NECA-의료기술재평가사업
NECA-R-21-001-42 (2022. 5.)

의료기술재평가보고서 2022

간암 냉동제거술 - 개복술하

NECA
한국보건의료연구원

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연 구 진

담당연구원

황지현 한국보건의료연구원 재평가사업단 주임연구원

부담당연구원

고려진 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.

차례

요약문 (국문) ····· i
알기 쉬운 의료기술재평가 ····· I

Ⅰ. 서론 ····· 1
1. 평가배경 ····· 1
1.1 의료기술 개요 ····· 1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 ····· 3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 ····· 4
1.4 국내외 임상진료지침 ····· 6
1.5 체계적 문헌고찰 현황 ····· 6
2. 평가목적 ····· 7

Ⅱ. 평가 방법 ····· 8
1. 체계적 문헌고찰 ····· 8
1.1 개요 ····· 8
1.2 핵심질문 ····· 8
1.3 문헌검색 ····· 9
1.4 문헌선정 ····· 10
1.5 비뚤림위험 평가 ····· 10
1.6 자료추출 ····· 11
1.7 자료합성 ····· 11
1.8 근거수준 평가 ····· 11
2. 권고등급 결정 ····· 12

Ⅲ. 평가결과 ····· 13
1. 문헌선정 결과 ····· 13
1.1 문헌선정 개요 ····· 13
1.2 선택문헌 특성 ····· 14
1.3 비뚤림위험 평가 결과 ····· 17
2. 분석 결과 ····· 18
2.1 안전성 ····· 18
2.2 효과성 ····· 19
2.3 GRADE 근거 평가 ····· 21

Ⅳ. 결과요약 및 결론 ····· 24
1. 평가결과 요약 ····· 24
1.1 안전성 ····· 24

1.2 효과성 ····· 25
2. 결론 ····· 25

Ⅴ. 참고문헌 ····· 27

Ⅵ. 부록 ····· 28
1. 의료기술재평가위원회 ····· 28
2. 소위원회 ····· 29
3. 문헌검색현황 ····· 30
4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식 ····· 34
5. 최종선택문헌 ····· 36

표 차례

표 1.1 건강보험 행위 급여·비급여 목록 및 급여 상대가치점수 ····· 3
표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세 ····· 3
표 1.3 국외 보험 및 행위등재현황 ····· 4
표 1.4 경피적 간암 냉동제거술 현황 ····· 6
표 1.5 체계적 문헌고찰 문헌 요약 ····· 7
표 2.1 PICO-TS 세부 내용 ····· 9
표 2.2 국내 전자 데이터베이스 ····· 9
표 2.3 국외 전자 데이터베이스 ····· 10
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준 ····· 10
표 2.5 권고등급 체계 ····· 12
표 3.1 선택문헌의 일반적 특성 ····· 15
표 3.2 연구별 연구대상자 특성 ····· 16
표 3.3 [CA vs RFA] 합병증 발생률 ····· 18
표 3.4 [CA vs MWA] 합병증 발생률 ····· 19
표 3.5 [CA vs RFA] 누적 전체 생존율 ····· 19
표 3.6 [CA vs RFA] 누적 무재발생존율 ····· 20
표 3.7 [CA vs RFA] 국소종양진전 ····· 20
표 3.8 결과변수의 중요도 결정 ····· 21
표 3.9 [CA vs RFA] GRADE evidence profile ····· 22
표 3.10 [CA vs MWA] GRADE evidence profile ····· 23

그림 차례

그림 3.1 문헌선정흐름도 ····· 13
그림 3.2 비뚤림위험 그래프 ····· 17
그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약 ····· 17
그림 3.4 [CA vs RFA] 합병증 발생률 ····· 18
그림 3.5 [CA vs RFA] 국소종양진전 ····· 20

요약문 (국문)

평가 배경

간암 냉동제거술(Cryosurgical Ablation of Liver Cancer)은 간세포암 또는 전이성 간암의 종양 환자에서 종양을 초저온으로 얼려 파괴하는 치료법으로서, 신의료기술평가 제도가 도입되기 전인 행위 비급여로 등재(2006.12.1.)된 후, 2016년 11월 선별급여 본인부담률 80%로 전환되어 현재까지 사용되고 있다(보건복지부 고시 제2016-212호(2016.11.18.)). 해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 대상선별 임상자문회의 및 우선순위 심의에서 재평가 적합성 및 필요성을 인정받아 의료기술평가 대상으로 선정되었다. 2021년 제9차 의료기술재평가위원회(2021.9.10.)에서는 경피적, 복강경하, 개복술하 간암 냉동제거술에 대해 평가계획서 및 소위원회 구성을 심의하였다.

이에 간암 냉동제거술에 대해 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 제공하고, 의료기술의 적정 사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 간암 냉동제거술의 재평가를 수행하였다. 본 보고서에는 개복술하 간암 냉동제거술에 대해 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 평가하고, 이를 제시하였다.

평가 방법

개복술하 간암 냉동제거술에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적을 고려하여 “간암 냉동제거술 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 소화기내과 2인, 외과 2인, 영상의학과 2인, 근거기반의학 1인의 전문가 7인으로 구성하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하여 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias Assessment for Nonrandomized Studies를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은

정량적 분석(quantitative analysis)과 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다. 체계적 문헌 고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다.

평가 결과

체계적 문헌고찰을 통해 개복술하 간암 냉동제거술의 안전성과 효과성은 총 4편(비무작위 비교연구 4편)에 근거하여 평가하였다. 중재군 대상 환자 수는 총 372명으로, 2000년도 초반 연구 두 편에서는 원발성 및 전이성 간암 환자 중 종양 수 또는 위치에 따라 간 절제술이 불가능한 환자를 대상으로 하였다. 2015년 이후 문헌 2편은 원발성 간암 환자가 대상이었으며, 이 중 한편의 문헌에서 보고된 환자 선택기준은 암 크기 5cm 이하였다. 선택문헌의 비뚤림 위험평과 결과는 '낮음(Low)'이었다.

안전성

간암 환자를 대상으로 개복술하 냉동제거술의 안전성은 3편의 비교연구(비무작위 비교연구 3편)에서 보고한 합병증 발생률을 지표으로 평가하였다. 소위원회에서는 현재 냉동제거술에 사용되는 프로브는 초창기 문헌들에서 사용된 프로브와는 달라 동 기술의 안전성을 최근의 문헌에서 보고된 결과를 기준으로 평가하는 것이 합당하다는 의견이었다.

개복술하 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 연구 중 한 편(2015년)의 연구에서는 주요 합병증 및 전체 합병증 발생에 있어 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 다른 두 편(1999년, 2000년)의 연구에서는 합병증 발생률이 중재군에서 유의하게 높았다. 이러한 연구들을 메타분석 결과 합병증 발생에 있어 두 군간 유의한 차이는 없었다(2편; Odds Ratio (OR) 4.46; 95% Confidence interval (CI) 0.23, 87.32; I^2=92%).

개복술하 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 1편의 개별 연구에서 주요 합병증 및 전체 합병증 발생에 있어 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

효과성

간암 환자를 대상으로 효과성은 생존율, 무병생존율, 무재발생존율, 국소종양진전을 지표로 평가하였다. 이 중 무병생존율을 보고한 문헌은 한편도 없었다. 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 해당 의료기술의 임상적 효과성을 보고하고 있는 4편의 비교연구(비무작위 비교연구 4편)를 확인할 수 있었다.

개복술하 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 비무작위 비교연구에서 전체 생존율(1편), 무재발생존율(1편)은 두 군간 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 국소종양진전을 보고한 2편의 연구 중 한편(2000년)의 연구에서는 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 다른 한편(1999년)에서는 중재군에서 유의하게 높았다. 이러한 연구들을 메타분석 결과 두 군간 유의한 차이는 없었다(2편; OR 4.41; 95%

CI 0.57, 33.94; I^2=82%).

개복술하 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 비무작위 비교 연구에서 무재발생존율(1편)은 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다. 전체 생존율과 국소종양진전을 보고한 문헌은 없었다.

결론 및 제언

소위원회에서는 현재 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 제언하였다.

