

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-28 (2021. 12.)



의료기술재평가보고서 2021

방사선 온열치료 - 근골격 증양

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장
신상진 한국보건의료연구원 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

김진희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

부담당연구원

서재경 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

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

요약문 (국문)	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 의료기술 개요	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 근골격 종양	7
1.4 의료기술평가	7
1.5 선행연구	8
2. 평가목적	12
II. 평가 방법	13
1. 체계적 문헌고찰	13
1.1 개요	13
1.2 핵심질문	13
1.3 문헌검색	14
1.4 문헌선정	14
1.5 비뚤림위험 평가	15
1.6 자료추출	15
1.7 자료합성	15
1.8 근거수준 평가	16
2. 권고등급결정	16
III. 평가결과	17
1. 문헌선정 결과	17
1.1. 문헌선정 개요	17
1.2. 선택문헌 특성	18
1.3. 비뚤림위험 평가 결과	20
2. 평가결과	21
2.1. 안전성	21
2.2. 효과성	26
2.3. GRADE 근거 평가	28
IV. 요약 및 결론	30
1. 평가결과 요약	30
1.1 안전성	30
1.2 효과성	30

2. 결론 31

V. 참고문헌 32

VI. 부록 34

1. 의료기술재평가위원회 34
2. 소위원회 35
3. 문헌검색현황 36
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식 (택1) 41
5. 최종선택문헌 43

표 차례

표 1.1	소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항	3
표 1.2	온열치료 열원의 종류	5
표 1.3	건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.4	행위 급여·비급여 목록(2021년 2월판)	6
표 1.5	국외 보험 및 행위등재 현황	6
표 1.6	사지의 골 및 관절연골 악성 신생물(C40)의 환자 수 및 요양급여비용총액	7
표 1.7	기타 및 상세불명 부위의 골 및 관절연골의 악성 신생물(C41)의 환자 수 및 요양급여비용총액	7
표 1.8	선행 체계적 문헌고찰의 특징	11
표 2.1	PICO-TS 세부 내용	13
표 2.2	국내 전자 데이터베이스	14
표 2.3	국외 전자 데이터베이스	14
표 2.4	문헌의 선택 및 배제 기준	15
표 2.5	권고 등급 체계 및 정의	16
표 3.1	선택문헌의 특성	19
표 3.2	선택문헌의 중재특성	19
표 3.3	안전성 결과 요약	21
표 3.4	피부 관련 독성	22
표 3.5	통증 및 압박 부작용	23
표 3.6	기타 이상반응	23
표 3.7	근골격종양 혈액학적 독성	24
표 3.8	근골격종양 위장관계 독성	24
표 3.9	근골격종양 순환계 독성	24
표 3.10	근골격종양 비뇨기계 독성	25
표 3.11	근골격종양 신경계 독성	25
표 3.12	근골격종양 기타 부작용	25
표 3.13	효과성 지표 결과 요약	26
표 3.14	근골격 종양 전체 생존율	26
표 3.15	근골격 종양 국소 무진행 생존율	27
표 3.16	근골격종양 무질병 생존율	27
표 3.17	근골격 종양 GRADE 근거수준 중요도 구분	28
표 3.18	GRADE 근거 평가	29

그림 차례

그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌	17
그림 3.2 비뚤림위험 그래프(RCT)	20
그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약(RCT)	20

요약문 (국문)

평가 배경

‘방사선 온열치료 및 온열치료계획’은 신체 조직을 고온(최대 45 ℃)에 노출시켜 정상 조직에 대한 손상을 최소화하면서 암세포를 치사시키는 암 치료법으로 방사선 요법 또는 항암요법과 함께 사용하며 암세포를 손상, 치사시키거나 방사선 또는 항암제에 더 예민하게 반응하도록 하는 기술이다. 2005년 1월부터 행위비급여 항목으로 사용되고 있으며, 건강보험심사평가원 예비급여부에서 해당 기술의 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 해당 행위의 재평가를 의뢰하였다 (2021.03.23.).

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

평가 방법

근골격 종양 환자에서 방사선 온열치료에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “방사선 온열치료 재평가 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 “근골격 종양 환자에서 방사선 또는 항암요법과 병행하는 온열치료는 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었고, 안전성은 장기별로 보고된 독성을 지표로 하였고, 효과성은 전체 생존율, 국소 무진행 생존율, 무질병생존율을 지표로 평가하였다.

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

평가 결과

본 평가에 최종 선택된 문헌은 총 2편(1개 연구)이었고, 모두 무작위배정임상시험연구(Randomized Controlled Trial, 이하 RCT)였다. 연구 대상자는 329명이었고, 중재군에서는 방사선 온열치료와 화학요법, 방사선요법을 병용한 군이었고(이하 '중재군'), 대조군은 화학요법과 방사선요법을 사용한 군(이하 '대조군')이었다. 비뿔림위험 수준은 불충분한 결과자료와 배정순서 은폐에서 비뿔림위험을 '불확실'로 평가하였고, 다른 지표에서는 모두 '낮음'으로 평가하였다.

안전성

근골격 종양 환자에서 방사선 온열치료에 대한 관련된 안전성 결과를 보고한 문헌은 1편이었다.

온열치료와 직접적으로 관련 있는 부작용으로는 피부 관련 독성, 통증 및 압박, 기타 부작용을 보고하였다. 피부 관련 독성으로는 피부화상, 조직괴사, 국소감염 발생을 보고하였고, 그 중 피부화상이 중재군 18.4%에서 나타났고, 심각한 수준의 결과는 중재군 0.6%에서 발생했다. 그 밖에 피부관련 독성으로 조직괴사와 국소감염이 각각 중재군 6.7%, 4.3%에서 발생했다고 보고하였고, 심각한 수준의 이상반응은 3% 미만이었다. 또한 통증 및 압박과 관련된 결과에서 세기와 관련된 통증은 중재군 44.8%에서 발생하였고, 기타 온열치료와 관련된 이상반응(폐쇄공포증, 세기와 관련되지 않은 통증, 상처 치유 장애, 메스꺼움)은 중재군의 22.6%에서 발생했다고 보고하였다.

효과성

근골격 종양 환자에서 방사선 온열치료와 관련된 효과성은 전체생존율, 국소 무진행 생존율, 무질병 생존율로 평가하였다. 선택된 문헌이 동일한 코호트에서 발표한 2편의 문헌으로 그 중 최근 발표된 문헌의 추적관찰 기간 10년 시점의 결과를 바탕으로 효과성을 평가하였다.

전체 생존율은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였다(HR 0.73, 95% CI 0.54, 0.98, $p=0.04$). 국소 무진행 생존율도 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였고(HR 0.65, 95% CI 0.49, 0.86, $p=0.002$), 무질병 생존율 또한 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였다(HR 0.71, 95% CI 0.55, 0.93, $p=0.01$).

결론 및 제언

근골격 종양 환자를 대상으로 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 선택문헌은 동일한 코호트연구에서 발표된 RCT 2편이었다.

