

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-22-001-44 (2023. 3.)



의료기술재평가보고서 2023

폐암 경피적 냉동제거술

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

고려진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-22-001)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
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	8
1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침	13
1.5 기존 의료기술평가	14
1.6 선행연구	14
2. 평가목적	15
II. 평가방법	16
1. 체계적 문헌고찰	16
1.1 개요	16
1.2 핵심질문	16
1.3 문헌검색	17
1.4 문헌선정	18
1.5 비뚤림위험 평가	18
1.6 자료추출	19
1.7 자료합성	19
1.8 근거수준 평가	19
2. 권고등급 결정	19
III. 평가결과	21
1. 문헌선정 결과	21
1.1 문헌선정 개요	21
1.2 선택문헌 특성	22
1.3 비뚤림위험 평가 결과	27
2. 평가결과	29
2.1 안전성	29
2.2 효과성	37
2.3 경제성 문헌 검토	45
2.4 GRADE 근거 평가	46

IV. 결과요약 및 결론	51
1. 평가결과 요약	51
1.1 안전성	51
1.2 효과성	52
1.3 경제성	52
2. 결론	53
V. 참고문헌	54
VI. 부록	56
1. 의료기술재평가위원회	56
2. 소위원회	57
3. 문헌검색현황	58
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	62
5. 최종선택문헌	65

표 차례

표 1.1	냉동제거술에 소요되는 의료기기 식약처 허가사항	3
표 1.2	폐암 치료 관련 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.3	건강보험심사평가원 고시항목 상세	6
표 1.4	국외 보험 및 행위 등재 현황	6
표 1.5	국내 이용현황	7
표 1.6	수가정보	7
표 1.7	세계보건기구 분류, 상피세포 폐암	10
표 1.8	폐암의 TNM 분류에 따른 병기군(Stage groups)	11
표 2.1	PICOTS-SD 세부내용	16
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	17
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	17
표 2.4	문헌의 선택 및 배제 기준	18
표 2.5	권고 등급 체계 및 정의	20
표 3.1	선정문헌 특성	23
표 3.2	안전성·효과성 평가 선정문헌의 대상자 및 중재 특성	25
표 3.3	시술관련 합병증	31
표 3.4	시술관련 합병증_CTCAE 분류상 grade 3 이상	36
표 3.5	시술 후 재원기간	36
표 3.6	전체 생존율	37
표 3.7	무진행 생존율	38
표 3.8	무질병 생존율	39
표 3.9	암특이 생존율	39
표 3.10	치료반응	41
표 3.11	국소 재발까지의 기간	42
표 3.12	전체 생존_비용	43
표 3.13	무진행 생존기간_비용	43
표 3.14	치료반응_비용	44
표 3.15	경제성 문헌 특성	44
표 3.16	경제성 문헌 연구결과 요약	45
표 3.17	결과변수 중요도 결정	46
표 3.18	GRADE 근거수준 평가	47

그림 차례

그림 1.1 냉동제거술 치료기전	2
그림 1.2 폐암 경피적 냉동제거술	3
그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌	21
그림 3.2 비둘림 위험평가(RoB) 그래프	27
그림 3.3 비둘림 위험평가(RoB) 요약표	27
그림 3.4 비둘림 위험평가(RoBANS-2) 그래프	28
그림 3.5 비둘림 위험평가(RoBANS-2) 요약표	28
그림 3.6 기흉 발생_숲그림	30
그림 3.7 흉관삽관 및 중재가 요구된 기흉 발생_숲그림	30
그림 3.8 객혈 발생_숲그림	31
그림 3.9 흉막삼출 발생_메타분석결과	31
그림 3.10 기관지 흉강루(bronchoplural fistula) 발생_숲그림	31
그림 3.11 전체 생존_완화치료와의 비교	38
그림 3.12 치료반응(완전반응 using RECIST)_숲그림	40
그림 3.13 치료반응(국소종양재발/진행)_숲그림	40
그림 3.14 치료반응(기술적 성공률)_숲그림	41

요약문(국문)

평가배경

“폐암 경피적 냉동제거술”은 폐암에 대한 일차적 치료 및 재수술 치료를 목적으로, 아르곤 가스와 헬륨 가스를 냉동프로브에 삽입하여 동결/해동 주기를 통해 암조직을 파괴하는 의료기술이다. 국내에서는 신의료기술평가제도가 확립되기 이전인 2006년에 비급여로 등재되었으며, 이후 2011년 건강보험 보장성 강화 정책에 따라 급여로 전환되어 임상에서 사용하고 있다.

해당 의료기술은 행위 급여 항목 중에 과거 유관기관 수요조사에서 저가치 기술로 제기된 바 있어, 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴하였으며, 재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2022년 제8차 의료기술재평가위원회(‘22.8.12.)에서 재평가 대상으로 최종 선정하였다.

본 평가의 목적은 폐암 환자에서 냉동제거술의 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거평가를 통해 의료기술의 적정 사용 등을 지원하고자 하였다.

평가방법

폐암 경피적 냉동제거술에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “냉동제거술 통합 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 흉부외과 2인, 호흡기내과 1인, 종양내과 1인, 영상의학과 3인, 비뇨의학과 2인, 신장내과 1인, 근거기반의학 2인 전문가로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 “폐암 환자에서 경피적 냉동제거술은 임상적으로 안전하고 효과적인가?”이었고 안전성은 시술관련 합병증을, 효과성은 종양학적 결과, 폐 기능, 환자 관련 결과 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias (RoB)와 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver 2.0)을 사용하였고, 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하였다. 문헌의 비뚤림위험 평가와 자료추출은 모두 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 논의하여 합의하였다. 자료분석은 질적 검토(qualitative review) 및 정량적 분석(quantitative analysis)을 수행하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 안전성 및 효과성 평가는 총 10편(무작위배정 비교연구 1편, 후향적 코호트 비교 연구 9편)을 토대로 검토하였다. 선택문헌의 연구대상자는 모두 표준 수술적 치료가 어려운 중증 폐암 환자(수술 부적합 환자 6편, 진행성/전이성 폐암 4편)였고, 비교기술은 폐엽 중 암이 발생한 부분만 절제하는 구역 절제술(sublobar resection), 초단파소작술(Microwave ablation), 고주파 열치료술, 완화치료 등이었다.

안전성

안전성은 총 9편에서 보고하였고, 시술관련 합병증, 시술 후 재원기간 지표를 검토하였다. 경피적 냉동제거술의 전체 결과를 검토하였을 때 시술과 관련된 사망은 발생하지 않았으며, 기흉, 객혈, 흉막삼출, 기관지흉강루, 혈흉, 통증 등의 다양한 합병증 사례들이 보고하였다.

초단파소작술과 비교한 연구(4편)에서 경피적 냉동제거술군의 기관지 흉강루 발생률(2편)은 유의하게 낮았고(오즈비(Odds ratio, OR) 0.18, 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.03-0.93, $I^2=0\%$, $p=0.04$), 객혈 발생률(4편)은 경피적 냉동제거술군에서 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(OR 2.09, 95% CI 0.58-7.83, $I^2=49\%$, $p=0.28$). 기흉, 흉막삼출, 혈흉, 호흡곤란, 폐출혈, 흉막염 등의 다른 지표는 두 군간 유의미한 차이가 없었다.

고주파 열치료술과 비교한 연구(2편)에서 기흉, 기관지 흉강루, 객혈, 호흡곤란 발생은 두 군간 유의미한 차이가 없었다.

구역 절제술(sublobar resection)과 비교한 연구(1편)에서 경피적 냉동제거술의 기흉과 객혈 발생은 각 37% (10/27), 22.2% (6/27)인데 반해 수술군은 모두 발생하지 않아 중재군에서 발생률이 높았다.

시술 후 재원기간은 총 4편에서 보고하였으며, 구역 절제술(Subloar resection)보다는 경피적 냉동제거술의 재원기간이 짧았고, 초단파소작술, 고주파 열치료술과 비교한 결과 유의한 차이가 없었다.

효과성

효과성은 총 9편을 토대로 단독과 병용치료를 구분하여 검토하였다. 효과성 지표는 i) 종양학적 의료 결과로 생존(전체 생존율, 무진행 생존율, 무질병 생존율, 암특이 생존율)과 치료반응(고형암반응평가 기준에 의한 평가결과(완전반응), 국소종양제어율, 재발/전이, 시술성공(technical success : 사전에 계획한 종양의 완전 소작)), ii) 폐 기능, iii) 삶의 질 등의 환자 결과를 지표로 정하였으며, 이 중 폐기능 및 환자결과를 보고한 연구는 없었다.

단독치료

전체 생존 결과는 총 5편에서 보고하였다. 폐암 경피적 냉동제거술의 3년 전체 생존율은 초단파소작술(2편) 및 구역 절제술(1편)과 각각 비교시 유의한 차이는 없었으며, 고주파 열치료술과 비교시(2편) 1편은 경피적 냉동제거술군에서 높았고(75% vs. 49.9%, 통계값 제시안됨), 다른 1편은 군 간의 유의한 차이는 없었다. 완화치료와 비교한 1편에서는 경피적 냉동제거술군에서 전체 생존기간이 유의하게 긴 것으로 나타났다.

3년 무진행 생존율은 2편에서 보고하였고, 폐암 경피적 냉동제거술과 초단파소작술을 비교한 결과(1편)는 두 군간 유의한 차이가 없었으며, 고주파 열치료술과 비교에서는 경피적 냉동제거술의 생존율이 더 높았으나 통계적 유의성은 보고되지 않았다. 3년 무질병 생존율, 암특이 생존율은 1편에서 보고하였으며, 폐암 경피적 냉동제거술은 구역 절제술, 고주파 열치료술과 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

치료반응은 총 8편에서 다양한 지표로 보고하였다. 초단파소작술과 비교한 5편 중 4편은 대부분 지표에서 두 군간 유의한 차이는 없었고, 폐암 경피적 냉동제거술의 완전반응율은 초단파소작술에 비해 낮았으나 통계적 유의성은 언급이 없었다. 고주파 열치료술과 비교한 3편 중 2편에서 경피적 냉동제거술군의 재발 및 전이가 적거나, 완전소작률이 높았고, 다른 1편에서는 중재군에서 완전반응을 보인 환자비율이 낮았으나 통계적 유의성은 제시되지 않았다. 구역 절제술과 비교 결과(1편) 경피적 냉동제거술군이 재발 및 전이가 적거나 유사한 수준이었다.

병용치료

전체 생존은 2편에서 보고하였으며, 2편 모두 폐암 경피적 냉동제거술과 분자표적치료 또는 전신치료를 병용치료한 군에서 1년 전체 생존율 및 전체 생존기간이 유의하게 긴 것으로 보고하였다. 무진행 생존은 1편에서 보고하였고, 경피적 냉동제거술과 병용치료한 군에서 무진행 생존기간이 유의하게 긴 것으로 보고하였다.

치료반응은 1편에서 보고하였고, 폐암 경피적 냉동제거술과 분자표적치료를 병용치료한 군이 치료반응율(완전 또는 부분반응)이 분자표적치료만 한 군에 비해 유의하게 높았다.

경제성

폐암 경피적 냉동제거술의 경제성 관련 결과는 1편에서 보고하였다. 전이성 비소세포 폐암 환자에서 최상 지지요법 또는 전신요법에 경피적 냉동제거술(percutaneous multisite cryoablation)을 추가하였을 때 비용-효과적인 것으로 보고하였다.

결론 및 제언

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 “폐암 경피적 냉동제거술”의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이

제시하였다.

폐암 경피적 냉동제거술은 기흉(흉관삽관 요구된 기흉 포함), 객혈, 흉막삼출, 혈흉 등 대부분의 지표에서 비교시술과 유의한 차이가 없어 안전한 의료기술로 평가하였다. 폐암 경피적 냉동제거술의 효과성은 단독치료시 완화치료와 비교하여 유의하게 생존기간이 길었고, 다른 국소치료술(초단파소작술, 고주파 열치료술), 구역 절제술(sublobar resections)과 유사한 수준의 생존 결과, 치료반응을 보였다. 또한, 병용치료는 연구 수가 적긴 하였으나 경피적 냉동제거술을 분자표적치료 또는 전신치료와 병용치료한 군에서 유의하게 생존기간 길었으며, 치료반응 결과가 좋았다.

따라서, 소위원회에서는 폐암 환자에서 경피적 냉동제거술은 안전하고, 다른 국소치료법(초단파소작술, 고주파 열치료술)과 비교하여 유사한 생존 및 치료반응을 보여 효과성이 있는 기술로 판단하였다. 다만, 동 평가에 포함된 연구대상자의 중증도를 고려하여 표준적 수술이 어려운 상태의 고위험 폐암 환자에서 단독 또는 병용치료 시 경피적 냉동제거술을 국소치료법 중 하나의 대안으로 사용해 볼 수 있는 기술로 판단하였다. 수술이 가능한 조기 폐암 환자에서 안전성과 효과성을 판단하기에 문헌적 근거가 부족하다는 의견이었다.

2023년 제3차 의료기술재평가위원회(2023.3.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “폐암 경피적 냉동제거술”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 표준적 수술이 어려운 상태의 폐암 환자를 대상으로 경피적 냉동제거술의 사용을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

주요어

폐암, 경피적 냉동제거술, 안전성, 효과성

Lung Cancer, Percutaneous Cryoablation, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

폐암 환자에서 경피적 냉동제거술은 안전하고 효과적인가요?

질한 및 의료기술

폐암은 폐에 생긴 악성 종양을 말하며, 폐 자체에서 발생한 ‘원발성 폐암’과 다른 장기에서 생긴 암이 폐로 전이된 ‘전이성 폐암’으로 구분된다. 또한, 암세포의 크기와 형태에 따라 ‘비소세포 폐암’과 ‘소세포 폐암’으로 나뉘는데, 비소세포 폐암이 80-85%로 대부분을 차지한다. 국내 폐암 환자는 지속적으로 증가 중으로, 2020년에 전체 암종 중 두 번째로 많이 발생하였고(남자 1위, 여자 4위), 2021년에 폐암 사망자는 인구 10만 명당 36.8명으로 전체 암종 중에서 사망률이 가장 높았다. 폐암은 폐암의 종류와 병기, 환자의 상태에 따라 다양한 치료방법이 사용된다.

폐암 경피적 냉동제거술은 영상학적 방법으로 폐암 부위를 확인하고 감시하면서, 병변부위에 냉동탐침을 삽입해 냉동과 해동을 교대로 적용하여 폐 종양을 파괴하는 치료법으로 현재 건강보험기준으로 급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

폐암 환자에서 경피적 냉동제거술이 안전하고 효과적인지 평가하기 위해 10편의 문헌을 검토하였다. 폐암 환자에서 경피적 냉동제거술은 기흉이나 객혈, 흉막삼출 등과 같은 합병증이 다른 국소치료법과 유사하여 안전성이 있다고 판단하였다. 효과성은 단독으로 경피적 냉동제거술을 시행했을 때 경피적 열치료술 및 초단파소작술과 같은 다른 국소치료법과 유사한 생존 및 치료반응을 보였고, 기존의 분자표적치료 또는 전신치료와 경피적 냉동제거술을 같이 사용했을 때 생존 및 치료반응의 결과가 좋았다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 표준적 수술이 어려운 상태의 폐암 환자를 대상으로 경피적 냉동제거술은 다른 국소치료법과 유사하게 안전하고 효과적인 의료기술로 평가하여, ‘조건부 권고함’으로 결정하였다.

1. 평가배경

폐암 경피적 냉동제거술은 영상학적 방법으로 폐암 부위를 확인하고 감시하면서, 병변부위에 냉동프로브를 삽입해 냉동과 해동을 교대로 적용하여 폐 종양을 파괴하는 치료법으로 신의료기술평가제도가 확립되기 이전인 2005~2006년에 비급여로 등재되었으며, 이후 2011년 건강보험 보장성 강화 정책에 따라 급여로 전환(보건복지부 고시 제2011-94호, 2011.8.25.)되어 임상에서 사용하고 있다.

폐암 경피적 냉동제거술은 행위 급여 항목 중에 과거 유관기관 수요조사에서 저가치 기술로 제기된 바 있어, 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴하였다.

재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2022년 제8차 의료기술재평가위원회('22.8.12.)에서 재평가 대상으로 최종 선정하였다.

본 평가에서는 '폐암 환자를 대상으로 한 경피적 냉동제거술'의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 근거를 제공하여, 의료기술의 적정사용 등에 도움을 주고자 하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 냉동제거술

냉동제거술은 극저온을 이용하여 암 세포를 파괴하는 치료방법이다. 냉동제거술의 기본적인 기전은 얼음결정을 이용하는 것으로, 낮은 온도에 세포가 노출되면 먼저 세포 외액에 얼음결정이 생기고 세포 내액에는 여러 고분자 물질로 인하여 얼음결정이 늦게 발생하며 이로 인한 세포 외액과 내액의 삼투압의 차이로 세포가 탈수를 일으키며 단백질 변성이 생겨 세포가 파괴된다. 급속한 온도의 강하는 세포 내액에 얼음결정을 만들고 세포막과 세포조직을 파괴하여 세포의 죽음을 일으킨다. 또 미세혈관이 파괴되어 미세혈류가 차단되고 세포의 허혈을 유발하여 세포를 죽음에 이르게 한다(정원재 등, 2009).

극저온을 이용하는 냉동수술은 1960년대부터 액체질소를 이용한 방법으로 사용되기 시작하였으며, 이는 온도조절이 안되고 다루기 힘들며 심부조직의 치료에 한계가 있었다. 1990년대 들어와서 저침습 심부장기의 암을 치료할 수 있는 냉동수술 시스템이 발전하였고, 줄-톰슨 효과(Joule-tompson effect)에 기초한 장비가 개발되면서 가스를 이용하여 냉동치료를 할 수 있게 하였다(정원재 등, 2009). 줄-톰슨 효과는 가스의 팽창 또는 압축으로 인한 가스의 온도 변화를 말한다. 냉동제거술의 효과적인 조직 손상을 이루게 하기 위해서는 진행과정의 모니터링, 빠른 냉각, 느린 해동 및 동결-해동 주기의 반복이 중요한 요소이다(Lee et al., 2016).

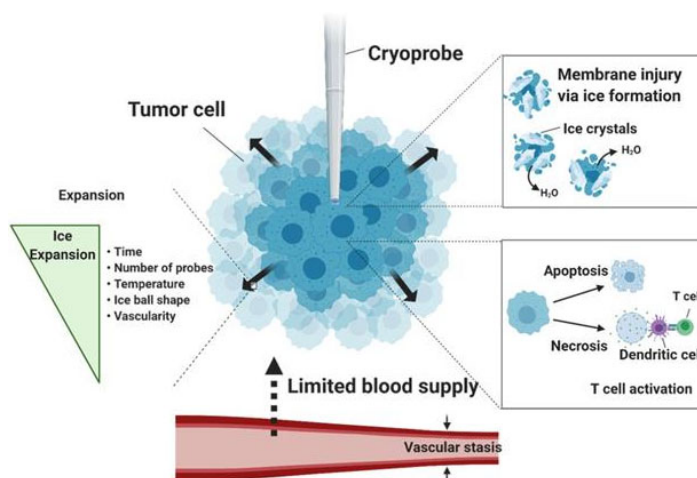


그림 1.1 냉동제거술 치료기전
출처: Kwak et al., 2022

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(한국보건 의료연구원 보고서, 2021).

이러한 장비는 온도의 범위 조절이 가능하고 냉동침의 두께가 얇아지면서 심부조직의 치료가 용이하다. 조직의 심부에 경피적 방법을 이용한 냉동치료로 임상적으로 사용이 증가하고 있으며, 특히 전립선암, 신장암, 간암, 골수암 등의 치료에 사용 사례가 많지만, 아직까지 폐 조직에서는 사용이 제한적이다(정원재 등, 2009).

냉동치료는 비침습적이며, 통증이 없고 재치료가 가능하여 수술 고위험군, 재발 환자, 치료저항이 있는 환자 등에서 국소 암치료로 적용할 수 있는 장점이 있다. 외부 영상을 통하여 위치를 파악하고 경피적 방법으로 표적부위만을 공략하기 때문에 주변 조직의 손상이 거의 없으며, 심폐기능에 큰 위험을 주지 않는다. 또한 환자가 느끼는 통증이 거의 없어 안정적인 시술이 가능하며 환자가 편안해한다. 처음 치료 후에도 치료한 부위나 다른 부위에도 여러 번의 추가 치료가 가능하다(정원재 등, 2009; 이성호 등, 2006).