간암 환자를 대상으로 시행한 개복술하 간암 냉동제거술은 다른 국소치료법(고주파열치료술 또는 극초단파열치료술)과 안전성을 비교한 3편에서의 결과가 일관되지 않았지만 가장 최신 문헌에서의 합병증 발생률이 중재군과 비교군(고주파열치료술)간 유의한 차이가 없었으며, 효과성도 전체 생존율, 무재발생존율, 국소종양진전에 있어 두 군간 유의한 차이는 없었다. 그러나 소위원회는 본 평가의 선택문헌에서의 중재법이 개복술하 간암 냉동제거술을 보고한 문헌이 1편, 복강경하/개복술하 간암 냉동제거술결과 구분이 불가능한 문헌이 1편, 경피적/복강경하/개복술하 간암 냉동제거술 결과 구분이 불가능한 문헌이 2편으로 현재 선택문헌만을 기준으로 개복술하 간암 냉동제거술의 안전성 및 효과성을 평가하기는 어렵다는 의견이었다. 다만, 소위원회에서는 1) 개복술하 간암 냉동제거술이 임상에서 단독으로 시술되기보다는 간 절제술시 함께 시행되는 점으로 미루어 봤을 때 앞으로도 개복술하 냉동제거술 단독 결과를 보고하는 문헌의 출판 가능성이 낮으며, 2) 경피적, 복강경하, 개복술하 간암 냉동제거술을 구분하지 않고 임상결과를 보고한 기존 문헌들을 비추어 볼 때 각 시술 경로별 중재법의 안전성과 효과성이 유사할 것으로 유추된다는 의견이다. 따라서 고주파열치료술, 극초단파열치료술과 같은 다른 국소치료법과 유사한 안전성과 효과성을 가진 의료기술로 판단한 경피적 간암 냉동제거술의 결과를 개복술하 간암 냉동제거술의 평가근거로 고려하는 것에 문제가 없다는 것이 소위원회의 추가적인 의견이다.

2022년 제4차 의료기술재평가위원회(2022.04.15.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “개복술하 간암 냉동제거술”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 개복술하 간암 냉동제거술이 임상에서 단독으로 시술되기보다는 간 절제술시 함께 수행되며, 다른 국소치료법과 유사한 안전성과 효과성을 가진 의료기술로 판단한 경피적 간암 냉동제거술의 결과를 개복술하 간암 냉동제거술의 평가근거로 고려하는 것에 문제가 없다는 소위원회 추가 의견을 바탕으로, 간암 환자에게 적용한 개복술하 간암 냉동제거술은 안전하고 효과적인 기술로 판단하여 ‘권고함’으로 심의하였다(권고등급: 권고함).

주요어

간암, 냉동제거술, 고주파열치료술, 극초단파열치료술

Liver cancer, Cryoablation, Radiofrequency ablation, Microwave ablation

알기 쉬운 의료기술재평가

간암 환자에서 개복술하 냉동제거술 치료가 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

간암은 전 세계적으로 가장 흔한 악성종양 중 하나로 국내에서도 간암은 2019년 기준 국내 전체 암종 발생에서 7위를 차지하고 있으며, 남성에서는 5위, 여성에서는 6위에 해당한다. 국내 간암 발생률은 미국, 영국과 같은 서구 국가보다 발생률이 높았으며, 전체 암종 발생률이 비슷한 일본과 비교 시에도 우리나라의 간암 발생률이 남성, 여성 모두에서 높은 발생률을 보인다. 2020년 간암으로 사망한 사람은 총 10,565명으로 전체 암종의 12.9%를 차지하여 모든 암종 중 사망률이 두 번째로 높은 암이다.

간암 냉동제거술은 냉동과 해동을 교대로 적용하여 종양을 파괴하는 치료로 최근 간세포암종의 국소치료법으로 이용되고 있다. 고주파열치료술과 비교하여, 초음파나 비조영 CT 또는 MR에서 매우 명확하게 잘 보이는 장점이 있어 시술 시 소작 범위의 모니터링이 쉽고, 통증이 심하지 않아 혈관과 담도 주변에 위치해서 시술하기 어려운 종양에서도 적용이 용이할 수 있다. 하지만 냉동제거술에 사용되는 프로브(probe)는 바늘 형태로 한 개의 프로브로는 큰 치료 범위를 만들기 어려워 대부분 여러 개의 프로브를 써야 하는 비용적인 단점이 있다. 현재 건강보험 기준에서 간암 냉동제거술은 선별급여(본인부담률 80%)로 고시되어 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

간암 환자에서 개복술하 간암 냉동제거술이 효과적이고, 안전한지를 평가하기 위해 4편의 문헌을 검토하였다. 개복술하 냉동제거술은 다른 국소치료술인 고주파열치료술 또는 극초단파열치료술과 비교하여 안전성과 효과성이 유사한 수준이었다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 간암 환자에서 개복술하 간암 냉동제거술은 고주파열치료술 또는 극초단파열치료술과 유사하게 안전하고 효과적인 의료기술로 평가하여 '권고함'으로 결정하였다.

I 서론

1. 평가배경

간암 냉동제거술(Cryosurgical Ablation of Liver Cancer)은 간세포암 또는 전이성 간암의 종양 환자에서 종양을 초저온으로 얼려 파괴하는 치료법으로서, 신의료기술평가 제도가 도입되기 전인 2006년 12월 1일부로 행위 비급여로 등재된 후, 2016년 11월 선별급여 전환되었다.

간암 냉동제거술은 현재 보건복지부 고시 제2016-212호(2016.11.18)에 의해 선별급여 본인부담률 80%로 사용되고 있다. 해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 임상자문단 검토 결과 기존의 고주파열치료나 마이크로웨이브 소작술에 비해 통증이 최소화되고 효과는 유사한 것으로 알려져 치료의 안정성과 효과성을 확인할 필요가 있는 안건으로 논의되었다. 대상선별 임상자문회의 및 우선순위 심의에서 재평가 적합성 및 필요성을 인정받아 의료기술평가 대상으로 선정되었다. 2021년 제9차 의료기술재평가위원회(2021.9.10.)에서는 경피적, 복강경하, 개복술하 간암 냉동제거술에 대해 평가계획서 및 소위원회 구성을 심의하였다.

이에 간암 냉동제거술에 대해 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 제공하고, 의료기술의 적정 사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 간암 냉동제거술의 재평가를 수행하였다. 본 보고서에는 개복술하 간암 냉동제거술에 대해 안전성 및 효과성에 대한 과학적 근거를 평가하고, 이를 제시하였다.

1.1 의료기술 개요

1.1.1 간암 냉동제거술

간암 냉동제거술은 냉동과 해동을 교대로 적용하여 종양을 파괴하는 치료로 최근 간세포암종의 국소치료로 이용이 증가하고 있다. 고주파열치료술과 비교하여, 초음파나 비조영 Computer Tomography (CT) 또는 Magnetic Resonance (MR)에서 매우 명확하게 잘 보이는 장점이 있어 시술 시 소작 범위의 모니터링이 용이하고, 통증이 경미하며 혈관과 담도 주변에 위치한 종양도 보다 안전한 치료가 가능하다(대한간암학회, 2018; 이민우, 2018). 하지만 냉동소작술에 사용되는 프로브(probe)는 바늘 형태로 단일 프로브로는 큰 소작 범위를 만들기 어려워 대부분의 경우 여러 개의 프로브를 써야 하는 단점이 있다(대한간암학회, 2018).

1.1.2 작용기전

냉동 및 해동의 열역학적 구조는 줄-톰슨 효과를 기반으로 한다. 줄-톰슨 효과는 열이 환경과 교환되지 않도록 절연된 상태에서 밸브를 통해 압력을 가할 때 가스의 온도 변화를 설명해준다. 냉동제거술에서는 압축가스가 폐쇄 회로에서 냉동프로브(cryoprobe)의 끝 부분으로 전달되고 미세한 기공을 통해 팽창함에 따라 가스 압력이 떨어지고 온도가 변한다. 현재 사용이 가능한 저온 시스템으로는 아르곤 가스와 헬륨 가스를 사용하는데, 아르곤 가스의 경우 팽창으로 인해 온도가 감소하고 고압에서 동결되는 반면, 헬륨 가스는 에너지를 환경으로 방출하여 팽창할 때 열을 발생시킨다. 아르곤 가스와 헬륨 가스를 모두 사용하는 냉동 시스템에서 아르곤 가스는 동결에, 헬륨 가스는 해동에 사용된다(송경두, 2016).

조직 파괴에는 직접적인 세포 손상과 혈관 관련 손상의 두 구조가 있다. 직접적인 세포 손상은 세포 외 및 세포 내 공간에서 얼음 결정 형성에 의해 이루어진다. 온도가 영하로 떨어지면 세포외 공간에서 먼저 얼음 결정이 형성되며, 세포 외 환경에서 물을 빼내고 고삼투압 세포 외 환경을 유도하여 차례로 세포에서 물을 끌어오게 된다. 이 과정이 계속되면 얼음 결정이 성장하고 세포가 탈수되며 막과 효소가 손상된다. 여기서 더 냉각하게 되면 세포 내 얼음 결정이 형성되고, 세포 내 얼음 결정은 세포막을 파괴하고 중요한 세포 구조를 기계적으로 손상시키게 된다. 이 세포 내 얼음 결정 형성은 빠른 동결 속도로 발생한다. 직접적인 세포 손상은 해동 과정에서도 발생하는데, 얼음 결정이 녹으면서 세포 외 공간이 저장성 상태가 되고 물이 손상된 세포로 이동하여 세포막이 파열된다. 조직 손상의 두 번째 구조는 혈관 관련 손상으로 조직의 온도가 내려가면 혈관수축과 혈액의 흐름이 감소하여 결국 순환이 멈춘다. 그 결과 염증성 변화와 조직 허혈 또는 괴사가 유발된다(송경두, 2016).

