

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-26 (2021. 12.)



의료기술재평가보고서 2021

방사선 온열치료 - 부인 종양

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장
신상진 한국보건의료연구원 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

김윤정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

김진희 한국보건의료연구원 재평가사업단 연구원

주 의

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

요약문 (국문)	i
I. 서론	1
1. 평가 배경	1
1.1 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 등재 현황	5
1.3 부인 종양	6
1.4 의료기술평가	9
1.5 선행 연구	9
2. 평가 목적	10
II. 평가 방법	11
1. 체계적 문헌고찰	11
1.1 개요	11
1.2 핵심질문	11
1.3 문헌검색	12
1.4 문헌선정	13
1.5 비틀림위험 평가	13
1.6 자료추출	13
1.7 자료합성	14
1.8 근거수준 평가	14
2. 권고등급 결정	14
III. 평가 결과	15
1. 문헌선정 결과	15
1.1 문헌선정 개요	15
2. 자궁경부암 결과	16
2.1 자궁경부암 선택문헌 특성	16
2.2 자궁경부암 비틀림위험 평가 결과	21
2.3 자궁경부암 분석결과	23
2.4 자궁경부암 GRADE 근거평가	42
3. 난소암 결과	45
3.1 난소암 선택문헌 특성	45
3.2 난소암 비틀림위험 평가	47

3.3 난소암 분석결과	49
3.4 난소암 GRADE 근거 평가	51

IV. 요약 및 결론 53

1. 평가 결과 요약	53
1.1 자궁경부암	53
1.2 난소암	54
2. 결론	55
2.1. 자궁경부암	55
2.2. 난소암	55

V. 참고문헌 56

VI. 부록 57

1. 의료기술재평가위원회	57
2. 소위원회	58
3. 문헌검색전략	59
4. 비뿔림위험 평가 및 자료추출 양식	64
5. 선택문헌 목록	67

표 차례

표 1.1	소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항	3
표 1.2	방사선 온열치료 열원의 종류	4
표 1.3	건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.4	행위 급여·비급여 목록	5
표 1.5	국외 보험 및 행위등재현황	6
표 1.6	FIGO 자궁경부암 병기 분류	7
표 1.7	선행 체계적 문헌고찰의 특징	10
표 2.1	PICO-TS 세부 내용(안)	11
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	12
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	12
표 2.4	문헌의 선택 및 배제기준	13
표 2.5	권고등급 체계 및 정의	14
표 3.1	자궁경부암 선택문헌 기저특성	16
표 3.2	자궁경부암 선택문헌 중재 특성	18
표 3.3	자궁경부암 방사선 온열치료 관련 부작용	23
표 3.4	자궁경부암 전체 독성	24
표 3.5	자궁경부암 피부 관련 독성	24
표 3.6	자궁경부암 비뇨기계 관련 독성	25
표 3.7	자궁경부암 신장계 관련 독성	26
표 3.8	자궁경부암 위장관계 관련 독성	26
표 3.9	자궁경부암 신경계 관련 독성	27
표 3.10	자궁경부암 혈액학 관련 독성	28
표 3.11	자궁경부암 지방 괴사 또는 경화 부작용	29
표 3.12	자궁경부암 체중감소	29
표 3.13	자궁경부암 피로	30
표 3.14	자궁경부암 전체 생존율 합성불가능한 문헌 결과보고값	30
표 3.15	자궁경부암 국소 조절률 합성불가능한 문헌 결과보고값	34
표 3.16	자궁경부암 전향적 코호트 연구 결과	41
표 3.17	자궁경부암 RCT 연구 방사선 온열치료 메타분석 결과 요약 및 중요지표 결과요약	42
표 3.18	자궁경부암 RCT 연구 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선요법 병용중재군 vs. 방사선화학요법 또는 방사선요법군 결과의 근거 수준	43
표 3.19	자궁경부암 전향적 코호트 연구 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군 vs. 화학요법군 결과의 근거 수준	44
표 3.20	난소암 선택문헌 기저특성	45
표 3.21	난소암 선택문헌 중재 특성	46
표 3.22	난소암 전체 독성	49
표 3.23	난소암 NRCT 연구 안전성 결과	49

표 차례

표 3.24 난소암 RCT 연구 효과성 결과	50
표 3.25 난소암 NRCT 연구 효과성 결과	50
표 3.26 난소암 RCT 연구 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군 vs. 화학요법군 결과의 근거 수준	51
표 3.27 난소암 NRCT 연구 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군 vs. 화학요법군 결과의 근거 수준	52

그림 차례

그림 3.1 문헌선정흐름도	15
그림 3.2 자궁경부암 RCT 연구 비뚤림위험 그래프	21
그림 3.3 자궁경부암 RCT 연구 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약	22
그림 3.4 자궁경부암 전향적 코호트 연구 비뚤림위험 그래프	22
그림 3.5 자궁경부암 전향적 코호트 연구 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약	22
그림 3.6 자궁경부암 RCT 연구 전체 생존율 forest plot	31
그림 3.7 자궁경부암 RCT 연구 측정시점별 전체 생존율 forest plot	31
그림 3.8 자궁경부암 RCT 연구 무질병 생존율 forest plot	32
그림 3.9 자궁경부암 RCT 연구 무국소진행 생존율 forest plot	33
그림 3.10 자궁경부암 RCT 연구 측정시점별 무국소진행 생존율 forest plot	33
그림 3.11 자궁경부암 RCT 연구 국소 조절률 forest plot	34
그림 3.12 자궁경부암 RCT 연구 측정시점별 골반 종양 조절률 forest plot	35
그림 3.13 자궁경부암 RCT 연구 완전관해율 forest plot	36
그림 3.14 자궁경부암 RCT 연구 측정시점별 완전관해율 forest plot	36
그림 3.15 자궁경부암 RCT 연구 부분관해율 forest plot	37
그림 3.16 자궁경부암 RCT 연구 안정병변율 forest plot	38
그림 3.17 자궁경부암 RCT 연구 진행병변율 forest plot	38
그림 3.18 자궁경부암 RCT 연구 진행병변율 forest plot	39
그림 3.19 자궁경부암 RCT 연구 국소재발률 forest plot	39
그림 3.20 자궁경부암 RCT 연구 골반 재발률 forest plot	40
그림 3.21 자궁경부암 RCT 연구 원격전이율 forest plot	40
그림 3.22 난소암 RCT 연구 비뚤림위험 그래프	47
그림 3.23 난소암 RCT 연구 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약	47
그림 3.24 난소암 NRCT 연구 비뚤림위험 그래프	48
그림 3.25 난소암 NRCT 연구 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약	48

요약문 (국문)

평가 배경

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

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

평가 방법

부인 종양 환자에서 방사선 온열치료에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가 방법은 평가 목적을 고려하여 “방사선 온열치료 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 산부인과, 외과, 비뇨기과, 신경외과, 정형외과, 흉부외과 등 평가대상 암종 임상분과 각 1인과 방사선종양학과 1인, 혈액종양내과 1인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인 등 총 10인으로 구성하였다.

평가의 핵심질문은 “부인 종양 환자에서 방사선 또는 항암요법과 병행하는 방사선 온열치료는 임상적으로 안전하고 효과적인가?” 이었고, 안전성은 방사선 온열치료 관련 이상반응과 보고된 독성을 결과 지표로 하였고, 효과성은 전체 생존율, 무질병 생존율, 관해율, 국소 조절률, 국소 재발률 등을 결과 지표로 평가하였다.

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌 선정과정은 문헌선택 및 배제기준에 따라 2명의 평가자가 독립적으로 수행하고, 의견의 불일치가 있는 경우에는 평가자 간 합의를 통해 최종 논문을 결정하였다. 문헌의 비뮴립위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias 및 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomised Study (RoBANS) 2.0을 사용하여 평가하였으며, 최종 선택된 문헌을 대상으로 2명의 평가자가 독립적으로 평가를 실시하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 모든 자료는 연구단위로 추출하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 암종 단위로 결과제시 및 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하고, 평가 결과를 토대로 권고등급을 결정하였다.

평가 결과

자궁경부암

본 평가에서 부인 종양은 암종별로 자궁경부암, 난소암 문헌이 있었고, 최종 선택문헌은 12편(9개 연구)이었다. 이 중 자궁경부암 문헌 10편(7개 연구)이었고, 무작위배정 임상연구(Randomized controlled trial, RCT)는 총 9편(6개 연구)이었고, 전향적 코호트 연구가 1편이었다. 자궁경부암 RCT 연구의 총 환자수는 1,010명이었고, 평균 나이의 범위는 45~64.9세였다. 방사선 온열치료의 온도는 39.5~43℃였고, 회당 시간은 55~90분, 주 1~3회를 시행하였다. 비뚤림위험 평가 결과에서는 선택적 결과보고, 불충분한 결과자료, 민간연구비 지원 등에서 비뚤림위험이 '높음'으로 평가된 연구가 있었다.

자궁경부암 대상 전향적 코호트 연구(Lee 등, 2017) 1편의 연구 국가는 한국이었고, 대상자는 재발성 자궁경부암 환자로 1차 치료에서 완전관해 후 재발한 환자를 모집하였다. 환자수는 38명, 평균 연령은 50.8세였다. 중재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병행하고, 온도는 39.8~41.9℃, 60분/회, 주 3회를 시행하였다. 비뚤림위험 평가 결과, 교란변수 항목만 '불확실'이었고, 그 외 영역은 비뚤림위험은 '낮음'으로 평가하였다.

자궁경부암 안전성

방사선 온열치료 관련 부작용을 보고한 연구는 총 2개(RCT 1개, 전향적 코호트 1개) 연구에서 보고하였고, RCT 연구에서는 1~2℃의 지방층 화상이 방사선 온열치료군(9.5%)에서 비교군(1%)보다 통계적으로 유의하게 더 많이 발생하는 것으로 보고하였으나(P-value 0.02) 추적관찰 결과에서는 두 군간 차이가 없다고 보고하였다. 전향적 코호트 연구는 방사선 온열치료군에서만 부작용 발생을 보고하였고, 비교군의 결과는 보고하지 않았다. 방사선 온열치료 관련 후기 독성은 0명이었고, 복부 불편감 및 열감은 44.4%에서 발생했다고 보고하였다. 그 외 비뇨기계, 위장관계, 신장, 혈액, 피부 등 장기별로 독성을 보고하였으나, 두 군간 차이를 보이는 심각한 부작용은 없었고, 이러한 장기별 독성은 방사선 온열치료 관련 부작용이라기보다 방사선 또는 화학요법으로 인한 부작용으로 소위원회에서 판단하였다.

자궁경부암 효과성

방사선 온열치료 효과성은 전체 생존율, 무질병 생존율, 관해율, 국소 조절률, 국소 재발률 등을 결과 지표로 평가하였다. RCT 연구에서 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선요법 병용요법군은 방사선화학요법 또는 방사선요법군과 비교해 완전관해율은 1.23배 더 개선시키는 것으로 나타났다(Risk ratio (RR) 1.23, 95% Confidence interval (CI) 1.02~1.50, $I^2=0.0\%$). 하지만, 그 외 결과지표인 전체 생존율(RR 1.03, 95% CI 0.92~1.16, $I^2=0.0\%$), 무질병 생존율(RR 1.14, 95% CI 0.82~1.59, $I^2=0.0\%$), 무국소진행 생존율(RR 1.10, 95% CI 0.96~1.25, $I^2=30.7\%$), 부분관해율(RR 0.73, 95% CI 0.51~1.05, $I^2=0.0\%$), 안정병변율(RR 0.26, 95% CI 0.06~1.19, $I^2=0.0\%$), 객

관적 관해율(RR 1.03, 95% CI 0.83~1.26, $I^2=0.0\%$), 원격전이율(RR 0.87, 95% CI 0.37~1.60, $I^2=18.8\%$) 등은 메타분석 결과 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한, 1편밖에 보고하지 않아 메타분석이 불가능한 결과지표인 국소 조절률, 골반 종양 조절률, 진행병변율, 국소 재발률, 골반 종양 재발률 등도 두 군간 차이를 보고한 결과지표는 없었다.

전향적 코호트 1편에서는 무질병 생존율은 두 군간 차이가 없다고만 보고하였고(P-value 0.235), 관해율은 치료 완료 후 시점과 추적관찰 시점 결과를 보고하였고, 방사선 온열치료 및 화학치료 병용요법군이 화학치료군에 비해 통계적으로 유의하게 관해율이 높은 것으로 보고하였다.

난소암

난소암 선택문헌은 2편이었고, RCT 1편, 비무작위배정연구 임상연구(Non-randomized controlled trial, NRCT) 1편이었다. 난소암 RCT 연구는 심한 복수가 동반된 진행성 난소암 환자 48명을 대상으로 하였고, 중재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병용하였고, 온도는 42.5~43℃였고, 회당 시간은 60분, 주 2회, 총 8회를 시행하였다. 비뚤림위험 평가 결과에서는 선택적 결과보고, 불충분한 결과자료 영역에서 비뚤림위험이 '높음'으로 평가되었다.

NRCT 연구는 진행성 난소암 환자 73명 대상으로 하였고, 중재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병행하였고, 온도는 42.5~43.5℃, 회당 시간은 60~120분, 주 2~3회, 총 8회를 시행하였다. 비뚤림위험 평가에서는 배정순서 은폐만 '불확실'이었고, 그 외 영역은 비뚤림위험은 '낮음'으로 평가하였다.

난소암 안전성

난소암 선택문헌 중 방사선 온열치료 관련 부작용을 보고한 연구는 없었고, 전반적인 독성, 혈액학적 독성, 위장관계 독성 등을 보고하였고, 두 군간 차이를 보이는 심각한 부작용은 없었고, 이러한 장기별 독성은 방사선 온열치료 관련 부작용이라기보다 방사선 또는 화학요법으로 인한 부작용으로 소위 원회에서는 판단하였다.

난소암 효과성

RCT 연구에서는 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군이 화학요법군에 비해 국소 조절률(중재군 75%, 비교군 54.2%)과 치료반응(완전관해율 중재군 16.7%, 비교군 4.2%; 부분관해율 중재군 33.3%, 비교군 20.8%; 안정병변율 중재군 25%, 비교군 29.2%; 진행병변율 중재군 25%, 비교군 45.8%)은 통계적으로 유의하게 개선효과가 있다고 보고하였고(P-value <0.05), 전체 생존율은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P-value 0.672).

NRCT 연구에서는 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군이 화학요법군에 비해 종양관해율(중재군 83.3%, 비교군 43.2%)은 통계적으로 유의하게 개선효과가 있었고(P-value <0.05), 전체 생존율은 중재군 41.6%, 비교군 62.1%였으나 두 군간 차이에 대한 검증결과는 보고하지 않았다.

결론 및 제언

자궁경부암

체계적 문헌고찰로 자궁경부암에서 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선치료 병용증재군과 방사선화학요법 또는 방사선치료군을 비교한 결과, 화상(1~2°C), 열감 등이 방사선 온열치료군에서 더 많이 발생하여 주의가 필요하나 심각한 부작용의 발생이 증가하지 않는 점 등을 고려해 안전한 기술로 평가하였다. 또한, 효과성은 완전관해율이 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선치료 병용증재군이 방사선화학요법 또는 방사선치료군에 비해 1.23배 통계적으로 유의하게 개선되었으나, 그 외 결과지표인 전체 생존율, 무질병 생존율, 무국소진행 생존율, 국소 조절률, 골반 조절률, 부분관해율, 안정병변율, 진행병변율, 객관적 관해율, 국소 재발률, 골반 종양 재발률, 원격 전이율에서 두 군간 차이가 없었다.

이에 소위원회에서는 본 평가 결과, 자궁경부암 환자에서 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선치료 병용증재는 온도 관찰 하에 안전한 기술이며, 효과성은 방사선화학요법 또는 방사선치료와 비교해 추가적인 치료효과가 없는 기술로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Moderate).

난소암

난소암에서 방사선 온열치료 및 화학요법 병용증재에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 방사선 온열치료 관련 부작용은 보고하지 않았고, 화학요법 관련 독성(혈액학적 부작용)은 두 군간 차이가 없었다고 보고하였다. 효과성 지표에서 치료반응과 국소 조절률은 방사선 온열치료 및 화학요법 병용증재군이 화학요법군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었다고 보고하였으나, 전체 생존율은 두 군간 차이가 없었다.

이에 소위원회에서는 본 평가 결과, 난소암 환자에서 방사선 온열치료 및 화학요법 병용증재는 선택 문헌이 RCT 1편과 NRCT 1편으로 방사선 온열치료의 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Moderate).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과를 논의하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “방사선 온열치료 - 부인 종양”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료는 방사선요법 및(또는) 항암화학요법과 병행하여 보조적으로 사용하는 기술로, 암종에 따라 근거가 불충분하거나 근거가 있는 경우에는 추가적인 치료효과를 확인할 수 없었다는 소위원회 결론에 동의하고, 방사선 온열치료를 암종으로 분리하지 않고 종합적으로 심의하기로 하였다. 의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료가 2004년 비급여 항목으로 고시되

어 10년 이상 사용되어 왔음에도 근거가 충분하지 않음을 고려하여 암환자에서의 방사선 온열치료를 “권고하지 않음”으로 심의하였다(권고등급: 권고하지 않음).

주요어

방사선 온열치료, 자궁경부암, 난소암, 안전성, 효과성

Hyperthermia treatment, Cervical cancer, Ovarian cancer, Safety, Effectiveness

1. 평가 배경

‘방사선 온열치료 및 온열치료계획’은 신체 조직을 고온(최대 45℃)에 노출시켜 정상 조직에 대한 손상을 최소화하면서 암세포를 치사시키는 암 치료법으로 방사선요법 또는 항암요법과 함께 사용하며 암세포를 손상, 치사시키거나 방사선 또는 항암제에 더 예민하게 반응하도록 하는 기술이다. 동 기술은 2005년 1월부터 한시적 비급여대상에서 등재비급여 항목으로 전환되어 적용되고 있다.

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

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

1.1 의료기술 개요

1.1.1 방사선 온열치료의 원리

1.1.1.1 방사선요법과 온열치료

온열치료는 저산소세포의 산소화 및 관류를 향상시켜 이온화 방사선이 정상세포보다 3배 더 증가하게 한다. 온열치료는 종양세포에 직접적인 영향을 끼치기도 하는데, 세포주기 중 세포가 방사선 저항성을 가지는, 산성 pH의 S 단계(합성단계)에서 작용한다. 방사선요법과 온열치료는 서로 보완적으로, 방사선요법에서 형성된 자유 라디칼(free radical)은 종양세포의 DNA를 손상시키고 온열치료는 이의 복구를 억제한다. 이를 통해 X선과 온열치료가 암세포를 치사시키는 효과에 상승작용이 일어난다(Jha 등, 2016).

방사선 온열치료는 방사선 및 약물에 대한 세포의 민감도(sensitivity)를 증가시키지만 이러한 민감도는 변형된 열충격 단백질(heat-shock protein, HSP)의 발현과는 직접적인 관련이 없다. 열을 가하기 전에 HSP를 높이면 세포가 내열성(thermo-tolerant)을 가지게 되며, 발현을 변경하면 HSP가 약물 감작(sensitization)과 방사선을 담당하는 열 유도 단백질 손상(heat-induced protein damage)을 약화시키

기 때문에 자동적으로 열 작용 범위에 영향을 미치게 된다. 열기 절단 손상을 복구하거나 다른 저온 효과는 핵 단백질 손상으로 인해 발생한다(Jha 등, 2016).

1.1.1.2 화학요법과 방사선 온열치료

방사선 온열치료의 약물 감작(sensitization)은 여러 항암제, 주로 알킬화 제제에서 확인할 수 있다. 이미 약물 내성이 있는 세포는 약물과 방사선 온열치료의 병용요법을 통해 반응할 수 있다. 방사선 온열치료는 조직 관류를 높여 세포막을 통한 약물의 흡수를 촉진시킨다. 열이 가해졌을 때 화학반응은 가속화되어 화학요법은 더욱 효과적이면서 독성은 적어진다(Jha 등, 2016).

1.1.2 방사선 온열치료의 종류

방사선 온열치료는 열을 이용하여 정상세포는 해치지 않으면서 암세포를 손상시키거나 치사시키는 방법으로 크게 세 가지로 나눌 수 있다(NIH National Cancer Institute, access date: 2021.5.).

① 국소 온열치료(local hyperthermia): 마이크로파(microwave), 고주파(radiofrequency), 초음파(ultrasound) 등을 이용하여 종양(tumor)과 같은 작은 부위에 열을 가하며 종양의 위치에 따라 국소 온열치료의 접근이 달라진다.

- 외부적(external) 접근: 피부 안 또는 바로 아래에 있는 종양을 치료함. 외부 도포기(external applicator)를 적절한 부위 주변 또는 근처에 위치하여 종양에 열을 집중, 온도를 높인다.
- 복강 내 또는 내복부(intraluminal or endocavitary) 접근: 식도, 직장과 같이 체강 내 또는 근처의 종양을 치료한다. 탐침(probes)이 체강 내에 들어가 종양에 삽입되어 열을 직접적으로 전달한다.
- 간질(interstitial) 접근법: 뇌종양과 같이 몸 속 깊은 곳에 있는 종양을 치료함. 본 기술은 외부 접근법보다 더 높은 온도로 종양을 가열할 수 있도록 한다. 마취 상태에서 탐침 또는 바늘을 종양에 삽입하며 이때 초음파와 같은 영상을 이용하여 탐침이 종양 내에 적절하게 위치하는지 확인할 수 있다. 이후 열원이 탐침을 통해 전달된다. 고주파 열용해술(radiofrequency ablation)은 고주파로 암세포는 가열, 치사시키는 간질 접근법의 대표적인 기술이다.

② 국부 온열치료(regional hyperthermia): 체강, 장기, 사지와 같은 조직의 넓은 영역을 가열하기 위해 다양한 접근법을 사용한다.

- 심층 조직(deep tissue) 접근: 경부암 또는 방광암과 같은 체 내 암을 치료하여 외부 도포기(external applicator)를 치료할 체강 또는 장기 주변에 위치하고 마이크로파, 고주파 에너지를 해당 부위에 집중시켜 온도를 높인다.
- 국부 관류(regional perfusion) 접근: 흑색종과 같이 팔, 다리의 암 또는 간이나 폐와 같은 일부 장기의 암을 치료하는 데 사용한다. 환자의 혈액 일부를 제거, 가열한 후 팔, 다리 또는 장기에 다시 펌핑(관류)한다. 항암제는 일반적으로 본 기술을 이용하여 투여한다.
- 지속적 온열 복막 관류요법(continuous hyperthermic peritoneal perfusion, CHPP): 원발성

복막 증피증, 위암과 같은 복강 내 암을 치료한다. 수술 중에는 가열된 항암제가 온난화 장치(warming device)를 통해 복강으로 흘러가며 복강 온도는 41~42℃에 이른다.