안전성은 온열치료 관련 부작용으로 통증(44.8%), 피부화상(18.4%), 조직괴사(6.7%)가 발생했다고 보고하였고, 화학치료 관련 독성으로는 혈액학적 독성, 위장관계, 순환계, 비뇨기계, 신경계 독성을 보고하였고 백혈구감소증을 제외하고 모든 안전성 결과에서 두 군간 차이가 없었다고 보고하였다.

효과성은 전체생존율, 국소 무진행 생존율, 무질병 생존율 결과에서 중재군에서 통계적으로 유의하게 더 높다고 보고하였으나, 1편의 결과로 효과성을 판단하기에 근거가 제한적이라는 의견이었다.

이에 소위원회에서는 본 평가결과 근골격종양 환자에서 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재는 선택문헌이 RCT 2편으로 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Moderate).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “근골격 종양 환자에서 온열치료”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료가 2004년 비급여 항목으로 고시되어 10년 이상 사용되어 왔음에도 근거가 충분하지 않음을 고려하여 암환자에서의 방사선 온열치료를 “권고하지 않음”으로 심의하였다(권고등급: 권고하지않음).

주요어

근골격 종양, 방사선 온열치료, 안전성, 효과성

Musculoskeletal Tumor, Hyperthermia, Safety, Effectiveness.

1. 평가배경

방사선 온열치료는 신체 조직을 고온(최대 45 °C)에 노출시켜 정상 조직에 대한 손상을 최소화하면서 암세포를 치사시키는 암 치료법으로 방사선요법 또는 항암요법과 함께 사용하며 암세포를 손상, 치사시키거나 방사선 또는 항암제에 더 예민하게 반응하도록 하는 기술이다(NHI National Cancer Institute 홈페이지, Hyperthermia Fact Sheet). 동 기술은 2005년 1월부터 한시적 비급여 대상에서 행위비급여 항목으로 전환되어 적용되고 있다.

건강보험심사평가원 예비급여부에서 해당 기술의 급여적용 타당성 판단 등 의사결정에 필요한 근거자료를 도출하기 위해 해당 행위의 재평가를 본원에 의뢰하였다(2021.03.23.). 이에 전문적·심층적 검토를 통해 해당 기술의 임상적 안전성 및 효과성을 확인하고 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 근거를 제공하기 위하여 재평가를 수행하고자 한다.

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

1.1 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 치사시키는데 상승작용이 일어난다(Jha 등, 2016).

온열치료는 방사선 및 약물에 대한 세포의 민감도(sensitivity)를 증가시키지만 이러한 민감도는 변형된 열충격 단백질(heat-shock protein, HSP)의 발현과는 직접적인 관련이 없다. 열을 가하기 전에 HSP를

높이면 세포가 내열성(thermo-tolerant)을 가지게 되며, 발현을 변경하면 HSP가 약물 감작(sensitization)과 방사선을 담당하는 열 유도 단백질 손상(heat-induced protein damage)을 약화시키기 때문에 자동적으로 열 작용 범위에 영향을 미치게 된다. 열기 절단 손상을 복구하거나 다른 저온 효과는 핵 단백질 손상으로 인해 발생한다(Jha et al., 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 있는데, 온열치료는 조직 관류를 높여 세포막을 통한 약물의 흡수를 촉진시킨다. 열이 가해졌을 때 화학반응은 가속화되어 화학요법은 더욱 효과적이면서 독성은 적어진다(Jha et al., 2016).

1.1.2 온열치료의 종류

온열치료는 열을 이용하여 정상세포는 해치지 않으면서 암세포를 손상시키거나 치사시키는 방법으로 크게 세 가지로 나눌 수 있다(NHI National Cancer Institute 홈페이지, Hyperthermia Fact Sheet).

- 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 열용해술(radiofrequency ablation)은 고주파로 암세포는 가열, 치사시키는 간질 접근법의 대표적인 기술임
- ② 국부 온열치료(regional hyperthermia): 체강, 장기, 사지와 같은 조직의 넓은 영역을 가열하기 위해 다양한 접근법을 사용한다.
 - 심층 조직(deep tissue) 접근: 경부암 또는 방광암과 같은 체 내 암을 치료하여 외부 도포기(external applicator)를 치료할 체강 또는 장기 주변에 위치하고 마이크로파, 고주파 에너지를 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 °C에 이릅니다
 - ③ 전신 온열치료(whole-body hyperthermia): 전신에 퍼진 전이 암을 치료하며 열 챔버, 온수 블랭킷 등 체온을 41.6-42 °C로 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 1.1과 같다.

표 1.1 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항

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

구분	내용
	- 정재파비(SWR): 1.0-1.2 (max)
	2. 시스템 제어
	- 시간 설정: 5-90분(5분 간격)
	- bed 온도 설정: 20-35 °C(1 °C 간격)
	- 냉각수 온도 제어: 5-40 °C(1 °C 간격)
	- 볼러스(bolus) 온도: 37 °C

본체



모양 및 구조
-외형

온열전극



출처 : 식품의약품안전처 의료기기 전자민원창구 홈페이지

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

1.1.4 온열치료의 열원의 종류

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

표 1.2 온열치료 열원의 종류

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

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 현황

현재 '방사선 온열치료 및 온열치료계획'은 비급여로 적용되고 있으며 이와 관련한 고시내역은 표 1.3, 표 1.4와 같다.

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	도272	보험EDI코드	HZ272	급여여부	비급여
행위명(한글)	방사선 온열치료 및 치료계획			적용일자	2005.1.1.
행위명(영문)	Hyperthermia			관련근거	보건복지부고시 제2004-89호(2004.12.29.)
정의 및 적용증	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	건강보험요양급여의기준에관한규칙[별표2]비급여대상 5. 한시적비급여대상의 비급여 고시(~2004.12.31.)				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

표 1.4 행위 급여·비급여 목록(2021년 2월판)

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

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

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

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

표 1.5 국외 보험 및 행위등재 현황

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

1.3 근골격 증양

근골격계에 발생하는 증양은 비교적 드문 증양으로 암의 2~3%를 차지하고 있다(공은정 등, 2007). 근골격 증양은 크게 골종양과 연부조직 증양으로 나눌 수 있으며, 퍼지지 않고 발생부위에서만 자라는 양성종양, 혈관이나 림프관을 타고 타 부위로 전이를 일으키는 악성종양(육종)으로 구분된다. 대표적인 악성 골종양은 골육종, 연골육종, 유잉육종 등이 있으며, 악성 연부조직종양은 지방육종, 섬유육종, 활막육종, 횡문근육종 등이 있다(국립암센터 홈페이지).

근골격 증양에 해당하는 관련 질환에 대해 건강보험심사평가원의 보건 의료빅데이터 개방시스템을 이용해 조회한 결과 환자 수는 감소하는 추세이나, 기타 및 상세불명 부위의 골 및 관절연골의 악성 신생물에 대한 요양급여비용총액은 증가하고 있다.