1.1.3 시술방법

건강보험심사평가원 고시 항목에 명시된 간암 냉동제거술의 실시 방법은 다음과 같다.

① 영상매체를 이용해 병변의 위치를 확인하고 안전한 바늘 통로를 확보함

② 피부에 바늘의 삽입 위치를 표시한 후 피부 소독함

③ 안정제를 정맥주사 후, 바늘이 삽입될 부위에 lidocaine으로 국소마취함

④ 초음파 유도하에 바늘을 병변에 삽입함

- Chiba needle을 미리 계획한 대로 병변에 삽입 후, CT 촬영으로 Chiba needle의 위치를 확인함
- Chiba needle을 guidance로 하여 냉동치료용 바늘을 삽입한 후, CT 촬영으로 바늘의 위치를 확인함

⑤ 냉동치료용 바늘을 액체질소 line과 연결함

⑥ 냉동치료 시작: 치료 도중 초음파 또는 CT, MRI 등으로 확인함

⑦ 해동함

⑧ ⑥~⑦을 반복하여 시행함

1.1.4 식약처 허가사항

현재 국내 식품의약품안전처의 허가를 득한 냉동수술기는 35개이며, 이 중 취하 및 취소, 사마귀 제거, 심장절제술 등의 목적을 제외한 29개 제품이 등록되어 있으며 냉동수술기용 프로브를 적용하여 사용한다.

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

간암 냉동제거술은 2006년 비급여로 등재된 후, 2016년 11월 선별급여(본인부담률 80%)로 전환되었고 선별급여 등재된 지 4년 6개월이 경과된 의료기술로, 동 기술의 건강보험 요양급여목록 등재 현황은 표 1.1과 같다.

표 1.1 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수

분류번호	코 드	분 류	점 수
		제1절 처치 및 수술료	
		[간]	
자-728-1		간암 냉동제거술 [유도료 별도 산정] Cryosurgical Ablation of Liver Cancer	
		주 : 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	
	Q7282	가. 개복술하 Intraoperative	10,876.44
	Q7283	나. 복강경하 Laparoscopic	10,839.26

출처: 건강보험심사평가원 건강보험요양급여비용, 2022년 2월판

국내 건강보험심사평가원의 고시항목 정의에 따른 '간암 냉동제거술[유도료 별도 산정] - 가. 개복술하'의 세부내용은 표 1.2와 같다.

표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	자-728-1	**보험EDI코드**	Q7282/ Q7283	**급여여부**	급여
관련근거	보건복지부 고시 제2016-212호(2016.11.18.)			**적용일자**	2016-12-1
행위명(한글)	간암 냉동제거술[유도료 별도 산정] 가. 개복술하, 나. 복강경하			**선별급여구분**	80%
행위명(영문)	Cryosurgical Ablation of Liver Cancer - Intraoperative/Laparoscopic			**예비분류코드 구분**	아니오
정의 및 적응증	간세포암 또는 전이성 간암의 종양을 초저온으로 얼려 파괴하는 치료법으로서, 수술적 치료가 불가능한 원발성 또는 전이성 간암, 재발성 간암, 나이가 많거나 전신적인 질환이 동반되어 전신마취 하에 근치적 수술을 받지 못하는 환자에게 주로 실시함				

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 CPT 코드는 표 1.3과 같으며, 일본 진료보수 점수표에서는 관련 항목을 확인할 수 없었다.

표 1.3 국외 보험 및 행위등재현황

CPT 코드	행위명
47371	Laparoscopy cryosurgical
47381	Ablation, open, of 1 or more liver tumore(s); cryosurgical
47383	Ablation. 1 or more liver tumor(s). percutaneous, cryoablation
76940	Ultrasound guidance for, and monitoring of, parenchymal tissue ablation

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

원발성 간암(Liver cancer)은 병리학적으로 간세포암종 (Hepatocellular carcinoma), 담관상피암종, 간모세포종, 혈관육종 등으로 다양하며, 간세포에서 기원한 간세포암종이 우리나라 원발간암의 약 85%를 차지하고 그 다음이 담관세포암종이며 그 외 암종은 드물다(국가암정보센터).

간암은 전세계적으로 가장 흔한 악성종양 중 하나로 매년 약 100만 명의 환자가 발생하며 남녀의 비는 4:1로 발생률과 사망률이 비슷한 수치를 보인다(대한내과학회편, 2017). 국내에서도 간암은 2019년 기준 국내 전체 암종 발생에서 7위(이하 연령표준화발생률 16.1명/10만명)를 차지하고 있으며, 남성에서는 5위, 여성에서는 6위에 해당한다. 시기에 따른 간암의 발생률의 경우 1999년에는 인구 10만 명 당 28.8명이었으나, 2010년에는 23.3명으로 연간 평균 1.7% 감소 추이를 보였으며, 2019년에는 그 발생률이 16.1명으로 2009년 이후 연간 평균 4.1%의 감소 추이가 지속되고 있다. 전체적으로 지난 20년간(1999-2019년) 국내 간암의 발생률은 연간 2.8% 감소 추이를 보이고 있다(연령표준화발생률 기준). 하지만 간암의 발생자 수 및 해당 인구집단에서의 암발생 정도를 절대적으로 평가할 때 사용하는 조발생률의 경우 간암은 오히려 증가 추세를 보였다. 간암의 발생자 수를 보면 1999년 13,262명(조발생률 기준 [명/10만 명]: 28.1), 2011년 16,422(32.8)명으로 증가 추세를 보였으며, 최근 2019년은 15,605(30.4)명으로 증가 추세가 멈추었다. 국내 간암 발생률은 미국, 영국과 같은 서구 국가보다 발생률이 높았으며, 전체 암종 발생률이 비슷한 일본과 비교 시에도 우리나라의 간암 발생률이 남성, 여성 모두에서 높아서 여전히 국내 간암의 발생은 다른 선진국과 비교하여 높다(국가암정보센터; 대한간학회, 2018).

2020년 암으로 사망한 사람 중 간암으로 사망한 사람이 12.9%로 국내 사망률이 높은 암인 폐암 이에 두 번째로 사망률이 높은 암종이다.

1.3.1 국소치료술

국소치료술은 심한 간 기능 부전이나 혈액응고장애가 없으면서 간 절제술이나 간이식을 하지 않기로 결정하는 상황에서 주로 시행하는 치료법이다. 간암 크기가 대개 3 cm 이하, 개수가 3개 이하인 경우에 시행하는 것이 일반적이나, 단일 종양인 경우에는 5 cm까지도 치료하기도 한다. 최근에는 경험과 성적이 향상되어 간 절제술을 대신하는 개념으로 사용하는 경우가 증가하고 있다. 국소치료법의 종류는 고주파, 마이크로웨이브, 레이저와 같이 국소적으로 열을 발생시켜 고온으로 종양을 치료하는 방법과 냉동요법(cryotherapy)과 같이 극저온을 유발시켜 치료하는 방법이 있다. 그 외에 에탄올이나 아세트산과 같은 화학물질을 국소적으로 주입하여 치료하는 방법이 있다. 현재 국내에서는 고주파를 이용한 국소치료술이 유용성과 안전성이 입증되어 임상에서 가장 널리 사용하고 있으며, 최근 마이크로웨이브를 이용한 극초단파열치료술(Microwave Ablation, MWA)이 도입되었다(국가암정보센터; 대한내과학회편, 2017).

1.3.1.1. 고주파열치료술

간암의 국소치료술 중 가장 널리 사용하는 방법으로(대한간학회 2018) 1990년대 초 간암 치료에 도입되었고 국내에는 1999년부터 임상적으로 이용되었다. 고주파열치료술은 초음파로 종괴를 확인하고 그 부위에 전기전극을 천자한 후 매우 빠른 고주파 교류 전류를 흘려 넣음으로써 종양 내 분자 사이의 마찰을 유도하여 종양과 그 주변 조직이 가열되어 응고성 괴사를 일으키는 치료법이다. 하지만 간내혈관에 종양이 침범되어 있거나, 간 이외의 장기에 암이 퍼져있으면 시행 받을 수 없고, 초음파나 CT 등으로 암의 위치를 정확하게 확인할 수 없는 경우, 지혈이 되지 않아 출혈의 위험이 큰 경우, 간 기능이 지나치게 나쁜 경우 역시 시행 받을 수 없다(국가암정보센터; 대한내과학회편, 2017).

1.3.1.2. 에탄올주입술

에탄올주입술은 간편하고 합병증이 적으며 시술 위치에 따른 제한이 적다는 장점이 있지만 여러 번 시행해야 하는 번거로움과 내부에 격막이 있는 경우 충분한 괴사를 유도하기 어렵고, 암세포에만 선택적으로 작용하는 것이 아니기 때문에 주변의 간세포들도 어느 정도 손상을 입는다(대한간학회, 2018). 최근 고주파열치료술의 성적 향상 등으로 인해 최근에는 시술이 많이 줄어들었다. 간내 담관 주위에 근접하여 담관 손상이 우려되는 경우 등 고주파열치료술을 시행하기 어려운 경우에 대안으로 사용하기도 한다(국가암정보센터; 대한내과학회편, 2017).