③ 전신 온열치료(whole-body hyperthermia): 전신에 퍼진 전이암을 치료하며 열챔버, 온수 블랭킷 등 체온을 41.6~42℃로 상승시킬 수 있는 여러 기술이 사용된다.

1.1.3 소요장비의 식품의약품 안전처 허가사항

동 기술과 관련하여 식품의약품안전처(이하 ‘식약처’) 허가를 득한 제품은 21건(취하 품목 4건 포함)으로 확인되며 “의료용고주파온열기(radiofrequency, heater)”로 품목명이 명시되어 있다. 가장 최근 식약처 허가를 받은 제품의 허가사항은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 소요장비에 대한 식품의약품안전처 허가사항

구분	내용
허가번호(허가일)	제허 21-12 호(2021.1.8.)
품목명	의료용고주파온열기
품목영문명	radiofrequency, heater
품목코드(등급)	A16250.01(3)
모델명	CPB-1200
제품명	Celief
명칭	Celief, 의료용고주파온열기, CPB-1200
사용목적	13.56 MHz의 고주파 온열을 이용하여 암치료에 사용하는 기기
모양 및 구조 -작용원리	본 기기는 13.56 MHz 대역의 전자기파 에너지를 이용하여 종양 조직 부근의 온도를 42℃ 이상으로 상승시킴으로써, 종양세포의 증식을 막고 종양조직을 괴사시키는 의료기기임. RF Generator에서 발생된 전자기파 에너지는 전극을 통해 종양 부위로 침투하게 되며 암세포의 임피던스(교류저항)가 정상세포에 비해 낮다는 특성을 이용하여 같은 조건에서 정상세포보다 암세포의 주변 온도를 더 많이 상승시킴으로써 암세포에만 피해를 주게 됨 본 기기는 고주파(radiofrequency) 온열을 이용하여 암치료에 사용하는 기기로서 축전지 결합으로 발생하는 13.56 MHz의 고주파를 볼러스(bolus) 전극을 이용하여 암조직 세포외액에 전달함
성능	1. 고주파 출력(고주파 전력 발생기 성능) - 사용 주파수: 13.56 MHz - 고주파 출력: 10-200 Watt(10 W 간격) - 출력 전류: 0.22-1.13 A - 출력 에너지: Max 720 kJ - 정재파비(SWR): 1.0-1.2 (max) 2. 시스템 제어 - 시간 설정: 5-90분(5분 간격) - bed 온도 설정: 20-35℃(1℃ 간격) - 냉각수 온도 제어: 5-40℃(1℃ 간격) - 볼러스(bolus) 온도: 37℃

구분	내용
본체	
모양 및 구조 -외형	

출처: 식품의약품안전처 의기기 전자민원창구 홈페이지

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

1.1.4 방사선 온열치료의 열원의 종류

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

표 1.2 방사선 온열치료 열원의 종류

열원	장점	단점	적용
마이크로파	<ul style="list-style-type: none"> - 기술이 발전되어 있음 - 이론적으로 다량 가열 가능 - 체내에서 열을 가하기 위한 전문 안테나가 개발되어 있음 - 피부 냉각 가능 - 간질(interstitial) 사용이 입증됨 	<ul style="list-style-type: none"> - 고주파에서 침투가 제한적이어서 - 깊은 곳에 국소 가온이 어려움 - 개인에 따라 이상반응이 나타날 수 있음 - 치료실 차폐(shielding) 필요 - 온도 측정에 상호작용하지 않는 탐침이 필요함 - 온도 분포가 국소 혈류의 변화에 따라 달라짐 	<ul style="list-style-type: none"> - 표면 또는 근접 표면의 병변: 유방, 흉벽, 사지, 방광, 전립선, 자궁경부, 식도, 뇌, 두경부

열원	장점	단점	적용
고주파	<ul style="list-style-type: none"> - 기기가 상대적으로 간단함 - 치료실 차폐 불필요 - 대량 가온 가능 - 심재성 병변에 가온 가능 - 간질 사용 입증 - 전극 크기에 제한 없음 	<ul style="list-style-type: none"> - 지방조직이 우선적으로 가온 됨 - 전류 흐름이 국소 전기 조직 특성에 따라 달라짐 - 혈류 변화에 따라 온도 분포가 달라짐 	<ul style="list-style-type: none"> - 넓은 표면의 종양: 사지의 병변, 폐, 췌장, 간, 방광 - 간질 적용: 흉벽, 두경부, 전립선, 자궁경부
초음파	<ul style="list-style-type: none"> - 조직에 쉽게 초점을 맞춤 - 변환기를 이용하여 5-10cm 깊이까지 가온 가능 - 치료실 차폐 불필요 - 건강에 위해가 없으며 불륜을 최소화하여 혈류 영향을 줄일 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> - 조직-공기 인터페이스의 침투가 없음 - 뼈에 의한 "shadowing" 있음 - 뼈가 우선적으로 가온 됨 - 치료 중 통증이 동반될 수 있음 	<ul style="list-style-type: none"> - 표면 병변: 두경부 - 사지의 병변

출처: Kufe 등(2003), 표 41-1 summary of Hypertgermia Methods 수정

1.2 국내외 보험 및 등재 현황

1.2.1 국내 현황

현재 '방사선 온열치료 및 온열치료계획'은 비급여로 적용되고 있으며 이와 관련한 고시내역은 다음과 같다.

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	도272	보험EDI코드	HZ272	급여여부	비급여
행위명(한글)	방사선 온열치료 및 치료계획			적용일자	2005.1.1.
행위명(영문)	Hyperthermia			관련근거	보건복지부고시 제2004-89호(2004.12.29.)
정의 및 적응증	암조직에 43℃이상 가온을 하여 암세포의 치사를 일으켜 방사선 또는 항암제의 효과를 증강 또는 국소적 면역능력 보강을 통해 암치료의 효과를 높이기 위함으로 주로 Radiofrequency(고주파), Microwave(마이크로파), Ultrasound(초음파)를 이용함.				
주사항	건강보험요양급여의기준에관한규칙[별표2]비급여대상 5. 한시적비급여대상의 비급여 고시 (~2004.12.31.)				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지

표 1.4 행위 급여·비급여 목록(2021년 2월판)

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

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

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

동 기술의 미국CPT 코드 및 일본 후생성 진료보수 코드는 다음과 같이 확인되었다. 미국과 일본에서는 외부 도포기를 이용하여 표재성 또는 심재성 조직에 적용하는 경우, 또는 탐침의 개수 등을 이용하여 온열치료를 구분하고 있다.

표 1.5 국외 보험 및 행위등재현황

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

출처: 미국 CPT 2020, 일본 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000196290.pdf>

1.3 부인 종양

1.3.1 자궁경부암

2020년 발표된 중앙암등록본부자료에 의하면 2017년 우리나라에서 연간 232,255건의 암이 발생하였고 여성암은 109,963건을 차지하였다. 그 중 자궁경부암은 연 3,469건으로 여성 암 발생의 3.2%로 7위를 차지하였다. 자궁경부암의 발생률은 점차 감소하는 추세이나 15세-34세의 젊은 여성에서의 자궁경부암의 발생률은 10만명당 5.1명의 발생률을 보이고 있고, 갑상선, 유방암 다음으로 3위를 차지하고 있다(대한부인종양학회, 2020). 자궁경부암의 주요 원인으로는 사람유두종바이러스(human papilloma virus; 이하

HPV)의 아형인 HPV-16과 HPV-18의 감염이 있으며 저소득층에서의 낮은 검진 및 사람유두종바이러스 예방접종 등 사회 경제적인 요소 또한 자궁경부암의 원인으로 알려져 있다(Jang & Song, 2021).

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)에서 제시하는 자궁경부암의 병기 결정 방법으로 질확대경 검사, 착공생검, 자궁경부 원추절제생검, 방광경, 직장경 검사 외에 영상진단을 시행할 수 있다. CT, MRI, PET, PET/CT9,10 등의 영상진단 또는 수술 조직의 검사 결과는 2018년 개정된 FIGO 병기에 반영될 수 있게 변경되었다(대한부인종양학회, 2020).

대한부인종양학회(2020)의 부인암 진료권고안 4.0에 따르면 조기 자궁경부암 치료는 자궁경부암 환자에서는 최소침습 광범위 자궁절제술이 개복 광범위 자궁절제술에 비해 짧은 무병생존 기간 및 생존기간을 보였으므로, 개복 광범위 자궁절제술을 표준치료로 하며, 환자와 각 수술방법의 장단점에 대해 상의 후 시행할 수 있다(권고수준: level IA). 자궁경부암 환자 수술에서 골반림프절에 비해 감시 림프절 탐색은 합병증을 감소시킬 수 있다. 무병생존율 감소에 도움을 줄 수 있는 환자를 대상으로 환자와 각 수술법의 장단점에 대해 상의 후 시행할 수 있다(권고수준: level 2C).

진행된 자궁경부암 치료는 국소진행성 자궁경부암 환자에서 동시 항암화학방사선요법으로 치료 후 추가 약물치료요법은 생존율을 향상시킬 수 있으나 그 근거가 아직은 제한적이어서 임상 상황을 고려하여 선택적으로 시행할 수 있다(권고수준: level 2C). 재발성 또는 전이성 자궁경부암에서 면역치료(Pembrolizumab)는 PD-L1 양성 또는 MSI-H/dMMR 자궁경부암에서 2차 치료제로 기존 단일 항암화학요법에 추가하여 선택적으로 사용할 수 있다(권고수준: level 2C)(대한부인종양학회, 2020).

표 1.6 FIGO 자궁경부암 병기 분류

병기	내용
I	종양이 자궁경부에 국한 IA 현미경적으로 종양의 침윤의 깊이 <5 mm IA1 간질성 침윤의 깊이 <3 mm IA2 간질성 침윤의 깊이 ≥3 mm, 그리고 <5 mm IB 종양의 침윤의 깊이 ≥5 mm IB1 종양의 최대 직경의 크기 <2 cm. IB2 종양의 최대 직경의 크기 ≥2 cm, 그리고 <4 cm IB3 종양의 최대 직경의 크기 ≥4 cm
II	종양이 자궁 밖으로 진행, 질 원위부 1/3 및 골반벽까지 진행 안됨 IIA 종양이 질 근위부 3분의 2에 국한. 자궁방 침윤 없음 IIA1 종양의 최대 직경의 크기 <4 cm IIA2 종양의 최대 직경의 크기 ≥4 cm IIB 자궁방 침윤. 골반벽까지는 진행 안됨
III	종양이 질 원위부 1/3까지 진행, 그리고/또는 골반벽까지 진행 수신증 또는 비기능성 신장 골반 (그리고/또는) 대동맥주위 림프절에 전이 IIIA 종양이 질 원위부 1/3 진행. 골반벽까지는 진행 안됨 IIIB 종양이 골반벽까지 진행, (그리고/또는) 수신증 또는 비기능성 신장 IIIC 골반 (그리고/또는) 대동맥 주위 림프절에 전이, 종양의 크기와 진행과는 상관없음 IIIC1 골반 림프절에만 전이 IIIC2 대동맥주위 림프절 전이
IV	종양이 골반 (true pelvis) 밖으로 진행, 또는 방광 또는 직장의 점막 침윤 (조직학적으로 진단된 경우) IVA 인접 골반장기 침윤 IVB 원격 장기 전이

출처: 대한부인종양학회(2020), 부인암 진료권고안 version 4.0

1.3.2 난소암

난소암은 가장 치명적인 부인암으로서 선별검사와 증상을 바탕으로 한 조기 발견이 효과적으로 사망률을 낮추지 못하는 것으로 알려져 있다. 난소암은 그 종류가 다양하여, 85% 이상을 차지하는 상피성 난소암과 그 외 생식세포종양 그리고 성삭 간질종양으로 분류된다. 상피성 난소암은 최근 발암의 기원, 분자생물학적 발생기전, 임상 양상 등을 바탕으로 1형과 2형으로 분류되고 있다. 1형은 2형보다 드물게 발생하고, 조기에 발견되는 경향이 있으며 대개 전구병변으로부터 발생한다. 2형은 진행성 병기에서 많이 발견되며 난소암 사망의 대부분을 차지하기 때문에, 치료와 예방의 초점이 주로 2형 난소암에 집중되어 있다(대한부인종양학회, 2020).

난소암 발생은 25세 이하의 젊은 연령에 임신과 출산을 하였을 경우, 경구 피임약을 복용한 경우, 수유를 한 경우에 30-60% 감소된다고 알려져 있다. 이와 반대로 출산하지 않았거나 첫 출산 연령이 35세 이상으로 높을 경우에는 위험이 증가된다고 알려져 있다. 2019년 12월 출간된 국립암센터 중앙암등록본부 국가암등록사업연례보고서에 따르면, 난소암은 최근 5년간 서서히 증가하는 양상으로, 연간 발생자가 2008년 1,890명, 2013년 2,285명, 2017년 2,702명으로 나타났다. 발생률이 크게 증가하지는 않았지만, 5년 생존율은 1993-1995년 58.7%에서 2008-2012년 61.9%로 거의 향상되지 않고 제자리걸음을 하고 있어, 획기적인 난소암 치료법의 개발이 시급한 상황임을 알 수 있다(대한부인종양학회, 2020).

난소암 진단은 Somatic BRCA 검사는 germline BRCA 검사에서 발견할 수 없는 추가적인 BRCA variants를 밝혀낼 수 있어 PARP 억제제의 치료대상이 되는 환자군을 선별하는데 도움이 되므로, 시행할 수 있다(권고수준: level IIA)(대한부인종양학회, 2020).

대한부인종양학회(2020)의 부인암 진료권고안 4.0에 따르면 난소암 치료는 BRCA variant 또는 HRD가 있는 상피성 난소암 환자에서 수술 및 일차 항암화학요법 이후 반응을 보인 경우 PARP 억제제(olaparib, niraparib, veliparib) 유지요법은 무진행 생존율을 향상시키므로, 사용을 권고한다(권고수준: level IA). 일차성 저등급 장액성 난소암에서 호르몬유지요법은 무진행 생존율을 향상시키므로, 사용할 수 있다(권고수준: level IVC). 현재까지 초기 난소암에 대한 최소침습수술의 과학적 근거는 빈약하나 부인 종양 전문의에 의하여 수술이 시행될 경우에는 유용한 방법일 수 있으므로 임상적 판단하에 선택적으로 시행할 수 있다(권고수준: level IVC). 재발성 난소암 치료는 백금 민감성 재발성 상피성 난소암에서 항암화학요법 후 반응을 보인 경우 PARP 억제제(olaparib, niraparib, rucaparib) 유지요법은 무진행 생존율의 증가가 있다는 것이 밝혀졌으므로, 사용을 권고한다(권고수준: level IA). 백금 민감성 재발성 상피성 난소암 환자에서 이차 치료로 bevacizumab 병합 백금항암화학요법 및 유지요법은 환자의 무진행 생존율을 향상시키므로, 사용을 권고한다(권고수준: level IA). 반복적으로 항암화학요법을 받은 재발성 상피성 난소암에서 면역관문억제제는 항암화학요법과 비교하여 비슷한 반응률을 보이므로, 사용할 수 있다(권고수준: level IIIC).

1.4 의료기술평가

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

독일에서는 방사선 온열치료의 효과와 관련한 의료기술평가를 지속적으로 수행하였다. 2005년 독일연방 합동위원회(G-BA(Gemeinsamer Bundesausschuss), 2005)에서는 다양한 암종에서 방사선 온열치료의 효과를 평가하였다. 평가 대상 암종은 기관지암, 세포종양, 대장암, 위암, 골수종양, 방광종양, 뇌종양, 골종양, 두경부암, 간암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 유방암, 흉막중피종, 전립선암, 직장암, 연부조직육종, 자궁경부암이었으며 방사선 온열치료의 효과와 임상적 이익을 확인할 수 없었다. 이후 2010년 Ludwig Boltzmann Institute (LBI-HTA)에서 11개 암종(대장암, 연부조직육종, 자궁암, 재발성 유방암, 흑색종, 국소 진행성 또는 재발성 방광암, 국소 진행성 또는 재발성 전립선암, 항문암, 췌장암, 국소 두경부암, 유아에서의 세포종양)에 대하여 2005년 G-BA 의료기술평가보고서를 업데이트하였다(Mathis & Johansson, 2010). 그러나 검토한 모든 암종에서 방사선 온열치료의 효과에 대한 근거가 불충분한 것으로 결론을 내렸다.

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

1.5 선행 연구

1.5.1 부인 종양에서의 체계적 문헌고찰

Datta 등(2019)은 국소 진행성 자궁경부암 환자에서 다양한 치료법(방사선요법 및/또는 항암요법, 저산소 세포민감제, 면역조절제, 국소국부 중등도 방사선 온열치료를 조합한 13개의 치료법)의 효과 및 안전성에 대한 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 수행하였다. 수술하지 않은 국소 진행성 자궁경부암에 대한 59편의 RCT 문헌이 최종 선정되었으며, 13개의 치료법을 평가하였다. 검토한 임상적 성과(장기 국소

조절, 전체 생존율, 3단계 이상 급성 이환율, 후기 이환율)에서 좋은 결과를 나타낸 상위 3개의 치료옵션은 방사선요법+방사선 온열치료, 방사선요법+항암요법+방사선 온열치료, 방사선요법+항암치료였다.

Lutgens 등(2010)은 국소 진행성 자궁경부암 치료시, 표준 방사선요법에 온열치료를 추가하는 것이 치료성과에 미치는 영향을 확인하였다. 74%의 환자가 FIGO stage IIIB였으며 표준 방사선요법 대비 방사선 및 방사선 온열치료 병행요법은 유의하게 더 높은 완전 관해율(Risk ratio (RR) 0.56, 95% Confidence interval (CI) 0.39~0.79, P-value <0.001), 낮은 국소 재발률(RR 0.48; 95% CI 0.37-0.63, p = 0.05), 3년 시점에서 높은 전체 생존율(Hazard Ratio (HR) 0.67, 95% CI 0.33~0.31, P-value 0.05)을 보였다. 또한 두 군간 급성 또는 만성 3/4등급 독성에는 유의한 차이가 없었다(RR 1.01, 95% CI 0.44-2.30, P-value 0.96).

표 1.7 선행 체계적 문헌고찰의 특징

일저자 (연도)	대상 환자	중재	비교 중재	결과변수	최종선택문헌 (환자수)	문헌검색 연도	포함 연구설계
Lutgens (2010)	국소 진행성 자궁경부암	RT+HT	RT	국소 종양 조절, OS, 치료 관련 이환율	6건	2009.1.	RCT
Datta (2019)	국소 진행성 자궁경부암	항암치료법*		LRC, OS, 급/만성 이환율,	59건 (9,894명)	2018	RCT

CR: complete response, OS: overall survival, LRC: locoregional control, HT: hyperthermia, RT: radiation therapy, CT: chemotherapy, RCT: randomized controlled trial

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

1.5.2 국외 가이드라인

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 임상지침(2021)에 따르면 3상 임상시험에서 국소 고위험 연부조직육종 환자에서 항암요법 전에 방사선 온열치료를 수행하였다. 341명의 환자가 에토포사이드(etoposide), 이포스파미드(ifosfamide), 독소루비신(doxorubicin) 항암화학 단독요법군 또는 항암화학 및 방사선 온열치료 병행요법군으로 무작위배정되었으며 34개월의 추적기간(중앙값) 이후 149명의 연부조직육종 말기 환자 중 병행요법군의 2년차 무질병생존율은 70%, 무진행 생존율은 80%이었다. 그러나 해당 연구결과는 대규모 코호트 연구에서 효과를 확인할 필요가 있으며 해당 가이드라인에서는 방사선 온열치료를 권장하지 않았다.

2. 평가 목적

본 평가를 통해 '부인 종양 환자에서 방사선 온열치료'의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 의과학적 근거를 제공하고 이를 통해 의료기술의 적정 사용 등 정책적 의사결정을 지원하고자 한다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

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

1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰의 핵심질문과 평가범위(PICO-TS)는 1차 소위원회에서 논의를 통하여 확정하였다.

- 부인 종양에서 방사선 또는 항암요법과 병행하는 방사선 온열치료는 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICO-TS 세부 내용(안)

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	부인 종양(자궁경부암, 난소암 등)
Intervention (중재법)	방사선요법 또는 항암요법과 방사선 온열치료의 병행 - 온열치료: 고주파, 마이크로파, 초음파를 열원으로 외부 도포기를 이용하여 가온하는 방사선 온열치료
Comparators (비교치료법)	방사선요법 및/또는 항암요법
Outcomes (결과변수)	임상적 안전성 - 방사선 온열치료 관련 부작용 - 급성, 후기 독성
	임상적 효과성 - 전체 생존율, 무질병 생존율, 무국소진행 생존율 - 관해율(완전, 부분, 안정병변, 진행병변) - 국소종양조절(local tumor control), 국소국부조절(locregional control) - 국소 종양 재발
Time (추적기간)	제한없음
Setting (세팅)	제한없음
Study designs (연구유형)	무작위배정 비교임상시험, 비무작위 비교연구
연도 제한	제한없음

1.3 문헌검색

문헌검색은 국내외 주요 데이터베이스를 통하여 포괄적으로 수행하였다.

1.3.1 국외

국외 문헌검색은 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 데이터베이스를 사용하여 수행하였다(표 2.2). 검색어는 hyperthermia, cancer 등을 기본으로 포괄적으로 검색하였다(부록 3). 국외 데이터에서의 검색은 각 DB별 특성을 고려하여 통제어휘 (MeSH, Emtree), text word, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 활용하여 검색기간에 제한을 두지 않고 시행하였다.

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 문헌검색은 5개 핵심 전자 데이터베이스인 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국 학술정보(KISS), 한국교육학술정보원(RISS), 한국과학기술정보연구원(NDSL)을 이용하였다. 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색전략을 기본으로 하되 논리연산자, 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스에서는 이를 적절히 수정, 간소화하여 사용하였으며 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 영문 및 국문을 혼용하였다.

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/
과학기술정보통합서비스	http://www.ndsl.kr/

1.4 문헌선정

문헌선택은 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 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제기준

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

1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림위험 평가는 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견일치를 이루었다. 문헌의 연구유형에 따라 무작위배정 비교임상시험은 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를, 비무작위 비교연구는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (ROBANS) ver 2.0을 사용하여 비뚤림위험을 평가하였다.

무작위 배정 임상시험 연구에 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 평가 결과 'low'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처를 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 부록 4와 같다.

비무작위연구의 비뚤림위험 평가에 사용한 ROBANS는 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정임상시험 연구 이외의 비무작위연구에 적용할 수 있는 비뚤림위험 평가 도구로 개발되었다. 총 8개 세부문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가된다. 구체적인 평가항목은 부록 4와 같다.

