



의료기술재평가보고서 2019

간암의 초음파유도 고강도초음파집속술의 안전성 및 유효성 재평가



의료기술재평가보고서 2019

간암의 초음파유도 고강도초음파집속술의 안전성 및 유효성 재평가

간암의 초음파유도 고강도초음파집속술의 안전성 및 유효성 재평가

2019. 11.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-13)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연 구 진

담당연구원

김효정 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 주임연구원

부담당연구원

이진이 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 부연구위원

차 례

| | |
|-------------------------------|----|
| I. 서론 | 1 |
| 1. 평가배경 | 1 |
| 1.1. 평가대상 의료기술 | 2 |
| 1.2. 질병 및 현존하는 의료기술 | 6 |
| 1.3. 국내외 급여현황 | 11 |
| II. 평가방법 | 13 |
| 1. 체계적 문헌고찰 | 13 |
| 1.1. 개요 | 13 |
| 1.2. PICO-TS | 13 |
| 1.3. 문헌검색 | 15 |
| 1.4. 문헌선정 | 16 |
| 1.5. 비뚤림 위험 평가 | 16 |
| 1.6. 자료추출 | 17 |
| 1.7. 근거수준 평가 | 18 |
| 2. 위원회 운영 | 18 |
| III. 평가결과 | 19 |
| 1. 문헌선정 결과 | 19 |
| 1.1. 선정 문헌 특성 | 20 |
| 1.2. 비뚤림 위험 평가결과 | 22 |
| 2. 분석결과 | 24 |
| 2.1. 안전성 | 24 |
| 2.2. 유효성 | 32 |
| 3. GRADE 근거 평가 | 45 |
| IV. 요약 및 결론 | 57 |
| 1. 평가 요약 | 57 |
| 2. 결론 | 58 |
| 2.1. 간암 초음파유도 HIFU의 안전성 | 58 |
| 2.2. 간암 초음파유도 HIFU의 유효성 | 59 |
| 2.3. 간암 초음파유도 HIFU의 안전성 및 유효성 | 62 |
| V. 참고문헌 | 63 |
| VI. 부록 | 67 |
| 1. 소위원회 | 67 |
| 2. 문헌 검색 전략 | 68 |
| 3. 최종 선택 문헌 | 71 |
| 4. 배제문헌 목록 | 73 |
| 5. 신의료기술평가보고서(2008) 평가 결과 | 77 |

표차례

| | |
|--|----|
| 표 1. 기존 신의료기술평가(HTA-2008-015) | 1 |
| 표 2. 간세포암종의 치료 | 7 |
| 표 3. 간암 US-guided HIFU 평가에 선택된 문헌 | 9 |
| 표 4. 해당기술의 기본 정보 및 설명 | 11 |
| 표 5. PICO-TS 세부 내용 | 14 |
| 표 6. 국내 전자 데이터베이스 | 15 |
| 표 7. 해외 전자 데이터베이스 | 15 |
| 표 8. 문헌의 선택 및 배제 기준 | 16 |
| 표 9. Risk of Bias 평가 도구 | 17 |
| 표 10. TACE+HIFU와 TACE의 안전성 결과 | 25 |
| 표 11. TACE+PVE+HIFU와 TACE+PVE의 안전성 결과 | 26 |
| 표 12. HIFU와 RFA의 안전성 결과 | 27 |
| 표 13. HIFU와 TACE의 안전성 결과 | 28 |
| 표 14. HIFU와 지지요법의 안전성 결과 | 29 |
| 표 15. HIFU의 안전성 결과 | 29 |
| 표 16. 유효성 결과 - AFP | 33 |
| 표 17. 유효성 결과 - 완전 반응률 | 35 |
| 표 18. 유효성 결과 - 부분 반응률 | 37 |
| 표 19. 유효성 결과 - 안정 병변율 | 39 |
| 표 20. 유효성 결과 - 진행 병변율 | 41 |
| 표 21. 유효성 결과 - CR+PR, SD+PD | 42 |
| 표 22. 유효성 결과 - 전체 생존율 | 44 |
| 표 23. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TACE+HIFU vs. TACE (RCT) | 46 |
| 표 24. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TACE+HIFU vs. TACE (RCT 외) ... | 48 |
| 표 25. GRADE 근거 평가 - 원발성, 재발성 간암에서 HIFU vs. RFA (RCT 외) | 50 |
| 표 26. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 HIFU vs. TACE (RCT 외) | 51 |
| 표 27. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 HIFU vs. 지지요법 (RCT 외) | 53 |
| 표 28. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TACE+PVE+HIFU vs. TACE+PVE (RCT 외) | 54 |

그림 차례

| | |
|---|----|
| 그림 1. HIFU 시술과정 | 3 |
| 그림 2. 시기별 최초 임상적용 분야 | 4 |
| 그림 3. 규제 승인 및 임상연구 단계별 현황 | 5 |
| 그림 4. HIFU 적용 임상 기술 현황 | 5 |
| 그림 5. 문헌선택 흐름도 | 19 |
| 그림 6. 무작위임상시험 문헌의 비뚤림 위험 평가 | 22 |
| 그림 7. 무작위임상시험 문헌의 비뚤림 위험 평가 요약 | 22 |
| 그림 8. 비무작위임상시험, 비교관찰연구, 전후비교 연구 문헌의 비뚤림 위험 평가 .. | 23 |
| 그림 9. 비무작위임상시험, 비교관찰연구, 전후비교 연구 문헌의 비뚤림 위험 평가 요약 .. | 23 |

요약문 (국문)

□ 평가배경

초음파유도 고강도초음파집속술(Ultrasound guided-High Intensity Focused Ultrasound, USg-HIFU)은 B-mode 초음파 유도 하에 체외 초음파를 이용하여 고형종양의 응고괴사를 유도하는 최소(비)침습적 치료법이다. 본 기술은 간암에 한해서 2008년 신의료기술로 인정되어 비급여로 등재되었다.

□ 위원회 운영

총 6인으로 구성된 소위원회는 2019년 4월부터 2019년 8월까지 약 5개월에 걸쳐 총 4회의 소위원회를 운영하며 문헌적 근거에 따라 해당 기술을 평가하고 검토결과를 제출하였다.

□ 평가 목적 및 방법

간암대상 초음파유도 고강도초음파집속술의 안전성 및 효과성의 근거를 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 실시하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같고, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “간암의 초음파유도 고강도초음파집속술에 대한 안전성 및 유효성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뮌 위험 평가는 Risk of Bias 또는 RoBANS를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하고 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능하지 않아 정성적 분석(qualitative review)을 적용하였다.

표. PICO-TS 세부 내용

| 구분 | 세부내용 |
|------------------------|--|
| Patients (대상 환자) | 원발성 간암(primary liver cancer) 전이성 간암(metastatic liver cancer) |
| Intervention (중재법) | 초음파유도(Ultrasound guided) 고강도초음파집속술 |
| Comparators (비교치료법) | 외과적 수술 비침습적 시술 |
| Outcomes (결과변수) | - 안전성 <ul style="list-style-type: none"> 발열, (이차)감염, 농양, 피부화상, 피하지방 부종, 복통, 복수, 설사, 위장 천공, 횡격막 협착, 인접장기 손상, 조직과 혈관에 응고성 괴사, 종양출혈, 대형혈관 파열, 슬허 전색 증, 공동화에 의한 조직파괴, 부작용 발생사례 등 - 유효성 <ul style="list-style-type: none"> AFP level CR (Complete Response) 등 완전괴사율 개념 지표 PR (Partial Response) SD (Stable Disease) PD (Progressive Disease) 생존율(survival rate): 전체(overall) |
| Time (추적기간) | 제한하지 않음 |
| Study type (연구유형) | 무작위배정 비교임상시험연구, 비무작위 연구(코호트연구, 단면연구, 전후비교연구), 증례연구, 증례보고 |
| 연도 제한 | 2007년 ~ 검색일(2019.5.3.) |

□ 평가 결과

평가에 활용된 문헌은 총 24편이며, 사전에 논의된 프로토콜에 따라 국내/외 데이터베이스를 검색한 결과 18편의 문헌이 선택되었고 신의료기술평가 당시 활용된 문헌 6편도 포함하였다. 안전성 및 유효성을 평가한 결과는 아래와 같다.

□ 결론

소위원회에서는 간암에 시술하는 초음파유도 고강도초음파집속술(USg-HIFU)은 시술 후 심각한 합병증 또는 부작용이 보고된 문헌이 있으므로 시술 시 환자의 상태를 고려할 필요가 있다고 판단하였다. 또한 일부 문헌에서 3도 화상, 갈비뼈 골절 등이 보고되고 있어 고강도 초음파가 집중되는 위치와 의료진의 시술 경험이 합병증 발생에 관련이 있

다고 볼 수 있으므로, 충분한 경험 및 훈련을 통해 합병증 발생을 예방하는 것이 안전성 측면에서 중요하다고 판단하였다.

유효성 측면에서는 문헌 중 다수에서 비교군에 비해 USg-HIFU를 시술받은 환자군의 완전/부분 반응률, 전체 생존율이 높고, 안정/진행 병변율이 낮아, 근치 및 완화요법으로서 USg-HIFU의 치료효과가 있는 것으로 판단하고 그 필요성에 대해서는 동의하였다. 그러나 최근 약 10년 간 무작위 임상연구가 1편에 불과하고, 관련연구의 대부분이 증례 연구 또는 증례보고 수준에 해당하며, 제시된 비교연구들은 USg-HIFU가 다른 시술과 함께 병합요법으로서 가치가 있다고 보고되고 있기 때문에 USg-HIFU 단독요법으로서의 효과를 확인할 수 있는 추가적인 연구가 더욱 필요하다고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 “간암의 초음파유도 고강도초음파집속술”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.10.11.).

I

서론

1. 평가배경

한국보건 의료 연구원은 예비급여 도입 항목의 2020년 의사결정 예정 건 중 기존 신의료기술평가 완료 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다. 이중 2008년에 신의료기술평가를 통해 검토되었던 ‘간암의 초음파유도 고강도초음파집속술(Ultrasound guided-High Intensity Focused Ultrasound, USg-HIFU)’의 안전성 및 유효성 평가의 업데이트를 수행하고자 한다.

초음파유도 고강도초음파집속술은 2007년 제1차 신의료기술평가위원회(2007.8.3.) 및 2008년 제1차 신의료기술평가위원회(2008.2.29.)에서 유도방법 등에 관계없이 동 기술을 모두 평가하도록 심의하여 2007년 8월 29일부터 2008년 9월 8일까지 약 1년간 체계적 문헌고찰 방법에 의거하여 안전성·효과성이 평가되었다. 그 결과 유도 방법에 관계없이 표재성 피부화상이나 시술과정에서의 동통 외에는 안전성에 문제를 제기할 만한 사망이나 합병증 사례는 없는 기술로 해석되어, USg-HIFU는 간암에만 그 사용이 인정되었다.