1.3.1.3. 극초단파열치료술

2019년부터 국내에서 보험 적용이 되기 시작한 극초단파(microwave) 치료는 고주파열치료술에 비해 조직의 밀도, 격막, 피막에 관련 없이 괴사를 일으키는 장점이 있고, 레이저나 고주파 소작술에 비해 짧은 시간에 큰 괴사를 유발시키고 괴사가 전극침의 주위에서만 국한되기 때문에 깊은 조직에 영향을 주지 않는

장점이 있다. 또한 시술이 비교적 간단하고, 전신적 독작용이 없으며, 짧은 시간에 괴사가 일어나고 출력 및 시술시간을 증가시킴에 따라 열성 손상 부위의 크기가 증가된다. 단점으로는 열성 손상이 일어날 수 있는 부위의 길이는 길지만 최대 너비가 출력과 시술시간의 증가에도 불구하고 1.5~2cm내외로 제한되며, 인접한 혈관이나 담도가 열성 손상을 입을 가능성이 있다(국가암정보센터; 대한내과학회편, 2017).

1.3.2 의료이용현황

보건의료빅데이터개방시스템에서 '간암 냉동제거술[유도료 별도 산정] 가. 개복술하, 나. 복강경하'는 선별급여 등재 이후 이용 현황이 확인되지 않았다. '경피적 냉동제거술 - 간암'으로 조회한 결과, 2017년 99명, 2018년 108명으로 확인되나, 2018년 이후 이용 현황은 확인되지 않았다.

표 1.4 경피적 간암 냉동제거술 현황

연도		계	남		여	
			소계	입원	소계	입원
2017	환자수(명)	99	80	80	19	19
	진료금액(천원)	72,658	59,154	59,154	13,505	13,505
2018	환자수(명)	108	75	75	33	33
	진료금액(천원)	74,123	51,463	51,463	22,660	22,660

출처: 보건의료빅데이터개방시스템

1.4 국내외 임상진료지침

2021년 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 간암 가이드라인에서는 ablation(절제)은 radiofrequency, cryoablation, percutaneous alcohol injection, microwave 등을 사용하여 간세포암을 파괴하는 국소치료법으로 종양은 절제를 위하여 경피(percutaneous)/복강경(laparoscopic)/절개(open)적 접근이 가능한 위치에 있어야 한다고 제시하였다.

대한간암학회-국립암센터 2018년 간세포암종 진료 가이드라인에서는 간세포암종 치료에서 초단파소작술과 냉동소작술은 고주파열치료술과 비교하여 유사한 생존율, 재발률, 합병증 발생률 등을 기대할 수 있다고 기대할 수 있어 초단파소작술과 냉동소작술을 권고하였다(B2(근거 수준 B, 약한 권고 등급)).

1.5 체계적 문헌고찰 현황

Wu 등(2015)의 간의 악성종양에 냉동절제술(cryoablation, CA)과 고주파열치료(radiofrequency ablation, RFA)를 적용한 결과를 비교한 7편의 문헌을 대상으로 메타분석 연구에 따르면 CRA군의 합병증 발생률(혈소판감소증 및 신장장애)은 RFA군보다 유의하게 높았지만, 최소 6개월 사망률 및 국소종양진행 여부는 두 군간 차이가 없었다.

Wang 등(2015)의 무작위배정 임상시험연구(Randomized Controlled Trials, RCT) 연구에 따르면

ChildPugh 등급 class A, B이며 간경변이 있는 종양 수가 1개 또는 2개인 간세포암종 환자에 대하여 냉동제거술군과 고주파열치료군을 비교한 다기관 무작위 대조연구에서 1, 3, 5년 생존율, 무재발률 및 치료 후 주요 합병증 발생률은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

표 1.5 체계적 문헌고찰 문헌 요약

문헌	대상 환자	중재검사	비교검사	결과변수	최종선택 문헌수 (환자수)	문헌검색 연도	포함 연구설계
Wu (2015)	HCC METS	냉동 제거술	고주파 열치료술	mortality (6 month), local tumor progression, complication	7건 (1,029명)	2015	RCT(1편), 코호트 연구(6편)

HCC, hepatocellular carcinoma; METS, liver metastases

2. 평가목적

동 평가는 간암 환자에서 개복술하 간암냉동술의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 근거평가를 통해 보건의료자원의 효율적 사용을 위한 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

II 평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 간암 환자에서의 개복술하 냉동제거술에 대한 안전성 및 효과성에 대해 체계적 문헌고찰(systematic review)을 통해 수행하고자 한다. 모든 평가방법은 「간암 냉동제거술 소위원회(이하 '소위원회'라 함)」의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행하였다. 본 평가와 관련한 핵심질문은 다음과 같다.

- KQ1. 간암 환자에서 개복술하 간암 냉동제거술은 임상적으로 안전하고 효과적인가?

문헌 검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD를 초안을 작성한 후 제1차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다(표 2.1).

소위원회에서는 간암 냉동제거술의 비교시술로는 임상에서 유용성과 안전성이 입증되어 가장 많이 사용되고 있는 국소치료법인 고주파열치료술과 극초단파열치료술을 검토하기로 하였다.

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	간암 환자
Intervention (중재법)	개복술하 간암 냉동제거술
Comparators (비교치료법)	- 고주파열치료술 - 극초단파열치료술
Outcomes (결과변수)	- 안전성 · 시술 관련 합병증 - 효과성 · 생존율 · 무병생존율(disease-free survival) · 무재발생존율(recurrence free survival) · 국소종양진전(local tumor progression)
Time (추적기간)	제한하지 않음
Setting (세팅)	제한하지 않음
Study designs (연구유형)	비교연구로 제한
연도 제한	제한하지 않음

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 검색을 수행하였다. 검색에 활용한 국내 데이터베이스는 다음과 같다(표 2.2). 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다(최종 검색일 2021.11.15.).

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

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

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 (최종 검색일 2021.11.12.).

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

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

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 평가주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 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)
• 간암 환자를 대상으로 연구한 문헌 • 개복하 냉동 제거술이 수행된 문헌 • 사전에 정의한 비교시술을 하나 이상 보고한 문헌 • 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 문헌	• 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies) • 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc) • 회색문헌(학위논문, 초록만 발표된 연구, 연구보고서 등) • 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 연구

1.5 비뚤림위험 평가

본 평가에 포함된 최종선택문헌 중 무작위 임상시험 연구는 없었으며, 비무작위연구(Non-randomized studies) 문헌의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias Assessment for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver. 2)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2013). RoBANS는 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정임상시험 연구 이외의 비무작위연구에 적용할 수 있는 비뚤림

위험 평가 도구로 개발되었으며 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

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 자료주출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행시술, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함되었다.

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하였으며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

효과추정치는 이분형 변수에 대해 risk ratio (RR) 혹은 odds ratio (OR)로 분석하고 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)과 함께 제시하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochrane Q statistic($p<0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 0-40%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 30-60%는 중간정도의 이질성, 50-90%는 실제적으로 이질성이 있을 수 있으며, 75-100%인 경우 상당한 이질성이 있는 것으로 해석하였다(Higgins et al., 2019). 통계적 분석은 RevMan 5.3을 이용하며, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011). 이 과정을 통해 우리나라의 임상 현실 및 치료현황을 고려한 주요 결과지 표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계

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 특정조건(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

III 평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 3,710건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 737건을 제외한 2,973건이 문헌선택과정에 사용되었다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 32건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 최종적으로 4편을 선정하였다(국내 0, 국외 4). 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 [별첨 2]에 기술하였다.

