

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-25 (2021. 12.)



의료기술재평가보고서 2021

# 방사선 온열치료 - 소화기종양

## 의료기술재평가사업 총괄

---

최지은 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 본부장

신상진 한국보건 의료연구원 보건 의료 연구 본부 재평가 사업 팀 팀장

## 연구진

---

### 담당 연구원

서재경 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 부 연구 위원

### 부담 당 연구원

김진희 한국보건 의료연구원 재평가 사업 단 연구원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건 의료연구원 에서 수행한 의료 기술 재평가 사업 (NECA-R-21-001) 의 결과 보고서 입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고 문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건 의료연구원 에서 수행한 평가 사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가 내용 중 문의 사항이 있을 경우에는 주관 부서에 문의 하여 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 소화기종양 .....            | 6  |
| 1.4 선행 연구 .....            | 9  |
| 2. 평가목적 .....              | 13 |

## II. 평가 방법 ..... 14

|                    |    |
|--------------------|----|
| 1. 체계적 문헌고찰 .....  | 14 |
| 1.1 개요 .....       | 14 |
| 1.2 핵심질문 .....     | 14 |
| 1.3 문헌검색 .....     | 15 |
| 1.4 문헌선정 .....     | 16 |
| 1.5 비뚤림위험 평가 ..... | 16 |
| 1.6 자료추출 .....     | 17 |
| 1.7 자료합성 .....     | 17 |
| 1.8 근거수준 평가 .....  | 18 |

## III. 평가결과 ..... 19

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 문헌선정 결과 .....      | 19 |
| 1.1. 문헌선정 개요 .....    | 19 |
| 2. 위암 .....           | 20 |
| 2.1. 선택문헌 특성 .....    | 20 |
| 2.2. 분석 결과 .....      | 22 |
| 2.3. GRADE 근거수준 ..... | 25 |
| 3. 췌장암 .....          | 28 |
| 3.1. 선택문헌 특성 .....    | 28 |
| 3.2. 비뚤림위험 평가 .....   | 28 |
| 3.3. 분석 결과 .....      | 31 |
| 3.4. GRADE 근거수준 ..... | 33 |
| 4. 담관암 .....          | 35 |
| 4.1. 선택문헌 특성 .....    | 35 |
| 4.2. 비뚤림위험 평가 .....   | 35 |
| 4.3. 효과성 .....        | 38 |
| 4.4. GRADE 근거수준 ..... | 39 |

|                       |           |
|-----------------------|-----------|
| 5. 간암                 | 41        |
| 5.1. 선택문헌 특성          | 41        |
| 5.2. 비뚤림위험 평가         | 43        |
| 5.3. 분석 결과            | 43        |
| 5.4. GRADE 근거수준       | 47        |
| 6. 대장암                | 49        |
| 6.1. 선택문헌 특성          | 49        |
| 6.2. 비뚤림위험 평가         | 49        |
| 6.3. 분석 결과            | 50        |
| 6.4. GRADE 근거수준       | 53        |
| 7. 항문직장암              | 55        |
| 7.1. 선택문헌 특성          | 55        |
| 7.2. 비뚤림위험 평가         | 59        |
| 7.3. 분석 결과            | 60        |
| 7.4. GRADE 근거수준       | 66        |
| <b>IV. 결과요약 및 결론</b>  | <b>69</b> |
| 1. 평가결과 요약            | 69        |
| 1.1. 위암               | 69        |
| 1.2. 췌장암              | 70        |
| 1.3. 담관암              | 71        |
| 1.4. 간암               | 72        |
| 1.5. 대장암              | 73        |
| 1.6. 항문직장암            | 73        |
| 2. 결론                 | 75        |
| <b>V. 참고문헌</b>        | <b>78</b> |
| <b>VI. 부록</b>         | <b>80</b> |
| 1. 의료기술재평가위원회         | 80        |
| 2. 소위원회               | 81        |
| 3. 문헌검색현황             | 82        |
| 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식 | 87        |
| 5. 최종 선택문헌 목록         | 90        |

## 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                                                | 10 |
| 표 2.1  | PICO-TS 세부 내용                                                  | 14 |
| 표 2.2  | 국내 전자 데이터베이스                                                   | 15 |
| 표 2.3  | 국외 전자 데이터베이스                                                   | 16 |
| 표 2.4  | 문헌의 선택 및 배제 기준                                                 | 16 |
| 표 2.5  | 소화기종양 GRADE 근거수준 중요도 구분                                        | 18 |
| 표 2.6  | 권고 등급 체계 및 정의                                                  | 18 |
| 표 3.1  | 위암 선택문헌 특성                                                     | 20 |
| 표 3.2  | 위암 선택문헌 중재 특성                                                  | 21 |
| 표 3.3  | 위암 위장관계 독성                                                     | 22 |
| 표 3.4  | 위암 신장/간장계 독성                                                   | 22 |
| 표 3.5  | 위암 혈액계 독성                                                      | 23 |
| 표 3.6  | 위암 RCT 문헌의 생존기간                                                | 24 |
| 표 3.7  | 위암 RCT 문헌의 치료반응                                                | 25 |
| 표 3.8  | 위암 GRADE 근거수준 중요도 구분                                           | 25 |
| 표 3.9  | 위암에서 온열요법 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선<br>치료군 결과의 근거 수준  | 27 |
| 표 3.10 | 췌장암 선택문헌 특성                                                    | 28 |
| 표 3.11 | 췌장암 선택문헌 중재 특성                                                 | 29 |
| 표 3.12 | 췌장암 위장관계 독성                                                    | 31 |
| 표 3.13 | 췌장암 혈액계 독성                                                     | 32 |
| 표 3.14 | 췌장암 문헌의 생존율                                                    | 32 |
| 표 3.15 | 췌장암 GRADE 근거수준 중요도 구분                                          | 33 |
| 표 3.16 | 췌장암에서 온열요법 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선<br>치료군 결과의 근거 수준 | 34 |
| 표 3.17 | 담관암 선택문헌 특성                                                    | 35 |
| 표 3.18 | 담관암 선택문헌 중재 특성                                                 | 35 |
| 표 3.19 | 담관암 온열치료 관련 이상반응                                               | 36 |
| 표 3.20 | 담관암 항암치료 관련 이상반응                                               | 37 |
| 표 3.21 | 담관암 혈액계 독성                                                     | 37 |
| 표 3.22 | 담관암 비혈액계 독성                                                    | 38 |
| 표 3.23 | 췌장암 문헌의 전체 생존율                                                 | 38 |
| 표 3.24 | 췌장암 RCT 문헌의 치료반응                                               | 39 |
| 표 3.25 | 담관암 GRADE 근거수준 중요도 구분                                          | 39 |

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| 표 3.26 담관암에서 온열요법 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선<br>치료군 결과의 근거 수준 .....   | 40 |
| 표 3.27 간암 선택문헌 특성 .....                                                       | 41 |
| 표 3.28 간암 선택문헌 중재 특성 .....                                                    | 42 |
| 표 3.29 간암 이상반응 .....                                                          | 44 |
| 표 3.30 간암 RCT 문헌의 치료반응 .....                                                  | 45 |
| 표 3.31 간암 RCT 문헌의 재발률 .....                                                   | 46 |
| 표 3.32 간암 RCT 문헌의 삶의 질(QOL-LC) .....                                          | 47 |
| 표 3.33 간암 GRADE 근거수준 중요도 구분 .....                                             | 47 |
| 표 3.34 간암에서 온열요법 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선<br>치료군 결과의 근거 수준 .....    | 48 |
| 표 3.35 대장암 선택문헌 특성 .....                                                      | 49 |
| 표 3.36 대장암 선택문헌 중재 특성 .....                                                   | 49 |
| 표 3.37 대장암 전체 이상반응 .....                                                      | 50 |
| 표 3.38 대장암 위장관계 독성 .....                                                      | 51 |
| 표 3.39 대장암 혈액계 독성 .....                                                       | 51 |
| 표 3.40 대장암 NRS 문헌의 생존율 .....                                                  | 52 |
| 표 3.41 대장암 NRS 문헌의 치료반응 .....                                                 | 52 |
| 표 3.42 대장암 RCT 문헌의 삶의 질(QLQ-C30) .....                                        | 53 |
| 표 3.43 대장암 GRADE 근거수준 중요도 구분 .....                                            | 53 |
| 표 3.44 대장암에서 온열요법 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는 방사선<br>치료군 결과의 근거 수준 .....   | 54 |
| 표 3.45 항문직장암 선택문헌 특성 .....                                                    | 55 |
| 표 3.46 항문직장암 선택문헌 중재 특성 .....                                                 | 57 |
| 표 3.47 항문직장암 열 관련 독성 .....                                                    | 60 |
| 표 3.48 항문직장암 피부 관련 독성 .....                                                   | 61 |
| 표 3.49 항문직장암 위장관계 독성 .....                                                    | 61 |
| 표 3.50 항문직장암 혈액계 독성 .....                                                     | 62 |
| 표 3.51 항문직장암 비뇨기계 독성 .....                                                    | 63 |
| 표 3.52 항문직장암 RCT 효과성 결과 .....                                                 | 64 |
| 표 3.53 항문직장암 RCT 삶의 질 .....                                                   | 64 |
| 표 3.54 항문직장암 GRADE 근거수준 중요도 구분 .....                                          | 67 |
| 표 3.55 항문직장암에서 온열요법 및 화학 또는 방사선 치료 병용중재군 vs. 화학 또는<br>방사선 치료군 결과의 근거 수준 ..... | 68 |

## 그림 차례

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 그림 3.1 소화기종양 문헌 선택배제 흐름도 .....        | 19 |
| 그림 3.2 위암 RCT 문헌 비뚤림위험 .....          | 21 |
| 그림 3.3 위암 RCT 문헌의 질병조절을 .....         | 25 |
| 그림 3.4 췌장암 NRCT 문헌 비뚤림위험 .....        | 30 |
| 그림 3.5 췌장암 NRS 문헌 비뚤림위험 .....         | 30 |
| 그림 3.6 담관암 NRS 문헌 비뚤림위험 .....         | 36 |
| 그림 3.7 간암 RCT 문헌 비뚤림위험 .....          | 43 |
| 그림 3.8 간암 RCT 문헌의 전체 생존율 .....        | 45 |
| 그림 3.9 간암 RCT 문헌의 객관적 반응을 .....       | 45 |
| 그림 3.10 간암 RCT 문헌의 질병 조절을 .....       | 46 |
| 그림 3.11 대장암 NRS 문헌 비뚤림위험 .....        | 49 |
| 그림 3.12 항문직장암 RCT 문헌 비뚤림위험 .....      | 59 |
| 그림 3.13 항문직장암 NRCT 문헌 비뚤림위험 .....     | 60 |
| 그림 3.14 항문직장암 NRCT 전체 생존율 .....       | 65 |
| 그림 3.15 항문직장암 NRCT 문헌 무질병 생존율 .....   | 65 |
| 그림 3.16 항문직장암 NRCT 문헌 무국소재발 생존율 ..... | 66 |
| 그림 3.17 항문직장암 NRCT 문헌 완전관해율 .....     | 66 |

# 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

소화기종양 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 “소화기종양 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 비뚤림위험 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 소화기종양 문헌은 총 16편이었으며 위암 2편, 췌장암 2편, 담관암 1편, 간암 2편, 대장암 1편, 항문직장암 8편이었다.

## 위암

위암에서 최종 선택된 문헌은 무작위배정임상연구(Randomized controlled trial, RCT) 2편이었다. 두 편 모두 중국에서 수행되었으며 총 환자수는 187명이었다. 평균 연령은 52~64세이었으며 각각 방사선요법과 화학요법에 온열치료를 병행하여 치료법을 중재군으로 하였다. 온열치료는 42℃ 전후에서 45~60분간 주 2회 수행하였으며 고주파를 열원으로 하는 온열치료 기기를 사용하였다.

### 위암 안전성

위암 2편의 연구에서 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응을 보고한 경우는 없었으며 그 외 위장관계, 신장/간장계, 혈액학적 독성을 보고하였다. 위장관계 독성은 2편의 연구에서 등급에 따라 보고하였으며 3등급 이상의 오심/구토는 중재군 및 비교군에서 각각 2편(5.9%), 3편(8.8%) 발생하였고 3등급 이상의 복통은 각각 3편(8.8%), 2편(5.9%)이었다. 3등급 이상의 위장관 독성은 중재군에서 1편(1.8%), 비교군에서 3편(4.8%)이었고 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.469$ ). 신장 및 간장 손상 발생은 중재군과 비교군 간에 유의한 차이가 없었고 3등급 이상의 독성을 발생하지 않았다. 혈액계 독성으로 보고된 골수억제는 군 간 차이가 없었다. 문헌 수의 제약으로 소위원회에서는 위암에서 온열치료의 안전성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다.

### 위암 효과성

온열치료 효과성은 생존율, 관해율 관련 결과지표로 평가하였다.

2편의 연구에서 보고한 전체 생존율의 결과는 서로 방향성이 달랐으며 제한적인 자료값으로 인해 합성할 수 없었다. 한 편의 문헌에서는 중재군의 전체 생존기간 중앙값이 14개월, 비교군의 전체 생존기간은 9개월로 중재군에서의 전체 생존기간이 유의하게 높았으나( $p = 0.03$ ) 다른 문헌에서는 2년 전체 생존율이 중재군 60.0%, 비교군 70.8%로 군 간 유의한 차이가 없었다( $p = 0.056$ ). 무국소진행 생존율은 군 간 차이를 확인할 수 없었다. 치료반응에서 완전관해율, 부분관해율, 불변율, 병변진행율은 군 간 유의한 차이가 없었으나 객관적 반응율( $p = 0.044$ )과 질병조절률(상대위험비(Relative risk, (RR)) 1.27, 95% Confidence Interval(CI) 1.06~1.53,  $I^2 = 87\%$ )은 중재군에서 유의한 개선 효과를 확인할 수 있었다.

## 췌장암

췌장암에서 최종 선택된 문헌은 비무작위배정연구(Non-randomized controlled trial, NRCT) 1편, NRS 1편으로 총 2편이었다. NRCT 연구는 유럽에서 원발성 또는 재발성 췌장암 환자 68명을 대상으로 수행되었으며 방사선 및 화학요법과 온열치료의 병용요법을 중재군으로 하였다. 온열치료는 42℃ 이상에서 60분간 주 2회 수행하였다. NRS 연구는 13명의 절제 불가능한 국소 진행성 췌장암 환자를 포함하였으며 온열치료는 41℃에서 50분간 주 1~2회씩 총 5~6회 수행하였다.

### 췌장암 안전성

2편의 연구에서 안전성을 보고하였으며 보고된 이상반응 중 온열치료와 직접적으로 관련있는 것은 없었다. 3등급 이상의 위장염이 보고되었으나 통계적 유의성은 평가하지 않았다. 혈액계 독성으로 백혈구 감소증, 빈혈, 혈액독성이 등급에 따라 보고되었다. 2등급 백혈구 감소증은 중재군과 비교군에서 각각 3편(7.5%), 2편(7.1%)였으며 빈혈은 각각 2편씩 발생하였고 3등급 이상의 독성은 각 군에서 2편씩(중재군 40.0%, 비교군 25.0%) 발생하였다. 이러한 위장관계, 혈액계 독성은 온열치료 관련 부작용이라기보다 방사선 또는 화학요법으로 인한 부작용으로 소위원회에서는 판단하였다.

### 췌장암 효과성

2편의 문헌에서 전체 생존율만을 보고하였다. NRCT 문헌에서 1년 생존율은 중재군 64.7%, 비교군 61.5%였으며 생존기간 중앙값은 중재군에서 15개월(범위 6~20개월), 비교군에서 11개월(범위 5~13개월)로 중재군에서 유의하게 높았다( $p = 0.025$ ). NRS에서도 1년 전체 생존율이 비교군 대비 온열치료 병용중재군에서 유의하게 높았다(RR 15.97, 95% CI 12.87~19.83).

## 담관암

담관암에서 최종 선택된 문헌은 NRCT 1편이었다. 진행성 간문부 담관암 환자 43명을 대상으로 간동맥주입화학요법(Hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)을 포함하는 화학요법과 온열치료를 함께 사용하였을 때의 효과를 확인하였다. 환자의 연령은 중앙값 61~64세였고 온열치료는 HAIC와 동시에, 41.5~43℃에서 수행하였다.

### 담관암 안전성

최종 선택된 1편의 문헌에서 안전성이 보고되었다. 온열치료와 관련하여 경증의 배꼽 통증은 45편(34.6%) 발생하였고 피부 발진은 32편(24.6%) 발생하였다. 항암치료 관련 이상반응으로 위장관 출혈 및 대퇴부 출혈이 양 군에서 2~4편 발생하였으나 군 간 유의성은 없었다. 3~4등급의 혈액계 독성 및 비혈액계 독성 역시 발생하였으나 중재군과 비교군 간의 유의한 차이는 없었다. 하지만 문헌 수의

제약으로 소위원회에서는 담관암에서 온열치료의 안전성을 평가하기에 근거가 불충분한 것으로 판단하였다.

### 담관암 효과성

담관암에서 온열치료의 효과성은 생존율과 관해율 지표로 평가하였다.

전체 생존기간은 중재군에서 중앙값 20.3개월(95% CI 16.3~24.3), 비교군은 13.2개월(95% CI 10.2~16.2)로 온열치료를 포함하는 중재군에서 생존기간이 유의하게 높았다( $p = 0.004$ ). 위험비(Hazard ratio, 이하 HR)는 2.63 (95% CI 1.31~5.27)으로 온열치료를 포함하는 중재군이 생존율이 유의하게 높았다( $p = 0.007$ ). 무진행 생존율 역시 중재군에서 중앙값 16.5개월, 비교군에서 10.2개월로 중재군에서 유의하게 증가하였다( $p < 0.001$ ). 치료반응과 관련하여 객관적 반응율( $p = 0.005$ )과 질병조절율( $p = 0.039$ )이 비교군 대비 중재군에서 유의하게 높았다.

## 간암

간암에서 최종 선택된 문헌은 RCT 2편이었다. 2편 모두 중군에서 수행되었으며 진행성 간세포암 환자 178명을 대상으로 방사선치료와 온열치료의 병용 또는 경동맥화학색전술(Transcatheter arterial chemoembolization, 이하 TACE)과 온열치료의 병용을 중재치료로 하였다. 온열치료는 41~43℃에서 수행하였으며 치료시간은 30~60분이었다. 비뚤림위험을 평가한 결과, 2편 모두 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 이 항목에 대한 비뚤림위험을 '불확실'로 평가하였다. 그리고 1편의 문헌에서 연구비 출처에 대한 언급이 없어 민간연구 지원 비뚤림위험을 '불확실'로 평가하였으며 그 외 비뚤림위험은 모두 '낮음'이었다.

### 간암 안전성

최종 선택된 3편의 문헌 중 1편에서만 안전성이 보고되었다. 온열치료와 직접적으로 관련있는 이상반응은 보고되지 않았다. 전체 이상반응은 TACE와 온열치료 중재군에서 7편(14.3%), TACE 단독치료 비교군에서 17편(35.0%) 발생하여 중재군에서 유의하게 낮았다( $p = 0.019$ ). 그러나 개별 이상반응(기흉, 복강출혈, 간농양, 담관 손상)으로 비교하였을 때에는 중재군과 비교군 간의 유의한 차이는 없었다.

### 간암 효과성

간암에서 온열치료의 효과성은 생존율, 관해율, 재발률, 삶의 질 지표를 토대로 평가하였다.

전체 생존율을 보고한 2편의 문헌을 메타분석하였을 때 RR 값은 0.96(95% CI 0.75~0.23,  $I^2 = 0.0\%$ )으로 온열치료 여부가 전체 생존율에 영향을 주지 않았다. 관해율 지표에서 객관적 반응율과 질병조절율에 대해 메타분석을 수행한 결과, 객관적 반응률의 RR 값은 1.39(95% CI 0.90~2.15,  $I^2 =$

0.0%), 질병 조절률 RR 값 1.19(95% CI 0.89~1.60,  $I^2 = 0.0\%$ )로 중재군과 비교군 간에 유의한 차이가 없었다. 1년 재발률은 중재군에서 27.5%, 비교군에서 40.0%로 중재군에서 유의하게 낮았다( $p < 0.001$ ). 삶의 질은 Quality of life - liver cancer (QOL-LC) 도구를 이용하여 측정하였으며 치료 완료 후 중재군과 비교군의 역할, 신체, 감정, 인지, 사회 기능 5개 영역 삶의 질을 비교하였을 때 모두 중재군에서 유의하게 향상되었다( $p < 0.001$ ).

## 대장암

대장암에서 최종 선택된 문헌은 NRS 1편이었다. 중국에서 수행되었으며 중기 및 진행성 대장암 환자 105명을 대상으로 항암화학요법 및 방사선 온열치료의 병용중재와 항암화학요법 단독치료를 비교하였다. 온열치료는 41~43℃에서 46~60분 간 총 4회 수행되었다. ROBANS를 이용한 비뚤림위험 평가 결과, 교란변수에 대한 언급이 없어 교란변수 비뚤림위험이 ‘불확실’한 것으로 평가하였다. 그 외 대상군 비교 가능성, 대상군 선정, 노출측정, 평가자 눈가림, 결과평가 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간 연구 지원 비뚤림위험은 모두 ‘낮음’으로 평가하였다.

### 대장암 안전성

온열치료와 직접적으로 관련된 이상반응은 보고되지 않았다. 전체 이상반응은 중재군과 비교군 간의 유의한 차이가 없었으며 위장관계, 혈액계 독성과 피로감 발생에서도 두 군간 차이는 없었다. 그러나 피부 관련 독성으로 중재군에서 버짐 발생이 1편(1.8%) 보고되었다. 대장암에서 방사선 온열치료와 관련한 문헌이 NRS 1편 밖에 없어서 소위원회에서는 대장암에서 온열치료의 안전성을 평가하기에 근거가 불충분한 것으로 판단하였다.

### 대장암 효과성

대장암에서 온열치료의 효과성은 생존율과 관해율, 삶의 질 결과지표로 평가하였다.

3년 전체 생존율은 중재군 16.4%, 비교군 12.5%로 중재군에서 유의하게 높았다( $p = 0.05$ ). 관해율의 경우, 완전관해율, 안정병변율, 병변진행율은 군 간 유의성이 없었으나 부분관해율(RR 1.69, 95% CI 1.04~2.75,  $p = 0.04$ )과 객관적 반응율(RR 1.75, 95% CI 1.13~2.70,  $p = 0.01$ )이 중재군에서 더 높았다. 삶의 질은 The European organization for research and treatment of cancer Core Quality of Life Questionnaire(EORTC QLQ-C30)을 이용하여 평가하였으며 치료 후 중재군과 비교군의 삶의 질을 비교하였을 때, 평가한 모든 영역(감정/역할/인지/신체/사회적 기능)에서 중재군이 더 개선된 효과를 나타내었다( $p < 0.05$ ).

## 항문직장암

항문직장암에서 최종 선택된 문헌은 RCT 2편, NRCT 6편이었다. NRCT 문헌 중 선행연구의 하위그룹분석 연구 또는 추적관찰연구가 포함되어 있어 연구 수는 4편이었다. 항문직장암 6편의 연구 중 4편의 연구가 유럽에서 수행되었고 2편의 연구는 한국에서 수행되었다. 직장암 대상 연구는 5편, 항문암 연구는 1편이었으며, 연구에 포함된 환자수는 총 964명으로 RCT와 NRCT에 포함된 환자수는 각각 189명, 775명이었다. 평균 연령은 57~68세였으며 온열치료는 39.5~42℃에서 60분 전후로 주 1~2회 수행되었다. NRCT 문헌 중 2편의 문헌에서 환자의 기저특성에 차이를 보여 대상군 비교 가능성 비뮌립위험이 '높음'으로 평가, 해당 항목의 비뮌립위험이 33.3%로 나타났다.

### 항문직장암 안전성

항문직장암에서 안전성을 보고한 문헌은 RCT 1편과 NRCT 3편이었다. 온열치료 관련 독성으로, 3등급 독성이 2건(3.2%)이 보고되었으며 3등급 이상의 피부 관련 독성은 중재군에서 3.7~30.0%, 비교군에서 0~25.8%이었다. 위장관계 독성으로 조기문합누출, 지연문합누출, 무합협착, 소장폐쇄, 설사 및 구토, 장폐색으로 인한 수술이 보고되었으나 중재군과 비교군 간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 NRCT 1편에서 보고한 위장관 독성은 등급별 독성 발생에서 군 간 유의한 차이를 타나내었다( $p = 0.01$ ). 혈액계 독성의 경우, 한 편의 문헌에서는 백혈구 및 호중구 감소증 발생에 있어서 군 간 차이가 없었으나 다른 한 편에서는 조기 혈독성( $p = 0.03$ ), 후기 모세혈관확장증( $p = 0.009$ ) 발생이 중재군에서 유의하게 높았다. 후기 변실금, 비뇨생식기 독성은 군 간 차이가 없었다.

### 항문직장암 효과성

항문직장암에서 온열치료의 효과성은 RCT 2편, NRCT 4편에서 보고하였으며 생존율과 관해율, 재발률, 삶의 질 결과지표로 평가하였다.

RCT 문헌에서 보고한 3년 전체 생존율은 중재군 72.2%, 비교군 62.2%로 군 간 유의한 차이가 없었으며( $p = 0.44$ ) 완전관해율과 국소 조절율 역시 군 간 유의한 차이가 없었다. 삶의 질은 gastro-intestinal QoL Index (GIQLI) 도구를 이용하였으며 장기시점에서의 삶의 질은 온열치료를 포함하는 중재군에서 비교군보다 유의하게 낮았다(Standardized mean difference (SMD) -0.85 (95% CI -1.47~-0.24),  $p = 0.007$ ).

NRCT 문헌에서 전체 생존율을 보고한 문헌은 3편이 있었으며 메타분석 수행 결과, RR값은 1.08(95% CI 0.91~1.28,  $I^2 = 0.0\%$ )로 온열치료 유무가 생존율에 영향을 미치지 못하였다. 무질병 생존율(RR 1.14, 95% CI 0.92~1.41,  $I^2 = 0.0\%$ )과 무국소재발 생존율(RR 1.03, 95% CI 0.85~1.25,  $I^2 = 24.8\%$ )도 방사선 온열치료 병용에 따른 차이를 보이지 않았다. 완전관해율의 RR 값은 2.04(95% CI 0.94~4.45,  $I^2 = 0.0\%$ )로 유의한 개선이 보이지 않았다.