표 1. 기존 신의료기술평가(HTA-2008-015)

| 대상환자 | 치료법 | | 평가결과에 따른 고시 |
|--|-------------|-----------|--|
| | 의료기술 | 유도방법 | |
| - 고형종양 (유방암, 간암, 췌장암, 신장암, 직장암, 골육종 등) - 자궁근종 - 외음부 이영양증 | 고강도 초음파 집속술 | 초음파 유도 | - 사용목적: 체외 초음파를 이용하여 주로 고형종양의 응고괴사를 유도하기 위해 사용 - 사용대상 •초음파유도고강도초음파집속술(USg-HIFU): 간암 •자기공명영상유도고강도초음파집속술(MR-guided HIFU) :자궁근종 - 시술방법 •초음파유도고강도초음파집속술: B-mode 초음파(US) 유도하에 체외 초음파를 이용하여 고형종양의 응고괴사를 유도하는 비침습적 치료법 •자기공명영상유도고강도초음파집속술: 자기공명영상(MR) 유도하에 체외 초음파를 이용하여 고형종양의 응고괴사를 유도하는 비침습적 치료법 |
| | | 자기공명 영상유도 | |

1.1. 평가대상 의료기술

가. 초음파유도 고강도초음파집속술

고에너지 음파를 체내 이상 세포나 조직 부위에 직접 조준하는 시술로, 음파는 세포를 죽이는 열을 발산한다. 고강도초음파집속술이라 명명되는 HIFU는 전립선암이나 다른 형태의 암 및 질환의 치료에 연구되고 있다.

진동파의 형태인 초음파는 생체조직을 위해없이 통과할 수 있으며, 체외에서 시술이 가능하다. 충분한 초음파 에너지는 조직을 통과하는 동안 초점영역에 집중되며, 이 영역에 종양을 사멸시킬 수 있는 정도까지 온도를 증가시킨다(Hill et al 1995; ter Haar 2001). 이 과정은 주변조직에 대한 어떤 손상없이 일어나며 이러한 초음파 속(beam)을 이용한 조직괴사 기술을 고강도초음파집속술 또는 집속초음파수술(focused ultrasound surgery, FUS)이라 한다(Wu et al. 2006).

나. 시술과정

치료부위에 따라 환자 자세를 정한 후 치료할 부위의 피부를 치료용 탐촉자를 탑재한 물주머니(degassed water)에 접촉될 수 있게 한다. 영상용 탐촉자로 종양의 위치를 확인하고 치료에 적합한 자세로 환자의 위치를 고정시킨 후 치료부위에 따라 필요시 전신 혹은 척추마취를 시행한다. 영상용 탐촉자로 종양전체를 주사하여 3차원 영상을 만드는 데 이 때 종양주위 1.5-2.0cm까지 포함시킨다. 종양에 대한 3차원 영상이 완성되면 컴퓨터 제어장치를 이용하여 종양의 가장 깊은 곳으로부터 얇은 곳으로 5-10mm 간격으로 가상의 절편을 만든다. 치료용 탐촉자로부터 음파를 한번 발사하면 너비 1-3mm, 길이 10-30mm의 시가 모양의 음향집적영역(acoustic focal region)이 형성되는데 탐촉자가 움직이면서 계속 조사해 나가면 한 절편이 다 채워지게 되고 이러한 절편들이 모여서 종양 덩어리 전체를 치료하게 된다. HIFU는 치료속도가 느린 것이 단점으로, 종양크기에는 제한이 없지만 종양 용적이 커지면 치료시간도 길어진다(한성태. 2006). 간암의 경우 치료 전 준비를 포함하여 5cm 전후의 종양 크기에 6-7시간(시술 시간 3-4시간) 정도 소요되고(조세현. 2006), 10cm 직경의 간암에 대한 시술은 6시간 이상 소요된다(한성태. 2006).

치료 중 영상용 탐촉자를 통하여 치료효과를 실시간으로 판단하며 적절한 온도의 상승으로 조직괴사가 일어나면 미세기포가 발생하면서 치료부위가 하얗게(echogenic) 변하는 것을 알 수 있다. 시술과정 중 열 민감성 정보를 표시하는 영상을 관찰하며 이를 통해 온도의 증감범위를 결정한다.

치료가 끝난 후 영상진단기기(Doppler US, CT, MRI 등)를 이용하여 종양 내 조영 증강이 전혀 없거나 동위원소 촬영에서 동위원소 흡착(uptake)이 소실되거나 혈관조영술에서 종양 내 종양혈관이 전혀 보이지 않으면 치료가 성공한 것으로 판단한다.

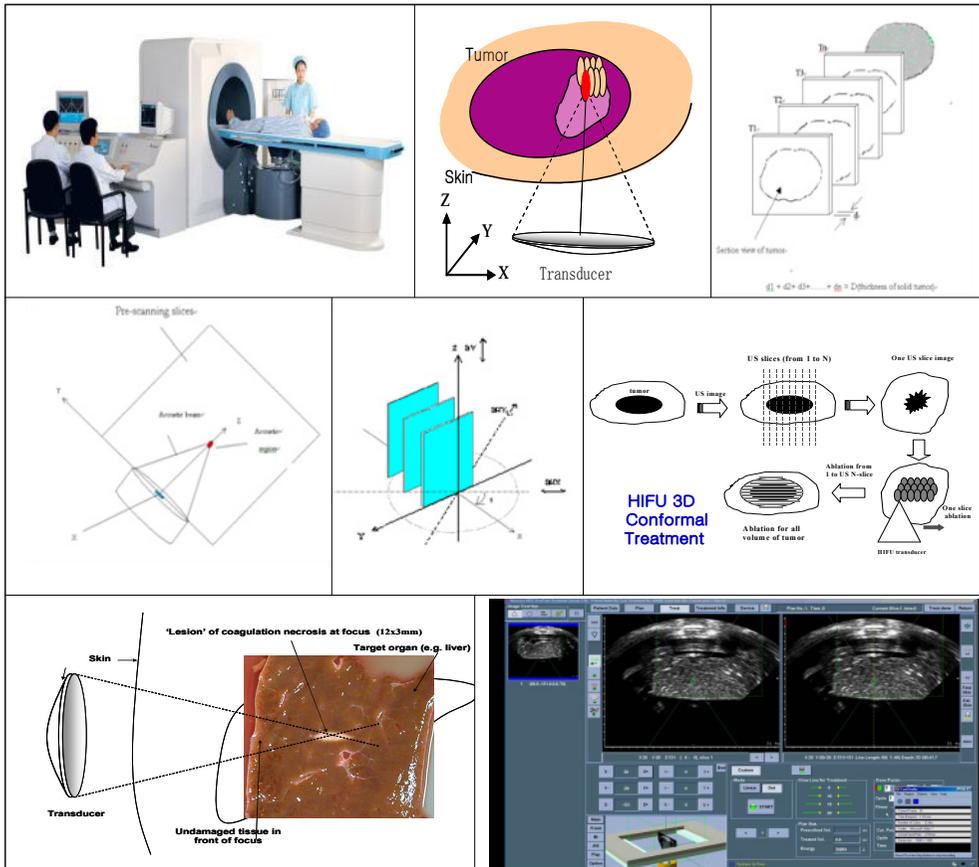


그림 1. HIFU 시술과정

다. 개발과정

USg-HIFU는 변환기(transducer)로부터 원격지점에 초음파 에너지를 집중시키는 기술로, 집속된 초음파는 85°C 이상의 강한 열을 발생하게 되고 이 열에너지는 선택된 부위에 한정된 열 괴사(coagulative necrosis)를 유도할 수 있다(Foster et al 1993; Kennedy et al 2003).

이러한 고강도초음파 집속술의 개념은 1920년대 Wood와 Loomis에 의해 처음 언급되었으며(Wood et al 1927; Leslie et al 2006), 1942년 Lynn에 의해 체외에서 조사

하여 병변을 치료하는 비침습적 수술의 가능성에 대해 소개되었다(Lynn et al 1942). 1954년에는 W. Fry 등이 4개의 탐촉자를 이용하여 고양이와 원숭이의 깊은 뇌병변에 HIFU를 이용한 조직의 국소적 파괴를 야기시키는데 처음으로 성공하였으며, F. Fry 등은 파킨슨병과 같은 신경외과적 질환에 적용한 예를 발표하였고, 1956년 Burov 등은 종양치료에 있어 HIFU 활용을 제안하였다(Kennedy et al 2003; Leslie et al 2006).

이후 1970년대와 80년대에는 초음파 집속유도의 특성과 정상조직의 파괴여부에 대해 더 깊게 연구되었고, HIFU를 이용한 종양조사 실험이 시행되어(Fry et al 1978; Goss et al 1984) 1990년대부터 전립선 종양치료에 활용되기 시작하였으며, 2000년대 이후에는 암에 대한 치료뿐만 아니라 삶의 질(Quality of life)과 관련된 자궁근종, 골전이 통증 완화, 뇌질환 및 신경 질환 등 활용영역이 확장되고 있다(허영 등. 2015).

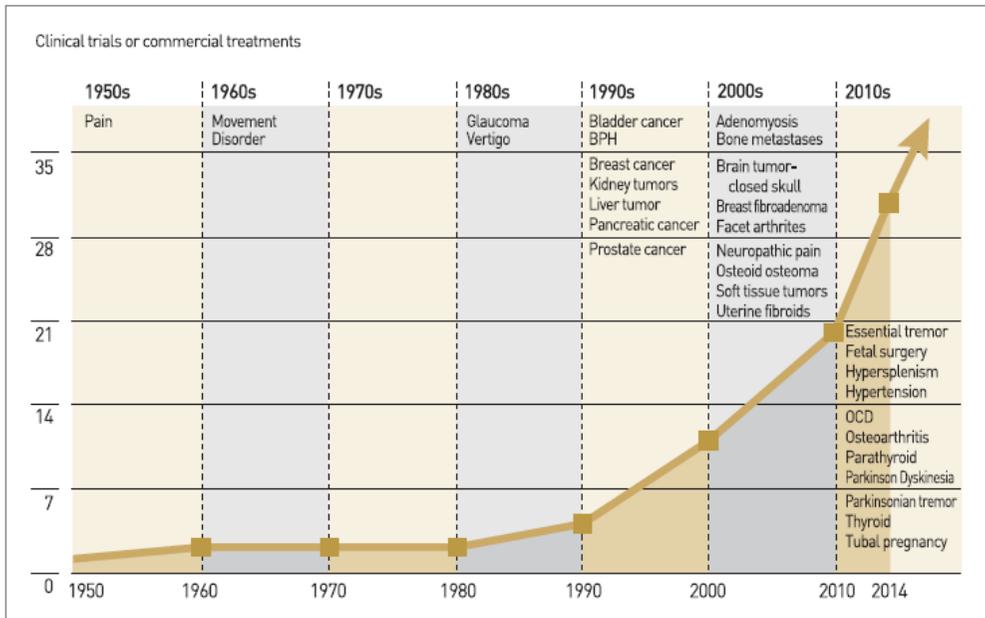


그림 2. 시기별 최초 임상적용 분야)

* 출처 : Focused Ultrasound State of the Field 2015, Focused Ultrasound Foundation

라. 허가 등 장비관련 현황

HIFU는 자궁근종과 골전이의 통증완화 치료에 대하여 미국 FDA에 의해 승인되었고 2015년에는 USg-HIFU (Sonablate) 장비에 의한 전립선암 치료도 승인하였다. 유럽 및

1) 영상유도 고강도집속초음파(HIFU) 치료기기의 기술과 산업동향. KEIT. 2015

기타 국가에서는 15개 이상의 임상 응용 분야에 대해 사용이 승인되었으며, 다양한 임상 분야에 대한 연구 및 임상시험이 진행 중이다(그림 3).