표 1.6 사지의 골 및 관절연골 악성 신생물(C40)의 환자 수 및 요양급여비용총액

(단위: 명, 천원)

구분	2016년	2017년	2018년	2019년	2020년
환자 수	1,882	1,717	1,664	1,654	1,612
요양급여비용총액	9,462,413	8,168,783	8,622,594	9,105,485	7,375,031

출처: 건강보험심사평가원 보건 의료빅데이터 개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr/home.do>)

표 1.7 기타 및 상세불명 부위의 골 및 관절연골의 악성 신생물(C41)의 환자 수 및 요양급여비용총액

(단위: 명, 천원)

구분	2016년	2017년	2018년	2019년	2020년
환자 수	3,378	3,407	3,420	3,407	3,295
요양급여비용총액	16,151,740	16,246,143	17,836,137	18,642,233	18,368,581

출처: 건강보험심사평가원 보건 의료빅데이터 개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr/home.do>)

1.4 의료기술평가

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

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

2010년 Ludwig Boltzmann Institute (LBI-HTA)에서 11개 암종(대장암, 연부조직육종, 자궁암, 재발성 유방암, 흑색종, 국소 진행성 또는 재발성 방광암, 국소 진행성 또는 재발성 전립선암, 항문암, 췌장암,

국소 두경부암, 유아에서의 세포종양)에 대하여 2005년 G-BA 의료기술평가보고서를 업데이트하였다 (Marthis, 2010). 그러나 검토한 모든 암종에서 온열치료의 효과에 대한 근거가 불충분한 것으로 결론을 내렸다.

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

1.5 선행연구

1.5.1 체계적 문헌고찰

본 기술과 관련하여 다양한 암종에 대한 체계적 문헌고찰이 수행되었으나 흉부종양 환자를 대상으로 수행된 체계적 문헌고찰은 없었다. 다른 암종에서 방사선 온열치료의 효과 및 안전성을 검토한 체계적 문헌고찰의 특징은 <표 1.8>과 같다.

1.5.1.1 부인종양

1) 자궁경부암

Datta 등(2019)은 국소 진행성 자궁경부암 환자에서 다양한 치료법(방사선요법 및/또는 항암요법, 저산소세포민감제, 면역조절제, 국소·국부 중등도 온열치료를 조합한 13개의 치료법)의 효과 및 안전성에 대한 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 수행하였다. 수술하지 않은 국소 진행성 자궁경부암에 대한 59편(9,894명)의 RCT 문헌이 최종 선정되었으며 13개의 치료법을 평가하였다. 검토한 지표(장기 국소 조절, 전체 생존율, 3단계 이상 급성 이환율, 후기 이환율)에서 좋은 성과를 나타낸 상위 3개의 치료요법은 방사선요법+온열치료, 방사선요법+항암요법+온열치료, 방사선요법+항암치료였다.

Lutgens 등(2010)은 국소 진행성 자궁경부암 치료 시, 표준 방사선요법에 온열치료를 추가하는 것이 치료성과에 미치는 영향을 확인하였다. 환자의 74%가 FIGO stage IIIB였으며 표준 방사선 요법 대비 방사선 및 온열치료 병행요법은 유의하게 더 높은 완전 관해율(RR 0.56; 95% CI 0.39, 0.79, $p < 0.001$),

낮은 국소 재발율(RR 0.48; 95% CI 0.37, 0.63, $p=0.05$), 3년 시점에서 높은 전체 생존율(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, $p=0.96$).

1.5.1.2 소화기 및 유방암

1) 식도암

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

2) 췌장암

Horst 등(2018)은 방사선요법 및/또는 항암요법에 온열치료를 추가할 경우 췌장암 환자의 치료성결과 향상시킬 수 있는지 체계적 문헌고찰을 통해 확인하였다. 최종 선정된 14개의 문헌 중 6개의 문헌에서 대조군 대비 온열치료를 추가한 군의 중앙값 전체 생존율이 더 길었으며(11.7개월 vs. 5.6개월), 3개의 문헌에서 보고한 전체생존율 역시 온열치료 병용군에서 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 방사선 온열치료의 이득에 대해 조사하였다. 최종 6개의 문헌이 선정되었으며 4개의 문헌을 토대로 전체생존율을 비교하였을 때, 방사선 온열치료군에서 2년 후 전체생존율은 유의하게 더 높았으며(HR 2.06, 95% CI 1.33, 3.17, $p=0.001$), 3년 이후(3, 4, 5년차 전체 생존율) 전체 생존율에는 그 차이가 없어졌다. 2편의 문헌에서 보고한 급성 독성에 따르면 두 군간 유의한 차이는 없었다.

4) 유방암

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

Datta 등(2016)은 국소 재발 유방암 환자에서 온열치료와 방사선요법의 성과를 확인하였다. 환자들은 평균 온도는 42.5°C의 온열치료를 평균 7회 받았으며, 방사선요법과 온열치료를 병용하는 경우

방사선요법을 단독으로 받을 때보다 완전관해가 더 높은 것으로 나타났다(OR 2.64, 95% CI 1.66, 4.18, $p < 0.0001$).

1.5.1.3 비뇨기종양

1) 방광암

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

표 1.8 선행 체계적 문헌고찰의 특징

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

CR: complete response, 완전관해 ; LC: duration of local control, 국소조절 기간 ; OS: overall survival, 전체 생존율 ; LRC: locoregional control: 국소국부 조절 ; HT: hyperthermia, 온열치료 ; RT: radiation therapy, 방사선요법 ; CT: chemotherapy, 항암요법 ; RCT: randomized controlled trial

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

** 체계적문헌고찰 수행

1.5.2 국외 가이드라인

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2021)의 임상지침에 따르면 3상 임상시험에서 국소 고위험 연부조직육종 환자의 항암요법 전에 온열치료를 수행하였다. 341명의 환자가 에토포사이드(etoposide), 이포스파미드(ifosfamide), 독소루비신(doxorubicin) 항암화학 단독요법군 또는 항암화학 및 온열치료 병행요법군으로 무작위 배정되었으며 34개월의 추적기간(중앙값) 이후 병행요법군 연부조직육종 말기 환자 149명의 2년 차 무질병 생존율은 70%, 무진행 생존율은 80%이었다. 해당 연구결과는 대규모 코호트 연구에서 효과를 확인할 필요가 있으며 해당 가이드라인에서는 온열치료를 권장하지 않았다.

2. 평가목적

동 평가에서는 ‘근골격 종양 환자에서 방사선 온열치료’의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

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

1.2 핵심질문

본 평가에서 핵심질문은 다음과 같으며, 체계적 문헌고찰의 핵심질문과 평가범위(PICO-TS)는 1차 소위원회에서 논의를 통하여 확정하였다.