## 결론 및 제언

### 위암

위암에서 방사선요법 및/또는 화학요법과 온열치료의 병용중재군과 방사선요법 및/또는 화학요법의 비교군을 체계적 문헌고찰로 비교한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응은 보고되지 않았으며 위장관계, 신장 및 간장계, 혈액계 독성이 발생하였으나 양 군의 차이가 유의하지 않았다. 효과성은 전체 생존율을 보고한 2편의 문헌에서 결과의 방향성이 상이하였고 무국소진행 생존율은 중재군에서 유의하게 높았다. 완전관해율, 부분관해율, 객관적 반응율은 모두 온열치료에 따른 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

소위원회에서는 본 평가결과, 위암 환자에서 온열치료를 병용중재로 하는 선택문헌이 RCT 2편으로 확인되어 안전성 및 효과성을 판단하기에는 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Low).

### 췌장암

췌장암에서 방사선화학요법과 온열치료의 병용요법과 방사선화학 단독요법을 체계적 문헌고찰을 통해 비교한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련있는 이상반응은 보고되지 않았으며 위장관계, 혈액 독성 발생에 있어서 양 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 효과성은 전체 생존율을 보고하였으며 NRCT 문헌 1편과 NRS 1편에서 온열치료를 포함하는 중재군이 비교군보다 전체 생존율이 유의하게 개선되었다.

본 평가결과, 소위원회에서는 췌장암 환자에서 방사선화학요법과 온열치료의 병용요법에 관한 연구가 NRCT와 NRS 각 1편씩 총 2편이 있어 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Very low ~ Low).

### 담관암

담관암에서 화학요법과 방사선 온열치료의 병용 중재군과 화학요법 단독군을 체계적 문헌고찰을 통해 비교한 결과, 온열치료 관련 이상반응으로 경증의 배꼽(hilar) 통증 및 피부발진이 발생하였다. 항암치료 관련 이상반응이나 혈액계 및 비혈액계 독성이 보고되었으나 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다. 효과성은 전체 생존율 및 무질병 생존율은 온열치료를 포함한 병용중재군이 비교군보다 유의하게 향상되었다. 완전관해율 및 부분관해율은 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 평가결과, 소위원회에서는 담관암 환자에서 화학요법과 방사선 온열치료의 중재 연구가 NRCT 1편만 있어 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Low)

## 간암

간암에서 방사선요법 또는 경동맥화학색전술과 온열치료의 병용치료를 체계적 문헌고찰을 통해 비교한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련있는 이상반응은 보고되지 않았으며 호흡기계 및 위장관계 독성과 간농양이 발생하였으나 중재군과 비교군 간 독성 발생에 유의한 차이 없었다. 효과성에 있어서 전체 생존율 및 완전관해율, 부분관해율 모두 비교군 대비 중재군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 평가결과, 소위원회에서는 간암에서 온열치료의 병용요법 연구는 RCT 2편으로 안전성 및 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Moderate).

## 대장암

대장암에서 화학요법과 온열치료의 병용요법을 체계적 문헌고찰을 통해 평가한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련있는 이상반응은 보고되지 않았으나 피부 관련 독성으로 중재군에서 버짐 1편이 보고되었다. 전체 이상반응을 포함하여 위장관계, 혈액계, 피부 관련 독성에서 양 군 간 유의한 차이는 없었다. 효과성에 있어서 전체 생존율은 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다. 1편의 연구에서 보고된 전체 생존율은 온열치료를 포함하는 중재군에서 유의하게 향상되었으며 완전관해율은 군 간 차이를 보이지 않았으나 부분관해율은 중재군에서 유의하게 높았다.

본 평가결과, 대장암 환자에서 온열치료 병용요법 연구는 NRS 1편으로 소위원회에서는 안전성 및 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Low).

## 항문직장암

항문직장암에서 방사선화학요법과 온열치료의 병용요법에 대한 체계적 문헌고찰을 통해 평가한 결과, 온열치료 관련하여 3등급 이상 독성은 2편 발생하였으며 그 외 피부 관련, 혈액계 및 비뇨기계 독성은 양 군 간 유의한 차이가 없었던 점을 고려하여 온열치료는 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 전체 생존율, 무질병 생존율, 무국소재발 생존율, 완전관해율 모두 온열치료 병용에 따른 유의한 차이는 없었다.

본 평가결과, 소위원회에서는 항문직장암 환자에서 방사선화학요법과 온열치료의 병용증제는 온도 관찰 하에서 안전한 기술이며 효과성은 방사선화학요법 대비 추가적인 치료효과가 없는 기술로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Very Low~Moderate).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과와 관련하여 논의를 하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “소화기종양 환자에서 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, 위암, 췌장암, 담관암, 간암, 대장암, 항문직장암

Induced hyperthermia, Stomach neoplasms, Pancreatic neoplasms, Liver neoplasms, Colonic neoplasms, Rectal neoplasms

## 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 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 약물감작(sensitization)

과 방사선을 담당하는 열 유도 단백질 손상(heat-induced protein damage)을 악화시키기 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 국소 온열치료(local hyperthermia): 마이크로파(microwave), 고주파(radiofrequency), 초음파(ultrasound) 등을 이용하여 종양(tumor)와 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 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<br>-작용원리 | 본 기기는 13.56 MHz 대역의 전자기파 에너지를 이용하여 종양 조직 부근의 온도를 42℃ 이상으로 상승시킴으로써, 종양세포의 증식을 막고 종양조직을 과사시키는 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<br>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)<br>- 사용 주파수: 13.56 MHz<br>- 고주파 출력: 10~200 Watt(10 W 간격)<br>- 출력 전류: 0.22~1.13 A<br>- 출력 에너지: Max 720 kJ<br>- 정재파비(SWR): 1.0~1.2 (max)<br>2. 시스템 제어<br>- 시간 설정: 5~90분(5분 간격)<br>- bed 온도 설정: 20~35℃(1℃ 간격)<br>- 냉각수 온도 제어: 5~40℃(1℃ 간격)<br>- 볼러스(bolus) 온도: 37℃                                                                                 |

본체

모양 및 구조  
-외형



| 구분   | 내용                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 온열전극 | <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;"> <p>1) d100</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>2) d200</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>3) d300</p>  </div> </div> |

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

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

출처: Kefe 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 | 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 소위원회 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 열응해술(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.

### 1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

동 기술의 미국 행위분류 코드 (current procedure terminology, CPT) 및 일본 후생성 진료보수 코드는 다음과 같이 확인되었다. 미국과 일본에서는 외부 도포기를 이용하여 표재성 또는 침재성 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<br>점수표 | M003 전자파 온열 요법 (일회 당)                                                                          |
|    |             | 1 침재성 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>

## 1.3. 소화기종양

### 1.3.1 위암

소화기관의 일부인 위는 식도와 소장 사이에 위치하였으며 근육으로 이루어진 속이 빈 기관이다. 위암은 오랜 시간에 걸쳐 서서히 발병하는 경향이 있으며 암 발병이전에 위 내벽(mucosa)에서 종종 전암(pre-cancer) 변화가 일어나지만 이러한 초기 변화는 증상이 거의 없기 때문에 감지되는 일이 많지 않다 (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer)

대부분의 위암(약 90~95%)은 선암으로 위 점막의 가장 안쪽에 있는 선세포(gland cells)에서 발생한다. 위선암은 크게 장형(intestinal type)과 미만형(diffuse type)으로 나뉘며 장형의 암세포는 표적 약물치료로 할 수 있는 특정한 유전자 변화를 가질 가능성이 더 높아 일반적으로 미만형보다 예후가 나은 경향이

있다(NCCN, Practice Guidelines in Oncology).

중양암등록본부에 따르면 2019년 신규 발생한 암 약 25만 건 중에서 위암은 약 3만 건(11.6%)으로 갑상선암, 폐암에 이어 3위를 차지하였다. 위암은 남성에서 2위(14.7%), 여성에서 4위(8.1%) 암에 해당하였다. 우리나라 위암 발생률은 1999년 10만 명 당 45.6명에서 2019년 10만 명 당 30.8명으로 최근 10여 년간 꾸준한 감소 추세를 보이고 있다. 우리나라 위암 5년 생존율(2010~2014년)은 68.9%로 미국(33.1%), 영국(20.7%), 일본(60.3%)보다 높았다(중양암등록본부, 2021).

### 1.3.2 췌장암

췌장은 위 뒤쪽에 위치하며 ‘이자’로도 한다. 소화 및 분비기관으로 소화효소와 인슐린을 분비하여 장내 음식을 분해하고 혈당을 조절하는 역할을 한다. 췌장에서 발생하는 종양은 호르몬을 분비하는 내분비 세포에서 발생하는 종양(5~10%)과 소화 효소의 분비와 관련된 외분비 세포에서 기원하는 종양(90% 이상)으로 나눌 수 있다. 내분비 세포 기원의 기능성 종양은 극히 드물고 외분비 세포 기원의 선암종을 췌장암이라고 부른다(서울아산병원 질환백과 홈페이지).

중양암등록본부에 따르면 우리나라에서 2019년 신규 발생한 암 약 25만 건 중에서 췌장암은 3.2%로 8위에 해당하였다. 우리나라 췌장암 5년 생존율(2010~2014년)은 10.5%로 영국(6.8%) 및 일본(8.3%)보다는 높았고 미국(11.5%)보다는 낮았다. 우리나라 2020년 사망자 중 암으로 인한 사망이 차지하는 비율이 가장 높은데(10만 명 당 160.1명) 그 중 췌장암으로 인한 사망자는 우리나라 인구 10만 명 당 13.2명으로 예후가 좋지 않은 암 중 하나이다(통계청, 2021)

### 1.3.3 담관암

담관은 간에서 만들어지는 담즙을 십이지장에 보내는 관으로 간 속을 지나는 간내담관과 간을 벗어나 십이지장까지 이어지는 간외담관으로 구분된다. 담관암을 담관의 상피에서 발생하는 악성종양으로 해부학적 위치에 따라 간내담관암(20~25%), 간문부담관암(50~60%), 원위부담관암(20~25%)로 나뉜다(서울아산병원 질환백과 홈페이지).

우리나라 2019년 신규 발생한 암 약 25만 건 중에서 담낭 및 기타담도의 암이 2.9%를 차지하였다. 5년 생존율 추이를 살펴보면 1996~2000년 20.7%에서 2015~2019년 28.5%로 지속적으로 개선되어 왔다(중양암등록본부, 2021).

### 1.3.4 간암

간암은 간에서 시작된 원발성 간암과 다른 장기에 생긴 암이 전이되어 발생하는 전이성 간암이 있다. 원발성 간암을 간세포암이 70%, 간내 담관세포에서 기원하는 담관세포암이 20%, 혈관 등 기타 조직에서 발생하는

것이 10%를 차지한다. 간세포암이 간암 중 가장 흔하기 때문에 일반적으로 간암은 간세포암종을 의미한다. 간암의 가장 흔한 원인은 B형 간염이나 C형 간염, 간경변증, 과도한 음주 등이다. 바이러스 간염이나 알코올에 의한 간 손상으로 간암의 발생위험이 높아지는 것으로 알려져 있다(NCCN, NCCN Guidelines for patients: Liver cancer, 2021).

우리나라 2019년 신규 발생한 암은 약 25만 건으로 간암은 6.1%를 차지하였다. 5년 생존율(2010~2014년)을 다른 국가와 비교하였을 때, 우리나라 간암 생존율은 27.2%로 미국(17.4%), 영국(13.0%)보다 높았으며 일본(30.1%)보다는 낮았다. 하지만 사망원인을 살펴보았을 때 간암으로 인한 사망을 10만 명 당 20.6명으로 암사망률 원인에 있어 폐암(36.4명) 다음으로 높았다.

### 1.3.5 대장암

대장은 소장 끝에서부터 항문까지 이어진 소화기관으로 대장암은 대장의 점막에서 발생하는 악성종양이다. 대장암의 대부분은 점막의 샘세포에 생기는 선암이며 그 밖에 림프종, 암성 유암종, 평활근육종 같은 것이 원발성으로 발생할 수 있다(국가암정보센터 홈페이지).

우리나라에서 2019년 신규 발생한 암의 약 11.4%가 대장암이었으며 남자 신규 암 발생자 13만 명 중 12.8%, 여자 신규 암 발생자 12만 명 중 9.9%로 각각 3위를 차지하였다. 대장암의 5년 생존율(2010년~2014년)은 71.8%이었으며 미국(64.9%), 영국(60.0%), 일본(67.8%)보다 높은 수치이었다.

### 1.3.6 항문직장암

항문암과 직장암은 각각 항문이나 직장의 점막에서 발생하는 악성종양이다. 항문암은 항문관을 덮고 있는 편평상피세포에서 발생하는 편평상피암과 항문관으로 점액을 분비하는 기능을 가진 선에서 생기는 선암으로 나뉜다(아산병원 질환백과 홈페이지). 직장은 대장의 마지막 부분으로 직장암을 대장암으로 통칭하여 일컫는 경우도 있지만 본 평가에서는 항문암과 직장암을 통합하여 항문직장암으로 검토하였다.

## 1.4. 선행 연구

### 1.4.1 체계적 문헌고찰

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

#### 1.4.1.1. 소화기종양

##### 1) 식도암

Hu 등(2017)은 식도암에서 화학방사선요법과 국소 온열치료를 병행할 경우의 임상적 효과와 안전성을 조사하였다. 메타분석을 수행한 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 전체 생존율 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 전체 생존율을 비교하였을 때, 2년 후 전체 생존율은 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.

표 1.6 선행 체계적 문헌고찰의 특징

| 문헌                               | 대상 환자                | 중재검사                 | 비교검사        | 결과변수                                | 최종선택<br>문헌수<br>(환자수)            | 문헌검색<br>연도 | 포함<br>연구설계     | 온열치료 종류                                             |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------|---------------------------------|------------|----------------|-----------------------------------------------------|
| Lutgens et al. (2010)            | 국소 진행성<br>자궁경부암      | RT+HT                | RT          | 국소 종양 조절,<br>OS, 치료 관련 이<br>환율      | 6편                              | 2009.1.    | RCT            | NR                                                  |
| Datta et al. (2019)              | 국소 진행형<br>자궁경부암      | 항암치료법*               |             | LRC, OS, 급/만<br>성 이환율,              | 59편<br>9,894명                   | 2018       | RCT            | NR                                                  |
| Bakker et al. (2019)             | 재발성 유방암              | RT+HT                |             | CR, LC, OS, 열<br>독성                 | 32편<br>2,330명                   | 2019.4.    | NRS,<br>비교대조연구 | NR                                                  |
| Datta et al. (2016)              | 국소 진행성<br>유방암        | RT+HT<br>RT+CT+HT    | RT          | CR                                  | 34편<br>627명(비교연구)<br>1483명(단일군) |            | NRS            | NR                                                  |
| Hu et al. (2017)                 | 식도암                  | RT+CT+HT             | RT+CT<br>RT | OS(1,3,5,7년),<br>CR, 총유효율, 이<br>상반응 | 19편<br>1,519명                   | 2015.12.   | RCT            | regional HT                                         |
| van der Horst et al.<br>(2018)** | 국소 진행성 또는<br>전이성 췌장암 | RT+HT<br>CT+HT       | RT, CT      | OS, 종양반응                            | 14편<br>395명                     | 2017.6.    | NRS            | regional HT,<br>intraoperative HT,<br>whole-body HT |
| De Haas-Kock et al. (2009)       | 국소 진행성<br>직장암        | RT+HT                | HT          | CR, OS, 국소 종<br>양 재발, 독성            | 6편<br>520명                      | 2007.5.    | RCT            | NR                                                  |
| Longo et al. (2016)**            | 방광암                  | RT+HT<br>CT+HT<br>HT | NR          | NR                                  | 15편<br>346명                     | 2015.8.    | 제한없음           | regional HT                                         |
| Datta et al. (2015)              | 두경부암                 | RT+HT                | RT          | CR                                  | 6편<br>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, 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

\*\* 체계적 문헌고찰 수행

### 1.4.1.2. 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 효과 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 치료 성과에 미치는 영향을 확인하였다. 환자의 74%가 The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) stage IIIB였으며 표준 방사선 요법 대비 방사선 및온열치료 병행요법은 유의하게 더 높은 완전관해율(Risk Ratio (RR) 0.56; 95% Confidence Interval (CI) 0.39~0.79,  $p < 0.001$ ), 낮은 국소 재발률(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(2/2 편), 열독성(7/11편)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(Odds Ratio (OR) 2.64; 95% CI 1.66~4.18,  $p < 0.0001$ ).

### 1.4.1.3. 비뇨기종양

#### 1) 방광암

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

#### 1.4.2 국외 가이드라인

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 임상지침<sup>1)</sup>에 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 NRS에서 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 평가에서는 소화기종양에서 방사선 온열치료의 임상적 안전성 및 효과성을 평가하였다.

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

## 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.

- 소화기종양 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)     | 소화기종양                                                                                                             |
| Intervention(중재법)   | 방사선요법 또는 항암요법과 방사선 온열치료의 병행<br>- 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<br>- 열독성                                                                                    |
|                     | 임상적 효과성 - 관해율(완전, 부분)<br>- 생존율(단기, 장기)<br>- 국소종양조절(local tumor control), 국소국부조절(locoregional control)<br>- 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             | <a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>                                             |
| 의학논문데이터베이스검색(KMBASE) | <a href="http://kmbase.medric.or.kr/">http://kmbase.medric.or.kr/</a>                                       |
| 학술데이터베이스검색(KISS)     | <a href="http://kiss.kstudy.com/">http://kiss.kstudy.com/</a>                                               |
| 한국교육학술정보원(RISS)      | <a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>                                                       |
| 과학기술정보통합서비스          | <a href="https://scienceon.kisti.re.kr/main/mainForm.do">https://scienceon.kisti.re.kr/main/mainForm.do</a> |

### 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) | <a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>                 |
| Ovid EMBASE                                                                  | <a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>                 |
| Cochrane Central Register of Controlled Trials                               | <a href="http://www.thecochranelibrary.com">http://www.thecochranelibrary.com</a> |

## 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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• 소화기증상 환자를 대상으로 하는 연구</li> <li>• 온열치료와 방사선 및/또는 항암요법을 병행하여 수행한 연구</li> <li>• 사전에 정의된 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구</li> <li>• 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 연구</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 인간대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구)</li> <li>• 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등)</li> <li>• 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>• 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우)</li> <li>• 원문 확보 불가</li> <li>• 중복 출판된 문헌: 대상자 및 보고된 결과지표 동일한 연구</li> <li>• 2000년 이전 출판 문헌</li> </ul> |

## 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 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 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) 등을 추정할 때 연구간 이질성(heterogeneity)이 높은 경우 변량효과모형(random effect model)을 사용하였다. 이질성은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 통해 확인하고 Cochrane 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 소화기종양 GRADE 근거수준 중요도 구분

| 구분  | 상세지표      | 중요도            |
|-----|-----------|----------------|
| 생존율 | 전체 생존율    | 핵심적(Critical)  |
|     | 무질병 생존율   | 중요한(Important) |
|     | 무국소재발 생존율 | 핵심적(Critical)  |
|     | 무국소진행 생존율 | 핵심적(Critical)  |
| 관해율 | 완전관해율     | 중요한(Important) |
|     | 부분관해율     | 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 권고 등급을 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 소화기종양 문헌은 16편이었으며 위암 2편, 췌장암 2편, 담관암 1편, 간암 2편, 대장암 1편, 항문직장암 8편이었다. 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록과 배제 문헌은 각각 <부록 5>와 <별첨 2>에 기술하였다.

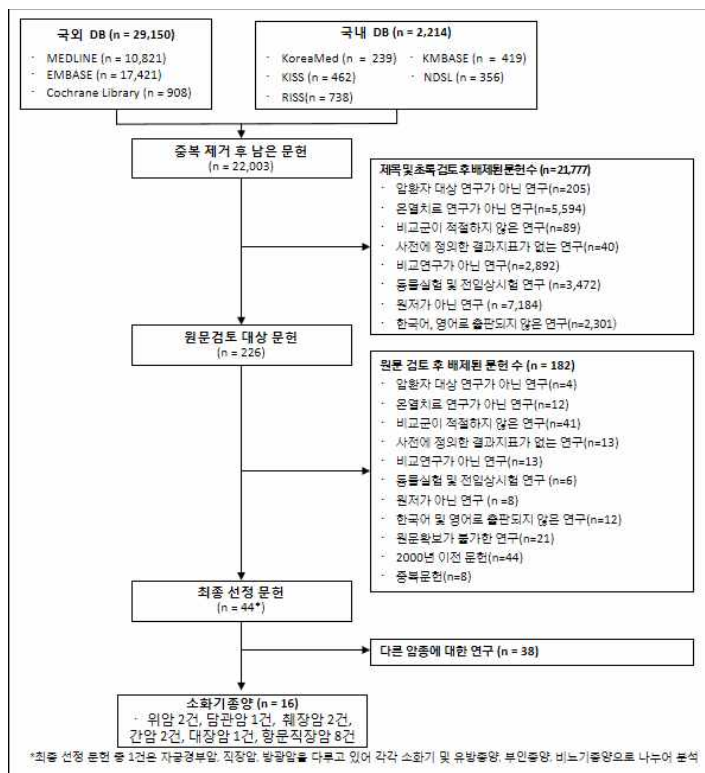


그림 3.1 소화기종양 문헌 선택배제 흐름도

## 2. 위암

### 2.1. 선택문헌 특성

위암은 2편의 RCT 문헌이 최종 선택되었다. 두 편의 연구는 모두 중국에서 수행되었으며 총 환자수는 187명이었다. 평균 연령은 52~64세이었으며 각각 방사선요법과 화학요법에 온열치료를 병행하여 치료법을 중재군으로 하였다. 온열치료는 42℃ 전후에서 45~60분간 주 2회 수행하였으며 고주파를 열원으로 하는 온열치료 기기를 사용하였다(표 3.1, 표 3.2).

표 3.1 위암 선택문헌 특성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 국가<br>(모집기간)              | 대상자 질환<br>및 선정기준                                                                                     | 대상자수<br>(중재/비교) | 탈락률  | 연령<br>(세)                                                                 | 암병기<br>(중재/비교, n(%))                                                                                           | 중재군/<br>비교군  | 추적<br>기간    |
|--------|----------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| RCT    |                |                           |                                                                                                      |                 |      |                                                                           |                                                                                                                |              |             |
| 1      | Lyu (2014)     | 중국<br>(2009<br>~2012)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>수술 후 재발성 위암</li> <li>WHO performance status: 0~1</li> </ul>   | 69<br>(34/35)   | 탈락없음 | <ul style="list-style-type: none"> <li>중양값<br/>I: 52<br/>C: 54</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>NR</li> </ul>                                                           | RT+HT/<br>RT | 2년          |
| 2      | Fang (2019)    | 중국<br>(2012.5<br>~2016.6) | <ul style="list-style-type: none"> <li>진행성 위암</li> <li>3~4기</li> <li>Karnofsky score ≥ 70</li> </ul> | 118<br>(55/63)  | 탈락없음 | <ul style="list-style-type: none"> <li>중양값<br/>I: 61<br/>C: 64</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>3기: 32(58.2%) / 34(54.0%)</li> <li>4기: 23(41.8%) / 29(46.0%)</li> </ul> | CT+HT/<br>CT | 중양값<br>36개월 |

CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

#### 2.1.1. 비뚤림위험 평가 결과

##### 2.1.1.1. RCT 문헌

위암 환자를 대상으로 하는 2편의 RCT에서 모두 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 해당 영역의 비뚤림위험을 '불확실로' 평가하였다. 또한 무작위 배정순서에 대한 언급이 없거나 연구비 지원에 대한 언급이 없는 문헌이 있어 무작위 배정순서 생성 비뚤림위험 및 민간연구지원 비뚤림위험이 각각 50%이었다(그림 3.2).

표 3.2 위암 선택문헌 중재 특성

| 연번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환 및<br>환자수                                                                    | 온열치료                                                                                                                                     |                                     |                                                       |                                                    |                                                     |                                                                                                                | 방사선 요법                                                                              |                                                          | 화학요법                                                                                                         |                                                                                                     |
|----|----------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                |          |                                                                                | 열원 등 방법                                                                                                                                  | 기기<br>(제조국가)                        | 온도(℃)                                                 | 회당<br>시간(분)                                        | 주기/횟수                                               | 온도측정                                                                                                           | 선량                                                                                  | 주기/횟수                                                    | 약물/용량                                                                                                        | 주기/횟수                                                                                               |
| 1  | Lyu (2014)     | RCT      | <ul style="list-style-type: none"><li>수술 후 재발성 위</li><li>69(34/35)</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>열원: RF</li><li>주파수: 40.68 MHz</li><li>RT 20분 전 수행</li></ul>                                        | SR1000 RF thermotherapy system (중국) | <ul style="list-style-type: none"><li>41~43</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>45</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>주2회</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>NR</li></ul>                                                             | <ul style="list-style-type: none"><li>총선량: 45~54 Gy</li><li>1회 선량: 1.8 Gy</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>5~6주간 매일</li></ul> | -                                                                                                            | -                                                                                                   |
| 2  | Fang (2019)    | RCT      | <ul style="list-style-type: none"><li>3~4기 진행성 위암</li><li>118(55/63)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>열원: RF</li><li>주파수: 36.40 MHz</li><li>전력: input 2000W, output 600~800W</li><li>CT와 동시 진행</li></ul> | NRL-002 (중국)                        | <ul style="list-style-type: none"><li>42~43</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>60</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>주2회</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>복부천자를 통해 복강에 체온계 탐침 배치</li><li>HI 수행하는 직 장 근처 피부 표면에 체온계 탐침 배치</li></ul> | -                                                                                   | -                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>경구 S-1 80mg/m<sup>2</sup></li><li>Oxa 130mg/m<sup>2</sup> iv</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>S-1: 14일 연속 복용</li><li>Oxa: 3주마다 치료 1일 차에 투여, 최소 3회</li></ul> |

RCT: Randomized controlled trial, RF: Radiofrequency, NR: Not reported, Oxa: Oxaliplatin

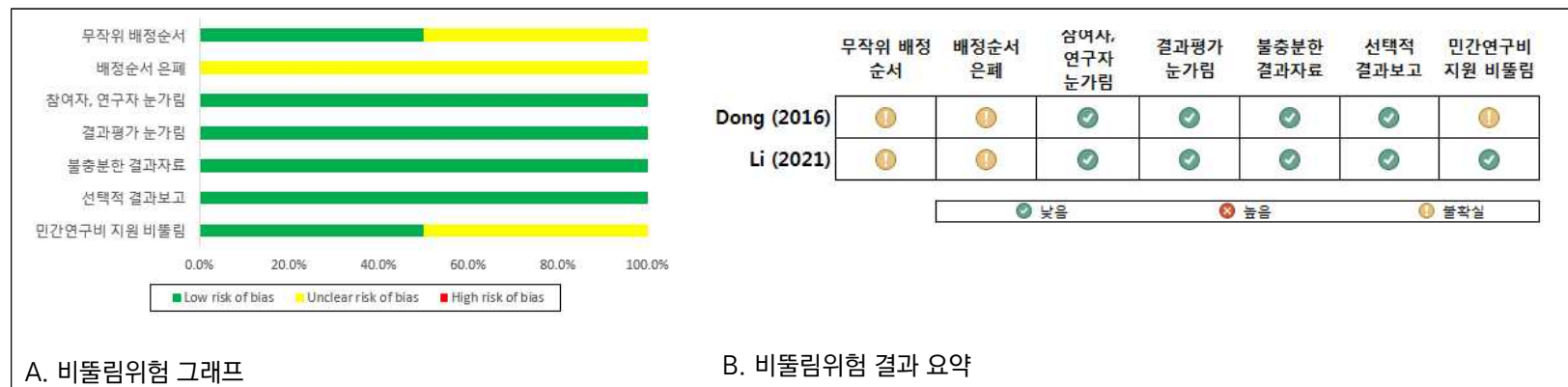


그림 3.2 위암 RCT 문헌 비돌림위험

## 2.2. 분석 결과

### 2.2.1. 안전성

위암 2편의 연구에서 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응을 보고한 경우는 없었으며 그 외 위장관계, 신장/간장계, 혈액학적 독성을 보고하였다. 독성 발생자가 0명이거나 문헌마다 보고한 독성이 다른 경우가 많아 독성을 장기별로 표로 정리하고 질적 기술하였다.