또한 2015년 기준 임상치료가 수행된 질병은 전립선암, 자궁근종, 간암이 약 97%를 차지하며 유방암, 뇌질환 및 다양한 임상분야에 대해서도 치료가 수행되고 있다(그림 4). 전세계적으로 약 28개의 제조사가 HIFU 장비를 제작하고 있고, 그 중 초음파 유도방식의 HIFU를 제조하는 곳은 19곳이며, 주로 전립선암, 자궁근종, 간암, 신장암, 유방암 등의 임상 분야에 대해 제품군이 형성되어 있다¹⁾.

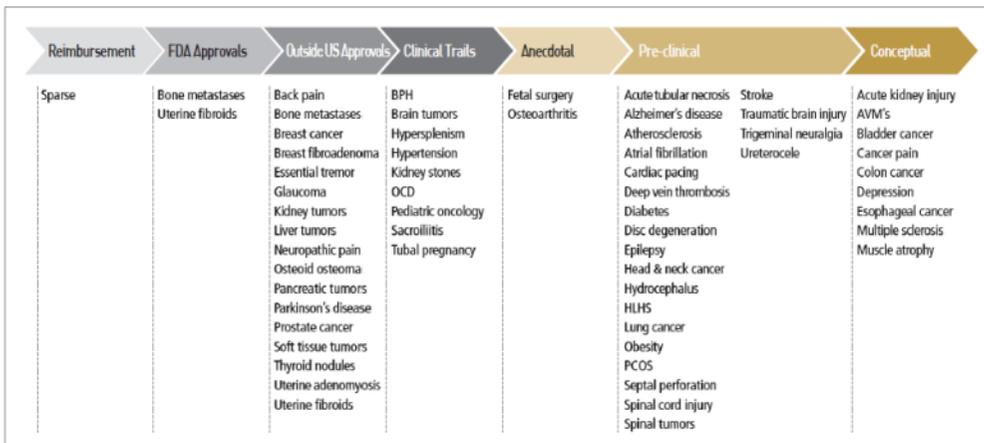


그림 3. 규제 승인 및 임상연구 단계별 현황¹⁾

* 출처 : Focused Ultrasound State of the Field 2015, Focused Ultrasound Foundation

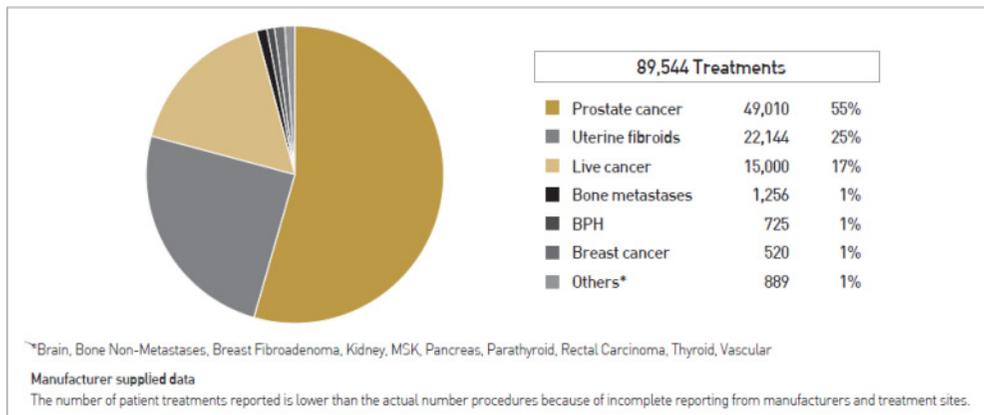


그림 4. HIFU 적용 임상 기술 현황¹⁾

* 출처 : Focused Ultrasound State of the Field 2015, Focused Ultrasound Foundation

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 질병의 특성 및 질병부담²⁾

전체 간암의 90%를 차지하는 간세포암은 간에서 발생하는 원발성 간암이며, 간세포암은 거의 전적으로 만성 간염이나 간경변증을 가지고 있는 환자들에서 발생하고, 가장 중요한 원인은 만성 B형간염바이러스 감염이다.

통계청 발표 사망원인 통계에 의하면 2016년 암 사망률은 인구 10만 명당 153.0명으로서 1위를 차지했으며, 2016년 간암 사망률은 21.5명으로서 폐암 사망률 35.1명 다음으로서 암 사망률 2위를 기록했다. 다만 가장 왕성한 생산활동 연령층인 40세-59세 사이에서는 간암으로 인한 사망률이 1위였다. 우리나라에서 간암으로 인한 연간 경제적 부담은 2010년 약 3조 4천억 원으로서 모든 암 중 1위를 차지하였고, 2000년 약 2조 3천억 원과 비교하여 큰 폭으로 증가하였다. 즉, 간암은 우리나라에서 모든 암 중 질병부담이 가장 높고 간암 연간 조사사망률은 최근 30여 년 동안 증가해왔으며, 이는 간암 질병부담이 더욱 심각해지고 있는 이유가 된다. 10만 명당 간암 연간 조사사망률은 1984년 16.2명에서, 1999년 20.5명, 2002년 22.9명으로 가파르게 증가하다가, 그 이후 2015년까지 21명-23명 사이로 안정적인 정체 상태를 유지하고 있다.

나. 관련 국내 가이드라인

2018 간세포암종 진료 가이드라인(대한간암학회, 국립암센터)에서는 간세포암의 치료에 대해 간이식, 간절제, 국소치료 등의 치료방법을 권고하고 있다. 이중 고강도집속초음파치료술은 진료가이드라인에서의 표준 치료법이 아니며, 임상적 시도로만 분류되어 있다. 또한 임상적 시도로 분류되는 방법들은 아직까지 표준 치료법들과의 대조연구가 거의 없어 향후 기술적 발전과 임상 연구결과를 더 지켜보아야한다고 명시되어 있다.

다만 간암이 아닌 출혈, 빈혈, 통증 등의 증상을 동반하는 자궁근종 또는 자궁선근증에 대해서는 2016년에 대한산부인과학회에서 고강도초음파집속술 진료지침을 제정하였다. 여기에는 자기공명영상 유도하 고집적초음파소작술(MRI Guided Focused Ultrasound Ablation)과 초음파 유도하 고강도초음파집속술(Ultrasound guided High Intensity Focused Ultrasound)에 대해 “자궁근종 및 자궁선근증에 대한 고강도초음파집속술(HIFU) 시술 후 가임력 및 임신의 안전성에 대한 근거는 불충분한 상태이므로, 충분한 임상 근거가 확보되기 전까지 상대적 금기증으로 권고한다³⁾”고 명시하였다.

2) 2018 간세포암종 진료 가이드라인, 대한간암학회, 국립암센터

표 2. 간세포암종의 치료

| 구분 | 세부 |
|-----------------------|--|
| 간절제 | |
| 간이식 | |
| 국소치료 | 고주파열치료술(radiofrequency ablation, RFA) |
| | 에탄올주입술(percutaneous ethanol injection, PEI) |
| | 초단파소작술(microwave ablation) |
| | 냉동소작술(cryoablation) |
| 임상적 시도 | 레이저소작술(laser ablation) |
| | 고강도집속초음파치료술(high-intensity focused ultrasound, HIFU) |
| | 홀몸주입술 |
| 경동맥화학색전술 및 기타 경동맥 치료법 | 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE) |
| | - 통상적 경동맥화학색전술(conventional TACE) |
| | - 약물방출미세구를 이용하는 방법(drug eluting bead TACE, DEB-TACE) |
| | - Yttrium-90 (90Y) 미세구를 이용한 경동맥방사선색전술 |
| 체외 방사선치료 | |
| 전신치료 | 소라페닙(sorafenib) |
| | 렌바티닙(lenvatinib) |
| | 니볼루맙(nivolumab) |

* 출처: 2018 간세포암종 진료 가이드라인(대한간암학회, 국립암센터) 재구성

다. 관련 국외 가이드라인

2018 EASL 간세포암종 가이드라인⁴⁾에서 추천하는 표준 치료범위에 HIFU는 포함되지 않으며, '작은 종양이 있는 환자의 코호트에서 보고된 새로운 절제 방법이지만 관련 무작위 연구는 없다'고 명시되어 있다.

The other non-chemical non-thermal ablation techniques are still undergoing clinical investigation. High-intensity focussed ultrasound is a novel ablative approach reported in cohorts of patients with small tumours, but no randomised studies are available.

라. 기존 신의료기술평가 요약(2008)⁵⁾

체외 초음파를 이용하여 주로 고형종양의 응고괴사를 유도하는 비침습적 치료법으로

3) 대한산부인과학회 고강도초음파집속술(HIFU) 진료지침. 대한산부인과학회. 2016

4) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines:

Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. 2018

5) 고강도초음파집속술. 건강보험심사평가원. 2008

개발된 ‘고강도초음파집속술’은 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 고강도집적초음파를 이용한 악성종양의 치료와 ExAblate 2000 장비를 이용한 자기공명영상 유도하 고집적 초음파 수술이란 명목으로 2007년 5월 14일과 16일 및 2008년 1월 4일 모두 세 차례에 걸쳐 신청되었다.

1) 소위원회 운영

고강도초음파집속술은 2004년부터 임상적 유효성에 대한 근거자료 미비로 요양급여행위 결정신청이 수차례 반려된 기술이긴 하나 이는 신의료기술평가제도가 도입되기 이전 단계의 상황이므로, 2007년 제1차 신의료기술평가위원회(2007.8.3.) 및 2008년 제1차 신의료기술평가위원회(2008.2.29.)에서는 유도방법 등에 관계없이 동 기술을 모두 평가하도록 심의하였다.