1.6 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 자료를 추출하고 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 논의하여 합의하였다. 각 문헌에서 추출한 내용은 대상 환자, 연구설계, 연구대상자 특성, 출판연도, 중재 및 비교법 특성, 사전에 정한 임상적 안전성 및 효과성 관련 연구결과, 결론, 민간지원 여부 등이었다.

1.7 자료합성

소위원회에서는 종양별로 질환특성 및 치료방법이 상이하어 암종별로 문헌특성, 안전성, 효과성 결과 등을 제시하기로 합의하였다. 또한, 동일 연구에서 동일 결과지표에 대해 2개 이상 측정시점별 결과를 보고한 경우 5년 시점과 가까운 결과값을 우선적으로 합성하였다. 또한, 측정시점별로도 결과지표를 합성하여 결과를 제시하였다. 자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 기본적으로 메타분석에서 통합추정치(Odd Ratio (OR), RR 등)를 추정할 때 연구간 이질성(heterogeneity)이 높은 경우 변량효과모형(random effect model)을 사용하였다. 이질성은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 통해 확인하고 Cochran Q statistic(통계적 유의성 판단기준: P-value < 0.10)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 0~25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25~50%는 낮은 수준, 50~75%는 중등도 수준, 75~100%는 높은 것으로 해석하였다. 통계적 분석은 STATA ver 13.0을 이용하였다.

1.8 근거수준 평가

본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다.

2. 권고등급 결정

소위원회에서는 부인 종양 전체에 대한 권고문을 내리기에 종양별로 질환 특성 및 치료방법이 상이하어 암종별로 권고문을 작성하기로 합의하였다. 의료기술재평가위원회에서 소위원회의 결론 및 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 권고등급을 제시하였다.

표 2.5 권고등급 체계 및 정의

권고등급	설명
권고함	임상적 안전성과 효과성 근거가 충분(확실)하고, 그 외 평가항목을 고려하였을 때 사용을 권고함
조건부 권고함	임상적 안전성과 효과성에 대한 근거 및 권고 평가항목을 고려하여 특정 조건(구체적 제시 필요) 또는 특정 대상(구체적 제시 필요)에서 해당 의료기술에 대한 사용을 선택적으로 권고함
권고하지 않음	권고 평가항목을 종합적으로 고려하여 해당 의료기술을 권고하지 않음
불충분	임상적 안전성과 효과성 등에 대한 활용가능한 자료가 불충분하여 권고 결정이 어려운 기술

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내외 데이터베이스를 통해 총 30,933편(국외 29,150편, 국내 1,783편)이 검색되었으며 중복된 문헌을 배제한 후 남은 22,003편을 대상으로 문헌선택배제를 진행하였다. 제목 및 초록, 원문 검토를 통해 방사선 온열치료 관련 선택문헌은 총 44편이었고, 부인 종양 대상 문헌은 12편(9개 연구)이었다. 종양종류별로는 자궁경부암 문헌이 10편(7개 연구)이었고, 난소암 문헌이 2편이었다. 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림 3.1에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 질환별, 연구설계, 증재순으로 <부록 5>에 자세히 기술하고, 본 과정에서 배제 문헌은 <별첨 2>에 기술하였다.

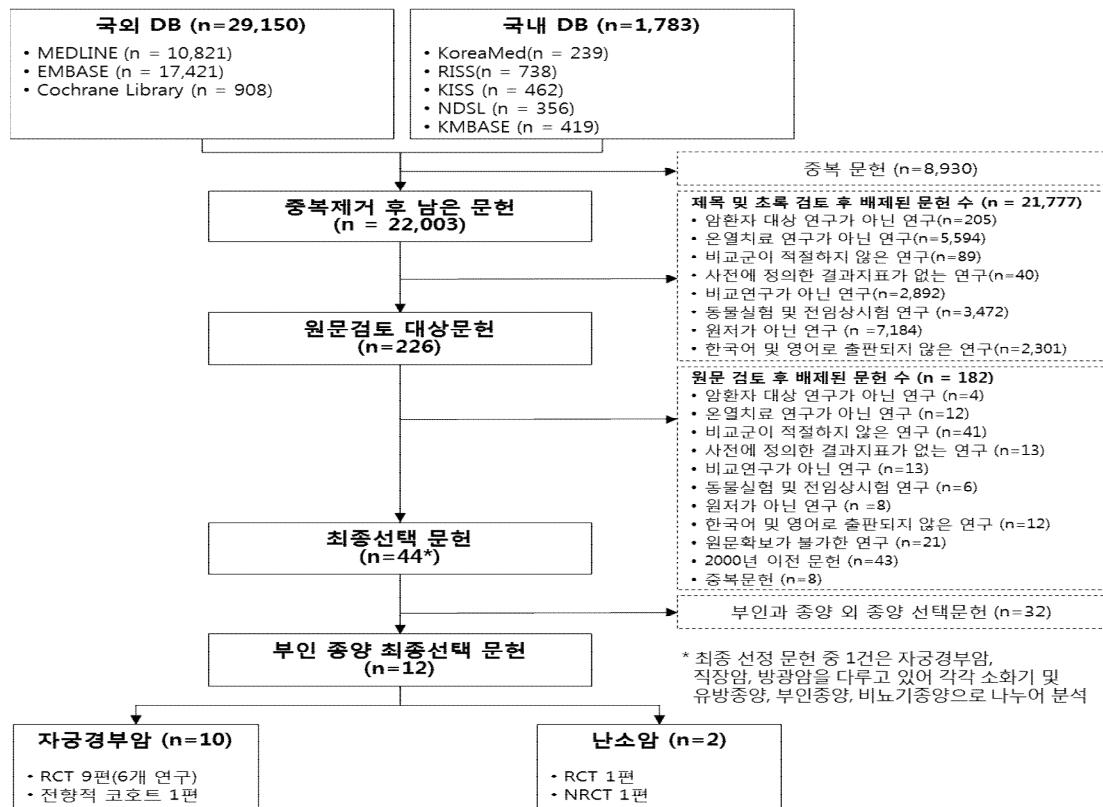


그림 3.1 문헌선정흐름도

2. 자궁경부암 결과

2.1 자궁경부암 선택문헌 특성

자궁경부암의 최종 선택 문헌 10편 중 무작위배정 임상연구는 총 9편(6개 연구)이었고, 전향적 코호트 연구가 1편이었다. RCT 연구(6개)의 수행국가는 일본 2개, 중국 1개, 아시아(다국가 인도, 우크라이나, 한국, 중국) 1개, 네덜란드 1개, 남아프리카 1개씩이었다.

자궁경부암 RCT 연구의 총 환자수는 1,010명이었고, 평균 나이의 범위는 45~64.9세였다. 중재별로 방사선 온열치료, 화학 및 방사선요법을 모두 시행한 연구가 3개, 방사선 온열치료와 방사선요법을 시행한 연구가 3개였다. 방사선 온열치료의 온도는 39.5도~43도였고, 회당 시간은 55~90분, 주 1~3회를 시행하였다. 온도측정은 5개의 연구에서 질(또는 종양부위)과 직장에 마이크로 열센서, 온도계 등을 배치해 측정하였다. 나머지 1개의 연구(Minnaar 등, 2020; Minnaar 등, 2019 동일 연구)에서는 에너지 측정방법을 사용했으며, 그 사유는 온도측정보다 에너지 측정이 더 안정적이고 쉬운 방법이라고 보고하였다.

자궁경부암 대상 전향적 코호트 연구(Lee 등, 2017)의 연구 국가는 한국이었고, 대상자는 재발성 자궁경부암 환자로 1차 치료에서 완전 관해 후 재발한 환자를 모집하였다. 환자수는 38명이었고, 평균 연령은 50.8세였다. 중재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병행하였고, 방사선 온열치료 온도는 39.8~41.9도, 회당 시간은 60분, 주3회를 시행하였다. 귀, 복부 피부표면의 온도를 비접촉 적외선 온도계로 온도를 측정하였다. 자세한 선택문헌의 기저특성과 중재특성은 <표 3.1>과 <표 3.2>와 같다.

표 3.1 자궁경부암 선택문헌 기저특성

연번	제1저자 (출판연도)	국가 (모집기간)	대상자 질환 및 선정기준	대상자수 (중재/비교)	탈락률	평균 연령	암병기	중재군/비교군	추적 기간
자궁경부암, RCT 연구									
1	Minnaar (2020) [†]	남아프리카 (2014.1~2017.11)	<ul style="list-style-type: none"> 원발성 자궁경부암 FIGO IIB-III B ECOG score <2 HIV양성 환자 포함(51%) 	210 (106/104)	3.8% 중재 4.7%, 비교 2.9%	48.6세	<ul style="list-style-type: none"> 2기 36.4% 3기 63.6% 	HT+CT+RT/CT+RT	6개월
2	Minnaar (2019) [†]								
3	Wang (2020)	중국 (2009~2013)	<ul style="list-style-type: none"> 원발성 자궁경부암 FIGO IB-IV Karnofsky performance status ≥70 	435 (217/218)	14.3% 중재 16.1%, 비교 12.4%	51세	<ul style="list-style-type: none"> IB- II B 63.54% IIIA-IVB 36.46% 	HT+CT+ RT/CT+RT	5년

연 번	제1저자 (출판연도)	국가 (모집기간)	대상자 질환 및 선정기준	대상자수 (중재/비교)	탈락률	평균 연령	암병기	중재군/ 비교군	추적 기간
4	Harima (2016)	일본 (2001.9.3~ 2013.9.10)	<ul style="list-style-type: none"> • 원발성 자궁경부암 • FIGO IB-IVA • 직경 ≥4cm • ECOG score 0-2 • 원격전이 없음 	101 (51/50)	8.9% 중재 5.9% 비교 12.0%	61세	중재/비교 <ul style="list-style-type: none"> • II A 0%/2.0% • II B 23.5%/28.0% • III A 0%/4% • III B 68.6%/58.0% • IV A 7.8%/8.0% 	HT+CT+ RT/ CT+RT	중재 평균 69.2 개월, 비교 평균 59개월
5	Franckena (2008)†	네덜란드 (1990~ 1996)	<ul style="list-style-type: none"> • 자궁경부암 • FIGO IIB-IV • WHO performance score <2 	114 (58/56)	22.8% 중재 17.2% 비교 28.6% (계획된 방사선치료 미완료)	중양값 중재 51세 비교 50세	중재/비교 <ul style="list-style-type: none"> • IIB-lateral 19.0%/19.6% • IIIA 0%/1.8% • IIIB 69.0%/71.4% • IVA 12.1%/7.1% 	HT+RT/ RT	3년, 12년
6	van der Zee (2002)†								
7	van der Zee (2000)†								
8	Vasanthan (2005)	아시아 (인도, 우크라이나, 한국, 중국) (1998.10~ 2002.5)	<ul style="list-style-type: none"> • 자궁경부암 • FIGO IIB~ IVA • WHO performance score 0-2 • 원격전이 없음 	110 (55/55)	NR (RT data miss 각 군 5명 9.1%)	중양값 중재 45세 비교 50세	중재/비교 <ul style="list-style-type: none"> • IIB 49.1%/52.7% • IIIA 5.5%/10.9% • IIIB 41.8%/34.5% • IVA 3.6%/1.8% 	HT+RT/ RT	46.6 개월
9	Harima (2001)	일본 (1994.10~ 1999.2)	<ul style="list-style-type: none"> • 원발성 자궁경부암 • FIGO III B • ECOG score 0~2 	40 (20/20)	NR	중재 64.9세 비교 61.6세	중재/비교 <ul style="list-style-type: none"> • III B 100% 	HT+RT/ RT	중재 평균 25 개월, 비교 평균 36.3 개월

자궁경부암, 전향적 코호트 연구

10	Lee (2017)	한국 (NR)	<ul style="list-style-type: none"> • 자궁경부암 재발 환자 • 1차 치료후 완전관해후 재발한 환자 • ECOG status ≤3 • 원격전이 없음 	38 (18/20)	NR	중재 50.8세 비교 53세	중재/비교 <ul style="list-style-type: none"> • IB 16.7%/10% • IIA 16.7%/15% • IIB 16.7%/15% • IIIA 11.1%/25% • IIIB 22.2%/20% • IVa 16.7%/15% 	HT+CT/ CT	중재 평균 13.5 개월, 비교 평균 11 개월
----	---------------	------------	---	---------------	----	--------------------------	--	--------------	---

†, ‡ 동일연구

RCT: Randomized controlled trials, FIGO: International federation of gynecology and obstetrics, ECOG: Eastern cooperative oncology group, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, NR: Not reported

표 3.2 자궁경부암 선택문헌 중재 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 및 환자수	방사선 온열치료						방사선요법		화학요법	
				열원 등 방법	기기 (제조국가)	온도(°C)	회당 시간	주기/횟수	온도측정	선량	주기/횟수	약물/용량	주기/횟수
1	Minnaar (2020) [†]	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 자궁경부암 FIGO IIB-III B 환자수 210 (106/104) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 RF 주파수 13.56MHz 전력 60~130W EBRT 후 30분내 투여, BT나 CT투여일은 시행하지 않음 	EHY2000+ (독일)	42.5도	55분 (최소)	<ul style="list-style-type: none"> 주 2회 총 10회 총 5주 	<ul style="list-style-type: none"> 온도측정 대신 에너지 측정 평균 369.32KJ 	<ul style="list-style-type: none"> 총선량 84.7gy EBRT: 2gy/회 HDR BT 8gy/point 	<ul style="list-style-type: none"> 총 5주 EBRT 주 5회, 총 25회 HDR BT 포인트당 3회 	<ul style="list-style-type: none"> cisplatin 80mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 21일 간격으로 2 cycle
2	Minnaar (2019) [†]												
3	Wang (2020)	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 자궁경부암 FIGO IB-IV 환자수 435 (217/218) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 RF 주파수 30.32 MHz, 40.68 MHz 전력 1500W CT후(첫 번째 EBRT 후 3주째) 시행 	NRL-004 radio frequency HT machine (중국)	평균 40.5도 범위 39.5~ 41.5도	60분	<ul style="list-style-type: none"> 주 2회 총 6회 	<ul style="list-style-type: none"> 질, 직장에 온도감지기로 모니터링 화상방지를 위해 물주머니로 냉각 	<ul style="list-style-type: none"> 총선량 70.4gy EBRT 1.8~2.0gy/회 HDR BT 5gy/회 	<ul style="list-style-type: none"> EBRT 주 5회, 총 28회 HDR BT 주 2회, 총 4~5회 	<ul style="list-style-type: none"> cisplatin 30mg/m² 5-fluorou racil 350 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 1~2 cycle 1주기 이상 시행자 12.6%
4	Harima (2016)	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 자궁경부암 FIGO IB-IVA 환자수 101 (51/50) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 RF 주파수 8MHz 전력 800~1500W CT-RT와 동시(concurrent) 매주 투여, EBRT 후 30분 이내 적용, 단, HDR BT와 동시 시행하지 않음 	Thermotron RF-8 (일본)	43도	60분	<ul style="list-style-type: none"> 주 1회 	<ul style="list-style-type: none"> 직장과 질에 4개의 마이크로 열센서로 측정 Tmax 42.2 ± 0.9도 Tave 41.1 ± 0.7도 	<ul style="list-style-type: none"> 총선량 중재 77.4gy, 비교 79.2gy EBRT 1.8~2.0gy/회 HDRBT 5~6gy/회 	<ul style="list-style-type: none"> EBRT 주5회 총2~4 cycle 10~20회 HDR BT 주1회 총 3~5회 	<ul style="list-style-type: none"> cisplatin 30~40 mg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> 주 1회 3~5cycle

평가 결과

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 및 환자수	방사선 온열치료						방사선요법		화학요법		
				열원 등 방법	기기 (제조국가)	온도(°C)	회당 시간	주기/횟수	온도측정	선량	주기/횟수	약물/용량	주기/횟수	
5	Franckena (2008) [†]								<ul style="list-style-type: none"> 직장, 질, 구강온도 측정 직장, 질: Bowman probes 배치, 5분마다 측정 구강: 0, 15분, 30분, 60분, 90분마다 측정 	<ul style="list-style-type: none"> 총선량 증재 56.2gy/ 비교 56.7gy EBRT 1.8-2.0gy/회 HDR BT 17gy/point LDR BT 20-30gy/point 				
6	van der Zee (2002) [†]	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 자궁경부암 FIGO IIB~IV 환자수 114 (58/56) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 NR 주파수 NR 전력 NR RT 1-4시간 후 시행 	BSD-2000 (미국)	42도	60~90분	<ul style="list-style-type: none"> 주 1회 총 5회 						
7	van der Zee (2000) [†]													
8	Vasanthan (2005)	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 자궁경부암 FIGO IIB~ IVA 환자수 110 (55/55) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 RF 주파수 8MHz 전력 450~608W 방사선치료후 바로 시행(immediately) 	Thermotron RF-8 (일본)	평균 41.6도	약 60분 온도,시간 등 센터마다 차이있음	<ul style="list-style-type: none"> 종양값 5회 범위 0-10회 	<ul style="list-style-type: none"> 질과 자궁경부에 intra-cavitary thermal applicator 를 삽입해 2번 온도 측정 	<ul style="list-style-type: none"> 총선량 84gy EBRT 18~2Gy/회 BT 6~20Gy/point 센터마다 차이있음 	<ul style="list-style-type: none"> EBRT 주 5회, 5주 BT 주 1회, 8-10회 			
9	Harima (2001)	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 자궁경부암 FIGO IIB 환자수 40 (20/20) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 RF 주파수 8MHz 전력 800~1500W EBRT 후 30분 이내 적용 	Thermotron RF-8 (일본)	40.6도 범위 39.6~41.8도	60분	<ul style="list-style-type: none"> 주 1회 총 3회 	<ul style="list-style-type: none"> 종양부위에 4개의 마이크로 열센서를 배치해 Tmax, Tave, Tmin 측정 	<ul style="list-style-type: none"> 총선량 82.2gy EBRT 1.8gy/회 HDR BT 7.5gy/회 	<ul style="list-style-type: none"> EBRT 주 5회 HDR BT주 1회 			

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 및 환자수	방사선 온열치료						방사선요법		화학요법	
				열원 등 방법	기기 (제조국가)	온도(°C)	회당 시간	주기/횟수	온도측정	선량	주기/횟수	약물/용량	주기/횟수
10	Lee (2017)	전향적 코호트	<ul style="list-style-type: none"> 자궁경부암 1차 치료 완전관해후 재발한 환자 환자수 38 (18/20) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 RF 주파수 13.56MHz 전력 80~150W 중재시기 NR 	EHY2000 clinical heating device (독일)	40.8도 범위 39.8~41.9도	60분	<ul style="list-style-type: none"> 주 3회 총 36회 	<ul style="list-style-type: none"> 귀, 복부 피부 표면 비접촉 적외선 온도계로 측정 귀: Infrared Thermometer IRT 4020로 측정 복부온도: Thermo Checker D T-060로 측정 	-	-	platinum-based chemo therapy • TP 6명(5-6)/ paclitaxel +cisplatin 8명(5-7) • TC 4명(6)/ paclitaxel +carboplatin 6명(6-9) • FP 6명(4-6)/ FP 6명(4-6) cisplatin+ 5-fluorouracil 2명(5-6)/ 0명 • cisplatin	중재/비교 명(cycle) • TP 6명(5-6)/ • TC 4명(6)/ • FP 6명(4-6)/ • cisplatin 2명(5-6)/ 0명

†, ‡ 동일연구

RCT: Randomized controlled trials, FIGO: International federation of gynecology and obstetrics, RF: Radio frequency, EBRT: External beam radiotherapy, HDR BT: High dose rate brachytherapy, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, NR: Not reported

2.2 자궁경부암 비뚤림위험 평가 결과

2.2.1 자궁경부암 RCT 연구설계 문헌

RCT 연구의 비뚤림위험 평가를 위해 개발된 코크란 그룹의 RoB를 사용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림위험에 관하여 평가하였다. 이 중 그 외 기타 비뚤림위험은 민간연구비 지원 여부에 따라 비뚤림위험을 평가하였다.

RCT 연구 6개에 대한 비뚤림위험 평가 결과, 선택적 결과보고의 비뚤림위험이 33.3%로 높았다 (Vasanthan 등, 2005; Franckena 등, 2008(van der Zee 등, 2002, van der Zee 등, 2000 동일연구). 선택적 결과보고의 비뚤림위험은 안전성을 암종별로 보고한다고 계획하였으나, 암종별로 보고하지 않았거나, 그래프로 또는 두 구간 차이만 기술하고 구체적 숫자를 보고하지 않아 '높음'으로 평가하였다. 불충분한 결과자료 관련 비뚤림위험은 Vasanthan 등(2005) 연구에서 중재군과 비교군의 탈락률의 차이, 탈락사유를 보고하지 않아 '높음'으로 평가하였다. 또한, 민간연구비 비뚤림위험이 높은 연구는 1개(Harima 등, 2016)로 온열학회로부터 지원을 받아 연구를 수행하였고, 온열학회는 이해상충이 있는 학회로 판단하여 '높음'으로 평가하였다. 배정순서 은폐는 대부분의 연구(5개)에서 언급을 하지 않아 '불명실'하다고 평가하였다. 무작위 배정순서는 1개 연구(Vasanthan 등, 2005)에서 언급이 없었고, 그 외 5개 연구에서는 컴퓨터로 배정 등 무작위방법이 등에 잘 기술되어 있어 비뚤림위험을 '낮음'으로 평가하였다. 참여자, 연구자 눈가림과 평가 결과 눈가림은 결과지표가 사망 또는 관해와 같은 객관적인 지표로 눈가림의 영향을 받지 않아 비뚤림위험을 '낮음'으로 평가하였다.