1.1.2 방법

아르곤 가스와 헬륨 가스가 ultrathin probe 내에서 Joule-Thompson principle에 의하여 -187도와 67도의 freezing/thawing cycle을 통함으로써 폐암 세포조직의 ① Extracellular/in-tracellular ice-crystal formation, ② cellular ischemia, ③ cellular necrosis, ④ coagulative necrosis, ⑤ activation of apoptosis, ⑥ speed up of system in vivo immunological process를 유발하여 폐암 세포와 조직을 파괴한다(건강보험심사평가원 고시항목상세 실시방법, 2022).

냉동절제술에서 냉동침 주위에 만들어지는 냉각부위는 직경 2cm 정도로 제한되며 냉동침으로부터 거리가 멀어질수록 온도가 증가하므로 어느 범위 이상에서는 암세포 사멸 효과를 얻을 수 없다. 효과적인 암의 사멸 온도는 -40°C 정도로 보고되고 있고, 냉동침의 효과적 치료범위는 직경 2cm로 정확한 냉동침의 위치를 설정하는 것이 매우 중요하다(정원재 등, 2009).

폐암 냉동제거술 시 냉동침의 위치 설정을 위해 개흉술 또는 흉강경 및 여러 영상학적 장비를 사용할 수 있다. 실시간 영상을 이용하여 시술을 하는 방법이 가장 편리하며 이를 위하여 실시간 컴퓨터 촬영이나 방사선 조영술을 이용한다(정원재 등, 2009). 경피적 냉동제거술은 일반적으로 CT 유도하에 국소마취 및 진정제(conscious sedation)를 이용하여 수행한다(Zhang et al., 2016; Inoue et al., 2014).

흉강내 직접 냉동제거술(direct introthoracic cyrosurgery)은 초기에는 수술가능한 암 환자들에게 적용 가능하였는데, 현재는 개흉술로 절제할 수 없는 암 환자에게도 적용할 수 있다. 경피적 냉동제거술은 수술적 치료를 받을 수 없거나 수술을 거부하는 고립성 소세포암(small and solitary lung cancer), 종양크기나 위치 상 절제불가능한 진행성 암, 중앙에 위치한 일부 폐암에 적합하다. 고립성 소세포암의 냉동제거술은 근치적 절제를 목표로, 진행성 폐암의 냉동제거술은 증상, 삶의 질 및 환자의 생존을 연장시키기 위해 종양의 부피를 줄이는 것을 목표로 수행된다(Niu et al., 2012).

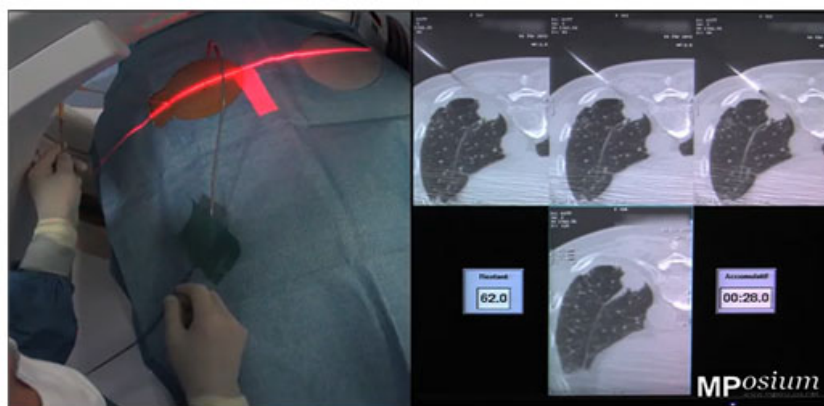


그림 1.2 폐암 경피적 냉동제거술

출처 : https://www.youtube.com/watch?v=RH4po_14mDY

1.1.3 소요장비 현황

동 기술 관련 소요장비로 냉동수술기 및 냉동수술기용 프로브가 확인되었으며, 국내 식품의약품안전처 (이하 식약처) 허가사항은 다음의 표와 같다.

표 1.1 냉동제거술에 소요되는 의료기기 식약처 허가사항

구분	분류
냉동수술기	
허가번호(허가일)	수허 09-648호 (2009.7.10.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (Cryo-S Classic)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	일정 부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는 등에 사용하는 기구
허가번호(허가일)	수허 09-802호 (2009.8.26.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (Cardioblate CryoFlex™ Surgical Ablation Console)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	일정 부위에 극저온을 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는 등에 사용하는 기구
허가번호(허가일)	수허 16-69호 (2016.2.16.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (ERBECRYO 2 10420-000, 10402-000)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	일정부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는 등에 사용하는 기구
허가번호(허가일)	수허 20-28호 (2020.2.7.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (Freezpen, CL-FP-02외 1건)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	일정 부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는데 사용하는 기구
허가번호(허가일)	제허 21-69호 (2021.1.28.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (CryoVIVE, RM-DT02W)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	환부를 낮은 온도로 유지하여 통증의 완화, 부종의 경감에 사용하거나 일정 부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는데 사용
허가번호(허가일)	수허 21-242호 (2021.12.18.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (ICEfx Cryoablation System, FPRCH8000)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	조직에 극저온을 적용하여 조직을 냉동 파괴하는데 사용하는 수술기
허가번호(허가일)	제허 22-78호 (2022.2.7.) * 수출용에 한함
품목명(모델명)	냉동수술기 (TargetCool, TargetCool™, RM-DC04U)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	환부를 낮은 온도로 유지하여 통증의 완화, 부종의 경감에 사용하거나 일정 부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는데 사용
냉동수술기용프로브	
허가번호(허가일)	수인 10-24호 (2010.01.08.)
품목명(모델명)	냉동수술기용프로브 (F-30/300/R외 2건)
분류번호(등급)	A36020.01 (2)
사용목적	냉동 수술기와 함께 사용하는 카테터형 프로브
허가번호(허가일)	수허 09-801호 (2009.8.26.)
품목명(모델명)	냉동수술기용프로브 (60SF2외 3건)
분류번호(등급)	A36020.01 (2)
사용목적	냉동 수술기와 함께 사용하는 카테터형 프로브
허가번호(허가일)	수인 19-4809호 (2019.11.28.)
품목명(모델명)	냉동수술기용프로브 (Flexible Single-use Cryoprobes 20402-401외 3건)
분류번호(등급)	A36020.01 (2)
사용목적	냉동수술기와 함께 사용하는 일회용냉동수술기용프로브로서 극저온에 의한 조직의 파괴 및 냉동유착을 이용한 조직과 이물의 제거, 생검용 조직추출 등에 사용.
허가번호(허가일)	수인 22-4127호 (2022.3.7.)
품목명(모델명)	냉동수술기용프로브 (FPRPR3533외 10건)
분류번호(등급)	A36020.01 (2)
사용목적	냉동수술기와 함께 사용하는 니들 형태의 일회용 냉동수술기용프로브로서 극저온에 의한 조직의 파괴에 사용하는 기구

출처 : 식품의약품안전처 의료기기정보포털, 2022

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

현재 폐암에서 냉동제거술은 시술의 접근경로에 따라 2가지 항목(냉동제거술, 경피적 냉동제거술)로 분류되어 있다. 폐암 치료 관련한 보험 등재 현황 및 폐암 경피적 냉동제거술의 행위정의 고시사항은 다음과 같다.

표 1.2 폐암 치료 관련 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2022년 2월판)

분류번호	코드	분류	점수
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침	
		제3장 영상진단 및 방사선치료료	
		제4절 방사선치료료	
		[방사선 치료]	
다-405		체외조사 Teletherapy [1회당]	
		가. 저에너지 방사선치료	
		(1) 1문조사 Single Port	241.69
		(2) 2문대향조사(2문조사)부터 Paralled Opposed Ports	162.78
		나. 중에너지 방사선치료	
		(1) 1문조사 Single Port	586.98
		(2) 2문대향조사(2문조사)부터 Paralled Opposed Ports	312.05
		다. 고에너지 방사선치료	
		(1) 1문조사 Single Port	660.20
		(2) 2문대향조사(2문조사)부터 Paralled Opposed Ports	346.42
다-405-1		회전조사 Rotational Irradiation	
		가. 저에너지 방사선치료	257.10
		나. 중에너지 방사선치료	518.41
		다. 고에너지 방사선치료	534.12
다-406		압체조형치료 [1회당] 3-Dimensional Conformal Therapy	2,128.04
다-407		개봉 선원치료 Unsealed Source	
		가. 경구투여방법	720.48
		나. 정맥주사방법	999.37
		다. 기타방법 [복막천자, 흉강천자, 관절천자 등] Others	1,691.78
다-408		밀봉소선원치료 Brachytherapy	
		다. 조직내치료, 관내치료 Interstitial, Intraluminal Therapy	
	HD085	(1) 고선량률분할치료-(가) 1치료기간당,3회이상실시기준	7,966.15
	HD086	(1) 고선량률분할치료-(나) 치료중단시,1회당	1,552.36
	HD087	(2) 저선량률치료-(가) 방사성선원삽입당일	1,675.18
	HD088	(2) 저선량률치료-(나) 익일부터	1,314.80
다-412		체부 정위적 방사선수술(1회당) Body Stereotactic Radiosurgery	
	HD111	가. 선형가속기 이용 LINAC	9,318.78
	HD112	주. 1회로 치료가 종결되는 경우에는 31,211.91점을 산정한다	
	HD211	나. 사이버 나이프 이용 Cyber Knife	9,318.78
	HD212	주. 1회로 치료가 종결되는 경우에는 31,211.91점을 산정한다	
다-413	HD121	양성자 치료 [1회당] Proton Therapy	7,459.82
다-417	HD170	수술 중 방사선 치료(전자선 이용) Introoperative Radiation Therapy, Electron	6,001.91
		제9장 처치 및 수술료 등	
		제1절 처치 및 수술료	
		[기관, 기관지 및 폐]	

분류번호	코드	분류	점수
자-131-2	O1318 *	내시경적 냉동치료 [기관지] 및 폐 종양 Endoscopic Cryotherapy [Tracheal, Bronchial, Lung Tumor]	4,094.37
자-140		폐뼈기질제술 Wedge Resection of Lung	
	O1401	가. 단일 Single	10,028.91
	O1403	나. 2-3개	12,000.06
	O1404	다. 4-5개	12,962.98
	O1405	라. 6개 이상	14,703.41
자-141	O1410	폐구역 절제술 Segmentectomy of Lung	21,082.99
자-142		폐엽절제술 Lobectomy of Lung	
	O1421	가. 단일폐엽절제술 Single	27,483.95
	O1422	나. 쌍폐엽절제술 Bilobectomy of Lung	29,249.38
	O1423	다. 폐엽과 폐구역 절제술 Lobectomy and Segmentectomy	29,630.99
	O1424	라. 소매폐엽절제술 Sleeve Lobectomy	30,349.04
자-143		폐전적출술 Pneumonectomy	
	O1431	가. 폐전적출술 Pneumonectomy	28,268.59
	O1432	나. 소매폐전적출술 Sleeve Pneumonectomy	38,078.57
자-147	O1471	폐암 냉동제거술 [유도로 별도 산정] Cryosurgical Ablation of Lung Cancer [중재적 방사선 시술]	26,022.69
자-677-3		경피적 냉동제거술 [유도로 별도 산정] Percutaneous Cryosurgical Ablation	
	M6870	나. 폐암 Lung Cancer	9,992.41
자-690		경피적 고주파 열치료술 [유도로 별도 산정] Percutaneous Radiofrequency Ablation	
	M6900	다. 폐암 Lung Cancer	4,980.50

* 2009년 신의료기술평가 인정 (사용대상 : 수술이 불가능한 진행된 폐 및 기관지 종양 환자)

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	자-677-3	보험EDI코드	M6870	급여여부	급여
행위명(한글)	경피적 냉동제거술 [유도로 별도 산정] - 나. 폐암			직접비용작성유형	-
행위명(영문)	Percutaneous Cryosurgical Ablation of Lung Cancer			세분화행위	-
정의 및 적응증	폐암 환자에 대한 일차적 치료 및 재수술 치료				
실시방법	argon gas와 helium gas가 ultrathin probe 내에서 Joule-Thompson principle에 의하여 -187도와 67도의 freezing/thawing cycle을 통함으로서 폐암 세포조직의 1) Extracellular/intracellular ice-crystal formation 2) cellular ischemia 3) cellular necrosis 4) coagulative necrosis 5) activation of apoptosis 6) speed up of system in vivo immunological process를 유발 폐암세포와 조직을 파괴한다.				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지 (고시항목조회), 2022년 기준

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

폐암 경피적 냉동제거술과 관련하여 국외 보험 등재 현황은 다음과 같이 확인하였다.

표 1.4 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT 32994	Cryoablation Therapy of Pulmonary Tumors
일본	진료보수 점수표	확인불가

1.2.3 국내 이용현황

폐암 경피적 냉동제거술의 시행 환자수 및 총 사용량은 지속적으로 감소 추세이며, 최근 2년동안은 치료받은 환자는 없었다. 비용 단가는 병원 기준으로 80만원 정도였다.

표 1.5 국내 이용현황

구분	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
폐암 냉동제거술(O1471)										
환자수(명)	8	6	5	2	-	1	1	-	-	-
총사용량(회)	12	7	5	2	-	1	1	-	-	-
진료금액(천원)	16,341	10,224	9,753	4,554	-	2,352	2,391	-	-	-
경피적 냉동제거술 - 폐암(M6870)										
환자수(명)	-	11	16	12	4	6	6	1	-	-
총사용량(회)	-	19	20	12	4	7	7	1	-	-
진료금액(천원)	-	11,083	12,721	11,316	3,676	6,574	6,543	936	-	-
경피적 고주파 열치료술- 폐암 (M6900)										
환자수(명)	-	-	-	-	-	-	3	37	22	26
총사용량(회)	-	-	-	-	-	-	3	52	32	38
진료금액(천원)	-	-	-	-	-	-	1,391	25,116	14,755	17,919
폐구역 절제술(O1410)										
환자수(명)	507	550	803	891	1,224	1,141	1,514	1,634	1,813	2,206
총사용량(회)	526	568	828	917	1,256	1,172	1,580	1,687	1,867	2,261
진료금액(천원)	1,049,217	1,156,629	1,932,050	2,558,729	3,584,186	3,433,663	4,848,043	5,410,694	6,198,957	7,903,231
폐쇄기절제술(단일) (O1401)										
환자수(명)	7,324	7,259	7,248	6,383	6,781	6,332	7,189	7,149	6,917	7,384
총사용량(회)	7,758	7,710	7,649	6,733	7,114	6,648	7,611	7,938	7,976	8,656
진료금액(천원)	8,066,939	8,108,071	9,050,560	9,574,969	10,291,281	9,779,391	11,276,935	11,430,955	11,209,450	12,219,570

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템_진료행위통계 (2023.2.기준)

표 1.6 수가정보

구분 행위명	보험코드	상대가치점수	실제비용(단가) (단위 원)	
			의원급	병원급
폐암 냉동제거술[유도료 별도 산정]	O1471	26022.69	2,396,690	2,074,010
경피적 냉동제거술 - 폐암[유도료 별도 산정]	M6870	9992.41	920,300	796,400
경피적 고주파 열치료술-폐암[유도료 별도 산정]	M6900	4980.5	458,700	396,950
폐구역절제술	O1410	21082.99	1,941,740	1,680,310
폐쇄기절제술(단일)	O1401	10028.91	923,660	799,300

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포탈-수가정보(2023.1.기준)

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 폐암

폐암은 폐에 생긴 악성 종양을 말하며, 폐를 구성하는 조직 자체에서 암세포가 생겨난 원발성 폐암과 암세포가 다른 기관에서 생긴 뒤 혈관이나 림프관을 타고 폐로 옮겨 와서 증식하는 전이성 폐암으로 분류된다. 폐암의 종류는 암세포의 크기와 형태 등 병리조직학적 기준에 따라 소세포폐암과 비소세포폐암으로 구분되고, 비소세포폐암이 전체 폐암의 약 80-85%를 차지한다(국가암정보센터, 2023).

1.3.1.1 역학

폐암은 발병률과 사망률 측면에서 전 세계적으로 가장 흔한 암으로(Lee et al., 2020), 국내 중앙암등록본부 자료(2022)에 따르면 2020년에 폐암 발생은 전체 암 발생의 11.7%인 28,949건으로 갑상선암에 이어 2번째 순으로 많이 발생된 것으로 보고하였다. 2020년 조발생률과 연령표준화발생률 모두 인구 10만 명당 56.4명이었다. 폐암은 사망률이 가장 높은 암으로, 2021년 기준 전체 암 사망자의 22.9%를 차지하였다(국가암정보센터, 2023).

1.3.1.2 진단

폐암은 조기진단이 힘들어 치료가 어려운 질환이다. 폐암을 치료하기 위해서는 객관적인 병리학적 진단이 필수적이며, 병기에 따라 치료방법이 달라지기 때문에 반드시 병기판정을 위한 검사가 필요하다(대한결핵 및 호흡기학회, 2004).

가. 영상학적 검사

단순흉부촬영, 컴퓨터 흉부 단층 촬영(Computed Tomography, 이하 CT), 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, 이하 MRI), 양전자 단층촬영(Positron Emission Tomography-CT, 이하 PET-CT), 골 스캔(bone scan) 검사방법이 있다(대한종양외과학회, 2020).

폐암은 단순 흉부촬영에서 종괴, 변연부 결절, 림프절 종대로 의심되는 폐문부 혹은 종격동의 변화, 흉막 삼출액 등으로 발견된다. 그러나 폐문부나 종격동 병변은 단순 흉부 촬영상 발견되기 어려우므로 단순 흉부 촬영 소견이 정상이더라도 폐암을 확실하게 배제할 수 없다(대한종양외과학회, 2020).

컴퓨터 단층 촬영은 폐암을 검진하는데 있어 가장 효과적인 비침습적인 방법으로 종격동 전이에 대해 높은 음성예측도를 가지고 있으며, 흉벽, 뼈, 늑막과 같은 국소 침범을 진단하고 검사시간과 부신 등을 포함한 상복부로의 전이 여부 또는 확인 할 수 있는 장점이 있다. 흉부에 대한 자기공명영상 촬영은 보통 시행되지는 않지만 일부 척추, 혈관, 상완신경총 또는 흉벽 침범 여부 등을 판독하기 위해 시행될 수 있다. 양전자 단층촬영은 최근 병기 결정에서 중요하게 시행하는 검사로, 종격동 림프절 전이 진단하는데 있어 CT보다 더 뛰어나며 전신을 검사할 수 있는 장점이 있다. 골격계는 폐암의 호발 전이 부위로 골 전이 여부를 확인하기 위해

반드시 뼈 스캔을 시행한다(대한종양외과학회, 2020).

나. 객담세포진 검사

세침흡입검사나 기관지 내시경을 이용한 조직검사의 적응이 되지 못하는 폐엽의 중심부에 위치한 편평상피 세포암의 경우 객담 도말 검사에서 악성 세포가 발견되기도 한다. 위양성률은 1% 정도이지만, 위음성률은 40%로 높은 편이다. 악성 소견이 보이는 경우 약 90%까지 정확하지만 조직학적 분류를 판단하기에 무리가 있다(대한종양외과학회, 2020).

다. 조직 검사

폐암이 의심되는 경우 확진을 위해 모든 환자에게 조직검사를 실시해야 한다. 종양조직은 기관지내시경을 시행하면서 기관지 또는 경기관지 생검, 영상기법 유도하의 미세침흡인이나 경피적 생검, 경기관지초음파(endobronchial ultrasound, EBUS)를 이용한 생검 등 최소 침습 방법으로 얻을 수 있다(대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회, 2017).

1.3.1.3 병리와 병기

세계보건기구(World Health Organization, 이하 WHO)에서 폐암은 호흡상피(기관지, 세기관지, 폐포)에서 기원한 종양으로 정의하고 있다. WHO 분류에 의하면, 상피성 폐암은 4개의 주요 세포형태로 나뉘어지는데, 소세포 폐암과 선암, 편평세포암과 대세포암을 포함하는 비소세포 폐암이 있다(대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회, 2017).