충분한 의견수렴을 위해 간암 및 유방암 등의 종양전문분야 내과, 외과, 산부인과, 영상의학과 및 방사선종양학과 전문의를 포함하여 총 7명의 고강도초음파집속술 소위원회가 구성되었으며, 동 위원회는 2007년 8월 29일부터 2008년 9월 8일까지 약 1년 동안 총 5회의 회의운영을 통해 체계적 문헌고찰 방법에 의거 동 기술의 안전성 · 유효성을 평가하고, 그 검토결과를 신의료기술평가위원회에 제출하였다.

2008년 제8차 신의료기술평가위원회(2008.9.19.)에서는 동 내용을 토대로 고강도초음파집속술의 평가결과를 최종 심의하였다.

2) 평가에 선택된 문헌(간암)

고강도초음파집속술 평가에 이용된 문헌은 총 41편으로(국내 2편, 국외 39편) 이 중 US-guided HIFU 평가는 총 22개 문헌(국내 2편, 국외 20편)이었고, 간암대상 문헌은 6편이었다.

평가에는 비무작위대조시험 2편(Li et al 2007; Wu et al 2005)을 포함한 총 6편의 문헌이 선택되었다. 그러나 이는 추적기간이 대부분 1년 미만으로 비교적 짧아 생존기간 등에 대한 장기 의료결과보다는 HIFU 치료 후 혈액검사를 통한 종양표지자나 치료 전후 종양크기변화 및 완전괴사율 등 주로 단기 의료결과가 기술되었다.

표 3. 간암 US-guided HIFU 평가에 선택된 문헌

| 연구유형 | 저자 | 년도 | 간암 유형 | 연구대상(명) | | | 종괴크기 (cm) | 비교 시술 | 추적기간 (월) | 근거 수준 |
|-----------|---------------|------|-------|---------|-----------------|----|------------|-------|----------|-------|
| | | | | 계 | HIFU | 비교 | | | | |
| 비무작위 대조시험 | Li YY et al | 2007 | 원발 | 181 | 151 | 30 | 7.6/6.9 | 지지요법 | 12.5 | 1+ |
| | Wu et al | 2005 | 원발 | 50 | 24 (TACE +HIFU) | 26 | 10.0/11.3 | TACE | 8 | 1++ |
| 증례연구 | Illing et al | 2005 | 전이 | 22 | - | - | - | - | - | 3 |
| | Kennedy et al | 2004 | 전이 | 11 | - | - | - | - | 3 | 3 |
| | Li CX et al | 2004 | 원발 전이 | 100 | - | - | >5cm 74.6% | - | - | 3 |
| 전후실험설계 | Wu et al | 2004 | 원발 | 55 | - | - | 8.2 | - | 18 | 3 |

참고

- 1) TACE: 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization)
- 2) HIFU: 고강도집속초음파치료술(high-intensity focused ultrasound)

3) 안전성 · 유효성 평가결과(간암)

안전성

간암의 경우 총 5편의 문헌에서 USg-HIFU 시술관련 사망은 발생되지 않았으며 발열, 표재성 피부화상, 국소동통 등의 합병증 사례가 보고되었으나 대부분 별다른 치료없이 소실되었으며 1명에서만 3도 피부화상이 보고되었을 뿐 간부전이나 출혈 등의 중한 합병증은 없었다.

유효성

총 6편의 문헌에서 간암에 적용된 USg-HIFU의 유효성은 간기능 검사나 종양표지자의 변화, 치료 전 후 통증변화 및 종양크기, 완전괴사율 및 생존율과 생존기간 등으로 평가되었다. USg-HIFU는 주로 종양의 크기가 5cm 이상의 다소 큰 간암에 사용되었으며, USg-HIFU 시술 전후를 비교할 때 간기능이나 통증 등의 변화는 크지 않았으나 종양의 크기 등이 지속적으로 감소되는 양상을 보였고 장기간 추적 조사되지는 않았으나 단독 시술한 경우보다 TACE 등의 시술과 병용한 경우 생존율 등에 유의한 차이가 있는

것으로 보고되었다.

따라서 문헌에 나타난 간암에 USg-HIFU 적용은 기존 다른 비침습적인 시술보다 종양의 크기가 다소 큰 경우 근치요법보다는 종양의 크기를 줄이면서 생존기간을 연장하는 완화요법으로 사용되는 것으로 해석되었으나 소위원회에서는 치료 원리적 측면에서 기존의 고주파열치료 등과 다르지 않으므로 종양의 크기에 관계없이 단독 또는 다른 시술과 병용요법으로 적용할 때 근치 및 완화요법으로 치료효과가 있는 것으로 판단하였다.

종합분석

고강도초음파집속술은 간암, 유방암, 췌장암 및 자궁근종 뿐 아니라 각종 고형종양 등에 광범위하게 이용될 수 있는 치료법이다. 그러나 현재 시점의 문헌적 근거에서 볼 때 초음파-유도 HIFU는 간암에서만, 자기공명영상-유도 HIFU는 자궁근종에서만 치료효과가 있는 것으로 평가되었으며, 이외의 상병에서는 다른 시술과 비교되거나 충분한 과학적 근거로 해석하기 어려운 증례연구 뿐이어서 아직은 연구가 필요한 단계의 기술로 검토되었다.

4) 신의료기술평가위원회 심의결과

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조 제6항에 의거 '고강도초음파집속술'에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다.

고강도초음파집속술은 전신 또는 국소마취를 통해 체외에서 시술되는 최소 침습적 시술로 유도방법에 관계없이 표재성 피부화상이나 시술과정에서의 동통 외에는 안전성에 문제를 제기할 만한 사망이나 합병증 사례는 없는 기술로 해석되며, US-guided HIFU는 간암에만, MR-guided HIFU는 자궁근종에만 그 사용을 인정하고 이외의 상병은 아직은 연구가 필요한 단계라는 소위원회 권고안에 동의한다.

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2008년 10월 22일 보건가족부장관에게 보고되었으며, 보건복지부 고시 제2008-134호(2008.11.11.)로 고시되었다.

1.3. 국내외 급여현황

국내에서 동 기술은 비급여 항목으로서, 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에 다음 표와 같이 확인되었다.

표 4. 해당기술의 기본 정보 및 설명

| 구분 | 내용 |
|------|--|
| 행위명 | 간암의 초음파유도 고강도초음파 집속술 (US-guided High Intensity Focused Ultrasound for Liver Cancer) |
| 분류번호 | 조-844 |
| 코드 | QZ844 |
| 적응증 | 간암 |
| 실시목적 | 체외 초음파를 이용하여 주로 고형종양의 응고괴사를 유도하기 위해 사용 |
| 실시방법 | B mode 초음파(US)유도하에 체외 초음파를 이용하여 고형종양의 응고괴사를 유도하는 비침습적 치료법 |

* 출처: 보건복지부 고시 제2008-134호(2008.11.11.), 보건복지부 고시 제2014-195호(2014.10.31.), 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여상대가치점수(2018년 2월판)

동 기술과 관련하여 미국의 Aetna는 HIFU는 장기간의 종양관련 효과가 입증되지 않았기 때문에 일부 질병과 관련된 실험 및 연구에 대해서만 HIFU를 고려한다고 명시하였다.

Aetna considers high intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of prostate cancer (primary or salvage therapy) experimental and investigational because its long-term oncological effectiveness has not been established.

Aetna considers HIFU experimental and investigational for the following indications because of insufficient evidence of its effectiveness (not an all-inclusive list):

- Benign prostatic hypertrophy (see CPB 0079 – Benign Prostatic Hypertrophy (BPH) Treatments)
- Breast cancer
- Breast fibroadenoma
- Central nervous system diseases/disorders (e.g., brain cancer and stroke)
- Cesarean scar pregnancy
- Desmoid tumors
- Fractures
- Gliomas
- Graves' disease
- Hepatocellular carcinoma

Hyper-pigmentation (pigmentary skin disorder)
Liver metastasis from colon and stomach cancer
Melanoma
Metastatic bone pain
Migraines
Movement disorders (e.g., essential tremor)
Neuropathy/neuropathic pain
Obsessive compulsive disorder
Open-angle glaucoma
Osteoid osteoma
Osteosarcoma/bone tumors
Pancreatic cancer
Placenta accreta
Primary hyperparathyroidism
Primary liver cancer
Renal cancer
Renal sympathetic denervation in the treatment of resistant hypertension
Thyroid nodules
Twin-twin transfusion syndrome/ twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence
Uterine arterio-venous malformation
Vulvar dystrophy.

* 출처: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0766.html

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

본 연구에서는 간암환자에 대한 초음파유도 고강도초음파집속술의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 업데이트 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 신의료기술평가 당시 문헌 검색 일자에 1년 오버랩하여 출판 연도를 제한하였으며, 결과적으로 2007년부터 검색일 까지 발표된 문헌을 포함하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “간암의 초음파유도 고강도초음파집속술에 대한 안전성 및 유효성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2. PICO-T(timing)S(study design)

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행하였다. 각 구성요소에 따른 세부사항은 <표 5>와 같다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 명확히 하여 초안을 작성한 후 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

표 5. PICO-TS 세부 내용

| 구분 | 세부내용 |
|------------------------|--|
| Patients (대상 환자) | 원발성 간암(primary liver cancer) 전이성 간암(metastatic liver cancer) |
| Intervention (중재법) | 초음파유도(Ultrasound guided) 고강도초음파집속술 |
| Comparators (비교치료법) | 외과적 수술 비침습적 시술 |
| Outcomes (결과변수) | <ul style="list-style-type: none"> - 안전성 <ul style="list-style-type: none"> • 발열, (이차)감염, 농양, 피부화상, 피하지방 부종, 복통, 복수, 설사, 위장 천공, 횡격막 협착, 인접장기 손상, 조직과 혈관에 응고성 과사, 종양출혈, 대형혈관 파열, 술후 전색증, 공동화에 의한 조직파괴, 부작용 발생사례 등 - 유효성 <ul style="list-style-type: none"> • AFP level • CR (Complete Response) 등 완전과사율 개념 지표 • PR (Partial Response) • SD (Stable Disease) • PD (Progressive Disease) • 생존율(survival rate): 전체(overall) |
| Time (추적기간) | 제한하지 않음 |
| Study type (연구유형) | 무작위배정 비교임상시험연구, 비무작위 연구(코호트연구, 단면연구, 전후비교연구), 증례연구, 증례보고 |
| 연도 제한 | 2007년 ~ 검색일(2019.5.3.) |

1.3. 문헌검색

가. 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 6).

표 6. 국내 전자 데이터베이스

| | |
|----------------------|---|
| 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/ |

나. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 7). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다.

표 7. 국외 전자 데이터베이스

| | |
|--|---|
| Ovid MEDLINE | http://ovidsp.tx.ovid.com |
| Ovid EMBASE | http://ovidsp.tx.ovid.com |
| Cochrane Central Register of Controlled Trials | http://www.thecochranelibrary.com |

1.4. 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하며, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와의 논의를 통해 의견일치를 이루도록 하였으며, 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 8>과 같다.