- 근골격 종양 환자에서 방사선 또는 항암요법과 병행하는 온열치료는 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	근골격 종양 환자
Intervention(중재법)	방사선요법 또는 항암요법과 방사선 온열치료의 병행 - 온열치료: 고주파, 마이크로파, 초음파를 열원으로 외부 도포기를 이용하여 가온하는 방사선 온열치료
Comparators(비교치료법)	방사선요법 및/또는 항암요법
Outcomes (결과변수)	임상적 안전성 <ul style="list-style-type: none"> - 급성 또는 만성 독성 - 열독성
	임상적 효과성 <ul style="list-style-type: none"> - 관해율(완전, 부분) - 생존율(단기, 장기) - 국소종양조절(local tumor control)(국소국부조절(locoregional control)포함) - 국소종양재발
Time(추적기간)	제한없음
Setting(세팅)	제한없음
Study designs(연구유형)	무작위배정 비교임상시험, 비무작위 비교연구
연도 제한	제한없음

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 문헌검색은 5개 핵심 전자 데이터베이스인 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국학술정보(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), 사이언스온(Science on)을 이용하였다. 1차 소위원회 논의를 통해 최종 검색어를 확정하였고 2021년 6월 21일 최종검색을 완료하였다(표 2.2).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
사이언스온(Science On)	https://scienceon.kisti.re.kr

1.3.2 국외

국외 문헌검색은 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 데이터베이스를 사용하여 수행하였다(표 2.3). 검색어는 hyperthermia, cancer 등을 기본으로 포괄적으로 검색하였다(부록 3). 국외 데이터에서의 검색은 각 DB별 특성을 고려하여 통제어휘(MeSH, Emtree), text word, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 활용하여 검색기간에 제한을 두지 않고 시행하였고, 2021년 6월 21일 최종검색을 완료하였다.

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.thecochranelibrary.com

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 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 제3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

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

1.5 비뚤림위험 평가

무작위 배정 임상시험 연구(Randomized Control Study, RCT)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al 2011). RCT에 사용되는 Cochrane의 RoB는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 평가결과 'low'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림위험 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처를 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 검토자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 문헌을 정리한 후 다른 한 명의 검토자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 두 검토자가 의견합일을 이루어 완성하도록 하였다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정되었다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행기술, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함되었다.

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 불가능하여 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

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 근골격 종양의 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 각 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하였다.

2. 권고등급결정

의료기술재평가위원회에서 소위원회의 결론 및 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 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 국내의 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 31,364건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 9,361건을 제외한 22,003건이 문헌선택과정에 사용되었다. 중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 226건의 문헌을 1차로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 44편의 문헌을 선택하였고, 근골격종양을 다룬 문헌 2편을 최종 선정하였다(국외 2). 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림 3.1에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 별첨에 기술하였다.

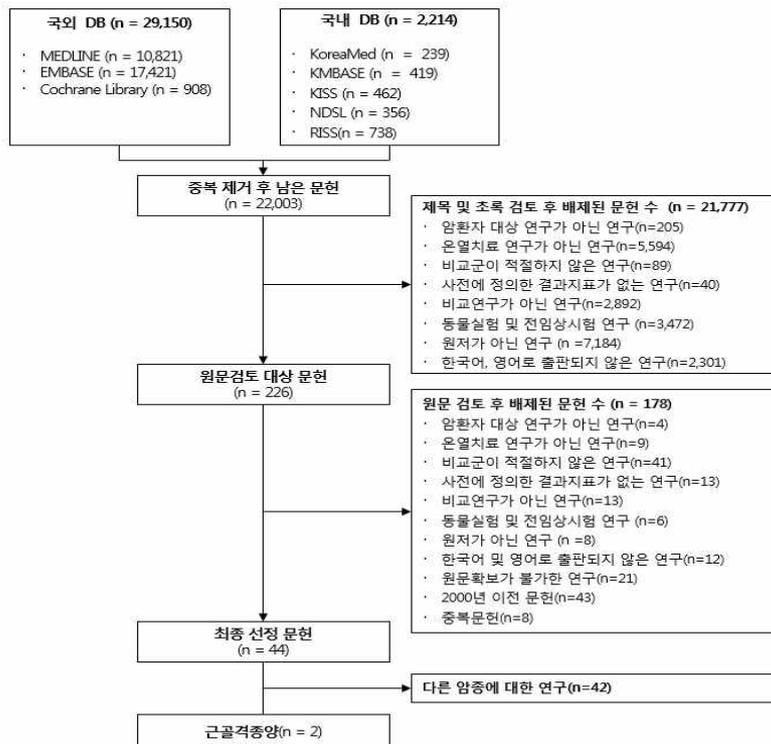


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

1.2. 선택문헌 특성

근골격 종양에서 최종 선택 문헌은 총 2편으로 모두 RCT 연구였다.

해당 2편의 논문들은 하나의 연구(NCT00003052)를 수행하면서 발표한 문헌으로 각각 2010년과 2018년에 발표된 문헌이었다. 독일에서 수행된 연구였으며, 포함된 환자의 수는 총 329명(2018년 문헌 기준)이었다. 대상 질환은 고위험 연부조직육종(High-risk soft-tissue sarcoma, STS)환자를 대상으로 하였다. 대상자 연령은 51세~52세(중앙값)이었고, 중재군은 화학요법(Chemoreduction therapy, CT), 방사선요법(Radiotherapy, RT), 온열치료(Hyperthermia, HT)를 병용한 군(이하 '중재군')이었고, 대조군은 화학요법과 방사선요법을 사용한 군(이하 '대조군')이었다.

선택문헌의 특성은 다음 표 3.1과 같으며, 선택문헌의 중재 특성은 표 3.2와 같다.

표 3.1 선택문헌의 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	연구 국가	대상 암	질환상세	암 병기	암 위치	연령	추적관찰기간	대상자수(명) (중재/대조)	중재법	대조법
1	Issels (2018)	RCT	독일	근골격종양	고위험 연부조직 육종	FNCLCC 2-3기	-중재군 ·하지:69명(42.6%) ·하지 외:93명(57.4%) -대조군 ·하지:74명(44.3%) ·하지 외:93명(55.7%)	중재군:51세 대조군:52세 (중앙값)	11.3년 (중앙값)	329(162/167)	CT+RT+HT	CT+RT
2	Issels (2010)						-중재군 ·하지:73명(43.2%) ·하지 외:96명(56.8%) -대조군 ·하지:76명 ·하지 외:96명(55.8%)	중재군:51세 대조군:52세 (중앙값)	5년 (중앙값)	341(169/172)	CT+RT+HT	CT+RT

CT, Chemoreduction therapy; FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; HT, Hyperthermia; RCT, Randomized Control Study; RT, Radio therapy.

표 3.2 선택문헌의 중재특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 및 환자수	온열치료			방사선요법				화학요법				
				종류	기기명	온도 측정	치료 온도	회당 시간	주기/횟수	열원	주파수(MHz)	선량(Gy)	주기/횟수	약물/용량	주기/횟수
1	Issels (2018)	RCT	근골격종양 (고위험 연부조직 육종)	regional	BSD-2000	종양세포 직접	42℃	60분	2회 실시	RF	60-180	50-66	수술 4-6주 후 실시	•NACT(doxorubicin) 50mg/m ²	4 cycle x 2회
2	Issels (2010)													•ifosfamide 1500mg/m ² •etoposide 125mg/m ²	

CT, Chemoreduction therapy; Gy, Gray(단위); HT, Hyperthermia; RCT, Randomized Control Study; RF, Radiofrequency; RT, Radiotherapy.

