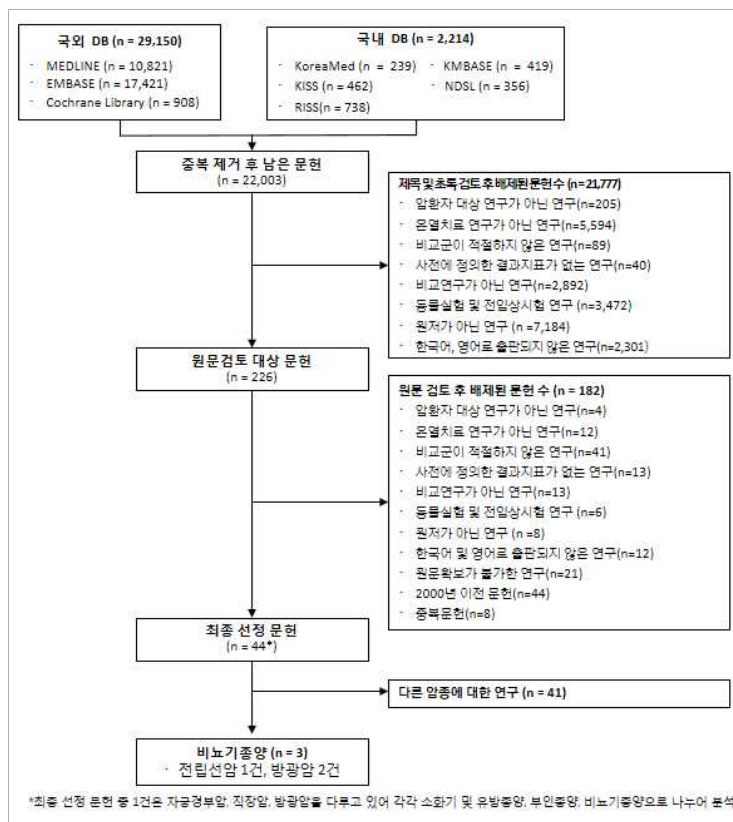


그림 3.1 문헌검색 흐름도

2. 방광암

2.1. 선택문헌 특성

최종 선택된 문헌 2편으로 RCT는 1편, NRCT는 1편이었다. 연구수행국가는 네덜란드, 독일을 포함한 유럽 2개국이었다.

RCT 문헌은 방광암 환자 101명을 대상으로 진행되었으며 연령 중앙값은 방사선 및 온열치료를 수행하는 중재군에서 73세, 방사선요법만을 수행하는 비교군은 69세이었다. 온열치료의 온도는 42℃였으며 주 1회 60~90분 동안 총 5회 수행하였다.

NRCT 연구는 고위험 표재성 및 근육 침윤성 방광암 환자 294명을 대상으로 하였으며 연령 중앙값은 66~67세이었다. 방사선화학요법과 온열치료의 병행요법과 방사선 및 화학요법을 비교하였다. 온열치료는 41.5도에서 60~90분 동안 주1회, 중앙값 총 5회 수행되었다.

선택문헌의 기저특성 및 중재특성은 <표 3.1>, <표 3.2>과 같다.

표 3.1 방광암 선택문헌 특성

연 번	제1저자 (출판연도)	국가 (모집기간)	대상자 질환 및 선정기준	대상자수 (I/C)	탈락률	평균 연령(세)	암병기 (I/C, n(%))	중재군/ 비교군	추적 기간
방광암, RCT 연구									
1	van der Zee (2000)	네덜란드 (1990~1996)	• 방광암 • stage T2-4, N0, M0 • 기대수명 6개월 이상 • WHO performance score < 2	101 (52/49)	NR (대상자 전체 결과보고)	중앙값 I: 73 C: 69	• 중재군/대조군 n(%) • T2: 4(7.7%)/6(12.2%) • T3: 22(42.3%)/19(38.8%) • T4: 26(50.0%)/24(49.0%)	RT+HT/ RT	중앙값 38개월
방광암, NRCT 연구									
2	Merten (2019)	독일 (1982.5~2016.1)	• 방광암 • 고위험 표재성(Ta, Tis, T1) 및 근육 침윤성(T2)	294 (79/215)	• I: 2.5% • C: 3.3%	중앙값 I: 67 C: 66	• Ta/Tis기: 7(9%)/3(4%)/5(2%) • 1기: 38(48%)/20(27%)/95(44%) • 2기: 34(43%)/52(69%)/115(54%)	CRT+HT/ CRT, RT	중앙값 71개월

NR: nor reported, RT: radiotherapy, HT: hyperthermia, CRT: chemoradiotherapy

표 3.2 방광암 선택문헌 중재 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 및 환자수	온열치료					방사선 요법		화학요법		
				열원 등 방법	기기 (제조사/국가)	온도(°C)	회당 시간	주기/횟수	온도측정	선량	주기/횟수	약물/용량	주기/횟수
방광암, RCT 연구													
1	van der Zee (2000)	RCT	- 방광암 101 (52/49)	- 열원, 주파수, 전력에 대한 정보없음 - 방사선 치료 1~4 시간 뒤 수	BSD-2000 (미국)	42	60~90분	주회 총 5회	- 직장, 질에 온도계 탐침을 배치하고 5분마다 측정 - 구강온도는 0, 15, 30, 60, 90분마다 측정	1) 총선량 - I: 67.2Gy - C: 66.2Gy 2) 1회 선량 - EBRT: 1.8~2.0Gy - HDR BT: 17Gy/point - LDR BT: 20~30 Gy/point	- EBRT 23~28회 - 총 5주	-	-
방광암, NRCT 연구													
2	Merten (2018)	NRCT	- 고위험 방광암 294 (79/215)	- 열원: MW - 주파수: 90~100 MHz - RT 전 60분 이내에 수행	BSD-2000 (미국)	41.5	60~90분	주회 총 5회 범위 1~10회	- 온도계 탐침 4개를 방광강, 직장, 황문환, 입에 넣고 측정 - 방광온도는 foley 카테터를 이용, thermistor를 방광에 삽입하여 측정	- 총선량 50.4Gy 1회 선량: 1.8Gy	주 5회(5일 연속 수행)	Platinum	1주차 및 5주차에 주 5일