표 8. 문헌의 선택 및 배제 기준

| 선택기준(inclusion criteria) | 배제기준(exclusion criteria) |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - 간암 환자를 대상으로 한 연구 - 체외 전신용 초음파유도 고강도초음파집속술을 시행한 연구 - 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 | <ul style="list-style-type: none"> - 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies) - 원자가 아닌 연구(체계적 문헌고찰, 리뷰문헌, 가이드라인, 사설, 의견 등) - 체외 전신용 고강도초음파집속술이 아닌 경우(경직장, 경질형, 경피적 및 카테터형 등) - 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구 - 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등) - 2007년 이전에 출판된 문헌(기준 평가 검색기간 1997-2008) |

1.5. 비뚤림 위험 평가

무작위 임상시험 연구(randomized studies)의 질평가는 Cochrane의 Risk of Bias를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다. 무작위 임상시험 연구에서 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. Risk of Bias 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과 보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다.

비무작위연구(non-randomized studies)의 질평가도구는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS)를 사용하였다. 동 도구는 코크란의 RoB 도구와

유사하게 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정임상시험 연구 이외의 비무작위연구에 적용할 수 있는 비뚤림 위험 평가 도구로 개발되었으며 구체적인 평가항목은 <표 9>와 같다.

표 9. Risk of Bias 평가 도구

| 비뚤림 유형 | Cochrane RoB 평가항목 | RoBANS 평가항목 | 평가 결과 |
|------------------------------|--|---------------------------|-------------------|
| 선택 비뚤림 (Selection bias) | 무작위배정 순서생성 (Sequence generation) | 대상군 비교가능성 대상군 선정 | 낮음 /불확실 /높음 |
| | 배정은폐 (Allocation concealment) | 교란변수 | |
| 실행 비뚤림 (Performance bias) | 눈가림 수행 (Blinding of participants, personnel) | 노출 측정 | |
| 결과확인 비뚤림 (Detection bias) | 결과 평가에 대한 눈가림 수행(Blinding of outcome assessment) | 평가자의 눈가림 결과 평가에 대한 눈가림 | |
| 탈락 비뚤림 (Attrition bias) | 불완전한 결과자료 (Incomplete outcome data) | 불완전한 결과자료 | |
| 보고 비뚤림 (Reporting bias) | 선택적 결과보고 (Selective outcome reporting) | 선택적 결과보고 | |
| 기타 비뚤림 (Other bias) | 기타 잠재적 비뚤림 (Other bias) : 병용치료법, Industrial funding source | | |

1.6. 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의하였다. 주요 자료 추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행기술, 연구도구, 추적검사, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

1.7. 근거수준 평가

무작위 및 비무작위 비교임상연구 등 비교군이 있는 연구의 경우 GRADE 평가를 수행하였다.

2. 위원회 운영

간암의 초음파유도 고강도초음파집속술 소위원회는 기존 신의료기술평가 당시 참여했던 소위원회 위원 2인(소화기내과, 외과)과 신의료기술평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정한 각 분야 전문의 4인(소화기내과, 외과, 영상의학과, 방사선종양학과 각 1인)으로 구성하였다. 총 6인의 위원으로 구성된 소위원회는 평가방법 프로토콜 수립부터 문헌선정, 결과 도출 등 모든 평가 과정에 참여하여 객관적인 전문가 자문을 수행하였다. 위원회 운영에 대한 세부사항은 [부록]에 자세히 기술하였다.

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

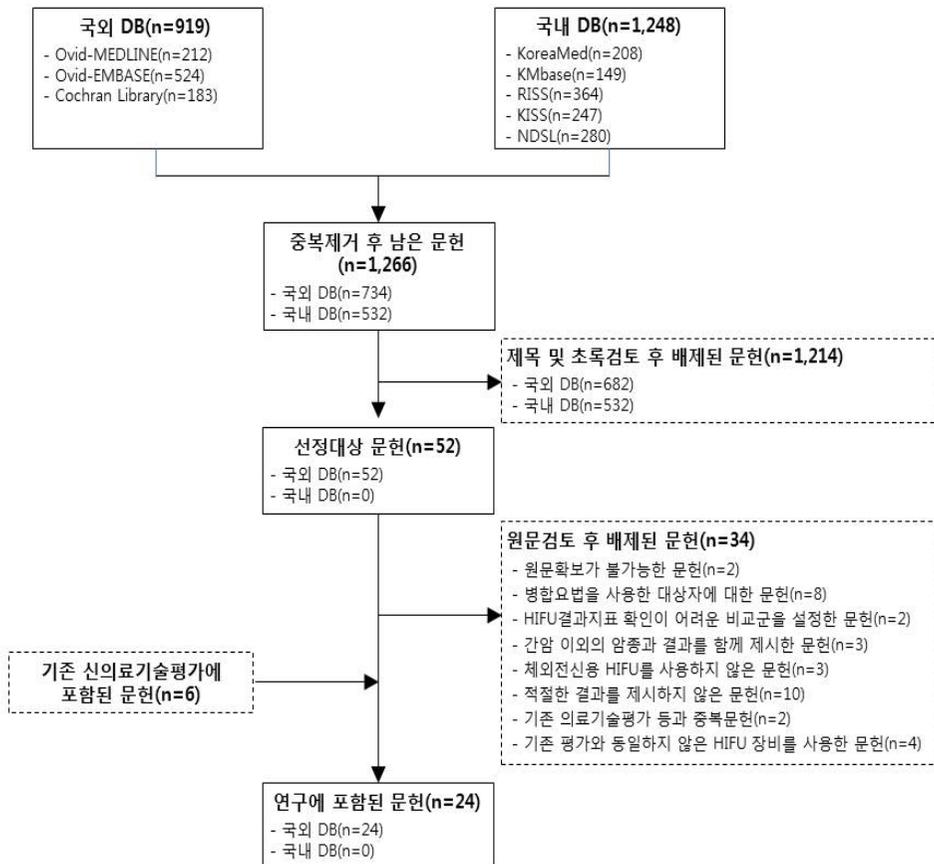


그림 5. 문헌선택 흐름도

1.1. 선정 문헌 특성

가. 개요

| 연 번 | 연구 유형 | 출판 연도 | 1저자 | 국가 | 연구대상 | 시술장비 (회사, 국가) | 중재시술(명) vs. 비교시술(명) | 결과 지표 |
|-----|------------|-------|-----------|---------|----------|------------------------------------|------------------------------------|---------|
| 1 | 무작위 임상시험 | 2010 | Li C | 중국 | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | TACE+HIFU(44) vs. TACE(45) | 안전성 유효성 |
| 2 | 비무작위 임상시험 | 2005 | Wu F | 중국 | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | TACE+HIFU(24) vs. TACE(26) | 안전성 유효성 |
| 3 | 비무작위 임상시험 | 2007 | Li YY | 중국 | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(151) vs. 지지요법(30) | 안전성 유효성 |
| 4 | 비교관찰 (전향적) | 2013 | Chan AC | 중국 (홍콩) | 재발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(27) vs. RFA(76) | 안전성 유효성 |
| 5 | 비교관찰 (전향적) | 2013 | Cheung TT | 중국 (홍콩) | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(47) vs. RFA(59) | 안전성 유효성 |
| 6 | 비교관찰 (전향적) | 2014 | Cheung TT | 중국 (홍콩) | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(26) vs. TACE(52) | 안전성 유효성 |
| 7 | 비교관찰 (전향적) | 2014 | Chok KS | 중국 (홍콩) | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(10) vs. TACE(12), BMT(3) | 안전성 유효성 |
| 8 | 비교관찰 (후향적) | 2012 | Cui L | 중국 | 원발성 | FEP-BY02 (Beijing Deyuan, China) | TACE+PVE+HIFU(32) vs. TACE+PVE(36) | 안전성 유효성 |
| 9 | 비교관찰 (후향적) | 2012 | J Kim | 한국 | 원발성 | Chongqing Haifu (Chongqing, China) | TACE+HIFU(25) vs. TACE(32) | 안전성 유효성 |
| 10 | 전후비교 | 2004 | Wu F | 중국 | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(55) | 안전성 유효성 |
| 11 | 전후비교 | 2008 | Leslie TA | 영국 | 원발성, 전이성 | JC-HIFU2 (Chongqing, China) | HIFU(8) | 안전성 유효성 |
| 12 | 증례연구 | 2004 | Kennedy | 영국 | 전이성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(11) | 안전성 |

| 연 번 | 연구 유형 | 출판 연도 | 1저자 | 국가 | 연구대상 | 시술장비 (회사, 국가) | 중재시술(명) vs. 비교시술(명) | 결과 지표 |
|--------|----------|----------|--------------|------------|-------------|---|----------------------------|------------|
| 13 | 증례연구 | 2004 | Li CX | 중국 | 원발성, 전이성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(100) | 유효성 |
| 14 | 증례연구 | 2005 | Illing Ro | 영국 | 전이성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(22) | 안전성 유효성 |
| 15 | 증례연구 | 2009 | Zhang L | 중국 | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(39) | 안전성 유효성 |
| 16 | 증례연구 | 2011 | SE Jung | 한국 | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(79) | 안전성 |
| 17 | 증례연구 | 2011 | Kelvin KC | 중국 (홍콩) | 원발성, 전이성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(49) | 안전성 유효성 |
| 18 | 증례연구 | 2011 | Xu G | 중국 | 원발성, 전이성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(145) | 안전성 유효성 |
| 19 | 증례연구 | 2012 | Cheung TT | 중국 | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(100) | 안전성 유효성 |
| 20 | 증례연구 | 2012 | Fukuda H | 일본 | 원발성 | Chongqing Haifu (Chongqing, China) | HIFU(14) | 유효성 |
| 21 | 증례연구 | 2013 | Zhu J | 중국 | 원발성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(9) | 안전성 |
| 22 | 증례연구 | 2015 | Chen L | 중국 | 원발성, 전이성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(187) | 안전성 유효성 |
| 23 | 증례보고 | 2009 | Li JJ | 중국 | 원발성 | Chongqing Haifu (Chongqing, China) | HIFU(47), HIFU+TACE(12) | 안전성 |
| 24 | 증례보고 | 2012 | Leslie T | 영국 | 원발성, 전이성 | JC-HIFU (Chongqing, China) | HIFU(31) | 안전성 |

참고: TACE; 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), RFA; 고주파열치료술(radiorequency ablation), PVE; 문맥색전술(portal vein embolization), BMT; best medical therapy

1.2. 비뚤림 위험 평가결과

평가에 이용된 문헌들 중 1편의 무작위 임상시험 연구에 대해 수행한 Cochrane의 ROB 결과는 다음과 같다.