1.3. 비뚤림위험 평가 결과

평가에 최종적으로 선택된 1개 연구(2편 문헌)에 대한 비뚤림위험 평가를 실시하였고, 선택문헌은 1개의 연구에서 파생된 2편의 문헌으로 증재군과 대조군 특성이 모두 동일하여 1편으로 간주하여 평가하였다. 문헌별 평가결과 및 평가 요약 그래프는 그림 3.3과 그림 3.4에 제시하였다.

무작위 배정순서 생성은 컴퓨터를 이용해 무작위 배정을 했다고 언급되어 있어 ‘낮음’으로 평가하였고, 배정순서 은폐는 문헌에서 무작위 배정 순서를 은폐했다는 언급이 없어 ‘불확실’로 평가하였다. 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림과 결과 평가에 대한 눈가림은 눈가림이 평가결과에 영향을 미치지 않는 결과지표들로 보고되어 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다. 불충분한 결과자료에 대해서는 본문에서 제시한 결과가 모두 보고되어있어 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였고, 선택적 보고에 대한 비뚤림위험은 ‘낮음’으로 평가하였다. 본 평가에서 그 외 비뚤림위험으로 연구비 지원에 관하여 평가하였는데, 민간업체로부터 지원된 것은 아닌 것으로 확인되어 비뚤림위험을 ‘낮음’으로 평가하였다.

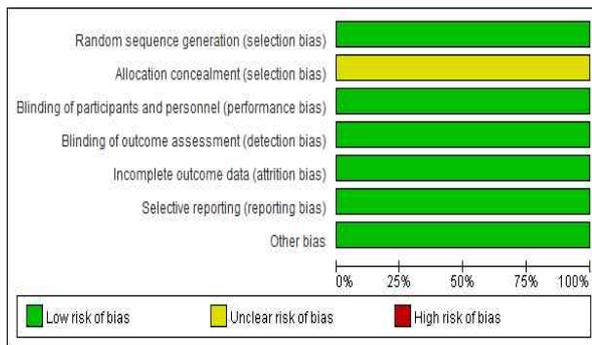


그림 3.2 비뚤림위험 그래프(RCT)

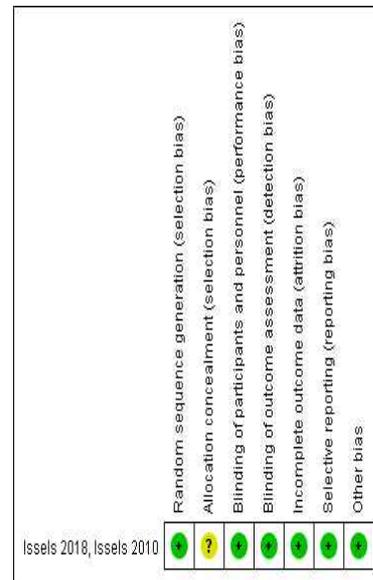


그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약(RCT)

2. 평가결과

2.1. 안전성

근골격 종양을 대상으로 한 1편의 문헌에서 보고한 방사선 온열치료의 안전성 결과를 표 3.3에 정리하였다. 신체 부위별 독성(혈액학적, 피부, 위장관계 등), 세기 및 통증 등이 보고되었고 방사선 온열치료와 관련된 안전성 결과 중 군 간 유의한 차이를 보고한 지표는 없었다.

표 3.3 안전성 결과 요약

제1저자 (출판연도)	세부 질환	연구 유형	안전성 지표	Gr	중재 관련	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	연부 조직 육종	RCT	세기관련 통증	Total	HT 관련	163	73(44.8%)			
				M-M		163	66(40.5%)	-	-	-
				S		163	7(4.3%)	-	-	-
			bolus pressure	Total		163	51(31.3%)	-	-	-
				M-M		163	43(26.4%)			
				S		163	8(4.9%)	-	-	-
			피부화상	Total		163	30(18.4%)	-	-	-
				M-M		163	29(17.8%)			
				S		163	1(0.6%)	-	-	-
			조직괴사	Total		163	11(6.7%)	-	-	-
				M-M		163	7(4.3%)			
				S		163	4(2.4%)	-	-	-
			국소감염	Total		163	7(4.3%)	-	-	-
				M-M		163	5(3.1%)			
				S		163	2(1.2%)	-	-	-
			기타	Total		163	37(22.6%)	-	-	-
				M-M		163	23(14.1%)			
				S		163	14(8.6%)	-	-	-
			급성 백혈병	-		165	3(1.8%)	167	2(1.2%)	-
			백혈구 감소증	3-4		165	128(77.6%)	167	106(63.5%)	0.005
혈소판감소증	3-4	165	28(17%)	167	23(13.8%)	0.42				
메스꺼움	3-4	165	23(13.9%)	167	26(15.6%)	0.68				
구토	3-4	165	15(9.1%)	167	9(5.4%)	0.19				
신장독성	3-4	165	2(1.2%)	167	2(1.2%)	0.99				
심장독성	3-4	165	3(1.8%)	167	4(2.4%)	0.71				
신경독성	3-4	165	15(9.1%)	167	8(4.8%)	0.12				
원인을 알 수 없는 열병	3-4	165	1(0.6%)	167	5(3.0%)	0.1				

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; M-M, 경중-중중(Mild-to-Moderate); RCT, Randomized Control Study; S, 심각(Severe).

2.1.1. 온열치료 관련 부작용

온열치료 관련 부작용을 보고한 Issels 등(2010)의 문헌에서는 연부조직육종 환자를 대상으로 온열치료 이후 나타난 이상반응으로 피부 관련 독성으로 피부 화상, 조직괴사, 국소감염을 보고하였고, 통증 및 압박을 보고하였다. 또한 이상반응의 등급(Grade)을 경증-중증(Mild-to-Moderate, M-M), 심각(Severe, S)으로 구분하여 보고하였다.

2.1.1.1. 피부 관련 독성

방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 피부 관련 독성 지표로 피부 화상, 조직괴사, 국소감염을 보고하였다. 가장 많이 발생한 피부 관련 독성은 피부 화상은 중재군 18.4%에서 나타났고, 심각한(S) 수준의 결과는 0.6% 미만에서 발생하였다. 그밖에 심각한(S) 조직괴사나 국소감염은 3% 미만으로 발생하였다.

표 3.4 피부 관련 독성

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+ RT+ HT	(HT) 피부 화상	Total	163	30(18.4%)			
					M-M	163	29(17.8%)	-	-	-
					S	163	1(0.6%)	-	-	-
					Total	163	11(6.7%)			
					M-M	163	7(4.3%)	-	-	-
					S	163	4(2.4%)	-	-	-
				(HT) 조직괴사	Total	163	7(4.3%)			
					M-M	163	5(3.1%)	-	-	-
					S	163	2(1.2%)	-	-	-
					Total	163	7(4.3%)			
					M-M	163	5(3.1%)	-	-	-
					S	163	2(1.2%)	-	-	-

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; M-M, 경증-중증(Mild-to-Moderate); FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy; S, 심각(Severe).