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, EBRT: External Beam Radiation Therapy, HDR: High dose rate, LDR: Low dose rate, BT: Brachytherapy, MW: Microwave

2.2. 비뚤림위험 평가 결과

2.2.1. RCT

RCT 연구는 1편에 대한 비뚤림위험을 평가한 결과, 이상반응을 암종별로 나누어 보고하지 않아 선택적 결과 보고의 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. 또한 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 비뚤림위험 ‘불확실’으로 평가하였다. 그 외 눈가림 및 불충분한 결과 보고, 민간연구지원 비뚤림위험은 모두 ‘낮음’이었다.

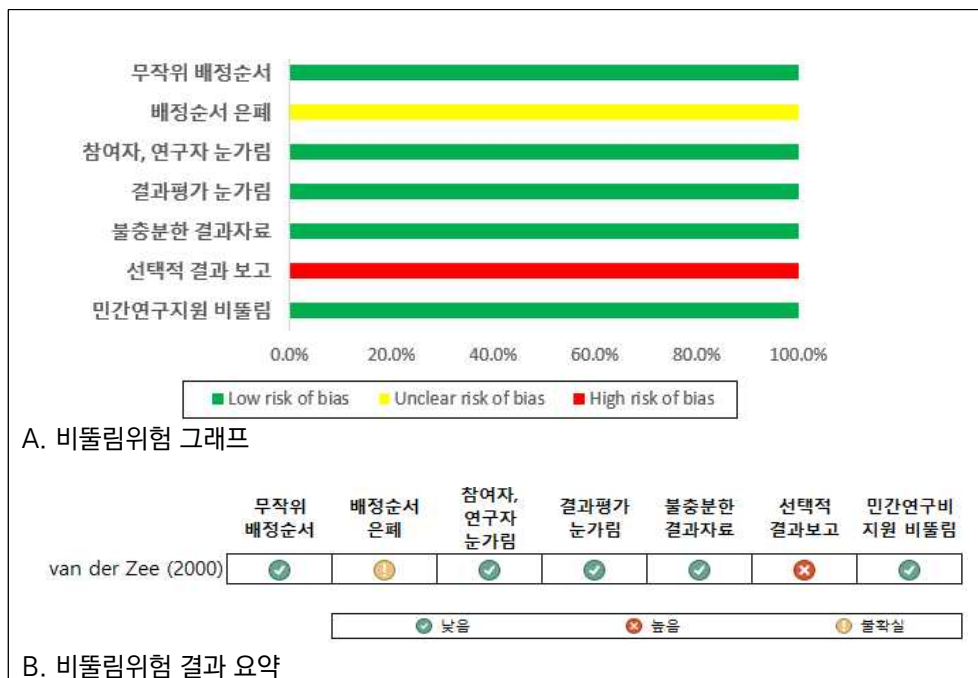


그림 3.2 방광암 RCT 문헌의 비뚤림위험

2.2.2. NRCT 문헌

NRCT 문헌 1편에 대한 비뚤림위험을 평가한 결과, 한 편의 연구에서 환자 간 주요특성 중 병리학적 병기, 암병기 등에서 군 간 유의한 차이를 보여 대상군 비교 가능성 비뚤림위험이 '높음'으로 평가되어 해당 항목의 비뚤림위험은 100%로 나타났다. 배정순서에 대한 언급은 없어 배정순서 은폐 비뚤림위험은 '불확실'으로 평가하였으며 그 외 비뚤림위험은 '낮음'으로 확인하였다.