선암은 발병률이 증가하고 있으며, 편평상피세포암과 비교하여 특히 여성에서 증가하고 있다. 조직학적으로 선암은 점액소(mucin)와 샘(gland)을 형성한다. WHO의 폐암 분류에서는 선암을 선파리(acinar), 유두상(papillary), 기관지폐포성(bronchoalveolar), 점액 생성(mucus-secreting)의 4가지로 나누고 있다. 기관지폐포성 폐암은 제2형 폐 세포(type 2 pneumocyte)의 변성에서 생길 수 있는 명확히 구별되는 암으로 주로 고립 폐결절, 다발성 병변, 다른 폐엽으로 전이되는 폐렴 형태의 병변이다. 선암은 T1 N0 M0 병기를 제외하고 편평상피세포암보다 같은 병기에서 예후가 좋지 않다(대한종양외과학회, 2020).

편평상피세포암은 흡연량과 밀접한 관계를 가지며, 보통 근위부 기도에 생기며 편평상피화상(squamous metaplasia)에서 상피 내암(carcinoma in situ)으로 진행된다. 분화도가 좋은 편평상피세포암은 keratin 핵을 가지고 있는 반면, 분화도가 좋지 않은 경우는 keratin에 대한 염색만 한다. 현미경적 소견은 크고 불규칙한 핵(nuclei)과 큰 소핵(nucleoli)을 가진 거친 핵 염색체를 볼 수 있다. 세포들은 종이 모양으로 존재하며, 세포 간 교량 형성이 보인다(대한종양외과학회, 2020).

대세포암은 비소세포폐암 중 빈도가 낮은 암이다. 현미경적 소견은 큰 세포와 저명한 핵소체가 보이며, 점액 및 세포 간 교량 형성이 보이지 않는다. 대세포암의 변이종에는 신경내분비 양상을 띠는 경우가 있고 이는 대세포 신경내분비암으로 재분류된다. 대세포 신경내분비암은 대세포암보다 예후가 좋지 않다(대한종양외과학회, 2020).

소세포폐암은 비소세포폐암과 임상적으로 많은 차이를 보인다. 예후가 좀 더 불량하며, 국소적 성장 및 침범이 빠르고, 원격 전이가 잘 되는 성향이 있다. 그러나 비소세포폐암보다 항암화학요법 및 방사선치료에

민감한 편이다. 특수한 경우를 제외하고 수술이 매우 제한적인 악성 질환이다. 기관지 주변조직에서 발생하여 기관내 점막으로 진행한다. 전신으로 쉽게 전이되며, 주로 종격동 림프절, 간, 뼈, 부신 및 뇌 등으로 전이된다. 단백성분 호르몬 등을 분비하여 부종양증후군을 일으키며, 자가 면역 현상으로 다양한 신경학적 증상이 나타난다(대한중양외과학회, 2020).

표 1.7 세계보건기구 분류, 상피세포 폐암

전암병변(Preinvasive lesions)
Squamous dysplasia/Carcinoma in situ Atypical adenomatous hyperplasia Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine hyperplasia
침습성 암성병변(Invasive malignant lesions)
a. 편평상피세포암(Squamous cell carcinoma)
i. Papillary
ii. Clear cell
iii. Small cell
iv. Basaloid
b. 소세포폐암(Small cell carcinoma)
• Variants
• Combined small cell carcinoma
c. 선암(Adenocarcinoma)
i. Acinar
ii. Papillary
iii. Bronchialveolar
• Nonmucinous (Clara cell/type II pneumocyte) type
• Mixed mucinous and nonmucinous (Clara cell/type II pneumocyte and goblet cell) type or intermediate cell type
iv. Solid adenocarcinoma with mucin formation
v. Adenocarcinoma with mucin formation
vi. Variants
• Well-differentiated fetal adenocarcinoma
• Mucinous (colloid) adenocarcinoma
• Mucinous cystadenocarcinoma
• Signet-ring adenocarcinoma
• Clear cell adenocarcinoma
d. 대세포암(Large cell carcinoma)
• Variants
• Large cell neuroendocrine carcinoma
• Combined large cell neuroendocrine carcinoma
• Basaloid carcinoma
• Lymphoepithelioma like carcinoma
• Large cell carcinoma with rhabdoid phenotype
e. 선편평상피암(Adenosquamous carcinoma)
f. Carcinoma with sarcomatoid, pleomorphic, or sarcomatous elements

i. Carcinoma with spindle or giant cells
ii. Pleomorphic carcinoma
iii. Spindle cell carcinoma
iv. Giant cell carcinoma
v. Carcinosarcoma
vi. Pulmonary blastoma
g. Carcinoid tumors
i. Typical carcinoid
ii. Atypical carcinoid
h. Carcinoma of salivary gland type
i. Mucoepidermoid carcinoma
ii. Adenoid cystic carcinoma
iii. others
i. Unclassified

출처 : 대한종양외과학회, 2020

병기체계는 비소세포폐암의 경우 종양의 크기, 림프절 침범, 원격 전이 유무에 따른 미국 공동암위원회(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/국제 암 통제 연합(Union for International Cancer Control, UICC) 종양 병기 분류체계(Tumor/Node/Metastasis, TNM)를 사용하고 있으며, 소세포폐암에서는 미국 참전용사회 병기체계와 TNM 병기체계를 같이 사용하도록 권고되고 있다(대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회, 2017).

표 1.8 폐암의 TNM 분류에 따른 병기군(Stage groups)

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1mi, T1a-T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T1a, T1b, T1c, T2a, T2b	N3	M0
	T3, T4	N2	M0
IIIC	T3, T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a, M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

출처 : 대한종양외과학회, 2020

T, tumor; N, node; M, Metastasis

1.3.2 폐암의 치료

비소세포 폐암에 대한 일반 치료원칙은 I, II기의 경우 수술적 절제(수술이 불가능할 경우 근치적 방사선 치료)와 보조적 항암화학요법이며, IIIa기는 수술 전 보조치료 후 수술적 절제 혹은 근치적 항암화학요법과 방사선치료, IIIb기에는 항암화학요법과 방사선치료, IV기에는 활동도가 좋은 경우 platinum제를 기본으로 다중 항암제 치료를 시행하고 활동도가 낮은 나쁜 경우는 최상의 보존치료(best supportive care)를 시행한다. 소세포성 폐암에서는 임상적 병기가 T1/T2, N0인 제한적 병기일 경우 종격동 내시경을 시행할 수 있다. 종격동 내시경에서도 전이가 없을 경우 폐엽절제술, 췌기 절제술 혹은 전폐엽절제술과 함께 종격동 림프절 절제술을 시행하는 경우도 일부 있다. 그러나 항암화학요법이 기본 치료이며, 주로 etoposide와 cisplatin 혹은 carboplatin이 사용되고 있다(대한종양외과학회, 2020).

1.3.2.1 수술

폐엽절제술은 폐기능을 보존하며, 수술적 절제가 용이한 표준 수술방법이다. 폐문부나 중심부에 가까운 종양은 전폐절제술과 같은 보다 광범위한 절제술을 시행해야 하는 경우가 많다. 전폐절제술은 수술 사망률이나 장기 이환율이 높은 것으로 알려져 있다. 전폐절제술 대신 소매폐엽절제술을 시행하는 것이 사망률과 이환율을 줄일 수 있는 방법이다. 폐엽 이하 절제술(췌기절제술/구역절제술)은 보통 폐기능이 좋지 못한 환자들에서 시행하고 비디오 흉강경 수술과 연계하여 시행하는 경우가 많다. 비디오 흉강경 수술은 최소침습수술로 통증이 적고 입원기간이 짧으며 수술기간중의 이환율이 낮다. 전통적 방법의 개흉술과 견줄만한 재발률과 5년 장기생존율을 보고하고 있으며, 고령의 환자에게 적합하다고 알려져 있다. 종격동 림프절 절제술은 N2 림프절에 대한 병기 결정과 치료 목적으로 반드시 시행해야 하는 것을 권장하고 있다(대한종양외과학회, 2020).

1.3.2.2 방사선 치료

I기와 II기 비소세포폐암의 치료에서 수술 후 잔존 폐기능이 좋지 않으며, 수술 전 동시 이환된 질병이 있어 수술적 절제가 불가능할 경우에 방사선 치료 단독으로 시행한다. 수술치료가 불가능해 국소치료로 방사선 치료 단독요법을 하는 경우 초기 초기 비소세포폐암(T1, T2)의 5년 생존율은 13-39% 정도이다. 과분할 조사방법인 연속 과다분할 가속 방사선 치료(continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy, CHART)는 12일간 1회 1.5 Gy씩 하루 3회 시행한 생존율이 30일간 60Gy 조사한 고식적 방법보다 높았다. 정위적 신체 방사선치료(stereotactic body radiotherapy, SBRT)은 고용량의 방사선을 1-2회 조사하여 정확한 조준을 통해 정상 조직에 최소한의 독성을 주어 종양만 치료하는 기술로 수술 적응증이 아닌 5cm 미만의 림프절 전이가 없는 변연부 종양에 사용한다. 양성자 치료는 신체를 투과하여 일정한 부위에서만 모든 에너지를 전달하는 선량분포(Bragg-peak)의 특성으로 주변 장기의 피해를 줄일 수 있어 수술적 위험도가 높아 수술이 어려운 초기 환자에서 적응증이 된다. 고주파 절제도 수술이 불가능한 환자에서 3cm 미만의 변연부 종양에 시행할 수 있다. 또한 근치적 방법으로 사용될 수 있다(대한종양외과학회, 2020).

1.3.2.3 동시성 항암화학-방사선요법

현재 낮은 위험도(카르노프스키 활동도 70-100, 적은 체중감소)를 가지고 국소적으로 진행된 절제 불가능한 환자의 표준 치료는 platinum제를 기본으로 한 항암화학요법과 방사선치료의 병합요법이다. 절제 불가능한 III기 암에 대한 방사선요법과 platinum제 기본 항암요법의 동시성 병합치료는 무작위임상연구에서 순차적인 병합치료보다 더 좋은 생존율을 보여주고 있다. 방사선 치료와 동시에 병합하는 화학치료 용법은 cisplatin/vinblastine과 cisplatin/etoposide 등을 사용하고 있다(대한종양외과학회, 2020).

1.3.2.4 전신적 치료 : 항암화학요법

항암화학치료는 국소적으로 진행된 암에서 다중 치료의 일부로 간주되고, 단독 치료시 IIIB나 IV기의 치료방법이 될 수 있다. 진행된 암에서 활동도가 좋고(ECOG 척도 0-2), 카르노프스키 척도가 70% 이상 되며 체중 감소가 10% 미만인 경우 항암화학치료의 적합한 대상이 된다(대한종양외과학회, 2020).

1.3.2.5 표적치료

완치 목적의 치료가 어려운 4기 비소세포폐암 환자의 항암 치료를 결정할 때는 환자 개인별로 가장 효과적인 치료를 받을 수 있도록 환자가 가진 암의 분자병리학적 정보를 우선 확인하고, 이에 맞춰 치료제를 선택해야 한다. 특히 비소세포폐암에서는 일부 유전자 변이를 동반한 환자에서 그 유전자 변이를 표적으로 하는 표적치료제가 좋은 효과를 보이기 때문에 해당되는 유전자 변이가 있는지에 대한 확인이 매우 중요하다. 유전자 변이 중 중요한 검사는 EGFR, ALK, ROS1, BRAF 유전자의 돌연변이로 이에 대한 검사와 치료제는 보험 급여가 되고 있으며, 이외에도 MET, RET, HER2, neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) 등의 유전자 변이가 있을 경우 새로운 치료 약제에 대한 임상시험이 진행 중인 경우가 있다(김정선 등, 2020).

1.3.2.6 면역치료제

최근 면역세포들과 암세포들 간의 상호작용에 대한 면역학적 이해를 통해서 대표적인 면역회피 유전자인 programmed death-ligand 1 (PD-L1)과 cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4)를 표적으로 개발된 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)가 임상현장에 소개하였다. pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab 등 PD-L1/programmed death 1 (PD-1)을 표적으로 개발된 면역관문억제제는 백금화학물 근간의 복합항암화학요법 이후 진행 혹은 불응한 비소세포폐암에서 일관되게 docetaxel 표준요법과 비교하여 통계적으로 우월한 임상결과를 보고하였다(이경원, 2021).

1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침

미국 종합 암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 비소세포폐암(Non-Small Cell Lung Cancer, 이하 NSCLC) 가이드라인(2022)에서는 비소세포폐암 병변 관리를 위한

치료로 영상 유도 열 소작술(Imaging-guided thermal ablation therapy, IGTA)을 추천하고 있다. IGTA에는 고주파 열치료술, 초단파 소작술(Microwave Ablation, MWA), 냉동제거술(cryoablation)을 포함하고 있으며, IGTA는 대부분 외과적으로 절제할 수 있지만 동반 질환으로 인해 수술할 수 없는 종양, 즉 고위험 환자에서 고려될 수 있다. IGTA는 3cm 미만의 비소세포폐암 병변관리를 위한 치료옵션이다. 3cm 이상의 병변 절제는 국소 재발 및 합병증의 발생 위험이 높아질 수 있다. 선별된 병기 1A NSCLC, 다발성 폐암 환자, 또는 증상이 있는 국소 흉부질환의 국소재발 환자(locoregional recurrence of symptomatic local thoracic disease)에 대해 IGTA 사용의 근거가 있다.

1.5 기존 의료기술평가

폐암 냉동제거술은 신의료기술평가가 도입되기 이전에 등재된 기술로, 국내 신의료기술평가는 수행되지 않았고, 국외 의료기술평가보고서도 확인되지 않았다.

1.6 선행연구

폐암 냉동제거술에 대한 체계적 문헌고찰은 확인되지 않았으며, 일차연구의 주요 결과는 다음과 같다. Leppelmann 등(2021)의 후향적 코호트 비교연구에서는 두경부 선양낭성암종으로부터 전이된 폐암 환자 10명(폐전이 종양 수 60개)을 대상으로 경피적 냉동제거술과 초단파 소작술(MWA)의 치료효과를 분석하였고, 유사한 수준의 의료결과를 보고하여 두 기술 모두 두경부 선양낭성암종으로부터 전이된 폐암을 치료할 수 있는 기술로 제시하였다. 기술적 성공률은 중재군 88.9% (24/27), 대조군 93.9% (31/33)으로 유의한 차이 없었고, 시술 후 1년/2년/3년 국소 종양 억제(local tumor control)율은 중재군은 각각 96.0%, 66.6%, 60.6%, 대조군은 93.8%, 90.4%, 87.1%로 통계적 차이는 없었다($p=0.06$). 합병증 관련 객혈은 중재군에서만 33.3%(7/21)로 발생하였으며, 흉막 누공은 대조군에서 더 많이 발생하였다고 보고하였다.

Das 등(2020)의 후향적 코호트 비교연구에서는 병기 IIIB 또는 IV 비소세포 폐암에 대해 경피적 냉동제거술과 초단파 소작술의 안전성과 효과성을 비교하였다. 두 기술 모두 작은 종양의 치료에 비교적 안전하고 효과적인 시술임을 시사하였다. 두 군간 무진행 생존기간(중재군 10개월 vs. 비교군 11개월, $p=0.36$), 전체 생존기간(중재군 27.5개월 vs. 비교군 18개월, $p=.07$)은 유의한 차이가 없었다. 다만, 종양크기에 따른 세부 분석시 큰 종양(>3cm)에서는 초단파 소작술군의 전체 생존, 무진행생존기간이 유의하게 길었고(각 $p=0.04$) 반면, 작은 종양(≤ 3 cm)에서는 두 치료 군간 전체 생존기간($p=0.79$) 및 무진행 생존기간($p=0.39$)은 유의한 차이가 없었다.

Niu 등(2013)의 후향적 코호트 비교연구에서는 폐암 환자(병기 4기) 54명을 대상으로 경피적 냉동제거술(일부 환자에서 iodine-125 seeds implantation 병행)과 고식적 완화치료(항암치료, 방사선치료, 표적 치료 포함)의 효과를 비교 분석하였다. 중재군은 폐내 및 폐외 종양 환자 포함하여 냉동제거술을 받은 환자 31명, 대조군은 냉동제거술을 받지 않은 완화치료(palliative treatment) 환자 23명이 포함하였다. 전체 생존기간은 중재군이 대조군에 비해 유의하게 긴 것으로 나타나(생존기간(중위값): 중재군 14개월 vs. 대조군 7개월, $p<0.001$) 경피적 냉동제거술이 수술과 항암화학요법이 적절하지 않은 IV기 폐암 환자 관리에 유용한 방법이 될 수 있을 것으로 보고하였다.

Gu 등(2011)의 무작위 임상연구에서는 진행성 비소세포 폐암 환자에서 경피적 냉동제거술과 분자표적치료의 병합치료에 대한 치료효과를 분석하였다. EGFR (Epidermal growth receptor) 유전자 돌연변이가 있는 비소세포 폐암 여성 환자 36명을 대상으로 경피적 냉동제거술과 EGFR 표적치료제인 gefitinib를 받은 중재군(냉동제거술 후 gefitinib 투여)과 gefitinib만 받은 군(대조군)의 결과를 비교한 결과, 중재군에서 부분 관해율, 1년 생존율이 유의하게 높았고, 질병진행 발생률은 낮았다.

2. 평가목적

본 평가는 폐암 환자에서 경피적 냉동제거술의 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거평가를 통해 의료기술의 적정사용 등을 지원하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 냉동제거술의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “냉동제거술 평가 통합소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)의 검토에 따라 확정하였다.

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 폐암 환자에서 경피적 냉동제거술은 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

대상 환자(Patients)	폐암, 전이성 폐암	
중재시술 (Intervention)	경피적 냉동제거술	
비교시술 (Comparators)	수술적 치료 방사선 치료 항암화학요법 (표적치료, 면역요법 포함) 고주파 열치료술 초단파 소작술(microwave ablation) 최상 지지 요법(best supportive care)	
결과변수 (Outcomes)	안전성	- 시술관련 합병증 및 이상반응 (e.g., 시술 관련 사망, 기흉, 흉막삼출(pleural effusion), 객혈(hemoptysis), 혈흉(haemothorax) 등
	효과성	- 종양학적 의료결과 • 생존율(전체 생존율, 암 특이 생존율 등) • 치료반응(종양억제율, 관해, 반응율, 재발률, technical success) - 폐 기능 관련 결과 - 환자 결과 : 삶의 질
	경제성	비용, 비용 효과성 등
추적관찰기간(Time)	제한 없음	
임상 세팅(Setting)	제한 없음	
연구유형(Study Design)	비교연구로 제한	

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌 고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하고자 한다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 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

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하고자 한다(표 2.3).

표 2.3 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/
ScienceON	https://scienceon.kisti.re.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

검색기간은 제한하지 않았고, 출판 언어는 한글과 영어로 제한하였다.

1.3.4 수기검색

전자검색원의 검색 한계를 보완하기 위하여 선행 체계적 문헌고찰 및 문헌 검색과정에서 확인되거나 본 평가 주제와 관련된 참고문헌 등을 토대로, 본 평가의 선택/배제 기준에 적합한 문헌을 추가로 검토하여 선정 여부를 판단하였다.

1.4 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견합의를 진행하였다.

문헌선정 시 고려된 사항으로는, 중재법 관련하여 냉동제거술의 시술 접근 경로에 있어서 영상학적 유도하에 경피적인 방법으로 시행된 경우에 적절한 중재법으로 선택하였다. 기관지 내시경을 이용한 접근 경로로 수행된 연구는 본 평가의 중재에 해당되지 않아 배제하였다. 또한, 냉동제거술을 포함하여 열 소작술에 해당되는 여러 치료기술이 혼재되어 있는 경우에는 중재법의 효과만을 평가할 수 없다고 판단하여 배제하였다. 연구설계로는 사전에 정의된 비교기술과 비교한 연구로 제한하기로 함에 따라 단일군 연구는 배제하였다. 비교법에 있어 냉동제거술과 항암화학요법(면역항암제)의 병용한 군을 비교기술로 냉동제거술 단독과 비교한 연구의 경우에는 항암화학요법의 병용효과를 보는 것이므로 비교기술이 적절하지 않은 연구로 배제하였다.