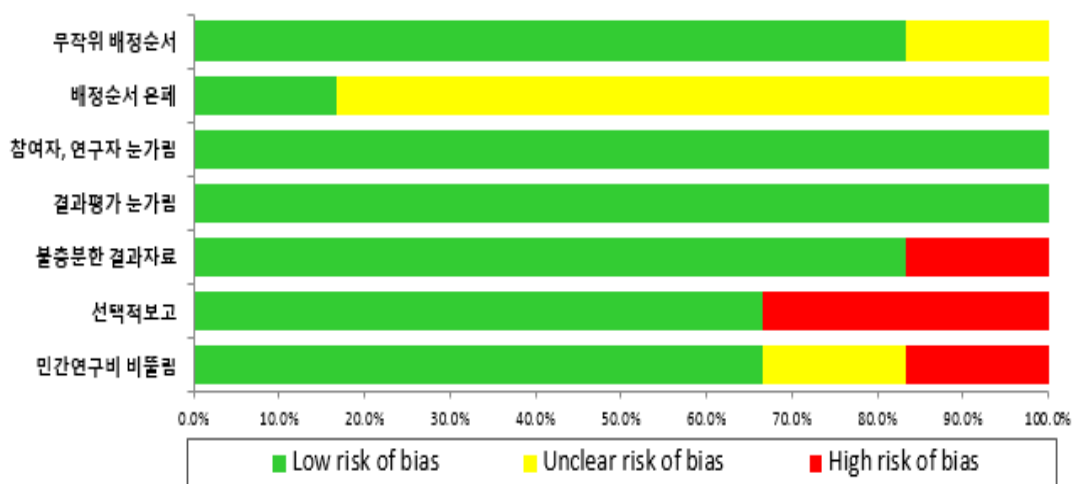


그림 3.2 자궁경부암 RCT 연구 비뚤림위험 그래프

Author (year)	무작위 배정순서	배정순서 은폐	참여자, 연구자 눈가림	결과평가 눈가림	불충분한 결과자료	선택적 보고	민간 연구비 지원
Minnaar (2020), Minnaar (2019)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Wang (2020)	✓	ⓘ	✓	✓	✓	✓	✓
Harima (2016)	✓	ⓘ	✓	✓	✓	✓	✗
Franckena (2008), van der Zee (2002), van der Zee (2000)	✓	ⓘ	✓	✓	✓	✗	✓
Vasanthan (2005)	ⓘ	ⓘ	✓	✓	✗	✗	✓
Harima (2001)	✓	ⓘ	✓	✓	✓	✓	ⓘ

✓ 낮음 ⓘ 불확실 ✗ 높음

그림 3.3 자궁경부암 RCT 연구 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약

2.2.2 자궁경부암 전향적 코호트 연구설계 문헌

자궁경부암 전향적 코호트 연구는 1개(Lee 등, 2017)로 재발성 자궁경부암 환자를 대상으로 한 문헌이었고, 교란변수에 대해서 언급이 없어 '불확실'로 평가하였고, 나머지 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 노출측정, 평가자의 눈가림, 평가 결과, 불완전한 결과자료, 선택적 결과보고, 민간 연구비 지원의 비뚤림위험은 낮다고 평가하였다.

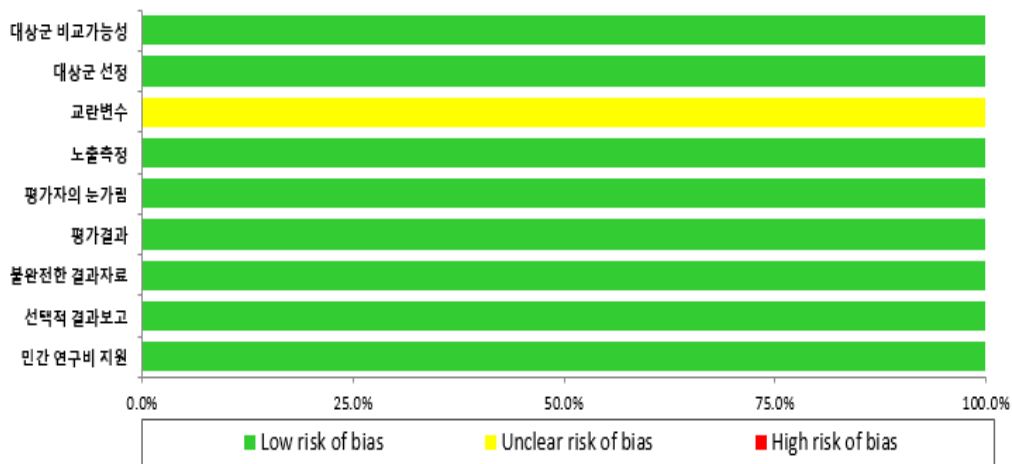


그림 3.4 자궁경부암 전향적 코호트 연구 비뚤림위험 그래프

Author (year)	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출측정	평가자의 눈가림	평가결과	불완전한 결과자료	선택적 결 과보고	민간 연구비 지원
Lee (2017) 재발성 자궁경부암(II~IVA)	✓	✓	ⓘ	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓ 낮음 ⓘ 불확실 ✗ 높음

그림 3.5 자궁경부암 전향적 코호트 연구 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약

2.3 자궁경부암 분석결과

2.3.1 자궁경부암 안전성

방사선 온열치료와 관련한 이상반응과 문헌에서 보고한 독성 결과를 장기별로 정리하였다. 부작용 발생자가 0명인 문헌이 많아서 합성이 불가능하였고, 문헌에서 보고한 값을 표로 정리하고, 질적 기술하였다.

2.3.1.1 방사선 온열치료 관련 부작용

방사선 온열치료 관련 부작용을 보고한 연구는 2개가 있었다. Minnaar (2020) 연구는 화상을 방사선 온열치료 관련 부작용으로 보고하였고, 중재 중 5주 시점에서 1~2℃의 지방층 화상이 방사선 온열치료군 (9.5%)에서 비교군(1%)보다 통계적으로 유의하게 더 많이 발생하는 것으로 보고하였으나(P-value 0.02) 추적관찰 결과에서는 두 군간 차이가 없다고 보고하였다. 또한, 화상 통증 등 방사선 온열치료 관련 부작용은 방사선 온열치료군에서만 16.2%가 발생했다고 보고하고, 비교군은 보고하지 않았다.

전향적 코호트 연구인 Lee 등(2017)은 방사선 온열치료군에서만 부작용 발생을 보고하였고, 비교군의 부작용 결과는 보고하지 않았다. 방사선 온열치료 관련 후기 독성은 0명으로 부작용이 발생하지 않았고, 복부 불편감 및 열감은 44.4%에서 발생했다고 보고하였다.

표 3.3 자궁경부암 방사선 온열치료 관련 부작용

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	측정시점	중재군		비교군		P- value
							N	event	N	event	
1	Minnaar (2020)	RCT	자궁경부암 (IIB~III B)	HT+ CT+ RT	1~2℃ 지방층 화상	중재중(5주)	105	10(9.5%)	101	1(1%)	0.02
					HT 관련 부작용 (1~2℃ 화상, 통증 등)	중재후 (6주~3개월)	두 군간 차이가 없었다고 기술				
2	Lee (2017)	전향적 코호트	재발성 자궁경부암 (IB~IVA)	HT+ CT	방사선 온열치료 관련 후기 독성	24개월	18	0 (0%)	NR		NR
					복부 불편감 및 열감	13.5개월	18	8(44.4%)	NR		

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

2.3.1.2 전반적 독성

특정 장기 구분 없이 전반적인 독성은 RCT 연구 3개(Harima 등, 2016; Vasanthan 등, 2005; Harima 등, 2001), 전향적 코호트 연구 1개(Lee 등, 2017)에서 보고하였다. RCT 연구에서는 급성 독성 2급이

중재군 16.4%, 비교군 3.6%가 발생하였고(Vasanthan 등, 2005), 급성/후기 독성은 중재군에서 25% 발생, 비교군에서 발생하지 않아 방사선 온열치료군에서 더 많이 발생한 것(Harima 등, 2001)으로 보이거나 두 군간 차이에 대한 검증결과는 보고하지 않았다. 전향적 코호트 연구(Lee 등, 2017)는 구토, 혈구감소, 신경병증 등 화학요법 관련 합병증은 대부분 환자에서 나타났지만, 심각한 화학요법 관련 합병증은 발생하지 않았다고 보고하였다.

표 3.4 자궁경부암 전체 독성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등급	측정시점	중재군		비교군		P-value
								N	event	N	event	
1	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (IB~IVA)	HT+CT+RT	후기 독성	5년	5년	51	8(15.7%)	50	8(16.0%)	NR
								55	9(16.4%)	55	2(3.6%)	NR
								55	1(1.8%)	55	0(0%)	NR
								55	0(0%)	55	0(0%)	NR
								55	2(3.6%)	55	3(5.5%)	NR
2	Vasanthan (2005)	RCT	자궁경부암 (IIB~IVA)	HT+RT	급성 독성	4	NR	55	0(0%)	55	0(0%)	NR
								55	2(3.6%)	55	2(3.6%)	NR
								55	2(3.6%)	55	2(3.6%)	NR
								55	0(0%)	55	1(1.8%)	NR
3	Harima (2001)	RCT	자궁경부암 (IIB)	HT+RT	급성/후기 독성	-	1개월	20	5(25%)	20	0(0%)	NR
								20	0(0%)	20	0(0%)	NR
5	Lee (2017)	전향적 코호트	재발성 자궁경부암 (IB~IVA)	HT+CT	심각한 화학요법 합병증	-	추적관찰 (중재/비교 13.5개월/11개월)	18	0(0%)	20	0(0%)	NR

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

2.3.1.3 피부 관련 독성

피부 관련 독성은 RCT 연구 3개에서 보고하였고, 각 문헌에서 피부 독성은 두 군간 차이는 없다고 하였다.

표 3.5 자궁경부암 피부 관련 독성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등급	측정시점	중재군		비교군		P-value
								N	event	N	event	
1	Minnaar (2020)	RCT	자궁경부암 (IIB~III B)	HT+CT+RT	피부 독성	3~4	중재중(5주)	105	4(3.8%)	101	2(2%)	0.435
							6주	98	0(0%)	95	1(1.1%)	0.309
							3개월	93	1(1.1%)	85	0(0%)	0.338
							피부/피하 조직 독성	-	3개월	OR	1.35	95% CI (0.58-3.11)
2	Wang (2020)	RCT	자궁경부암 (IB~IV)	HT+CT+RT	급성독성수포 (Blistering)	1~4	3개월	217	0(0%)	218	NR	
3	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (IB~IVA)	HT+CT+RT	급성독성수포 (Blistering)	1~4	1개월	51	0(0%)	50	NR	

RCT: Randomized controlled trials, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, NR: Not reported

2.3.1.4 비뇨기계 관련 독성

자궁경부암에서 비뇨기계 독성을 보고한 연구는 3개가 있었고, 2개 연구(Minnaar 등, 2020; Wang 등, 2020)에서는 방사선 온열치료 및 화학 또는 방사선치료 병용요법군과 화학 또는 방사선치료군을 비교한 결과, 두 군간 차이가 없었다. Harima 등(2016)은 급성 비뇨기 독성 1, 2등급이 중재군에서 9명(17.6%), 대조군에서 5명(10%)이 발생했으나, 두 군간 차이는 보고하지 않았다. 그 외 후기 독성으로 방광질누공, 요관협착을 중재군에서 각각 1명(2%)씩 발생했고, 대조군은 발생하지 않았으며, 후기 독성으로 방광위축은 대조군에서 1명(2%)만 나타났다.

표 3.6 자궁경부암 비뇨기계 관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등 급	측정시점	중재군		비교군		p- value				
								N	event	N	event					
1	Minnaar (2020)	RCT	자궁경부암 (IIb~IIIb)	HT+ CT+ RT	비뇨기 독성	3~4	중재중(5주)	105	4 (3.8%)	101	3 (3%)	0.522				
							6주	98	1 (1%)	95	2 (2.1%)	0.542				
							3개월	93	1 (1.1%)	85	4 (4.7%)	0.143				
2	Wang (2020)	RCT	자궁경부암 (Ib~IV)	HT+ CT+ RT	급성 독성: 요로 통증, 긴박뇨	1	3개월	217	28 (12.9%)	218	20 (9.2%)	1				
							2~4	3개월	217	0 (0%)	218		0 (0%)			
							후기 독성: 혈뇨	1	5년	217	20 (9.2%)	218	20 (9.2%)	0.582		
									2	5년	217	1 (0.5%)	218		2 (0.9%)	
									3~4	5년	217	0 (0%)	218		0 (0%)	
3	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (Ib~IVa)	HT+ CT+ RT	급성 독성: 비뇨기	1	1개월	51	7 (13.7%)	50	5 (10%)	NR				
							2	1개월	51	2 (3.9%)	50	0 (0%)	NR			
							3~4	1개월	51	0 (0%)	50	0 (0%)	NR			
							후기 독성: 방광 위축	5년	5년	51	0 (0%)	50	1 (2%)	NR		
									후기 독성: 방광질누공	5년	5년	51	1 (2%)	50	0 (0%)	NR
											후기 독성: 요관협착	5년	51	1 (2%)	50	0 (0%)

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

2.3.1.5 신장계 관련 독성

신장계 관련 독성은 RCT 연구 2개에서 보고하였고, 각 문헌에서 신장계 관련 독성은 두 군간 차이는 없었다.

표 3.7 자궁경부암 신장계 관련 독성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등급	측정시점	중재군		비교군		P-value	
								N	event	N	event		
1	Minnaar (2020)	RCT	자궁경부암 (IIB~III B)	HT+ CT+ RT	신장 독성	3~4	중재중(5주)	105	5 (4.8%)	101	6 (5.9%)	0.707	
							6주	98	1 (1%)	95	0 (0%)	0.324	
							3개월	93	3 (3.2%)	85	3 (3.5%)	0.911	
							신장 독성	3개월	OR	0.95	95% CI (0.50~1.82)	ref. 비교군	
2	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (IB-IVA)	HT+ CT+ RT	급성 신장 독성	3~4	1 1개월	51	10 (19.6%)	50	9 (18%)	NR	
							2 1개월	51	7 (13.7%)	50	3 (6%)	NR	
							3~4 1개월	51	0 (0%)	50	0 (0%)	NR	
							후기 신장 독성	5년	51	0 (0%)	50	1 (2%)	NR

RCT: Randomized controlled trials, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval, NR: Not reported

2.3.1.6 위장관계 관련 독성

위장관계 관련 독성은 RCT 연구 4개에서 보고하였고, 각 문헌에서 두 군간 차이는 없었다.

표 3.8 자궁경부암 위장관계 관련 독성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등급	측정시점	중재군		비교군		P-value	
								N	event	N	event		
1	Minnaar (2020)	RCT	자궁경부암 (IIB~III B)	HT+ CT+ RT	상부 위장관 독성	3~4	중재중(5주)	105	1 (1%)	101	0 (0%)	0.326	
							6주	98	0 (0%)	95	0 (0%)	NR	
							3개월	93	0 (0%)	85	1 (1.2%)	0.294	
							중재중(5주)	105	1 (1%)	101	0 (0%)	0.326	
							6주	98	1 (1%)	95	0 (0%)	0.324	
							3개월	93	1 (1.1%)	85	3 (3.5%)	0.27	
2	Wang (2020)	RCT	자궁경부암 (IB~IV)	HT+ CT+ RT	급성 독성: 구토	3~4	1 3개월	217	26 (12%)	218	33 (17.4%)	0.097	
							2 3개월	217	28 (12.9%)	218	16 (7.3%)		
							3 3개월	217	0 (0%)	218	3 (1.4%)		
							4 3개월	217	0 (0%)	218	0 (0%)		
							1 3개월	217	32 (14.7%)	218	33 (15.1%)		0.315
							2 3개월	217	13 (6%)	218	8 (3.7%)		
							3~4 3개월	217	0 (0%)	218	0 (0%)		
							1 3개월	217	66 (30.4%)	218	59 (27.1%)		
					2 3개월	217	27 (12.4%)	218	23 (10.6%)				
					3 3개월	217	3 (1.4%)	218	2 (0.9%)				
					4 3개월	217	0 (0%)	218	0 (0%)				
					1 5년	217	23 (10.6%)	218	20 (9.2%)	0.135			
					2 5년	217	0 (0%)	218	3 (1.4%)				
					3~4 5년	217	0 (0%)	218	0 (0%)				

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등 급	측정시점	중재군		비교군		P- value			
								N	event	N	event				
3	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (IB-IVA)	HT+ CT+ RT				급성 독성: 구토	1	1개월	51	4 (7.8%)	50	2 (4%)	NR
									2	1개월	51	0 (0%)	50	4 (8%)	NR
									3~4	1개월	51	0 (0%)	50	0 (0%)	NR
								급성 독성: 설사	1	1개월	51	15 (29.4%)	50	16 (32%)	NR
									2	1개월	51	2 (3.9%)	50	7 (14%)	NR
									3~4	1개월	51	0 (0%)	50	0 (0%)	NR
								급성 독성: 오심	1	1개월	51	14 (27.5%)	50	15 (30%)	NR
									2	1개월	51	0 (0%)	50	7 (14%)	NR
									3~4	1개월	51	0 (0%)	50	0 (0%)	NR
								후기 독성: 장폐색	-	5년	51	4 (7.8%)	50	0 (0%)	NR
								후기 독성: 직장 출혈	-	5년	51	0 (0%)	50	5 (10%)	NR
								4	Harima (2001)	RCT	자궁경부암 (IIIB)	HT+ RT			
급성 독성: 설사	3	1개월	20	1 (5%)	20	0 (0%)	NR								
후기 독성: 장폐색	3	2년	20	1 (5%)	20	0 (0%)	NR								
후기 독성: 장누공	-	2년	20	1 (5%)	20	0 (0%)	NR								

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

2.3.1.7 신경계 관련 독성

신경계 관련 독성은 RCT 연구 1개에서 보고하였고, 3개월 시점의 1~2등급 독성이 중재군에서 통계적으로 유의하게 더 높았고(P-value 0.03), 다른 등급에서는 두 군간 차이가 없었다.

표 3.9 자궁경부암 신경계 관련 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등 급	측정시점	중재군		비교군		P- value		
								N	event	N	event			
1	Minnaar (2020)	RCT	자궁경부암 (IIB~IIIB)	HT+ CT+ RT	신경계 독성			3~4 중재중(5주)	105	1 (1%)	101	0 (0%)	0.326	
								3~4	6주	98	1 (1%)	95	0 (0%)	0.324
								1~2	3개월	93	5 (5.4%)	85	0 (0%)	0.03
								3~4	3개월	93	0 (0%)	85	0 (0%)	-
								1~4	3개월	OR	7.98	95% CI (0.98~65.19)		ref. 비교군

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

2.3.1.8 혈액학적 독성

백혈구, 혈소판, 헤모글로빈 등 혈액학적 독성은 RCT 연구 3개에서 보고하였고, 각 문헌에서 두 군간 차이는 없었다.

표 3.10 자궁경부암 혈액학 관련 독성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등급	측정시점	중재군		비교군		P-value								
								N	event	N	event									
1	Minnaar (2020)	RCT	자궁경부암 (IIB~III B)	HT+ CT+ RT	혈액학적 독성	3~4	중재중(5주)	105	12(11.4%)	101	14(13.9%)	0.599								
							6주	98	2(2%)	95	6(6.3%)	0.136								
							3개월	93	3(3.2%)	85	6(7.1%)	0.244								
							급성 독성: 백혈구	1	3개월	217	26(12%)	218	20(9.2%)	0.174						
								2	3개월	217	102(47%)	218	97(44.5%)							
								3	3개월	217	78(35.9%)	218	90(41.3%)							
								4	3개월	217	3(1.4%)	218	4(1.8%)							
							2	Wang (2020)	RCT	자궁경부암 (IB~IV)	HT+ CT+ RT	급성 독성: HGB	3	1	3개월	217	57(26.3%)	218	51(23.4%)	0.627
														2	3개월	217	82(37.8%)	218	76(34.9%)	
														3	3개월	217	22(10.1%)	218	24(11%)	
4	3개월	217	6(2.8%)	218	6(2.8%)															
급성 독성: 혈소판	1	3개월	217	36(16.6%)	218	47(21.6%)								0.329						
	2	3개월	217	23(10.6%)	218	14(6.4%)														
	3	3개월	217	2(0.9%)	218	5(2.3%)														
	4	3개월	217	0(0%)	218	1(0.5%)														
3	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (IB-IVA)	HT+ CT+ RT	급성 독성: HGB	3								1	1개월	51	2(3.9%)	50	1(2%)	NR
														2	1개월	51	18(35.3%)	50	10(20%)	NR
							3	1개월	51	17(33.3%)	50	29(58%)	NR							
							4	1개월	51	8(15.7%)	50	4(8%)	NR							
							급성 독성: 혈소판	1	1개월	51	2(3.9%)	50	3(6%)	NR						
								2	1개월	51	29(56.9%)	50	17(34%)	NR						
								3	1개월	51	11(21.6%)	50	11(22%)	NR						
								4	1개월	51	3(5.9%)	50	5(10%)	NR						
							급성 독성: 백혈구	1	1개월	51	12(23.5%)	50	10(20%)	NR						
								2	1개월	51	5(9.8%)	50	9(18%)	NR						
								3	1개월	51	6(11.8%)	50	6(12%)	NR						
								4	1개월	51	0(0%)	50	1(2%)	NR						

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

2.3.1.9 지방 괴사 또는 경화 관련 독성

지방괴사 또는 경화관련 독성은 RCT 연구 3개에서 보고하였다. 2편의 문헌에서는 중재군의 발생이 0건이었고, 1편의 문헌에서는 중재군에서만 급성 독성으로 지방조직 괴사가 10% 발생하고, 비교군에서는 발생하지 않았다고 보고하였다(Harima 등, 2001).

표 3.11 자궁경부암 지방 괴사 또는 경화 부작용

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등 급	측정시점	중재군		비교군		P- value
								N	event	N	event	
1	Wang (2020)	RCT	자궁경부암 (IB~IV)	HT+ CT+ RT	급성 독성: Fat sclerosis	1~4	3개월	217	0 (0%)	218	NR	
2	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (IB-IVA)	HT+ CT+ RT	후기 독성: Fat necrosis	-	5년	51	0 (0%)	50	NR	
3	Harima (2001)	RCT	자궁경부암 (IIIB)	HT+ RT	급성 독성: fatty tissue necrosis	1	1개월	20	2 (10%)	20	0 (0%)	NR

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

2.3.1.10 체중감소

체중감소는 RCT 연구 2개에서 보고하였고, 각 문헌에서는 두 군간 차이가 없었다.

표 3.12 자궁경부암 체중감소

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	등 급	측정시점	중재군		비교군		P- value
								N	event	N	event	
1	Wang (2020)	RCT	자궁경부암 (IB~IV)	HT+ CT+ RT	급성 독성: 체중감소		3개월	217	5 (2.3%)	218	8 (3.7%)	0.347
								217	7 (3.2%)	218	7 (3.2%)	
								217	1 (0.5%)	218	0 (0%)	
								217	0 (0%)	218	0 (0%)	
2	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (IB-IVA)	HT+ CT+ RT	급성 독성: 체중감소		1개월	51	4 (7.8%)	50	7 (14%)	NR
							1개월	51	1 (2%)	50	2 (4%)	NR
							3~4 1개월	51	0 (0%)	50	0 (0%)	NR

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

2.3.1.11 피로

피로는 RCT 연구 2개에서 보고하였고, 각 문헌에서는 두 군간 차이가 없었다.