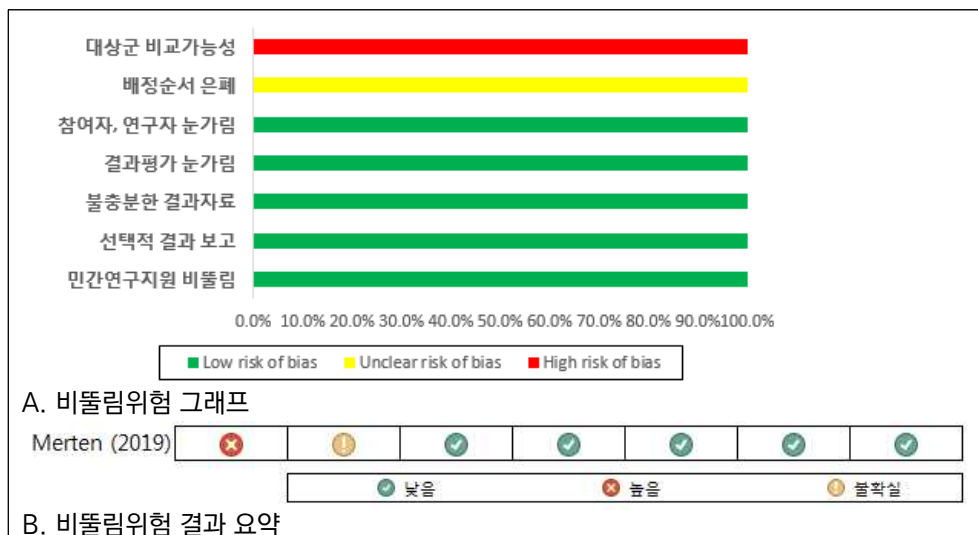


그림 3.3 방광암 NRCT 문헌의 비뚤림위험

2.3. 분석 결과

2.3.1. 안전성

선정된 2편의 문헌 중 한 편(van der Zee 등, 2000)은 방광암, 자궁경부암, 직장암에 대하여 온열치료의 효과를 평가한 문헌으로 암종의 구분없이 안전성을 보고하여 본 안전성 결과에는 포함하지 않았다.

방광암 NRCT 1편의 연구에서는 온열치료와 직접적으로 관련된 이상반응이 보고되지 않았으며 그 외 문헌에서 보고한 독성 결과를 장기별로 정리하였다. 부작용 발생자가 0명인 문헌이 있어 합성이 불가능하였기 때문에 문헌에서 보고한 값을 표로 정리하고, 질적 기술하였다.

2.3.1.1. 비뇨기계 관련 독성

Merten 등(2019) 연구에서 비뇨기계 관련 독성을 보고하였다. 독성을 측정한 시점을 제시하지는 않았으나 급성과 후기로 독성을 구분하여 보고하였고 급성 독성으로 방광독성과 방광 수축으로 인한 방광절제술을 보고하였다. 3, 4등급 방광독성은 중재군에서 각각 4편(5%), 1편(1.3%) 보고되었으며 비교군에서는 각각 13편(6%), 4편(1.9%) 보고하였다. 방광절제술은 중재군에서 1편(1.3%), 비교군에서 5편(2.3%) 발생하였다. 후기 독성으로 4등급 방광수축이 중재군에서 2편(2.5%), 비교군에서 11편(5.1%) 발생하였다.

표 3.3 방광암 비뇨기계 관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Merten (2019)	NRCT	고위험 방광암	CRT +HT	방광독성	3	급성	79	4(5.0%)	215	13(6.0%)	NR
						4	급성	79	1(1.3%)	215	4(1.9%)	
					방광 수축에 따른 방광절제술	4	급성	79	1(1.3%)	215	5(2.3%)	NR
					잦은 긴박뇨, 야뇨	2	후기	79	17(21.5%)	215	28(13.0%)	NR
					방광응적 감소 및 2시간 간격 이내의 배뇨	3	후기	79	12(15.2%)	215	22(10.2%)	NR
					확장 및 의학적 중재를 요하는 기계적 장폐색 (ileus)을 동반한 장폐색(bowel obstruction)	4	후기	79	0(0%)	215	5(2.3%)	NR
					방광응적 감소 및 잦은 배뇨(1시간 간격)를 동반한 방광 수축	4	후기	79	2(2.5%)	215	11(5.1%)	NR

NRCT: Non-randomized controlled trial, CRT: Chemoradiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

2.3.1.2. 위장관계 관련 독성

Merten 등(2019) 연구에서 급성 설사 3, 4등급 독성은 중재군에서 17편(21%), 비교군에서 35편(16%) 발생하였고 후기 독성 중 2등급 중등도의 설사는 중재군에서 7편(8.9%), 비교군에서 20편(9.3%) 발생하였다.

표 3.4 방광암 위장관계 관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정시 점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Merten (2019)	NRCT	고위험 방광암	CRT +HT	설사	3	급성	79	15(19%)	215	35(16%)	NR
						4		79	2(3%)	215	0(0%)	
					오심	3	급성	79	5(6%)	215	12(6%)	NR
						4		79	0(0%)	215	0(0%)	
					중등도 설사	2	후기	79	7(8.9%)	215	20(9.3%)	NR
					직장항문염	2		79	1(1.3%)	215	3(1.4%)	NR

NRCT: Non-randomized controlled trial, CRT: Chemoradiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

2.3.1.3. 혈액학적 독성

Merten 등(2019) 연구는 급성 백혈구 및 혈소판 감소증을 보고하였다. 4등급 백혈구 감소증은 중재군에서 2편(3%), 비교군에서 12편(6%) 발생하였으며 4등급 혈소판 감소증은 중재군 및 비교군에서 각각 1편(1%), 4편(2%) 발생하였다.

표 3.5 방광암 혈액학적 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정시 점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Merten (2019)	NRCT	고위험 방광암	CRT +HT	백혈구 감소증	3	급성	79	9(11%)	215	54(25%)	NR
						4		79	2(3%)	215	12(6%)	
					혈소판 감소증	3	급성	79	2(3%)	215	5(2%)	NR
						4		79	1(1%)	215	4(2%)	

NRCT: Non-randomized controlled trial, CRT: Chemoradiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

2.3.2. 효과성

방광암 환자에서 방사선 온열치료의 효과성은 생존율, 치료반응에 대하여 평가하였으며 결과지표는 소위원회 논의를 통하여 결정하였다.

2.3.2.1. RCT 문헌

1) 전체 생존율

전체 생존율을 보고한 van der Zee 등(2000) 문헌에서 온열치료 및 방사선요법의 병용치료는 방사선요법 단독치료 대비 전체 생존율이 유의하게 다르지 않았다($p=0.33$).