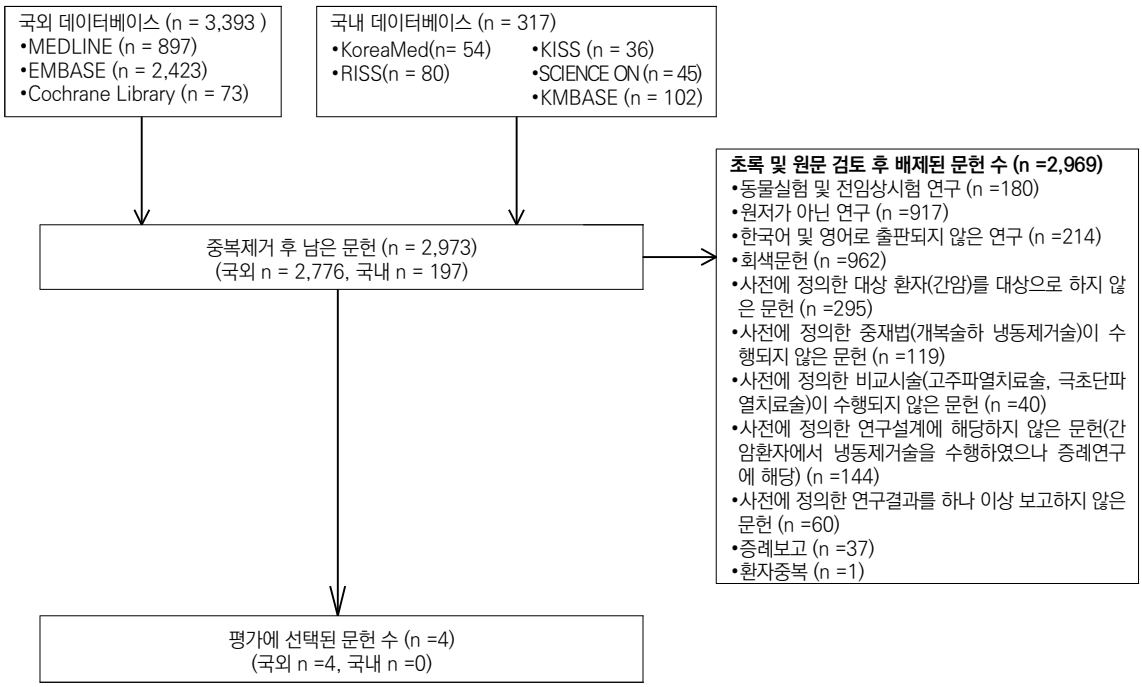

그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 4편으로 연구유형은 모두 비무작위 비교연구이었으며, 연구국가별로는 미국 3편, 일본 1편으로 확인되었다(표 3.1).

중재방법으로는 개복술하 냉동제거술을 보고한 문헌이 1편, 복강경하/개복술하 냉동제거술 결과 구분이 불가능한 문헌이 1편, 경피적/복강경하/개복술하 냉동제거술 결과 구분이 불가능한 문헌이 2편이었다. 비교방법으로는 고주파열치료술을 보고한 문헌이 3편, 고주파열치료술과 극초단파열치료술 결과 구분이 불가능한 문헌이 1편이었다.

소위원회에서는 간암 냉동제거술의 비교시술로는 임상에서 유용성과 안전성이 입증되어 가장 많이 사용되고 있는 국소치료법인 고주파열치료술과 극초단파열치료술을 검토하기로 하였다.

2000년도 초반 문헌 2편(Bilchik, 2000; Pearson, 1999)에서는 원발성 및 전이성 간암 환자를 대상으로 하였으며, 종양 수 또는 위치에 기초하여 간 절제술이 불가능한 환자를 대상으로 하였다. 2015년 이후 문헌 2편(Chen, 2021; Ei, 2015)은 원발성 간암 환자를 대상으로 하였으며, Ei 등(2015) 문헌에서의 환자 선택기준은 암 크기가 5cm 미만이었다(표 3.2).

표 3.1 선택문헌의 일반적 특성

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구 유형	대상환자	중재시술 (n)	비교시술 (n)	결과지표		추적기간
개복술하 냉동제거술									
1	Pearson (1999)	미국	전향적 코호트	hepatic malignancies	냉동제거술 (n=54)	고주파열치료술 (n=92)	안전성	overall complication	median 15 개월 (at the time of data analysis)
							효과성	local tumor progression	
복강경하, 개복술하 냉동제거술 시술 방법에 따른 환자 구분 불가능									
2	Bilchik (2000)	미국	후향적 코호트	hepatic malignant neoplasms	냉동제거술 (n=159)	고주파열치료술 (n=40)	안전성	overall complication	CA: median 16개월 (1–77) RFA: median 9개월 (1–22)
							효과성	local recurrence rate	
경피적, 복강경하, 개복술하 시술 방법에 따른 환자 구분 불가능									
3	Chen (2021)	미국	후향적 코호트 (population based study)	HCC	냉동제거술 (n=104)	고주파열치료술 (n=3,510)	효과성	overall survival cancer specific survival	-
4	Ei (2015)	일본	전향적 코호트	HCC	냉동제거술 (n=55)	고주파열치료술 (n=27) 및 극초단파열치료술 (n=37)	안전성	overall complication	2년 시점
							효과성	local recurrence free survival rate	

-: 언급 없음
HCC: Hepatocelullar Carcinoma; LTP: local tumor progression; CA: Cryoablation, 냉동제거술; RFA: Radiofrequency Ablation, 고주파열치료술; MWA: Microwave Ablation, 극초단파열치료술

표 3.2 연구별 연구대상자 특성

연번	1저자 (연도)	연구 유형	환자 특성	중재시술 비교시술	환자수	남성 (%)	연령 median (range) /mean±SD	Child-Pugh Class A/B/C, 명	Platelet count (x10^9/L) median (range) /mean±SD	Tumor size, cm median (range) /mean±SD
개복술하 냉동제거술										
1	Pearson[1] (1999)	후향적 코호트	primary or metastatic hepatic malignancies	CA	54	39	57 (22-82)	Child-Pugh ClassA/B인 환자만 포함	-	3.6 (0.8-9.0)
				RFA	92	53	55 (24-78)		-	3.8 (0.5-12.0)
복강경하, 개복술하 냉동제거술 시술 방법에 따른 환자 구분 불가능										
2	Bilchik[2] (2000)	후향적 코호트	primary or metastatic hepatic malignancies	CA	159	-	-	-	-	5 (1-22)
				RFA	40	-	-	-	-	2 (0.5-9)
경피적, 복강경하, 개복술하 시술 방법 구분 불가능										
3	Chen (2021)	후향적 코호트	HCC AJCC stage I, II, III and unkown	CA	104	78 (75.0)	-*	-	-	군간 차이 없다고 보고
				RFA	3,510	2,691 (76.7)	중재군 보다 평균 연령 높음*	-	-	
4	EI[3] (2015)	후향적 코호트	HCC size < 5cm	CA	55	38 (64)	69 (65-74)	6.0 (5.0-6.0) score[4]	91 (49-118)	2.5 (2.0-3.0)*
				RFA/ MWA	64	48 (75)	69 (64-74)	6.0 (5.0-6.0) score[4]	105 (74-141)	1.9 (1.5-2.3)*

-: 언급 없음
HCC: Hepatocelullar Carcinoma; CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; MWA: Microwave Ablation; AJCC: American Joint Committee on Cancer
[1] 종양의 수 또는 위치에 기초하여 간 절제술이 불가능한 환자 대상
[2] 종양의 크기 또는 위치에 기초하여 간 절제술이 불가능한 환자 대상
[3] most favorable approach (percutaneous, laparoscopic, mini-laparotomy, or full laparotomy) was determined on a case-by-case basis depending on the size and location of the tumor(경피적 CA: 24명, 경피적 RFA/MCT: 20명 수행)
[4] Child-Pugh classification 점수가 5점 또는 6점인 환자는 Child-Pugh class A cirrhosis (well-compensated cirrhosis), 점수가 7점에서 9점 사이인 환자는 Child-Pugh class B cirrhosis (significant functional compromise), 점수가 10점에서 15점인 사람은 Child-Pugh class C cirrhosis (decompensated cirrhosis)를 의미

1.3 비뚤림 위험 평가결과

1.3.1 비무작위 비교연구(NRS)

4편 비무작위 비교연구를 대상으로 RoBANS ver. 2.0을 이용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다.

2편의 연구에서는(50%) 두 군의 기초특성에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 확인되어 '대상군 비교가능성' 및 '대상군 선정' 비뚤림 위험이 '낮음(Low)'으로 나타났다. 2편의 연구는 두 군의 기초특성 중 암 크기에 유의한 차이가 확인되고 보정에 대한 언급이 없어 '대상군 비교가능성' 및 '교란변수' 비뚤림 위험이 '높음(High)'으로 평가되었다. '노출 측정'은 중재법에 대한 수행여부로, 의무기록 등으로 확인되어 분명한 것으로 보고 모두 '낮음(Low)'으로 평가하였다.

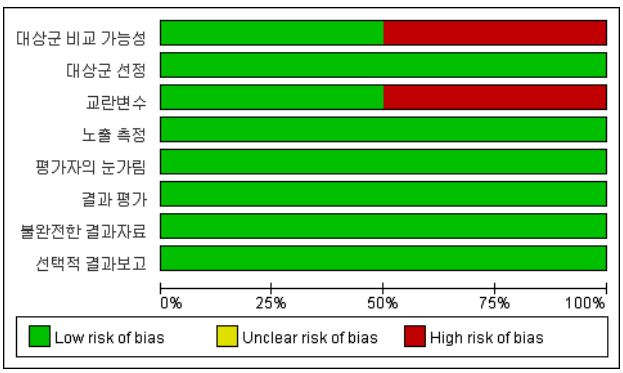

그림 3.2 비뚤림 위험 그래프

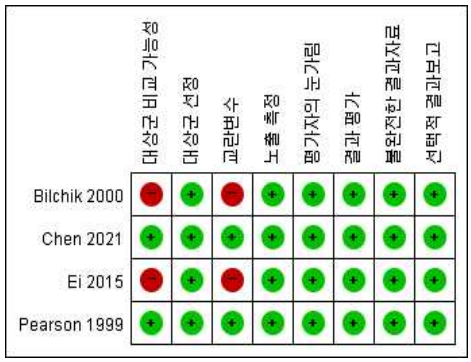

그림 3.3 비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약표

2. 분석 결과

2.1 안전성

안전성 결과는 비교시술인 고주파열치료술과 극초단파열치료술로 나누어 제시하였다.