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"> • 사전에 정의된 폐암 연구대상으로 한 연구 • 사전에 정의한 중재법을 수행한 연구-시술접근경로에 있어 CT 유도하 등의 영상을 이용하여 냉동제거술이 수행된 경우 • 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 동물실험 및 전임상시험 • 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등) • 다른 중재법과 비교한 연구가 아닌 경우(단일군 연구) • 중재법이 복합적인 연구(중재법이 열 소작술로 냉동제거술, 고주파 열치료술, 초단파소작술이 모두 혼재되어 있는 경우에 해당) • 비교기술이 적절하지 않은 연구

1.5 비뿔림위험 평가

문헌의 비뿔림위험 평가는 연구유형에 따른 적절한 평가도구를 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 무작위 배정 임상시험 연구(RCT)의 비뿔림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB), 비무작위 비교연구(Non-randomized studies) 문헌의 비뿔림위험 평가는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver 2.0)를 활용하여 평가하였다.

무작위 배정 임상시험 연구에 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뿔림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다.

비무작위 비교연구에 사용되는 RoBANS ver 2.0은 총 8개 세부문항(대상군 비교가능성, 대상군 선정,

교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과 평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과 보고)으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가하였다. 상기 평가결과가 'low' 또는 '낮음'이면 비طول림위험이 적은 것으로 판단하였다. RoB, RoBANS ver 2.0 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

1.6 자료추출

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행기술, 안전성 결과, 효과성 결과 등을 포함하였다.

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 이루었다. 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 회의를 통해 논의하여 합의하였다.

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 효과추정치는 이분형 변수에는 오즈비(Odds Ratio, OR)로 분석하였다. 이 경우 관심사건 환자수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 고정효과모형(fixed effect model) 및 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q statistic($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계적 분석은 RevMan 5.4를 이용하며, 군 간 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 결과지표에 대한 근거수준 제시 및 향후 연구와 관련한 의미를 제시하고자 하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회에서 소위원회의 결론 및 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 최종 권고 등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계 및 정의

권고등급	설 명
권고함 (recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건하 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

냉동제거술과 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 10,695건(국외 10,588건, 국내 107건)이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 2,667건(국내 34건, 국외 2,633건)을 제외한 8,028건(국외 7,955건, 국내 73건)을 문헌선택과정에서 검토하였다.

중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 냉동제거술과 연관 있는 352건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문검토 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 폐암에 대한 문헌 총 11편을 선택하였고, 모두 본 평가기술인 폐암 경피적 냉동제거술 연구였다.

안전성 및 효과성을 보고한 문헌은 10편, 경제성을 보고한 문헌은 1편이었고, 임상적 결과지표 문헌과 경제성 문헌의 중복은 없었다. 본 평가의 최종문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 기술하였으며, 최종선택문헌(11편) 목록과 배제문헌은 각각 [부록 5]와 [별첨 2]에 제시하였다.

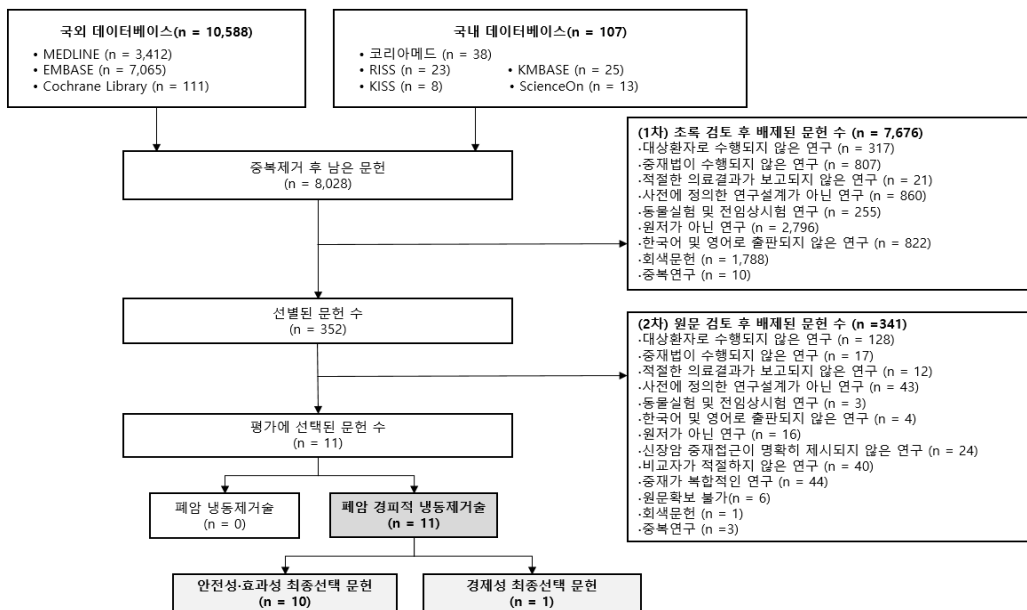


그림 3.1 문헌검색전략에 따라 평가에 선택된 문헌

1.2 선택문헌 특성

폐암 경피적 냉동제거술과 관련한 문헌은 총 11편이었다. 이 중 10편은 안전성 및 효과성 평가에 대한 문헌이었고, 1편은 경제성에 대한 문헌이었다. 연구유형별로 살펴보면, 무작위배정 비교연구 1편, 그 외 10편은 모두 후향적 코호트 비교연구였다. 연구국가는 중국 6편, 미국 4편, 한국 1편이었다.

안전성 및 효과성 평가에 대한 문헌(10편)의 특성을 살펴보면, 대상환자는 원발성 또는 전이성 폐암 환자가 포함되었고, 환자들의 전신상태는 6편은 수술이 불가능하였던 환자이었고, 언급되지 않은 4편의 연구도 병기 3/4기의 진행성이거나 전이성 폐암 환자로 수술이 어려운 의학적 상태로 추정하였다. 환자들의 연령대는 평균 또는 중위값으로 50~60대가 대부분이었고, 70~80대도 있었다.

중재기술은 모두 CT나 초음파 유도하의 경피적 방법으로 냉동제거술이 수행하였다. 중재군을 단독치료와 병용치료로 구분했을 때 폐암 경피적 냉동제거술 단독치료는 8편이었고, 분자표적치료 또는 전신치료와 폐암 경피적 냉동제거술을 병용 치료한 문헌은 2편이었다. 비교기술은 중재군 분류를 기준으로 폐암 경피적 냉동제거술 단독치료와 비교한 기술은 초단파소작술 5편, 고주파 열치료술 3편, 구역 절제술 1편, 완화치료 1편이었고, 병용치료와 비교한 기술은 분자표적치료 1편, 전신치료 1편이었다.

평가결과

표 3.1 선택문헌 특성

no	연구 유형	1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	대상자수 (I/C)	연령 (I/C)	중재군	비교군	결과지표 보고			추적 관찰
									안전성	효과성	경제성	
1	RCT	Gu (2011)	중국	EGFR 유전자 돌연변이가 있는 진행성 비소세포 폐암	36 (18/18)	mean 64 (52-75)	PCA+분자표적치료 (CA prior to the administration of gefitinib)	분자표적치료 (molecular target therapy gefitinib)	O	O	X	12m
2	후향적 코호트	Li (2022)	중국	primary or metastatic pulmonary malignant tumors (primary: NSCLC 12/21, secondary: 7/8)	48 (19/29)	60.9±7.5/ 58.5±7.9	PCA	MWA	O	O	X	평균 22.3m (6-48m)
3	후향적 코호트	Bourgouin (2022)	미국	sarcoma lung metastases (육종 폐 전이암)	27 (-/-)	median 64 (50-72)	PCA (18)	MWA (21)	O	O	X	중위값 25m (IQR 14-33)
4	후향적 코호트	Leppelmann (2021)	미국	두경부의 선양낭성암(Adenoid Cystic Carcinoma)로부터 폐전이(Lung Metastases) 환자	10 (5/2/3*)	median 59 (IQR 58-70)	PCA (21)	MWA (11)	O	O	X	중위값 40.6m
5	후향적 코호트	Das (2020)	중국	비소세포 폐암 (수술불가능한, 표준적 항암 또는 방사선치료에 반응하지 않은 환자)	101 (45/56)	mean 57.7/59.1	PCA (45)	MWA (56)	O	O	X	24.1± 17.3m
6	후향적 코호트	Yuan (2020)	중국	간세포암으로부터 폐 전이	39* (I:7/ C: ① 22, ② 8, ③ 2)	median 59 (31-78)	PCA	① RFA ② MWA ③ MWA or RFA	X	O	X	5년생존
7	후향적 코호트	Yuanying (2013)	중국	metastatic NSCLC	161 (86/75)	mean 52/53	PCA+전신치료 (chemotherapy, immunotherapy, or both)	전신치료 (chemotherapy, chemo-immunotherapy)	O	O	X	30m
8	후향적 코호트	Niu (2013)	중국	primary or metastatic tumors	54 (31/23)	mean 59/56	PCA (+일부 항암화학, 수술)	palliative treatment** (no cryoablation)	O	O	X	6.5yr
9	후향적	Zemlyak	미국	biopsied stage I NSCLC	64	median	PCA	① SLR(구역 절제술) [†]	O	O	X	3yr

no	연구 유형	1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	대상자수 (I/C)	연령 (I/C)	중재군	비교군	결과지표 보고			추적 관찰
									안전성	효과성	경제성	
	코호트	(2010)			(I: 27 / C: ① 25, ②12)	74/66/74		② RFA				
10	후향적 코호트	Choe (2009)	한국	primary 폐 악성 종양	65 (-/-)	68.4±10.1	PCA (9)	RFA (67)	O	O	X	20.8±4.7m
11	후향적 코호트	Bang (2012)	미국	oligometastatic NSCLC	(31/-)	-	multisite cryoablation	best supportive care or systemic regimes	X	X	O	-

* both : cryoablation and MWA, ** patients refused cryoablation, for reasons that included cost, treatment concept and age, and therefore received palliative treatment including chemotherapy or radiotherapy or targeted drug treatment, † SLR, sublobar resections; wedge resection(뺨기 절제술) or segmentectomy(분절 절제술), -, 언급없음
 C, Comparator; CA, Cryoablation; EGFR, Epidermal growth factor receptor; I, Intervention; IQR, Inter Quatile Range; m, month; NSCLC, Non-small cell lung cancer; OS, Overall survival; PCA, Percutaneous CryoAblation; pMWA, percutaneous microwave ablation; PFS, progression-free survival; RFA, radiofrequency ablation; SLR, sublobar resections; yr, year

평가결과

표 3.2 안전성·효과성 평가 선정문헌의 대상자 및 중재 특성

no	1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	전신상태		종양 특성 (I/C)			중재기술 특성			
				병력/수술적합	전신상태평가	tumor(n)	stage	size	중재군	장비명	gudied	동결해동 주기
RCT												
1	Gu (2011)	중국	EGFR 유전자 돌연변이가 있는 진행성 비소세포 폐암	-	ECOG-PS score 3-4	-	IIIB (5/7), IV (13/11)	-	PCA+ 표적치료	Cryocare Surgical System (Endocare, Irvine, CA, USA)	CT	2
NRS (후향적 코호트 비교)												
2	Li (2022)	중국	원발성 또는 전이성 폐 악성 종양	수술 부적합, 거절	(중위값) KPS score >80	-	I+II (12/20), III+IV (6/9)	2.01 ± 0.53 / 2.43 ± 0.71 cm	PCA	CryoHit argon-helium cryoablation system; AccuTarget MediPharma (Shanghai) Co., Ltd.	CT	3
3	Bourgouin (2022)	미국	sarcoma lung metastases	환자의 19%만 ablation이 first-line therapy, 나머지는 이전에 폐 절제술, SBRT, chemotherapy 치료받은 과거력 있음	ECOG-PS 0 : 48% 1-2 : 52%	65 (30/35)	-	최대직경 median 11.0mm (7.0-15)	PCA	Visual ICE cryoablation system(Boston Scientific)	CT	2-3
4	Leppelman (2021)	미국	두경부의 선양양성암로부터 Lung Metastases 환자	(5/10명): ablation 이전에 폐전이에 대해 resection 또는 전신치료 받은 과거력 있음	ECOG-PS 0 : 50% 1 : 50%	lung metastasis 60 (27/33)	-	median diameter 16mm (7-40)	PCA	VISUAL ICE™ system (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA)	CT	2-3
5	Das (2020)	중국	비소세포 폐암	수술불가, 표준적 항암 또는 방사선치료에 불응	ECOG-PS 0-1	-	IIIb (27/32), IV (18/24)	≤3cm (26/32), >3cm (19/24)	PCA	argon-based CA delivery system (AccuTarget MediPharma Co.)	CT	3

no	1저자 (연도)	연구 국가	연구대상자	전신상태		종양 특성 (I/C)			중재시술 특성			
				병력/수술적합	전신상태평가	tumor(n)	stage	size	중재군	장비명	guided	동결해동 주기
6	Yuan (2020)	중국	간세포암으로부터 폐 전이	-	-	-	-	최대직경 median 15mm (6.0-52.0)	PCA	cryoablation system (Cryo-HITTM, Galil Medical, Yokneam, Israel)	CT	-
7	Yuanying (2013)	중국	metastatic NSCLC	수술 부적합 [†]	KPS score ≥70	-	-	선택기준 largest size < 8 cm	PCA +additional chemotherapy, immunotherapy, or both	argon gas-based cryosurgical unit (Endocare, Irvine, CA, USA).	CT or color ultrasonography	2-3
8	Niu (2013)	중국	primary or metastatic tumors	수술 부적합 [‡]	KPS score ≥70	-	IV	선택기준 largest size < 8 cm	PCA (+일부 항암화학, 수술)	argon gas-based cryosurgical unit (Endocare Inc, Irvine, CA)	CT	2
9	Zemlyak (2010)	미국	biopsied stage I NSCLC	medically unfit for standard resection	-	-	I	-	PCA	NR	CT	-
10	Choe (2009)	한국	primary 폐 악성 종양	setting of non-surgical candidates	ECOG-PS 0-1 : 88% 2-3 : 12%	-	I (3/20), II (1/7), III (2/22), IV (3/18)	4.1 ± 2.2cm	PCA	argon helium-based system (IceRod, Oncura, Plymouth Meeting, PA).	CT	-

* both : cryoablation and MWA ** patients refused cryoablation, for reasons that included cost, treatment concept and age, and therefore received palliative treatment including chemotherapy or radiotherapy or targeted drug treatment † SLR, sublobar resections; wedge resection or segmentectomy. ‡ 사유 : multiple metastases diffuse lung tumors, unresectable lung tumors, severe complications (e.g., hypertension, hydrothorax or ascites), advanced age, or refusal to undergo surgery

§ 사유 : (1) Multiple metastases; (2) Multiple lung cancers; (3) Central lung cancer infiltrating or blocking the main bronchus; (4) Patient refused surgery and chemotherapy, or sought for further treatment after chemotherapy failure in other hospitals; (5) Severe complications (for example, hypertension, hydrothorax and ascites); and (6) Advanced age

C, Comparator; CT, computed tomography; ECOG-PS, Eastern Co-operative Oncology Group performance status; EGFR, Epidermal growth factor receptor; I, Intervention; KPS, Karnofsky Performance Status scale scores; MWA, microwave ablation; NSCLC, non-small cell lung cancer, OS, overall survival; PCA, Percutaneous CryoAblation; RFA, radiofrequency ablation, SLR, sublobar resections

1.3 비뚤림위험 평가결과

1.3.1 무작위배정 비교연구

무작위배정 비교연구는 1편으로, RoB를 이용하여 문헌의 비뚤림위험을 평가하였다. 선택비뚤림과 관련된 항목으로 무작위 배정 순서방법 및 배정순서 은폐, 연구참여자/연구자 및 결과평가에 대한 눈가림 항목 관련해서 구체적으로 제시되어 있지 않거나, 언급되어 있지 않아 '불확실'로 평가하였다. 불충분한 결과자료 및 선택적 보고 항목에서는 비뚤림위험이 높다고 판단할 만한 내용은 확인되지 않아 '낮음'으로 평가하였다.

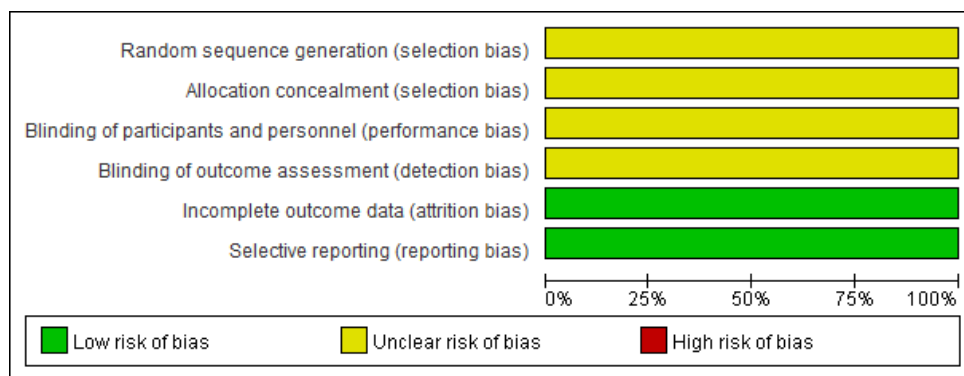


그림 3.2 비뚤림위험평가(RoB) 그래프

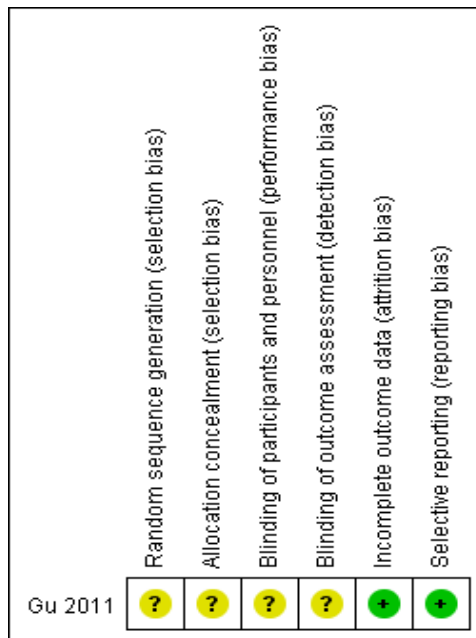


그림 3.3 비뚤림위험평가(RoB) 요약표

1.3.2 비무작위 비교연구

비무작위 비교연구는 9편(후향적 코호트 비교연구)으로, RoBANS ver 2.0을 이용하여 문헌의 비뚤림위험을 평가하였다.

선택비뚤림 관련, 대상군 비교가능성 항목에서는 두 군간의 주요 기본 특성이 유사한 경우에 '낮음', 차이가 있는 경우에 '높음', 환자 특성의 비교특성표가 제시되지 않은 경우 '불확실'로 평가하였다. 대상군 선정 항목은 참여자의 모집전략(환자선정/배제기준 등)을 제시하고 있는 경우 '낮음', 중재와 비교군 선정이 상이한 경우 '높음', 구체적인 설명이 부족한 경우 '불확실'로 평가하였다. 교란변수 항목은 연구 설계 단계나 분석 단계에서 언급없는 경우 '불확실'으로 평가하였다. 노출 측정 항목은 모든 연구가 병원 의무기록 등의 객관적 자료를 이용하여 '낮음'으로 평가하였다. 평가자의 눈가림 항목은 눈가림 여부에 대하여 영상학적 검사결과를 통한 결과 확인은 판독자의 주관적 개입이 있을 수 있으므로 언급되고 있지 않은 경우 '불확실'로 평가하였다. 결과 평가 항목에서는 타당도가 입증된 치료반응 기준이나 객관적 결과지표인 생존여부 등을 확인하여 '낮음'로 평가하였다. 불완전한 결과자료는 결측치 확인이 안되거나, 결측에 대하여 기술된 내용과 표로 제시된 내용이 달라 정보가 불분명한 경우에 '불확실'로 평가하였다. 대부분 선택적 결과보고 항목에 있어서 사전에 정의된 주요 의료결과를 모두 포함하고 있어 보고 비뚤림위험 정도는 '낮음'으로 평가하였다.