표 3.6 방광암 RCT 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	van der Zee (2000)	RCT	방광암	RT+HT	42	60~90	3년	52	37(72%)	49	39(78%)	0.33

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

2) 치료반응

가) 완전 관해율(Complete Remission, CR)

van der Zee 등(2000)에서 보고한 완전 관해율은 방사선 및 온열치료를 수행한 중재군에서 38명(73.1%) 방사선 단독 요법의 비교군에서는 25명(51.0%)으로 중재군에서 유의하게 높았다($p=0.01$).

표 3.7 방광암 RCT 문헌의 완전 관해율

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	van der Zee (2000)	RCT	방광암	RT+HT	42	60~90	3년	52	38(73.1%)	49	25(51.0%)	0.01

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

2.3.2.2. NRCT 문헌

1) 생존율

가) 전체 생존율

Merten 등(2019)은 5년, 10년 시점에서 측정한 전체 생존율을 보고하였다. 5년 전체 생존율은 중재군 87% (95% CI 79~95%), 비교군 64% (95% CI 58~71%)이었다. 연령, 원발성/재발성 종양, 병기 등으로 보정한 생존분석 결과, 기존 치료에 온열치료를 추가하는 중재군이 그렇지 않은 비교군보다 전체 생존율이 유의하게 높았다(HR 0.46, 95% CI 0.27~0.78, p=0.004).

표 3.8 방광암 NRCT 문헌의 생존율

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	HT 온도(도)	HT 시간(분)	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event (95% CI)	N	event (95% CI)	
전체 생존율												
							5년	65	87%(79~95%)	175	64%(58~71%)	NR
							10년	65	60%(47~77%)	175	39%(33~47%)	NR
							HR		0.46 (0.27~0.78)			0.04
무질병 생존율												
1	Merten (2019)	NRCT	방광암	CRT+ HT	41.5	60~90	5년	65	66%(55~78%)	175	40%(34~47%)	NR
							10년	65	46%(34~62%)	175	24%(18~30%)	NR
							HR		0.56 (0.37~0.85)			0.006
무방광절제술 생존율												
							HR		0.13(0.03~0.56)			0.006

NRCT: Non-randomized controlled trial, CRT: chemoradiotherapy, HT: Hyperthermia, HR: Hazard ratio, NR: Not reported

나) 무질병 생존율

Merten 등(2019)은 5년, 10년 시점에서 측정한 무질병 생존율을 보고하였다. 5년 무질병 생존율은 중재군과 비교군에서 각각 66% (95% CI 55~78%), 40% (95% CI 34~47%)이었고 10년 무질병 생존율은 각각 46% (95% CI 34~62%), 24% (95% CI 18~30%)이었다(표 3.8). 연령, 원발성/재발성 종양, 병기 등으로 보정한 생존분석의 결과, 온열치료와 방사선화학요법의 병용치료는 방사선화학요법 비교군보다 무질병 생존율을 유의하게 향상시켰다(HR 0.56, 95% CI 0.37~0.85, p=0.006).

다) 무방광절제술 생존율

무방광절제술 생존율(Cystectomy-free survival rate)을 보고한 문헌은 Merten 등(2019) 1편이었으며 연령, 원발성/재발성 종양, 병기 등으로 보정한 생존분석의 결과를 보고하였다. 온열치료와 방사선화학요법을 수행한 병용군이 방사선 및 화학요법만을 수행한 비교군보다 방광보존율이 유의하게 높았다(HR 0.13, 95% CI 0.03~0.56, p=0.006)(표 3.8).

2.4. GRADE 근거 평가

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소위원회에서는 비뇨기종양의 모든 결과변수를 대상으로 중요도를 결정하였으며(표 2.5) 방광암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율, 무질병 생존율, 완전 관해율, 방광독성이었다.

표 3.9 비뇨기종양 GRADE 근거수준 중요도 구분

구분	상세지표	중요도
생존율	전체생존율	핵심적(Critical)
	무질병 생존율	중요한(Important)
관해율	완전 관해율	중요한(Important)
이상반응	방광독성	중요한(Important)

방광암에서 전체 생존율을 보고한 RCT 및 NRCT는 각 1편이었으며 근거수준은 매우 낮음(Very Low)부터 중등도(Moderate)이었다. 무질병 생존율은 NRCT 1편에서 보고되었으며 근거수준은 매우 낮았다(Very Low). RCT 1편에서 보고된 완전 관해율의 근거수준은 중등도(Moderate)로 평가되었으며 NRCT 1편에서 보고된 방광독성의 근거수준은 매우 낮음(Very Low)으로 나타났다.