#### 1) 위장관계 독성

Lyu 등(2014) 연구에서는 위장관 독성을 등급에 따라 보고하였다. 3등급 이상의 위장관 독성은 중재군에서 1편(1.8%), 비교군에서 3편(4.8%)이었고 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.469$ ). Fang 등(2019)은 오심구토와 복통을 등급에 따라 보고하였다. 3, 4등급의 오심구토는 중재군과 비교군에서 각각 2편(5.9%), 3편(8.8%)이었으며 복통은 각각 3편(8.8%), 2편(5.9%)이었다.

표 3.3 위암 위장관계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환            | 중재    | 결과지표      | Gr  | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|---------------|-------|-----------|-----|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |               |       |           |     | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Lyu<br>(2014)  | RCT      | 수술 후<br>재발 위암 | RT+HT | 오심/구토     | 1,2 | 34  | 20(58.8%) | 34  | 22(64.7%) | NR         |
|        |                |          |               |       |           | 3,4 | 34  | 2(5.9%)   | 34  | 3(8.8%)   |            |
|        |                |          |               |       | 복통        | 1,2 | 34  | 15(44.1%) | 34  | 17(50.0%) | NR         |
|        |                |          |               |       |           | 3,4 | 34  | 3(8.8%)   | 34  | 2(5.9%)   |            |
| 2      | Fang<br>(2019) | RCT      | 진행성<br>위암     | CT+HT | 위장관<br>반응 | 1   | 55  | 16(29.1%) | 63  | 12(19.0%) | 0.469      |
|        |                |          |               |       |           | 2   | 55  | 8(14.5%)  | 63  | 9(14.3%)  |            |
|        |                |          |               |       |           | 3   | 55  | 1(1.8%)   | 63  | 3(4.8%)   |            |
|        |                |          |               |       |           | 4   | 55  | 0(0%)     | 63  | 0(0%)     |            |

RCT: Randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

#### 2) 신장계 및 간장계

신장 및 간장계 독성은 한 편의 문헌(Fang 등, 2019)에서 보고하고 있었다. 3등급 이상의 독성은 발생하지 않았으며 중재군과 비교군 간 유의한 차이는 없었다.

표 3.4 위암 신장/간장계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환        | 중재    | 결과지표       | Gr | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|-----------|-------|------------|----|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |           |       |            |    | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Fang<br>(2019) | RCT      | 진행성<br>위암 | CT+HT | 간/신장<br>손상 | 1  | 55  | 15(27.3%) | 55  | 13(20.6%) | 0.846      |
|        |                |          |           |       |            | 2  | 55  | 5(9.1%)   | 55  | 5(7.9%)   |            |
|        |                |          |           |       |            | 3  | 55  | 0(0%)     | 55  | 0(0%)     |            |
|        |                |          |           |       |            | 4  | 55  | 0(0%)     | 55  | 0(0%)     |            |

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

### 3) 혈액계 독성

혈액계 독성으로는 백혈수 및 혈소판 감소증, 빈혈, 골수억제 독성이 보고되었다. 3등급 이상의 백혈구 감소증은 중재군 및 비교군에서 각 1편(2.9%)씩 발생하였으며 혈소판 감소증은 비교군에서만 1편(2.9%) 발생하였다. 3~4등급 골수 억제 독성은 중재군에서 5편(9.1%), 비교군에서 10편(11.1%)로 군 간 유의한 차이가 없었다( $p = 0.974$ ).

표 3.5 위암 혈액계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환            | 중재    | 결과지표       | Gr  | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|---------------|-------|------------|-----|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |               |       |            |     | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Lyu<br>(2014)  | RCT      | 수술 후<br>재발 위암 | RT+HT | 백혈구<br>감소증 | 1,2 | 34  | 23(67.6%) | 34  | 25(73.5%) | NR         |
|        |                |          |               |       |            | 3,4 | 34  | 1(2.9%)   | 34  | 1(2.9%)   |            |
|        |                |          |               |       | 혈소판<br>감소증 | 1,2 | 34  | 14(41.2%) | 34  | 14(44.1%) | NR         |
|        |                |          |               |       |            | 3,4 | 34  | 0(0%)     | 34  | 1(2.9%)   |            |
|        |                |          |               |       | 빈혈         | 1,2 | 34  | 14(41.2%) | 34  | 24(70.6%) | NR         |
|        |                |          |               |       |            | 3,4 | 34  | 0(0%)     | 34  | 3(8.8%)   |            |
| 2      | Fang<br>(2019) | RCT      | 진행성<br>위암     | CT+HT | 골수억제       | 1   | 55  | 22(40.0%) | 63  | 23(36.5%) | 0.974      |
|        |                |          |               |       |            | 2   | 55  | 11(20.0%) | 63  | 13(20.6%) |            |
|        |                |          |               |       |            | 3   | 55  | 5(9.1%)   | 63  | 6(9.5%)   |            |
|        |                |          |               |       |            | 4   | 55  | 0(0%)     | 63  | 1(1.6%)   |            |

RCT: Randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

### 2.2.2. 효과성

위암에서는 효과성과 관련하여 생존율 및 치료반응이 보고되었다. 한 문헌 내에서 생존율이 여러 시점에 대하여 보고된 경우, 5년 이상일 때에는 5년을 기본분석으로 하였으며 5년 미만일 경우에는 가장 긴 측정시점을 기본분석으로 포함하여 수행하였다.

## 1) 생존율

### 가) 전체 생존율

위암 두 편의 문헌에서 모두 전체 생존기간을 보고하였지만 Lyu 등(2014) 문헌에서 군별 전체 생존기간의 범위 또는 95% CI를 함께 보고하지 않아 메타분석은 시행할 수 없었다. Lyu 등(2014)에서 중재군의 전체 생존기간은 중앙값 17개월, 비교군 14개월로 유의한 차이를 보이지 않았다( $p = 0.056$ ). 그러나 Fang 등(2019)의 문헌에서는 중재군의 전체 생존기간이 중앙값 14개월(95% CI 8.7~19.3), 비교군의 전체 생존기간이 9개월(95% CI 6.1~11.9)로 중재군에서 유의하게 높았으며( $p = 0.01$ ) 연령, 수술여부, 중증도 등으로 보정하여 생존분석을 수행한 결과, HR 값은 0.322(95% CI 0.146~0.710)으로 중재군에서의 전체 생존율이 비교군보다 유의하게 높았다( $p = 0.005$ ).

표 3.6 위암 RCT 문헌의 생존기간

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 질환               | 중재    | HT<br>온도<br>(도) | HT<br>시간<br>(분) | 중재군<br>(N) | 비교군<br>(N) | 결과지표          | 생존기간 (중앙값)<br>(95% CI)                    | p<br>value |
|--------|----------------|------------------|-------|-----------------|-----------------|------------|------------|---------------|-------------------------------------------|------------|
| 1      | Lyu<br>(2014)  | 수술 후<br>재발<br>위암 | RT+HT | 41~43           | 45              | 35         | 34         | 전체<br>생존기간    | • I: 17개월<br>• C: 14개월                    | 0.056      |
|        |                |                  |       |                 |                 |            |            | 무국소진행<br>생존기간 | • I: 14개월<br>• C: 11개월                    | 0.03       |
| 2      | Fang<br>(2019) | 진행성<br>위암        | CT+HT | 42~43           | 60              | 55         | 63         | 전체<br>생존기간    | • I: 14개월(8.7~19.3)<br>• C: 9개월(6.1~11.9) | 0.01       |
|        |                |                  |       |                 |                 |            |            |               | • HR 0.322<br>(0.146~0.710)               | 0.005      |

RT: Radiotherapy, HT: Hypertherapy, HR: Hazard ratio

### 나) 무국소진행 생존율

Lyu 등(2014)에서 보고한 무국소 진행 생존기간은 중재군에서 중앙값 14개월, 비교군 중앙값 11개월로 온열치료를 포함하는 중재군에서 비교군보다 유의하게 높았다( $p = 0.03$ )(표 3.6).

## 2) 치료반응

치료반응은 완전관해율(Complete Response, CR), 부분관해율(Partial Response, PR), 불변율(Stable Disease, SD), 질병진행률(Progression Disease, PD), 객관적 반응률(Objective Response Rate, ORR), 질병 조절률(Disease Control Rate, DCR)을 보고하였다. 객관적 반응률은 완전관해 및 부분관해를 이룬 환자의 비율이며 질병 조절률은 완전관해율, 부분관해율, 불변율의 합으로, 문헌 내에서 객관적 반응률 또는 질병 조절률 계산이 가능한 경우, 메타분석의 필요에 따라 따로 계산하여 분석에 포함하였다.

Lyu 등(2014)에서 보고한 완전관해에 도달한 환자는 중재군에서 2명(5.7%), 비교군에서 1명(2.9%)이었고 부분관해에 도달한 환자는 중재군과 비교군에서 각각 18명(51.4%), 15명(44.1%)이었다. ORR은 중재군 8.6%, 비교군 47.1%로 중재군에서 유의하게 높았다( $p = 0.044$ ). Fang 등(2019) 문헌에서는 질병 조절률만

을 보고하고 있었기 때문에 Lyu 등(2014)에서 보고한 결과값을 토대로 질병 조절률을 계산하여 함께 메타분석을 수행하였다. 그 결과, 질병 조절률의 RR 값은 1.27(95% CI 1.06~1.53)로 중재군이 비교군보다 유의하게 높았으나 이질성이 높았다( $I^2 = 87\%$ ).

표 3.7 위암 RCT 문헌의 치료반응

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환            | 중재    | HT온도<br>(도) | HT시간<br>(분) | 결과<br>지표 | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|---------------|-------|-------------|-------------|----------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |               |       |             |             |          | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Lyu<br>(2014)  | RCT      | 수술 후<br>재발 위암 | RT+HT | 41~43       | 45          | CR       | 35  | 2(5.7%)   | 34  | 1(2.9%)   | NR         |
|        |                |          |               |       |             |             | PR       | 35  | 18(51.4%) | 34  | 15(44.1%) |            |
|        |                |          |               |       |             |             | SD       | 35  | 12(34.3%) | 34  | 14(41.2%) |            |
|        |                |          |               |       |             |             | PD       | 35  | 3(8.6%)   | 34  | 4(11.8%)  |            |
|        |                |          |               |       |             |             | ORR      | 35  | 20(57.1%) | 34  | 16(47.1%) |            |
|        |                |          |               |       |             |             | DCR*     | 35  | 32(91.4%) | 34  | 30(88.2%) | 0.044      |
| 2      | Fang<br>(2019) | RCT      | 진행성<br>위암     | CT+HT | 42~43       | 60          | DCR      | 55  | 39(70.9%) | 63  | 29(40.6%) | 0.006      |

CR: Complete remission, PR: Partial remission, SD: Stable Disease 불변율, PD: Progression Disease, ORR: Objective Response Rate, DCR: Disease Control Rate, NR: Not reported

\*문헌에서 보고하지 않았으나 메타분석을 위하여 CR+PR+SD로 구함

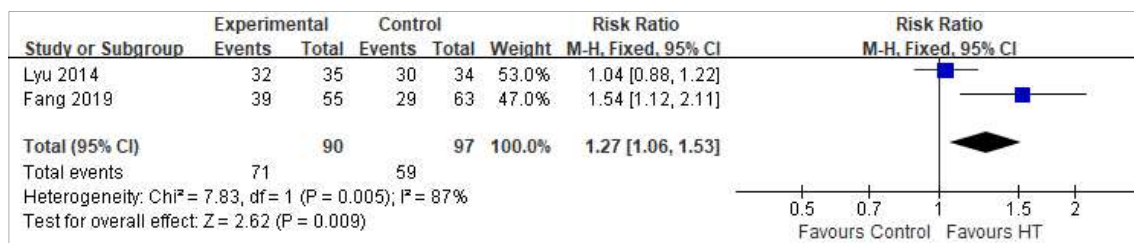


그림 3.3 위암 RCT 문헌의 질병조절률

## 2.3. GRADE 근거수준

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소위원회에서는 소화기종양의 모든 결과변수를 대상으로 중요도를 결정하였으며 위암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율, 무국소진행 생존율, 완전관해율, 부분관해율이었다.

표 3.8 위암 GRADE 근거수준 중요도 구분

| 구분  | 상세지표      | 중요도           |
|-----|-----------|---------------|
| 생존율 | 전체 생존율    | 핵심적(Critical) |
|     | 무국소진행 생존율 | 핵심적(Critical) |

|     |       |                |
|-----|-------|----------------|
| 관해율 | 완전관해율 | 중요한(Important) |
|     | 부분관해율 | 중요한(Important) |

위암에서 전체 생존율을 보고한 RCT 문헌은 2편으로 근거수준은 낮음(Low)으로 확인되었으며 무국소진행 생존율, 완전관해율, 부분관해율을 보고한 RCT 문헌은 각각 1편으로 근거수준은 모두 높음(High)이었다.

표 3.9 위암에서 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 | Intervention   | Control |                                                                               |              |            |
| 전체 생존율               |              |              |                      |              |                      |       |                |         |                                                                               |              |            |
| 2                    | RCT          | not serious  | serious <sup>a</sup> | not serious  | serious <sup>b</sup> | none  | 0/90           | 0/97    | • 1편에서는 중재군, 비교군 간 차이없다고 보고(p = 0.056) 1편에서는 중재군에서 유의하게 높다고 보고함(14개월 vs. 9개월) | ⊕⊕○○<br>Low  | CRITICAL   |
| 무국소진행생존율             |              |              |                      |              |                      |       |                |         |                                                                               |              |            |
| 1                    | RCT          | not serious  | NA                   | not serious  | NA                   | none  | 24/35          | 25/34   | • 무국소진행 생존기간 중재군 중앙값14개월, 비교군 11개월로 중재군에서 유의하게 높음(p = 0.03)                   | ⊕⊕⊕⊕<br>High | CRITICAL   |
| 완전관해율                |              |              |                      |              |                      |       |                |         |                                                                               |              |            |
| 1                    | RCT          | not serious  | NA                   | not serious  | NA                   | none  | 2/35           | 1/34    | • 중재군 5.7%, 비교군 2.9%                                                          | ⊕⊕⊕⊕<br>High | IMPORTANT  |
| 부분관해율                |              |              |                      |              |                      |       |                |         |                                                                               |              |            |
| 1                    | RCT          | not serious  | NA                   | not serious  | NA                   | none  | 18/35          | 15/34   | • 중재군 51.4%, 비교군 44.1%                                                        | ⊕⊕⊕⊕<br>High | IMPORTANT  |
| 객관적 반응을              |              |              |                      |              |                      |       |                |         |                                                                               |              |            |
| 1                    | RCT          | not serious  | NA                   | not serious  | NA                   | none  | 20/35          | 16/34   | • 중재군 57.1%, 비교군 47.1%, 통계적 유의성없음(p = 0.04)                                   | ⊕⊕⊕⊕<br>High |            |

RCT: Randomized controlled trial, NA: Not applicable

Explanation:

a. 두 문헌 결과 방향성이 다름

b. 검정력이 떨어지는 표본수

### 3. 췌장암

#### 3.1. 선택문헌 특성

췌장암은 NRCT와 NRS 문헌 각 1편이 포함되었다. NRCT인 Maluta 등(2011) 연구는 유럽에서 원발성 또는 재발성 췌장암 환자 68명을 대상으로 수행되었으며 방사선 및 화학요법과 온열치료의 병용요법을 중재군으로 하였다. 온열치료는 42℃ 이상에서 60분간 주 2회 수행하였다. Maebayashi 등(2017)은 후향적 코호트연구로 13명의 절제 불가능한 국소 진행성 췌장암 환자를 포함하였으며 온열치료는 41℃에서 50분간 주 1~2회씩 총 5~6회 수행하였다.

표 3.10 췌장암 선택문헌 특성

| 연<br>번  | 제1저자<br>(출판연도)       | 국가<br>(모집기간)               | 대상자 질환<br>및 선정기준                       | 대상자수<br>(중재/비교) | 탈락률  | 평균<br>연령<br>(세) | 암병기<br>(중재/비교, n(%))                                                                                                              | 중재군/<br>비교군      | 추적<br>기간 |
|---------|----------------------|----------------------------|----------------------------------------|-----------------|------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|
| NRCT 연구 |                      |                            |                                        |                 |      |                 |                                                                                                                                   |                  |          |
| 1       | Maluta<br>(2011)     | 유럽<br>(2000.1<br>~2008.12) | 원발성, 재발성<br>췌장암<br>ECOG status:<br>0~2 | 68<br>(40/28)   | 탈락없음 | 78              | <ul style="list-style-type: none"> <li>T2: 1(2.5) / 0</li> <li>T3: 8(20) / 10(35.7)</li> <li>T4: 31(77.5) / 18(64.3)</li> </ul>   | CRT+HT/<br>CT+RT | 12개월     |
| NRS 연구  |                      |                            |                                        |                 |      |                 |                                                                                                                                   |                  |          |
| 2       | Maebayashi<br>(2017) | 일본 (2002<br>~2013)         | 절제불가능한<br>국소 진행성<br>췌장암                | 13<br>(5/8)     | NR   | 78              | <ul style="list-style-type: none"> <li>cT4cN0cM0 3기: 9(69%)</li> <li>cT4cN1cM0 3기: 3(23%)</li> <li>cT2cN1cM0 3기: 1(8%)</li> </ul> | CRT+HT/<br>CT+RT | 12개월     |

NRCT: Non-randomized controlled trial, NRS: Non-randomized study, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermia

#### 3.2. 비뚤림위험 평가

##### 3.2.1. NRCT 문헌

NRCT는 코크란 그룹의 RoB 도구를 사용하였으며 연구의 특성을 고려하여 무작위 배정순서 생성은 제외하고 대상군 비교 가능성 항목을 추가하여 비뚤림위험을 평가하였다. Maluta 등(2011) 연구는 배정순서 은폐 및 연구비 출처에 대한 언급이 없어 배정순서 은폐와 민간연구 지원 비뚤림위험이 '불확실'로 평가되었다.

표 3.11 췌장암 선택문헌 중재 특성

| 연번 | 제1저자<br>(출판연도)       | 연구<br>설계 | 질환 및<br>환자수                        | 온열치료                                                                                             |                            |           |             |                                    |           | 방사선 요법                                                                                                                    |                                                                                                                             | 화학요법                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|----------------------|----------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------|-------------|------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                      |          |                                    | 열원 등 방법                                                                                          | 기기<br>(제조국가)               | 온도<br>(℃) | 화상<br>시간(분) | 주기/횟수                              | 온도측정      | 선량                                                                                                                        | 주기/횟수                                                                                                                       | 약물/용량                                                                                                                                                                           | 주기/횟수                                                                                                                                                                                                                                  |
| 1  | Maluta<br>(2011)     | NRCT     | 원발성 또는<br>재발성 췌장암<br>68(40/28)     | <ul style="list-style-type: none"><li>열원: RF</li><li>주파수: 80~120</li><li>RT와 동시<br/>수행</li></ul> | BSD 2000<br>(미국)           | 42℃<br>이상 | 60          | 주 2회(2일계를 이용하여 비<br>침습적 강내 온도를 측정) | 직장 내강에 온도 | <ul style="list-style-type: none"><li>60~66 Gy: 11명(27.5%)</li><li>42~44 Gy: 12명(30%)</li><li>30 Gy: 17명(42.5%)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>60~66 Gy: 30~33회</li><li>42~44 Gy: 42~44회</li><li>10~14회</li><li>30 Gy: 10회</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>GEM alone 1000mg/mq</li><li>GEM 1000mg/mq +CDDP 30mg/mq</li><li>GEM 1000mg/mq +5-FU 350mg/mq</li><li>GEM 1000mg/mq +Oxa 45mg/mq</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>GEM alone: 1일차, 2주 cycle로 반복</li><li>GEM+CDDP: GEM 1일차, CDDP 8일 및 21일차, 3주 cycle로 반복</li><li>GEM+5-FU: GEM 1일차, 5-FU 8일차, 3주 cycle로 반복</li><li>GEM+Oxa: GEM 1일차, Oxa 8일차, 3주 cycle로 반복</li></ul> |
| 2  | Maebayashi<br>(2017) | NRS      | 절제불가능한<br>국소 진행성<br>췌장암<br>13(5/8) | <ul style="list-style-type: none"><li>열원: RF</li><li>주파수: 8 MHz</li><li>전력: 800~1200W</li></ul>  | Thermotron<br>-RF8<br>(일본) | 41        | 50          | 주 1~2회<br>총 5~6회                   | NR        | <ul style="list-style-type: none"><li>총 선량: 50~60 Gy</li><li>1회 선량: 1.4~2 Gy</li></ul>                                    | NR                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"><li>5-FU 300mg/m2</li><li>GEM 1000mg/m2, 500~600mg/m2</li></ul>                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>5-FU: 월3회, 3주간 투여 후 1주 치료휴지</li><li>GEM: 1000 (1000) 또는 월3회 (5~600), 두 용량 모두 3주간 치료 후 1주간 휴지</li></ul>                                                                                           |

NRCT: Non-randomized controlled trial, NRS: Non-randomized study, GEM: Gemcitabine, 5-FU : Fluorouracil, Oxa: oxaliplatin, CDDP: Cisplatin

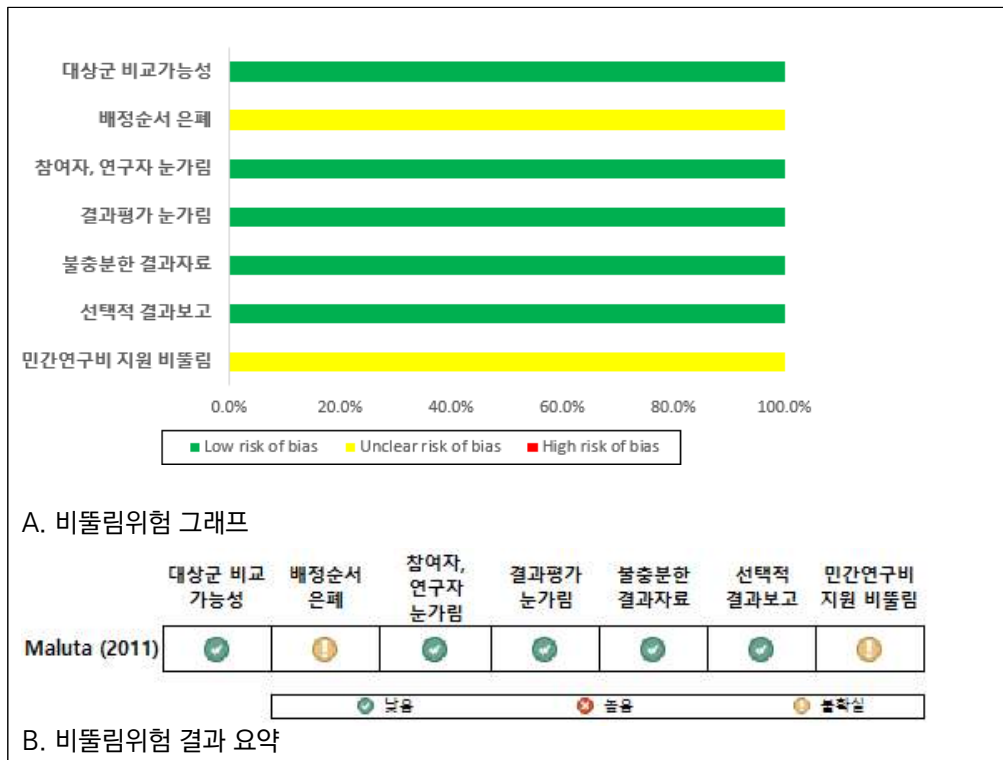


그림 3.4 চেঙ্গাম NRCT মনন বিপুল্লিমঝিহম

### 3.2.2. NRS 문헌

NRS는 ROBANS를 토대로 비뚤림위험을 평가하였으며 기타 비뚤림위험으로 민간연구 지원 비뚤림을 확인하였다. Maebayashi 등(2017)는 전체 대상환자의 특성만 제시하고 군 별로 비교하지 않아 대상군 비교 가능성 비뚤림위험이 ‘높음’으로 평가되었다. 또한 교란변수와 연구비 출처에 대한 언급이 없어 교란변수 비뚤림위험과 민간연구 지원 비뚤림위험이 ‘불확실’로 평가되었다.

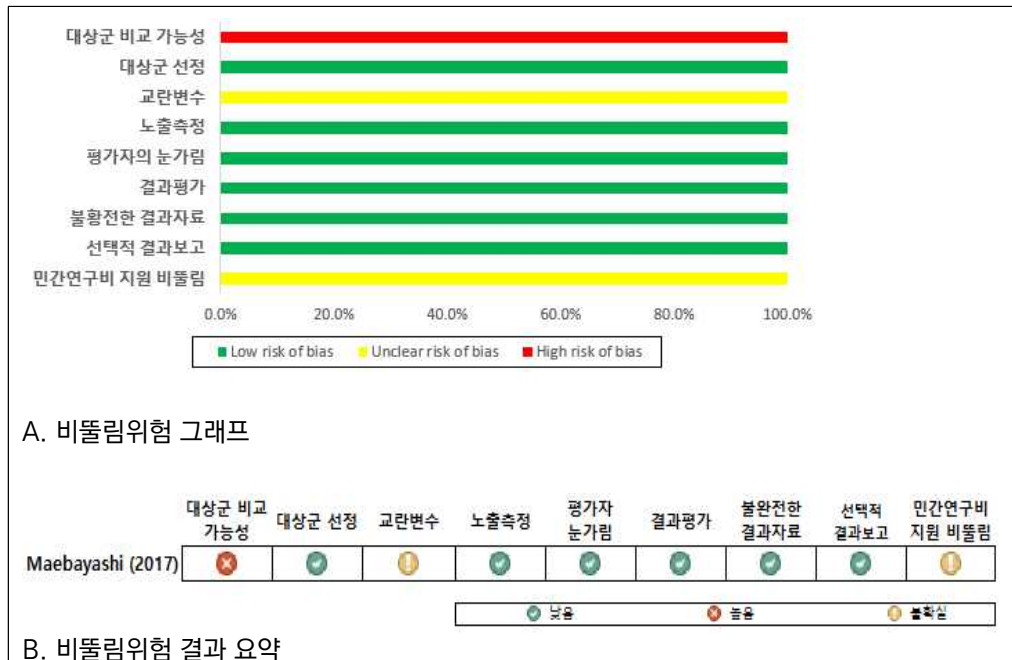


그림 3.5 췌장암 NRS 문헌 비뚤림위험

### 3.3. 분석 결과

#### 3.3.1. 안전성

췌장암 2편의 연구에서 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응을 보고한 경우는 없었으며 그 외 위장관계, 혈액계 독성을 보고하였다. 독성 발생자가 0명이거나 문헌마다 보고한 독성이 달라 독성을 장기별로 표로 정리하고 질적 기술하였다.