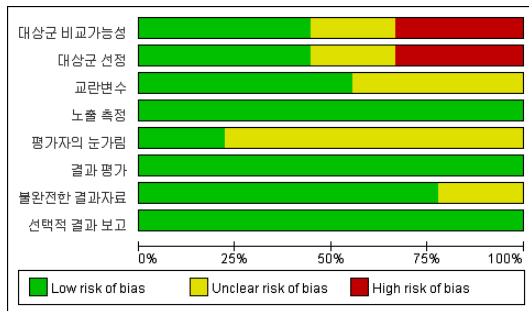


그림 3.4 비뚤림위험평가(RoBANS-2) 그래프

	대상군 선정	대상군 비교가능성	노출 측정	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과 보고	평가자의 눈가림	교란변수
Bourgouin 2022	?	+	+	+	+	+	+	+
Choe 2009	-	?	+	+	?	+	?	+
Das 2020	+	+	+	+	?	+	+	+
Leppelmann 2021	-	?	+	+	+	+	+	+
Li 2022	+	+	?	+	?	+	?	+
Niu 2013	+	-	?	+	?	+	+	+
Yuan 2020	-	-	+	+	?	+	+	+
Yuanying 2013	?	+	?	+	?	+	+	+
Zemlyak 2010	+	-	?	+	?	+	+	+

그림 3.5 비뚤림위험평가(RoBANS-2) 요약표

2. 평가결과

2.1 안전성

2.1.1 시술관련 합병증

총 9편에서 시술과 관련한 합병증을 보고하였다. 폐암 경피적 냉동제거술 시술 관련 사망은 발생하지 않았으며, 기흉, 객혈, 흉막 삼출(pleural effusions), 통증, 기관지 흉강루(bronchoplural fistula), 혈흉(hemothorax), 호흡곤란 등을 포함한 여러 합병증 사례들이 보고하였다.

이 중 합성가능한 일부 합병증 지표에 대해 메타분석결과, 기흉 발생(6편) 오즈비(Odds Ratio, OR)는 0.98 (95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.48-2.00, I²=34%)로 통계적인 유의성은 없었으며, 흉관삽관이 요구된 기흉(4편) OR도 0.72 (95% CI 0.31-1.69, I²=0%)로 통계적으로 유의하지 않았다. 객혈 발생에 대한 통합추정치(OR)는 2.09 (95% CI 0.77-5.67)로 비교시술 대비 경피적 냉동제거술군에서 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다.

이외 흉막삼출(3편), 기관지 흉강루(3편) 발생에 대한 OR은 각각 0.76 (95% CI 0.32-1.82, I²=0%), 0.32 (95% 0.06-1.75, I²=23%)로 경피적 냉동제거술군에서 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 비교시술 별로는 초단파소작술과 비교시 기관지 흉강루 발생 OR은 0.18 (95% CI 0.03-0.93, I²=0%, p=0.04)로 중재군에서 유의하게 낮았다.

또한, Common Terminology Criteria for Adverse Events (이하 CTCAE) grade 분류에 따라 중증 합병증(grade 3 이상)에 대해 살펴보았다. CTCAE grade가 제시되었던 연구 4편(초단파소작술과 비교)중 2편에서는 두 군 모두 발생된 합병증이 grade 1-2에 해당되어, 3이상의 중증 사례는 발생하지 않았고, 다른 2편에서는 중재군 16-29.6%, 비교군 42.9-54.5%로 중재군에서 낮게 보고하였다. 다른 시술과 비교한 연구에서는 중증도에 따른 구분이 없어 확인할 수 없었다.

정량적 합성에 포함하지 않았던 합병증 지표로 혈흉, 폐 출혈, 저혈압, 발열, 감각이상증, 오심구토, 흉막염 등이 보고되었으며, 군간 유의한 차이는 없었다. 통증은 초단파소작술과 비교한 4편 중 2편은 경피적 냉동제거술군에서 유의하게 적었고, 2편은 유의한 차이는 없었다.

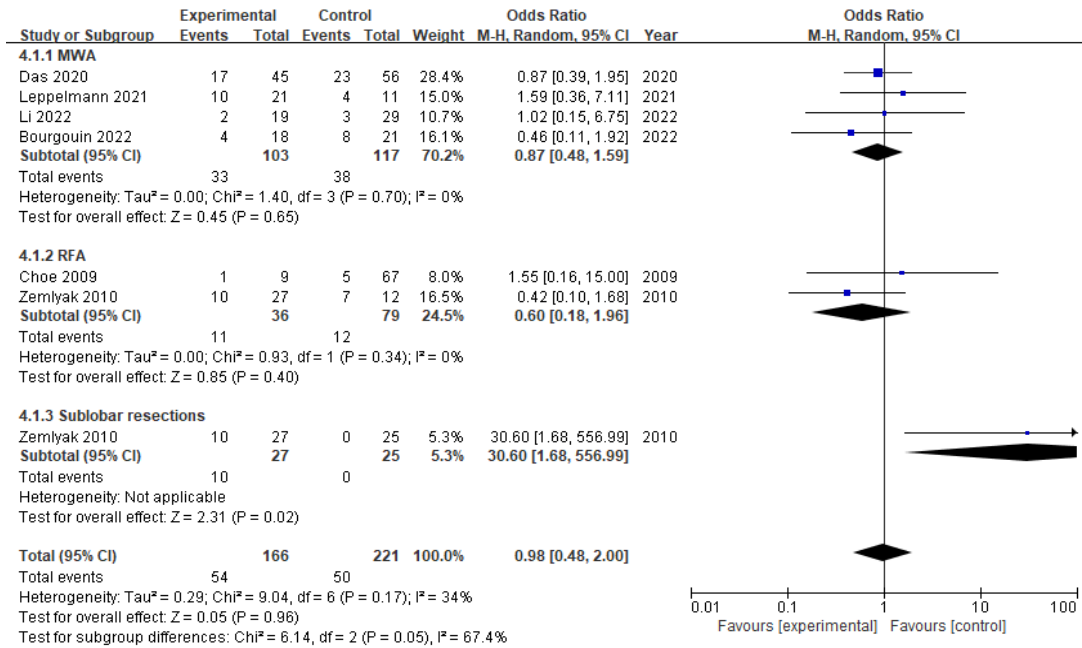


그림 3.6 기흉 발생_숲그림

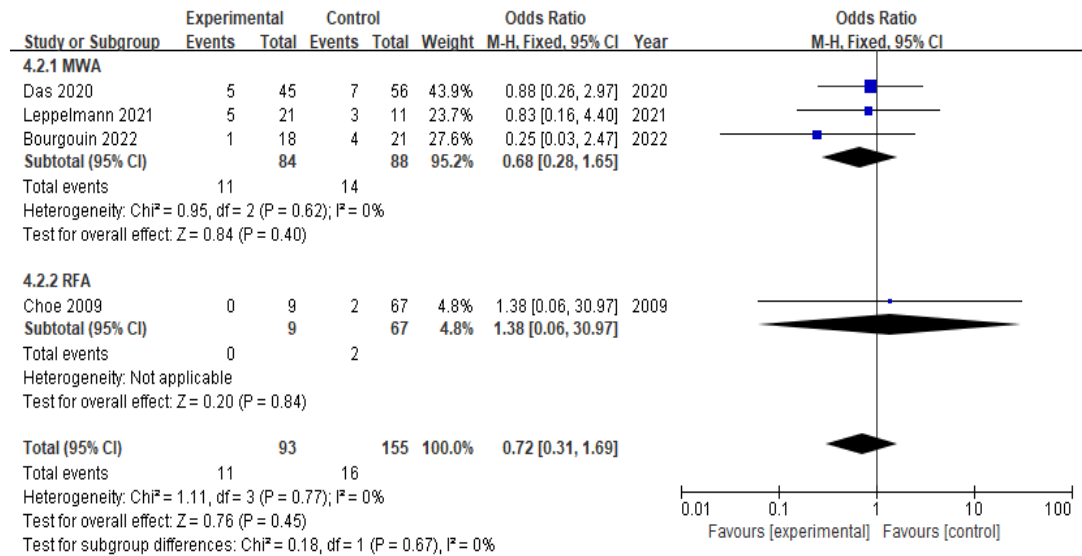


그림 3.7 흉관삽관 및 중재가 요구된 기흉 발생_숲그림

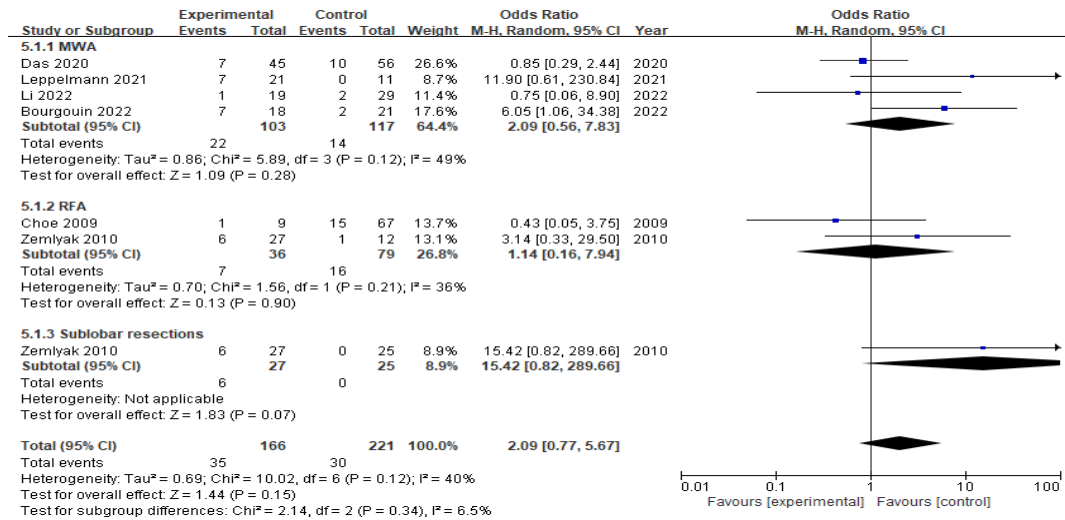


그림 3.8 객혈 발생_숲그림

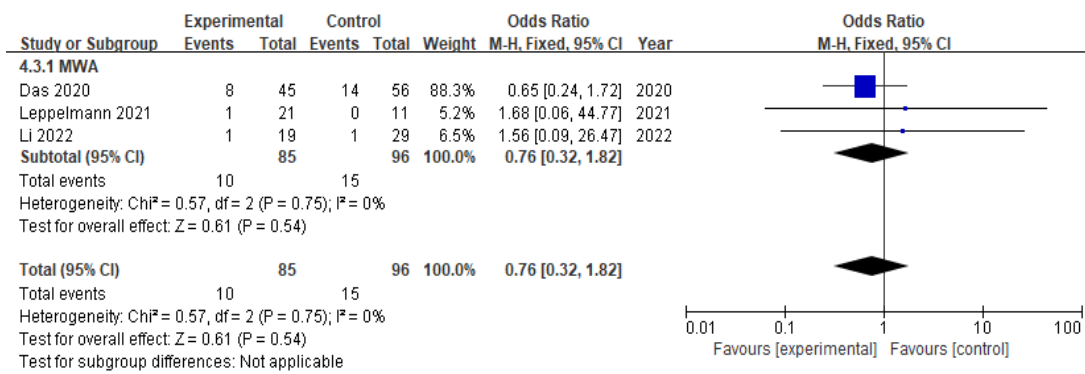


그림 3.9 흉막삼출 발생_숲그림

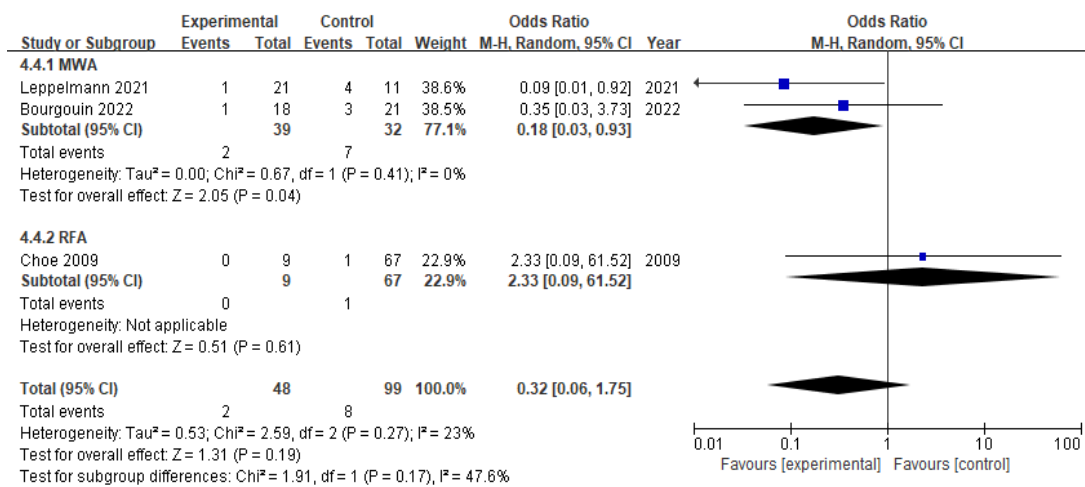


그림 3.10 기관지 흉강루(brochoplural fistula) 발생_숲그림

표 3.3 시술관련 합병증

저자 (연도)	대상자	비교군	측정 시점	중재군			비교군			p	비고	
				Total	event	%	Total	event	%			
시술 관련 사망(intraprocedural deaths)												
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	MWA	시술후 1개월	19	0	0.0	29	0	0.0	-	-	
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	-	21	0	0.0	11	0	0.0	-	-	
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA	-	45	0	0.0	56	0	0.0	-	-	
Niu (2013)	폐암 (stage IV)	palliative therapy	-	31	0	0.0	-	-	-	-	-	
Yuanying (2013)	전이성 비소세포 폐암	no PCA*	-	86	0	0.0	-	-	-	-	-	
기흉(pneumothorax)												
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	MWA	시술 후 1개월	19	2	10.5	29	3	10.3	-	CTCAE grade 1-2	
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	-	18	4	22.2	21	8	38.1	0.23	CTCAE grade any	
				18	1	5.6	21	4	19.0	-	흉관삽입	
				18	3	16.7	21	6	28.6	0.29	CTCAE grade 3	
				18	0	0.0	21	0	0.0	-	흉관삽입	
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	입원 기간내	21	8	38.1	11	4	36.4	1.00	-	
				21	3	14.3	11	3	27.3	-	흉관삽입	
				퇴원 이후	21	2	9.5	11	0	0.0	0.53	-
					21	2	9.5	11	0	0.0	0.53	흉관삽입
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA	-	45	17	37.8	56	23	41.1	0.74	전체	
				45	12	26.7	56	16	28.6	-	CTCAE grade 1, asymptomatic	
				45	5	11.1	56	7	12.5	-	흉관삽입 요구된 symptomatic	
Niu (2013)	폐암 (stage IV)	palliative therapy	-	31	12	38.7	-	-	-	-	-	
Yuanying (2013)	전이성 비소세포 폐암	no PCA*	시술 직후	86	45	52.3	-	-	-	-	1주일내 해소	
Gu (2011)	진행성 NSCLC	분자표적 치료**	-	18	3	16.7	-	-	-	-	-	
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	SLR	-	27	10	37.0	25	0	0.0	>0.05	세군간 차이	
		RFA	-				12	7	58.3			
Choe (2009)	원발성 폐암	RFA	-	9	1	11.1	67	5	7.5	-	자가조절	
				9	0	0.0	67	2	3.0	-	treated with bronchial artery embolisation	
객혈(Hemoptysis)												
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	MWA	시술 후 1개월	19	1	5.3	29	2	6.9	-	-	
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	-	18	7	38.9	21	2	9.5	0.04	CTCAE any	
				18	1	5.6	21	1	4.8	-	CTCAE 3 grade	
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	입원 기간내	21	7	33.3	11	0	0.0	0.07	-	

저자 (연도)	대상자	비교군	측정 시점	중재군			비교군			p	비고
				Total	event	%	Total	event	%		
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA	-	45	7	15.6	56	10	17.9	0.80	-
Niu (2013)	폐암 (stage IV)	palliative therapy	-	31	16	51.6	-	-	-	-	transient hemoptysis
			-	31	9	29.0	-	-	-	-	cough and bloodstreaked sputum (아무 처치 없이 3-5일내 호전)
Yuanying (2013)	전이성 비소세포 폐암	no PCA*	시술 직후	86	51	59.3	-	-	-	-	transient hemoptysis
			-	86	37	43.0	-	-	-	-	cough with blood-streaked sputum (치료없이 3-5일내 개선)
Gu (2011)	진행성 NSCLC	분자표적 치료**	술후 2-5일	18	6	33.3	-	-	-	-	피식인 가래 1-2주 지속
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	SLR	-	27	6	22.2	25	0	0.0	>0.05	-
		RFA	-				12	1	8.3		
Choe (2009)	원발성 폐암	RFA	-	9	1	11.1	67	15	22.4	-	자가조절
			-	9	0	0.0	67	1	1.5	-	treated with bronchial artery embolisation
흉막 삼출(Pleural effusions)											
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	MWA	시술후 1개월	19	1	5.3	29	1	3.4	-	-
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	입원 기간내	21	1	4.8	11	0	0.0	1.00	-
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA		45	8	17.8	56	14	25.0	0.38	-
Gu (2011)	진행성 NSCLC	분자표적 치료**	-	18	2	11.1	-	-	-	-	-
통증											
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	MWA	시술중	VAS 중위값 3 (IQR 1-5)			5 (IQR 4-8)			<0.001	-
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	-	18	4	22.2	21	9	42.9	0.15	CTCAE any
			-	18	0	0.0	21	1	4.8	-	CTCAE 3 grade
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	입원 기간내	21	4	19.0	11	1	9.1	0.64	-
			퇴원 이후	21	1	4.8	11	0	0.0	1.00	-
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA	시술중	VAS 2.43±1.39			6.01±2.06			0.001	-
Niu (2013)	폐암 (stage IV)	palliative therapy	시술 전후	31	31	100	-	-	-	-	loxoprofen으로 조절되었고, 1주일내 중단
Yuanying (2013)	전이성 비소세포 폐암	no PCA*	-	86	86	100	-	-	-	-	(천자부위통증) loxoprofen으로 조절되었고, 1주일내 중단

저자 (연도)	대상자	비교군	측정 시점	중재군			비교군			p	비고
				Total	event	%	Total	event	%		
			-	86	23	26.7	-	-	-	-	앞가슴의 둔한 통증 [†]
기관지 흉강루(Bronchoplural fistula)											
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	-	18	1	5.6	21	3	14.3	0.42	CTCAE any
				18	1	5.6	21	3	14.3	-	CTCAE 3 grade
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	입원 기간내	21	1	4.8	11	4	36.4	0.04	-
Choe (2009)	원발성 폐암	RFA	-	9	0	0.0	67	1	1.5	-	treated with thoracoscopic surgery
혈흉((Hemothorax)											
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	-	18	2	11.1	21	2	9.5	0.87	CTCAE any (CTCAE 3 없음)
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	퇴원 이후	21	1	4.8	11	0	0.0	1.00	-
Choe (2009)	원발성 폐암	RFA	-	9	0	0.0	67	1	1.5	-	-
호흡기계 관련											
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	입원 기간내	21	1	4.8	11	0	0.0	1.00	호흡곤란
				21	1	4.8	11	0	0.0	1.00	저산소증 (hypoxia)
Choe (2009)	원발성 폐암	RFA	-	9	0	0.0	67	1	1.5	-	급성 호흡곤란 증후군, 술후 7일째 발생
폐 출혈(Intraparenchymal Pulmonary hemorrhag/intra-pulmonary hemorrhage)											
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	MWA	시술후 1개월	19	3	15.8	29	4	13.8	-	CATAE 1
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA		45	11	24.4	56	19	33.9	0.30	-
저혈압(hyoptension), 서맥(Bradycardia)											
Niu (2013)	폐암 (stage IV)	palliative therapy	-	31	4	12.9	-	-	-	-	(저혈압) 적절한 치료후 해소
				31	3	9.7	-	-	-	-	(서맥) 적절한 치료후 해소
Yuanying (2013)	전이성 비소세포 폐암	no PCA*	-	86	7	8.1	-	-	-	-	(서맥) 적절한 치료후 해소
발열											
Niu (2013)	폐암 (stage IV)	palliative therapy	-	31	6	19.4	-	-	-	-	적절한 치료후 해소
Yuanying (2013)	전이성 비소세포 폐암	no PCA*	-	86	21	24.4	-	-	-	-	적절한 치료후 해소
감각이상증(Dysesthesia)											
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	-	18	2	11.1	21	0	0.0	>0.99	CTCAE any (CTCAE 3 없음)
오심구토											
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	-	18	0	0.0	21	1	4.8	>0.99	CTCAE any (CTCAE 3 없음)
흉막염(Pleuritis)											
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	-	18	1	5.6	21	0	0.0	>0.99	CTCAE any (CTCAE 3 없음)
늑골 골절(lib fracture)											