CA vs RFA

3편의 비무작위 비교연구에서 종합적인 합병증 발생률이 보고되었다.

Ei 등(2015)의 연구에서는 주요 합병증을 Clavien-Dindo 등급 III 이상을 주요 합병증으로 정의하였으며, 주요 합병증 및 전체 합병증 발생에 있어 중재군과 RFA군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

Bilchik 등(2000)의 연구에서는 입원 기간 및 이환율(morbidity)이 중재군(n=159)보다 RFA군(n=40)에서 통계적으로 유의하게 낮았지만(p<0.001), 사망률은 두 군간 유의한 차이가 없었다.

Pearson 등(1999) 연구에서는 중재군(n=54)이 RFA군(n=92) 보다 합병증 발생률이 통계적으로 유의하게 높았다. 중재군 중 한 명은 수술 중 깨진 프로브 아이스볼에 의해 간정맥이 찔려 대규모 출혈이 발생하였고, 수술 다음 날 사망하였다.

표 3.3 [CA vs RFA] 합병증 발생률

1저자	출판 연도	결과지표	단위	CA		RFA		p-value
				Events	Total	Events	Total	
Ei	2015	Overall complications	명	6[1)]	55	7[2)]	64	1.00
Bilckik	2000	Thrombocytopenia	명	111	159	0	40	<0.001
		Pleural effusion	명	127	159	0	40	<0.001
		Hepatic abscess	명	11	159	3	40	NS
		Bile duct injury	명	7	159	1	40	NS
		Death	명	5	159	1	40	NS
Pearson	1999	Complication	명	22	54	3	92	<0.001

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; NS: not significant
[1)] ascites, thrombocytopenia, portal vein thrombosis, pleural effusion, intra abdominal bleeding
[2)] oagulopathy, hypertension, duodenal ulcer, lymphorrhea, hemothorax, wound infection, pneumonia

2편의 비무작위 비교연구에 대한 메타분석 결과, 합병증 발생에 있어서 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(OR 4.46, 95% CI 0.23, 87.32, I^2=92%).

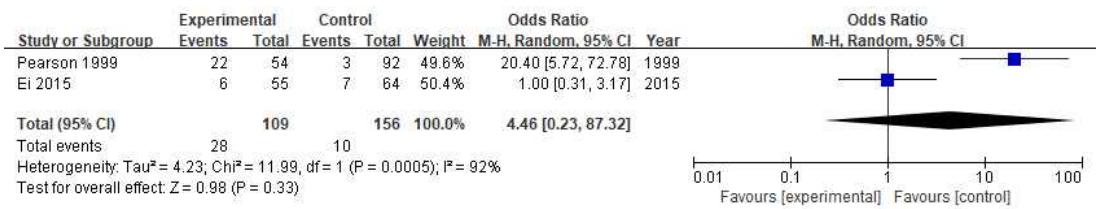

그림 3.4 [CA vs RFA] 합병증 발생률

CA vs MWA

1편(Ei et al., 2015)의 비무작위 비교연구에서 종합적인 합병증 발생률이 보고되었으며 중재군과 MWA군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

표 3.4 [CA vs MWA] 합병증 발생률

1저자	출판 연도	결과지표	단위	CA		MWA		p-value
				Events	Total	Events	Total	
Ei	2015	overall complications	명	6[1)]	55	7[2)]	64	1.00

-: 언급 없음
CA: Cryoablation; MWA: Microwave Ablation
[1)] ascites, thrombocytopenia, portal vein thrombosis, pleural effusion, intra abdominal bleeding
[2)] coagulopathy, hypertension, duodenal ulcer, lymphorrhea, hemothorax, wound infection, pneumonia

2.2 효과성

효과성 결과는 4편의 비무작위 비교연구(Chen et al., 2021; Ei et al., 2015; Bilckik et al., 2000; Pearson et al., 1999)에서 보고되었다.

효과성은 생존율(overall survival, OS), 무병생존율(disease free survival, DFS), 무재발생존율(tumor free survival, TFS; recurrence free survival, RFS), 국소종양진전(local tumor progression, LTP)로 확인하였다. 이 중 무병생존율 보고한 문헌은 한편도 없었다.

2.2.1 전체 생존율(Overall Survival)

전체 생존율은 RFA와 비교한 문헌 1편에서만 보고하였다.

CA vs RFA

1편(Chen 2021)의 Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database를 이용한 인구기반 코호트 연구에서는 전체 생존 시간을 보고하였으며, 성향점수 매칭(propensity score matching, PSM) 전,후 모두 중재군과 비교군 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3.5 [CA vs RFA] 누적 전체생존율

1저자	출판 연도	median OS	환자 특성	CA		RFA		p-value	추적기간
				month	95% CI	month	95% CI		
Chen	2021	PSM 전	HCC	40	37.8-42.2	32	25.1-38.9	0.118	-
		PSM 후		32	25.1-38.9	33	28.8-37.2	0.724	

-: 언급 없음
HCC: Hepatoceullar carcinoma; PSM: propensity score matching; OS: Overall Survival; CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; MWA: Microwave Ablation; CI: Confidence Interval

2.2.2 무재발생존율(Tumor Free survival/Recurrence Free Survival)

CA vs RFA/MWA

1편(Ei 2015)의 비무작위 비교연구에서 2년 추적관찰시점에서 무재발생존율을 보고하였으며, 중재군과 RFA/MWA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3.6 [CA vs RFA] 누적 무재발생존율

1저자	출판 연도	cumulative RFS	환자 특성	CA		RFA/MWA		p-value	추적기간
				%	95% CI	%	95% CI		
Ei	2015	2 year	HCC	80	-	68	-	0.2	2년 시점

-: 언급없음
HCC: Hepatoceullar carcinoma; CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; MWA: Microwave Ablation

2.2.3 국소종양진전(Local Tumor Progression)

국소종양진전(Local Tumor Progression, LTP)은 RFA와 비교한 2편의 비무작위 비교연구에서 보고되었다.

1편(Pearson et al., 1999)에서 중재군에서의 국소종양진전이 RFA군에 비해 유의하게 높게 나타났으며, 나머지 1편(Bilckik et al., 2000)에서는 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

메타분석 결과, 두 군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(OR 4.41 95% CI 0.57, 33.94, I^2=82%).

표 3.7 [CA vs RFA] 국소종양진전

1저자	출판 연도	환자 특성	CA		RFA		p-value	추적기간, mo median (range)/ mean±SD
			Events	Total	Events	Total		
Pearson	1999	HCC&MET	12	54	3	138	<0.01	median 15개월 (at the time of data analysis)
Bilckik	2000	HCC&MET	24	159	4	40	ns	CA: 6 (1-77) RFA: 9 (1-22)

HCC: Hepatoceullar carcinoma; MET: metastatic hepatic malignancies

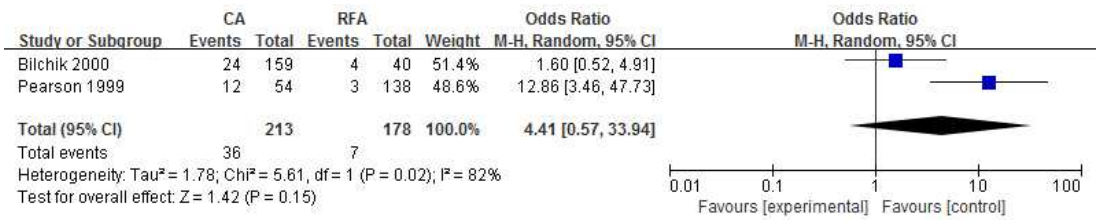

그림 3.5 [CA vs RFA] 국소종양진전

2.3 GRADE 근거 평가GRADE 근거수준 평가

본 평가에서는 GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 결과는 대상 환자에 따라 평가하였기 때문에 GRADE 근거수준 역시 대상 환자에 따라 별도로 제시하였으며, 이는 다시 각 결과변수별로 나누어 근거수준(certainty of evidence)을 제시하였다.

2.3.1 GRADE를 위한 결과변수의 중요도 결정

모든 결과지표는 ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical), ③ 덜 중요한(of limited importance)의 3개의 범주에 따라 중요도(importance)를 구분하였고, ① 핵심적인(critical), ② 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical) 결과지표를 대상으로 GRADE 근거수준을 확인하였다.

소위원회에서는 중재시술과 관련된 안전성, 효과성 결과변수를 확인하고 결과변수 중요도를 다음과 같이 결정하였다.