* Total값은 문헌에서 제시된 결과를 바탕으로 합산한 값임.

2.1.1.2. 통증 및 압박

방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 통증 및 압박과 관련된 결과로 세기와 관련된 통증, 정맥주사 압박(bolus pressure)을 보고하였다. 두 지표 모두 경증-중증(M-M) 등급의 독성이 더 높게 보고되었다. 세기와 관련된 통증은 중재군 44.8%에서 발생하였고, 심각한(S) 수준의 독성은 중재군의 4.3%에서 발생하였고, 정맥주사압박(bolus pressure) 또한 심각한 수준의 독성은 4.9%였다.

표 3.5 통증 및 압박 부작용

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+ RT+ HT	(HT)세기와 관련된 통증	Total	163	73(44.8%)	-	-	-
					M-M	163	66(40.5%)	-	-	-
					S	163	7(4.3%)	-	-	-
					Total	163	51(31.3%)	-	-	-
					M-M	163	43(26.4%)	-	-	-
					S	163	8(4.9%)	-	-	-

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; M-M, 경증-중증(Mild-to-Moderate); FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy; S, 심각(Severe).

* Total값은 문헌에서 제시된 결과를 바탕으로 합산한 값임.

2.1.1.3. 기타

Issels 등(2010)에서 연부조직육종 환자를 대상으로 방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 기타 부작용으로는 폐쇄공포증, 세기와 관련 없는 통증, 상처치유장애, 메스꺼움이 보고되었다. 이는 중재군 22.6%에서 발생하였고, 그 중 심각한(S) 수준의 이상반응은 8.6% 발생했다고 보고하였다.

표 3.6 기타 이상반응

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+ RT+ HT	(HT)기타	Total	163	37(22.6%)	-	-	-
					M-M	163	23(14.1%)	-	-	-
					S	163	14(8.6%)	-	-	-

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; M-M, 경증-중증(Mild-to-Moderate); FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy; S, 심각(Severe).

* Total값은 문헌에서 제시된 결과를 바탕으로 합산한 값임.

2.1.2. 방사선 화학요법 관련 부작용

Issels 등(2010)에서 보고한 방사선 화학요법 관련 부작용은 급성 백혈병을 제외하고 이상반응의 등급(Gr)을 모두 3-4등급으로 보고하였다.

2.1.2.1. 혈액학적 독성

Issels 등(2010)에서 연부조직육종 환자를 대상으로 방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 혈액학적 독성 지표로 급성백혈병, 백혈구감소증, 혈소판감소증을 보고하였다. 관련 지표는 모두 방사선 화학요법과 관련 있는 독성으로 보고하였다. 혈액학적 독성 중 가장 많이 발생한 3-4등급의 백혈구감소증은

중재군 77.6%, 대조군 63.5%로 두 군간 유의한 차이가 있었으며($p=0.005$), 3-4등급의 혈소판감소증과 급성 백혈병 발생에서는 군 간 차이가 없었다.

표 3.7 근골격종양 혈액학적 독성

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+ RT+ HT	급성 백혈병	-	165	3(1.8%)	167	2(1.2%)	-
				백혈구감소증	3-4	165	128(77.6%)	167	106(63.5%)	0.005
				혈소판감소증	3-4	165	28(17%)	167	23(13.8%)	0.42

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; NCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy.

2.1.2.2. 위장관계 독성

Issels 등(2010)에서 연부조직육종 환자를 대상으로 방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 위장관계 독성 지표로 3-4등급의 메스꺼움, 구토가 확인되었다. 관련 지표는 모두 화학요법과 관련 있는 독성으로 보고하였고, 메스꺼움이 가장 많이 나타나는 위장관계 독성이었으며(중재군 13.9%, 대조군 15.6%), 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3.8 근골격종양 위장관계 독성

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+RT +HT	메스꺼움	3-4	165	23(13.9%)	167	26(15.6%)	0.68
				구토	3-4	165	15(9.1%)	167	9(5.4%)	0.19

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; NCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy.

2.1.2.3. 순환계 독성

Issels 등(2010)에서 연부조직육종 환자를 대상으로 방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 순환계 독성 지표로 3-4등급의 심장 독성을 보고하였다. 중재군 1.8%, 대조군 2.4%에서 발생하였으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($p=0.71$).

표 3.9 근골격종양 순환계 독성

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+RT +HT	심장독성	3-4	165	3(1.8%)	167	4(2.4%)	0.71

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; NCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy.

2.1.2.4. 비뇨기계 독성

Issels 등(2010)에서 연부조직육종 환자를 대상으로 방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 비뇨기계 독성 지표로 3-4등급의 신장독성을 보고하였다. 중재군 1.2%, 대조군, 1.2%에서 발생하였으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($p=0.99$).

표 3.10 근골격종양 비뇨기계 독성

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+RT +HT	신장독성	3-4	165	2(1.2%)	167	2(1.2%)	0.99

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; NCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy.

2.1.2.5. 신경계 독성

Issels 등(2010)에서 연부조직육종 환자를 대상으로 방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 신경계 독성 지표로 3-4등급의 신경독성을 보고하였고, 중재군 9.1%, 대조군 4.8%에서 발생하였으며, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($p=0.12$).

표 3.11 근골격종양 신경계 독성

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+RT +HT	신경독성	3-4	165	15(9.1%)	167	8(4.8%)	0.12

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; NCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy.

2.1.3. 기타

Issels 등(2010)에서 연부조직육종 환자를 대상으로 방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료와 관련된 기타 부작용으로는 3-4등급의 원인을 알 수 없는 열병이 중재군 1명에서 발생된 것으로 보고되었다.

표 3.12 근골격종양 기타 부작용

제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	Gr	중재군		대조군		p
						N	Event	N	Event	
Issels (2010)	RCT	연부조직육종 (FNCLCC2/3)	CT+RT +HT	원인을 알 수 없는 열병	3-4	165	1(0.6%)	167	5(3.0%)	0.1

CT, Chemoreduction therapy; HT, Hyperthermia; Gr, Grade; NCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer; RCT, Randomized Control Study; RT, Radiotherapy.

2.2. 효과성

근골격 종양 환자에서 방사선 화학요법과 온열치료의 병용치료의 효과성은 전체 생존율(Overall Survival, OS), 국소 무진행 생존율(Local Progression-Free Survival, LPFS), 무질병 생존율(Disease-Free Survival, DFS)에 대해 평가하였다.

선택된 2편의 문헌은 동일한 코호트 연구를 대상으로 발표한 문헌으로 동일한 지표가 시점별로 보고되었다. Issels 등(2018)에서는 10년 시점의 전체 생존율을 보고하였고, Issels 등(2010)에서는 2년, 4년, 10년 시점의 전체 생존율을 보고하였다. 본 평가에서는 2편에서 보고한 결과를 모두 제시하되, 가장 최근 시점의 문헌인 Issels 등(2018)에서 보고한 10년 시점의 결과를 바탕으로 결론을 제시하는 것으로 소위원회에서 논의되었다.