표 3.13 자궁경부암 피로

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	Gr	측정시점	중재군		비교군		p value	
								N	event	N	event		
1	Wang (2020)	RCT	자궁경부암 (IB~IV)	HT+ CT+ RT	급성 독성: 피로		1	3개월	217	19 (8.8%)	218	13 (6%)	0.347
							2	3개월	217	0 (0%)	218	1 (0.5%)	
							3	3개월	217	0 (0%)	218	1 (0.5%)	
							4	3개월	217	0 (0%)	218	0 (0%)	
2	Harima (2016)	RCT	자궁경부암 (IB-IVA)	HT+ CT+ RT	급성 독성: 피로		1	1개월	51	15 (29.4%)	50	18 (36%)	NR
							2	1개월	51	1 (2%)	50	2 (4%)	NR
							3	1개월	51	0 (0%)	50	1 (2%)	NR
							4	1개월	51	0 (0%)	50	0 (0%)	NR

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

2.3.2 자궁경부암 효과성

2.3.2.1 자궁경부암 RCT 분석결과

2편 이상 합성가능한 결과지표는 양적 합성을 하였고, 동일 연구에서 동일 결과지표에 대해 2개 이상 측정시점별 결과를 보고한 경우 5년 시점과 가까운 결과를 우선적으로 합성하였다. 또한, 측정시점별 결과지표 합성 결과도 제시하였다.

1) 생존율

① 전체 생존율

전체 생존율은 RCT 6개 연구 중 5개 연구에서 합성가능한 결과를 보고하였고, Vasanthan 등(2005) 연구는 전체 110명 중 17명이 사망했고, 두 군간 차이가 없었다(P-value 0.58)고만 보고하여 각 군에서 발생한 사망자수가 보고되지 않아 합성이 불가능하였다.

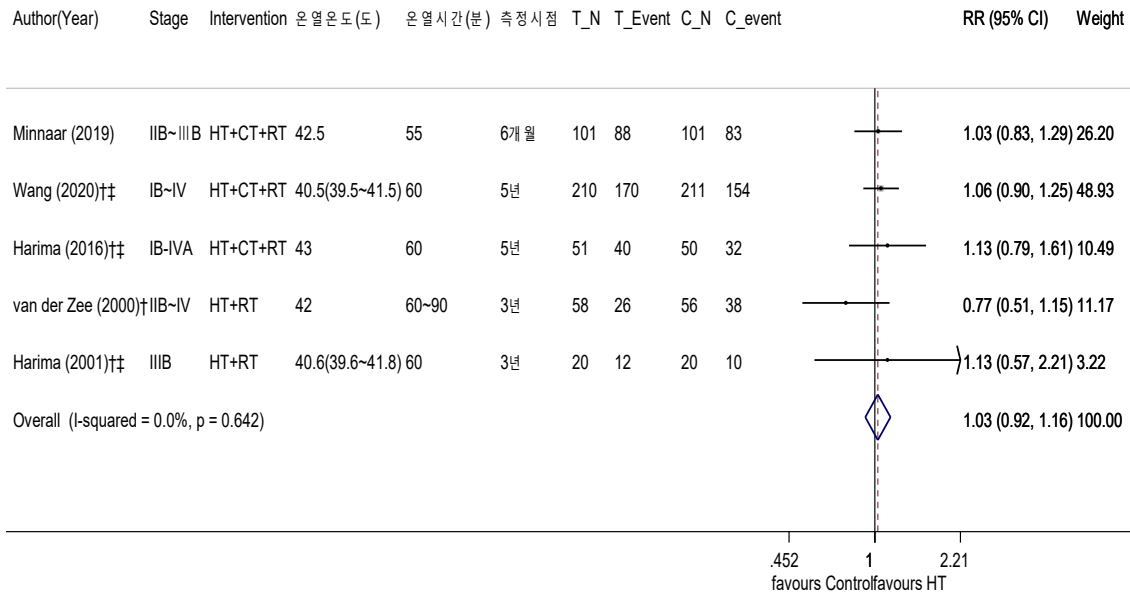
표 3.14 자궁경부암 전체 생존율 합성불가능한 문헌 결과보고값

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	측정시점	중재군		비교군		P-value	비고
						N	event	N	event		
1	Vasanthan (2005)	RCT	자궁경부암 (IIB~IVA)	HT+ RT	46.6	55	NR	55	NR	0.58	전체 110명 중 17명이 사망했다고만 언급

RCT: Randomized controlled trials, HT: Hyperthermia, RT: Radiotherapy, NR: Not reported

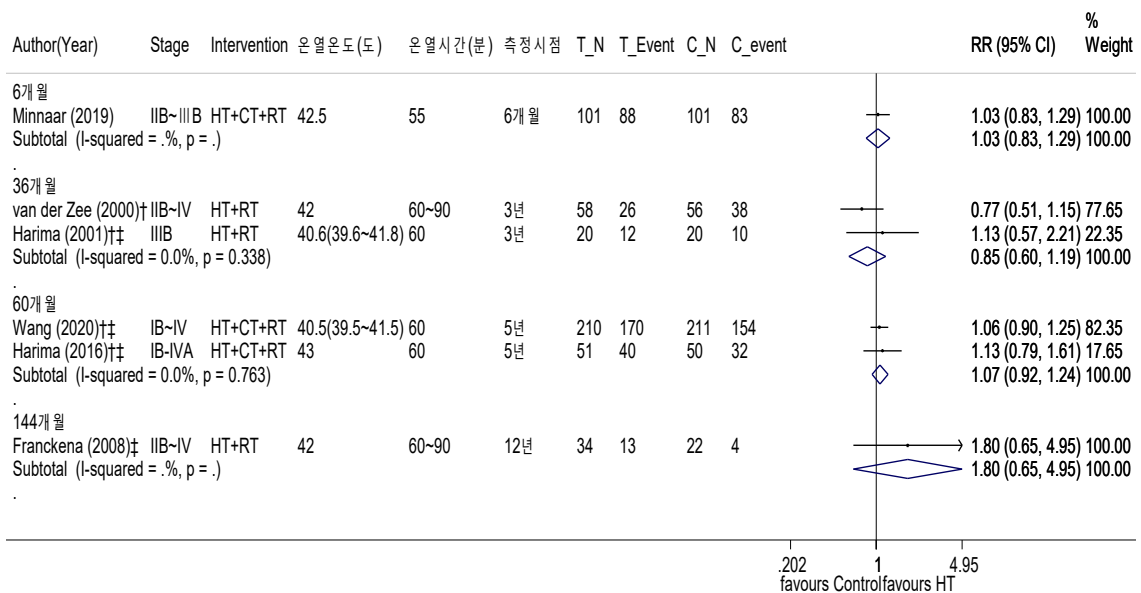
전체 생존율에 대한 메타분석 결과, 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선요법 병용요법군은 방사선-화학요법 또는 방사선요법군과 비교해 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.03, 95% CI 0.92~1.16, I²=0.0%).

전체 생존율에 대한 측정 시점별 메타분석 결과, 6개월(1개 연구), 36개월(2개 연구), 60개월(2개 연구), 144개월(1개 연구) 모두 방사선 온열치료 및 화학·방사선치료 병용요법군은 화학·방사선요법군과 통계적으로 유의한 차이가 없었다(6개월 RR 1.03, 95% CI 0.83~1.29, I^2 =Not applicable (NA); 36개월 RR 0.85, 95% CI 0.60~1.19, I^2 =0.0%; 60개월 RR 1.07, 95% CI 0.92~1.24, I^2 =0.0%; 144개월 RR 1.80, 95% CI 0.65~4.95, I^2 =NA).



†ITT 결과값 합성, ‡event n수 %로 계산

그림 3.6 자궁경부암 RCT 연구 전체 생존율 forest plot



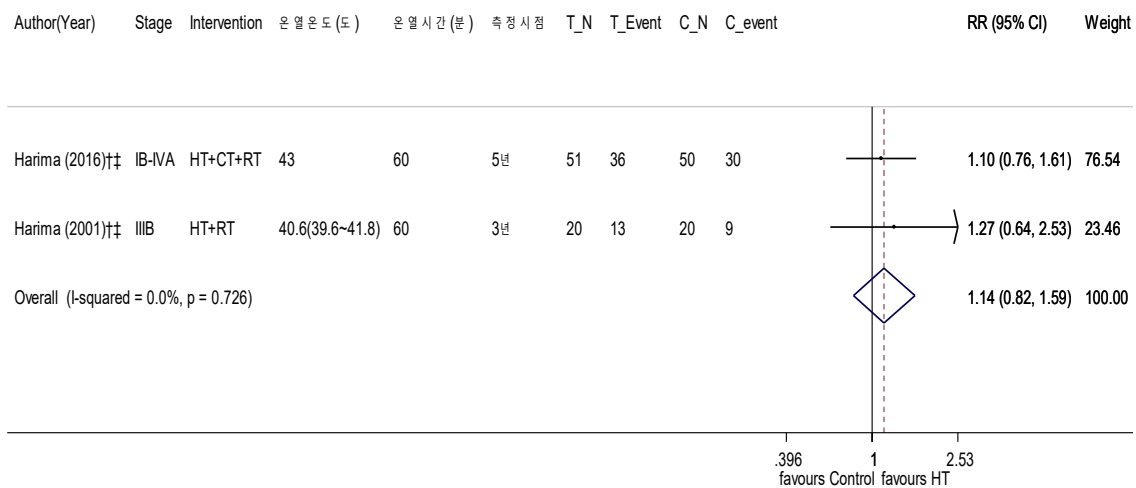
†ITT 결과값 합성, ‡event n수 %로 계산

그림 3.7 자궁경부암 RCT 연구 측정시점별 전체 생존율 forest plot

② 무질병 생존율

무질병 생존율을 보고한 연구는 2개(Harima 등, 2016; Harima 등, 2001)였다. 무질병 생존율 메타분석 결과, 방사선 온열치료 및 화학·방사선치료 병용요법은 화학·방사선요법과 비교해 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.14, 95% CI 0.82~1.59, I²=0.0%).

측정 시점별로는 3년 무질병 생존율과 5년 무질병 생존율이 각각 1편씩 결과를 보고하였고, 경향확인 결과 두 군간 유의한 차이가 없었다(3년 무질병 생존율 RR 1.27, 95% CI 0.64~2.53, I²=NA; 5년 무질병 생존율 RR 1.10, 95% CI 0.76~1.61, I²=NA).



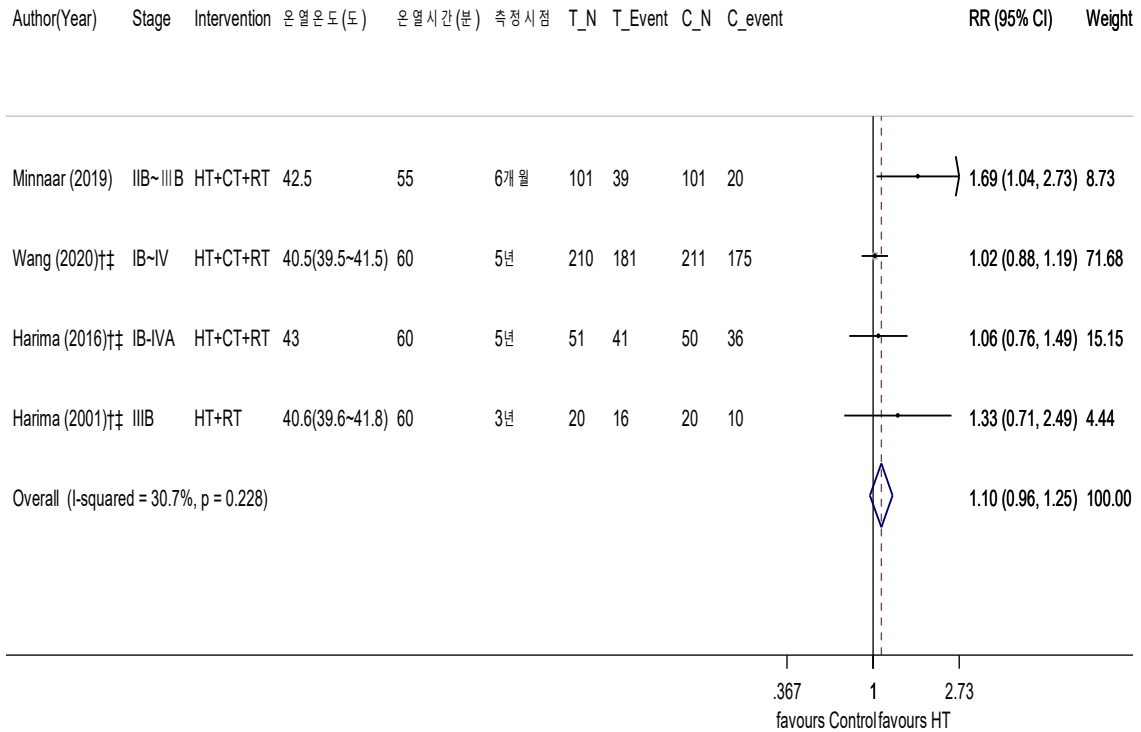
†ITT 결과값 합성, ‡event n수 %로 계산

그림 3.8 자궁경부암 RCT 연구 무질병 생존율 forest plot

③ 무국소진행 생존율

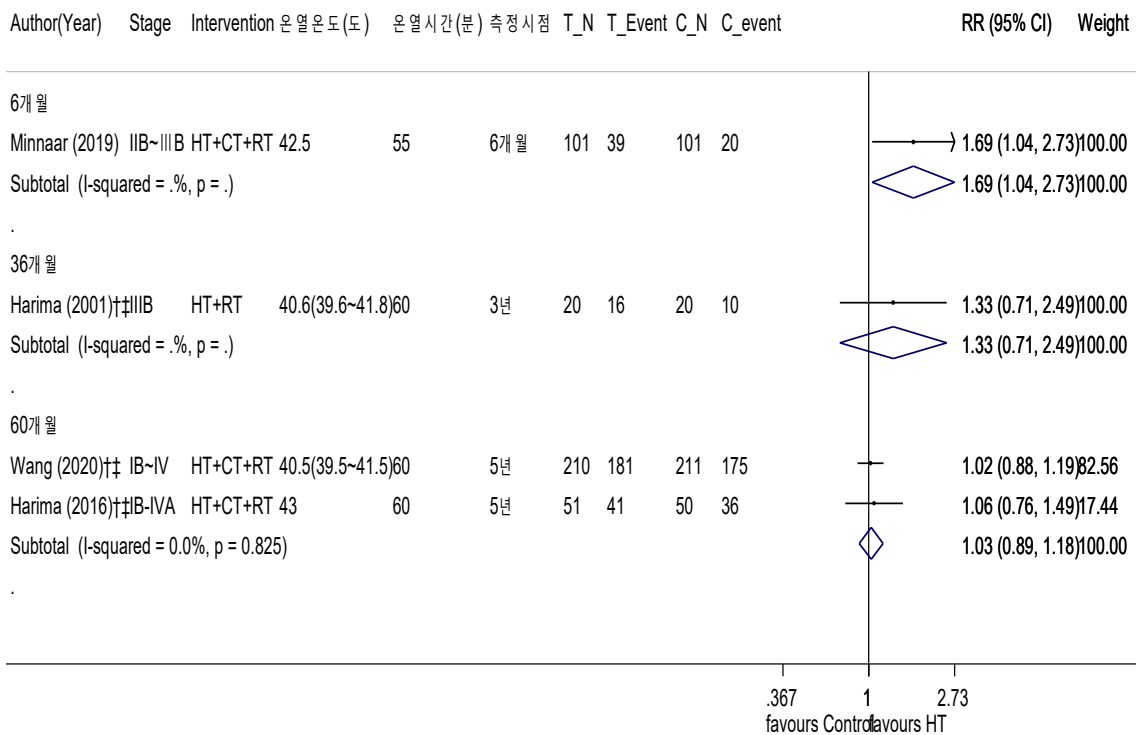
무국소진행 생존율을 보고한 연구는 4개였다. 메타분석결과, 무국소진행 생존율은 방사선 온열치료 및 화학·방사선치료 병용요법과 화학·방사선요법을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.10, 95% CI 0.96~1.25, I²=30.7%).

측정 시점별 무국소진행 생존율은 6개월(1개 연구), 3년(1개 연구), 5년(2개 연구) 시점의 결과가 보고되었다. 6개월 무국소진행 생존율에 대한 경향 확인 결과 방사선 온열치료 및 화학·방사선치료 병용요법은 화학·방사선치료에 비해 통계적으로 유의하게 개선효과가 있었다(1편 경향확인 RR 1.69, 95% CI 1.04~2.73, I²=NA). 3년 무국소진행 생존율과 5년 무국소진행 생존율은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었고(3년 무국소진행 생존율 1편 경향 확인 RR 1.33, 95% CI 0.71~2.49, I²=NA; 5년 무국소진행 생존율 RR 1.03, 95% CI 0.89~1.18, I²=0.0%).



†ITT 결과값 합성, ‡event n수 %로 계산

그림 3.9 자궁경부암 RCT 연구 무국소진행 생존율 forest plot



†ITT 결과값 합성, ‡event n수 %로 계산

그림 3.10 자궁경부암 RCT 연구 측정시점별 무국소진행 생존율 forest plot

2) 조절률

① 국소 조절률

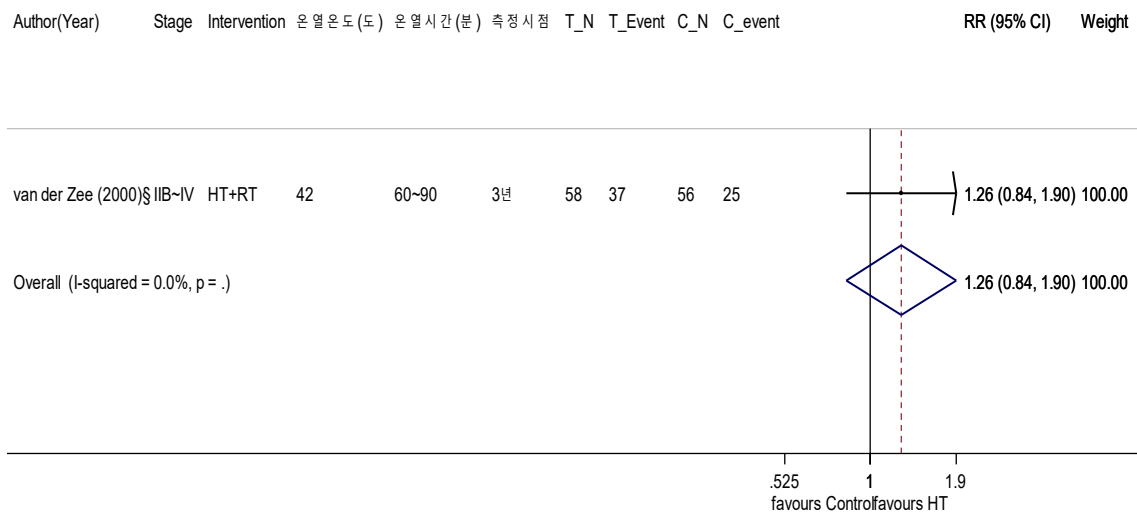
국소 조절률은 6개의 RCT 연구 중 2개 연구에서 결과를 보고하였으나, Vasanthan 등(2005)은 각 군의 발생자 수를 보고하지 않아 합성이 불가능하였다. Vasanthan 등(2005) 문헌에서 국소 조절률은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P-value 0.19).

표 3.15 자궁경부암 국소 조절률 합성불가능한 문헌 결과보고값

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	측정시점	중재군		비교군		P- value	비고
						N	event	N	event		
1	Vasanthan (2005)	RCT	자궁경부암 (IIB~IVA)	HT+ RT	46.6	55	NR	55	NR	0.19	두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없다고 보고하고, 그래프만 제시되어 합성이 불가능함

RCT: Randomized controlled trials, HT: Hyperthermia, RT: Radiotherapy, NR: Not reported

van der Zee 등(2000)에서 3년 국소 조절률은 방사선 온열치료 및 방사선치료 병용요법군 61%, 방사선치료를군은 41%였으나, 두 군간 차이는 보고하지 않았다. 합성인 가능한 1편에 대한 경향 확인 결과 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.26, 95% CI 0.84~1.90, I²=NA).



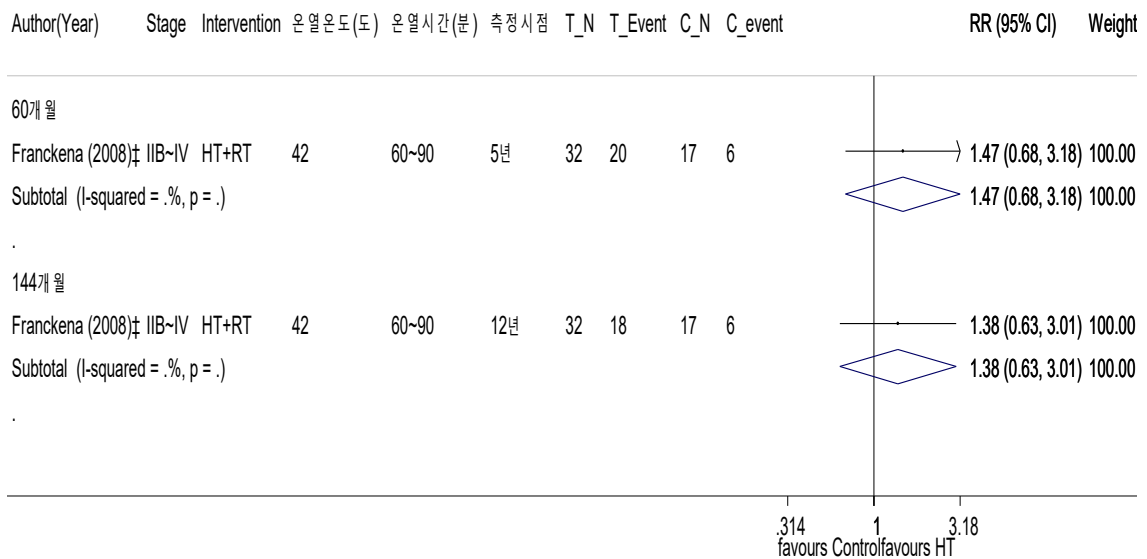
§ 분모: continuing pelvic control 환자

그림 3.11 자궁경부암 RCT 연구 국소 조절률 forest plot

② 골반 종양 조절률

골반 종양 조절률을 보고한 연구는 1개(Franckena 등, 2008)가 있었다. 5년 골반 종양 조절률은 중재군 61%, 비교군 37%였고, 두 군간 통계적 차이는 보고하지 않았다. 이에 대한 경향확인 결과, 방사선 온열치료 및 방사선치료 병용요법은 방사선요법과 비교해 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.47, 95% CI 0.68~3.18, $I^2=NA$).

측정시점별 추가된 골반 종양 조절률은 동일 연구의 12년 결과로 중재군 56%, 비교군 37%였고, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보고하였다(P-value 0.01). 이에 대한 경향확인 결과에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.38, 95% CI 0.63~3.01, $I^2=NA$).