저자 (연도)	대상자	비교군	측정 시점	중재군			비교군			p	비고
				Total	event	%	Total	event	%		
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	퇴원 이후	21	0	0.0	11	1	9.1	0.34	-
화상(burn)											
Das (2022)	비소세포 폐암	MWA	-	45	0	0.0	56	2	3.6	0.20	-
감염											
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA	-	45	5	11.1	56	7	12.5	0.83	-
절제 후 증후군(post-ablation syndrome)											
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA	-	45	1	2.2	56	2	3.6	0.69	-
기타											
Niu (2013)	폐암 (stage IV)	palliative therapy	-	13	3	23.1	-	-	-	-	(간 전이 환자) 일시적 혈소판 감소증, 모든 환자 1주내 자연 회복
				13	2	15.4	-	-	-	-	경미한 간 출혈, 지혈제 주입후 5일내 치유
				13	2	15.4	-	-	-	-	간 농양, 시술 2 or 4일 후 발생, 항생제 및 배액 치료 후 회복
Yuanying (2013)	전이성 비소세포 폐암	no PCA*	-	86	14	16.3	-	-	-	-	혈소판감소증, 치료없이 8-13일내 정상상태로 회복됨
재입원을 / 입원이 요구된 합병증											
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	술후 30일내	18	0	0.0	21	3	14.3	<0.001	-
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	술후 30일내	21	2	9.5	11	0	0.0	0.53	-
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA	-	45	7	15.6	56	12	21.4	0.54	입원요구된 합병증 (재원기간 1-2 일)

* no PCA(chemotherapy, immunotherapy), ** PCA+분자표적치료 vs. 분자표적치료, †intercostal nerves 손상으로 인한 것으로 추정되며, 대개 몇주내 자연적으로 해소

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; IQR, Inter Quatile Range; MWA, Microwave Ablation; NSCLC, non-small cell lung cancer, PCA, Percutaneous Cryoablation; RFA, radiofrequency ablation, SLR, sublobar resections; VAS, Visual Analogue scale

표 3.4 시술관련 합병증_CTCAE 분류상 grade 3 이상

저자 (연도)	대상자	비교군	중재군			비교군			비고
			Total	event	%	Total	event	%	
CTCAE grade 3 이상									
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	MWA	0	19	0.0	0	29	0.0	보고된 합병증은 grade 1-2에 해당
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	3	18	16.7	9	21	42.9	-
Leppelman (2021)	전이성 폐암	MWA	8	27	29.6	6	11	54.5	-
Das (2020)	비소세포 폐암	MWA	두 군 모두 0으로 추정 보고된 기흉, 폐내출혈, 흉막삼출, 객혈 발생에 대해 CTCAE 모두 grade 1-2에 해당						-
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	SLR	CTCAE 에 따른 구분 안되어 있음. 다만, 중재/비교 모두 합병증 중 심폐 손상을 초래하거나 수술적 개입이 필요하지 않았음						-
		RFA							
Choe (2009)	원발성 폐암	RFA	CTCAE 에 따른 구분 안되어 있음						-

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MWA, Microwave Ablation; RFA, radiofrequency ablation, SLR, sublobar resections

2.1.2 시술 후 재원기간

폐암 경피적 냉동제거술의 시술 후 재원기간은 총 4편에서 보고되었으며, 초단파소작술과 비교한 3편 모두 두 군간 유의한 차이는 없었다. 구역 절제술 및 고주파 열치료술과 비교한 1편(Zemlyak et al, 2010)에서는 구역 절제술보다 경피적 냉동제거술의 재원기간이 짧았고 고주파 열치료술과는 유사하였다.

표 3.5 시술 후 재원기간

저자 (연도)	대상자	비교군	단위	중재군		비교군		p
				n	mean ± SD, [median] (range)	n	mean ± SD [median] (range)	
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	MWA	days	19	7.1 (3-26)	29	6.7 (1-22)	NS
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	MWA	days	18	[1] (1-6)	21	[1] (1-3)	0.59
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	MWA	days	21	[1] (0-10)	11	[1] (1-6)	0.28
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	SLR	days	27	2	25	6	<0.05*
		RFA				12	1.8	

* 세군간의 비교

MWA, Microwave Ablation; NS, no significant; SD, standard deviation; RFA, radiofrequency ablation, SLR, sublobar resections

2.2 효과성

2.2.1 단독치료

2.2.1.1 생존

가. 전체 생존

전체 생존은 총 5편에서 보고하였다. 구역 절제술(sublobar resection)과 비교한 1편에서 3년 전체 생존율은 폐암 경피적 냉동제거술군 77%, 비교군 87.1%으로 비교군에서 높은 것으로 보고하였고, 해당 연구는 경피적 냉동제거술, 구역 절제술, 고주파 열치료를 다중비교한 연구로 3군간 통계적 유의한 차이는 없었다.

초단파소작술과 비교한 2편에서 1년 전체 생존율은 두 군 모두 유사한 수준이었으며, 3년 전체 생존율은 중재군에서 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 고주파 열치료술과 비교한 2편의 3년 전체 생존율은 1편에서는 폐암 경피적 냉동제거술군이 더 높았고, 다른 1편에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다. 완화치료와 비교결과(1편), 경피적 냉동제거술군의 전체 생존율이 유의하게 더 높았다고 보고하였다.

표 3.6 전체 생존율

저자 (연도)	대상자	stage	지표	시점	중재군		비교군		p
					Total	%	Total	%	
구역 절제술(sublobar resection)과 비교									
Zemlyak (2010)	표준적 수술 불가능한 비소세포 폐암	I	Probability of overall survival	3년	27	77	25	87.1	>0.05 [†]
MWA와 비교									
Li (2022)	수술 불가능한 원발성 및 전이성 폐암	I+II 69%, III+IV 31%	전체 생존율	6개월	14	94.1	23	92.7	0.79
				1년	14	81.1	23	81.3	
				2년	14	57.3	23	65.5	
				3년	14	43.0	23	54.9	
Das (2020)	수술불가능한 비소세포 폐암	IIIb, IV	누적 전체 생존율	1년	-	73.3	-	78.6	0.07
				2년	-	40.0	-	51.8	
				3년	-	22.2	-	35.7	
			전체 생존기간(개월)	-	-	중위값 18	-	중위값 27.5	0.07
RFA와 비교									
Yuan (2020)	전이성 폐암	-	전체 생존율	3년	7	75	22	49.9	-
				5년	7	50	22	-	-
Zemlyak (2010)	표준적 수술 불가능한 비소세포 폐암	I	전체 생존율	3년	27	77	12	87.5	>0.05 [†]
완화치료(palliative therapy)와 비교									
Niu (2013)	수술 불가능한 원발성 또는 전이성 폐암	IV	전체 생존	-	31	[그래프]	23	[그래프]	0.0009
			전체 생존기간(개월)	-	31	중위값 14	23	중위값 7	<0.001

MWA, Microwave Ablation; RFA, radiofrequency ablation

[†] p>0.05 : PCA, RFA, SLR 세 군간 비교

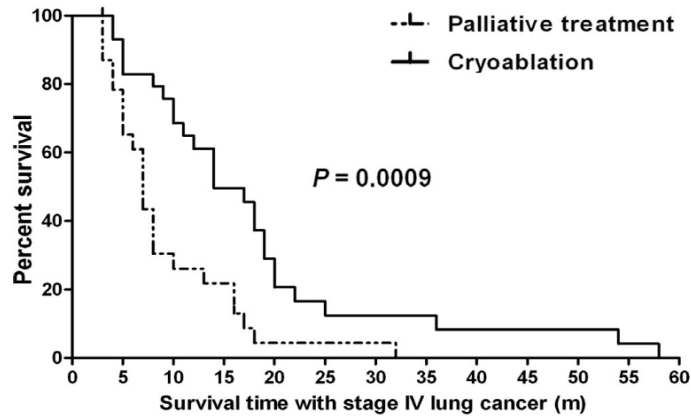


그림 3.11 전체 생존_완화치료와 비교
(출처 : Niu et al., 2013)

나. 무진행 생존율

무진행 생존율은 총 2편에서 보고하였다. 초단파소작술과 비교한 1편에서 1년, 2년, 3년 누적 무진행 생존율은 두 군간 유의한 차이는 없었으며, 고주파 열치료술과 비교한 1편에서는 3년 국소 종양 무진행 생존율이 중재군에서 비교적 높았으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

표 3.7 무진행 생존율

저자 (연도)	대상자	stage	지표	시점	중재군		비교군		p
					Total	%	Total	%	
MWA와 비교									
Das (2020)	수술 불가능한 비소세포 폐암	IIIb, IV	누적 무진행 생존율(PFS)	1년	-	35.6	-	41.1	0.36
				2년	-	11.1	-	17.9	
				3년	-	4.4	-	7.1	
			무진행 생존기간 (개월)	-	-	중위값 10	-	중위값 11	0.36
RFA와 비교									
Yuan (2020)	전이성 폐암	-	국소 종양 무진행 생존율(LTPFS)	3년	7	50	22	31	-
				5년	7	33.3	22	-	-

LTPFS, Local Tumor Progression-free survival; MWA, Microwave Ablation; PFS, Progression-free survival; RFA, radiofrequency ablation

다. 무질병 생존율

무질병 생존율은 구역 절제술 및 고주파 열치료술과 다중비교한 1편에서 보고하였고, 세 군간 유의한 차이는 없었다.

표 3.8 무질병 생존율(cancer-free survival)

저자 (연도)	대상자	stage	지표	시점	중재군		비교군		p
					Total	%	Total	%	
구역 절제술(sublobar resection)과 비교									
Zemlyak (2010)	표준적 수술 불가능한 비소세포 폐암	I	Probability of cancer-free survival	3년	27	45.6	25	60.8	>0.05 [†]
RFA와 비교									
Zemlyak (2010)	표준적 수술 불가능한 비소세포 폐암	I	Probability of cancer-free survival	3년	27	45.6	12	50	>0.05 [†]

RFA, radiofrequency ablation

[†] p>0.05 : PCA, RFA, SLR 세 군간 비교

라. 암특이 생존율

암특이 생존율은 구역 절제술 및 고주파 열치료술과 다중비교한 1편에서 보고하였고, 세 군간 유의한 차이는 없었다.

표 3.9 암특이 생존율(cancer specific survival)

저자 (연도)	대상자	stage	지표	시점	중재군		비교군		p
					Total	%	Total	%	
구역 절제술(sublobar resection)과 비교									
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	I	Probability of cancer-specific survival	3년	27	90.2	25	90.6	>0.05 [†]
RFA와 비교									
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	I	Probability of cancer-specific survival	3년	27	90.2	12	87.5	>0.05 [†]

RFA, radiofrequency ablation

[†] p>0.05 : PCA, RFA, SLR 세 군간 비교

2.2.1.2 치료반응

치료반응은 총 7편에서 보고하였다. 구역 절제술과 비교는 총 1편에서 보고하였고, 평균 33개월 추적관찰시 국소재발, 전이에 대한 치료반응은 두 군간 유의한 차이는 없었다.

초단파소작술과 비교는 총 5편에서 보고하였다. 완전반응을 보고한 2편 중 1편에서는 폐암 경피적 냉동제거술 군에서 낮았고, 다른 1편에서는 유의한 차이는 없었다. 질병 진행을 보고한 3편 중 2편은 두 군간 유의한 차이가 없었고, 다른 1편에서는 폐암 경피적 냉동제거술군에서 낮았으나 통계적 유의성은 언급이 없었다. 종양 국소 제어율(local tumor control)을 보고한 2편 중 1편은 경피적 냉동제거술군에서 높았으나 두 군간 차이검증 결과는 없었고, 다른 1편은 초단파소작술군이 종양 국소 제어율이 높았다.

고주파 열치료술과 비교는 총 2편에서 보고되었으며, 1편에서는 1개월 시점에서의 완전반응률이 중재군에서 낮았고, 다른 1편에서는 평균 33개월 추적관찰시 재발 또는 전이는 중재군에서 낮았다.

시술 성공(technical success)은 사전에 계획한 종양의 완전 소작을 의미하고, 총 4편에서 보고하였다. 초단파소작술과 비교한 3편에서는 두 군이 유사하였으며, 고주파 열치료술과 비교한 1편에서는 폐암 경피적 냉동제거술군에서 완전 절제율이 높았다.

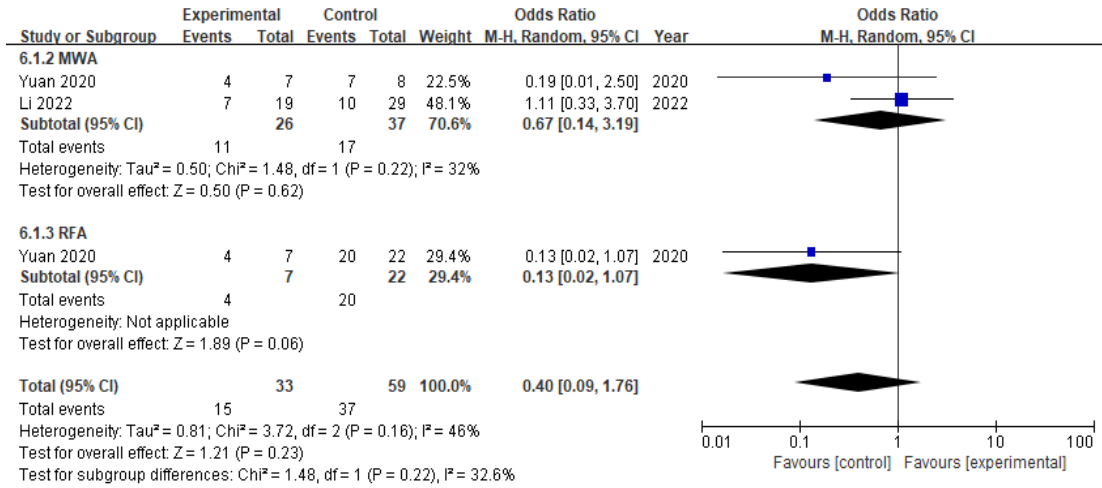


그림 3.12 치료반응(완전반응 using RECIST)_숲그림

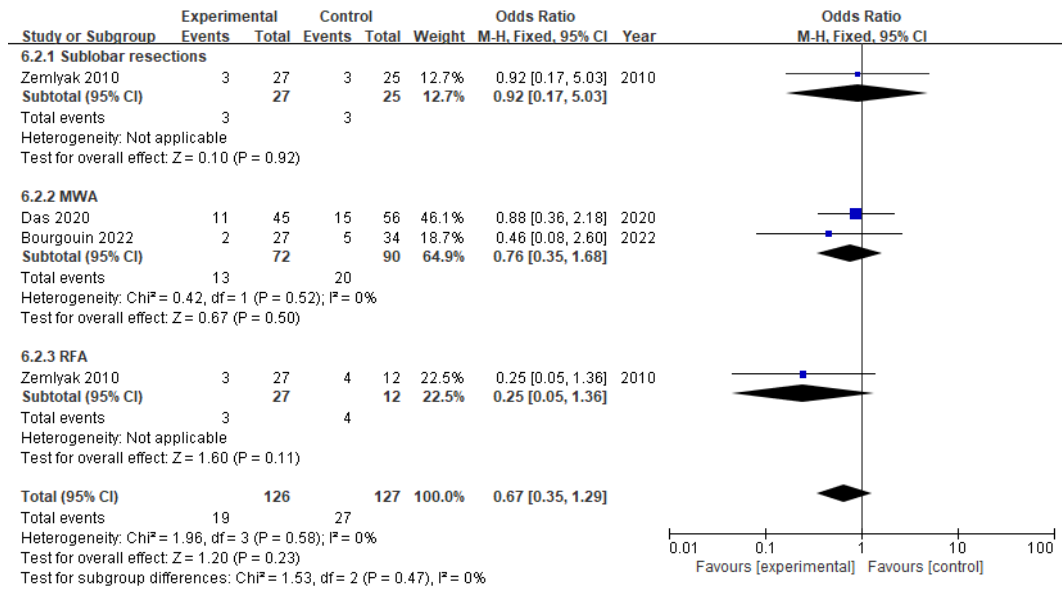


그림 3.13 치료반응(국소종양재발/진행)_숲그림

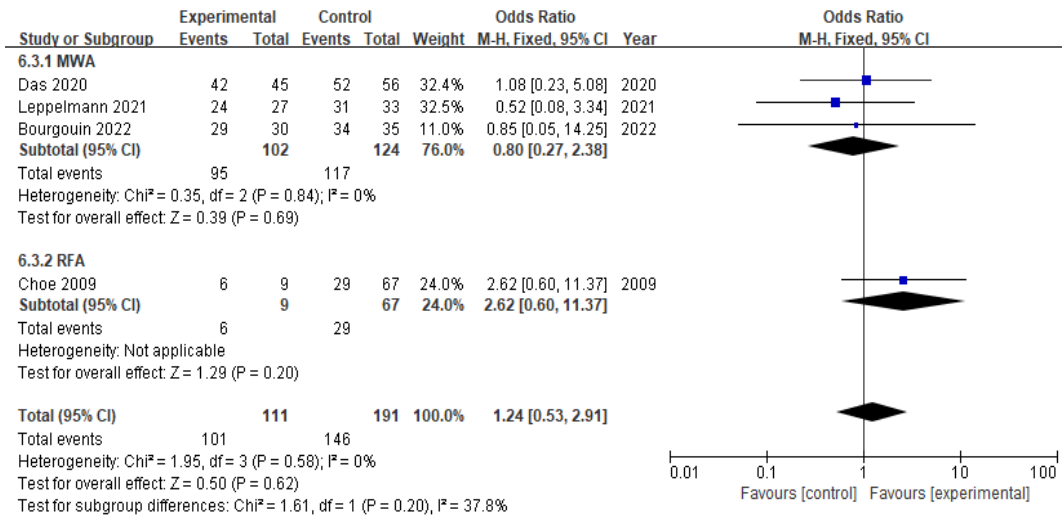


그림 3.14 치료반응(기술적 성공률)_숲그림

표 3.10 치료반응

저자 (연도)	대상자	지표	시점	중재군			비교군			p	비고
				Total	event	%	Total	event	%		
구역 절제술(sublobar resection)과 비교											
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	국소 재발	평균 f/u 33개월	27	3	11.1	25	3	12.0	>0.05 [†]	-
		any metastases	평균 f/u 33개월	27	2	7.4	25	3	12.0	>0.05 [†]	-
MWA와 비교											
Li (2022)	원발성 및 전이성 폐암	efficacy rate (완전반응+부분반응)	단기	19	14	73.7	29	21	72.4	0.920	-
		완전반응	단기	19	7	36.8	29	10	34.5	-	-
		부분반응	단기	19	7	36.8	29	11	37.9	-	-
		SD	단기	19	4	21.1	29	7	24.1	-	-
		PD	단기	19	1	5.3	29	1	3.4	0.64	-
		절제부위로부터 원격 부위 질병 진행	3년	19	4	21.1	29	6	20.7	-	-
Bourgouin (2022)	sarcoma lung metastases	primary 기술적 성공률	직후	30	29	96.7	35	34	97.1	0.900	-
		국소 종양 진행	25개월 f/u	27	2	7.4	34	5	14.7	-	-
		추정된 국소종양제어율 (estimated local control rate)	1년	99% (95% CI 95-100%)	97% (95% CI 91-100%)	-	<1cm				
				86% (95% CI 70-100%)	74% (95% CI 54-100%)	-	≥1cm				
			2년	98% (95% CI 92-100%)	95% (95% CI 86-100%)	-	<1cm				
79% (95% CI 55-100%)	62% (95% CI 32-100%)			-	≥1cm						
Leppelmann (2021)	전이성 폐암	primary 기술적 성공률	직후	27	24	88.9	33	31	93.9	1.000	-
		secondary 기술적 성공률	-	3	3	100	2	1	50.0	0.400	-
		국소종양제어율	1년	-	-	96	-	-	93.8	-	-

저자 (연도)	대상자	지표	시점	중재군			비교군			p	비고
				Total	event	%	Total	event	%		
			2년	-	-	66.6	-	-	90.4	-	-
			3년	-	-	60.6	-	-	87.1	0.006	-
Das (2020)	비소세포 폐암	primary 기술적 성공률	-	45	42	93.3	56	52	92.9	-	-
		secondary 기술적 성공률	-	3	3	100	4	4	100	-	-
		국소종양재어울 (recurrence at the ablation site)	6개월	45	11	24.4	56	15	26.8	>0.05	-
		절제부위에서 원격부위의 질병진행	3년	45	34	75.6	56	41	73.2	>0.05	-
		절제, 원격부위 모두 전이	3년	45	6	13.3	56	7	12.5	>0.05	-
Yuan (2020)	전이성 폐암	완전반응	1개월	7	4*	50	8	7*	87.5	-	-

RFA와 비교											
Yuan (2020)	전이성 폐암	완전 반응	1개월	7	4*	50	22	20*	90.9	-	-
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	국소 재발	평균 f/u 33개월	27	3	11.1	12	4	33.3	>0.05 [†]	-
	비소세포 폐암	any metastases	평균 f/u 33개월	27	2	7.4	12	3	25.0	>0.05 [†]	-
Choe (2009)	원발성 폐암	완전 소작	시술 직후	9	6	66.7	67	29	43.3	-	-

f/u, follow up; MWA, Microwave Ablation; PD, progressive disease; RFA, radiofrequency ablation; SD, stable disease

* 환산하여 추정된 값, [†] p>0.05 : PCA, RFA, SLR 세 군간 비교

표 3.11 국소재발까지 소요기간

저자 (연도)	대상자	지표	단위	중재군		비교군		p
				n	mean (SD)	n	mean (SD)	
구역 절제술(Sublobar resection)과 비교								
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	국소 재발까지 소요기간	개월	27	13	25	19	>0.05 [†]
RFA와 비교								
Zemlyak (2010)	비소세포 폐암	국소 재발까지 소요기간	개월	27	13	12	13	>0.05 [†]

RFA, radiofrequency ablation; SD, standard deviation

[†]p>0.05 : PCA, RFA, SLR 세 군간 비교

2.2.2 병용치료

2.2.2.1 생존

가. 전체 생존

전체 생존은 2편에서 보고하였다. 진행성 비소세포 폐암 환자 대상으로 경피적 냉동제거술에 분자표적치료가 병용된 중재군과 분자표적치료만 단독으로 시행한 대조군이 비교한 1편에서는 중재군에서 유의하게 1년 전체 생존률이 높았다. 전이성 비소세포 폐암 환자 대상으로 전신치료에 경피적 냉동제거술을 병용치료한 중재군과 전신치료한 대조군이 비교한 1편에서는 중재군에서 전체 생존기간 유의하게 높았다.