표 3.13 효과성 지표 결과 요약

제1저자 (출판연도)	상세지표	보고시점	대상자 수		결과(95%CI)	p
			중재군	대조군		
Issels (2018)	전체 생존율	10년	162	167	HR 0.73, 95%CI 0.54, 0.98	0.04
	무질병 생존율	10년	162	167	HR 0.71, 95%CI 0.55, 0.93	0.002
	국소 무진행 생존율	10년	162	167	HR 0.65, 95%CI 0.49, 0.86	0.01

95% CI, 95% Confidence Interval; HR, Hazard Ratio.

2.2.1. 생존율

2.2.1.1. 전체 생존율(Overall survival)

전체 생존율은 연부조직육종 환자를 대상으로 한 선택문헌 2편(Issels et al., 2018; Issels et al., 2010)에서 모두 보고하였다. 가장 최근 시점의 결과인 Issels 등(2018)의 10년 시점 전체 생존율은 중재군에서 더 유의하게 높게 보고되었다(HR 0.73, 95% CI 0.54, 0.98, $p=0.04$).

표 3.14 근골격 종양 전체 생존율

제1저자 (출판연도)	결과지표	중재군		대조군		HR (95% CI)	p	
		N	Event(%)	N	Event(%)			
Issels (2018)	생존기간(median)		15.4년		6.2년	-	-	
	생존율	5년	162	102(62.7%)	167	86(51.3%)	-	-
		10년	162	85(52.6%)	167	71(42.7%)	0.73(0.54, 0.98)	0.04
Issels (2010)	생존기간(median)		79개월		73개월	-	-	
	생존율	2년	169	131.8(78%)	172	123.8(73%)	-	-
		4년	169	99.7(59%)	172	98(57%)	-	-
		10년	169	95(56%)	172	93(54.0%)	0.88(0.64, 1.21)	0.43

95% CI: confidence interval, HR: Hazard ratio, p: log rank p

N: %로 제시된 값에서 N수를 추정하였고, 반올림하였음

2.2.1.2. 국소 무진행 생존율(Local Progression-Free Survival, LPFS)

국소 무진행 생존율은 연부조직육종 환자를 대상으로 한 선택문헌 2편(Issels et al.,2018; Issels et al., 2010)에서 모두 보고하였다. 가장 최근 시점의 결과인 Issels 등(2018)의 10년 시점 국소 무진행 생존율은 중재군에서 더 유의하게 높게 보고되었다(HR 0.65, 95% CI 0.49, 0.86, $p=0.002$).

표 3.15 근골격 종양 국소 무진행 생존율

제1저자 (출판연도)	결과지표	중재군		대조군		HR (95% CI)	p	
		N	Event(%)	N	Event(%)			
Issels (2018)	생존기간(중앙값)	67.3개월		29.2개월		-	-	
	생존율 10년	162	66(40.7%)	167	48(28.7%)	0.65(0.49, 0.86)	0.002	
Issels (2010)	생존기간(중앙값)	73개월		75개월		-	-	
	생존율	2년	169	128.4(76%)	172	104.9(61%)	-	-
		4년	169	111.5(66%)	172	94.6(55%)	-	-
		10년	169	-	172	-	0.58(0.41, 0.83)	0.003

95% CI: confidence interval, HR: Hazard ratio, p: log rank p
N: %로 제시된 값에서 N수를 추정하였고, 반올림하였음

2.2.1.3. 무질병 생존율(Disease-free survival, DFS)

무질병 생존율은 연부조직육종 환자를 대상으로 한 선택문헌 2편(Issels et al.,2018; Issels et al., 2010)에서 모두 보고하였다. 가장 최근 시점의 결과인 Issels 등(2018)의 10년 시점 무질병 생존율은 중재군에서 더 유의하게 높게 보고되었다(HR 0.71, 95% CI 0.55, 0.93, $p=0.01$).

표 3.16 근골격종양 무질병 생존율

제1저자 (출판연도)	결과지표	중재군		대조군		HR (95% CI)	p	
		N	Event	N	Event			
Issels (2018)	생존기간(median)	17.4개월		33.3개월		-	-	
	생존율 10년	162	60(37.3%)	167	48(28.7%)	0.71(0.55, 0.93)	0.01	
Issels (2010)	생존기간(median)	32개월		18개월		-	-	
	생존율	2년	169	98(58%)	172	75.7(44%)	-	-
		4년	169	71(42%)	172	60.2(35%)	-	-
		10년	169	-	172	-	0.7(0.54, 0.92)	0.011

95% CI: confidence interval, HR: Hazard ratio, p: log rank p
N: %로 제시된 값에서 N수를 추정하였고, 반올림하였음

2.3. GRADE 근거 평가

본 평가에서는 GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 결과지표는 중요도에 따라 '핵심적(Critical)', '중요하지만 핵심적이지 않은(Important but not critical)', '덜 중요한(limited importance)' 결과지표로 분류하였다. 소위원회 논의를 통해 결과변수에 대한 상대적 중요도를 결정하였으며, 모두 '핵심적(Critical)'인 지표로 생존율(전체 생존율, 무질병 생존율), 이상반응(총 이상반응, 피부괴사)을 평가하고자 하였다. 근골격 종양 RCT 문헌의 전체 생존율, 무질병 생존율의 근거수준은 중증도(Moderate), 총 이상반응과 피부괴사의 근거수준도 중증도(Moderate)로 결정되었다.

표 3.17 근골격 종양 GRADE 근거수준 중요도 구분

구분	상세지표	중요도
생존율	전체 생존율	핵심적(Critical)
	무질병 생존율	핵심적(Critical)
이상반응	총 이상반응	핵심적(Critical)
	피부괴사	핵심적(Critical)

표 3.18 GRADE 근거 평가

비뚤림위험 평가							효과	근거 수준	중요도
문헌 수	연구 유형	비뚤림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비뚤림			
전체 생존율(OS)									
1	RCT	not serious	NA	not serious	NA	none	•Issels(2018): 10년, 중재군 85/162명(52.6%), 대조군 71명/167명(42.7%), HR 0.63(95% CI 0.54, 0.98), p=0.04	⊕⊕⊕○ MODERATE	Critical
무질병 생존율(DFS)									
1	RCT	not serious	NA	not serious	NA	none	•Issels(2018): 10년, 중재군 60/162명(37.3%), 대조군 48명/167명(28.7%), HR 0.71(95% CI 0.55, 0.93), p=0.01	⊕⊕⊕○ MODERATE	Critical
총 이상반응									
1	RCT	not serious	NA	not serious	NA	none	•이상반응 모두 합산 한 값으로 중복이 있을 수 있음. 전체 중재군 434명 중 165명, 대조군 178명 중 188명에서 발생	⊕⊕⊕○ MODERATE	Critical
피부(조직)괴사									
1	RCT	not serious	NA	not serious	NA	none	•Issels(2018): 중재군: 11명/163명(6.7%), 군간 유의성 보고하지 않음	⊕⊕⊕○ MODERATE	Critical

HR, Harzard Ratio; NA, Not applicable; RCT, Randomized Control Study

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

근골격 종양 환자의 방사선 온열치료에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 총 2편의 RCT문헌이 선택되었으며, 안전성 및 효과성을 평가하였다. 선택된 2편의 문헌은 동일한 코호트 연구에서 발표된 문헌으로, 안전성 결과는 두 문헌에서 보고된 결과를 모두 포함하여 평가하였고, 효과성 결과에는 과대 추정될 경우가 있어 가장 최신에 발표된 문헌을 바탕으로 평가하였다.