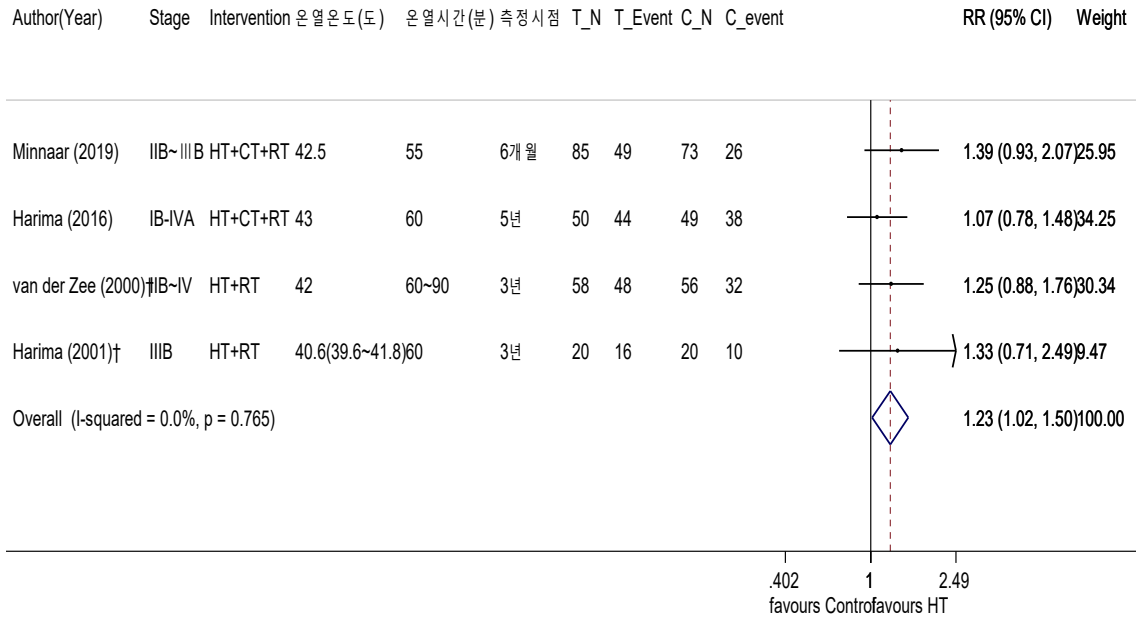
† event n수 %로 계산

그림 3.12 자궁경부암 RCT 연구 측정시점별 골반 종양 조절률 forest plot

3) 치료반응

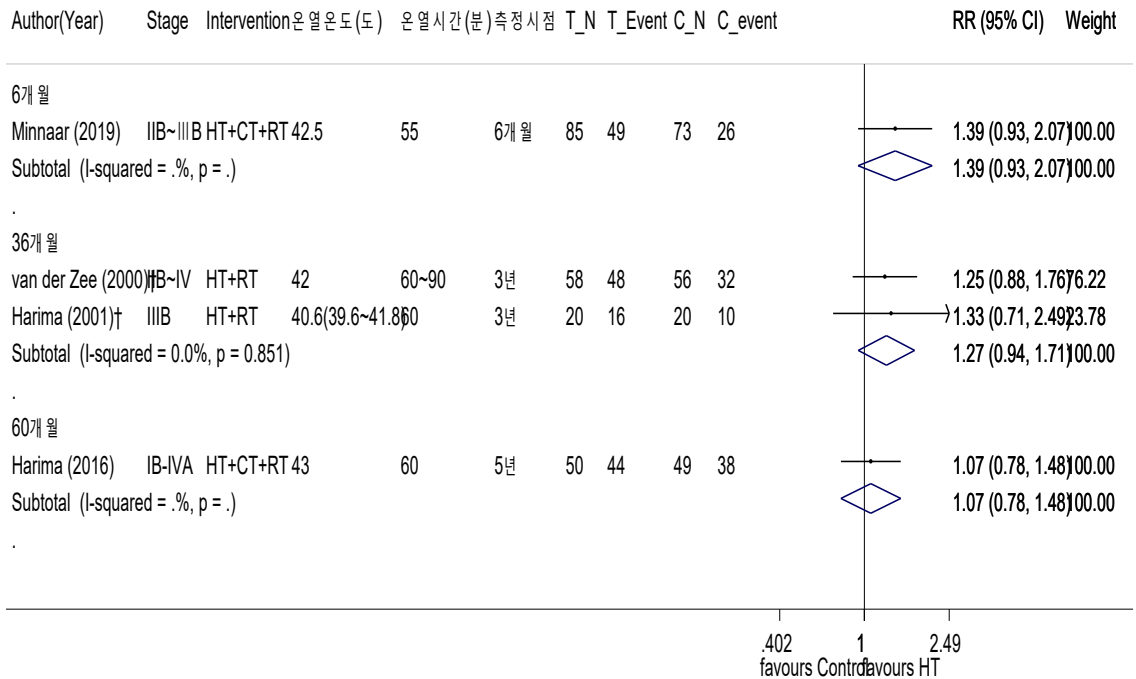
① 완전관해율

완전관해율을 보고한 연구는 4개였다. 자궁경부암에서 방사선 온열치료 및 화학 또는 방사선치료 병용요법 군은 화학 또는 방사선치료군에 비해 완전관해율이 1.23배 통계적으로 유의하게 높았다(RR 1.23, 95% CI 1.02~1.50, $I^2=0.0%$). 측정시점별 완전관해율은 6개월(1개 연구)과 3년(2개 연구), 5년(1개 연구)의 결과가 보고되었고, 6개월, 3년, 5년 완전관해율 모두 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(6개월 완전관해율 RR 1.39, 95% CI 0.93~2.07, $I^2=NA$; 3년 완전관해율 RR 1.27, 95% CI 0.94~1.71, $I^2=0.0%$; 5년 완전관해율 RR 1.07, 95% CI 0.78~1.48, $I^2=NA$).



†ITT 결과값 합성

그림 3.13 자궁경부암 RCT 연구 완전관해율 forest plot

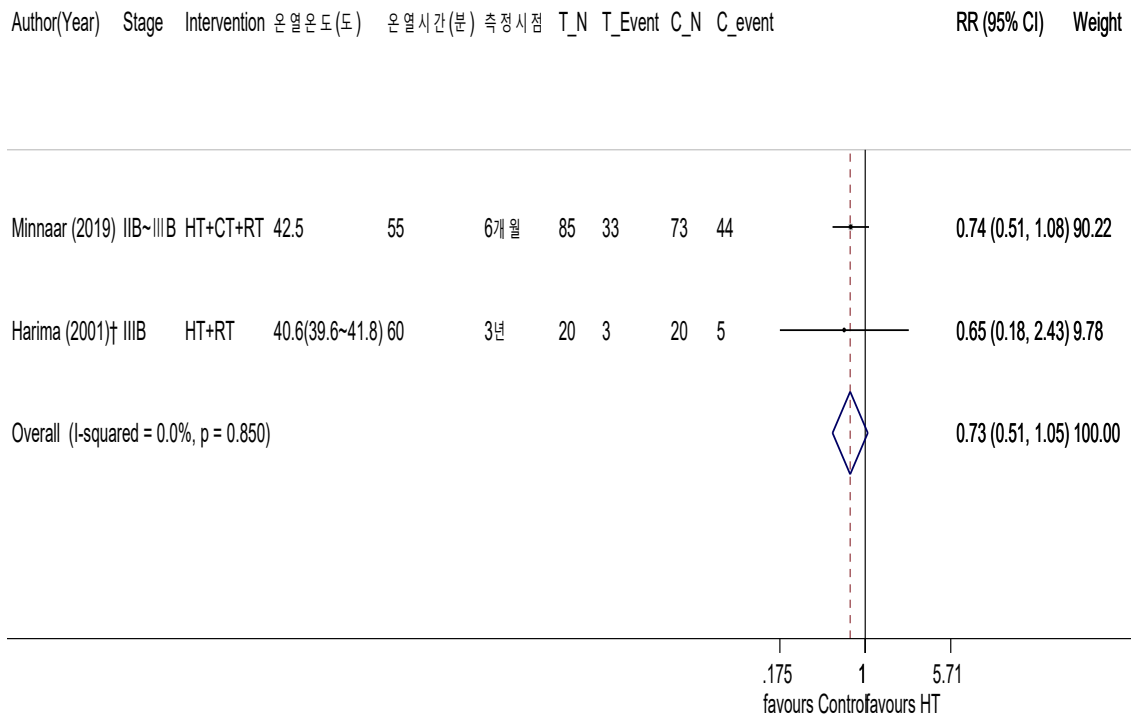


†ITT 결과값 합성

그림 3.14 자궁경부암 RCT 연구 측정시점별 완전관해율 forest plot

② 부분관해율

부분관해율을 보고한 연구는 2개였고, 메타분석 결과, 방사선 온열치료 및 화학 또는 방사선치료 병용요법군은 화학 또는 방사선치료군과 비교해 부분관해율의 차이가 없었다(RR 0.73, 95% CI 0.51~1.05, $I^2=0.0\%$). 측정시점별 부분관해율은 6개월(1개 연구)과 3년(1개 연구)의 결과가 보고되었다. 경향성 확인 결과, 6개월, 3년 부분관해율 모두 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(6개월 부분관해율 RR 0.74, 95% CI 0.51~1.08, $I^2=NA$; 3년 부분관해율 RR 0.65, 95% CI 0.18~2.43, $I^2=NA$).



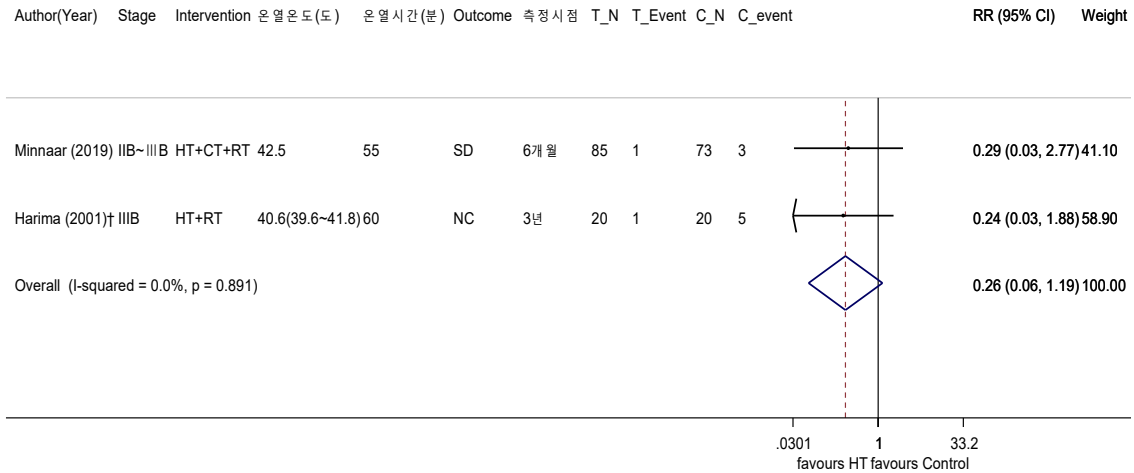
†ITT 결과값 합성

그림 3.15 자궁경부암 RCT 연구 부분관해율 forest plot

③ 안정병변율

안정병변율을 보고한 연구는 2개였고, 자궁경부암에서 방사선 온열치료 및 화학 또는 방사선치료 병용요법군은 화학 또는 방사선치료군과 비교결과 안정병변율의 차이가 없었다(RR 0.26, 95% CI 0.06~1.19, $I^2=0.0\%$).

측정시점별 안정병변율은 6개월(1개 연구)과 3년(1개 연구)의 결과가 보고되었고, 경향성 확인 결과, 6개월, 3년 안정병변율 모두 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(6개월 안정병변율 RR 0.29, 95% CI 0.03~2.77, $I^2=NA$; 3년 안정병변율 RR 0.24, 95% CI 0.03~1.88, $I^2=NA$).

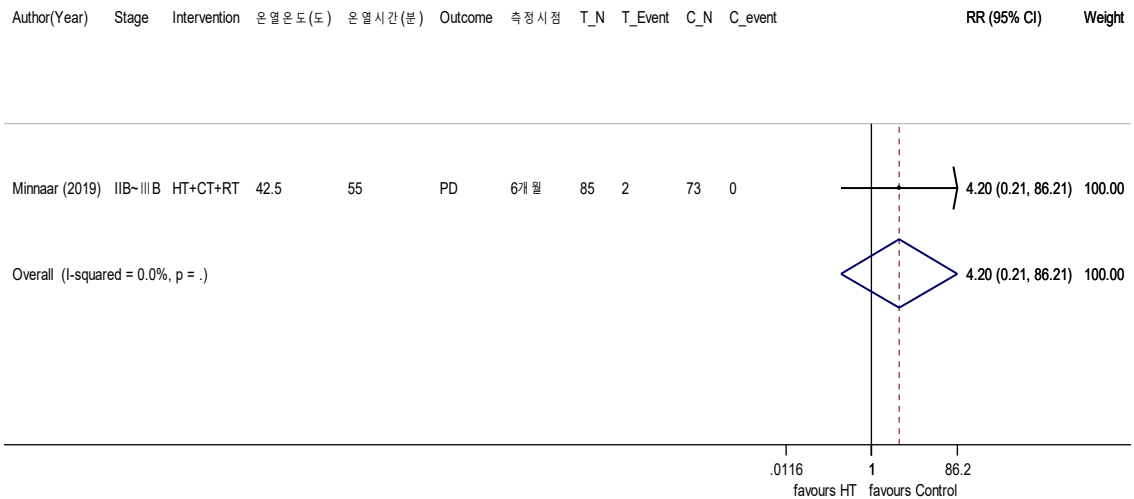


†ITT 결과값 합성, SD: Stable disease, NC: No change

그림 3.16 자궁경부암 RCT 연구 안정병변을 forest plot

④ 진행병변을

진행병변을 보고한 연구는 1개였다. 6개월 진행병변율은 방사선 온열치료 및 화학 또는 방사선치료 병용요법군은 2.4%였고, 방사선험화학요법군은 0%였으며, 1편의 경향성 확인 결과, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 4.20, 95% CI 0.21~86.21, I²=NA).



PD: Progressive disease

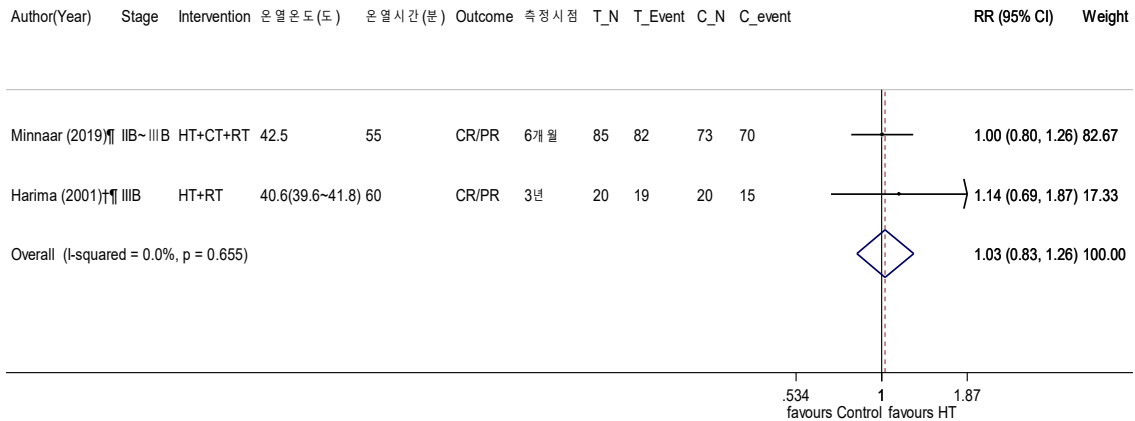
그림 3.17 자궁경부암 RCT 연구 진행병변을 forest plot

⑤ 객관적 반응을

객관적 반응을 통합하여 보고한 연구는 없었고, 2개의 연구에서 보고한 완전관해율(Complete response, CR)과 부분관해율(Partial response, PR)을 합산하여 산출하였다. 객관적 반응률은 방사선

온열치료 및 화학 또는 방사선치료 병용요법군과 화학 또는 방사선치료군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.03, 95% CI 0.83~1.26, I²=0.0%).

측정시점별 객관적 반응률은 6개월(1개 연구), 5년(1개 연구)의 결과가 있었다. 객관적 반응률에 대한 경향 확인결과, 6개월 및 5년 객관적 반응률은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(6개월 객관적 반응률 RR 1.00, 95% CI 0.80~1.26, I²=NA; 5년 객관적 반응률 RR 1.14, 95% CI 0.69~1.87, I²=NA).



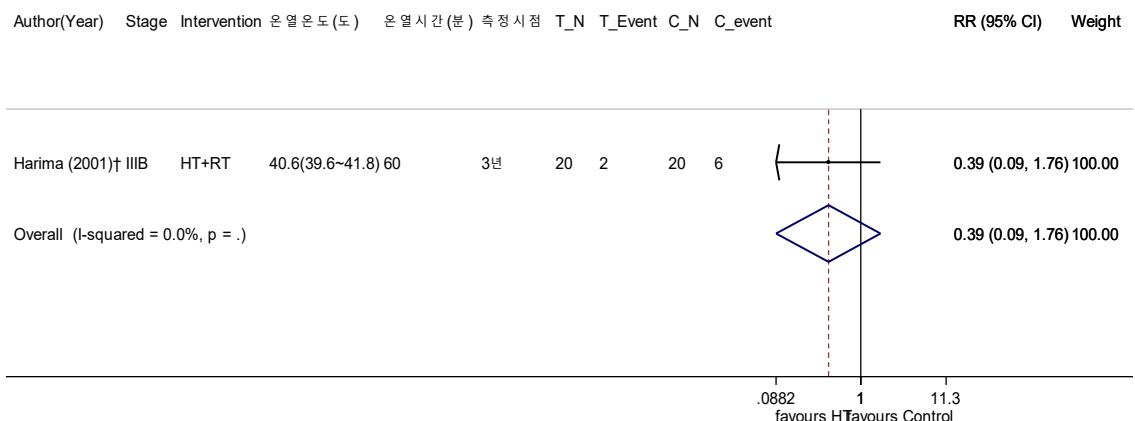
†ITT 결과값 합성, ¶CR, PR 개별보고값 합산, CR: Complete response, PR: Partial response

그림 3.18 자궁경부암 RCT 연구 진행병변율 forest plot

4) 재발률

① 국소재발률

국소재발률을 보고한 연구는 1개(Harima 등, 2001)였다. 3년 국소재발률은 방사선 온열치료 및 방사선치료 병용요법군이 10%, 방사선요법군이 30%였으며, 두 군간 차이에 대한 보고는 없었다. 1편에 대한 경향성 확인 결과, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(1편 경향확인 RR 0.39, 95% CI 0.09~1.76, I²=NA).



†ITT 결과값 합성

그림 3.19 자궁경부암 RCT 연구 국소재발률 forest plot

② 골반 재발률

골반 재발률을 보고한 연구는 1개(van der Zee 등, 2002)였다. 3년 골반 재발률은 방사선 온열치료 및 방사선치료 병용요법군에서 19.0%, 방사선요법군에서 12.5%였으며, 두 군간 차이는 보고하지 않았다. 1편에 대한 경향확인 결과, 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 1.43, 95% CI 0.59~3.47, $I^2=NA$).

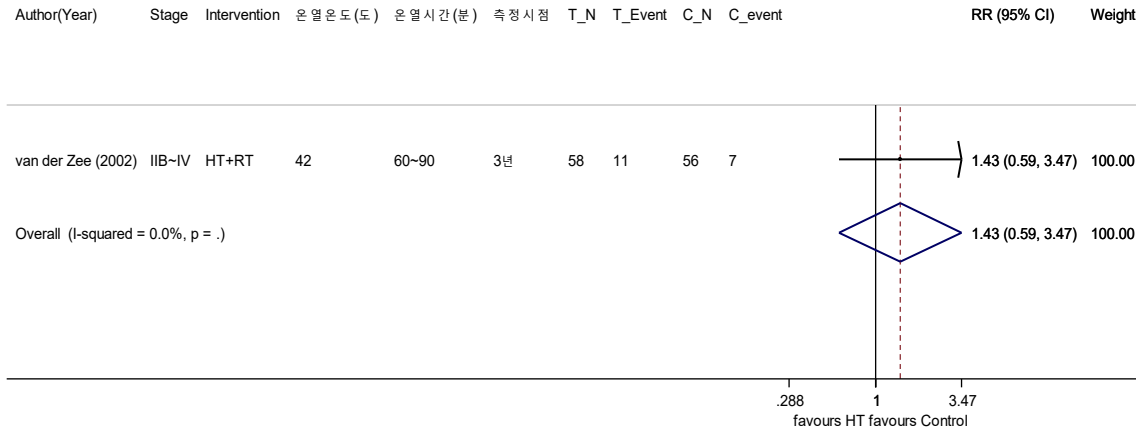
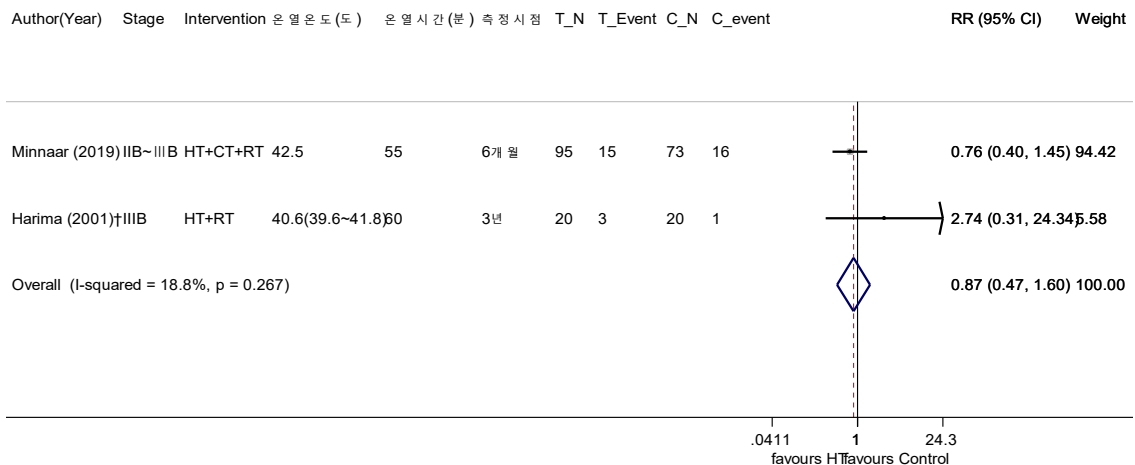


그림 3.20 자궁경부암 RCT 연구 골반 재발률 forest plot

③ 원격전이율

원격전이율을 보고한 연구는 2개였다. 원격전이율 메타분석 결과, 방사선 온열치료 및 화학 또는 방사선치료 병용요법은 화학 또는 방사선요법과 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR 0.87, 95% CI 0.37~1.60, $I^2=18.8%$). 측정시점별 원격전이율은 6개월(1개 연구)과 3년(1개 연구)의 결과가 보고되었고, 경향확인 결과 6개월과 3년 원격전이율 모두 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(1편 경향 확인 6개월 원격전이율 RR 0.76, 95% CI 0.40~1.45, $I^2=NA$; 3년 원격전이율 RR 2.74, 95% CI 0.31~24.34, $I^2=NA$).