표 3.12 전체 생존_병용치료

저자 (연도)	대상자	stage	지표	시점	중재군			비교군			p
					Total	event	%	Total	event	%	
PCA+분자표적치료 vs. 분자표적치료											
Gu (2011)	진행성 NSCLC	IIIb, IV	전체 생존율	1년	18	12	66.7	18	6	33.3	<0.05
PCA+전신치료* vs. 전신치료											
Yuanying (2013)	전이성 비소세포 폐암	-	전체 생존기간	-	86	중위값 20 개월		75	중위값 10 개월		<0.0001

NSCLC, non-small cell lung cancer; PCA, Percutaneous Cryoablation

* chemotherapy, immunotherapy, chemo-immunotherapy 포함

나. 무진행 생존기간

무진행 생존기간이 1편에서 보고하였고, 경피적 냉동제거술에 분자표적치료를 병용치료한 중재군에서 분자표적치료만 시행한 대조군보다 유의하게 길었다.

표 3.13 무진행 생존기간_병용치료

저자 (연도)	대상자	stage	지표	중재군		비교군		p
				n	mean (SD)	n	mean (SD)	
PCA+분자표적치료 vs. 분자표적치료								
Gu (2011)	진행성 NSCLC	IIIb, IV	무진행 생존기간	18	8.4 (1.3)	18	5.2 (1.2)	<0.05

NSCLC, non-small cell lung cancer; PCA, Percutaneous Cryoablation; SD, standard deviation

2.2.2.2 치료반응

치료반응은 진행성 비소세포 폐암 환자 대상으로 경피적 냉동제거술에 분자표적치료를 병용치료한 중재군과 분자표적치료만 시행한 대조군을 비교한 1편에서 보고하였으며, 부분반응은 중재군에서 유의하게 높았고 질병진행은 중재군에서 유의하게 낮았다.

표 3.14 치료반응_병용

저자 (연도)	대상자	지표*	시점	중재군			비교군			p
				Total	event	%	Total	event	%	
PCA+분자표적치료 vs. 분자표적치료										
Gu (2011)	진행성 NSCLC	완전반응	-	18	0	0.0	18	0	0.0	NS
		부분반응	-	18	10	55.6	18	5	27.8	<0.05
		SD	-	18	6	33.3	18	9	50.0	NS
		PD	-	18	2	11.1	18	4	22.2	<0.05

NSCLC, non-small cell lung cancer; NS, non significant; PCA, Percutaneous Cryoablation; PD, progressive disease; SD, stable disease

* Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 기준을 사용하여 치료반응 평가

2.3 경제성 문헌 검토

2.3.1 개요

폐암 경피적 냉동제거술에 대한 경제성 분석 연구는 총 1편이었고, 다부위 냉동제거술(multisite cryoablation, 이하 MCA)이 전이성 폐암 환자의 완화치료로서 비용 효과적인지 살펴보았다.

표 3.15 경제성 문헌 특성

no	1저자 (연도)	연구 국가	자료원	기간	대상환자	중재군	비교군	결과지 표
1	Bang (2012)	미국	병원자료	-	oligometastatic NSCLC	multisite PCA	best supportive care or systemic regimes	비용효과

NSCLC, non-small cell lung cancer; PCA, percutaneous cryoablation

2.3.2 경제성 검토결과

모든 환자에서 각 냉동제거술 시술 및 후속 영상 추적검사를 합한 총 비용은 \$53,000로 산출하였다(시술 당 \$11,000 + 영상추적검사 비용 \$42,000). 다발성 전이성 병변은 환자당 평균 1.6회를 시술하였고, 환자 당 예상 상한 비용은 \$59,600였다. 연장된 수명 당 MCA의 비용은 \$44,812였으며, 최상 지지요법 또는 전신요법의 비용에 MCA를 추가하였을 때 평균 비용-효과비(Average Cost-Effectiveness Ratio, ACER)는 비용 효과적인 것으로 보고하였다.

표 3.16 경제성 문헌 연구결과 요약

outcome	MCA	BSC	Erotinib	Cisplatin/ Vinorelbine	Cisplatin/ Gemcitabine	Paclitaxel/ Cisplatin	Paclitaxel/Cisplatin/ Bevacizumab
LYGs	1.33	0.44	0.56	0.79	0.82	0.83	1.03
Total cost(\$)*	59,600†	5,581	16,487	15,564	13,517	18,709	56,209
Cost per LYGs(\$)	44,812	12,684	29,441	19,701	16,484	22,541	54,572
ACER for adjunctive MCA‡	60,610§	49,008	57,208	56,514	54,975	58,879	87,074

ACER, Average Cost-Effectiveness Ratio; BSC, best supportive care; LYGs, life-years gained; MCA, multisite Cryoablation

* Conversion factor of 1.67 from pounds to dollars was used to allow easier comparison and conforms to the difference between established definitions of cost efficacy of \$100,000

† Assumes 1.6 cryoablation procedures per patient and more image intensive follow-up.

‡ ACER for the adjunctive role for MCA assumes costs are additive and divided by a total LYG of 1.33 for MCA

§ Average cost per LYG

2.4 GRADE 근거수준 평가

GRADE 방법론을 사용하여 근거수준을 평가하였다. 모든 결과는 각 결과변수별 연구유형별에 따라 나누어 근거수준(certainty of evidence)을 제시하였다.

2.4.1 GRADE를 위한 결과변수의 중요도 결정

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

소위원회에서는 폐암 환자에서 경피적 냉동제거술의 안전성, 효과성 결과변수를 확인하고 각 결과변수의 중요도를 다음과 같이 결정하였다.

표 3.17 결과변수 중요도 결정

구분	결과변수의 중요도									결정	
	scale										
	덜 중요한			중요하지만 핵심적이지 않은			핵심적인				
안전성	(종합) 시술관련 합병증	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	시술 후 재원기간	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important but not critical
효과성	전체 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	무진행 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	무질병 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical
	암특이 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important but not critical
	(종합) 치료반응	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical

2.4.2 GRADE 평가

GRADE 평가 결과, 안전성 및 효과성 결과지표의 근거수준은 선택된 연구들이 무작위 배정 비교연구 및 관찰 연구(observational studies) 유형으로, 비뮌림 위험(대상자 선정 관련), 비정밀성(연구에 포함된 대상자 수가 적은 점)을 고려하여 전반적인 근거수준은 '낮음(low)' ~ '매우 낮음(very low)'으로 평가하였다.

평가결과

표 3.18 GRADE 근거수준 평가

대조군	Certainty assessment							Summary of findings				Importance	
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect			Certainty
								중재군	대조군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
[안전성] 시술관련 합병증													
- 전체	9	observational studies	serious	not serious	not serious	not serious	none	<ul style="list-style-type: none"> - 대부분 비교시술과의 군 간 유의한 차이가 없었음 • 기흉(7편) : OR 0.98 (95% CI 0.48-2.00, p=0.96) <ul style="list-style-type: none"> · vs. MWA (4편) : OR 0.87 (95% CI 0.46-1.59, p=0.65) · vs. RFA (2편) : OR 0.60 (95% CI 0.18-1.96, p=0.40) · vs. SLR (1편) : OR 30.60 (95% CI 1.68-556.9, p=0.02)(favour C) • 흉관삽관 및 중재가 요구된 기흉(4편) : OR 0.72 (95% CI 0.31-1.69, p=0.45) <ul style="list-style-type: none"> · vs. MWA(3편) OR 0.68 (95% CI 0.28-1.65, p=0.40) · vs. RFA(1편) OR 1.38 (95% CI 0.06-30.97, p=0.84) • 객혈(7편) : OR 2.09 (95% CI 0.77-5.67, p=0.15) <ul style="list-style-type: none"> · vs. MWA (4편) OR 2.09 (95% CI 0.56-7.83, p=0.28) · vs. RFA (2편) OR 1.14 (95% CI 1.14-7.84, p=0.9) • 흉막삼출(vs. MWA, 3편) : OR 0.76 (95% CI 0.32-1.82, p=0.54) • 기관지 흉강루(3편) : OR 0.32 (95% CI 0.06-1.75, p=0.19) <ul style="list-style-type: none"> · vs. MWA (2편) OR 0.18 (95% CI 0.03-0.93, p=0.04)(favour I) · vs. RFA (1편) OR 2.33 (95% CI 0.09-61.52, p=0.61) • 통증(vs. MWA, 4편) : 2편은 favour I, 2편 차이 없음 				⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<ul style="list-style-type: none"> - 그밖의 사례(호흡곤란, 흉막염, 폐출혈, 발열, 감염 등) 보고되었으나 군 간 차이 없음 													

대조군	Certainty assessment							Summary of findings				Importance	
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect			Certainty
								중재군	대조군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
[안전성] 시술후 재원기간													
- 전체	4	observational studies	seriousa	not serious	not serious	seriousb	none	- 구역 절제술보다 재원기간은 짧았고(favour I), 다른 시술과는 유의한 차이없음 • MWA와 비교(3편) : 군 간의 유의한 차이 없음(p=NS) • 고주파 열치료술과 비교(1편) : 군 간 차이 없음(2 vs 1.8) • 구역 절제술과 비교(1편) : 중재군에서 짧았음(2일 vs 6일)		⊕○○○ VERY LOW		IMPORTANT	
[효과성] 전체 생존율													
- 초단파소작술	2	observational studies	not serious	not serious	not serious	seriousb	none	- 두 군간 유의한 차이 없음(NS) • 1년 시점 : 중재군 73.3~81.1%, 비교군 78.6~81.3% • 2년 시점 : 중재군 40~57.3%, 비교군 51.8~65.5% • 3년 시점 : 중재군 22.2~43%, 비교군 35.7~54.9%		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	
- 고주파 열치료술	2	observational studies	seriousa	not serious	not serious	seriousb	none	- 1편은 중재군에서 높음(p 제시안됨), 1편은 군 간 차이 없음 • 3년 시점 : 중재군 75~77%, 비교군 49.9~87.5%		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	
- 구역 절제술	1	observational studies	seriousa	not serious	not serious	seriousb	none	- 비교군에서 높은 경향이나 군 간 차이 없음 • 3년 시점 : 중재군 77%, 비교군 87.1%		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	
- 완화치료	1	observational studies	seriousa	not serious	not serious	seriousb	none	- 중재군에서 유의하게 높음(favour I) • 전체 생존기간(개월, 중위값) : 중재군 14, 비교군 7, p<0.001		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	
- 병용	1	randomised trials	seriousa	not serious	not serious	seriousb	none	- 중재군에서 유의하게 높음(favour I) • 1년 시점 : 중재군 66.7%, 비교군 33.3%, p<0.05		⊕⊕○○ LOW		CRITICAL	
	1	observational studies	not serious	not serious	not serious	seriousb	none	- 중재군에서 유의하게 높음(favour I) • 전체 생존기간(개월, 중위값) : 중재군 20 비교군 10, p<0.0001		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	
[효과성] 무진행 생존율													
- 초단파소작술	1	observational studies	not serious	not serious	not serious	seriousb	none	- 두 군간 유의한 차이 없음(p=0.36) • 1년 시점 : 중재군 36.5%, 비교군 41.1% • 2년 시점 : 중재군 11.1%, 비교군 17.9% • 3년 시점 : 중재군 4.4%, 비교군 7.1% • 무진행 생존기간 : 중재군 10개월, 비교군 11개월		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	

평가결과

대조군	Certainty assessment							Summary of findings				Importance	
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect			Certainty
								중재군	대조군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
- 고주파 열치료술	1	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	- 중재군에서 높은 경향(favour I)이나 통계값 제시 안됨 • 3년 시점 : 중재군 50%, 비교군 31%		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	
- 병용	1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	- 중재군에서 유의하게 무진행 생존기간(개월)이 김(favour I) • 평균(SD) : 중재군 8.4(SD 1.3), 비교군 5.2(SD 1.2), p<0.05		⊕⊕○○ LOW		CRITICAL	
[효과성] 무질병 생존율													
- 구역 절제술	1	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	- 세 군(냉동제거술, SLR, RFA)간의 유의한 차이 없음 (p>0.05) • 3년 시점 : 중재군 45.6%, 비교군 60.8%		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	
- 고주파 열치료술								• 3년 시점 : 중재군 45.6%, 비교군 50%					
[효과성] 암특이 생존율													
- 구역 절제술	1	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	- 세 군(냉동제거술, SLR, RFA)간의 유의한 차이 없음 (p>0.05) • 3년 시점 암특이 생존율 : 중재군 90.2%, 비교군 90.6%		⊕○○○ VERY LOW		IMPORTANT	
- 고주파 열치료술								• 3년 시점 암특이 생존율 : 중재군 90.2%, 비교군 87.5%					
[효과성] 치료반응													
- 초단파소작술	5	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	- 4편에서는 대부분 지표가 두 군간 차이 없음(NS), 완전반응을 보고한 1편에서 비교군이 높았음(통계값 제시안됨) 〈세부지표별 결과〉 - 완전반응 using RECIST • 메타결과(2편) : OR 0.67 (95% CI 0.14-3.19, p=0.62) - 3년 시점 국소종양제어율(1편) : 비교군 유의하게 높음 (favour C) - 국소재발/진행 • 메타결과(2편) : OR 0.76 (95% CI 0.35 to 1.68, p=0.50) - 기술적 성공률 • 메타결과(3편) : OR 0.80 (95% CI 0.27 to 2.38, p=0.69)		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	
- 고주파 열치료술	3	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	- 2편은 중재군에서 재발/전이, 완전소작(favour I), 1편은 비교군에서 완전반응 높았음(favour C)		⊕○○○ VERY LOW		CRITICAL	

대조군	Certainty assessment							Summary of findings				Importance	
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No. of patients		Effect			Certainty
								중재군	대조군	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
- 구역 절제술	1	observational studies	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	- 국소재발 : 중재군 11.1%, 비교군 12% (군간 차이 없음) - 전이 : 중재군 7.4%, 비교군 12% (favour I)					
- 병용	1	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	- 완전반응+부분반응 using RECIST • 중재군 55.6%, 비교군 27.8%, p<0.05 (favour I)				⊕⊕○○ CRITICAL LOW	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- a. 선택비뚤림 관련 비뚤림 위험 가능성 있음
- b. 포함된 연구대상자 수 적음

1. 평가결과 요약

“폐암 경피적 냉동제거술”은 폐암에 대한 일차적 치료 및 재수술 치료를 목적으로, 영상학적 방법으로 폐암 부위를 확인하고 감시하면서 병변부위에 냉동프로브를 삽입해 동결/해동 주기를 통해 암조직을 파괴하는 의료기술이다.

본 평가에서는 폐암 환자에서 경피적 냉동제거술의 안전성, 효과성 및 경제성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 총 11편의 연구를 확인하였다. 안전성 및 효과성 평가는 총 10편(무작위배정 임상 시험 연구 1편, 후향적 코호트 비교 연구 9편)을 검토하였다.

선택문헌의 연구대상자는 모두 표준 수술적 치료가 어려운 중증 폐암 환자(수술 부적합 환자 6편, 진행성/전이성 폐암 4편)였고, 비교기술은 폐엽 중 암이 발생한 부분만 절제하는 구역 절제술(sublobar resection), 초단파소작술(Microwave ablation), 고주파 열치료술, 완화치료 등이었다.

1.1 안전성

안전성은 총 9편에서 보고하였고, 시술관련 합병증, 시술 후 재원기간 지표를 검토하였다.

경피적 냉동제거술의 전체 결과를 검토하였을 때 시술과 관련된 사망은 발생하지 않았으며, 기흉, 객혈, 흉막삼출, 기관지 흉강루, 혈흉, 통증 등의 다양한 합병증 사례들을 보고하였다.

초단파소작술과 비교한 연구(4편)에서 경피적 냉동제거술군의 기관지 흉강루 발생률(2편)은 유의하게 낮았고(오즈비(Odds ratio, OR) 0.18, 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI) 0.03-0.93, I²=0%, p=0.04), 객혈 발생률(4편)은 경피적 냉동제거술군에서 높게 나타났으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(OR 2.09, 95% CI 0.58-7.83, I²=49%, p=0.28). 기흉, 흉막삼출, 혈흉, 호흡곤란, 폐출혈, 흉막염 등의 다른 지표는 두 군간 유의미한 차이가 없었다.

고주파 열치료술과 비교한 연구(2편)에서 기흉, 기관지 흉강루, 객혈, 호흡곤란 발생은 두 군간 유의한 차이가 없었다.

구역 절제술(sublobar resection)과 비교한 연구(1편)에서 경피적 냉동제거술의 기흉과 객혈 발생은 각 37% (10/27), 22.2% (6/27)인데 반해 수술군은 모두 발생하지 않아 중재군에서 발생률이 높았다.

시술 후 재원기간은 총 4편에서 보고하였으며, 구역 절제술(Sublobar resection)보다는 경피적 냉동제거술의 재원기간이 짧았고, 초단파소작술, 고주파 열치료술과 비교한 결과 유의한 차이가 없었다.

1.2 효과성

효과성은 총 9편을 토대로 단독치료와 병용치료로 구분하여 검토하였다.

효과성 지표는 i) 종양학적 의료결과로 생존(전체 생존율, 무진행 생존율, 무질병 생존율, 암특이 생존율)과 치료반응(고형암반응평가기준에 의한 평가결과(완전반응), 국소종양제어율, 재발/전이, 시술성공 (technical success : 사전에 계획한 종양의 완전 소작)), ii) 폐 기능, iii) 삶의 질 등의 환자 결과를 지표로 정하였으며, 이 중 폐기능 및 환자결과를 보고한 연구는 없었다.