표 3.10 방광암에서 온열치료 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선 치료군 결과의 근거 수준

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of Studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	중재	비교			
전체 생존율											
1	RCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	37/52	39/49	• 3년 전체 생존율은 중재군 37명(72%) 비교군 39명(78%)로 유의한 차이 없었음(p = 0.33)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
완전 관해율											
1	RCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	38/52	25/49	• 중재군 38(73%), 비교군 25명(51%)로 온열치료 병용중재군에서 유의하게 향상됨(p = 0.01)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
전체 생존율											
1	NRCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	65	175	• HR 0.46 (95% CI 0.27~0.78)로 온열치료와 방사선화학요법 병용중재가 비교군보다 전체 생존율이 유의하게 높음(p = 0.04)	⊕○○○ Very Low	CRITICAL
무질병 생존율											
1	NRCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	65	175	• HR 0.56 (95% CI 0.37~0.85)로 온열치료와 방사선화학요법 병용중재가 비교군보다 무질병 생존율이 유의하게 높음(p = 0.006)	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT
방광독성											
1	RCT	serious ^a	NA	not serious	NA	none	5/79	17/215	• 3등급 이상 방광독성은 중재군에서 5명(6.3%), 비교군에서 17명(7.9%)이었음	⊕○○○ Very Low	IMPORTANT

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, NA: Not applicable

Explanation:

a. Risk of bias에서 high가 있는 문헌 포함

3. 전립선암

3.1. 선택문헌 특성

전립선암에서 온열치료를 병용중재로 하는 연구는 총 1편 선택되었다. 연구수행국가는 일본이었으며 고위험 및 초고위험 전립선암 환자 146명을 대상으로 연구하였다. 환자의 연령은 50~72세가 중재군에서 65%, 비교군에서 48%이었으며 중재치료는 방사선요법과 온열치료의 병용치료였다. 선택문헌의 기저특성 및 중재특성은 아래의 표와 같았다.

표 3.11 전립선암 선택문헌 특성

연번	제1저자 (출판연도)	국가 (모집기간)	대상자 질환 및 선정기준	대상자수 (I/C)	탈락률	평균 연령(세)	암병기 (I/C, n(%))	중재군/ 비교군	추적 기간
전립선암, NRCT									
1	Yahara (2015)	일본 (2004.6~ 2009.10)	고위험 및 초고위험 전립선암	146 (82+64)	- I: 2.4% - C: 4.5%	50~74세	- T1-T2: 32(39%)/ 36(56%) - T3a: 35(43%)/ 19(30%) - T3b-T4: 15(18%)/ 9(14%)	RT+HT/ 중양값 RT	61개월

NRCT:Non-randomized controlled trial, RT: radiotherapy, HT: hyperthermia, I: 중재군, C: qlryrn

표 3.12 전립선암 선택문헌 중재 특성

연번	제1저자 (출판연도)	질환 및 환자수	온열치료				방사선 요법		
			열원 등 방법	기기 (제조국가)	온도 (℃)	회당 시간	온도측정	선량	주기
전립선암, NRCT 연구									
1	Yahara (2015)	- 고위험 및 초고위험 전립선암 146 (82/64)	- 열원: RF - 주파수: 8 MHz - RT 후 수행	Thermotron RF-8 (일본)	43	50분	4-point microthermo-couple sensor를 전립선 위치의 직장내 삽입, 직장내 온도 측정	- 총선량: 70Gy 1회 선량: 2Gy	주5회

NRCT:Non-randomized controlled trial, RF: Radiofrequency

3.2. 비뚤림위험 평가 결과

3.2.1. NRCT 문헌

NRCT 문헌 1편에 대한 비뚤림위험을 평가한 결과, 배정순서은폐에 대한 언급이 없어 '불확실'로 평가하였으며 그 외 비뚤림위험은 '낮음'으로 확인하였다.

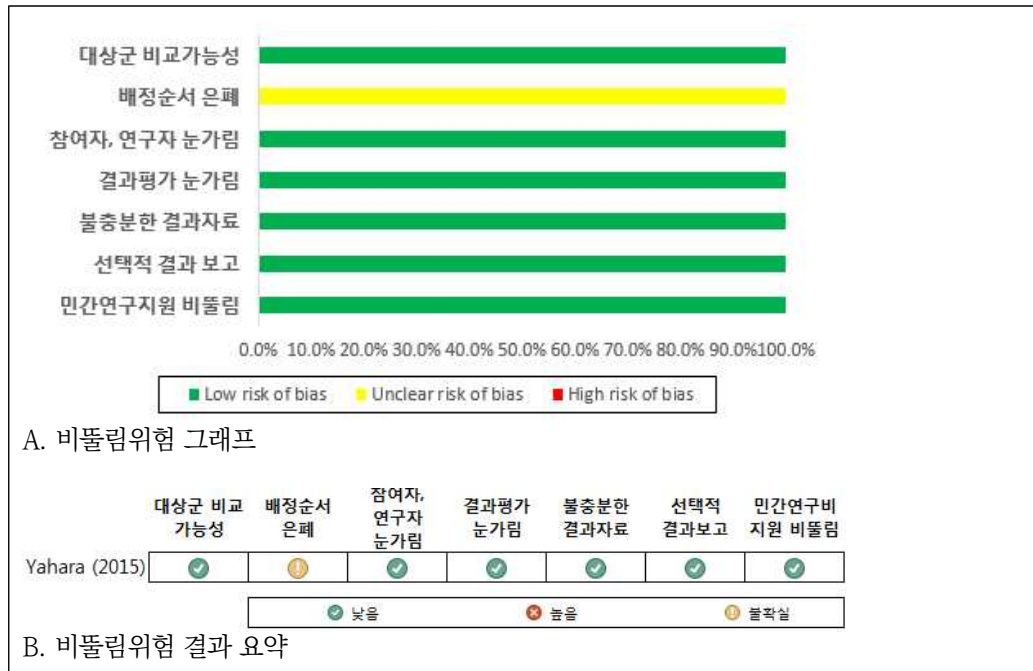


그림 3.4 전립선암 NRCT 문헌의 비뚤림위험

3.3. 분석 결과

3.3.1. 안전성

선정된 NRCT 1편의 문헌(Yahara, 2015)에서 온열치료와 직접적으로 관련된 이상반응이 보고되지 않았으며 그 외 문헌에서 보고한 독성 결과를 장기별로 정리하였다. 부작용 발생자가 0명인 문헌이 있어 합성이 불가능하였기 때문에 문헌에서 보고한 값을 표로 정리하고, 질적 기술하였다.