†ITT 결과값 합성

그림 3.21 자궁경부암 RCT 연구 원격전이율 forest plot

2.3.2.2 자궁경부암 전향적 코호트 연구결과

전향적 코호트연구는 1개(Lee, 2017)였고, 1차 치료 결과 완전관해된 후 재발한 자궁경부암 환자를 대상으로 하였다. 효과성 지표로 무질병 생존율과 관해율을 보고하였다. 무질병 생존율은 두 군간 차이가 없다고만 보고하고 구체적 생존자수는 보고하지 않았다(P value 0.235). 관해율은 치료 완료 후 시점과 추적관찰 시점 결과를 보고하였고, 방사선 온열치료 및 화학치료 병용요법군이 화학치료군에 비해 통계적으로 유의하게 관해율이 높은 것으로 보고하였다.

표 3.16 자궁경부암 전향적 코호트 연구 결과

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	측정 시점	결과지표	중재군		비교군		P- value		
							N	event	N	event			
1	Lee (2017)	전향적 코호트	재발성 자궁경부암 (IB~IVA)	HT+ CT	추적관찰*	무질병 생존율	18	NR	20	NR	0.235		
						치료 완료후**	치료 반응	완전관해율	18	9 (50.0%)	20	4 (20.0%)	0.046
								부분관해율	18	2 (11.1%)	20	3 (15.0%)	
								안정병변율	18	2 (11.1%)	20	1 (5.0%)	
					진행병변율			18	5 (57.8%)	20	12 (60.0%)		
					추적관찰*	치료 반응	완전관해율	18	9 (50.0%)	20	3 (15.0%)	0.022	
							부분관해율	18	2 (11.1%)	20	3 (15.0%)		
							안정병변율	18	2 (11.1%)	20	1 (5.0%)		
진행병변율	18	5 (57.8%)	20	13 (65.0%)									

* 추적관찰 : 중재 13.5개월, 대조군 11개월, **치료완료 시점: 중재군 9.16개월, 대조군 8.95개월
HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, NR: Not reported

2.4 자궁경부암 GRADE 근거평가

소위원회 논의를 통해 결과변수 7개의 상대적 중요도를 결정하였으며 핵심적 결과는 전체 생존율, 무질병 생존율, 완전관해율, 부분관해율로 정하였고, 국소 재발률과 골반 종양 재발률, 방사선 온열치료 관련 부작용 등을 중요한 결과지표로 정하였다. 자궁경부암에서 방사선 온열치료 및 화학 또는 방사선치료 병용증재군과 화학 또는 방사선치료군을 비교한 메타분석 결과 요약과 결과지표 중요도는 아래와 같다. 자궁경부암 환자에서 방사선 온열치료의 종합적 근거수준은 'Moderate'로 평가하였다.

표 3.17 자궁경부암 RCT 연구 방사선 온열치료 메타분석 결과 요약 및 중요지표 결과요약

결과지표	결과 요약				결과 (95% CI)	I ² (%)	유의성	중요도
	중재군	비교군	연구수					
생존율	전체 생존율	440	438	5	RR 1.03 (0.92~1.16)	0.0	NS	Critical
	무질병 생존율	71	70	2	RR 1.14 (0.82~1.59)	0.0	NS	Critical
	무국소진행 생존율	382	382	4	RR 1.10 (0.96~1.25)	30.7	NS	
조절률	국소 조절률	113	111	2	<ul style="list-style-type: none"> 1편에서는 두 군간 차이가 없다고 보고 중재군 61%, 비교군 41%, 경향확인에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이없음 	NA		
	골반 종양 조절률	32	17	1	<ul style="list-style-type: none"> 중재군 61%, 비교군 37%, 경향확인에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이없음 	NA		
치료반응	완전관해율	213	198	4	RR 1.23 (1.02~1.50)	0.0	FH	Critical
	부분관해율	105	93	2	RR 0.73 (0.51~1.05)	0.0	NS	Critical
	안정병변율	105	93	2	RR 0.26 (0.06~1.19)	0.0	NS	
	진행병변율	85	73	1	<ul style="list-style-type: none"> 중재군 2.4%, 비교군 0%, 경향확인에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이없음 	NA		
	객관적 관해율	105	93	2	RR 1.03 (0.83~1.26)	0.0	NS	
재발률	국소 재발률	20	20	1	<ul style="list-style-type: none"> 중재군 10%, 비교군 30%, 경향확인에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이없음 	NA		important
	골반 종양 재발률	58	56	1	<ul style="list-style-type: none"> 중재군 19.0%, 비교군 12.5%, 경향확인에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이없음 	NA		important
	원격전이율	115	93	2	RR 0.87 (0.37~1.60)	18.8	NS	
방사선 온열치료 관련 부작용	방사선 온열치료 관련 1~2도 지방층 화상, 통증	105	101	1	<ul style="list-style-type: none"> 중재중(5주): 방사선 온열치료군 9.5%, 비교군 1%(P-value 0.02) 중재후 두 군간 차이없음 전체(6개월): 중재군 16.2% 발생(대조군 보고 없음) 	-	-	important

FH: Favours Hyperthermia, NS: Not Significant, NA: Not Applicable

평가 결과

표 3.18 자궁경부암 RCT 연구 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선요법 병용중재군 vs. 방사선화학요법 또는 방사선요법군 결과의 근거 수준

No of Studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect Relative 95% CI)	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	HT& (RCT,RT)	RCT, RT			
전체 생존율											
5	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	440	438	RR 1.03 (0.92~1.16)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
무질병 생존율											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	71	70	RR 1.14 (0.82~1.59)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
완전관해율											
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	213	198	RR 1.23 (1.02~1.50)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
부분관해율											
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	105	93	RR 0.73 (0.51~1.05)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
국소 재발률											
1	randomised trials	not serious	not applicable	not serious	not applicable	none	20	20	• 중재군 10%, 비교군 30%, 경향확인에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이없음	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	Important
골반 중앙 재발률											
1	randomised trials	not serious	not applicable	not serious	not applicable	none	58	56	• 중재군 19.0%, 비교군 12.5%, 경향확인에서는 두 군간 통계적으로 유의한 차이없음	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	Important
방사선 온열치료 관련 부작용											
1	randomised trials	not serious	not Applicable	not serious	not Applicable	none	105	101	• 중재중(5주): 방사선 온열치료군 9.5%, 비교군 1%(P-value 0.02) • 중재후 두 군간 차이없음 • 전체(6개월): 중재군 16.2% 발생(대조군 보고 없음)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	Important

CI: Confidence interval; RR: Relative risk; OIS: Optimal Information size

Explanation:

a. OIS(Optimal Information size) 미충족, 빈도가 낮은 event일 경우 각 군 2,000명 미충족

표 3.19 자궁경부암 전향적 코호트 연구 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군 vs. 화학요법군 결과의 근거 수준

No of Studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	HT&(CT,RT)	CT,RT			
무질병 생존율											
1	전향적 코호트	not serious	not Applicable	not serious	not Applicable	none	18	20	• 두 군간 차이가 없다고만 보고함 (P-value 0.235)	⊖○○○ Very Low	CRITICAL
완전관해율											
1	전향적 코호트	not serious	not Applicable	not serious	not Applicable	none	18	20	• 중재군 50.0%, 비교군 15.0%, 두 군간 차이는 관해율 범주 전체에 대한 차이만 보고(P-value 0.02)	⊖○○○ Very Low	CRITICAL
부분관해율											
1	전향적 코호트	not serious	not Applicable	not serious	not Applicable	none	18	20	• 중재군 11.1%, 비교군 15.0%, 두 군간 차이는 관해율 범주 전체에 대한 차이만 보고(P-value 0.02)	⊖○○○ Very Low	CRITICAL
방사선 온열치료 관련 부작용											
1	전향적 코호트	not serious	not Applicable	not serious	not Applicable	none	18	20	• 중재군 결과만 보고 • 후기독성은 0명, 복부 불편감 및 열감은 44.4%	⊖○○○ Very Low	CRITICAL

3. 난소암 결과

3.1 난소암 선택문헌 특성

난소암 최종 선택 문헌 2편 중 RCT 연구는 총 1편이었고, NRCT 연구가 1편이었다. 연구국가는 모두 중국이었다. 난소암 RCT 연구(He 등, 2017)는 심한 복수가 동반된 진행성 난소암 환자를 모집하였고, 총 환자수는 48명, 평균 나이는 중재군 58세, 비교군 63세였다. 중재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병용하였고, 방사선 온열치료의 온도는 42.5~43℃였고, 회당 시간은 60분, 주 2회, 총 8회를 시행하였다. 온도측정은 종양, 직장온도를 측정하였고, 종양 주변에 온도계를 고르게 배치하고, 종양 온도가 42.5~43℃로 유지되도록 컴퓨터로 수집하였다고 보고하였다.

난소암 NRCT 연구(Li 등, 2013)는 진행성 난소암 환자를 대상으로 총 73명을 모집하였고, 평균 나이는 중재군 53세, 비교군 55세였다. 중재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병행하였고, 온도는 42.5~43.5℃, 회당 시간은 60~120분, 주 2~3회, 총 8회를 시행하였다. 온도측정 방법은 언급이 없었다. 자세한 난소암 선택문헌의 기저특성 및 중재특성은 다음 표와 같다.

표 3.20 난소암 선택문헌 기저특성

연번	제1저자 (출판연도)	국가 (모집기간)	대상자 질환 및 선정기준	대상자수 (중재/비교)	탈락률	평균 연령	암병기	중재군/ 비교군	추적 기간
난소암, RCT 연구									
1	He (2017)	중국 (NR)	<ul style="list-style-type: none"> 심한 복수가 동반된 진행성 난소상피종 FIGO III C~IV Karnofsky performance score > 60 	48 (24/24)	NR (대상자 전체 결과보고)	중양값 중재 58세 비교 63세	중재/비교 • III C 54.2%/41.7% • IV 45.8%/58.3%	HT+CT/ CT	2년 중재 15.3 개월 비교 14.9 개월
난소암, NRCT 연구									
2	Li (2018)	중국 (2013.10~ 2015.8)	<ul style="list-style-type: none"> 진행성 난소암 FIGO III A~IV Karnofsky performance score > 67 	73 (36/37)	NR	중재 53세 비교 55세	중재/비교 • III A 22.2%/24.3% • III B 36.1%/32.4% • IV 41.7%/43.2%	HT+CT/ CT	NR (생존 24~26 개월)

RCT: Randomized controlled trials, NRCT: Non-Randomized controlled trials, FIGO: International federation of gynecology and obstetrics, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, RT: Radiotherapy, NR: Not reported

표 3.21 난소암 선택문헌 중재 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 및 환자수	방사선 온열치료					화학요법	
				열원 등 방법	기기 (제조국가)	온도(°C)	회당 시간	주기/횟수	온도측정	약물/용량
1	He (2017)	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 난소암 FIGO III C~IV 환자수 48 (24/24) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 NR 주파수 75~120MHz 전력 450~550W 화학요법 30분후 	BSD-2000 Hyperthermia System (미국)	42.5~43도	60분	<ul style="list-style-type: none"> 주 2회 (3일간격) 4회/cycle 총 8회 	<ul style="list-style-type: none"> 종양, 직장온도측정 온도계는 종양주변에 고르게 배치, 종양온도가 42.5~43도로 유지되도록 컴퓨터로 수집함 직장온도계 배치(39~41도 유지) 	<ul style="list-style-type: none"> gemcitabine 1000mg/m², 1 cycle 8일 paclitaxel 80 mg /m², 2 cycle 28일
2	Li (2018)	NRCT	<ul style="list-style-type: none"> 난소암 FIGO III A~IV 환자수 73 (36/37) 	<ul style="list-style-type: none"> 열원 NR 주파수 NR 전력 NR CT를 7일간 한 후 3일간 방사선 온열치료 	SR1000 tumor radio-frequency hyperthermia apparatus (중국)	42.5~43.5도	60~120분	<ul style="list-style-type: none"> 주 2~3회 8 cycles 	NR	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatin 75mg/m², 1 cycle 7일 paclitaxel 135 mg/m², 3 cycle 21일

RCT: Randomized controlled trials, NRCT: Non-Randomized controlled trials, NR: Not reported

3.2 난소암 비뚤림위험 평가

3.2.1 난소암 RCT 연구설계 문헌

RCT 연구의 비뚤림위험 평가를 위해 개발된 코크란 그룹의 RoB 도구를 사용하여 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림위험에 관하여 평가하였다. 이 중 그 외 기타 비뚤림위험은 민간연구비 지원 여부에 따라 비뚤림위험을 평가하였다.

불충분한 결과자료와 선택적 결과보고에 대한 비뚤림위험은 ‘높음’으로 평가되었다. 불충분한 결과자료에서 ‘높음’의 사유는 탈락률을 보고하지 않고, 결과지표에도 전체를 보고했는지 불분명했기 때문이고, 선택적 결과보고의 ‘높음’은 독성을 등급별로 보고하겠다고 방법에 기술되어 있지만, 두 군간 차이여부만 보고하고, 구체적 발생자, 등급별 보고를 하지 않은 것을 사유로 판단되었다. 생존율, 관해율과 같이 눈가림 여부와 결과지표의 영향력이 낮아 참여자, 연구자 눈가림과 결과평가 눈가림은 비뚤림위험이 ‘낮음’으로 평가되었다. 무작위배정순서와 배정순서은폐는 문헌에서 언급하지 않아 ‘불확실’으로 평가하였다.

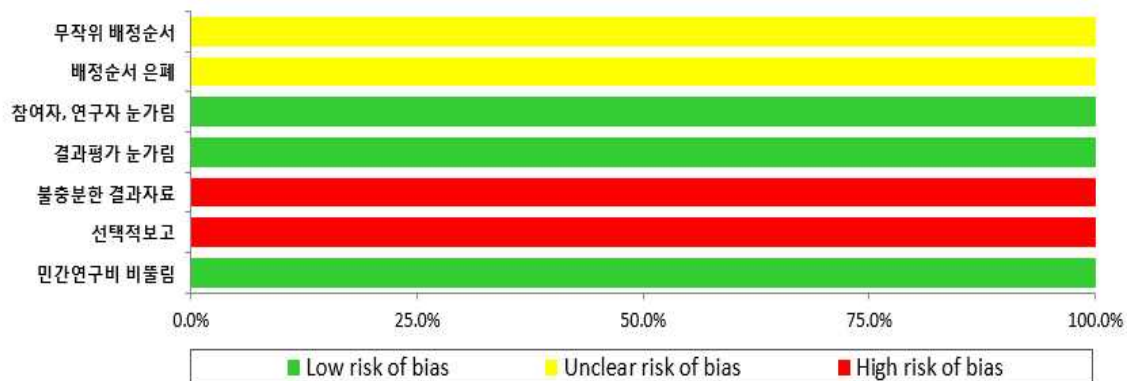


그림 3.22 난소암 RCT 연구 비뚤림위험 그래프

Author (year)	무작위 배정순서	배정순서 은폐	참여자, 연구자 눈가림	결과평가 눈가림	불충분한 결과자료	선택적 보고	민간 연구비 지원
He (2017) 진행성 난소암(IIIc~IV)	⚠️	⚠️	✅	✅	❌	❌	✅
	⚠️ 불확실	⚠️ 불확실	✅ 낮음	✅ 낮음	❌ 높음	❌ 높음	✅ 낮음

그림 3.23 난소암 RCT 연구 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약

3.2.2 난소암 NRCT 연구설계 문헌

NRCT 연구의 비뚤림위험 평가도 무작위배정순서 항목을 대상군 비교가능성으로 변경하여 RoB로 평가하였다. 난소암 NRCT 연구(Li 등, 2020)는 배정순서 은폐에 대해서 언급이 없어 ‘불확실’로 평가하였고, 나머지 대상군 비교가능성, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 민간 연구비 지원의 비뚤림위험은 낮다고 평가하였다.

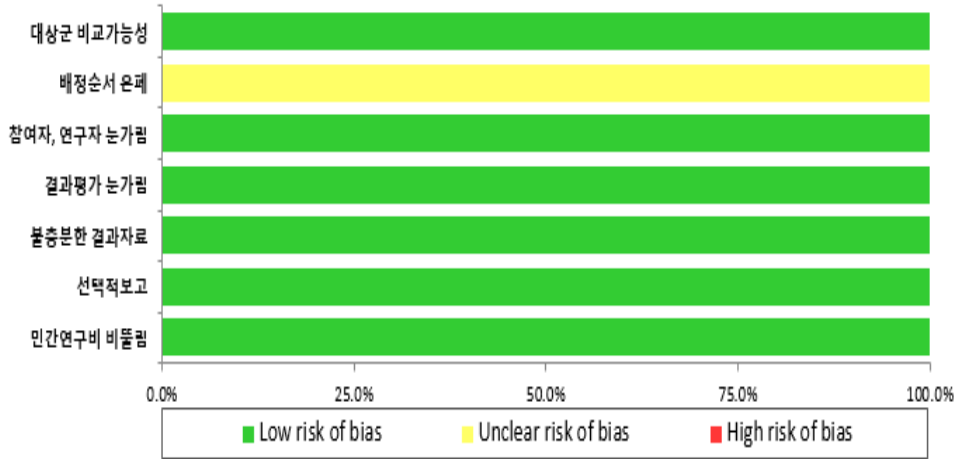


그림 3.24 난소암 NRCT 연구 비뚤림위험 그래프

Author (year)	대상군 비교가능성	배정순서 은폐	참여자, 연구자 눈가림	결과평가 눈가림	불충분한 결과자료	선택적 보고	민간 연구비 지원
Li (2018) 진행성 난소암(III~IV)	✓	!	✓	✓	✓	✓	✓
	✓ 낮음	! 불확실	✓	✓	✓	✓	✓

그림 3.25 난소암 NRCT 연구 비뚤림위험에 대한 평가 결과 요약

3.3 난소암 분석결과

3.3.1 난소암 안전성

난소암 RCT 연구인 He 등(2017)에서는 특정 장기 구분 없이 독성과 헤모글로빈, 혈소판 감소와 같은 혈액관련 독성을 보고하였다. 전반적인 독성에 대해 발생자수는 보고하지 않았으나 두 군간 차이가 없다고 하였다(P-value >0.05). 혈액관련 독성은 방사선 온열치료 및 화학요법 병용증재군 58.3%, 화학요법군 45.8%로 발생했다고 보고하였으나 두 군간 차이에 대한 검증은 보고하지 않았다.

표 3.22 난소암 전체 독성

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	측정시점	증재군		비교군		P- value
							N	event	N	event	
1	He (2017)	RCT	진행성 난소암 (IIIC~IV)	HT+ CT	toxicity/ side effects	24개월	24	NR	24	NR	>0.05
					HGB 및 혈소판 억제	24개월	24	14(58.3%)	24	11(45.8%)	

RCT: Randomized controlled trials, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, NR: Not reported

난소암 NRCT 연구인 Li 등(2018)에서는 신장계 독성(크레아티닌), 위장관계 독성(오심, 구토), 혈액학적 독성(백혈구), 지방경화 관련 독성 등을 보고하였다. 특히 지방경화 관련은 방사선 온열치료 및 화학요법 병용증재군에서 11.1%가 발생하였고, 비교군에서는 발생하지 않았다.

표 3.23 난소암 NRCT 연구 안전성 결과

연 번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환(병기)	중재	결과지표	측정시점	증재군		비교군		P- value
							N	event	N	event	
1	Li (2018)	NRCT	진행성 난소암 (IIIA~IV)	HT+ CT	독성: 크레아티닌	NR (2cycle 후)	36	5(13.9%)	37	7(18.9%)	NR
					독성: 오심, 구토	NR (2cycle 후)	36	30(83.3%)	37	28(75.7%)	NR
					독성: 백혈구	NR (2cycle 후)	36	14(38.9%)	37	11(29.7%)	NR
					독성: Fatty induration	NR (2cycle 후)	36	4(11.1%)	37	0 (0%)	NR

NRCT: Non-Randomized controlled trials, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, NR: Not reported

3.3.2 난소암 효과성

3.3.2.1 난소암 무작위배정 연구결과

난소암 RCT 연구는 1개(He 등, 2017)로 메타분석이 불가능하였다. 1년, 2년 전체 생존율은 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군과 화학요법군을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 또한, 국소 조절률(중재군 75%, 비교군 54.2%)과 치료반응(완전관해율 중재군 16.7%, 비교군 4.2%; 부분관해율 중재군 33.3%, 비교군 20.8%; 안정병변율 중재군 25%, 비교군 29.2%; 진행병변율 중재군 25%, 비교군 45.8%)은 중재군이 비교군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었다고 보고하였다(P-value <0.05). 범주형 결과지표로 치료반응 전체 결과지표는 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

표 3.24 난소암 RCT 연구 효과성 결과

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	결과지표	측정시점 (개월)	중재군		비교군		P-value	
							N	event	N	event		
1	He (2017)	RCT	진행성 난소암 (IIIC~IV)	HT+ CT	전체 생존율	12	24	16 (66.7%)	24	15 (62.5%)	0.697	
						24	24	10 (41.7%)	24	8 (33.3%)	0.572	
					치료 반응	국소 조절률	24	24	18 (75%)	24	13 (54.2%)	<0.05
						완전관해율	24	24	4 (16.7%)	24	1 (4.2%)	<0.05
						부분관해율	24	24	8 (33.3%)	24	5 (20.8%)	
						안정병변율	24	24	6 (25%)	24	7 (29.2%)	
						진행병변율	24	24	6 (25%)	24	11 (45.8%)	

RCT: Randomized controlled trials, HT: Hyperthermia, CT: Chemotherapy, NR: Not reported

3.3.2.2 난소암 비무작위배정 연구결과

난소암 NRCT 연구는 1개(Li 등, 2018)였고, 진행성 난소암 환자를 대상으로 하였다. 효과성 지표로 전체 생존율, 종양표지자인 CA125 조절률, 복수관리, 종양관해, 삶의 질과 통증개선 등을 보고하였다. 진행된 난소암에서 방사선 온열치료 및 화학요법은 화학요법군에 비해 종양관해와 복수조절, CA125 수치를 통계적으로 유의하게 개선시킨다고 보고하였다.