단독치료

전체 생존 결과는 총 5편에서 보고하였다. 폐암 경피적 냉동제거술의 3년 전체 생존율은 초단파소작술(2편) 및 구역 절제술(1편)과 각각 비교시 유의한 차이는 없었으며, 고주파 열치료술과 비교시(2편) 1편은 경피적 냉동제거술군에서 높았고(75% vs. 49.9%, 통계값 제시안됨), 다른 1편은 군 간의 유의한 차이는 없었다. 완화치료와 비교된 1편에서는 경피적 냉동제거술군에서 전체 생존기간이 유의하게 긴 것으로 나타났다.

3년 무진행 생존율은 2편에서 보고하였고, 폐암 경피적 냉동제거술과 초단파소작술을 비교한 결과(1편)는 두 군 간 유의한 차이가 없었으며, 고주파 열치료술과 비교에서는 경피적 냉동제거술의 생존율이 더 높았으나 통계적 유의성은 보고되지 않았다. 3년 무질병 생존율, 암특이 생존율은 1편에서 보고하였으며, 폐암 경피적 냉동제거술은 구역 절제술, 고주파 열치료술과 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

치료반응은 총 8편에서 다양한 지표로 보고하였다. 초단파소작술과 비교한 5편 중 4편은 대부분 지표에서 두 군 간 유의한 차이는 없었고, 폐암 경피적 냉동제거술의 완전반응율은 초단파소작술에 비해 낮았으나 통계적 유의성은 언급이 없었다. 고주파 열치료술과 비교한 3편 중 2편에서 경피적 냉동제거술군의 재발 및 전이가 적거나, 완전소작률이 높았고, 다른 1편에서는 중재군에서 완전반응을 보인 환자비율이 낮았으나 통계적 유의성은 제시되지 않았다. 구역 절제술과 비교 결과(1편) 경피적 냉동제거술군이 재발 및 전이가 적거나 유사한 수준이었다.

병용치료

전체 생존은 2편에서 보고하였으며, 2편 모두 폐암 경피적 냉동제거술과 분자표적치료 또는 전신치료를 병용치료한 군에서 1년 전체 생존율 및 전체 생존기간이 유의하게 긴 것으로 보고하였다. 무진행 생존은 1편에서 보고하였고, 경피적 냉동제거술과 병용치료한 군에서 무진행 생존기간이 유의하게 긴 것으로 보고하였다.

치료반응은 1편에서 보고하였고, 폐암 경피적 냉동제거술과 분자표적치료를 병용치료한 군이 치료반응율(완전 또는 부분반응)이 분자표적치료만 한 군에 비해 유의하게 높았다.

1.3 경제성

폐암 경피적 냉동제거술의 경제성 관련 결과는 1편에서 보고하였다. 전이성 비소세포 폐암 환자에서 최상 지지요법 또는 전신요법에 경피적 냉동제거술(percutaneous multisite cryoablation)을 추가하였을

때 비용-효과적인 것으로 보고하였다.

2. 결론

소위원회는 현재 문헌에 근거하여 “폐암 경피적 냉동제거술”의 안전성 및 효과성 결과를 다음과 같이 제시하였다.

폐암 경피적 냉동제거술은 기흉(흉관삽관 요구된 기흉 포함), 객혈, 흉막삼출, 혈흉 등 대부분의 지표에서 비교기술과 유의한 차이가 없어 안전한 의료기술로 평가하였다.

폐암 경피적 냉동제거술의 효과성은 단독치료시 완화치료와 비교하여 유의하게 생존기간이 길었고, 다른 국소 치료술(초단파소작술, 고주파 열치료술), 구역 절제술(sublobar resections)과 유사한 수준의 생존 결과, 치료반응을 보였다. 또한, 병용치료는 연구 수가 적긴 하였으나 경피적 냉동제거술을 분자표적치료 또는 전신치료와 병용치료한 군에서 유의하게 생존기간 길었으며, 치료반응 결과가 좋았다.

따라서, 소위원회에서는 폐암 환자에서 경피적 냉동제거술은 안전하고, 다른 국소치료법(초단파소작술, 고주파 열치료술)과 비교하여 유사한 생존 및 치료반응을 보여 효과성이 있는 기술로 판단하였다.

다만, 동 평가에 포함된 연구대상자의 중증도를 고려하여 ‘표준적 수술이 어려운 상태의 폐암 환자’에서 단독 또는 병용치료 시 경피적 냉동제거술을 국소치료법 중 하나의 대안으로 사용해 볼 수 있는 기술로 판단하였다. 수술이 가능한 조기 폐암 환자에서 안전성과 효과성을 판단하기에 문헌적 근거가 부족하다는 의견이었다.

2023년 제3차 의료기술재평가위원회(2023.3.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “폐암 경피적 냉동제거술”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 표준적 수술이 어려운 상태의 폐암 환자를 대상으로 경피적 냉동제거술의 사용을 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다(권고등급: 조건부 권고함).



1. 국가암정보센터. Available from URL : <https://www.cancer.go.kr/>(검색년도 : 2023).
2. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(고시항목상세 및 추가정보 조회). Available from : <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>.
3. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템 홈페이지(진료행위통계). <https://opendata.hira.or.kr/home.do>.
4. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
5. 김정선, 강은주. 비소세포성폐암의 표적치료. 대한내과학회지 2020; 95: 78-88.
6. 대한결핵 및 호흡기학회[편저]. 호흡기학. 2004. 군자출판사.
7. 대한내과학회 해리슨내과학 편집위원회. Harrison's 내과학(제19판). 2017. MIP.
8. 대한종양외과학회[편저]. 임상종양학 제2판, 2020. 바이오메디북.
9. 이경원. 면역관문억제제를 이용한 폐암치료의 최신지견. J Korean Med Assoc 2021; 64: 333-341.
10. 이성호, 김광택, 정재호, 조성범, 함수연, 손호성. 수술 고위험군 폐암 환자에서의 냉동절제술. 대흉외지 2006;39:953-956.
11. 정원재, 김광택, 이은주, 이성호, 강문철, 정재호, 함수연, 조성범. 원발성 폐암에서 냉동수술의 치료 효과. 대흉외지 2009; 42: 201-205.
12. 한국보건의료연구원 보고서. 2021. 간암 냉동제거술.
13. Das SK, Huang YY, Li B, Yu XX, Xiao RH, Yang HF. Comparing cryoablation and microwave ablation for the treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. Oncol Lett 2020; 19: 1031-1041.
14. Gu XYJ, Z.Fang, W. Cryoablation combined with molecular target therapy improves the curative effect in patients with advanced non-small cell lung cancer. Journal of International Medical Research. 2011;39:1736-43.
15. Inoue M, Nakatsuka S, Jinzaki M. Cryoablation of early-stage primary lung cancer. BioMed Research International 2014; Article ID 521691. 8pages.
16. Kwak K, Yu B, Lewandowski RJ, Kim DH. Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation. Theranostics 2022; 12: 2175-2204.
17. Lee SH, Ham SY, Hwang SH, Oh WH. 수술 후 재발한 단일 폐암 병변에 대한 성공적인 냉각치료: 증례보고. 대한영상의학회지 2016; 75:466-470.
18. Leppelmann KS, Med C, Levesque VM, Bunck AC, Cahaane AM, Lanuti M, Silverman SG, Shyn PB, Fintelmann FJ. Outcomes Following Percutaneous Microwave and Cryoablation of Lung Metastases from Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Bi-Institutional Retrospective Cohort Study. Ann Surg Oncol 2021; 28: 5829-5839.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2022

20. Niu L, Chen J, Yao F, Zhou L, Zhang C, Wen W, Bi X, Hu Y, Piao X, Jiang F, Zeng J, Liu W, Li J, He L, Mu F, Zuo J, Xu K. Percutaneous cryoablation for stage IV lung cancer: a retrospective analysis. *Cryobiology* 2013; 67: 151-155.
21. Niu L, Xu K, Mu F. Cryosurgery for lung cancer. *J Thorac Dis* 2012;4:408-419.
22. Zhang YS, Niu LZ, Zhan K, Li ZH, Huang YG, Yang Y, et al. Percutaneous imaging-guided cryoablation for lung cancer. *J*. 2016;8(Suppl 9):S705-S9.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 폐암 경피적 냉동제거술의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최하였다.

1.1 2022년 제8차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 8월 12일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제3차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 2월 24일~2023년 3월 1일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 3월 10일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

냉동제거술 통합 소위원회는 5개 의료기술(폐암 냉동제거술, 폐암 경피적 냉동제거술, 신장암 냉동제거술, 신장암 경피적 냉동제거술, 전립선암 냉동제거술)을 대상으로 동시에 운영하였다. 의료기술재평가자문단에서 무작위로 총 12인(흉부외과 2인, 호흡기내과 1인, 비뇨의학과 2인, 신장내과 1인, 영상의학과 3인, 종양내과 1인, 근거기반의학 2인)을 구성하였으며, 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 9월 28일
- 회의내용: 평가배경 소개 및 평가범위 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 15일
- 회의내용: 문헌선택 및 자료분석 방향 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 2월 1일
- 회의내용: 분석결과 및 결론 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2023년 2월 14일
- 회의내용: 결론 검토

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946 to 현재까지

(검색일: 2022. 10. 5.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
① 폐암	1	exp Lung Neoplasms/ or Lung Neoplasms.mp.	266,166
	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	253,467
	3	OR/1-2	354,110
	4	exp Neoplasm Metastasis/	219,482
	5	(metasta* or advanced).mp.	1,113,724
	6	OR/4-5	1,122,225
	7	(lung or pulmonary).mp.	1,375,150
	8	6 AND 7	155,972
	9	3 OR 8	397,617
대상자 ② 신장암	10	exp Kidney Neoplasms/ or Kidney Neoplasms.mp.	82,388
	11	exp Carcinoma, Renal Cell/ or Carcinoma, Renal Cell.mp.	38,757
	12	(kidney OR renal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* or mass*).mp.	91,189
	13	OR/10-12	115,597
	14	exp Neoplasm Metastasis/	219,482
	15	(metasta* or advanced).mp.	1,113,724
	16	OR/4-5	1,122,225
	17	(kidney or renal).mp.	1,183,086
	18	16 AND 17	66,712
19	13 OR 18	146,435	
③ 전립선암	20	exp Prostatic Neoplasms/ or Prostatic Neoplasms.mp.	145,107
	21	exp Prostatic Intraepithelial Neoplasia/ or Prostatic Intraepithelial Neoplasia.mp.	2,485
	22	(prostat*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* OR intraepithelial).mp.	166,756
	23	OR/20-22	190,163
대상자종합	24	9 OR 19 OR 23	703,043
중재	25	exp Cryosurgery/ or Cryosurgery.mp.	14,833
	26	cryoablation.mp.	4,461
	27	exp Cryotherapy/ or Cryotherapy.mp.	32,945
	28	cryosurgical ablation.mp	196
중재 종합	29	OR/25-28	46,572
대상자 전체 & 중재	30	24 AND 29	3,412
① 폐암 & 중재	31	9 AND 29	749
② 신장암 & 중재	32	19 AND 29	1,359
③ 전립선암 & 중재	33	23 AND 29	1,452

3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 2022 September 14

(검색일: 2022. 10. 5.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
① 폐암	1	exp lung cancer/	392,739
	2	exp lung tumor/	447,884
	3	((lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	484,338
	4	OR/1-3	549,166
	5	exp lung metastasis/	60,667
	6	(metasta* or advanced).mp.	1,691,894
	7	(lung OR pulmonary).mp	2,072,361
	8	6 AND 7	302,267
	9	4 OR 5 OR 8	632,532
대상자	10	exp kidney tumor/	155,093
	11	exp kidney carcinoma/	87,701
	12	exp kidney cancer/	132,756
	13	(kidney OR renal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* or mass*).mp.	170,675
	14	OR/10-13	189,641
	15	exp kidney metastasis/	10,357
	16	(metasta* or advanced).mp.	1,691,894
	17	(kidney or renal).mp.	1,644,543
	18	16 AND 17	128,709
19	14 OR 15 OR 18	253,605	
③ 전립선암	20	exp prostate cancer/	278,480
	21	exp prostate tumor/	277,470
	22	(prostat*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* OR intraepithelial).mp.	309,814
	23	OR/20-22	310,705
대상자종합	24	9 OR 19 OR 23	1,102,541
중재	25	cryosurgery.mp. or exp cryosurgery/	10,334
	26	cryoablation.mp. or exp cryoablation/	11,824
	27	cryotherapy.mp. or exp cryotherapy/	39,775
	28	cryosurgical ablation.mp.	226
중재 종합	29	OR/25-28	41,872
대상자종합 & 중재	30	24 AND 29	7,065
① 폐암 & 중재	31	9 AND 29	1,832
② 신장암 & 중재	32	19 AND 29	2,915
③ 전립선암 & 중재	33	23 AND 29	2,898

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2022. 10. 5.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
① 폐암	1	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	8,679
	2	((lung OR pulmonary) near/3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan*))	26,340
	3	OR/1-2	26,587
	4	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5,497
	5	(metasta* OR advanced)	102,561
	6	#4 OR #5	102,681
	7	(lung OR pulmonary)	117,196
	8	#6 AND #7	17,858
	9	#3 OR #8	31,316
대상자	10	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1,334
	11	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	1,058
	12	((kidney OR renal) near/3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR neoplas* OR malignan* OR adenocarcinoma* OR mass*))	5,740
	13	OR/4-6	5,761
	14	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5,497
	15	(metasta* OR advanced)	102,561
	16	#14 OR #15	102,681
	17	(kidney OR renal)	99,015
	18	#16 AND #17	9,126
19	#13 OR #18	11,731	
③ 전립선암	20	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	6,216
	21	MeSH descriptor: [Prostatic Intraepithelial Neoplasia] explode all trees	47
	22	((prostat*) near/3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* OR intraepithelial))	17,039
	23	#8 OR #9 OR #10	17,039
대상자종합	24	#9 OR #19 OR #23	56,399
중재	25	MeSH descriptor: [Cryosurgery] explode all trees	388
	26	cryoablation	520
	27	MeSH descriptor: [Cryotherapy] explode all trees	1,761
	28	cryosurgical ablation	12
중재 종합	29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	2,563
대상자종합 & 중재	30	#24 AND #29	134
	31	Trials	111
① 폐암 & 중재	32	#9 AND #29	55
	33	Trials	40
② 신장암 & 중재	34	#19 AND #29	46
	35	Trials	34
③ 전립선암 & 중재	36	#23 AND #29	43
	37	Trials	42

3.2 국내데이터 베이스

(검색일: 2022. 10. 7.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	("lung cancer"[ALL]) OR ("lung neoplasms"[ALL]) OR ("lung tumor"[ALL]))	3,552	
	2	("cryoablation"[ALL]) OR ("cryosurgery"[ALL]) OR ("cryotherapy"[ALL]) OR ("cryosurgical ablation"[ALL]))	394	advanced search
	3	1 AND 2	17	
	소계		17	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	[ALL=폐암]	2,170	
	2	((((ALL=냉동] OR [ALL=cryoablation]) OR [ALL=cryosurgery]) OR [ALL=cryotherapy]) OR [ALL=cryosurgical ablation])	1,414	검색필드의 전체를 이용
	3	1 AND 2	13	
	소계		13	
한국학술정보(KISS)	1	폐암	2,139	
	2	냉동 OR cryoablation OR cryosurgery OR cryotherapy OR cryosurgical ablation	3,679	상세검색이용 (학술지)
	3	1 AND 2	8	
	소계		8	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	폐암	3,605	
	2	냉동 OR cryoablation OR cryosurgery OR cryotherapy OR cryosurgical ablation	7,155	상세검색 이용 (국내학술지)
	3	1 AND 2	11	
	소계		11	
한국과학기술정보연구원(SienceON)	1	전체=폐암	1,880	
	2	전체=(냉동 cryoablation cryotherapy cryosurgery cryosurgical ablation)	2,541	국내검색 (국내논문)
	3	1 AND 2	3	
	소계		3	
전체	소계		52	

※ 신장암, 전립선암 냉동제거술 안전과 통합하여 검색을 진행하였으며, 상세한 검색내용은 해당 보고서를 통해 확인가능함

- 검색문헌수 : 신장암 30편, 전립선암 25편

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

- RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위 배정순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Cointervention (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias : Funding (그 외 비뚤림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

- RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)						
1저자(출판연도)						
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가 연구설계 연구기관 연구대상자 모집기간 					
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상 선택기준 배제기준 환자수 평균연령 					
중재법	<ul style="list-style-type: none"> 기술명 시술경로 					
비교중재법	<ul style="list-style-type: none"> 기술명 					
연구결과-안전성	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value		
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> 이분형 결과변수 					
	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value		
연구결과-유효성	<ul style="list-style-type: none"> 연속형 결과변수 					
	결과변수	치료군		비교군		군간 P-value
		n	M±SD	n	M±SD	
결론						
funding						
비고						

5. 최종선택문헌

연번	서지정보
1	Li HWL, Y. J.Yan, G. W.Bhetuwal, A.Zhuo, L. H.Yao, H. C.Zhang, J.Zou, X. X.Hu, P. X.Yang, H. F.Du, Y. Microwave ablation vs. cryoablation for treatment of primary and metastatic pulmonary malignant tumors. <i>Molecular & Clinical Oncology</i> . 2022;16(3):62.
2	Das SKH, Y. Y.Li, B.Yu, X. X.Xiao, R. H.Yang, H. F. Comparing cryoablation and microwave ablation for the treatment of patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. <i>Oncology Letters</i> . 2020;19(1):1031-41.
3	Bourgouin PPW, M. M.Mercaldo, N. D.Murphy, M. C.Leppelmann, K. S.Levesque, V. M.Muniappan, A.Silverman, S. G.Shepard, J. O.Shyn, P. B.Fintelmann, F. J. Comparison of Percutaneous Image-Guided Microwave Ablation and Cryoablation for Sarcoma Lung Metastases: A 10-Year Experience. <i>AJR American Journal of Roentgenology</i> . 2022;218(3):494-504.
4	Leppelmann KSL, V. M.Bunck, A. C.Cahalane, A. M.Lanuti, M.Silverman, S. G.Shyn, P. B.Fintelmann, F. J. Outcomes Following Percutaneous Microwave and Cryoablation of Lung Metastases from Adenoid Cystic Carcinoma of the Head and Neck: A Bi-Institutional Retrospective Cohort Study. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 2021;28(11):5829-39.
5	Yuanying YL, N.Feng, M.Xiaohua, W.Jiaying, Z.Fei, Y.Feng, J.Lihua, H.Jibing, C.Jialiang, L.Kecheng, X. Therapeutic outcomes of combining cryotherapy, chemotherapy and DC-CIK immunotherapy in the treatment of metastatic non-small cell lung cancer. <i>Cryobiology</i> . 2013;67(2):235-40.
6	Niu LC, J.Yao, F.Zhou, L.Zhang, C.Wen, W.Bi, X.Hu, Y.Piao, X.Jiang, F.Zeng, J.Liu, W.Li, J.He, L.Mu, F.Zuo, J.Xu, K. Percutaneous cryoablation for stage IV lung cancer: a retrospective analysis. <i>Cryobiology</i> . 2013;67(2):151-5.
7	Bang HJL, P. J.Currier, B. P.Goodrich, D. J.Aoun, H. D.Klein, L. C.Kuo, J. C.Heilbrun, L. K.Gadgeel, S.Goodman, A. C. Percutaneous cryoablation of metastatic lesions from non-small-cell lung carcinoma: initial survival, local control, and cost observations. <i>Journal of Vascular & Interventional Radiology</i> . 2012;23(6):761-9.
8	Gu XYJ, Z.Fang, W. Cryoablation combined with molecular target therapy improves the curative effect in patients with advanced non-small cell lung cancer. <i>Journal of International Medical Research</i> . 2011;39(5):1736-43.
9	Choe YHK, S. R.Lee, K. S.Lee, K. Y.Park, S. J.Jin, G. Y.Lee, Y. C. The use of PTC and RFA as treatment alternatives with low procedural morbidity in non-small cell lung cancer. <i>European Journal of Cancer</i> . 2009;45(10):1773-9.
10	Yuan ZL, B.Hu, C.Li, Z.Zheng, J.Li, W. Clinical outcomes of percutaneous thermal ablation for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study. <i>International Journal of Hyperthermia</i> . 2020;37(1):651-9.
11	Zemlyak AM, W. H.Bilfinger, T. V. Comparison of Survival after sublobar Resections and Ablative Therapies for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. <i>Journal of the American College of Surgeons</i> . 2010;211(1):68-72.

발행일 2023. 7. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93112-24-3