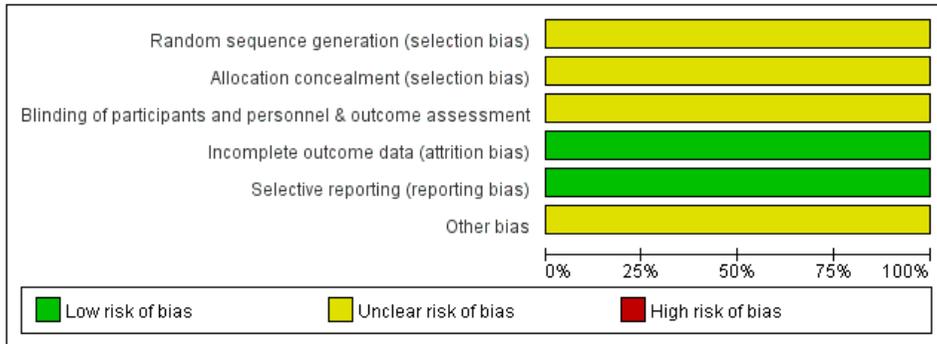


그림 6. 무작위임상시험 문헌의 비뚤림 위험 평가

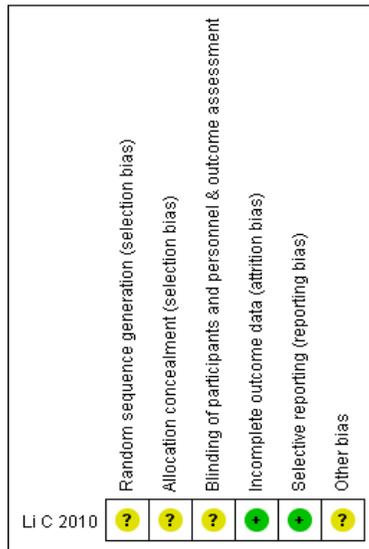


그림 7. 무작위임상시험 문헌의 비뚤림 위험 평가 요약

무작위배정 임상연구 1편에 대한 비뚤림 평가 결과, 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구참여자 · 연구자 · 평가자에 대한 눈가림 및 기타 항목에서의 비뚤림 위험은 불확실하였고, 불충분한 결과자료, 선택적 보고에 대해서 비뚤림 위험은 낮았다.

평가에 이용된 문헌들 중 10편의 연구에 대해 수행한 ROBANS 결과는 다음과 같다. 10편의 문헌에는 비무작위 배정 임상연구 2편(Wu F 2005; Li YY 2007), 비교관찰연구 중 전향적 4편(Chan AC 2013; Cheung TT 2013; Cheung TT 2014; Chok KS 2014), 후향적 2편(Cui L 2012; J Kim 2012), 전후비교연구 2편(Wu F 2004; Leslie TA 2008)이 포함되었다. 대상군 선정, 교란변수, 평가자의 눈가림 항목의 비뚤림 위험이 높은 것으로 나타났으며, 대상군 비교가능성의 비뚤림 위험이 다른 항목에 비해 낮았다.

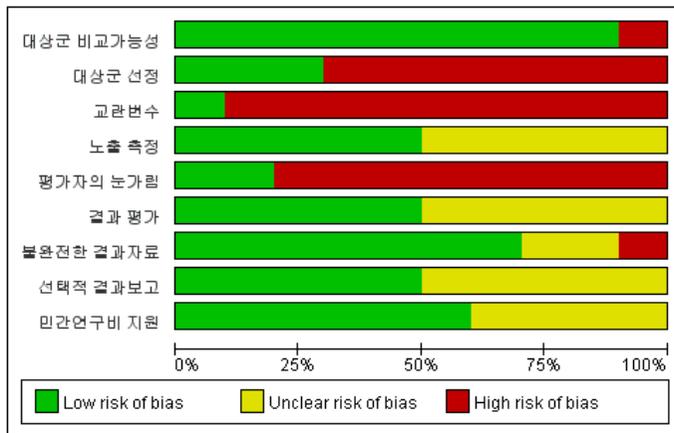


그림 8. 비무작위임상시험, 비교관찰연구, 전후비교 연구 문헌의 비뚤림 위험 평가

| | 대상군 비교가능성 | 대상군 선정 | 교란변수 | 노출 측정 | 평가자의 눈가림 | 결과 평가 | 불완전한 결과자료 | 선택적 결과보고 | 민간연구비 지원 |
|----------------|-----------|--------|------|-------|----------|-------|-----------|----------|----------|
| Chan AC 2013 | + | - | - | ? | - | ? | + | ? | + |
| Cheung TT 2013 | + | - | - | ? | - | ? | + | ? | + |
| Cheung TT 2014 | + | - | - | ? | - | ? | + | ? | + |
| Chok KS 2014 | + | - | - | ? | - | ? | - | ? | + |
| Cui L 2012 | + | + | - | + | - | + | + | + | + |
| J Kim 2012 | - | + | - | + | + | + | + | + | ? |
| Leslie TA 2008 | + | - | - | + | - | + | ? | + | ? |
| Li YY 2007 | + | - | + | ? | - | ? | + | ? | ? |
| Wu F 2004 | + | + | - | + | - | + | ? | + | ? |
| Wu F 2005 | + | - | - | + | + | + | + | + | + |

그림 9. 비무작위임상시험, 비교관찰연구, 전후비교 연구 문헌의 비뚤림 위험 평가 요약

2. 분석 결과

2.1. 안전성

가. 개요

간암 초음파유도 고강도초음파집속술의 안전성은 소위원회 논의에 따라 부작용 및 합병증 발생으로 평가하였다. 총 22편의 문헌에서 부작용 및 합병증 발생에 대해 보고하였다(Li C 2010; Wu F 2005; Li YY 2007; Chan AC; Cheung TT 2013; Cheung TT 2014; Chok KS 2014; Cui L 2012; J KIM 2012; Wu F 2004; Leslie TA 2008; Illing Ro 2005; Zhang L 2009; SE JUNG 2011; Kelvin KC 2011; Xu G 2011; Cheung TT 2012; Zhu J 2013; Chen L 2015; Li JJ 2009; Leslie T 2012).

나. 병합치료

1) TACE+USg-HIFU와 TACE의 비교 연구

TACE+HIFU와 TACE 단독치료를 비교한 문헌 3편은 모두 원발성 간암 환자를 대상으로 하였으며, 무작위 임상시험, 비무작위 임상시험, 후향적 비교관찰 연구 각각 1편이 해당되었다. 해당 문헌들은 TACE+HIFU 시술 후의 합병증(또는 부작용, 이후 합병증으로만 기술)과 전체 환자의 TACE 시술 후의 합병증을 보고하였으며, TACE 단독치료군의 합병증은 따로 보고하지 않았다.

TACE+HIFU 시술 후에는 3편 문헌 모두에서 화상, 발열이 발생하였고, 2편에서는 통증이 발생하였으며, 1편에서는 우흉수 발생이 보고되었다. TACE 시술 후, 문헌 2편에서는 발열 및 통증 발생을 보고하였다.

표 10. TACE+HIFU와 TACE의 안전성 결과

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술 (명) | 합병증 전체 발생률(%) | 발생 내용 |
|--|--------------|----------|----------------|---------------|--|
| 무작위 임상시험 | Li C (2010) | 원발성 (89) | TACE+HIFU (44) | 52.3 | - 1도 화상 13명(29.6%) - 2도 2명(4.6%) - 발열 8명(18.2%) |
| | | | TACE군(45) | 보고 없음 | - 개별보고 없음 |
| ※ 전체대상자(89명) TACE 시술 1-2주 후 · 일과성 열 65명(73%) · 일시 통증 28명(31.5%) | | | | | |
| 비무작위 임상시험 | Wu F (2005) | 원발성 (50) | TACE+HIFU (24) | 29.2 | - 발열: 1명(4.2%) (38.5도 이상) - 피부화상: 2명(8.3%) - 일시적 국소동통 (5일 자숙): 4명(16.7%) |
| | | | TACE(26) | 보고 없음 | - 개별보고 없음 |
| ※ 전체대상자(89명) TACE 후 · 일시 발열: 45명(90%) · 국소동통: 30명(60%) | | | | | |
| 비교관찰 (후향적) | J Kim (2012) | 원발성 (57) | TACE+HIFU (25) | 32.0 | - 우흉수 1명(4%) - 피부 화상 2명(8%) - 발열(4일간): 1명(4%) - 통증 4명(16%) |
| | | | TACE(32) | 보고 없음 | - 개별보고 없음 |

참고: TACE: 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU: 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound)

2) TACE+PVE+USg-HIFU와 TACE+PVE의 비교 연구

TACE+PVE+HIFU와 TACE+PVE를 비교한 문헌은 원발성 간암 환자를 대상으로 한 후향적 비교관찰 연구가 1편이었다. 두 군의 개별 합병증 발생 내역과 TACE+PVE+HIFU 군의 합병증 총발생률에 대해서는 보고하였으나 TACE+PVE군의 합병증 총발생률은 보고하지 않았다.

두 군 모두에서 구역질, 구토, 발열, 통증, 백혈구 감소증이 발생하였고, 두 군간 합병증 발생률의 유의한 차이는 없었다.

표 11. TACE+PVE+HIFU와 TACE+PVE의 안전성 결과

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술 (명) | 합병증 전체 발생률(%) [심각한 합병증] | 발생 내용 |
|------------|--------------|----------|-----------------------|----------------------------|--|
| 비교관찰 (후향적) | Cui L (2012) | 원발성 (68) | TACE+PVE+ HIFU(32) | 78.0 [62.5] | - 구역질 22명(68.8%) - 구토 13명(40.6%) - 발열 9명(28.1%) - 통증 16명(50.0%) - 백혈구감소증 20명(62.5%) |
| | | | TACE+PVE (36) | 보고 없음 [52.8] | - 구역질 24명(66.7%) - 구토 11명(30.6%) - 발열 8명(22.2%) - 통증 14명(38.9%) - 백혈구감소증 19명(52.8%) |

1) 소위원회에서 심각한 합병증으로 분류한 것은 진한 글씨로 표시함

2) 참고: TACE: 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU: 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), PVE: 문맥색전술(portal vein embolization)

다. 단독치료

1) USg-HIFU와 RFA의 비교 연구

전향적 비교관찰연구 2편에서 HIFU와 RFA를 비교하였고, 두 군 간의 차이가 유의하다고($p < 0.05$) 보고하였다. 재발성 간암 환자를 대상으로 한 Chan AC(2013)의 연구에서는 HIFU군보다 RFA군의 합병증 발생률이 더 높았다고 보고되었고, 원발성 간암 환자 대상 Cheung TT(2013)의 연구에서는 RFA군보다 HIFU군의 합병증 발생률이 더 높은 것으로 보고되었다.