1) 비뇨기계 독성

Yahara 등(2015) 연구에서도 급성 및 후기로 나누어 독성을 보고하였으며 3등급 급성 비뇨생식기 독성을 중재군에서 1편(1%), 비교군에서 2편(3%)으로 유의한 차이는 없었다. 치료 완료 3개월 이후의 후기 3등급 비뇨생식기 독성은 중재군에서 발생하지 않았고 비교군에서 2건(3%) 발생하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

표 3.13 전립선암비뇨기계 관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Yahara (2015)	NRCT	고위험 및 초고위험 전립선암	RT+HT	급성 비뇨생식기 독성	2	3개월 이내	82	11(13%)	64	6(10%)	NS
						3		82	1(1%)	64	2(3%)	
					후기 비뇨생식기 독성	2	3개월 이후	82	0(0%)	64	3(5)	NS
						3		82	0(0%)	64	2(3%)	

NRCT: Non-randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NS: Not significant

2) 위장관계 관련 독성

Yahara 등(2015)은 치료 완료 3개월을 기준으로 급성 또는 후기 독성으로 나누어 보고하였으며 양 군간 유의한 차이는 없었다. 3등급 급성 위장관 독성은 중재군에서 0편, 비교군에서 1편(2%) 발생하였고 3등급의 후기 위장관 독성은 양 군에서 모두 발생하지 않았다.

표 3.14 비뇨기종양 위장관계 관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	결과지표	Gr	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event	N	event	
1	Yahara (2015)	NRCT	고위험 및 초고위험 전립선암	RT+HT	급성 위장관 독성	2	3개월 이내	82	2(2%)	64	1(2%)	NS
						3		82	0(0%)	64	1(2%)	
					후기 위장관 독성	2	3개월 이후	82	2(2%)	64	0(0%)	NS
						3		82	0(0%)	64	0(0%)	

NRCT: Non-randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NS: Not significant

3.3.2. 효과성

전립선암 환자에서 방사선 온열치료의 효과성은 생존율, 치료반응에 대하여 평가하였으며 결과지표는 소위원회 논의를 통하여 결정하였다.

3.3.2.1. NRCT 문헌

1) 생존율

가) 전체 생존율

Yahara 등(2015)는 중재군과 비교군을 통합하여 전체 생존율, 전립선암 특이적 생존율을 3, 5년 시점에서 보고하였다. 3년 및 5년 전체 생존율은 각각 92%, 97%이었으며 3년 및 5년 전립선암 특이적 생존율은 98%, 99%이었다.

나) 무진행 생존율

중재군에서 5년 무진행 생존율은 82%, 비교군은 81%로 군 간 유의한 차이는 없었다(표 3.15).

표 3.15 방광암 NRCT 문헌의 무진행 생존율

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환	중재	HT 온도(도)	HT 시간(분)	측정 시점	중재군		비교군		p value
								N	event(%)	N	event(%)	
1	Yahara (2015)	NRCT	고위험 및 초고위험 전립선암	RT+HT	43	50	무진행 생존율					
							3년	82	78%	64	72%	0.30
							5년	82	82%	64	81%	
							무원격전이 생존율					
							3년	82	91%	64	91%	0.63
							5년	82	96%	64	95%	

NRCT:Non-randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NS: Not significant

3) 무원격전이 생존율

중재군에서 5년 무원격전이 생존율은 96%, 비교군은 95%로 군 간 유의한 차이는 없었다(표 3.15).

3.4. GRADE 근거 평가

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소위원회에서는 비뇨기종양의 모든 결과변수를 대상으로 중요도를 결정하였으며(표 2.5) 전립선암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율, 무진행 생존율, 방광독성(비뇨생식기 독성)이었다.

표 3.16 비뇨기종양 GRADE 근거수준 중요도 구분

구분	상세지표	중요도
생존율	전체생존율	핵심적(Critical)
	무진행 생존율	중요한(Important)
이상반응	방광독성	중요한(Important)

전립선암에서 전체 생존율은 보고되었으나 중재와 비교군으로 구분하여 보고하지 않아 온열치료의 효과를 판단하기 어려웠으며 근거수준은 낮음(Low)이었다. 무진행 생존율 및 방광독성 역시 근거수준 낮음(Low)으로 판단하였다.

표 3.17 전립선암에서 온열치료 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선 치료군 결과의 근거 수준

Certainty assessment							No of patients		Effect	Certainty	Importance
No of Studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	중재	비교			
전체 생존율											
1	NRCT	not serious	NA	not serious	NA	none	82	64	• 전체 환자군에서의 5년 전체 생존율은 97%이었음	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
무질병 생존율											
1	NRCT	not serious	NA	not serious	NA	none	82	64	• 5년 무진행 생존율은 중재군 82%, 비교군 81%로 군 간 차이 없었음(p = 0.30)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
방광독성											
1	NRCT	not serious	NA	not serious	NA	none	82	64	• 3등급 급성 비뇨생식기 독성은 중재군에서 1%, 비교군에서 3% 발생하였으며 후기 독성은 중재군에서 0%, 비교군에서 3% 발생하였음. 급성 및 후기 독성 모두 통계적 유의성 없었음	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

NRCT: Non-randomized controlled trial, NA: Not applicable

1. 평가 결과 요약

1.1 방광암

방광암에서 최종 선택된 문헌은 RCT 1편, NRCT 1편이었다. 연구수행국가는 네덜란드, 독일을 포함한 유럽 2개국이었다.