1.1 안전성

근골격 종양 환자에서 방사선 온열치료에 대한 관련된 안전성 결과를 보고한 문헌은 1편이었다.

온열치료와 직접적으로 관련 있는 부작용으로는 피부 관련 독성, 통증 및 압박, 기타 부작용을 보고하였다. 피부 관련 독성으로는 피부화상, 조직괴사, 국소감염 발생을 보고하였고, 그 중 피부화상이 중재군 18.4%에서 나타났고, 심각한 수준의 결과는 중재군 0.6%에서 발생했다. 그 밖에 피부관련 독성으로 조직괴사와 국소감염이 각각 중재군 6.7%, 4.3%에서 발생했다고 보고하였고, 심각한 수준의 이상반응은 3% 미만이었다. 또한 통증 및 압박과 관련한 결과에서 세기와 관련된 통증은 중재군 44.8%에서 발생하였고, 기타 온열치료와 관련된 이상반응(폐쇄공포증, 세기와 관련되지 않은 통증, 상처 치유 장애, 메스꺼움)은 중재군의 22.6%에서 발생했다고 보고하였다.

1.2 효과성

근골격 종양 환자에서 방사선 온열치료와 관련된 효과성은 전체생존율, 국소 무진행 생존율, 무질병 생존율로 평가하였다. 선택된 문헌이 동일한 코호트에서 발표한 2편의 문헌으로 그 중 최근 발표된 문헌의 추적관찰 기간 10년 시점의 결과를 바탕으로 효과성을 평가하였다.

전체 생존율은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였다(HR 0.73, 95% CI 0.54, 0.98, $p=0.04$). 국소 무진행 생존율도 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였고(HR 0.65, 95% CI 0.49, 0.86, $p=0.002$), 무질병 생존율 또한 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 보고하였다(HR 0.71, 95% CI 0.55, 0.93, $p=0.01$).

2. 결론

근골격 증양 환자를 대상으로 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 선택문헌은 동일한 코호트연구에서 발표된 RCT 2편이었다.

안전성은 온열치료 관련 부작용으로 통증(44.8%), 피부화상(18.4%), 조직괴사(6.7%)가 발생했다고 보고하였고, 화학치료 관련 독성으로는 혈액학적 독성, 위장관계, 순환계, 비뇨기계, 신경계 독성을 보고하였고 백혈구감소증을 제외하고 모든 안전성 결과에서 두 군간 차이가 없었다고 보고하였다.

효과성은 전체생존율, 국소 무진행 생존율, 무질병 생존율 결과에서 중재군에서 통계적으로 유의하게 더 높다고 보고하였으나, 1편의 결과로 효과성을 판단하기에 근거가 제한적이라는 의견이었다.

이에 소위원회에서는 본 평가 결과 근골격증양 환자에서 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재는 선택문헌이 RCT 2편으로 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Moderate).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “근골격 증양 환자에서 온열치료”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료가 2004년 비급여 항목으로 고시되어 10년 이상 사용되어 왔음에도 근거가 충분하지 않음을 고려하여 암환자에서의 방사선 온열치료를 “권고하지 않음”으로 심의하였다(권고등급: 권고하지않음).



1. 공은정, 조인호, 천경아, 원규장, 이형우, 최준형, 신덕섭. F-18 FDG PET/CT에서 양성과 악성 근골격 종양의 감별진단 - 수신자 판단특성곡선을 이용한 maxSUV의 절단값 결정. 핵의학분자영상. 2007;6:553-560.
2. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
3. 국립암센터 홈페이지. 근골격종양클리닉.
https://www.ncc.re.kr/main.ncc?uri=ncc_special01¢ercd=SP
4. 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.
5. *Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12354/>
6. 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.
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, Rogers S, Ordóñez SG, Puric E, Bodis S. Hyperthermia and radiotherapy in the management of head and neck cancers: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(1):31-40. doi: 10.3109/02656736.2015.1099746. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26928474.
9. G-BA/Gemeinsamer Bundesausschuss: Hyperthermie (u.a. Ganzkörper-Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen-Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie). 2005.
10. 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.
11. Haas-Kook DFM, Buijsen J, Pijls-Johannesma M, Lutgens L, Lammering G, van Gastriegt GAPG, et al., Concomitant hypoerthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CF006269.
12. Higgins J P T, Altman D G, GÅ, tzsche P C, JÄ¼ni P, Moher D, Oxman A D et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials *BMJ* 2011; 343 :d5928 doi:10.1136/bmj.d5928.
13. Higgins, J. P. T., & Green, S. (Eds.) (2008). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
14. 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.
15. Jha S, Sharma PK, Malviya R. Hyperthermia: Role and risk factor for cancer treatment. *Achievements in the Life Science*. 2016;10(2):161-167.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Mathis S, Johansson T. Hyperthermie. LBI-HTA Decision Support Document 036. 2010.
 19. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) ver. 1. 2021. Soft Tissue Sarcoma.
 20. NIH National Cancer Institute, Hyperthermia Fact Sheet. (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>)
 21. Sauer R, Creeze H, Hulshof M et al. Concerning the final report “Hyperthermia: a systematic review” of the Ludwig Boltmann Institute for Health Technology Assessment, Vienna, March 2010. *Strahlenther Onkol* 2012;188:209-215.
 22. 미국 CPT(Current Procedural Terminology). 2020.
 23. 일본 진료보수 접수표, <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196290.pdf>.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 방사선 온열치료의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2021년 제5차 의료기술재평가위원회

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

1.2 2021년 제12차 의료기술재평가위원회

1.1.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2021년 11월 26일~2021년 12월 1일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.1.2 의료기술재평가위원회

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

2. 소위원회

방사선 온열치료 및 온열치료계획의 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: 선택/배제문헌 검토, 비뚤림위험 평가/자료추출 양식 마련

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 2일
- 회의내용: 두경부 및 뇌종양, 흉부종양, 비뇨기종양, 근골격종양 자료 검토 및 결과분석 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 4일
- 회의내용: 소화기 및 유방종양, 부인종양 자료 검토 및 결과분석 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE

(검색일: 2021. 06. 21.)

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

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2021. 06. 21.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자(P)	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(I) - 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 국내 데이터 베이스

(검색일: 2021. 06. 21.)

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

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

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식 (택1)

4.1 비뚤림위험 평가

4.1.1 Risk of Bias(RoB)

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

4.2 자료추출 양식

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

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Rolf D. Issels	Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial	JAMA Oncol. 2018;4(4):483-492.
2	Rolf D. Issels	Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study	Lancet Oncol 2010; 11: 561-70.

발행일 2022. 4. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-906-5