표 3.8 결과변수의 중요도 결정

구분		결과변수의 중요도									
		scale									결정
		덜 중요한 (of limited importance)			중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)			핵심적인 (critical)			
안전성	합병증 발생률	1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	critical(7.6)
효과성	전체생존율	1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	critical(7.3)
	무재발생존율	1	2	3	4	5	6	7	**8**	9	critical(7.1)
	국소종양진전	1	2	3	4	5	6	**7**	8	9	critical(6.9)

2.3.2 고주파열치료술

NRS 연구에서 개복술하 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 메타분석 결과 요약과 결과지표 중요도 및 근거수준 요약표는 아래(표 3.9)와 같으며 안전성 및 효과성의 모든 결과지표의 종합적인 근거수준은 'Very Low'으로 평가되었다.

표 3.8 [CA vs RFA] GRADE evidence profile

Certainty assessment							No. of patients		Effect		Certainty	Importance
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	개복술하 냉동제거술	극초단파 열치료술	Relative (95%CI)	Absolute (95%CI)		
[안전성] 합병증 발생률												
3	NRS	serious[a]	not serious	not serious	serious[b]	none	2편의 연구에서는 중재군에서 합병증 발생률이 통계적으로 유의하게 높았음. 1편의 연구에서는 두 군간 유의한 차이 없었음 [메타분석] 2편 28/109 (25.7%)	10/156 (6.4%)	OR 4.46 (0.23 to 87.32)	170 more per 1,000 (from 49 fewer to 793 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
[효과성] 전체생존율												
1	NRS	not serious	not applicable	not serious	serious[b]	none	두 군간 유의한 차이 없음				⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
[효과성] 무재발생존율												
1	NRS	serious[a]	not applicable	not serious	serious[b]	none	두 군간 유의한 차이 없음				⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
[효과성] 국소종양진전												
2	NRS	serious[a]	not serious	not serious	serious[b]	none	1편의 연구에서는 비교군에서 국소종양진전이 통계적으로 유의하게 낮았음. 1편의 연구에서는 두 군간 유의한 차이 없었음 [메타분석] 2편 36/213 (16.9%)	7/178 (3.9%)	OR 4.41 (0.57 to 33.94)	114 more per 1,000 (from 17 fewer to 542 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; NRS: non-Randomized control study
Explanations: a. 대상군 비교 가능성, 교란변수 등으로 1등급 낮춤; b. 검정력이 떨어지는 표본수, 신뢰군간 넓어 1등급 낮춤

2.3.3 극초단파열치료술

NRS 연구에서 복강경하 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 메타분석 결과 요약과 결과지표 중요도 및 근거수준 요약표는 아래(표 3.9)와 같으며 안전성 및 효과성의 모든 결과지표의 종합적인 근거수준은 'Very Low'으로 평가되었다.

표 3.9 [CA vs MWA] GRADE evidence profile

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	개복술하 냉동제거술	극초단파 열치료술	Relative (95%CI)	Absolute (95%CI)		
[안전성] 주요 합병증												
1	NRS	serious[a]	not applicable	not serious	serious[b]	none	두 군간 유의한 차이 없음				⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
[효과성] 무재발생존율												
1	NRS	serious[a]	not applicable	not serious	serious[b]	none	두 군간 유의한 차이 없음				⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; NRS: non-Randomized control study
Explanations:
a. 대상군 비교 가능성, 교란변수 등으로 1등급 낮춤
b. 검정력이 떨어지는 표본수 등으로 1등급 낮춤

Ⅳ 결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

간암 냉동제거술(Cryosurgical Ablation of Liver Cancer)은 간세포암 또는 전이성 간암의 종양 환자에서 종양을 초저온으로 얼려 파괴하는 치료법으로서, 신의료기술평가 제도가 도입되기 전인 행위 비급여로 등재(2006.12.1.)된 후, 2016년 11월 선별급여 본인부담률 80%로 전환되어 현재까지 사용되고 있다(보건복지부 고시 제2016-212호(2016.11.18.)). 해당 의료기술은 내부 모니터링을 통해 발굴된 주제로, 대상선별 임상자문회의 및 우선순위 심의에서 재평가 적합성 및 필요성을 인정받아 의료기술평가 대상으로 선정되었다. 2021년 제9차 의료기술재평가위원회(2021.9.10.)에서는 경피적, 복강경하, 개복술하 간암 냉동제거술에 대해 평가계획서 및 소위원회 구성을 심의하였다.

체계적 문헌고찰을 통해 개복술하 간암 냉동제거술의 안전성과 효과성은 총 4편(비무작위 비교연구 4편)에 근거하여 평가하였다. 중재군 대상 환자 수는 총 372명으로, 2000년도 초반 연구 두 편에서는 원발성 및 전이성 간암 환자 중 종양 수 또는 위치에 따라 간 절제술이 불가능한 환자를 대상으로 하였다. 2015년 이후 문헌 2편은 원발성 간암 환자가 대상이었으며, 이 중 한편의 문헌에서 보고된 환자 선택기준은 암 크기 5cm 이하였다.

소위원회에서는 간암 냉동제거술의 비교시술로는 임상에서 유용성과 안전성이 입증되어 가장 많이 사용되고 있는 국소치료법인 고주파열치료술과 극초단파열치료술을 검토하기로 하였다. 안전성 및 효과성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

1.1 안전성

간암 환자를 대상으로 개복술하 냉동제거술의 안전성은 3편의 비교연구(비무작위 비교연구 3편)에서 보고한 합병증 발생률을 지표으로 평가하였다. 소위원회에서는 현재 냉동제거술에 사용되는 프로브는 초창기 문헌들에서 사용된 프로브와는 달라 동 기술의 안전성을 최근의 문헌에서 보고된 결과를 기준으로 평가하는 것이 합당하다는 의견이었다.

개복술하 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 연구 중 한 편(2015년)의 연구에서는 주요 합병증 및 전체 합병증 발생에 있어 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 다른 두 편(1999년, 2000년)의 연구에서는 합병증 발생률이 중재군에서 유의하게 높았다. 이러한 연구들을 메타분석 결과 합병증 발생에 있어 두 군간 유의한 차이는 없었다(2편; Odds Ratio (OR) 4.46; 95% Confidence interval (CI) 0.23, 87.32; I^2=92%).

개복술하 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 1편의 개별 연구에서 주요 합병증 및 전체 합병증 발생에 있어 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

1.2 효과성

간암 환자를 대상으로 효과성은 생존율, 무병생존율, 무재발생존율, 국소종양진전을 지표로 평가하였다. 이 중 무병생존율을 보고한 문헌은 한편도 없었다. 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 해당 의료기술의 임상적 효과성을 보고하고 있는 4편의 비교연구(비무작위 비교연구 4편)를 확인할 수 있었다.

개복술하 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 비무작위 비교연구에서 전체 생존율(1편), 무재발생존율(1편)은 두 군간 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 국소종양진전을 보고한 2편의 연구 중 한편(2000년)의 연구에서는 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 다른 한편(1999년)에서는 중재군에서 유의하게 높았다. 이러한 연구들을 메타분석 결과 두 군간 유의한 차이는 없었다(2편; OR 4.41; 95% CI 0.57, 33.94; I^2=82%).

개복술하 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 비무작위 비교 연구에서 무재발생존율(1편)은 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다. 전체 생존율과 국소종양진전을 보고한 문헌은 없었다.

2. 결론

소위원회에서는 현재 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 제언하였다.

간암 환자를 대상으로 시행한 개복술하 간암 냉동제거술은 다른 국소치료법(고주파열치료술 또는 극초단파열치료술)과 안전성을 비교한 3편에서의 결과가 일관되지 않았지만 가장 최신 문헌에서의 합병증 발생률이 중재군과 비교군(고주파열치료술)간 유의한 차이가 없었으며, 효과성도 전체 생존율, 무재발생존율, 국소종양진전에 있어 두 군간 유의한 차이는 없었다. 그러나 소위원회는 본 평가의 선택문헌에서의 중재법이 개복술하 간암 냉동제거술을 보고한 문헌이 1편, 복강경하/개복술하 간암 냉동제거술결과 구분이 불가능한 문헌이 1편, 경피적/복강경하/개복술하 간암 냉동제거술 결과 구분이 불가능한 문헌이 2편으로 현재 선택문헌만을 기준으로 개복술하 간암 냉동제거술의 안전성 및 효과성을 평가하기는 어렵다는 의견이었다. 다만, 소위원회에서는 1) 개복술하 간암 냉동제거술이 임상에서 단독으로 시술되기보다는 간 절제술시 함께 시행되는 점으로 미루어 봤을 때 앞으로도 개복술하 냉동제거술 단독 결과를 보고하는 문헌의 출판 가능성이 낮으며, 2) 경피적, 복강경하, 개복술하 간암 냉동제거술을 구분하지 않고 임상결과를 보고한 기존 문헌들을 비추어 볼 때 각 시술 경로별 중재법의 안전성과 효과성이 유사할 것으로 유추된다는 의견이다. 따라서 고주파열치료술, 극초단파열치료술과 같은 다른 국소치료법과 유사한 안전성과 효과성을 가진 의료기술로 판단한 경피적 간암 냉동제거술의 결과를 개복술하 간암 냉동제거술의 평가근거로 고려하는 것에 문제가 없다는 것이 소위원회의 추가적인 의견이다.