##### 1) 위장관계 독성

Maebayashi 등(2017) 연구에서 3등급 위장염을 보고하였다. 중재군에서는 2편(40.0%), 비교군에서는 3편(37.5%)이었으며 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

표 3.12 췌장암 위장관계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도)       | 연구<br>설계 | 질환               | 중재           | 결과지표 | Gr | 중재군 |          | 비교군 |          | p<br>value |
|--------|----------------------|----------|------------------|--------------|------|----|-----|----------|-----|----------|------------|
|        |                      |          |                  |              |      |    | N   | event    | N   | event    |            |
| 1      | Maebayashi<br>(2017) | NRS      | 국소<br>진행성<br>췌장암 | CT+RT<br>+HT | 위장염  | 3  | 5   | 2(40.0%) | 8   | 3(37.5%) | NR         |

CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hypertherapy, NR: Not reported

## 2) 혈액계 독성

췌장암 환자를 대상으로 하는 두 편의 문헌에서 모두 혈액관련 독성을 보고하였으나 결과지표가 상이하여 표로 정리하였다. Maluta 등(2011)는 2등급의 백혈구 감소증과 빈혈을 보고하였다. 백혈구 감소증은 중재군과 비교군에서 각각 3건(7.5%), 2건(7.1%)였으며 빈혈은 각각 2건, 3등급 이상의 독성은 양 군에서 2건씩 발생하였다.

표 3.13 췌장암 혈액계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도)        | 연구<br>설계 | 질환                 | 중재           | 결과지표       | Gr | 중재군 |          | 비교군 |          | p<br>value |
|--------|-----------------------|----------|--------------------|--------------|------------|----|-----|----------|-----|----------|------------|
|        |                       |          |                    |              |            |    | N   | event    | N   | event    |            |
| 1      | Maluta (2011)         | NRCT     | 원발성,<br>재발성<br>췌장암 | CT+RT<br>+HT | 백혈구<br>감소증 | 2  | 40  | 3(7.5%)  | 28  | 2(7.1%)  | NR         |
|        |                       |          |                    |              | 빈혈         | 2  | 40  | 2(5.0%)  | 28  | 2(7.1%)  | NR         |
| 2      | Maeybayashi<br>(2017) | NRS      | 국소<br>진행성<br>췌장암   | CT+RT<br>+HT | 혈액독성       | 2  | 5   | 3(60.0%) | 8   | 2(25.0%) | NR         |
|        |                       |          |                    |              |            | 3  | 5   | 2(40.0%) | 8   | 1(12.5%) |            |
|        |                       |          |                    |              |            | 4  | 5   | 0(0%)    | 8   | 1(12.5%) |            |

CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hypertherapy, NR: Not reported

### 3.3.2. 효과성

췌장암에서는 효과성과 관련하여 전체 생존율만 보고되었다. 두 편의 문헌은 연구설계가 달라 합성할 수 없었으며 <표 3.14>과 같이 표로 결과를 정리하였다.

#### 3.3.2.1. NRCT 문헌

##### 1) 전체 생존율

Maluta 등(2011)의 연구에서는 1년 생존율이 중재군 64.7%, 비교군 61.5%였으며 생존기간 중앙값은 중재군에서 15개월(범위 6~20개월), 비교군에서 11개월(범위 5~13개월)로 중재군에서 유의하게 높았다 ( $p = 0.025$ ).

표 3.14 췌장암 문헌의 생존율

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도)            | 연구<br>설계 | 질환                 | 중재         | HT<br>온도<br>(도) | HT<br>시간<br>(분) | 측정<br>시기 | 중재군 |               | 비교군 |               | 결과<br>(RR or<br>중앙값)         | p<br>value |
|--------|---------------------------|----------|--------------------|------------|-----------------|-----------------|----------|-----|---------------|-----|---------------|------------------------------|------------|
|        |                           |          |                    |            |                 |                 |          | N   | event         | N   | event         |                              |            |
| 1      | Maluta<br>(2011)          | NRCT     | 원발성,<br>재발성<br>췌장암 | CRT+<br>HT | ≥ 42            | 60              | 1년       | 34  | 22<br>(64.7%) | 26  | 16<br>(61.5%) | I:15개월(6~20)<br>C:11개월(5~13) | 0.025      |
| 2      | Maeba-<br>yashi<br>(2017) | NRS      | 국소<br>진행성<br>췌장암   | CRT+<br>HT | 41              | 50              | 1년       | 5   | -             | 8   | -             | 15.97<br>(12.87~19.83)       | 0.021      |

NRCT: Non-randomized controlled trial, NRS: Non-randomized study, CRT: Chemoradiotherapy, HT: Hyperthermy, I: 중재군, C: 비교군

### 3.3.2.2. NRS 문헌

#### 1) 전체 생존율

Maebayashi 등(2017)는 1년 시점에서 생존율을 비교하였다. 비교군 대비 온열치료를 포함하는 중재군에서의 생존율이 약 16배(RR 15.97, 95% CI 12.87~19.83) 높았다(표 3.14).

## 3.4. GRADE 근거수준

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소화기종양의 결과변수 중요도(표 2.5) 중에서 췌장암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율이었다.

표 3.15 췌장암 GRADE 근거수준 중요도 구분

| 구분  | 상세지표   | 중요도           |
|-----|--------|---------------|
| 생존율 | 전체 생존율 | 핵심적(Critical) |

전체 생존율은 NRCT와 NRS에서 각 1편에서 보고되었으며 근거수준은 매우 낮음(Very low)에서 낮음(Low)이었다(표 3.16).

표 3.16 췌장암에서 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 | Intervention   | Control |                                                |                  |            |
| 전체 생존율               |              |                      |               |              |             |       |                |         |                                                |                  |            |
| 1                    | NRCT         | not serious          | NA            | not serious  | NA          | none  | 34             | 26      | • 전체 생존기간: 중재군(중앙값 15개월)이 비교군(11개월)보다 유의하게 향상  | ⊕⊕○○<br>Low      | CRITICAL   |
| 전체 생존율               |              |                      |               |              |             |       |                |         |                                                |                  |            |
| 1                    | NRS          | serious <sup>a</sup> | NA            | not serious  | NA          | none  | 5              | 8       | • RR 15.97(95% CI12.87, 19.83)로 중재군에서 유의하게 높았음 | ⊕○○○<br>Very Low | CRITICAL   |

NRCT: Non-randomized controlled trial, NRS: Non-randomized study, NA: Not applicable, RR: Relative risk

Explanation:

a. Risk of bias에서 high가 있는 문헌포함

## 4. 담관암

### 4.1. 선택문헌 특성

담관암은 비무작위배정 연구 1편이 최종 선택되었다. 진행성 간문부 담관암 환자 43명을 대상으로 간동맥주 입화학요법(Hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)을 포함하는 화학요법과 온열치료를 함께 사용하였을 때의 효과를 확인하였다. 환자의 연령은 중앙값 61~64세였고 온열치료는 HAIC와 동시에, 41.5~43℃에서 수행하였다.

표 3.17 담관암 선택문헌 특성

| 연<br>번  | 제1저자<br>(출판연도) | 국가<br>(모집기간)           | 대상자 질환<br>및 선정기준 | 대상자수<br>(중재/비중) | 탈락률  | 평균 연령*<br>(세)               | 중재군/<br>비교군                      | 추적<br>기간 |
|---------|----------------|------------------------|------------------|-----------------|------|-----------------------------|----------------------------------|----------|
| NRCT 연구 |                |                        |                  |                 |      |                             |                                  |          |
| 1       | Chen<br>(2016) | 중국<br>(2003.10~2014.6) | 진행성 간문부<br>담관암   | 43<br>(23/20)   | 탈락없음 | 중앙값<br>• I: 61<br>• C: 63.5 | CT(HAIC, CT)+HT/<br>CT(HAIC, CT) | 14.8개월   |

NRCT: Non-randomized controlled trial, HAIC: Hepatic arterial infusion chemotherapy

\*중앙값

표 3.18 담관암 선택문헌 중재 특성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환 및<br>환자수                 | 온열치료                                                                          |                        |               |                                                                                          | 화학요법                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                               |
|--------|----------------|----------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                |          |                             | 열원 등<br>방법                                                                    | 기기<br>(제조사/국)          | 온도<br>(℃)     | 온도측정                                                                                     | 약물/용량                                                                                                                                                            | 주기/횟수                                                                                                                                                                         |
| 1      | Chen<br>(2016) | NRCT     | 진행성 간문부<br>담관암<br>43(23/20) | <ul style="list-style-type: none"> <li>열원: RF</li> <li>HAIC와 동시 수행</li> </ul> | EFTH<br>system<br>(중국) | 41.5<br>~43.0 | 첫 HT 수행시,<br>카테터를<br>이용하여<br>배꼽으로 dual<br>thermo-cou-<br>ple guide<br>wire 삽입하여<br>온도 측정 | 1) HAIC: GEM<br>1.0g/m <sup>2</sup> ,<br>CDDP<br>0.25g/m <sup>2</sup><br>2) CT: 5-FU<br>0.75g/d,<br>GEM<br>1.0g/m <sup>2</sup> ,<br>CDDP<br>0.25g/m <sup>2</sup> | 1) HAIC: GEM<br>30분, CDDP<br>60분<br>2) CT: HAIC는<br>HT 후 수행,<br>5-FU 1-3일,<br>GEM 8일<br><ul style="list-style-type: none"> <li>HAIC, CT 3주<br/>간격 수행</li> <li>총 9회</li> </ul> |

NRCT: Non-randomized controlled trial, RF: Radiofrequency, HAIC: Hepatic arterial infusion chemotherapy, HT: Hypertehrapv, CT: Chemotherapv, GEM: Gemcitabine, 5-FU: Fluorouracil, CDDP: carboplatin

## 4.2. 비뚤림위험 평가

### 4.2.1. NRCT 문헌

Chen 등(2016)의 비뚤림위험을 평가한 결과, 배정순서에 대한 언급이 배정순서 은폐 비뚤림을 ‘불확실’로 평가하였으며 그 외 항목에 대해서는 비뚤림위험이 ‘낮음’으로 평가하였다.

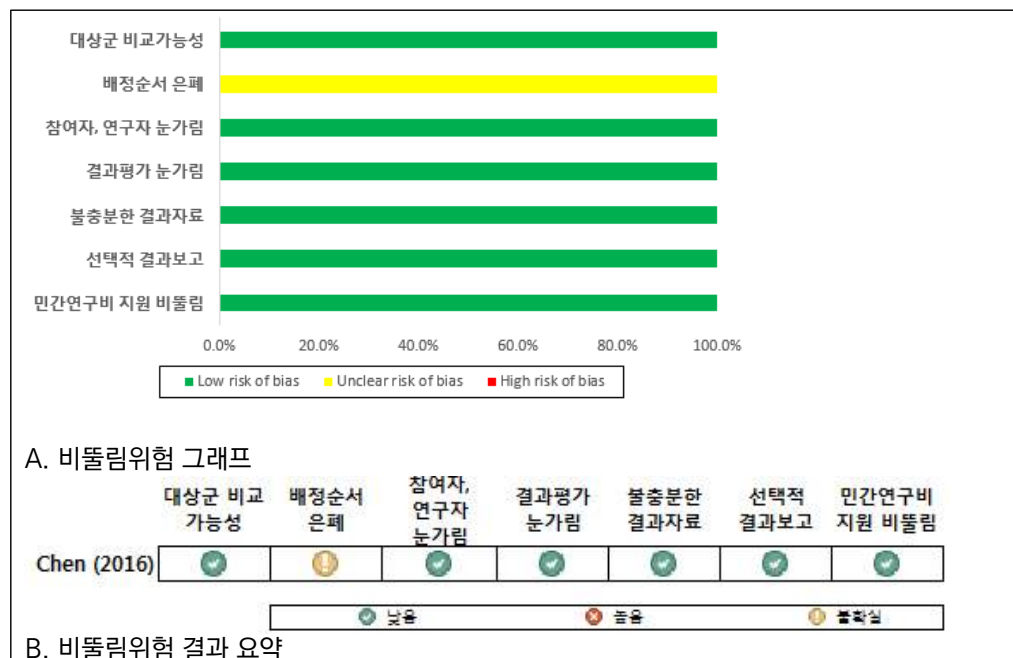


그림 3.6 담관암 NRS 문헌 비뚤림위험

### 4.2.2. 분석 결과

#### 4.2.2.1. 안전성

담관암 1편의 연구에서 온열치료 관련 이상반응, 항암치료 관련 이상반응, 혈액학적/비혈액학적 독성으로 나누어 보고하였으며 그 결과는 다음과 같다.

#### 1) 온열치료 관련 이상반응

온열치료와 관련하여 경증의 배꼽 통증은 45건(34.6%) 발생하였고 피부 발진은 32건(24.6%) 발생하였다.

표 3.19 담관암 온열치료 관련 이상반응

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환 | 중재 | 결과지표 | 중재군 |       | p<br>value |
|--------|----------------|----------|----|----|------|-----|-------|------------|
|        |                |          |    |    |      | N   | event |            |

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환             | 중재           | 결과지표     | 중재군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|----------------|--------------|----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |                |              |          | N   | event     |            |
| 1      | Chen<br>(2016) | NRCT     | 진행성 간문부<br>담관암 | CT+RT+<br>HT | 경증 배꼽 통증 | 130 | 45(34.6%) | NA         |
|        |                |          |                |              | 피부 발진    | 130 | 32(24.6%) | NA         |

NRCT: Non-randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hypertehrapy, CT: Chemotherapy, NA: Not applicable

## 2) 항암치료 관련 이상반응

항암치료 관련 이상반응으로 출혈을 보고하였다. 위장관 출혈과 대퇴부 출혈 모두 양 군간 유의한 차이는 없었다.

표 3.20 담관암 항암치료 관련 이상반응

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환             | 중재           | 결과지표   | 중재군 |         | 비교군 |         | p<br>value |
|--------|----------------|----------|----------------|--------------|--------|-----|---------|-----|---------|------------|
|        |                |          |                |              |        | N   | event   | N   | event   |            |
| 1      | Chen<br>(2016) | NRCT     | 진행성 간문부<br>담관암 | CT+RT<br>+HT | 위장관 출혈 | 130 | 3(2.3%) | 112 | 3(2.7%) | 1.000      |
|        |                |          |                |              | 대퇴부 출혈 | 130 | 4(1.5%) | 112 | 2(0.2%) | 1.000      |

NRCT: Non-randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hypertehrapy, CT: Chemotherapy

## 3) 혈액계 독성

3, 4등급 혈액계 독성을 보고하였으며 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 빈혈 모두 방사선 온열치료 추가에 따른 유의한 차이는 없었다.

표 3.21 담관암 혈액계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                | 중재           | 결과지표    | Gr   | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|-------------------|--------------|---------|------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |                   |              |         |      | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Chen<br>(2016) | NRCT     | 진행성<br>간문부<br>담관암 | CT+R<br>T+HT | 혈소판 감소증 | 3, 4 | 130 | 17(13.1%) | 112 | 11(9.8%)  | 0.430      |
|        |                |          |                   |              | 백혈구 감소증 | 3, 4 | 130 | 14(10.8%) | 112 | 15(13.4%) | 0.531      |
|        |                |          |                   |              | 빈혈      | 3, 4 | 130 | 4(3.1%)   | 112 | 4(3.6%)   | 1.000      |

NRCT: Non-randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hypertehrapy, CT: Chemotherapy

## 4) 비혈액계 독성

혈액계 독성과 마찬가지로 3, 4등급 독성이 보고되었으며 담관암, 심부정맥혈전증, alanine transaminase (ALT)/aspartate transaminase (AST) 상승의 지표에서 모두 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다.

표 3.22 담관암 비혈액계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                | 중재           | 결과지표          | Gr   | 중재군 |           | 비교군 |           | p value |
|--------|----------------|----------|-------------------|--------------|---------------|------|-----|-----------|-----|-----------|---------|
|        |                |          |                   |              |               |      | N   | event     | N   | event     |         |
| 1      | Chen<br>(2016) | NRCT     | 진행성<br>간문부<br>담관암 | CT+RT<br>+HT | 담관염           | 3, 4 | 130 | 6(4.6%)   | 112 | 5(4.5%)   | 0.955   |
|        |                |          |                   |              | 심부정맥<br>혈전증   | 3, 4 | 130 | 2(1.5%)   | 112 | 1(0.8%)   | 1.000   |
|        |                |          |                   |              | ALT/AST<br>상승 | 3, 4 | 130 | 24(18.5%) | 112 | 21(18.8%) | 0.954   |

NRCT: Non-randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hypertehrapy, CT: Chemotherapy, ALT: Alanine transaminase, AST: aspartate transaminase

### 4.3. 효과성

Chen 등(2016) 연구에서는 효과성과 관련하여 생존율과 치료반응을 보고하였으며 자세한 결과는 아래와 같다.

#### 1) 생존율

##### 가) 전체 생존율

Chen 등(2016)에서 중재군의 전체 생존기간 중앙값은 20.3개월(95% CI 16.3~24.3), 비교군은 13.2개월(95% CI 10.2~16.2)로 온열치료를 포함하는 중재군에서 생존기간이 유의하게 높았다( $p = 0.004$ ). 생존율은 1년, 2년, 3년의 생존율을 보고하였으며 중재군에서 높은 경향이 있었다. HR은 2.63(95% CI 1.31~5.27)으로 온열치료를 포함하는 중재군이 생존율이 유의하게 높았다( $p = 0.007$ ).

표 3.23 담관암 문헌의 전체 생존율

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                | 중재           | HT<br>온도<br>(도) | 측정 시기       | 중재군                   |       | 비교군                   |       | p<br>value |
|--------|----------------|----------|-------------------|--------------|-----------------|-------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|------------|
|        |                |          |                   |              |                 |             | N                     | event | N                     | event |            |
| 1      | Chen<br>(2016) | NRCT     | 진행성<br>간문부<br>담관암 | CT+RT+<br>HT | 41.5~<br>43.0   | 중앙값(95% CI) | 20.3개월<br>(16.3~24.3) |       | 13.2개월<br>(10.2~16.2) |       | 0.004      |
|        |                |          |                   |              |                 | 1년          | 23                    | 95.7% | 20                    | 78.9% | NR         |
|        |                |          |                   |              |                 | 2년          | 23                    | 28.9% | 20                    | 5.7%  |            |
|        |                |          |                   |              |                 | 3년          | 23                    | 5.8%  | 20                    | 0%    |            |
|        |                |          |                   |              |                 | HR(95% CI)  | 2.63(1.31~5.27)       |       |                       |       | 0.007      |

NRCT: Non-randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hypertehrapy, CT: Chemotherapy, ALT: Alanine transaminase, AST: aspartate transaminase, HR: Hazard ratio, NR: Not reported

##### 나) 무진행 생존율

질병 진단일로부터 질병 진행 또는 사망하는 날까지를 분석한 무질병 생존기간은 방사선 및 화학요법과 온열치료를 병용하는 중재군에서 중앙값 16.5개월, 비교군에서 10.2개월로 중재군에서 유의하게 무질병

생존율이 증가하였다( $p < 0.001$ ).

## 2) 치료반응

완전관해율, 부분관해율, 불변율, 질병 진행율 및 객관적 반응을, 질병 조절률을 보고하였다. 완전관해율과 부분관해율의 합인 객관적 반응률은 중재군에서 56.5%, 비교군에서 15.0%로 온열치료를 포함하는 중재군에서 객관적 반응률이 유의하게 높았다( $p = 0.005$ ). 또한 질병 조절률은 중재군에서 91.3%, 비교군에서 60.0%로 중재군에서 유의하게 높았다( $p = 0.039$ ).

표 3.24 췌장암 RCT 문헌의 치료반응

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                | 중재           | HT<br>온도<br>(도) | 결과<br>지표 | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|-------------------|--------------|-----------------|----------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |                   |              |                 |          | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Chen<br>(2016) | NRCT     | 진행성<br>간문부<br>담관암 | CT+RT+<br>HT | 41.5~<br>43.0   | CR       | 23  | 6(26.1%)  | 20  | 0(0%)     | NR         |
|        |                |          |                   |              |                 | PR       | 23  | 7(30.4%)  | 20  | 3(15.0%)  |            |
|        |                |          |                   |              |                 | SD       | 23  | 8(34.8%)  | 20  | 9(45.0%)  |            |
|        |                |          |                   |              |                 | PD       | 23  | 2(8.7%)   | 20  | 8(40.0%)  |            |
|        |                |          |                   |              |                 | ORR      | 23  | 13(56.5%) | 20  | 3(15.0%)  |            |
|        |                |          |                   |              |                 | DCR      | 23  | 21(91.3%) | 20  | 12(60.0%) | 0.039      |

NRCT: Non-randomized controlled trial, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, HT: Hypertehrapy, CR: Complete remission, PR: Partial remission, SD: Stable Disease, PD: Progression Disease, ORR: Objective Response Rate, DCR: Disease Control Rate, NR: Not reported

## 4.4. GRADE 근거수준

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소화기종양의 결과변수 중요도(표 2.5) 중에서 담관암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율, 무질병 생존율, 완전관해율, 부분관해율이었다.

표 3.25 담관암 GRADE 근거수준 중요도 구분

| 구분  | 상세지표    | 중요도            |
|-----|---------|----------------|
| 생존율 | 전체 생존율  | 핵심적(Critical)  |
|     | 무질병 생존율 | 중요한(Important) |
| 관해율 | 완전관해율   | 중요한(Important) |
|     | 부분관해율   | 중요한(Important) |

담관암 NRCT 1편에서 보고한 핵심적인 또는 중요한 결과지표는 전체 생존율, 무질병 생존율, 완전관해율, 부분관해율이었으며 모두 근거수준이 낮음(Low)로 확인되었다.

## 평가결과

표 3.26 담관암에서 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 | Intervention   | Control |                                                                  |             |            |
| 전체 생존율               |              |              |               |              |             |       |                |         |                                                                  |             |            |
| 1                    | NRCT         | not serious  | NA            | not serious  | NA          | none  | 1/23           | 0/20    | • 전체 생존기간: 중재군(중앙값 20.3개월)이 비교군(13.2개월)보다 유의하게 높았음(p = 0.004)    | ⊕⊕○○<br>Low | CRITICAL   |
| 무질병 생존율              |              |              |               |              |             |       |                |         |                                                                  |             |            |
| 1                    | NRCT         | not serious  | NA            | not serious  | NA          | none  | /23            | /20     | • 질병 무진행 생존기간: 중재군(중앙값 16.5개월)이 비교군(10.2개월)보다 유의하게 증가(p < 0.001) | ⊕⊕○○<br>Low | CRITICAL   |
| 완전관해율                |              |              |               |              |             |       |                |         |                                                                  |             |            |
| 1                    | NRCT         | not serious  | NA            | not serious  | NA          | none  | 6/23           | 0/20    | • 중재군 26.1%, 비교군 0%                                              | ⊕⊕○○<br>Low | IMPORTANT  |
| 부분관해율                |              |              |               |              |             |       |                |         |                                                                  |             |            |
| 1                    | NRCT         | not serious  | NA            | not serious  | NA          | none  | 7/23           | 2/20    | • 중재군 30.4%, 비교군 15.0%                                           | ⊕⊕○○<br>Low | IMPORTANT  |

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

## 5. 간암

### 5.1. 선택문헌 특성

온열치료와 관련한 간암 연구는 총 2편이 선정되었으며 모두 중국에서 수행된 RCT이었다. 환자수는 총 178명으로 51~58세 진행성 간세포암 환자를 대상으로 하였다. 온열치료는 41~43℃에서 수행하였으며 치료시간은 30~60분이었다.

표 3.27 간암 선택문헌 특성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 국가<br>(모집기간)          | 대상자 질환<br>및 선정기준 | 대상자수<br>(중재/비교) | 평균 연령<br>(세)              | 암병기<br>(중재/비교, n(%))                                                                                                | 중재군/<br>비교군      | 추적<br>기간 |
|--------|----------------|-----------------------|------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------|
| RCT    |                |                       |                  |                 |                           |                                                                                                                     |                  |          |
| 1      | Dong<br>(2016) | 중국<br>(2012.3~2014.3) | 진행성<br>간세포암      | 80<br>(40/40)   | 중양값<br>I: 52.7<br>C: 51.6 | NR                                                                                                                  | RT+HT/<br>RT     | 1년       |
| 2      | Li (2021)      | 중국<br>(2018~2019)     | 진행성<br>간세포암      | 98<br>(49/49)   | 57.77                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>III: 11(22.45%) / 12(24.49%)</li> <li>IV: 38(77.55%) / 37(75.51%)</li> </ul> | TACE+HT/<br>TACE | 3년       |

RCT: Randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hypertherapy, TACE: Transcatheter arterial chemoembolization, NR: Not reported

표 3.28 간암 선택문헌 중재 특성

| 연번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환 및<br>환자수              | 온열치료                                |                       |       |             |                          |            | 방사선 요법 |       | 화학요법                                                                |                 |
|----|----------------|----------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------|-------------|--------------------------|------------|--------|-------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|
|    |                |          |                          | 열원 등 방법                             | 기기<br>(제조국가)          | 온도(℃) | 회당<br>시간(분) | 주기/횟수                    | 온도측정       | 선량     | 주기/횟수 | 약물/용량                                                               | 주기/횟수           |
| 1  | Dong<br>(2016) | RCT      | 진행성<br>간세포암<br>80(40/40) | 열원: RF<br>주파수: 40 MHz<br>RT 첫날부터 수행 | NR                    | 41    | 60          | 주 1~2회                   | 피부온도<br>측정 | NR     | 주 5회  | -                                                                   | -               |
| 2  | Li (2021)      | RCT      | 진행성<br>간세포암<br>98(49/49) | 주파수: 13.49 MHz<br>TACE 3일 후 수행      | W-1942-S<br>T<br>(중국) | 43    | 60          | 치료마다<br>48시간 간격<br>총 10회 |            | -      | -     | TACE<br>5-FU<br>500mg/m <sup>2</sup><br>Oxa<br>130mg/m <sup>2</sup> | 1달 간격<br>총 2~3회 |

RCT: Randomized controlled trial, RF: Radiofrequency, TACE: Transcatheter arterial chemoembolization, 5-FU: Fluorouracil, Oxa: Oxaliplatin, NR: Not reported

## 5.2. 비뚤림위험 평가

### 5.2.1. RCT 문헌

두 편의 RCT가 최종 선정되었지만 모두 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 항목에 대한 비뚤림위험을 ‘불확실’로 평가하였다. 그리고 1편의 문헌에서 연구비 출처에 대한 언급이 없어 민간연구 지원 비뚤림위험을 ‘불확실’로 평가하였으며 그 외 비뚤림위험은 모두 ‘낮음’이었다.