RCT 문헌은 방광암 환자 101명을 대상으로 진행되었으며 연령 중앙값은 방사선 및 온열치료를 수행하는 중재군에서 73세, 방사선요법만을 수행하는 비교군은 69세이었다. 온열치료의 온도는 42℃였으며 주 1회 60~90분 동안 총 5회 수행하였다. NRCT 문헌은 고위험 표재성 및 근육 침윤성 방광암 환자 294명을 대상으로 하였으며 연령 중앙값은 66~67세이었다. 방사선허화학요법과 온열치료의 병행요법과 방사선 및 화학요법을 비교하였다. 온열치료는 41.5℃에서 60~90분 동안 주1회, 중앙값 총 5회 수행되었다.

1.1.1 안전성

1편의 연구에서 안전성을 보고하였다. 온열치료와 직접적으로 관련된 이상반응은 보고되지 않았다. 비뇨기계 독성과 관련하여 3, 4등급의 방광독성이 중재군에서 각각 4편(5%), 1편(1.3%) 보고되었으며 비교군에서는 각각 13편(6%), 4편(1.9%) 보고하였다. 방광절제술은 중재군에서 1편(1.3%), 비교군에서 5편(2.3%) 발생하였다. 후기 독성으로 4등급 방광수축은 중재군과 비교군에서 각각 2편(2.5%), 11편(5.1%) 발생하였다. 3, 4등급의 급성 설사 독성은 중재군에서 17편(21%), 비교군에서 35편(16%) 발생하였고 2등급 후기 중등도의 설사는 중재군에서 7편(8.9%), 20편(9.3%) 발생하였으며 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 4등급 백혈구 감소증은 중재군에서 2편(3%), 비교군에서 12편(6%) 발생하였으며 혈소판 감소증은 중재군 및 비교군에서 각각 1편(1%), 4편(2%) 발생하였으며 방사선허화학요법과 관련성이 있는 것으로 소위원회는 판단하였다.

1.1.2 효과성

온열치료 효과성은 생존율, 관해율 관련 결과지표로 평가하였다.

1편의 RCT에서 보고한 3년 전체 생존율은 중재군 72%, 비교군 78%로 군 간 유의성이 없었으나($p=0.33$) 완전 관해율은 중재군 73.1%, 비교군 51.0%로 온열치료 병용에 따른 완전 관해율 향상을 확인하였다($p=0.01$).

NRCT에서 보고한 5년 전체 생존율은 중재군 87% (95% CI 79~95%), 비교군 64% (95% CI 58~71%)이었고 위험비(Hazard Ratio, HR)는 0.46(95% CI 0.27~0.78)으로 온열치료 병용 중재군의 전체 생존율이 더 높았다($p=0.004$). 5년 무질병 생존율도 중재군과 비교군에서 각각 66% (95% CI 55~78%), 40% (95% CI 34~47%)이고 HR 값은 0.56(95% CI 0.37~0.85)으로 온열치료와의 병용중재가 방사선화학요법 단독치료군보다 유의하게 증가하였다($p=0.006$). 무방광절제술 생존율의 HR 값은 0.13(95% CI 0.03~0.56)으로 온열치료과 방사선화학요법을 수행한 병용군이 방사선 및 화학요법만을 수행한 비교군보다 방광보존율이 유의하게 높았다($p=0.006$).

1.2 전립선암

전립선암에서 온열치료를 병용중재로 하는 연구는 NRCT 1편 선택되었다. 연구수행국가는 일본이었으며 고위험 및 초고위험 전립선암 환자 146명을 대상으로 연구하였다. 환자의 연령은 50~72세가 중재군에서 65%, 비교군에서 48%이었으며 중재치료는 방사선요법과 온열치료의 병용치료였다. 비표립위험을 평가한 결과, 배정순서은폐에 대한 언급이 없어 '불확실'로 평가하였으며 그 외 비표립위험은 '낮은' 것으로 확인하였다.

1.2.1. 안전성

전립선암에서 최종 선정된 NRCT 1편의 연구에서 온열치료 관련 이상반응은 보고되지 않았다. 2등급 또는 3등급의 급성 및 후기 비뇨생식기 독성이 발생하였으나 중재군과 비교군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 또한 급성 및 후가 위장관 독성도 보고하였지만 군 간 차이는 없었다.

1.2.2. 효과성

온열치료 효과성은 생존율, 관해율 관련 결과지표로 평가하였다. 1편의 NRCT 문헌에서 중재군과 비교군을 통합한 전체 환자에서의 5년 전체 생존율은 97%이었다. 5년 무진행 생존율은 중재군에서 82%, 비교군에서 81%로 군 간 유의한 차이가 없었으며($p=0.30$), 무원격전이 생존율 역시 군 간 유의한 차이는 없었다($p=0.63$).