표 3.25 난소암 NRCT 연구 효과성 결과

연번	제1저자 (출판연도)	연구 설계	질환 (병기)	중재	측정 시점	결과지표	중재군		비교군		P-value
							N	event	N	event	
1	Li (2018)	NRCT	진행성 난소암 (IIIA~IV)	HT+ CT	치료후 **	전체 생존율	36	15 (41.6%)	37	23 (62.1%)	-
						CA125 조절 (정상 또는 감소 >50%)	36	30 (83.3%)	37	18 (48.6%)	<0.05
						Ascite regulation	36	27 (75.0%)	37	11 (29.7%)	<0.05
						종양 관해	36	30 (83.3%)	37	16 (43.2%)	<0.05
						삶의 질 - 증가 >20점	36	24 (66.7%)	37	10 (27.0%)	-
						통증 - 진통제 감소 >1/3	36	28 (77.8%)	37	20 (54.1%)	-

* KM상 24~26개월, **치료후: 3cycle 후 21일

3.4 난소암 GRADE 근거 평가

난소암 RCT 연구에서는 핵심결과지표인 전체 생존율, 완전관해율, 부분관해율에 대해서만 결과를 보고하였고, 자세한 내용은 아래 표와 같다. 근거수준은 Moderate였다.

표 3.26 난소암 RCT 연구 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군 vs. 화학요법군 결과의 근거 수준

No of Studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	HT&(CT)	CT			
전체 생존율											
1	randomised trials	serious ^a	not Applicable	not serious	not Applicable	none	24	24	• 중재군 66.7%, 비교군 62.5%, 두 군간 통계적으로 유의한 차이없음(P-value 0.697)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
완전관해율											
1	randomised trials	serious ^a	not Applicable	not serious	not Applicable	none	24	24	• 중재군 16.7%, 비교군 4.2%, 두 군간 차이는 관해율 범주 전체에 대한 차이만 보고(P-value <0.05)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
부분관해율											
1	randomised trials	serious ^a	not Applicable	not serious	not Applicable	none	24	24	• 중재군 33.3%, 비교군 20.8%, 두 군간 차이는 관해율 범주 전체에 대한 차이만 보고(P-value <0.05)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL

Explanation:

a. 불충분한 결과자료와 선택적 결과보고 '높음'으로 평가됨

난소암 NRCT 연구에서는 핵심결과지표인 전체 생존율, 조양관해율에 대해서만 결과를 보고하였고, 자세한 내용은 아래 표와 같다. 근거수준은 Moderate였다.

표 3.27 난소암 NRCT 연구 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군 vs. 화학요법군 결과의 근거 수준

No of Studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other	HT&(CT)	CT			
전체 생존율											
1	non-randomised trials	not serious	not Applicable	not serious	not Applicable	none	36	37	• 중재군 41.6%, 비교군 62.1%, 두 군간 차이 결과 보고 없음	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
조양관해율											
1	non-randomised trials	not serious	not Applicable	not serious	not Applicable	none	36	37	• 중재군 83.3%, 비교군 48.6%, 두 군간 차이 있음 (P-value <0.05)	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL

1. 평가 결과 요약

1.1 자궁경부암

자궁경부암 문헌 10편(7개 연구)이었고, RCT 연구는 총 9편(6개 연구)이었고, 전향적 코호트 연구가 1편이었다. 자궁경부암 RCT 연구의 총 환자수는 1,010명이었고, 평균 나이의 범위는 45~64.9세였다. 방사선 온열치료의 온도는 39.5~43℃였고, 회당 시간은 55~90분, 주 1~3회를 시행하였다. 비뚤림위험 평가 결과에서는 선택적 결과보고, 불충분한 결과자료, 민간연구비 지원 등에서 비뚤림위험이 '높음'으로 평가된 연구가 있었다.

자궁경부암 대상 전향적 코호트 연구(Lee 등, 2017) 1편의 연구 국가는 한국이었고, 대상자는 재발성 자궁경부암 환자로 1차 치료에서 완전관해 후 재발한 환자를 모집하였다. 환자수는 38명, 평균 연령은 50.8세였다. 증재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병행하고, 온도는 39.8~41.9℃, 60분/회, 주 3회를 시행하였다. 비뚤림위험 평가 결과, 교란변수 항목만 '불확실'이었고, 그 외 영역은 비뚤림위험은 '낮음'으로 평가하였다.

1.1.1. 안전성

방사선 온열치료 관련 부작용을 보고한 연구는 총 2개(RCT 1개, 전향적 코호트 1개) 연구에서 보고하였고, RCT 연구에서는 1~2℃의 지방층 화상이 방사선 온열치료군(9.5%)에서 비교군(1%)보다 통계적으로 유의하게 더 많이 발생하는 것으로 보고하였으나(P-value 0.02) 추적관찰 결과에서는 두 군간 차이가 없다고 보고하였다. 전향적 코호트 연구는 방사선 온열치료군에서만 부작용 발생을 보고하였고, 비교군의 결과는 보고하지 않았다. 방사선 온열치료 관련 후기 독성은 0명이었고, 복부 불편감 및 열감은 44.4%에서 발생했다고 보고하였다. 그 외 비뇨기계, 위장관계, 신장, 혈액, 피부 등 장기별로 독성을 보고하였으나, 두 군간 차이를 보이는 심각한 부작용은 없었고, 이러한 장기별 독성은 방사선 온열치료 관련 부작용이라기보다 방사선 또는 화학요법으로 인한 부작용으로 소위원회에서는 판단하였다.

1.1.2. 효과성

방사선 온열치료 효과성은 전체 생존율, 무질병 생존율, 관해율, 국소 조절률, 국소 재발률 등을 결과지표로 평가하였다. RCT 연구에서 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선요법 병용요법군은 방사선화학요법 또는 방사선요법군과 비교해 완전관해율은 1.23배 더 개선시키는 것으로 나타났다(RR 1.23, 95%

CI 1.02~1.50, $I^2=0.0\%$). 하지만, 그 외 결과지표인 전체 생존율(RR 1.03, 95% CI 0.92~1.16, $I^2=0.0\%$), 무질병 생존율(RR 1.14, 95% CI 0.82~1.59, $I^2=0.0\%$), 무국소진행 생존율(RR 1.10, 95% CI 0.96~1.25, $I^2=30.7\%$), 부분관해율(RR 0.73, 95% CI 0.51~1.05, $I^2=0.0\%$), 안정병변율(RR 0.26, 95% CI 0.06~1.19, $I^2=0.0\%$), 객관적 관해율(RR 1.03, 95% CI 0.83~1.26, $I^2=0.0\%$), 원격전이율(RR 0.87, 95% CI 0.37~1.60, $I^2=18.8\%$) 등은 메타분석 결과 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 또한, 1편밖에 보고하지 않아 메타분석이 불가능한 결과지표인 국소 조절률, 골반 종양 조절률, 진행병변율, 국소 재발률, 골반 종양 재발률 등도 두 군간 차이를 보고한 결과지표는 없었다.

전향적 코호트 1편에서는 무질병 생존율은 두 군간 차이가 없다고만 보고하였고(P-value 0.235), 관해율은 치료 완료 후 시점과 추적관찰 시점 결과를 보고하였고, 방사선 온열치료 및 화학치료 병용요법군이 화학치료군에 비해 통계적으로 유의하게 관해율이 높은 것으로 보고하였다.

1.2 난소암

난소암 선택문헌은 2편이었고, RCT 1편, 비무작위배정연구 임상연구(Non-randomized controlled trial, NRCT) 1편이었다. 난소암 RCT 연구는 심한 복수가 동반된 진행성 난소암 환자 48명을 대상으로 하였고, 중재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병용하였고, 온도는 42.5~43℃였고, 회당 시간은 60분, 주 2회, 총 8회를 시행하였다. 비뚤림위험 평가 결과에서는 선택적 결과보고, 불충분한 결과자료 영역에서 비뚤림위험이 '높음'으로 평가되었다.

NRCT 연구는 진행성 난소암 환자 73명 대상으로 하였고, 중재는 방사선 온열치료와 화학요법을 병행하였고, 온도는 42.5~43.5℃, 회당 시간은 60~120분, 주 2~3회, 총 8회를 시행하였다. 비뚤림위험 평가에서는 배정순서 은폐만 '불확실'이었고, 그 외 영역은 비뚤림위험은 '낮음'으로 평가하였다.

1.2.1. 안전성

난소암 선택문헌 중 방사선 온열치료 관련 부작용을 보고한 연구는 없었고, 전반적인 독성, 혈액학적 독성, 위장관계 독성 등을 보고하였고, 두 군간 차이를 보이는 심각한 부작용은 없었고, 이러한 장기별 독성은 방사선 온열치료 관련 부작용이라기보다 방사선 또는 화학요법으로 인한 부작용으로 소위원회에서는 판단하였다.

1.2.2. 효과성

RCT 연구에서는 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군이 화학요법군에 비해 국소 조절률(중재군 75%, 비교군 54.2%)과 치료반응(완전관해율 중재군 16.7%, 비교군 4.2%; 부분관해율 중재군 33.3%, 비교군 20.8%; 안정병변율 중재군 25%, 비교군 29.2%; 진행병변율 중재군 25%, 비교군 45.8%)은 통계적으로 유의하게 개선효과가 있다고 보고하였고(P-value <0.05), 전체 생존율은 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P-value 0.672).

NRCT 연구에서는 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군이 화학요법군에 비해 종양관해율(중재군

83.3%, 비교군 43.2%)은 통계적으로 유의하게 개선효과가 있었고(P-value <0.05), 전체 생존율은 중재군 41.6%, 비교군 62.1%였으나 두 군간 차이에 대한 검증결과는 보고하지 않았다.

2. 결론

2.1. 자궁경부암

체계적 문헌고찰로 자궁경부암에서 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선치료 병용중재군과 방사선화학요법 또는 방사선치료군을 비교한 결과, 화상(1~2°C), 열감 등이 방사선 온열치료군에서 더 많이 발생하여 주의가 필요하나 심각한 부작용의 발생이 증가하지 않는 점 등을 고려해 안전한 기술로 평가하였다. 또한, 효과성은 완전관해율이 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선치료 병용중재군이 방사선화학요법 또는 방사선치료군에 비해 1.23배 통계적으로 유의하게 개선되었으나, 그 외 결과지표인 전체 생존율, 무질병 생존율, 무국소진행 생존율, 국소 조절률, 골반 조절률, 부분관해율, 안정병변율, 진행병변율, 객관적 관해율, 국소 재발률, 골반 중앙 재발률, 원격 전이율에서는 두 군간 차이가 없었다. 이에 소위원회에서는 본 평가 결과, 자궁경부암 환자에서 방사선 온열치료 및 방사선화학요법 또는 방사선치료 병용중재는 온도 관찰 하에 안전한 기술이며, 효과성은 방사선화학요법 또는 방사선치료와 비교해 추가적인 치료효과가 없는 기술로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Moderate).

2.2. 난소암

난소암에서 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재에 대한 체계적 문헌고찰 결과, 방사선 온열치료 관련 부작용은 보고하지 않았고, 화학요법 관련 독성(혈액학적 부작용)은 두 군간 차이가 없었다고 보고하였다. 효과성 지표에서 치료반응과 국소 조절률은 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재군이 화학요법군에 비해 통계적으로 유의하게 개선되었다고 보고하였으나, 전체 생존율은 두 군간 차이가 없었다.

이에 소위원회에서는 본 평가 결과, 난소암 환자에서 방사선 온열치료 및 화학요법 병용중재는 선택문헌이 RCT 1편과 NRCT 1편으로 방사선 온열치료의 안전성과 효과성을 판단하기에 근거가 불충분한 것으로 평가하였다(근거의 신뢰수준, Moderate).

2021년 제12차 의료기술재평가위원회(2021.12.10.)에서는 소위원회 검토 결과를 논의하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 제10항에 의거 “방사선 온열치료 - 부인 종양”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료는 방사선요법 및(또는) 항암화학요법과 병행하여 보조적으로 사용하는 기술로, 암종에 따라 근거가 불충분하거나 근거가 있는 경우에는 추가적인 치료효과를 확인할 수 없었다는 소위원회 결론에 동의하고, 방사선 온열치료를 암종으로 분리하지 않고 종합적으로 심의하기로 하였다. 의료기술재평가위원회는 방사선 온열치료가 2004년 비급여 항목으로 고시되어 10년 이상 사용되어 왔음에도 근거가 충분하지 않음을 고려하여 암환자에서의 방사선 온열치료를 “권고하지 않음”으로 심의하였다(권고등급: 권고하지 않음).



1. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
2. 대한부인종양학회. 2020.부인암 진료권고안 version 4.0.
3. Datta NR, Stutz E, Gomez S, Bodis S. Efficacy and Safety Evaluation of the Various Therapeutic Options in Locally Advanced Cervix Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(2):411-437.
4. G-BA/Gemeinsamer Bundesausschuss: Hyperthermie (u.a. Ganzkörper-Hyperthermie, Regionale Tiefenhyperthermie, Oberflächen - Hyperthermie, Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie). 2005.
5. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* 2nd Edition.: John Wiley & Sons; 2019.
6. Jang W, Song JS. Uterine Cervical Cancer: Emphasis on Revised FIGO Staging 2018 and MRI. *J Korean Soc Radiol.* 2021;82(5):1083-102.
7. Jha S, Sharma PK, Malviya R. Hyperthermia: Role and risk factor for cancer treatment. *Achievements in the Life Science.* 2016;10(2):161-167.
8. Kufe DW, Holland JF, Frei E. *Cancer medicine* 6; Chapter 41. Hyperthermia: BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12354/>
9. Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, Hass-Kock DFM, Buijsen J, van Mastrigt GA, et al., Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD006377.
10. Mathis S, Johansson T. Hyperthermie. *LBI-HTA Decision Support Document* 036. 2010.
11. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) ver. 1. 2021. Soft Tissue Sarcoma
12. NIH National Cancer Institute. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/hyperthermia-fact-sheet>. access date: 2021.5.
13. Sauer R, Creeze H, Hulshof M et al. Concerning the final report "Hyperthermia: a systematic review" of the Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment, Vienna, March 2010. *Strahlenther Onkol* 2012;188:209-215.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 방사선 온열치료를 위한 의료기술재평가 위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2021년 제5차 의료기술재평가위원회

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

1.2 2021년 제12차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2021년 12월 10일 (금)
- 회의내용: 소위원회 결론 검토 및 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

방사선 온열치료 소위원회는 연구기획자문단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 10인(산부인과 1인, 외과 1인, 비뇨의학과 1인, 신경외과 1인, 정형외과 1인, 흉부외과 1인, 방사선종양학과 1인, 혈액종양내과 1인, 영상의학과 1인, 근거기반의학 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동현황은 다음과 같다.

2.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2021년 6월 일
- 회의내용: 연구계획 및 방법 논의

2.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2021년 8월 10일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료추출서식확정, 분석세부계획 논의

2.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 2일
- 회의내용: 결과합성 및 근거수준평가 결과 확인

2.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2021년 11월 4일
- 회의내용: 부인 종양, 소화기계 종양 보고서 및 최종 결론 검토

3. 문헌검색전략

3.1. 국외 데이터베이스

3.1.1. Ovid-MEDLINE(R) ALL

(검색일: 2021. 06. 21.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	exp Neoplasms/	3,484,025
	2	(cancer or tumor or tumour or malignan* or oncol* or carcinom* or neoplas* or growth or adenom*).mp.	5,892,136
대상자 종합	3	1 or 2	6,241,968
중재 - 방사선 온열치료	4	exp hyperthermia, induced/	33,940
	5	hyperther*.mp.	45,872
subtotal	6	4 or 5	61,610
- 방사선/화학요법	7	exp Radiotherapy/	192,416
	8	exp Chemotherapy, Adjuvant/	845,066
	9	(radiother* or radiat*).mp.	42,595
	10	chemother*.mp.	471,456
	11	exp chemoradiotherapy	16,515
subtotal	12	or/7-11	1,221,137
중재 종합	13	6 and 12	13,079
P & I	14	3 and 13	10,821

3.1.2. Ovid-Embase

(검색일: 2021. 06. 21.)

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

3.1.3. CENTRAL

(검색일: 2021. 06. 21.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	82,113
	2	cancer or tumor or tumour or malignan* or oncol* or carcinom* or neoplas* or growth or adenom*	282,481
대상자 종합	3	1 or 2	288,446
중재 - 방사선 온열치료	4	MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees	1,708
	5	hyperther*	2,269
subtotal	6	4 or 5	3,407
- 방사선/화학요법	7	MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees	6,261
	8	radiother* or radiat*	51,261
	9	MeSH descriptor: [Chemotherapy, Adjuvant] explode all trees	3,937
	10	MeSH descriptor: [Chemoradiotherapy] explode all trees	,991
	11	chemother*	85,519
subtotal	12	7 or 8 or 9 or 10 or 11	118,582
중재 종합	13	6 and 12	1,046
P&I	14	3 and 6 and 12	943
P&I & Trials	15		908

3.2. 국내데이터 베이스

(검색일: 2021. 06. 21.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수
KoreaMed	1	온열 and 암	0
	2	온열치료 and 암	62
	3	온열 and 종양	0
	4	온열치료 and 종양	0
	5	온열 and 악성	0
	6	온열치료 and 악성	0
	7	hyperthermia[ALL] AND cancer[ALL]	62
	8	hyperthermia[ALL] AND neoplasm[ALL]	19
	9	hyperthermia[ALL] AND neoplasms[ALL]	49
	10	hyperthermia[ALL] AND tumor[ALL]	47
	11	hyperthermia[ALL] AND tumour[ALL]	0
	소계		239
한국학술정보 (KMBase)	1	온열 and 암	49
	2	온열치료 and 암	23
	3	온열 and 종양	43
	4	온열치료 and 종양	22
	5	온열 and 악성	17
	6	온열치료 and 악성	6
	7	hyperthermia and cancer	138
	8	hyperthermia and neoplasm	10
	9	hyperthermia and neoplasms	6
	10	hyperthermia and tumor	102
	11	hyperthermia and tumour	3
	소계		419
한국학술정보 (KISS)	1	온열 and 암	99
	2	온열치료 and 암	45
	3	온열 and 종양	59
	4	온열치료 and 종양	44
	5	온열 and 악성	9
	6	온열치료 and 악성	2
	7	hyperthermia and cancer	110
	8	hyperthermia and neoplasm	8

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

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1. 비뚤림위험 평가

4.1.1. Risk of Bias (RoB)

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

4.1.2. Risk of Bias Assessment tool for Non-randomised Study (RoBANS) ver 2.0

RoB: non-RCT 해당		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <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

자료추출양식(안) (excel)

연번(Ref ID)																																						
1저자(출판연도)																																						
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구설계 연구국가 참여기관 대상자 모집기관 																																					
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 대상환자(선택배제기준) 연구대상자수: 총대상자, 중재군, 대조군, 탈락률 기저특성: 성별, 연령, 암병기 																																					
중재법	<ul style="list-style-type: none"> RT: 1회 선량(Gy)/fraction, 주기/횟수 CT: 약물 및 용량, 투여기간 HT: 종류, 기기명, 온도(범위, 최소/최대 온도), 1회 시간 및 주기, 투여시점(수술 전/후, 방사선 전/후/동시 등), 열원, 주파수, 온도측정 방법(사용한 온도계, 횟수, 측정 부위 등) 																																					
비교중재법	<ul style="list-style-type: none"> RT CT 																																					
추적관찰 및 결과변수	<ul style="list-style-type: none"> 추적관찰기간 안전성 지표 효과성 지표 																																					
연구결과 - 안전성	결과변수	치료군(n/N)	비교군(n/N)	군간 p-value																																		
연구결과 - 효과성	<ul style="list-style-type: none"> 이분형 결과변수 <table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>치료군(n/N)</th> <th>비교군(n/N)</th> <th>군간 p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 연속형 결과변수 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th colspan="2">치료군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th rowspan="2">군간 p-value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>M(SD)</th> <th>n</th> <th>M(SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>				결과변수	치료군(n/N)	비교군(n/N)	군간 p-value									결과변수	치료군		비교군		군간 p-value	n	M(SD)	n	M(SD)												
결과변수	치료군(n/N)	비교군(n/N)	군간 p-value																																			
결과변수	치료군		비교군		군간 p-value																																	
	n	M(SD)	n	M(SD)																																		
결론																																						
funding																																						
비고																																						

5. 선택문헌 목록

5.1. 자궁경부암 선정문헌 목록

1. Minnaar CA, Kotzen JA, Naidoo T, Tunmer M, Sharma V, Vangu M-D-T, et al. Analysis of the effects of mEHT on the treatment-related toxicity and quality of life of HIV-positive cervical cancer patients. *International Journal of Hyperthermia*. 2020;37(1):263-72. †
2. Minnaar CA, Kotzen JA, Ayeni OA, Naidoo T, Tunmer M, Sharma V, et al. The effect of modulated electro-hyperthermia on local disease control in HIV-positive and-negative cervical cancer women in South Africa: early results from a phase III randomised controlled trial. *PloS one*. 2019;14(6):e0217894. †
3. Wang Y, Hong W, Che S, Zhang Y, Meng D, Shi F, et al. Outcomes for hyperthermia combined with concurrent radiochemotherapy for patients with cervical cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2020;107(3):499-511.
4. Harima Y, Ohguri T, Imada H, Sakurai H, Ohno T, Hiraki Y, et al. A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer. *International journal of hyperthermia*. 2016;32(7):801-8.
5. Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, Wiggeraad RG, Hoogenraad WJ, van Dijk JD, et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;70(4):1176-82. †
6. van der Zee J, González DG. The Dutch deep hyperthermia trial: results in cervical cancer. *International journal of hyperthermia*. 2002;18(1):1-12. †
7. van der Zee J, González D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. *The Lancet*. 2000;355(9210):1119-25. †
8. Vasanathan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, et al. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005;61(1):145-53.
9. Harima Y, Nagata K, Harima K, Ostapenko V, Tanaka Y, Sawada S. A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma. *International Journal of Hyperthermia*. 2001;17(2):97-105.
10. Lee SY, Lee NR, Cho DH, Kim JS. Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation. *Oncology letters*. 2017;14(1):73-8.

†, † 동일 연구, 1~9번 문헌 RCT, 10번 문헌 전향적 코호트 연구

5.2. 난소암 선정문헌 목록

1. He L, Wang J, Chen H, Wu X, Tang L, Wang X, et al. Hyperthermia as an adjuvant therapy to chemotherapy for the treatment of advanced ovarian cancer complicated by ascites. *Biomed Res*. 2017;28:8115-20. - RCT
2. Li Z, Sun Q, Huang X, Zhang J, Hao J, Li Y, et al. The efficacy of radiofrequency hyperthermia combined with chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Open Medicine*. 2018;13(1):83-9. - NRCT

발행일 2022. 4. 30.

발행인 한광협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-904-1