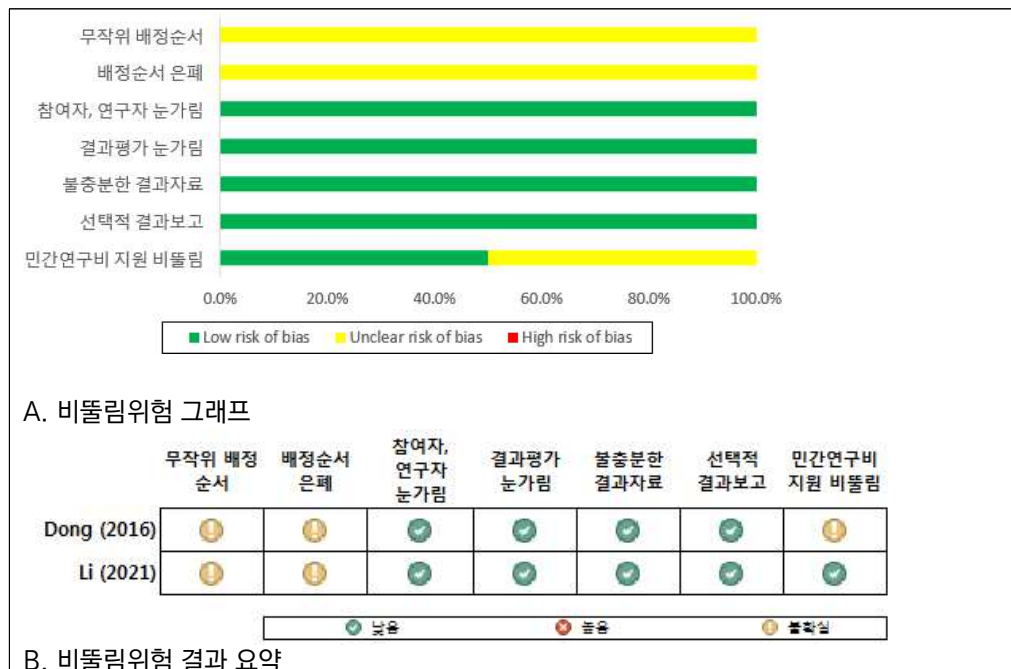


그림 3.7 간암 RCT 문헌 비뚤림위험

## 5.3. 분석 결과

### 5.3.1. 안전성

세 편의 간암 문헌 중 1편에서만 안전성을 보고하고 있었다. 온열치료와 직접적으로 관련있는 이상반응은 보고되지 않았으며 신장 및 간장계, 호흡기계, 위장관계, 전체 이상반응이 보고되었다.

#### 1) 전체 이상반응

경동맥화색전술(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)와 온열치료를 수행하는 중재군에서는 전체 이상반응이 7건(14.3%) 발생하였고 TACE로 단독 치료한 비교군에서는 총

17건(35.0%)이 발생하여 중재군에서 이상반응의 발생이 유의하게 낮았다( $p = 0.019$ ).

표 3.29 간암 이상반응

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환           | 중재          | 분류      | 결과지표   | 중재군 |          | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|--------------|-------------|---------|--------|-----|----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |              |             |         |        | N   | event    | N   | event     |            |
| 1      | Li (2021)      | RCT      | 진행성 간<br>세포암 | TACE+<br>HT | 전체 이상반응 | 총 이상반응 | 49  | 7(14.3%) | 49  | 17(35.0%) | 0.019      |
|        |                |          |              |             | 호흡기계    | 기흉     | 49  | 2(4.1%)  | 49  | 4(8.0%)   | 0.399      |
|        |                |          |              |             | 위장관계    | 복강 출혈  | 49  | 2(4.1%)  | 49  | 3(6.0%)   | 0.646      |
|        |                |          |              |             | 신장·간장계  | 간농양    | 49  | 2(4.1%)  | 49  | 4(8.0%)   | 0.339      |
|        |                |          |              |             |         | 담관 손상  | 49  | 1(2.0%)  | 49  | 6(12.0%)  | 0.050      |

RCT: Randomized controlled trial, HT: Hypertherapy, TACE: Transcatheter arterial chemoembolization, NR: Not reported

## 2) 호흡기계 독성

Li 등(2021) 문헌에서는 기흉을 보고하고 있었으며 중재군에서 2건(4.1%), 비교군에서 4건(8.0%) 발생하여 두 군간 유의한 차이가 없었다( $p = 0.399$ )(표 3.29).

## 3) 위장관계 독성

복강 출혈은 중재군과 비교군에서 각각 2건(4.1%), 3건(6.0%) 발생하여 두 군간 유의한 차이가 없었다( $p = 0.646$ ).

## 4) 신장 및 간장계 독성

간농양은 중재군과 비교군에서 각각 2건(4.1%), 4건(8.0%) 발생하여 두 군간 유의한 차이가 없었다( $p = 0.339$ ). 담관 손상은 중재군에서 1건(2.0%), 비교군에서 6건(12.0%) 발생하여 비교군에서 더 높은 경향이 있었다( $p = 0.05$ ).

## 5.3.2. 효과성

간암 연구에서 효과성과 관련한 결과지표를 보고한 문헌은 2편이었으며 생존율, 치료반응, 재발률, 삶의 질에 대하여 보고하고 있었다.

### 1) 전체 생존율

두 편의 문헌에서 전체 생존율을 보고하였다. 그 중 Dong 등(2016)에서는 사망률을 보고하여 생존율로 변환한 후 분석에 포함하였다. 또한 Dong 등(2016)은 6개월 및 1년 생존율을 제시하고 있어 1년 생존율과 Li 등(2021)의 3년 생존율을 토대로 메타분석을 수행하였다. 전체 생존율의 RR은 0.96(95% CI

0.75~0.23,  $I^2 = 0.0\%$ )으로 온열치료 여부가 생존율에 영향을 주지 않았다.

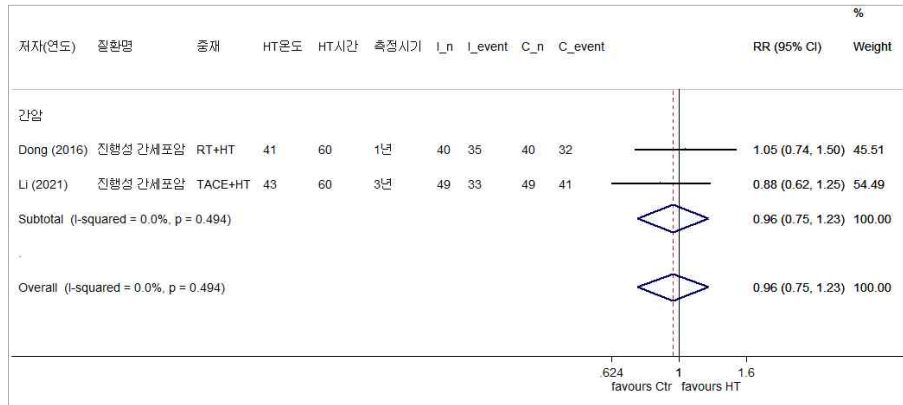


그림 3.8 간암 RCT 문헌의 전체 생존율

## 2) 치료반응

RCT 문헌 중 Dong 등(2016)에서는 완전관해율, 부분관해율, 불변율, 질병 진행율, 질병 조절률을 보고 하였으며 Li 등(2021)은 객관적 반응률과 질병 조절률을 보고하고 있었다. Dong 등(2016) 문헌의 완전 및 부분관해율을 토대로 객관적 반응률을 계산하여 객관적 반응률과 질병 조절률에 대한 메타분석을 수행하였다. 그 결과 객관적 반응률의 RR 값은 1.39(95% CI 0.90~2.15,  $I^2 = 0.0\%$ )로 유의하지 않았다(그림 3.9). 질병 조절률 메타분석 역시 RR 값 1.19(95% CI 0.89~1.60,  $I^2 = 0.0\%$ )로 중재군과 비교군 간에 유의한 차이가 없었다(그림 3.10).

표 3.30 간암 RCT 문헌의 치료반응

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환          | 중재          | HT<br>온도<br>(도) | HT<br>시간<br>(분) | 결과<br>지표 | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|-------------|-------------|-----------------|-----------------|----------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |             |             |                 |                 |          | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Dong<br>(2016) | RCT      | 진행성<br>간세포암 | RT+HT       | 41              | 60              | CR       | 40  | 4(10.0%)  | 40  | 2(5.0%)   | NR         |
|        |                |          |             |             |                 |                 | PR       | 40  | 13(32.5%) | 40  | 11(27.5%) |            |
|        |                |          |             |             |                 |                 | SD       | 40  | 7(17.5%)  | 40  | 6(15.0%)  |            |
|        |                |          |             |             |                 |                 | PD       | 40  | 16(40.0%) | 40  | 21(52.5%) |            |
|        |                |          |             |             |                 |                 | ORR*     | 40  | 17(42.5%) | 40  | 13(32.5%) |            |
|        |                |          |             |             |                 |                 | DCR      | 40  | 24(60.0%) | 40  | 19(47.5%) |            |
| 2      | Li (2021)      | RCT      | 진행성<br>간세포암 | TACE+<br>HT | 43              | 60              | ORR      | 49  | 22(44.9%) | 49  | 12(24.5%) | <0.001     |
|        |                |          |             |             |                 |                 | DCR      | 49  | 40(81.6%) | 49  | 29(59.2%) | 0.032      |

RCT: Randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, HT: Hyperthermy, TACE: Transcatheter arterial chemoembolization, CR: Complete remission, PR: Partial remission, SD: Stable disease, PD: Progression disease, ORR: Objective response rate, DCR: Disease control rate, NR: Not reported

\* 보고된 CR, PR 값을 토대로 계산함

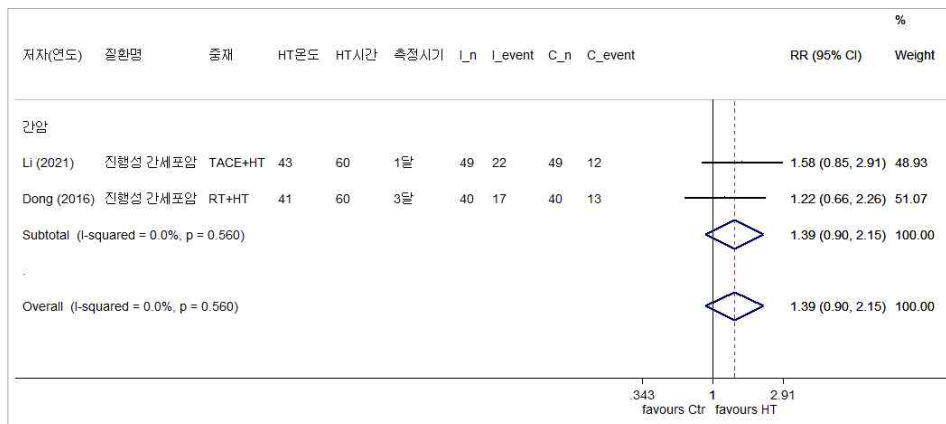


그림 3.9 간암 RCT 문헌의 객관적 반응률

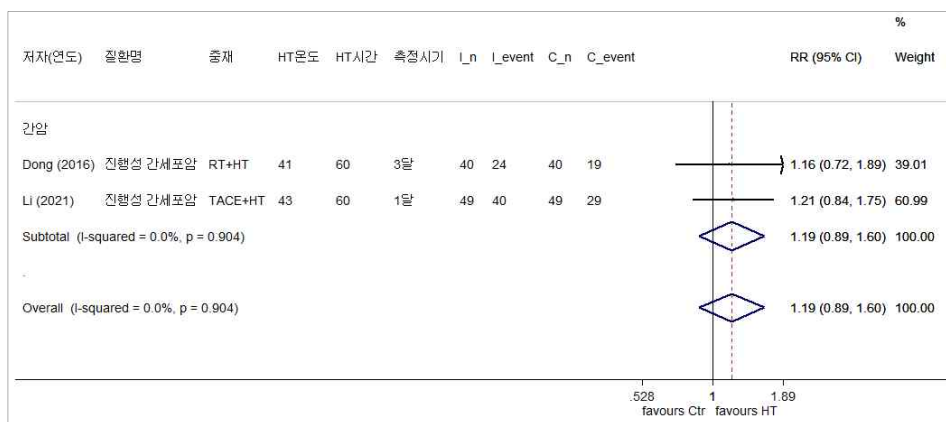


그림 3.10 간암 RCT 문헌의 질병 조절률

### 3) 재발률

Dong 등(2016)에서 6개월 및 1년 시점의 재발률을 보고하였다. 1년 재발률은 중재군 27.5%, 비교군 40.0%로 중재군의 재발률이 유의하게 낮았으며( $p < 0.001$ ) 6개월 재발률 역시 중재군에서 유의하게 낮았다( $p < 0.001$ ). 그러나 경향을 확인하기 위하여 수행한 메타분석에서 RR값은 0.69(95% CI 0.37, 1.29)로 통계적으로 유의하지 않았다( $p = 0.24$ ).

표 3.31 간암 RCT 문헌의 재발률

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환          | 중재    | HT<br>온도<br>(도) | HT<br>시간<br>(분) | 측정<br>시기 | 중재군 |           | 비교군 |           | p value |
|--------|----------------|----------|-------------|-------|-----------------|-----------------|----------|-----|-----------|-----|-----------|---------|
|        |                |          |             |       |                 |                 |          | N   | event     | N   | event     |         |
| 1      | Dong<br>(2016) | RCT      | 진행성<br>간세포암 | RT+HT | 41              | 60              | 6개월      | 40  | 4(10.0%)  | 40  | 6(15.0%)  | <0.001  |
|        |                |          |             |       |                 |                 | 1년       | 40  | 11(27.5%) | 40  | 16(40.0%) | <0.001  |

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

#### 4) 삶의 질

Li 등(2021)에서는 Quality of life-liver cancer(QOL-LC) 도구를 이용하여 삶의 질을 측정하였다. QOL-LC를 바탕으로 역할, 신체적, 감정적, 인지, 사회적 기능 5개 영역으로 평가하였다. 치료 1달 후, 중재군과 비교군의 삶의 질을 비교한 결과, TACE와 온열치료를 수행한 중재군이 TACE 단독 치료군보다 모든 영역에서 삶의 질이 유의하게 높게 나타났다( $p < 0.001$ ).

표 3.32 간암 RCT 문헌의 삶의 질(QOL-LC)

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환          | 중재          | 영역        | 중재군 |            | 비교군 |            | p<br>value | SMD (95%<br>CI)     | p<br>value |
|--------|----------------|----------|-------------|-------------|-----------|-----|------------|-----|------------|------------|---------------------|------------|
|        |                |          |             |             |           | N   | mean±SD    | N   | mean±SD    |            |                     |            |
| 1      | Li<br>(2021)   | RCT      | 진행성<br>간세포암 | TACE+<br>HT | 역할<br>기능  | 49  | 63.32±2.42 | 49  | 45.12±2.11 | <0.001     | 7.95<br>(6.75~9.16) | <0.001     |
|        |                |          |             |             | 신체적<br>기능 | 49  | 64.15±2.37 | 49  | 45.02±2.13 | <0.001     | 8.42<br>(7.16~9.69) | <0.001     |
|        |                |          |             |             | 감정적<br>기능 | 49  | 63.22±2.41 | 49  | 44.81±2.22 | <0.001     | 7.88<br>(6.69~9.08) | <0.001     |
|        |                |          |             |             | 인지<br>기능  | 49  | 63.31±3.32 | 49  | 44.59±2.16 | <0.001     | 6.63<br>(5.60~7.66) | <0.001     |
|        |                |          |             |             | 사회적<br>기능 | 49  | 64.72±2.76 | 49  | 44.67±2.12 | <0.001     | 8.08<br>(6.86~9.30) | <0.001     |

RCT: Randomized controlled trial, TACE: Transcatheter arterial chemoembolization, HT: Hypertherapy, SD: Standard deviation, SMD: Standardized mean difference

## 5.4. GRADE 근거수준

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소화기종양 결과변수(표 2.5) 중 간암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율, 완전관해율, 부분관해율이었다.

표 3.33 간암 GRADE 근거수준 중요도 구분

| 구분  | 상세지표   | 중요도            |
|-----|--------|----------------|
| 생존율 | 전체 생존율 | 핵심적(Critical)  |
| 관해율 | 완전관해율  | 중요한(Important) |
|     | 부분관해율  | 중요한(Important) |

2편의 RCT에서 전체 생존율을 보고하였으며 중등도(Moderate)의 근거수준을 나타내었다. 완전관해율과 부분관해율을 보고한 문헌은 RCT 문헌 1편이었으며 근거수준은 높음(High)로 확인되었다.

표 3.34 간암에서 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 | Intervention   | Control |                                        |                  |            |
| 전체 생존율               |              |              |               |              |                      |       |                |         |                                        |                  |            |
| 2                    | RCT          | not serious  | not serious   | not serious  | serious <sup>a</sup> | none  | 68/89          | 73/89   | • RR 0.96 (0.75, 1.23), 통계적으로 유의하지 않았음 | ⊕⊕⊕○<br>Moderate | CRITICAL   |
| 완전관해율                |              |              |               |              |                      |       |                |         |                                        |                  |            |
| 1                    | RCT          | not serious  | NA            | not serious  | NA                   | none  | 4/40           | 2/40    | • 중재군 10.0%, 비교군 5.0%,                 | ⊕⊕⊕⊕<br>High     | IMPORTANT  |
| 부분관해율                |              |              |               |              |                      |       |                |         |                                        |                  |            |
| 1                    | RCT          | not serious  | NA            | not serious  | NA                   | none  | 13/40          | 11/40   | • 중재군 32.5%, 비교군 27.5%                 | ⊕⊕⊕⊕<br>High     | IMPORTANT  |

RCT: Randomized controlled trial, NA: Not applicable, RR: Risk ratio

Explanation:

a. OIS(optimal information size)를 충족하지 못하는 표본 수

## 6. 대장암

### 6.1. 선택문헌 특성

방사선 온열치료와 관련한 대장암 연구는 NRS 문헌 1편이 있었다. Liu 등(2019)는 후향적 코호트 연구로 중국에서 수행되었으며 중기 및 진행성 대장암 환자 105명을 대상으로 항암화학요법 및 온열치료의 병용요법과 항암화학요법 단독치료를 비교하였다. 온열치료는 41~43℃에서 46~60분 간 총 4회 수행되었다.

표 3.35 대장암 선택문헌 특성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 국가 (모집기간)             | 대상자 질환 및<br>선정기준 | 대상자수<br>(중재/비중재) | 평균 연령<br>(세)                    | 중재군/<br>비중재군 | 추적<br>기간 |
|--------|----------------|-----------------------|------------------|------------------|---------------------------------|--------------|----------|
| NRS    |                |                       |                  |                  |                                 |              |          |
| 1      | Liu (2019)     | 중국<br>(2011.5~2015.6) | 중기 및 진행성 대장암     | 105<br>(55/48)   | 중양값<br>• I: 54.13<br>• C: 53.76 | CT+HT/CT     | 3년       |

RCT: Randomized controlled trial, TACE: Transcatheter arterial chemoembolization, HT: Hyperthermia, SD: Standard deviation, SMD: Standardized mean difference

표 3.36 대장암 선택문헌 중재 특성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환 및<br>환자수                          | 온열치료                                                       |                                                                           |           |                 |                          | 화학요법                                                                                                                                       |                                                                                                                          |
|--------|----------------|----------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                |          |                                      | 열원 등<br>방법                                                 | 기기<br>(제조국가)                                                              | 온도<br>(℃) | 회당<br>시간<br>(분) | 주기/<br>횟수                | 약물/용량                                                                                                                                      | 주기/횟수                                                                                                                    |
| 1      | Liu<br>(2019)  | NRS      | 중기 및<br>진행성<br>대장암<br>105<br>(55/48) | • 열원: RF<br>• 주파수:<br>13.56 MHz<br>• 전력:<br>1300~<br>1400W | NRL-004<br>endogenous<br>field<br>tumor<br>hyperthermia<br>system<br>(중국) | 41~<br>43 | 46~<br>60       | • 2주간격<br>• 주2~3회<br>총4회 | 1) FOLFIRI:<br>calcium folinate<br>400mg/m <sup>2</sup> ,<br>5-FU<br>2400-3000<br>mg/m <sup>2</sup><br>irinotecan<br>180 mg/m <sup>2</sup> | 1) FOLFIRI:<br>Calcium<br>folinate 2시간<br>iv, 이후 5-FU<br>48시간 pump<br>2) irinotecan:<br>calcium<br>folinate 함께<br>2시간 iv |

NRS: Non-randomized study, RF: Radiofrequency, FOLFIRI: folic acid/5-FU, irinotecan, 5-FU: fluorouracil, iv: intravenous injection

### 6.2. 비뚤림위험 평가

ROBANS를 이용하여 비뚤림위험을 평가한 결과, Liu 등(2019) 문헌에서 교란변수에 대한 언급이 없어 교란변수 비뚤림위험이 ‘불확실’한 것으로 평가하였다. 그 외 대상군 비교 가능성, 대상군 선정, 노출측정, 평가자 눈가림, 결과평가 눈가림, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간 연구 지원 비뚤림위험은 모두 ‘낮음’으로 평가하였다.

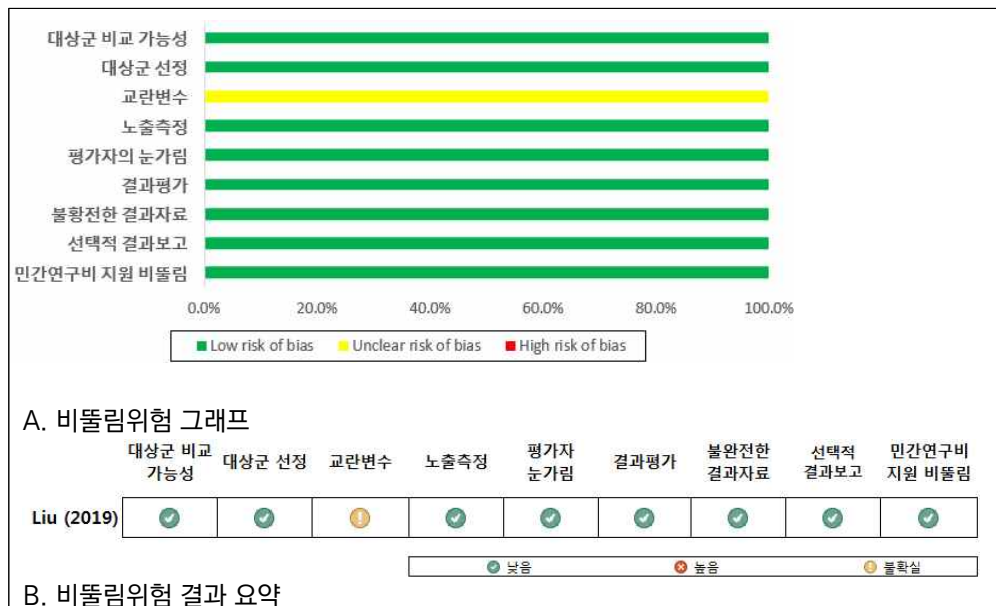


그림 3.11 대장암 NRS 문헌 비뚤림위험

## 6.3. 분석 결과

### 6.3.1. 안전성

Liu 등(2019) 연구에서는 전체 이상반응 및 혈액계, 위장관계 독성과 기타 이상반응을 보고하였으며 그 결과를 표로 정리하였다.

#### 1) 전체 이상반응

4회 cycle 완료 이후 수집한 전체 이상반응은 아래의 표와 같다. 3등급 이상반응은 중재군에서 13건 (23.6%), 비교군에서 12건(25.0%)로 두 군간 차이가 없었으며( $p = 0.872$ ) 4등급 이상반응도 중재군에서 6건(10.9%), 비교군에서 4건(8.3%) 발생하여 군 간 유의한 차이는 없었다( $p = 0.66$ ).

표 3.37 대장암 전체 이상반응

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                 | 중재        | Gr | 측정<br>시점   | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|--------------------|-----------|----|------------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |                    |           |    |            | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Liu<br>(2019)  | NRS      | 중기 및<br>진행성<br>대장암 | CT<br>+HT | 1  | 치료완<br>료 후 | 55  | 14(25.5%) | 48  | 12(25.0%) | 0.901      |
|        |                |          |                    |           | 2  |            | 55  | 22(40.0%) | 48  | 20(41.7%) | 0.864      |
|        |                |          |                    |           | 3  |            | 55  | 13(23.6%) | 48  | 12(25.0%) | 0.872      |
|        |                |          |                    |           | 4  |            | 55  | 6(10.9%)  | 48  | 4(8.3%)   | 0.66       |

NRS: Non-randomized study, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia

## 2) 위장관계 독성

위장관계 독성으로 오심구토 및 설사가 보고되었지만 방사선 온열치료를 포함하는 중재군과 그렇지 않은 비교군 간의 유의한 차이는 없었다.

표 3.38 대장암 위장관계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                 | 중재        | 결과지표       | 측정<br>시점      | 중재군 |          | 비교군 |          | p<br>value |
|--------|----------------|----------|--------------------|-----------|------------|---------------|-----|----------|-----|----------|------------|
|        |                |          |                    |           |            |               | N   | event    | N   | event    |            |
| 1      | Liu<br>(2019)  | NRS      | 중기 및<br>진행성<br>대장암 | CT<br>+HT | 오심구토<br>설사 | 치료완<br>료<br>후 | 55  | 8(14.5%) | 48  | 9(18.8%) | 0.941      |
|        |                |          |                    |           |            |               | 55  | 2(3.6%)  | 48  | 1(2.1%)  | 0.566      |

NRS: Non-randomized study, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia

## 3) 혈액계 독성

혈액계 독성으로 중성구 결핍, 백혈구 감소증, 빈혈이 보고되었다. 중성구 결핍은 중재군에서 25건(45.5%), 비교군에서 19건(39.6%)로 다른 혈액계 독성보다 빈번하게 보고되었지만 군 간 차이를 보이지는 않았다( $p = 0.548$ ). 백혈구 감소증과 빈혈 모두 중재군과 비교군 간에 유의한 차이는 없었다.