2. 결론

2.1 방광암

방광암에서 방사선요법 또는 방사선화학요법과 온열치료의 병용요법에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응은 보고되지 않았으며 3~4등급의 비뇨기계 독성(방광 독성, 방광절제술, 장폐색)은 비교군에서 더 높았으나 통계적 유의성은 보고되지 않았다. 그 외 위장관계,

혈액학 독성의 발생이 보고되었다. 효과성의 경우, 1편의 RCT에서 보고된 전체 생존율은 중재군과 비교군 간에 차이가 없었으나 완전 관해율은 온열치료 병용중재군에서 유의하게 높았다. NRCT 1편에서 보고한 전체생존율, 무질병생존율은 온열치료 병용중재군에서 비교군 대비 유의한 개선효과를 나타내었다.

본 평가결과, 방광암에서 방사선요법 또는 방사선화학요법과 온열치료의 병용요법에 대한 문헌이 RCT 1편, NRCT 1편으로 소위원회에서는 온열치료 병용요법에 대한 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Very low ~ Moderate).

2.2 전립선암

전립선암에서 방사선요법과 온열치료의 병용요법에 대한 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, NRCT 1편의 문헌이 선택되었다. 안전성 결과, 온열치료 관련 이상반응은 보고되지 않았으며 양 군간 비뇨기계 및 위장관계 독성 발생에 차이가 없었다. 효과성 지표에서 전체생존율, 무진행 생존율 모두 온열치료 병용에 따른 유의한 차이는 없었다.

본 평가결과, 소위원회에서는 전립선암에서 방사선요법과 온열치료 병용중재는, 선택문헌이 NRCT 1편으로 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Low).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과와 관련하여 논의를 하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “비뇨기종양 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. 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.
3. 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.
4. 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
5. G-BA/Gemeinsamer Bundesausschuss: Hyperthermie (u.a. Ganzkörper-Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radio und/oder Chemotherapie). 2005
6. Haas-Kook DFM, Buijsen 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
7. 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
8. Jha S, Sharma PK, Malviya R. Hyperthermia: Role and risk factor for cancer treatment. *Achievements in the Life Science*. 2016;10(2):161-167
9. 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
10. Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, Hass-Kock DFM, Buijsen 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
11. Mathis S, Johansson T. Hyperthermie. LBI-HTA Decision Support Document 036. 2010
12. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) ver. 1. 2021. Soft Tissue Sarcoma
13. NIH National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>
14. 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
15. 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 19명의 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 온열치료의 소위원회는 의료기술재평가위원회에서 결정된 임상분과(산부인과, 외과, 비뇨기과, 신경외과, 정형외과, 흉부외과) 각 1인, 방사선종양학과 1인, 혈액종양내과 1인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인, 총 10인으로 구성하였다. 정형외과(추천학회: 대한정형외과학회) 및 영상의학과(추천학회: 대한영상의학회)는 학회추천을 받아 구성하였으며 그 외에는 연구기획자문단에서 무작위 추출하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

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	4	exp hyperthermia, induced/	33,940
- 온열치료	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	검색결과(건)
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	49
	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	99
	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	검색결과(건)
	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	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
배정순서 은폐	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
결과평가에 대한 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
불충분한 결과자료	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
선택적 보고	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
민간연구비 지원	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 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	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
대상군 선정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
교란변수	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
노출 측정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
평가자의 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

결과 평가	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
불완전한 결과자료	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
선택적 결과 보고	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

4.2 자료추출 양식

자료추출양식 (excel)

연번(Ref ID)																																										
1저자(출판연도)																																										
연구특성	- 연구설계 - 연구국가 - 참여기관 - 대상자 모집기관																																									
연구대상	- 대상환자(선택배제기준) - 연구대상자수: 총대상자, 중재군, 대조군, 탈락률 - 기저특성: 성별, 연령, 압병기																																									
중재법	- 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, 횟수, 측정 부위 등)																																									
비교중재법	- RT - CT																																									
추적관찰 및 결과변수	- 추적관찰기간 - 안전성 지표 - 효과성 지표																																									
연구결과 - 안전성	결과변수	치료군(n/N)	비교군(n/N)	군간 p-value																																						
연구결과 - 효과성	- 이분형 결과변수 <table border="1"> <tr> <td>결과변수</td> <td>치료군(n/N)</td> <td>비교군(n/N)</td> <td colspan="2">군간 p-value</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> </table> - 연속형 결과변수 <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">결과변수</td> <td colspan="2">치료군</td> <td colspan="2">비교군</td> <td rowspan="2">군간 p-value</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>M(SD)</td> <td>n</td> <td>M(SD)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					결과변수	치료군(n/N)	비교군(n/N)	군간 p-value												결과변수	치료군		비교군		군간 p-value	n	M(SD)	n	M(SD)												
결과변수	치료군(n/N)	비교군(n/N)	군간 p-value																																							
결과변수	치료군		비교군		군간 p-value																																					
	n	M(SD)	n	M(SD)																																						
결론																																										
funding																																										
비고																																										

5. 최종선택문헌

5.1 방광암

연번	1저자	제목	서지정보
1	van der Zee	Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group	Lancet. 2000 Apr 1;355(9210):1119-25.
2	Mertent	Long-Term Experience of Chemoradiotherapy Combined with Deep Regional Hyperthermia for Organ Preservation in High-Risk Bladder Cancer (Ta, Tis, T1, T2)	Oncologist. 2019 Dec;24(12):e1341-e1350.

5.2 전립선암

연번	1저자	제목	서지정보
1	Yahara	Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia for high-risk and very high-risk prostate carcinoma: Thermal parameters correlated with biochemical relapse-free survival	Int J Hyperthermia. 2015 Aug 14:1-9.

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 : 978-89-6834-905-8