2022년 제4차 의료기술재평가위원회(2022.04.15.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “개복술하 간암 냉동제거술”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 개복술하 간암 냉동제거술이 임상에서 단독으로 시술되기보다는 간 절제술시 함께 수행되며, 다른 국소치료법과 유사한 안전성과 효과성을 가진 의료기술로 판단한 경피적 간암 냉동제거술의 결과를 개복술하 간암 냉동제거술의 평가근거로 고려하는 것에 문제가 없다는 소위원회 추가 의견을 바탕으로, 간암 환자에게 적용한 개복술하 간암 냉동제거술은 안전하고 효과적인 기술로 판단하여 '권고함'으로 심의하였다(권고등급: 권고함).

V

참고문헌

1. 국가암정보센터. https://www.cancer.go.kr/
2. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
3. 대한간암학회. 국립암센터. 2018 간세포암종 진료 가이드라인.
4. 대한간학회. 한국인 간질환 백서, 와이디앤피. 2021.
5. 대한내과학회편. 헤리슨 내과학(19판), 도서출판 MIP. 2017.
6. 보건의료빅데이터개방시스템(https://opendata.hira.or.kr)
7. 이민우. 국소 소작술: 초단파열치료술과 냉동소작술. KASL 2018;1: 402-4.
8. 한국보건의료연구원 신의료기술평가보고서. 간암에 실시하는 극초단파 열치료술. nHTA 2012-42. 2012.
9. Kyoung Doo Song. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. Clinical and Molecular Hepatology 2016;22:509-515.
10. Liver Cancer. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/liver-hp-patient.pdf
11. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, Bai W, Dong Z, Lu Y, Zeng Z, Lou M, Wang H, Gao X, Chang X, An L, Qu J, Li J, Yang Y. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2015;61(5):1579-90.
12. Wu S, Hou J, Ding Y, Wu F, Hu Y, Jiang Q, Mao P, Yang Y. Cryoablation Versus Radiofrequency Ablation for Hepatic Malignancies: A Systematic Review and Literature-Based Analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(49):e2252.

VI 부록

1. 의료기술재평가위원회

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

1.1 2021년 제9차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 9월 10일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2022년 제4차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 4월 1일~2022년 4월 6일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 4월 15일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

간암 냉동제거술의 소위원회는 연구기획자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 7인(소화기내과, 외과, 영상의학과, 근거기반의학)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 2일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 12월 14일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2022년 2월 15일
- 회의내용: 결론 및 근거수준 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2022년 3월 15일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 확정

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946 to 현재까지

(최종 검색일: 2021.11.12.)

구분	연번	검색어	검색결과
대상자	1	liver cancer.mp. or Liver Neoplasms/	170,386
	2	Hepatocellular Carcinoma.mp. or Carcinoma, Hepatocellular/	129,177
	3	Hepatocellular cancer.mp.	2,062
	4	(liver tumor or hepatic tumor).mp.	7,666
	5	(liver.mp. or Liver/) and (Neoplasm Metastasis/ or metastas$s.mp.)	12,937
	6	liver malignancy.mp.	586
대상자 종합	7	OR/1-6	212,729
중재	8	cryoablation.mp.	4,160
	9	Cryosurgery.mp.	14,503
	10	cryotherapy.mp. or Cryotherapy/	10.977
	11	cryosurgical ablation.mp.	195
중재 종합	12	OR/8-11	24,370
대상자 & 중재	13	7 AND 12	897
		최종	**897**

3.1.2 Ovid-Embase (1974 to 2021 November 11)

(최종 검색일: 2021.11.12.)

구분	연번	검색어	검색결과
대상자	1	liver cancer.mp. or liver cancer/	56,637
	2	Hepatocellular Carcinoma.mp. or liver cell carcinoma/	194,782
	3	neoplasm/ or Hepatocellular cancer.mp. or liver tumor/	480,062
	4	(liver tumor or hepatic tumor).mp.	56,834
	5	(liver/ or liver metastasis/ or liver.mp.) and (neoplasm/ or metastasis/ or metastas$s.mp.)	72,385
	6	liver malignancy.mp.	929
대상자 종합	7	OR/1-6	698,184
중재	8	cryoablation.mp.	10,848
	9	Cryosurgery.mp.	9,739
	10	cryotherapy/ or cryotherapy.mp.	22,734
	11	cryosurgical ablation.mp.	223
중재 종합	12	OR/8-11	39,426
대상자 & 중재	13	7 AND 12	2,423
		최종	**2,423**

3.1.3 CENTRAL

(최종 검색일: 2021.11.12.)

구분	연번	검색어	검색결과
대상자	1	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees	3,121
	2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1,866
	3	MeSH descriptor: [Liver] explode all trees	3,337
	4	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5,341
	5	(Hepatocellular Carcinoma) (Word variations have been searched)	5,386
	6	((liver or hepatic) tumor) (Word variations have been searched)	9,573
	7	((liver or hepatocellular) cancer) (Word variations have been searched)	13,638
	8	(liver metastasis) (Word variations have been searched)	3,648
	9	liver malignancy	3,159
대상자 종합	10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	26,762
중재	11	MeSH descriptor: [Cryosurgery] explode all trees	369
	12	(cryosurgery ablation) (Word variations have been searched)	174
	13	(cryoablation) (Word variations have been searched)	488
	14	MeSH descriptor: [Cryotherapy] explode all trees	1,694
	15	(cryotherapy) (Word variations have been searched)	2,486
중재 종합	16	#10 OR #11 OR #12 #13 OR #14	2,773
대상자 & 중재	17	9 AND 15	73
		최종	**73**

3.2 국내데이터 베이스

3.2.1 KoreaMed

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

연번	검색어	검색결과
1	(("cryoablation"[ALL])) OR ("cryosurgery ablation"[ALL])	54
	최종	**54**

3.2.2 KMBASE

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

연번	검색어	검색결과
1	(([ALL=cryoablation] OR [ALL=cryosurgery ablation]) OR [ALL=냉동제거술])	102
	최종	**102**

3.2.3 KISS

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

연번	검색어	검색결과
1	전체=cryoablation OR 전체=cryosurgery ablation OR 전체=냉동제거술	36
	최종	**36**

3.2.4 RISS

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

연번	검색어	검색결과
1	전체: cryoablation 〈OR〉 전체: cryosurgery ablation 〈OR〉 전체: 냉동제거술	80
	최종	**80**

3.2.5 ScienceON

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

연번	검색어	검색결과
1	전체=cryoablation OR 전체=cryosurgery ablation OR 전체=냉동제거술 AND 전체=liver	45
	최종	**45**

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

– RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	
대상군 선정	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	
교란변수	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	
노출 측정	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	
평가자의 눈가림	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	
결과 평가	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	
불완전한 결과자료	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	
선택적 결과 보고	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	□ 낮음 □ 높음 □ 불확실	

4.2 자료추출 양식

연번(1)

1저자, 연도

연구특성
- ■ 연구설계 :
- ■ 연구국가 :
- ■ 연구기관 :
- ■ 대상자 모집기간 :

연구대상
- ■ 선정기준 :
- ■ 제외기준 :
- ■ 연구대상 :
- ■ 연구대상자 수 :
- ■ 연구대상 특성

변수	중재군1 (n=)	비교군 (n=)	p값
연령, mean±SD			-
남/녀, 명(%)			-

중재
- ■ 중재:
- ■ Co-intervention :

- 비교중재
- ■ 비교중재 :
- ■ Co-intervention :

- none

추적관찰 및 결과측정
- ■ 추적관찰기간 :
- ■ 탈락률

- 중재군 :
- 비교군 :

- ■ 탈락사유 :

-
- ■ 결과변수

결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value

안전성
- ■ 시술 관련 부작용 및 합병증

-

효과성
- ■ 결과 변수

결론
- ■ 결론 :

기타
- ■ 연구비 지원 :
- ■ 연구프로토콜 :

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Chen L	The efficacy of radiofrequency ablation versus cryoablation in the treatment of single hepatocellular carcinoma: A population-based study.	Cancer Med 2021; 10(11); 3715-25.
2	Ei S	Cryoablation provides superior local control of primary hepatocellular carcinomas of 〉2 cm compared with radiofrequency ablation and microwave coagulation therapy: an underestimated tool in the toolbox.	Ann Surg Oncol 2015; 22(4); 1294-300.
3	Bilchik AJ	Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation for unresectable hepatic malignant neoplasms: a proposed algorithm.	Arch Surg 2000; 135(6); 657-62.
4	Pearson AS	Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies.	Am J Surg 1999; 178(6); 592-9.

NECA 한국보건의료연구원
National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency

발행일 2022. 9. 30.
발행인 한 광 협
발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-92691-00-8