표 3.39 대장암 혈액계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                 | 중재        | 결과지표    | 측정<br>시점      | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|--------------------|-----------|---------|---------------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |                    |           |         |               | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Liu<br>(2019)  | NRS      | 중기 및<br>진행성<br>대장암 | CT<br>+HT | 중성구 결핍  | 치료완<br>료<br>후 | 55  | 25(45.5%) | 48  | 19(39.6%) | 0.548      |
|        |                |          |                    |           | 백혈구 감소증 |               | 55  | 10(18.2%) | 48  | 9(18.8%)  | 0.941      |
|        |                |          |                    |           | 빈혈      |               | 55  | 2(3.6%)   | 48  | 2(4.2%)   | 0.889      |

NRS: Non-randomized study, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia

## 4) 피부 관련 독성

피부 관련 독성으로 버짐(scald)이 보고되었으며 중재군에서만 1건(1.8%) 발생하였다.

## 5) 기타 독성

‘피로감’은 중재군에서 7건(12.7%), 비교군에서 8건(16.7%)로 온열치료 유무에 따른 유의한 차이는 없었다( $p = 0.572$ ).

### 6.3.2. 효과성

대장암 연구에서 효과성과 관련한 보고한 결과지표는 생존율과 치료반응, 삶의 질이었다.

#### 1) 전체 생존율

Liu 등(2019)에서는 1년, 2년, 3년 생존율을 보고하였다. 3년 생존율은 중재군 16.4%, 비교군 12.5%로 중재군에서 높은 경향이 있었다( $p = 0.05$ ). 경향성을 확인하기 위하여 메타분석을 수행한 결과, 전체 생존율 RR 값은 1.27(95% CI 0.48~3.33)으로 온열치료에 따른 개선 효과는 확인할 수 없었다.

표 3.40 대장암 NRS 문헌의 생존율

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                | 중재        | HT<br>온도(도) | HT<br>시간(분) | 측정<br>시점 | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|-------------------|-----------|-------------|-------------|----------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |                   |           |             |             |          | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Liu<br>(2019)  | NRS      | 중기,<br>진행성<br>대장암 | CT+H<br>T | 41~43       | 46~60       | 1년       | 55  | 32(58.2%) | 48  | 15(31.3%) | NR         |
|        |                |          |                   |           |             |             | 2년       | 55  | 16(29.1%) | 48  | 11(22.9%) | NR         |
|        |                |          |                   |           |             |             | 3년       | 55  | 9(16.4%)  | 48  | 6(12.5%)  | 0.05       |

NRS: Non-randomized study, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia, NR: Not reported

#### 2) 치료반응

치료 4회 cycles 완료 후 치료효과를 확인한 결과는 아래의 표와 같다. 완전관해율은 중재군 9.1%, 비교군 4.2%로 양 군 간 유의한 차이를 확인할 수 없었으나( $p = 0.322$ ) 부분관해율은 중재군에서 52.7%, 비교군에서 31.3%로 중재군이 유의하게 높았다( $p = 0.028$ ). 이에 따라 완전관해 및 부분관해에 다른 환자의 분율인 객관적 반응을 역시 중재군(61.8%)이 비교군(35.4%)보다 유의하게 증가하였다( $p = 0.008$ ).

표 3.41 대장암 NRS 문헌의 치료반응

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                | 중재        | 결과<br>지표 | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value | RR<br>(95% CI)     | p<br>value |
|--------|----------------|----------|-------------------|-----------|----------|-----|-----------|-----|-----------|------------|--------------------|------------|
|        |                |          |                   |           |          | N   | event     | N   | event     |            |                    |            |
| 1      | Liu<br>(2019)  | NRS      | 중기,<br>진행성<br>대장암 | CT+<br>HT | CR       | 55  | 5(9.1%)   | 48  | 2(4.2%)   | 0.32       | 2.18 (0.44, 10.74) | 0.34       |
|        |                |          |                   |           | PR       | 55  | 29(52.7%) | 48  | 15(31.3%) | 0.03       | 1.69 (1.04, 2.75)  | 0.04       |
|        |                |          |                   |           | SD       | 55  | 17(30.9%) | 48  | 23(47.9%) | 0.08       | 0.65 (0.39, 1.06)  | 0.08       |
|        |                |          |                   |           | PD       | 55  | 7(7.3%)   | 48  | 8(16.7%)  | 0.14       | 0.76 (0.30, 1.95)  | 0.57       |
|        |                |          |                   |           | ORR      | 55  | 34(61.8%) | 48  | 17(35.4%) | 0.01       | 1.75 (1.13, 2.70)  | 0.01       |

NRS: Non-randomized study, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia, CR: Complete remission 완전관해율, PR: Partial remission 부분관해율, SD: Stable Disease 불변율, PD: Progression Disease 질병진행율, ORR: Objective Response Rate 객관적 반응을, DCR: Disease Control Rate 질병 조절률

### 3) 삶의 질

Liu 등(2019)는 EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)을 이용하여 중재군과 비교군에서의 치료 전후 삶의 질을 비교하였다. 치료 후 감정기능, 역할 기능, 인지기능, 신체기능, 사회적 기능 모두 치료 전 대비 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ). 치료 전 삶의 질에서는 중재군과 비교군 간에 유의한 차이가 없었으나 치료 후의 삶의 질을 비교하여 보았을 때, 모든 영역에서 온열치료 병용중재군의 삶의 질이 화학요법 단독군 삶의 질보다 유의하게 높았다( $p < 0.05$ ).

표 3.42 대장암 RCT 문헌의 삶의 질(QLQ-C30)

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                 | 중재        | 영역        | 시점   | 중재군 |              | 비교군 |              | p value |
|--------|----------------|----------|--------------------|-----------|-----------|------|-----|--------------|-----|--------------|---------|
|        |                |          |                    |           |           |      | N   | mean±SD      | N   | mean±SD      |         |
| 1      | Liu<br>(2019)  | NRS      | 중기 및<br>진행성<br>대장암 | CT<br>+HT | 감정<br>기능  | 치료 전 | 55  | 51.33±11.24  | 48  | 50.69±11.47  | 0.776   |
|        |                |          |                    |           |           | 치료 후 | 55  | 64.38±11.67* | 48  | 59.72±11.05* | 0.041   |
|        |                |          |                    |           | 역할<br>기능  | 치료 전 | 55  | 48.31±11.87  | 48  | 46.54±11.25  | 0.441   |
|        |                |          |                    |           |           | 치료 후 | 55  | 69.84±11.72* | 48  | 61.28±11.69* | <0.001  |
|        |                |          |                    |           | 인지<br>기능  | 치료 전 | 55  | 51.75±11.54  | 48  | 50.42±12.03  | 0.569   |
|        |                |          |                    |           |           | 치료 후 | 55  | 74.59±10.66* | 48  | 62.74±9.87*  | <0.001  |
|        |                |          |                    |           | 신체<br>기능  | 치료 전 | 55  | 44.96±9.28   | 48  | 45.33±8.72   | 0.836   |
|        |                |          |                    |           |           | 치료 후 | 55  | 67.33±10.24* | 48  | 59.86±9.35*  | <0.001  |
|        |                |          |                    |           | 사회적<br>기능 | 치료 전 | 55  | 48.27±10.43  | 48  | 49.64±10.65  | 0.512   |
|        |                |          |                    |           |           | 치료 후 | 55  | 72.24±11.45* | 48  | 62.78±10.68* | <0.001  |

NRS: Non-randomized study, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia

\* 동일 군 내에서 치료 전 대비 치료 후에 해당 영역 삶의 질이 유의하게 증가( $p < 0.05$ )

## 6.4. GRADE 근거수준

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소화기종양의 결과변수 중요도(표 2.5) 중에서 대장암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율, 완전 및 부분관해율이었다.

표 3.43 대장암 GRADE 근거수준 중요도 구분

| 구분  | 상세지표   | 중요도            |
|-----|--------|----------------|
| 생존율 | 전체 생존율 | 핵심적(Critical)  |
| 관해율 | 완전관해율  | 중요한(Important) |
|     | 부분관해율  | 중요한(Important) |

1편의 NRS에서 전체 생존율, 완전 및 부분관해율을 보고하였으며 근거수준은 모두 낮음(Low)로 확인되었다.

표 3.44 대장암에서 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 | Intervention   | Control |                                                        |             |            |
| 전체 생존율               |              |              |               |              |             |       |                |         |                                                        |             |            |
| 1                    | NRS          | not serious  | NA            | not serious  | NA          | none  | 9/55           | 6/48    | • 3년 생존율 중재군 16.4%, 비교군 12.5%로 중재군이 유의하게 높음 (p = 0.05) | ⊕⊕○○<br>Low | CRITICAL   |
| 완전관해율                |              |              |               |              |             |       |                |         |                                                        |             |            |
| 1                    | NRS          | not serious  | NA            | not serious  | NA          | none  | 6/55           | 2/48    | • 중재군 9.1%, 비교군 4.2% (p = 0.322)                       | ⊕⊕○○<br>Low | IMPORTANT  |
| 부분관해율                |              |              |               |              |             |       |                |         |                                                        |             |            |
| 1                    | NRS          | not serious  | NA            | not serious  | NA          | none  | 29/55          | 15/48   | • 중재군 52.7%, 비교군 31.3% (p = 0.028)                     | ⊕⊕○○<br>Low | IMPORTANT  |

NRS: Non-randomised study, NA: Not applicable

## 7. 항문직장암

### 7.1. 선택문헌 특성

방사선 온열치료와 관련한 항문직장암 연구는 RCT 2편, NRCT 6편이 있었으며 NRCT 중 Yea 등(2014)는 Kang 등(2011)의 하위그룹 분석이었으며 Gani 등(2016)은 Shreoder 등(2012)의 추적관찰 연구이었다. 따라서 NRCT 문헌수는 6편이었으나 연구수는 4건이었다. 항문직장암 6건의 연구 중 4건의 연구가 유럽에서 수행되었고 2건의 연구는 한국에서 수행되었다. 직장암 대상 연구는 5건, 항문암 연구는 1건이었으며, 연구에 포함된 환자수는 총 964명으로 RCT와 NRCT에 포함된 환자수는 각각 189명, 775명이었다. 평균 연령은 57~68세였으며 온열치료는 39.5~42℃에서 60분 전후로 주 1~2회 수행되었다.

표 3.45 항문직장암 선택문헌 특성

| 연<br>번      | 제1저자<br>(출판연도)     | 국가<br>(모집기간)       | 대상자 질환 및<br>선정기준                                         | 대상자수<br>(중재/비교) | 탈락률                                                                       | 평균 연령<br>(세)                    | 암병기<br>(중재/비교, n(%))                                                                                                                                                                                                                                 | 중재군/<br>비교군    | 추적<br>기간               |
|-------------|--------------------|--------------------|----------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------|
| <b>RCT</b>  |                    |                    |                                                          |                 |                                                                           |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |
| 1           | van der Zee (2000) | 네덜란드 (1990~1996)   | • 국소 진행성 원발 또는 재발 직장암<br>• M0~1                          | 143 (72/71)     | 탈락없음                                                                      | 중양값<br>• I: 62<br>• C: 64       | • 원발성: 12(16.7%) / 12(16.9%)<br>• 재발성: 60(83.3%) / 59(83.1%)                                                                                                                                                                                         | RT+HT/<br>RT   | 3년                     |
| 2           | Schulze (2006)     | 독일 (1994.4~1999.5) | • 국소 진행성 직장암                                             | 46 (27/19)      | 탈락없음                                                                      | 중양값<br>• I: 57.6<br>• C: 57.6   | • T3: 23(85.2%) / 16(84.2%)<br>• T4: 4(14.8%) / 3(15.8%)<br>• N0: 13(48.1%) / 6(31.6%)<br>• N1: 10(37.0%) / 11(57.9%)<br>• N2: 4(14.8%) / 2(10.5%)                                                                                                   | RCT+HT/<br>RCT | 평균 849일                |
| <b>NRCT</b> |                    |                    |                                                          |                 |                                                                           |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |
| 3           | Kang (2011)*       | 한국 (1996~2007)     | • 국소 진행성 직장암<br>• cT3-4N0/+<br>• 항문환으로부터 10cm 이내에 위치한 종양 | 235 (87/137)    | 8.9% (21/235)                                                             | 60                              | • cT3No: 152(64.7%)<br>• cT3N+: 75(31.9%)<br>• cT4N0: 3(1.3%)<br>• cT4N+: 5(2.1%)                                                                                                                                                                    | RCT+HT/<br>RCT | 중양값<br>63개월            |
| 4           | Yea (2014)**       |                    |                                                          | 205 (88/117)    | Kang 등(2011)에서 다음 경우 제외<br>• 수술 후 f/u 6개월 미만<br>• 복부수술 병력<br>• 수술 후 RT 수행 |                                 | 59<br>• cT3 85(96.6%) / 115(98.3%)<br>• cT4: 3(3.4%) / 2(1.7%)<br>• N(-): 59(67.0%) / 77(65.8%)<br>• N(+): 29(33.0%) / 40(34.2%)                                                                                                                     |                |                        |
| 5           | Schroeder (2012)†  | 독일 (2007~2010)     | • 직장선암<br>• UICC 2, 3기<br>• 항문환으로부터 12cm 이내에 있는 경우       | 103 (60/43)     | 2.8% (3/106)                                                              | 중양값<br>• I: 64.33<br>• C: 68.56 | • cT3cN0cM0: 7(16.3%) / 10(16.7%)<br>• cT3cN+cM0: 29(67.4%) / 45(75%)<br>• cT4cN0cM0: 1(2.3%) / 1(1.7%)<br>• cT4cN+cM0: 6(14%) / 4(6.7%)<br>• G1: 8(16%) / 8(13%)<br>• G2: 22(44%) / 36(58%)<br>• G3: 15(30%) / 16(26%)<br>• no data: 5(10%) / 2(3%) | RCT+HT/<br>RCT | • I: 4.9년<br>• C: 5.1년 |
| 6           | Gani (2016)††      |                    |                                                          |                 |                                                                           |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                      |                |                        |
| 7           | Ott (2019)         | 독일 (2000~2015)     | • 항문 RCT+HT편평세포암                                         | 112 (50/62)     | 탈락없음                                                                      | 58                              |                                                                                                                                                                                                                                                      | RCT+HT/<br>RCT | 41개월                   |

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 국가<br>(모집기간)               | 대상자 질환 및<br>선정기준                                                                                   | 대상자수<br>(중재/비교) | 탈락률             | 평균 연령<br>(세)                                                                  | 암병기<br>(중재/비교, n(%))                                                                                                                                                                                              | 중재군/<br>비교군         | 추적<br>기간                                                                   |
|--------|----------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 8      | Kim<br>(2021)  | 한국<br>(2012.5~<br>2017.12) | <ul style="list-style-type: none"> <li>국소 진행성 직장암</li> <li>직장선암</li> <li>ECOG status ≤2</li> </ul> | 120<br>(62/58)  | 5.8%<br>(7/120) | 중양값<br><ul style="list-style-type: none"> <li>I: 59</li> <li>C: 57</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>cT2: 2(3.2%) / 3(5.2%)</li> <li>cT3: 46(74.2%) / 43(74.1%)</li> <li>cT4: 14(22.6%) / 12(20.7%)</li> <li>cN0: 0(0%) / 4(6.9%)</li> <li>cN+: 62(100%) / 54(93.1%)</li> </ul> | RT+CT+H<br>T/ RT+CT | <ul style="list-style-type: none"> <li>I: 45개월</li> <li>C: 58개월</li> </ul> |

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, RT: Radiotheraepy, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, RCT: Radiochemo-therapy, I: 중재군, C: 비교군

\*, \*\*: 동일연구. Yea 등(2014)가 Kang 등(2011)의 하위그룹 분석임

†, ††: 동일연구. Gani 등(2016)가 Shreoder 등(2012)의 follow-up 연구임

## 평가결과

표 3.46 항문직장암 선택문헌 중재 특성

| 연번 | 제1저자<br>(출판연도)     | 연구<br>설계 | 질환 및<br>환자수                                                                                  | 온열치료                                                                                                                 |                        |       |                                                         |                                                                            |                                                                                                                     | 방사선 요법                                                                                                                                    |                                                                                    | 화학요법                                                                                                                                              |                                                                                                                        |
|----|--------------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                    |          |                                                                                              | 열원 등 방법                                                                                                              | 기기<br>(제조국가)           | 온도(℃) | 회당<br>시간(분)                                             | 주기/횟수                                                                      | 온도측정                                                                                                                | 선량                                                                                                                                        | 주기/횟수                                                                              | 약물/용량                                                                                                                                             | 주기/횟수                                                                                                                  |
| 1  | van der Zee (2000) | RCT      | <ul style="list-style-type: none"> <li>국소 진행성 원발 또는 재발 직장암</li> <li>143(72/71)</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>RT 1~4시간 후 수행</li> </ul>                                                      | BSD-2000s (미국)         | 42    | <ul style="list-style-type: none"> <li>60~90</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>주 1회</li> <li>총 5회</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>직장 및 질에 체온계 탐침을 배치하고 5분마다 온도측정. 구강 온도는 0, 15분, 30분, 60분, 90분마다 측정</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>총 선량: 평균 56.2 Gy</li> <li>EBRT 46~50 Gy</li> <li>BT 10~24 Gy</li> <li>1회 선량: 1.8~2.3 Gy</li> </ul> | NR                                                                                 | NR                                                                                                                                                | NR                                                                                                                     |
| 2  | Schulze (2006)     | RCT      | <ul style="list-style-type: none"> <li>국소 진행성 직장암</li> <li>46(27/19)</li> </ul>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>주파수: 90 MHz</li> <li>RT 15~20분 전, CT와 동시 수행</li> </ul>                        | BSD-2000s (미국)         | 42    | <ul style="list-style-type: none"> <li>60</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>NR</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>관내 온도측정 카테터를 직장, 방광, 질에 넣어 측정</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>총 선량: 45 Gy</li> <li>1회 선량: 1.8 Gy</li> </ul>                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>주 5회</li> </ul>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>leucovorin 50 mg</li> <li>5-FU 300 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>                                             | NR                                                                                                                     |
| 3  | Kang (2011)*       | NRCT     | <ul style="list-style-type: none"> <li>국소 진행성 직장암(cT3-4N0/+)</li> <li>235(87/137)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>열원: RF</li> <li>주파수: 8 MHz</li> <li>전력: 766~975W</li> <li>RT 직후 수행</li> </ul> | Cancermia GHT-RF8 (한국) | 39.5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>46~60</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>주 2회</li> <li>중앙값 총 9회</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>환자당 1~9회 Thermo-couple로 직장 내 온도측정</li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>총 선량: 39.6 Gy (2003년 이전), 45 Gy (2003년 이후)</li> <li>1회 선량: 1.8 Gy</li> </ul>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>39.6 Gy: 22회</li> <li>45 Gy: 25회</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>5-FU 425 mg/m<sup>2</sup></li> <li>leucovorin 20 mg/kg</li> <li>mitomycin C 10 mg/m<sup>2</sup></li> </ul> | 1) 수술 전 2회<br>• 5-FU, leucovorin: RT 첫주 및 마지막 주에 5일간 infusion<br>• mitomycin: 1일차<br>2) 수술 후<br>• 5-FU, leucovorin 11회 |
| 4  | Yea (2014)**       |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>205(88/117)</li> </ul>                                |                                                                                                                      |                        |       |                                                         |                                                                            |                                                                                                                     |                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                                                                                   |                                                                                                                        |
| 5  | Schroeder (2012)†  | NRCT     | <ul style="list-style-type: none"> <li>직장선암(UI CC 2, 3기)</li> <li>103(60/43)</li> </ul>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>수술 전 수행</li> </ul>                                                            | BSD 2000-3D (미국)       | 40.5  | <ul style="list-style-type: none"> <li>60~90</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>주 1~2회</li> <li>중앙값 총 4회</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>방광, 직장, 질에 관내카테터를 통해 측정</li> </ul>                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>총 선량: 50.4 Gy</li> <li>1회 선량: 1.8 Gy</li> </ul>                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>주 5회</li> <li>5주간 28회</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>5-FU: 1000 mg/m<sup>2</sup></li> </ul>                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>수술 전 1주 및 5주차 120시간 동안 infusion, 수술 후 4cycles</li> </ul>                        |
| 6  | Gani (2016)††      |          | <ul style="list-style-type: none"> <li>112(50/62)</li> </ul>                                 |                                                                                                                      |                        |       |                                                         |                                                                            |                                                                                                                     |                                                                                                                                           |                                                                                    |                                                                                                                                                   |                                                                                                                        |

| 연번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환 및<br>환자수                                                                              | 온열치료                                                                                                                      |                           |        |             |                                                                                |                                                                                                                      | 방사선 요법                                                                                                                                                  |                                                                                                 | 화학요법                                                                                  |                                                                                                                                            |
|----|----------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                |          |                                                                                          | 열원 등 방법                                                                                                                   | 기기<br>(제조국가)              | 온도(°C) | 회당<br>시간(분) | 주기/횟수                                                                          | 온도측정                                                                                                                 | 선량                                                                                                                                                      | 주기/횟수                                                                                           | 약물/용량                                                                                 | 주기/횟수                                                                                                                                      |
| 7  | Ott (2019)     | NRCT     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 항문<br/>편평세포암</li> <li>• 112(50/62)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 열원: MW</li> </ul>                                                                | BSD<br>2000-3D<br>(미국)    | • 41.5 | • 60~90     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 주 1~2회</li> <li>• 중앙값 총 5회</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 종양 근처 4개<br/>부위(방광, 직장<br/>및 항문관, 항문<br/>주름, 입)에서 탐<br/>침으로 온도측정</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBRT: 총 선<br/>량 59.4 Gy,<br/>1회 선량 1.8<br/>Gy</li> <li>• BT: 총 선량<br/>10 Gy, 1회<br/>선량 0.385<br/>Gy</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• EBRT: 평<br/>균 45일</li> <li>• BT: 중앙값<br/>1일</li> </ul> | NR                                                                                    | NR                                                                                                                                         |
| 8  | Kim (2021)     | NRCT     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 국소 진행성<br/>직장암</li> <li>• 120(62/58)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 주파수: 13.56<br/>MHz</li> <li>• 전력: 140W</li> <li>• RT 후 1시간 이<br/>내 수행</li> </ul> | EHY -2000<br>Plus<br>(독일) | • NR   | • 60        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 주 2회</li> <li>• 총 8회 이상</li> </ul>    | • NR                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 총 선량: 40<br/>또는 50 Gy</li> </ul>                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 Gy: 20<br/>회</li> <li>• 50 Gy: 28<br/>회</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU</li> <li>• capecitab<br/>ine</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-FU: RT 수<br/>행 첫 주 및 마<br/>지막주 3일</li> <li>• capecitabine<br/>: RT 수행 중<br/>경구 1일 2회</li> </ul> |

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, CDDP: cisplatin, Oxa: oxaplatin, HAIC: hepatic arterial infusion chemotherapy, TACE: transcatheter arterial chemoembolization, EBRT: External beam radiotherapy, BT: brachytherapy, NR: Not reported

\*, \*\*: 동일연구. Yea 등(2014)가 Kang 등(2011)의 하위그룹 분석임

†, ††: 동일연구. Gani 등(2016)가 Shreoder 등(2012)의 follow-up 연구임

## 7.2. 비뚤림위험 평가

### 7.2.1. RCT

2건의 RCT 문헌에 대한 비뚤림위험을 평가한 결과, 방광암, 자궁경부암, 직장암 환자를 대상으로 방사선 온열치료 연구를 수행한 1편의 문헌에서 안전성 지표를 암종을 분류하여 보고하지 않고 통합하여 보고하였다. 이를 토대로 선택적 결과보고 비뚤림위험을 ‘높음’으로 평가하였다. 1편의 문헌에서 무작위 배정 순서에 대한 언급과 연구비 출처에 대한 언급이 없어 무작위 배정 순서 및 민간연구 지원 비뚤림위험이 ‘불확실’한 것으로 평가하였으며 두 편의 문헌에서 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 역시 ‘불확실’로 평가하였다.

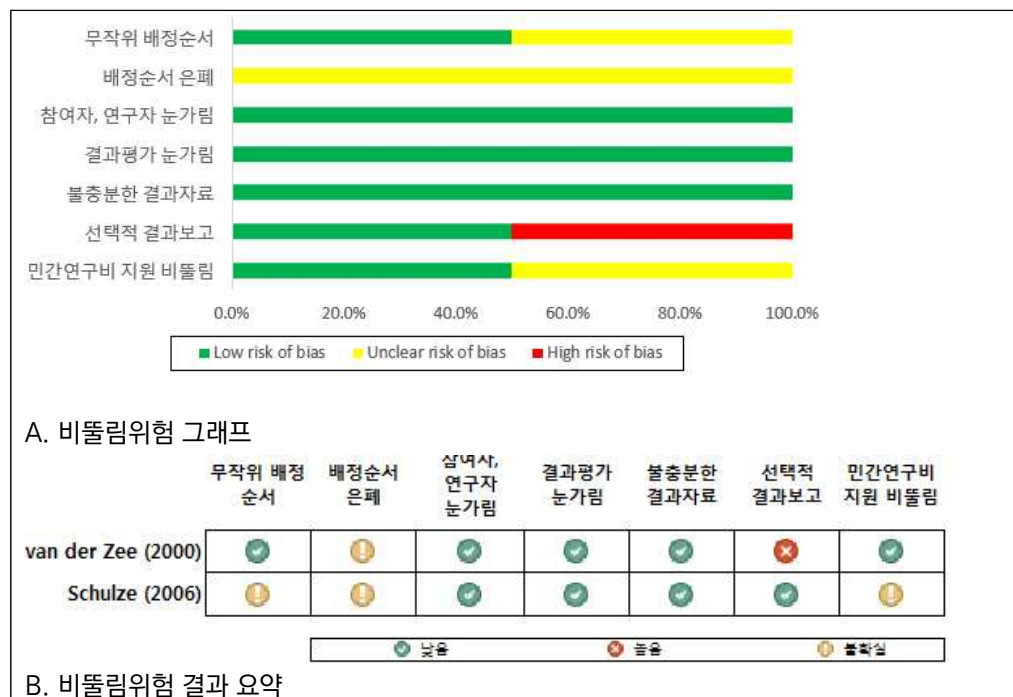


그림 3.12 항문직장암 RCT 문헌 비뚤림위험

### 7.2.2. NRCT

비무작위배정 연구 중 2편의 문헌에서 환자의 기저특성에 차이를 보여 대상군 비교 가능성 비뚤림위험이 ‘높음’으로 평가, 해당 항목의 비뚤림위험이 33.3%로 나타났다. 모든 연구에서 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 배정순서 은폐 비뚤림위험을 ‘불확실’한 것으로 평가하였고 나머지 참여자, 연구자 눈가림, 결과평가 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간연구비 지원 비뚤림위험은 모두 ‘낮음’으로 평가되었다.