표 12. HIFU와 RFA의 안전성 결과

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술 (명) | 합병증 전체 발생률(%) [심각한 합병증] | 발생 내용 | 비고 |
|---------------|------------------------|-------------|--------------|----------------------------|---|--------|
| 비교관찰 (전향적) | Chan AC (2013) | 재발성 (89) | HIFU (27) | 7.4 [0.0] | - 흉수 1명(3.7%) - 2도 화상 1명(3.7%) | p<0.05 |
| | | | RFA (76) | 22.4 [13.0] | - 흉수 5명(6.6%) - 폐렴 1명(1.3%) - 흉터 4명(5.3%) - 심장 합병증 3명(3.9%) - 간농양 2명(2.6%) - 급성담낭염 1명(1.3%) - 복수 1명(1.3%) - 횡격막 파열 1명(1.3%) - 흉벽 및 복부 통증 2명(2.6%) - 정맥색증 1명(1.3%) - 기타 4명(5.3%) - 입원 사망 3명(2.6%) | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2013) | 원발성 (78) | HIFU (47) | 21.3 [6.3] | - 피하종창 1명(2.1%) - 심근경색 1명(2.1%) - 열 1명(2.1%) - 우측흉벽 종창/통증 1명(2.1%) - 기흉 2명(4.2%) - 피부 화상 2명(4.2%) - 복수 2명(4.2%) | p<0.05 |
| | | | RFA (59) | 8.5 [3.4] | - 흉터 감염 1명(1.7%) - 간농양 1명(1.7%) - 정맥류 출혈 1명(1.7%) - 흉수 2명(3.4%) | |

- 1) 소위원회에서 심각한 합병증으로 분류한 것은 진한 글씨로 표시함
- 2) 참고: HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), RFA; 고주파열치료술 (radiofrequency ablation)

2) USg-HIFU와 TACE의 비교 연구

전향적 비교관찰연구 1편에서 HIFU와 TACE를 비교하였고, TACE군보다 HIFU군의 합병증 발생률이 더 높았으며, 두 군 간의 차이는 유의하다고($p < 0.05$) 보고하였다.

표 13. HIFU와 TACE의 안전성 결과

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술 (명) | 합병증 전체 발생률(%) [심각한 합병증] | 발생 내용 | 비고 |
|------------|------------------|----------|-----------|----------------------------|---|------------|
| | | | HIFU (26) | 46.2 [3.8] | - 명 1명(3.8%) - 3도 피부화상 1명(3.8%) - 흉막 삼출 5명(19.2%) - 피부부종 6명(23.1%) - 열 3명(11.5%) - 흉벽 명 1명(3.8%) | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2014) | 원발성 (78) | TACE (52) | 34.6 | - 저칼륨혈증 3명(5.8%) - 열 4명(7.7%) - 구토 2명(3.8%) - 고빌리루빈 혈증 1명(1.9%) - 간농양 1명(1.9%) - 출혈 4명(7.7%) - 과사성 취장염 1명(1.9%) - 대퇴 천공부위 타박상 2명(3.8%) - 혈뇨 동반 급성요정체 1명(1.9%) - 좌측간엽 분절동맥 폐쇄 1명(1.9%) - 고칼륨혈증 1명(1.9%) | $p < 0.05$ |

1) 소위원회에서 심각한 합병증으로 분류한 것은 진한 글씨로 표시함

2) 참고: TACE; 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound)

3) USg-HIFU와 지지요법의 비교 연구

전향적 비교관찰연구 1편에서 HIFU와 지지요법을 비교하였고, 지지요법군의 30명 중 26명은 전통적인 중국약제를 투여한 것으로 보고하였다. 이 연구에서는 지지요법군의 합병증 발생률에 대해서는 보고하지 않았으며, HIFU군 모두에서 발열, 일시적 국소동통이 발생하였으나 시술 후 2주 내에 회복이 완료되었다고 보고하였다.

표 14. HIFU와 지지요법의 안전성 결과

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술 (명) | 합병증/부작용 전체발생률(%) [심각한 합병증] | 발생 내용 | 비고 |
|-----------|--------------|-----------|------------|----------------------------|---|----|
| 비무작위 임상시험 | Li YY (2007) | 원발성 (181) | HIFU (151) | 100.0 [36.4] | - 발열 151명(100.0%) - 일시 국소동통 151명(100.0%) - 경증 피부화상 38명(25.1%) - 간문맥 색전증 55명(36.4%) ※ 발열, 국소동통 2주내 회복완료 | - |
| | | | 지지요법 (30) | 보고 없음 | - 개별보고 없음 | |

- 1) 소위원회에서 심각한 합병증으로 분류한 것은 진한 글씨로 표시함
- 2) 참고: HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound)

4) USg-HIFU 단독 연구

13편(전후비교연구 2편, 증례연구 9편, 증례보고 2편)의 연구에서 HIFU의 합병증 발생을 보고하였다. 문헌 13편 모두에서 발열, 피부화상, 통증 등에 대해 보고하였고, 일부 문헌에는 심각한 합병증도 보고되었다(SE Jung 2011; Kelvin KC 2011; Xu G 2011; Cheung TT 2012; Li JJ 2009). SE Jung(2011)의 연구에서는 ‘담도폐쇄/증상이 있는 흉막 삼출/간암으로 인한 사망’, Kelvin KC(2011)의 연구에서는 HIFU 시술 후 ‘심근경색으로 인한 사망’을 1명씩 보고하였다.

표 15. HIFU의 안전성 결과

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술 (명) | 합병증/부작용 전체발생률(%) [심각한 합병증] | 발생 내용 | 비고 |
|-------|------------------|--------------|-----------|----------------------------|--|----|
| 전후비교 | Wu F (2004) | 원발성 (55) | HIFU (55) | 23.6 | - 발열 2명(3.6%) - 피부화상 7명(12.7%) * 이중 3도 화상 3명 - 동통 4명(7.3%) | |
| 전후비교 | Leslie TA (2008) | 원발성, 전이성 (8) | HIFU (8) | 보고없음 | - 통증 6명(75.0%) - 피부화상 3명(37.5%) - 부종 2명(25.0%) - 피부 민감성 1명(12.5%) | |

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술 (명) | 합병증/부작용 전체발생률(%) [심각한 합병증] | 발생 내용 | 비고 |
|-------|------------------|----------------|------------|----------------------------|--|----|
| 증례연구 | Kennedy (2004) | 전이성 (11) | HIFU (11) | 보고없음 | - 동통 7명(63.6%) - 피부화상 3명(27.3%) | |
| 증례연구 | Illing Ro (2005) | 전이성 (22) | HIFU (22) | 보고없음 | - 치료부위 불편감 24명(80.0%) - 치료부위 피부독성 8명(26.7%) - 치료부위 부종 8명(26.7%) - 발열 4명(13.3%) - 기타부작용 3명(10.0%) | |
| 증례연구 | Zhang L (2009) | 원발성 (39) | HIFU (39) | 보고없음 | - 경미한 국소통증 9명(23.1%) - 경미한 국소화상 5명(12.8%) - 수포 4명(10.3%) | |
| 증례연구 | SE Jung (2011) | 원발성 (79) | HIFU (79) | 100.0 [1.3] | 1) 부작용 및 사소한 합병증 - 피부 발적/홍반 79명(100%) - 갈비뼈 과사 79명(100%) - 통증 52명(65.8%) - 국소 척추 과사 2명(2.5%) - 치료부위의 피부마비 10명(12.7%) - 무증상 흉막삼출 38명(48.1%) - 일시적 체장염 1명(1.3%) 2) 주요합병증 - 담도폐쇄/증상이 있는 흉막삼출/간암으로 인한 사망 1명(1.3%) 3) 지연된 합병증 - 관찰 24개월 시점 · 황격막 파열 1명(1.3%) · 갈비뼈 골절 1명(1.3%) | |
| 증례연구 | Kelvin KC (2011) | 원발성, 전이성 (49) | HIFU (49) | 보고없음 [2.0] | - 1도 피부화상 2명(4.1%) - 2도 피부화상 1명(2.0%) - 멍 1명(2.0%) - 심근경색 사망 1명(2.0%) ※ 미진단 허혈성 심장질환 보유자 | |
| 증례연구 | Xu G (2011) | 원발성, 전이성 (145) | HIFU (145) | 보고없음 | - 1도 피부화상 37.2% - 2도 피부화상 31.7% - 3도 피부화상 2.1% - 우측 흉강 반응성 삼출 7명(4.8%) - 흉골/척추 부상 3명(2.1%) - 급성담낭염 2명(2.1%) | |

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술 (명) | 합병증/부작용 전체발생률(%) [심각한 합병증] | 발생 내용 | 비고 |
|-------|------------------|----------------|--------------------------|----------------------------|--|----|
| 증례연구 | Cheung TT (2012) | 원발성 (100) | HIFU (100) | 13.0 | <ul style="list-style-type: none"> - 기흉 2명(2.0%) - 우측 흉벽 멍 1명(1.0%) - 1도 피부화상 5명(5.0%) - 2도 피부화상 1명(1.0%) - 3도 피부화상 3명(3.0%) - 흉막삼출 1명(1.0%) - 흉부감염 1명(1.0%) - 신기능 장애 1명(1.0%) - 고빌리루빈 혈증 1명(1.0%) - 간농양 1명(1.0%) - 정맥류 출혈 1명(1.0%) | |
| 증례연구 | Zhu J (2013) | 원발성 (9) | HIFU (9) | 66.7 | <ul style="list-style-type: none"> - 반상출혈 2명(22.2%) - 흉수 1명(11.1%) - 흉수/복수 1명(11.1%) - 미열 1명(11.1%) - 복통 1명(11.1%) | |
| 증례연구 | Chen L (2015) | 원발성, 전이성 (187) | HIFU (187) | 2.7 [1.1] | <ul style="list-style-type: none"> - 1도 피부화상 3명(1.6%) - 3도 피부화상 2명(1.1%) | |
| 증례보고 | Li JJ (2009) | 원발성 (59) | HIFU(47), HIFU+ TACE(12) | 100.0 | <ul style="list-style-type: none"> - 발열 5명(8.5%) - 심실상성 빈맥 3명(5.1%) - 고혈압 8명(13.6%) - 1도 피부화상 8명(13.6%) - 2도 피부화상 48명(81.4%) - 3도 피부화상 3명(5.1%) - 시술 반대쪽 화상 8명(13.6%) - 통증 59명(100.0%) - 경미한 간기능장애 48명(81.4%) - 경미한 신장기능장애 2명(3.4%) - 경미한 혈뇨 6명(10.2%) - 급성담낭염 2명(3.4%) - 담관확장증 5명(8.5%) - 경미한 흉수 3명(5.1%) - 경미한 심낭삼출 2명(3.4%) - 말초신경 장애 10명(16.9%) - 척추 장애 1명(1.7%) | |
| 증례보고 | Leslie T (2012) | 원발성, 전이성 (31) | HIFU (31) | 100.0 | <ul style="list-style-type: none"> - 시술부위 불편감 26명(83.9%) - 시술부위 피부독성 21명(38.7%) - 시술부위 부종 7명(22.6%) - 발열 3명(9.7%) - 기타 3명(9.7%) | |

1) 소위원회에서 심각한 합병증으로 분류한 것은 진한 글씨로 표시함

2) 참고: HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound)

2.2. 유효성

가. 개요

간암 초음파유도 고강도초음파집속술의 유효성은 소위원회 논의에 따라 AFP 수치 변화, 완전 반응률, 부분 반응률, 안정 병변율, 진행 병변율, 전체 생존율로 평가하였다. 총 19편의 문헌에서 위 다섯 가지 지표 중 1개 이상의 지표에 대해 보고하였다.