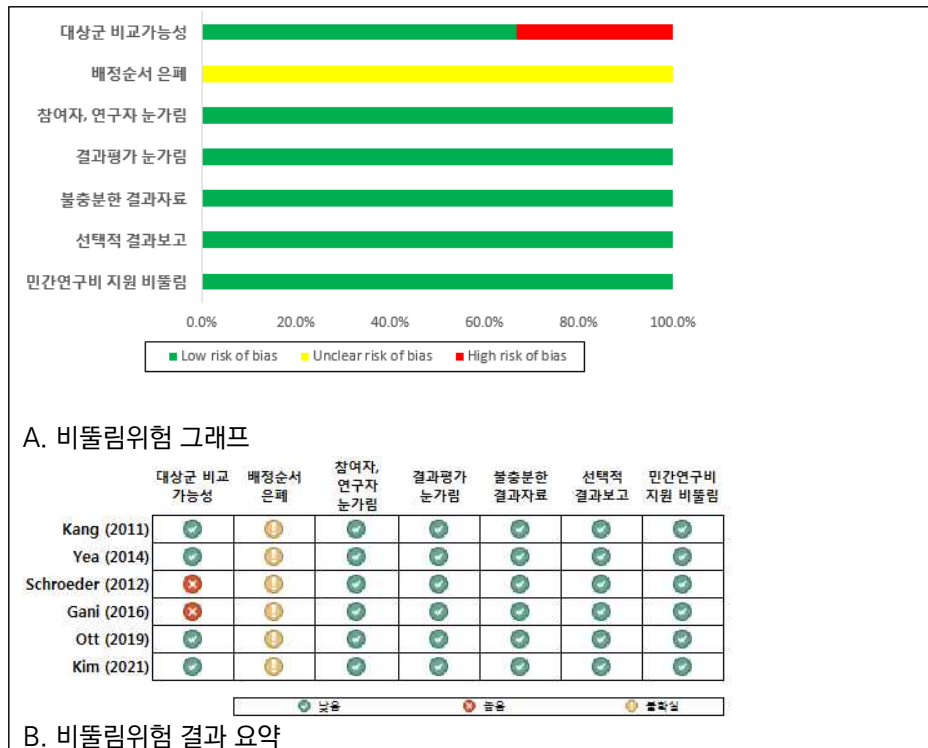


그림 3.13 항문직장암 NRCT 문헌 비뚤림위험

## 7.3. 분석 결과

### 7.3.1. 안전성

안전성을 보고한 문헌은 RCT 1편과 NRCT 3편이었으며 연구설계에 구분없이 함께 표로 정리, 제시하였다.

#### 1) 온열치료 관련 독성

Kim 등(2021)은 온열치료 관련 급성 독성을 등급에 따라 보고하였다. 3등급 독성은 2건(3.2%) 보고되었으며 2등급과 1등급 독성은 각각 0건, 15건(24.2%) 발생하였다.

표 3.47 항문직장암 열 관련 독성

| 연번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환            | 중재       | 결과지표       | Gr | 측정<br>시점 | 중재군 |           |
|----|----------------|----------|---------------|----------|------------|----|----------|-----|-----------|
|    |                |          |               |          |            |    |          | N   | event     |
| 1  | Kim (2021)     | NRCT     | 국소 진행성<br>직장암 | RT+CT+HT | 열 관련<br>독성 | 0  | 급성       | 62  | 45(72.6%) |
|    |                |          |               |          |            | 1  |          | 62  | 15(24.2%) |
|    |                |          |               |          |            | 2  |          | 62  | 0(0%)     |
|    |                |          |               |          |            | 3  |          | 62  | 2(3.2%)   |

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

## 2) 피부 관련 독성

피부 관련 독성을 보고한 연구는 RCT 1편, NRCT 1편이었다. Schulze 등(2006)의 연구에서는 4등급 피부 이상반응을 보고하였는데 중재군에서만 1건(3.7%) 발생하였다. Ott 등(2019)의 연구에서는 3~4등급의 급성 피부반응을 확인하였으며 중재군 15건(30.0%), 비교군 16건(25.8%)로 군 간 유의한 차이가 없었다( $p=0.14$ ).

표 3.48 항문직장암 피부 관련 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도)    | 연구<br>설계 | 질환            | 중재           | 결과지표       | Gr   | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|-------------------|----------|---------------|--------------|------------|------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                   |          |               |              |            |      | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Schulze<br>(2006) | RCT      | 국소 진행성<br>직장암 | RT+CT+<br>HT | 피부<br>이상반응 | 4    | 27  | 1(3.7%)   | 19  | 0(0.0%)   | NR         |
| 2      | Ott<br>(2019)     | NRCT     | 항문<br>편평세포암   | RT+HT        | 급성<br>피부반응 | 3, 4 | 50  | 15(30.0%) | 62  | 16(25.8%) | 0.14       |

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

## 3) 위장관계 독성

Schulze 등(2006) 문헌에서는 4등급의 위장관 이상반응을 확인하였으며 중재군에서 3건(11.1%), 비교군에서 1건(5.3%) 발생하였다. NRCT 문헌인 Kim 등(2021)에서도 위장관 독성을 등급에 따라 보고하였는데 3등급 이상의 독성을 양 군에서 모두 발생하지 않았으며 전체 위장관 독성은 비교군에서 더 높게 발생하였다( $p = 0.01$ ).

표 3.49 항문직장암 위장관계 독성

| 연번 | 제1저자<br>(출판연도)    | 연구<br>설계 | 질환            | 중재           | 결과지표              | Gr   | 측정<br>시점 | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|----|-------------------|----------|---------------|--------------|-------------------|------|----------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|    |                   |          |               |              |                   |      |          | N   | event     | N   | event     |            |
| 1  | Schulze<br>(2006) | RCT      | 국소 진행성<br>직장암 | RT+CT<br>+HT | 위장관<br>이상반응       | 4    | NR       | 27  | 3(11.1%)  | 19  | 1(5.3%)   | NR         |
| 2  | Yea<br>(2014)     | NRCT     | 국소 진행성<br>직장암 | RT+CT<br>+HT | 조기 문합 누출          | NR   | 조기       | 88  | 0(0%)     | 117 | 2(1.7%)   | 0.508      |
|    |                   |          |               |              | 지연 문합 누출          |      | 지연       | 88  | 0(0%)     | 117 | 6(5.1%)   | 0.038      |
|    |                   |          |               |              | 문합 협착             |      | 지연       | 88  | 2(2.3%)   | 117 | 1(0.9%)   | 0.578      |
|    |                   |          |               |              | 소장폐쇄              |      | 지연       | 88  | 15(17.0%) | 117 | 20(17.1%) | 0.993      |
| 3  | Ott<br>(2019)     | NRCT     | 항문<br>편평세포암   | RT+HT        | 설사                | 3, 4 | 조기       | 50  | 23(46.0%) | 62  | 5(8.1%)   | 0.39       |
|    |                   |          |               |              | 구토                | 3, 4 | 조기       | 50  | 3(6.0%)   | 62  | 4(6.5%)   | 0.44       |
|    |                   |          |               |              | 유착성 장폐색에<br>따른 수술 |      | 만성       | 50  | 2(4.0%)   | 62  | 3(4.8%)   | 0.39       |
| 4  | Kim<br>(2021)     | NRCT     | 국소 진행성<br>직장암 | RT+CT<br>+HT | 위장관 독성            | 0    | 급성       | 62  | 22(35.5%) | 58  | 7(12.1%)  | 0.01       |
|    |                   |          |               |              |                   | 1    | 급성       | 62  | 21(33.9%) | 58  | 25(43.1%) |            |
|    |                   |          |               |              |                   | 2    | 급성       | 62  | 19(30.6%) | 58  | 26(44.8%) |            |
|    |                   |          |               |              |                   | 3    | 급성       | 62  | 0(0%)     | 58  | 0(0%)     |            |

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

#### 4) 혈액계 독성

NRCT 문헌 2편에서 혈액관련 독성을 보고하였다. Ott 등(2019)는 독성발생하는 시기에 따라 구분하여 보고하였으며 grade 3, 4의 조기 혈독성은 중재군에서 33(66.0%), 비교군에서 26(42.6%)로 중재군에서 유의하게 높게 발생하였다( $p = 0.03$ ). 또한 후기 모세혈관확장증 역시 중재군에서 19건(38.0%), 비교군에서 10건(16.1%)로 온열치료를 포함하는 중재군에서 더 많이 발생하였다( $p = 0.009$ ). Kim 등(2021)은 등급에 따른 백혈구 및 호중구 감소증 발생을 비교하였다. 3등급의 백혈구 감소증은 발생하지 않았으며 등급에 따른 백혈구 감소증의 발생은 군 간 차이를 보이지 않았다( $p = 0.219$ ). 호중구 감소증 역시 군 간 유의한 차이가 없었다( $p = 0.802$ ).

표 3.50 항문직장암 혈액계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환               | 중재           | 결과지표          | Gr   | 측정 시점          | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|------------------|--------------|---------------|------|----------------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |                  |              |               |      |                | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | Ott<br>(2019)  | NRCT     | 항문<br>편평세포암      | RT+HT        | 조기 혈독성        | 3, 4 | RT 시작<br>90일 내 | 50  | 33(66.0%) | 62  | 26(42.6%) | 0.03       |
|        |                |          |                  |              | 조기 중성구<br>감소  | 3, 4 |                | 50  | 0(0%)     | 62  | 2(3.3%)   | 0.2        |
|        |                |          |                  |              | 후기모세혈관<br>확장증 |      | RT 90일 후       | 50  | 19(38.0%) | 62  | 10(16.1%) | 0.009      |
| 2      | Kim<br>(2021)  | NRCT     | 국소<br>진행성<br>직장암 | RT+CT+<br>HT | 백혈구<br>감소증    | 0    | NR             | 62  | 24(38.7%) | 58  | 14(24.1%) | 0.219      |
|        |                |          |                  |              |               | 1    |                | 62  | 22(35.5%) | 58  | 27(46.6%) |            |
|        |                |          |                  |              |               | 2    |                | 62  | 16(25.8%) | 58  | 17(29.3%) |            |
|        |                |          |                  |              |               | 3    |                | 62  | 0(0%)     | 58  | 0(0%)     |            |
|        |                |          |                  |              | 호중구<br>감소증    | 0    | NR             | 62  | 44(71.0%) | 58  | 37(63.8%) | 0.802      |
|        |                |          |                  |              |               | 1    |                | 62  | 11(17.7%) | 58  | 11(19.0%) |            |
|        |                |          |                  |              |               | 2    |                | 62  | 6(9.7%)   | 58  | 9(15.5%)  |            |
|        |                |          |                  |              |               | 3    |                | 62  | 1(1.6%)   | 58  | 1(1.7%)   |            |

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

#### 5) 비뇨기계 독성

2편의 NRCT 문헌에서 비뇨기계 독성을 보고하였으며 그 결과는 아래 표와 같다. 방사선 치료 90일 이후에 발생하는 후기 변실금은 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다. Kim 등(2021)에서 보고한 grade별 비뇨생식기 독성 역시 방사선 온열치료 유무에 따른 차이가 없었으며( $p = 0.362$ ) 3등급의 독성은 발생하지 않았다.

표 3.51 항문직장암 비뇨기계 독성

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환               | 중재           | 결과지표            | Gr | 측정<br>시점   | 중재군 |          | 비교군       |         | p<br>value |       |
|--------|----------------|----------|------------------|--------------|-----------------|----|------------|-----|----------|-----------|---------|------------|-------|
|        |                |          |                  |              |                 |    |            | N   | event    | N         | event   |            |       |
| 1      | Ott<br>(2019)  | NRCT     | 항문<br>편평세포암      | RT+IT        | 후기<br>변질금       | NR | RT<br>90일후 | 50  | 5(10.0%) | 62        | 2(3.2%) | 0.14       |       |
| 2      | Kim<br>(2021)  | NRCT     | 국소<br>진행성<br>직장암 | RT+CT+<br>HT | 비뇨<br>생식기<br>독성 |    | NR         | 0   | 62       | 49(79.0%) | 58      | 42(72.4%)  | 0.362 |
|        |                |          |                  |              |                 |    |            | 1   | 62       | 12(19.4%) | 58      | 12(20.7%)  |       |
|        |                |          |                  |              |                 |    |            | 2   | 62       | 1(1.6%)   | 58      | 4(6.9%)    |       |
|        |                |          |                  |              |                 |    |            | 3   | 62       | 0(0%)     | 58      | 0(0%)      |       |

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

### 7.3.2. 효과성

항문직장암 연구에서 효과성과 관련한 결과지표를 보고한 문헌은 RCT 2편, NRCT 4편이었으며 생존율, 치료반응, 재발률, 삶의 질에 대하여 보고하고 있었다.

#### 7.3.2.1. RCT

##### 1) 전체 생존율

전체 생존율을 보고한 RCT 문헌은 1편(van der Zee, 2000)이었으며 3년 생존율이 중재군에서 72.2%, 비교군에서 62.0%로 군 간 유의한 차이가 없었다( $p=0.44$ ).

표 3.52 항문직장암 RCT 효과성 결과

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도) | 연구<br>설계 | 질환                         | 중재    | 결과지표   | 측정<br>시점 | 중재군 |           | 비교군 |           | p<br>value |
|--------|----------------|----------|----------------------------|-------|--------|----------|-----|-----------|-----|-----------|------------|
|        |                |          |                            |       |        |          | N   | event     | N   | event     |            |
| 1      | van der<br>Zee | RCT      | 국소<br>진행성<br>원발, 재발<br>직장암 | RT+HT | 전체 생존율 | 3년       | 72  | 52(72.2%) | 71  | 44(62.0%) | 0.44       |
|        |                |          |                            |       | 완전관해율  | 3개월      | 72  | 15(20.8%) | 71  | 11(15.5%) | 0.41       |
|        |                |          |                            |       | 국소 조절  | 3년       | 72  | 12(16.0%) | 71  | 6(8.0%)   | 0.15       |

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

##### 2) 치료반응

van der Zee 등(2000)에서는 완전관해율을 보고하였다. 치료 종료 3개월 시점에서 확인하였을 때 완전관해율은 방사선요법과 온열치료를 병용하는 중재군에서 20.8%, 방사선요법 단독 치료군에서는 15.5%로 통계적 유의성이 없었다( $p=0.41$ )(표 3.52).

### 3) 국소 조절

van der Zee 등(2000)은 3년 국소 조절율을 보고하였다. 국소 조절율은 중재군에서 16.0%, 비교군에서 8.0% 발생하였다(표 3.52).

### 4) 삶의 질

Schulze 등(2006)에서는 gastrointestinal QoL Index (GIQLI) 도구를 이용하여 삶의 질을 측정하였다. 선행항암화학요법 시작 전, 선행항암화학요법 종료 후, 수술 후 단기 추적시점(수술 후 평균 53일), 수술 후 장기 추적시점(수술 후 평균 849일)에서 삶의 질을 평가하였다. 각 시점별로 중재군과 치료군 간의 유의한 차이는 없었다. 동일 군 내에서는 수술 직후 단기 추적시점에서 삶의 질이 감소하는 경향이 있었지만 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 장기시점에서의 삶의 질은 온열치료를 포함하는 중재군에서 비교군보다 유의하게 낮았다(standardized mean difference (SMD) -0.85 (95% CI -1.47~-0.24),  $p = 0.007$ ).

표 3.53 항문직장암 RCT 삶의 질

| 연<br>번 | 제1저자<br>(출판연도)    | 연구<br>설계 | 질환               | 중재           | HT<br>방법   | 결과<br>지표 | 측정<br>시점 | 중재군 |            | 비교군 |             | p<br>value |
|--------|-------------------|----------|------------------|--------------|------------|----------|----------|-----|------------|-----|-------------|------------|
|        |                   |          |                  |              |            |          |          | n   | mean±SD    | n   | mean±SD     |            |
| 1      | Schulze<br>(2006) | RCT      | 국소<br>진행성<br>직장암 | RT+CT+<br>HT | 42℃<br>60분 | 삶의 질     | TP1      | 27  | 73.1±9.6   | 19  | 74.9 ± 11.6 | 0.299      |
|        |                   |          |                  |              |            |          | TP2      | 27  | 74.5 ± 7.2 | 19  | 78.5 ± 9.4  | 0.124      |
|        |                   |          |                  |              |            |          | TP3      | 27  | 69.1 ± 9.5 | 19  | 67.0 ± 15.0 | 0.696      |
|        |                   |          |                  |              |            |          | TP4      | 27  | 72.1±2.4   | 19  | 78.2 ± 10.6 | 0.118      |

RCT: Randomized controlled trial, RT: Radiotherapy, CT: Chemotherapy, HT: Hyperthermia, TP1: 선행항암화학요법 시작 전, TP2: 선행항암화학요법 종료 후, TP3: 수술 후 단기 추적시점, TP4: 수술 후 장기 추적시점

#### 7.3.2.2. NRCT

##### 1) 생존율

##### 가) 전체 생존율

전체 생존율을 보고한 문헌은 3편 있었으며 Kim 등(2021)은 2년 생존율을 보고하였고 Ott 등(2019)와 Gani 등(2016)은 5년 생존율을 보고하여 함께 메타분석을 수행하였다. 메타분석 결과, 전체 생존율의 RR값은 1.08(95% CI 0.91~1.28,  $I^2 = 0.0\%$ )로 온열치료 유무가 생존율에 영향을 미치지 못하였다.

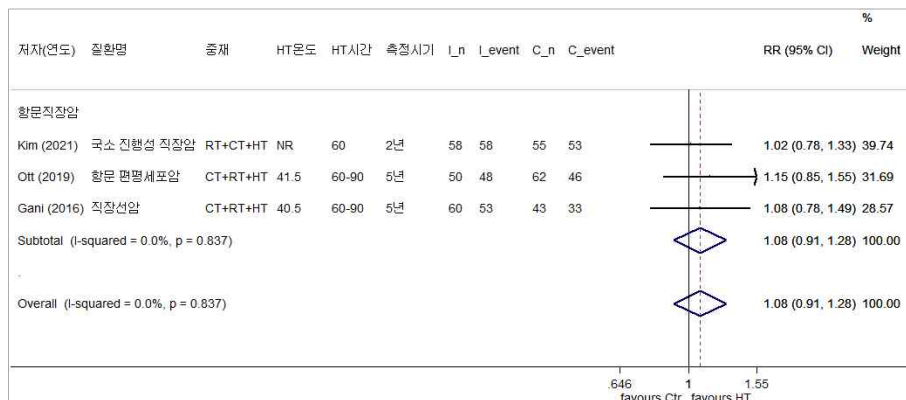


그림 3.14 항문직장암 NRCT 전체 생존율

## 나) 무질병 생존율

무질병 생존율을 보고한 문헌은 2건이 있었다. Kim 등(2021)은 2년 시점에서, Ott 등(2019)은 5년 시점에서 보고하였으며 메타분석을 수행한 결과, 방사선 및 화학요법과 온열치료를 수행하는 중재군은 방사선 및 화학요법을 수행하는 비교군 대비 무질병 생존율에 개선효과를 보이지 못하였다(RR 1.14, 95% CI 0.92~1.41,  $I^2 = 0.0\%$ ).

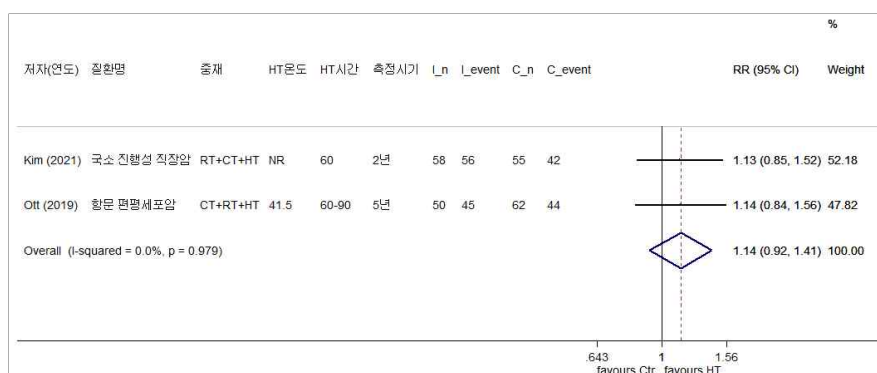


그림 3.15 항문직장암 NRCT 문헌 무질병 생존율

## 다) 무국소재발 생존율

무국소재발 생존율을 보고한 NRCT 문헌은 3편이 있었으며 Kim 등(2021)은 2년 시점에서, Ott 등(2019)와 Gani 등(2016)은 5년 시점에서 보고하였다. 메타분석을 수행한 결과, RR 값은 1.03(95% CI 0.85~1.25)로 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p = 0.05$ ).

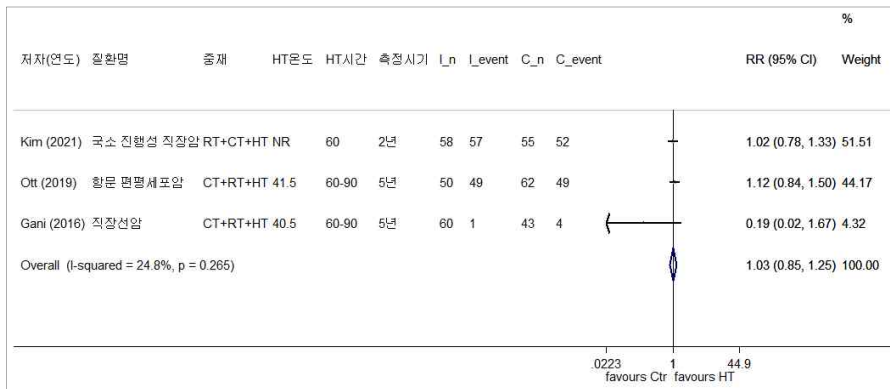


그림 3.16 항문직장암 NRCT 문헌 무국소재발 생존율

## 2) 치료반응

### 가) 완전관해율

2편의 연구에서 완전관해율을 보고하였다. 메타 분석을 수행한 결과, RR값은 2.04(95% CI 0.94~4.45)로 온열치료 병용에 따른 유의한 개선을 보이지 않았다( $p = 0.04$ ).



그림 3.17 항문직장암 NRCT 문헌 완전관해율

## 7.4. GRADE 근거수준

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 소화기종양의 결과변수 중요도(표 2.5) 중에서 항문직장암 선택문헌에서 보고하고 있는 결과지표는 전체 생존율, 무질병 생존율, 무국소재발 생존율, 완전관해율이었다.

표 3.54 항문직장암 GRADE 근거수준 중요도 구분

| 구분  | 상세지표      | 중요도            |
|-----|-----------|----------------|
| 생존율 | 전체 생존율    | 핵심적(Critical)  |
|     | 무질병 생존율   | 중요한(Important) |
|     | 무국소재발 생존율 | 핵심적(Critical)  |
| 관해율 | 완전관해율     | 중요한(Important) |

전체 생존율은 RCT 문헌 1편과 NRCT 문헌 3편에서 보고되었으며 근거수준은 매우 낮음(Very Low)에서 중등도(Moderate)이었다. 완전관해율은 RCT 문헌 1편과 NRCT 문헌 2편에서 보고되었으며 근거수준은 매우 낮음(Very Low)에서 중등도(Moderate)로 확인되었다. 무질병 생존율은 NRCT 2편에서, 무국소재발 생존율은 NRCT 3편에서 보고되었으며 근거수준은 모두 매우 낮음(Very Low)로 나타났다.

표 3.55 항문직장암에서 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 | Intervention   | Control |                                               |                  |            |
| 전체 생존율               |              |                      |               |              |                      |       |                |         |                                               |                  |            |
| 1                    | RCT          | serious <sup>a</sup> | NA            | not serious  | NA                   | none  | 52/72          | 44/71   | • 중재군 72.2%, 비교군 62.0%로 통계적 유의성 없었음(p = 0.44) | ⊕⊕⊕○<br>Moderate | CRITICAL   |
| 완전관해율                |              |                      |               |              |                      |       |                |         |                                               |                  |            |
| 1                    | RCT          | serious <sup>a</sup> | NA            | not serious  | NA                   | none  | 15/72          | 11/71   | • 중재군 20.8%, 비교군 15.5%로 유의한 차이 없었음            | ⊕⊕⊕○<br>Moderate | IMPORTANT  |
| 전체 생존율               |              |                      |               |              |                      |       |                |         |                                               |                  |            |
| 3                    | NRCT         | serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>b</sup> | none  | 159/168        | 132/160 | • RR 1.08 (0.91, 1.28)                        | ⊕○○○<br>Very Low | CRITICAL   |
| 무질병 생존율              |              |                      |               |              |                      |       |                |         |                                               |                  |            |
| 2                    | NRCT         | not serious          | not serious   | not serious  | serious <sup>b</sup> | none  | 101/108        | 86/117  | • RR 1.14 (0.92, 1.41)                        | ⊕○○○<br>Very Low | CRITICAL   |
| 무국소재발 생존율            |              |                      |               |              |                      |       |                |         |                                               |                  |            |
| 3                    | NRCT         | serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>b</sup> | none  | 107/168        | 105/160 | • RR 1.03 (0.85, 1.25)                        | ⊕○○○<br>Very Low | CRITICAL   |
| 완전관해율                |              |                      |               |              |                      |       |                |         |                                               |                  |            |
| 2                    | NRCT         | serious <sup>a</sup> | not serious   | not serious  | serious <sup>b</sup> | none  | 21/123         | 8/103   | • RR 2.22 (1.02, 4.81)                        | ⊕○○○<br>Very Low | IMPORTANT  |

RCT: Randomized controlled trial, NRCT: Non-randomized controlled trial, RR: Risk ratio, CI: Confidence interval

Explanation:

a. Risk of bias에서 high가 있는 항목이 있는 문헌

b. OIS(optimal information size)를 충족하지 못하는 표본 수

# IV

## 결과요약 및 결론

### 1. 평가 결과 요약

방사선 온열치료와 관련한 소화기종양 문헌은 16건이었으며 위암 2건, 췌장암 2건, 담관암 1건, 간암 2건, 대장암 1건, 항문직장암 8건이 포함되었다.

#### 1.1. 위암

위암에서 최종 선택된 문헌은 RCT 2편이었다. 두 편 모두 중국에서 수행되었으며 총 환자수는 187명이었다. 평균 연령은 52~64세이었으며 각각 방사선요법과 화학요법에 온열치료를 병행하여 치료법을 중재군으로 하였다. 온열치료는 42℃ 전후에서 45~60분간 주 2회 수행하였으며 고주파를 열원으로 하는 온열치료 기기를 사용하였다.

##### 1.1.1 안전성

위암 2편의 연구에서 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응을 보고한 경우는 없었으며 그 외 위장관계, 신장/간장계, 혈액학적 독성을 보고하였다. 위장관계 독성은 2편의 연구에서 등급에 따라 보고하였으며 3등급 이상의 오심/구토는 중재군 및 비교군에서 각각 2건(5.9%), 3건(8.8%) 발생하였고 3등급 이상의 복통은 각각 3건(8.8%), 2건(5.9%)이었으며 통계적 유의성은 보고되지 않았다. 3등급 이상의 위장관 독성은 중재군에서 1건(1.8%), 비교군에서 3건(4.8%)이었고 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.469$ ). 신장 및 간장 손상 발생은 중재군과 비교군 간에 유의한 차이가 없었고 3등급 이상의 독성을 발생하지 않았다. 혈액계 독성으로 보고된 골수억제는 군 간 차이가 없었다. 문헌 수의 제약으로 소위원회에서는 위암에서 온열치료의 안전성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다.

##### 1.1.2 효과성

온열치료 효과성은 생존율, 관해율 관련 결과지표로 평가하였다. 2편의 연구에서 보고한 전체 생존율의 결과는 서로 방향성이 달랐으며 제한적인 자료값으로 인해 합성할 수 없었다. 한 편의 문헌에서는 중재군의 전체 생존기간 중앙값이 14개월, 비교군의 전체 생존기간은 9개월로 중재군에서의 전체 생존기간이 유의하게 높았으나( $p = 0.03$ ) 다른 문헌에서는 2년 전체 생존율이 중재군 60.0%, 비교군 70.8%로 군

간 유의한 차이가 없었다( $p = 0.056$ ). 무국소진행 생존율은 군 간 차이를 확인할 수 없었다. 치료반응에서 완전관해율, 부분관해율, 불변율, 병변진행률은 군 간 유의한 차이가 없었으나 객관적 반응률( $p = 0.044$ )과 질병조절률(RR 1.27, 95% CI 1.06~1.53,  $I^2 = 87\%$ )은 중재군에서 유의한 효과를 확인할 수 있었다.

## 1.2. 췌장암

췌장암에서 최종 선택된 문헌은 NRCT 1편, NRS 1편으로 총 2편이었다. NRCT 연구는 유럽에서 원발성 또는 재발성 췌장암 환자 68명을 대상으로 수행되었으며 방사선 및 화학요법과 온열치료의 병용요법을 중재군으로 하였다. 온열치료는 42℃ 이상에서 60분간 주 2회 수행하였다. NRS 연구는 13명의 절제 불가능한 국소 진행성 췌장암 환자를 포함하였으며 온열치료는 41℃에서 50분간 주 1~2회씩 총 5~6회 수행하였다.

### 1.2.1. 안전성

2편의 연구에서 안전성을 보고하였으며 온열치료와 관련있는 이상반응은 보고되지 않았다. 3등급 이상의 위장염이 보고되었으나 통계적 유의성은 평가하지 않았다. 혈액계 독성으로 백혈구 감소증, 빈혈, 혈액독성이 등급에 따라 보고되었다. 2등급 백혈구 감소증은 중재군과 비교군에서 각각 3건(7.5%), 2건(7.1%)였으며 빈혈은 각각 2건씩 발생하였고 3등급 이상의 독성은 각 군에서 2건씩(중재군 40.0%, 비교군 25.0%) 발생하였다. 이러한 위장관계, 혈액계 독성은 온열치료관련 부작용이라기보다 방사선 또는 화학요법으로 인한 부작용으로 소위원회에서는 판단하였다.

### 1.2.2. 효과성

2편의 문헌에서 전체 생존율만을 보고하였다. NRCT 문헌에서 1년 생존율은 중재군 64.7%, 비교군 61.5%였으며 생존기간 중앙값은 중재군에서 15개월(범위 6~20개월), 비교군에서 11개월(범위 5~13개월)로 중재군에서 유의하게 높았다( $p = 0.025$ ). NRS 문헌에서도 1년 전체 생존율이 비교군 대비 온열치료 병용중재군에서 유의하게 높았다(RR 15.97, 95% CI 12.87~19.83).

## 1.3. 담관암

담관암에서 최종 선택된 문헌은 NRCT 1편이었다. 진행성 간문부 담관암 환자 43명을 대상으로 HAIC를 포함하는 화학요법과 온열치료를 함께 사용하였을 때의 효과를 확인하였다. 환자의 연령은 중앙값 61~64세였고 온열치료는 HAIC와 동시에, 41.5~43℃에서 수행하였다.

### 1.3.1. 안전성

최종 선택된 1편의 문헌에서 안전성이 보고되었다. 온열치료와 관련하여 경증의 배꼽 통증은 45건(34.6%) 발생하였고 피부 발진은 32건(24.6%) 발생하였다. 항암치료 관련 이상반응으로 위장관 출혈 및 대퇴부 출혈이 양 군에서 2~4건 발생하였으나 군 간 유의성은 없었다. 3, 4등급의 혈액계 독성 및 비혈액계 독성 역시 발생하였으나 중재군과 비교군 간의 유의한 차이는 없었다. 하지만 문헌 수의 제약으로 소위원회에서는 담관암에서 온열치료의 안전성을 평가하기에 근거가 불충분한 것으로 판단하였다.

### 1.3.2. 효과성

담관암에서 온열치료의 효과성은 생존율과 관해율 지표로 평가하였다. 전체 생존기간은 중재군에서 중앙값 20.3개월(95% CI 16.3~24.3), 비교군은 13.2개월(95% CI 10.2~16.2)로 온열치료를 포함하는 중재군에서 생존기간이 유의하게 높았다( $p = 0.004$ ). HR은 2.63(95% CI 1.31~5.27)으로 온열치료를 포함하는 중재군이 생존율이 유의하게 높았다( $p = 0.007$ ). 무진행 생존율 역시 중재군에서 중앙값 16.5개월, 비교군에서 10.2개월로 중재군에서 유의하게 무질병 생존율이 증가하였다( $p < 0.001$ ). 치료반응과 관련하여 객관적 반응률( $p = 0.005$ )과 질병조절률( $p = 0.039$ )이 비교군 대비 중재군에서 유의하게 높았다.

## 1.4. 간암

간암에서 최종 선택된 문헌은 RCT 2편이었다. 2편 모두 중군에서 수행되었으며 진행성 간세포암 환자 178명을 대상으로 방사선치료와 온열치료의 병용 또는 TACE와 온열치료의 병용을 중재치료로 하였다. 온열치료는 41~43°C에서 수행하였으며 치료시간은 30~60분이었다.

### 1.4.1. 안전성

최종 선택된 3편의 문헌 중 1편에서만 안전성이 보고되었다. 온열치료 관련 이상반응은 보고되지 않았다. 전체 이상반응은 TACE와 온열치료 중재군에서 7건(14.3%), TACE 단독치료 비교군에서 17건(35.0%) 발생하여 중재군에서 유의하게 낮았다( $p = 0.019$ ). 그러나 개별 이상반응(기흉, 복강출혈, 간농양, 담관 손상)으로 비교하였을 때에는 중재군과 비교군 간의 유의한 차이는 없었다.

### 1.4.2. 효과성

간암에서 온열치료의 효과성은 생존율, 관해율, 재발률, 삶의 질 지표를 토대로 평가하였다. 전체 생존율을 보고한 2편의 문헌을 메타분석하였을 때 RR 값은 0.96(95% CI 0.75~0.23,  $I^2 = 0.0\%$ )으로 온열치료 여부가 전체 생존율에 영향을 주지 않았다. 관해율 지표에서 객관적 반응율과 질병조절율에 대해 메타분석을 수행한 결과, 객관적 반응률의 RR 값은 1.39(95% CI 0.90~2.15,  $I^2 = 0.0\%$ ), 질병 조절률 RR 값 1.19(95% CI 0.89~1.60,  $I^2 = 0.0\%$ )로 중재군과 비교군 간에 유의한 차이가 없었다. 1년 재발률은 중재군

에서 27.5%, 비교군에서 40.0%로 중재군에서 유의하게 낮았다( $p < 0.001$ ). 삶의 질은 QOL-LC 도구를 이용하여 측정하였으며 치료완료 후 중재군과 비교군의 역할, 신체, 감정, 인지, 사회 기능 5개 영역 삶의 질을 비교하였을 때 모두 중재군에서 유의하게 높게 나타났다( $p < 0.001$ ).

## 1.5. 대장암

대장암에서 최종 선택된 문헌은 NRS 1편이었다. 중국에서 수행되었으며 중기 및 진행성 대장암 환자 105명을 대상으로 항암화학요법 및 온열치료의 병용요법과 항암화학요법 단독치료를 비교하였다. 온열치료는 41~43℃에서 46~60분 간 총 4회 수행되었다.

### 1.5.1. 안전성

온열치료와 관련된 이상반응은 보고되지 않았다. 독성 등급별 전체 이상반응을 비교하였을 때 중재군과 비교군 간의 유의한 차이는 없었으며 위장관계, 혈액계 독성과 피로감 발생에서도 두 군간 차이는 없었다. 그러나 피부 관련 독성으로 중재군에서 버짐 발생이 1건(1.8%) 보고되었다. 문헌수의 제약으로 소위원회에서는 대장암에서 온열치료의 안전성을 평가하기에 근거가 불충분한 것으로 판단하였다.

### 1.5.2. 효과성

대장암에서 온열치료의 효과성은 생존율과 관해율, 삶의 질 결과지표로 평가하였다. 3년 전체 생존율은 중재군 16.4%, 비교군 12.5%로 중재군에서 유의하게 높았다( $p = 0.05$ ). 관해율의 경우, 완전관해율, 안정병변율, 병변진행률은 군 간 유의성이 없었으나 부분관해율(RR 1.69, 95% CI 1.04~2.75,  $p = 0.04$ )과 객관적 반응률(RR 1.75, 95% CI 1.13~2.70,  $p = 0.01$ )이 중재군에서 더 높았다. 삶의 질은 QLQ-C30을 이용하여 평가하였으며 치료 후 중재군과 비교군의 삶의 질을 비교하였을 때, 평가한 모든 영역(감정/역할/인지/신체/사회적 기능)에서 중재군이 더 개선된 효과를 나타내었다( $p < 0.05$ ).

## 1.6. 항문직장암

항문직장암에서 최종 선택된 문헌은 RCT 2편, NRCT 6편이었다. NRCT 문헌 중 선행연구의 하위그룹분석 연구 또는 추적관찰연구가 포함되어 있어 연구 수는 4건이었다. 항문직장암 6건의 연구 중 4건의 연구가 유럽에서 수행되었고 2건의 연구는 한국에서 수행되었다. 직장암 대상 연구는 5건, 항문암 연구는 1건이었으며, 연구에 포함된 환자수는 총 964명으로 RCT와 NRCT에 포함된 환자수는 각각 189명, 775명이었다. 평균 연령은 57~68세였으며 온열치료는 39.5~42℃에서 60분 전후로 주 1~2회 수행되었다.

### 1.6.1. 안전성

항문직장암에서 안전성을 보고한 문헌은 RCT 1편과 NRCT 3편이었다. 온열치료 관련 독성으로 3등급 독성은 2건(3.2%) 발생하였다. 3등급 이상의 피부 관련 독성은 중재군에서 3.7~30.0%, 비교군에서 0~25.8%이었다. 위장관계 독성으로 조기문합누출, 지연문합누출, 무합협착, 소장폐쇄, 설사 및 구토, 장폐색으로 인한 수술이 보고되었으나 중재군과 비교군 간에 유의한 차이는 없었다. 그러나 NRCT 1편에서 보고한 위장관 독성은 등급별 독성 발생에서 군 간 유의한 차이를 타나내었다( $p = 0.01$ ). 혈액계 독성의 경우, 한 편의 문헌에서는 백혈구 및 호중구 감소증 발생에 있어서 군 간 차이가 없었으나 다른 한 편에서는 조기 혈독성( $p = 0.03$ ), 후기 모세혈관확장증( $p = 0.009$ ) 발생이 중재군에서 유의하게 높았다. 후기 변실금, 비뇨생식기 독성은 군 간 차이가 없었다.

### 1.6.2. 효과성

항문직장암에서 온열치료의 효과성은 RCT 2편, NRCT 4편에서 보고하였으며 생존율과 관해율, 재발률, 삶의 질 결과지표로 평가하였다. RCT 문헌에서 보고한 3년 전체 생존율은 중재군 72.2%, 비교군 62.2%로 군 간 유의한 차이가 없었으며( $p = 0.44$ ) 완전관해율과 국소 조절율 역시 군 간 유의한 차이가 없었다. 삶의 질은 GIQLI 도구를 이용하였으며 장기시점에서의 삶의 질은 온열치료를 포함하는 중재군에서 비교군보다 유의하게 낮았다(SMD -0.85 (95% CI -1.47~-0.24),  $p = 0.007$ ).

NRCT 문헌에서 전체 생존율을 보고한 문헌은 3편이 있었으며 메타분석 수행 결과, RR값은 1.08(95% CI 0.91~1.28,  $I^2 = 0.0\%$ )로 온열치료 유무가 생존율에 영향을 미치지 못하였다. 무질병 생존율(RR 1.14, 95% CI 0.92~1.41,  $I^2 = 0.0\%$ )과 무국소재발 생존율(RR 1.03, 95% CI 0.85~1.25,  $I^2 = 24.8\%$ )도 유의한 차이를 보이지 않았다. 완전관해율의 RR 값은 2.04(95% CI 0.94~4.45,  $I^2 = 0.0\%$ )로 유의한 개선이 보이지 않았다.

## 2. 결론

### 2.1. 위암

위암에서 방사선요법 및/또는 화학요법과 온열치료의 병용중재군과 방사선요법 및/또는 화학요법의 비교군을 체계적 문헌고찰로 비교한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련이 있는 이상반응은 보고되지 않았으며 위장관계, 신장 및 간장계, 혈액계 독성이 발생하였으나 양 군의 차이가 유의하지 않았다. 효과성은 전체 생존율을 보고한 2편의 문헌에서 결과의 방향성이 상이하였고 무국소진행 생존율은 중재군에서 유의하게 높았다. 완전관해율, 부분관해율, 객관적 반응률은 모두 온열치료에 따른 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

소위원회에서는 본 평가결과, 위암 환자에서 온열치료를 병용중재로 하는 선택문헌이 RCT 2편으로 확인되어 안전성 및 효과성을 판단하기에는 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Low).

## 2.2. 췌장암

췌장암에서 방사선화학요법과 온열치료의 병용요법과 방사선화학 단독요법을 체계적 문헌고찰을 통해 비교한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련있는 이상반응은 보고되지 않았으며 위장관계, 혈액 독성 발생에 있어서 양 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 효과성은 전체 생존율을 보고하였으며 NRCT 문헌 1편과 NRS 1편에서 온열치료를 포함하는 중재군이 비교군보다 전체 생존율이 유의하게 개선되었다.

본 평가결과, 소위원회에서는 췌장암 환자에서 방사선화학요법과 온열치료의 병용요법에 관한 연구가 NRCT와 NRS 각 1편씩 총 2편이 있어 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Very low ~ Low).

## 2.3. 담관암

담관암에서 화학요법과 온열치료의 병용 중재군과 화학요법 단독군을 체계적 문헌고찰을 통해 비교한 결과, 온열치료 관련 이상반응으로 경증의 배꼽(hilar) 통증 및 피부발진이 발생하였다. 항암치료 관련 이상반응이나 혈액계 및 비혈액계 독성이 보고되었으나 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다. 효과성은 전체 생존율 및 무질병 생존율은 온열치료를 포함한 병용중재군이 비교군보다 유의하게 향상되었다. 완전관해율 및 부분관해율은 양 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 평가결과, 소위원회에서는 담관암 환자에서 화학요법과 온열치료의 중재 연구가 NRCT 1편만 있어 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Low)

## 2.4. 간암

간암에서 방사선요법 또는 경동맥화학색전술과 온열치료의 병용치료를 체계적 문헌고찰을 통해 비교한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련있는 이상반응은 보고되지 않았으며 호흡기계 및 위장관계 독성과 간농양이 발생하였으나 중재군과 비교군 간 독성 발생에 유의한 차이 없었다. 효과성에 있어서 전체 생존율 및 완전관해율, 부분관해율 모두 비교군 대비 중재군에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

본 평가결과, 소위원회에서는 간암에서 온열치료의 병용요법 연구는 RCT 2편으로 안전성 및 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Moderate).

## 2.5. 대장암

대장암에서 화학요법과 온열치료의 병용요법을 체계적 문헌고찰을 통해 평가한 결과, 온열치료와 직접적으로 관련있는 이상반응은 보고되지 않았으나 피부 관련 독성으로 중재군에서 버짐 1건이

보고되었다. 전체 이상반응을 포함하여 위장관계, 혈액계, 피부 관련 독성에서 양 군 간 유의한 차이는 없었다. 효과성에 있어서 전체 생존율은 중재군과 비교군 간 유의한 차이가 없었다. 1편의 연구에서 보고된 전체 생존율은 온열치료를 포함하는 중재군에서 유의하게 향상되었으며 완전관해율은 군 간 차이를 보이지 않았으나 부분관해율은 중재군에서 유의하게 높았다.

본 평가결과, 대장암 환자에서 온열치료 병용요법 연구는 NRS 1편으로 소위원회에서는 안전성 및 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Low).

## 2.6. 항문직장암

항문직장암에서 방사선회화학요법과 온열치료의 병용요법을 체계적 문헌고찰을 통해 평가한 결과, 온열치료 관련하여 3등급 이상 독성은 2건 발생하였으며 그 외 피부 관련, 혈액계 및 비뇨기계 독성은 양 군 간 유의한 차이가 없었던 점을 고려하여 온열치료는 안전한 기술로 판단하였다. 효과성은 전체 생존율, 무질병 생존율, 무국소재발 생존율, 완전관해율 모두 온열치료 병용에 따른 유의한 차이는 없었다.

본 평가결과, 소위원회에서는 항문직장암 환자에서 방사선회화학요법과 온열치료의 병용중재는 온도 관찰 하에서 안전한 기술이며 효과성은 방사선회화학요법 대비 추가적인 치료효과가 없는 기술로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Very Low~Moderate).

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



## 참고문헌

1. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
2. 국가암정보센터. <https://www.cancer.go.kr/>
3. 서울아산병원 질환백과 홈페이지. <https://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/disease/diseaseSubmain.do>
4. 중앙암등록본부. 2019년 국가암등록통계(2021).
5. 통계청. 2020년 사망원인통계 결과(2021)
6. 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.
7. 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.
8. 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
9. G-BA/Gemeinsamer Bundesausschuss: Hyperthermie (u.a. Ganzkörper-Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radio- und/oder Chemotherapie). 2005
10. Haas-Kook DFM, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Gastrigt GAPG, et al., Concomitant hypoerthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CF006269
11. 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
12. Jha S, Sharma PK, Malviya R. Hyperthermia: Role and risk factor for cancer treatment. *Achievements in the Life Science*. 2016;10(2):161-167
13. 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
14. 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
15. Mathis S, Johansson T. Hyperthermie. LBI-HTA Decision Support Document 036. 2010
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology: Gastric

Cancer. Version 2.2020

17. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) ver. 1. 2021. Soft Tissue Sarcoma
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for patients: Liver cancer, Hepatobiliary cancers. 2021
19. NIH National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>
20. 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
21. 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 제 12차 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<br>- 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        |
| <b>대상자 종합</b>    | <b>3</b>  | <b>1 or 2</b>                                                                                        | <b>7,772,048</b> |
| 중재<br>- 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        |
| <b>중재 종합</b>     | <b>15</b> | <b>8 and 14</b>                                                                                      | <b>20,353</b>    |
| <b>P &amp; I</b> | <b>16</b> | <b>3 and 15</b>                                                                                      | <b>17,421</b>    |

### 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<br>- 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<br>(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<br>(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<br>(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<br>(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<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 배정순서 은폐             | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림 | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 결과평가에 대한 눈가림        | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 불충분한 결과자료           | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 선택적 보고              | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 민간연구비 지원            | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><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<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 대상군 선정          | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 교란변수            | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 노출 측정           | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |
| 평가자의 눈가림        | <input type="checkbox"/> 낮음<br><input type="checkbox"/> 높음<br><input type="checkbox"/> 불확실 |    |

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

## 4.2 자료추출 양식

자료추출양식 (excel)

| 연번(Ref ID)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|------------|------------|------|----------|----------|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|-----|--|-----|--|------------|---|-------|---|-------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1저자(출판연도)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 연구특성        | <ul style="list-style-type: none"> <li>연구설계</li> <li>연구국가</li> <li>참여기관</li> <li>대상자 모집기관</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 연구대상        | <ul style="list-style-type: none"> <li>대상환자(선택배제기준)</li> <li>연구대상자수: 총대상자, 중재군, 대조군, 탈락률</li> <li>기저특성: 성별, 연령, 암병기</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 중재법         | <ul style="list-style-type: none"> <li>RT: 1회 선량(Gy)/fraction, 주기/횟수</li> <li>CT: 약물 및 용량, 투여기간</li> <li>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)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 비교중재법       | <ul style="list-style-type: none"> <li>RT</li> <li>CT</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 추적관찰 및 결과변수 | <ul style="list-style-type: none"> <li>추적관찰기간</li> <li>안전성 지표</li> <li>효과성 지표</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 연구결과 - 안전성  | 결과변수                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 치료군(n/N) | 비교군(n/N)   | 군간 p-value |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |            |            |            |      |          |          |            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |      |     |  |     |  |            |   |       |   |       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 연구결과 - 효과성  | <ul style="list-style-type: none"> <li>이분형 결과변수</li> </ul> <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> <ul style="list-style-type: none"> <li>연속형 결과변수</li> </ul> <table border="1"> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th colspan="2">치료군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th rowspan="2">군간 p-value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>M(SD)</th> <th>n</th> <th>M(SD)</th> </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. 최종 선택문헌 목록

### 5.1 위암

22. Fang H, Zhang Y, Wu Z, Wang X, Wang H, Wang Y, Chai F, Jiang Y, Jin Z, Wan Y, Zhu L, Ma S. Regional Hyperthermia Combined with Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. *Open Med (Wars)*. 2019 Feb 20;14:85-90. doi: 10.1515/med-2019-0012. PMID: 30847395; PMCID: PMC6401389.
23. Lyu X, Zheng D, Zhang H, Zhang T, Han N, Zhang M, Dong Z. Hyperthermia improves immune function and radiotherapy efficacy in patients with post-operative recurrent gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2014 Nov-Dec;61(136):2428-33. PMID: 25699397.

### 5.2 췌장암

1. Maebayashi T, Ishibashi N, Aizawa T, Sakaguchi M, Sato T, Kawamori J, Tanaka Y. Treatment outcomes of concurrent hyperthermia and chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Insights into the significance of hyperthermia treatment. *Oncol Lett*. 2017 Jun;13(6):4959-4964. doi: 10.3892/ol.2017.6066. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28588736; PMCID: PMC5452901.
2. Maluta S, Schaffer M, Pioli F, Dall'oglio S, Pasetto S, Schaffer PM, Weber B, Giri MG. Regional hyperthermia combined with chemoradiotherapy in primary or recurrent locally advanced pancreatic cancer : an open-label comparative cohort trial. *Strahlenther Onkol*. 2011 Oct;187(10):619-25. doi: 10.1007/s00066-011-2226-6. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21932025.

### 5.3 담관암

1. Chen Y, Li H, Jiang X, Chen D, Ni J, Sun H, Luo J, Yao H, Xu L. Regional thermochemotherapy versus hepatic arterial infusion chemotherapy for palliative treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: a retrospective controlled study. *Eur Radiol*. 2016 Oct;26(10):3500-9. doi: 10.1007/s00330-016-4208-7. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26822373.

### 5.4 간암

1. Dong Y, Wu G. Analysis of short and long term therapeutic effects of radiofrequency hyperthermia combined with conformal radiotherapy in hepatocellular carcinoma. *J BUON*. 2016 Mar-Apr;21(2):407-11. PMID: 27273951.
2. Li, Hui, Zhihu Liu and Cuiping Han. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with extracorporeal high frequency hyperthermia in patients with advanced hepatocellular carcinoma and its influence on prognosis. *Int J Clin and Experi Med*. 2021;14:556-564

### 5.5 대장암

1. Liu Z. Clinical effects of high frequency hyperthermia-assisted irinotecan chemotherapy on patients with middle and advanced colorectal cancer and its safety assessment. *Oncol Lett*. 2019

Jan;17(1):215-220. doi: 10.3892/ol.2018.9574. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30655758; PMCID: PMC6313175.

## 5.6 항문직장암

1. van der Zee J, González González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. 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. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02059-6. PMID: 10791373.
2. Schulze T, Wust P, Gellermann J, Hildebrandt B, Riess H, Felix R, Rau B. Influence of neoadjuvant radiochemotherapy combined with hyperthermia on the quality of life in rectum cancer patients. *Int J Hyperthermia*. 2006 Jun;22(4):301-18. doi: 10.1080/02656730600665504. PMID: 16754351.
3. Kang MK, Kim MS, Kim JH. Clinical outcomes of mild hyperthermia for locally advanced rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Hyperthermia*. 2011;27(5):482-90. doi: 10.3109/02656736.2011.563769. PMID: 21756045.
4. Yea JW. Postoperative Complications after Preoperative Chemoradiotherapy Combined with Hyperthermia in Locally Advanced Rectal Cancer. *Kor J of Med Physics* 2014;25(2):89-94
5. Schroeder C, Gani C, Lamprecht U, von Weyhern CH, Weinmann M, Bamberg M, Berger B. Pathological complete response and sphincter-sparing surgery after neoadjuvant radiochemotherapy with regional hyperthermia for locally advanced rectal cancer compared with radiochemotherapy alone. *Int J Hyperthermia*. 2012;28(8):707-14. doi: 10.3109/02656736.2012.722263. Epub 2012 Sep 24. PMID: 23006132.
6. Gani C, Schroeder C, Heinrich V, Spillner P, Lamprecht U, Berger B, Zips D. Long-term local control and survival after preoperative radiochemotherapy in combination with deep regional hyperthermia in locally advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(2):187-92. doi: 10.3109/02656736.2015.1117661. Epub 2016 Jan 11. PMID: 26754458.
7. Ott OJ, Schmidt M, Semrau S, Strnad V, Matzel KE, Schneider I, Raptis D, Uter W, Grützmann R, Fietkau R. Chemoradiotherapy with and without deep regional hyperthermia for squamous cell carcinoma of the anus. *Strahlenther Onkol*. 2019 Jul;195(7):607-614. English. doi: 10.1007/s00066-018-1396-x. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30390114.
8. Kim S, Lee JH, Cha J, You SH. Beneficial effects of modulated electro-hyperthermia during neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):144-151. doi: 10.1080/02656736.2021.1877837. PMID: 33557636.

**발행일** 2022. 4. 30.

**발행인** 한광협

**발행처** 한국보건의료연구원

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

---

ISBN : 978-89-6834-903-4