나. AFP(α -fetoprotein)

USg-HIFU 시술과 관련하여 AFP 수치 변화를 유효성 지표로 보고한 문헌은 6편으로, 무작위 임상시험, 비무작위임상시험, 후향적 비교관찰연구, 전후비교 연구 각 1편이었고, 증례연구는 2편이었다. 연구대상은 증례연구 2편의 경우만 원발성 및 전이성 간암 환자를 대상으로 하였고, 나머지 4편은 원발성 환자만을 대상으로 하였다. 각각의 문헌은 AFP 관련 내용을 보고하였으나, 문헌별로 보고하는 방식과 시점이 상이하였다.

1) 비교군이 TACE인 경우

Li C(2010)는 AFP 수치가 90% 이상 감소한 환자 비율을 보고한 무작위임상시험 문헌에서 TACE+HIFU군이 TACE 단독 군보다 감소 환자 비율이 높았다고 보고하였다.

2) 비교군이 지지요법인 경우

Li YY(2007)는 시술/치료 0개월과 1개월 후의 AFP 수치를 비교한 문헌에서 HIFU군의 AFP 수치는 감소한 반면, 지지요법군의 AFP 수치는 증가했다고 보고하였고, HIFU군에서는 0개월과 1개월 후의 AFP 수치 차이가 유의하다고($p < 0.05$) 보고하였다.

3) 비교군이 TACE+PVE인 경우

시술 전과 후의 AFP 수치가 양성에서 음성으로 변화한 환자의 비율을 보고한 Cui L(2012)의 연구에서는 TACE+PVE군보다 TACE+PVE+HIFU군의 변화 환자 비율이 더 높았고 두 군 간의 차이가 유의하다고($p < 0.05$) 보고하였다.

4) USg-HIFU 시술 전 후를 비교한 경우

시술 전과 후의 AFP 수치가 양성에서 음성으로 변화한 환자의 비율을 보고한 Wu F(2004)의 연구에서는 단일군의 HIFU 시술 전 양성 환자 비율이 58.2%에서 시술 후 5.5%로 감소했다고 보고하였다.

5) 비교군이 없는 경우

Xu G(2011)는 원발성 및 전이성 간암 환자에서 HIFU 시술 후 AFP 수치가 양성에서 음성으로 변화한 환자의 비율이 16.6%라고 보고하였다. 또한 원래 수준의 절반으로 감소한 환자가 35.9%, 변화가 없는 환자는 16.6%로 보고하였고, 4.1%의 환자는 AFP 수치가 시술 후 유의하게 증가한 것으로($p<0.01$)로 보고하였다. 이외에도 Li CX(2004)는 원발성 및 전이성 간암 환자에서 HIFU 시술 2주 후 AFP 수치가 50% 이상 감소한 환자의 비율을 32%로 보고하였다.

표 16. 유효성 결과 - AFP

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술(명) | AFP 변화 | 문헌별 AFP 지표 설명 |
|------------|--------------|----------------|-------------------|------------------------------|--|
| 무작위 임상시험 | Li C (2010) | 원발성 (89) | TACE+HIFU(44) | 77.1%(27명) | AFP 수치 90% 이상 감소한 환자 비율 (시술 후 매1~2개월마다 추적관찰 종료일까지 측정) |
| | | | TACE(45) | 50.0%(18명) | |
| 비무작위 임상시험 | Li YY (2007) | 원발성 (181) | HIFU(151) | 0개월: 738±312 1개월: 457±198 | AFP 수치 0개월/1개월 - HIFU 군의 0개월/1개월 차이* |
| | | | 지지요법(30) | 0개월: 754±328 1개월: 763±319 | |
| 비교관찰 (후향적) | Cui L (2012) | 원발성 (68) | TACE+PVE+HIFU(32) | 50.0%(16명) | 시술 전/후 AFP 양성->음성으로 변환 환자 비율 (양성: AFP>200ng/ml)* |
| | | | TACE+PVE(36) | 27.8%(10명) | |
| 전후비교 | Wu F (2004) | 원발성 (55) | HIFU 전(55) | 58.2%(32명) | AFP 양성 환자 비율 (양성: AFP>200ng/ml) |
| | | | HIFU 후(55) | 5.5%(3명) | |
| 증례연구 | Li CX (2004) | 원발성, 전이성 (100) | HIFU(100) | 32.0%(32명) | 시술 2주 후 AFP 수치 50% 이상 감소 환자 비율 |
| 증례연구 | Xu G (2011) | 원발성, 전이성 (145) | HIFU(145) | 16.6%(24명) | 시술 후 AFP 양성->음성 변화 환자 비율 |

* $p<0.05$

참고: TACE: 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU: 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), RFA: 고주파열치료술(radiorequency ablation), PVE: 문맥색전술(portal vein embolization)

다. 반응률(Response rate)

1) 완전 반응률(Complete Response, CR)

USg-HIFU 시술과 관련하여 완전 반응 개념을 유효성 지표로 보고한 문헌은 16편으로, 비교군이 있는 연구는 8편(무작위 임상시험 1편, 비무작위임상시험 1편, 전향적 비교 관찰연구 3편, 후향적 비교관찰연구 3편)이었고, 비교군이 없는 연구는 8편이었다.

연구대상별로는 원발성 10편, 원발성/전이성 3편, 전이성 2편, 재발성 1편이었고, 각각의 문헌은 완전괴사율 관련 내용을 보고하였으나 문헌별로 보고하는 방식이 상이하였다. 이에 소위원회의 의견에 따라 완전 반응률의 개념으로 보고된 결과지표를 포함하여 함께 정리하였다.

■ 비교군이 TACE인 경우

비교군이 TACE인 연구 4편에서 HIFU 또는 TACE+HIFU군이 TACE군보다 완전 반응률이 높다고 보고한 문헌은 3편이었고(Li C 2010; Cheung TT 2014; Chok KS 2014), 이 문헌들에서는 두 군 간의 완전 반응률의 차이가 유의하다고 보고하였다 ($p < 0.05$). 반대로 J Kim(2012)의 연구에서는 TACE+HIFU군보다 TACE 군의 완전 반응률이 높다고 보고하였다.

■ 비교군이 지지요법인 경우

Li YY(2007)의 연구에서 지지요법군의 완전 반응률을 0.0%로, HIFU군의 완전 반응률이 28.5%로 보고하였다.

■ 비교군이 RFA인 경우

비교군이 RFA군인 2편의 문헌에서 HIFU군보다 RFA비교군의 완전 반응률이 높다고 보고하였으며(Chan AC 2013; Cheung TT 2013), 두 군 간의 차이가 유의하지는 않았다.

■ 비교군이 TACE+PVE인 경우

Cui L(2012)의 연구에서는 TACE+PVE군과 TACE+PVE+HIFU군 모두의 완전 반응률이 0.0%라고 보고되기도 하였다.

■ 비교군이 없는 경우

비교군이 없는 8편의 연구에서는 HIFU군의 완전 반응률이 낮게는 23.4%에서 높게는 100.0%까지로 보고되어, 문헌별로 완전 반응률의 수준이 상이하였다.

표 17. 유효성 결과 - 완전 반응을

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술(명) | CR | 문헌별 CR 지표 설명 | 비고 |
|------------|------------------|----------------|-------------------|------------|---|---------|
| 무작위 임상시험 | Li C (2010) | 원발성 (89) | TACE+HIFU(44) | 27.3%(12명) | complete response* | WHO |
| | | | TACE(45) | 8.9%(4명) | | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2014) | 원발성 (78) | HIFU(26) | 50.0%(13명) | complete response* | mRECIST |
| | | | TACE(52) | 0.0%(0명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | Chok KS (2014) | 원발성 (25) | HIFU(10) | 33.3%(7명) | complete response - HIFU vs. TACE* - HIFU vs. BMT | mRECIST |
| | | | TACE(12) | 20.0%(4명) | | |
| | | | BMT(3) | 0.0%(0명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | J Kim (2012) | 원발성 (57) | TACE+HIFU(25) | 20.0(5명) | complete response | RECIST |
| | | | TACE(32) | 28.0%(9명) | | |
| 비무작위 임상시험 | Li YY (2007) | 원발성 (181) | HIFU(151) | 28.5% | complete response | - |
| | | | 지지요법(30) | 0.0% | | |
| 비교관찰 (전향적) | Chan AC (2013) | 재발성 (103) | HIFU(27) | 85.2%(23명) | complete ablation | - |
| | | | RFA(76) | 87.8%(65명) | | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2013) | 원발성 (106) | HIFU(47) | 87.2%(41명) | complete ablation | - |
| | | | RFA(59) | 94.9%(56명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | Cui L (2012) | 원발성 (68) | TACE+PVE+HIFU(32) | 0.0%(0명) | complete response | RECIST |
| | | | TACE+PVE(36) | 0.0%(0명) | | |
| 전후비교 | Leslie TA (2008) | 원발성, 전이성 (8) | HIFU(8) | 37.5%(3명) | technical success (100% ablation) | - |
| 증례연구 | Illing Ro (2005) | 전이성 (22) | HIFU(22) | 100.0% | ablation (방사선학적/조직학적) | - |
| 증례연구 | Zhang L (2009) | 원발성 (39) | HIFU(39) | 50.0% | 100% ablation | - |
| 증례연구 | Kelvin KC (2011) | 전이성 (22) | HIFU(22) | 79.5%(39명) | complete tumor ablation | - |
| 증례연구 | Xu G (2011) | 원발성, 전이성 (145) | HIFU(145) | 23.4%(34명) | total tumor necrosis | - |
| 증례연구 | Cheung TT (2012) | 원발성 (100) | HIFU(100) | 87.0% | complete ablation rate (암종 개수 1개, 크기 3cm미만 환자 중) | - |
| 증례연구 | Fukuda H (2012) | 원발성 (14) | HIFU(14) | 78.6%(11명) | successfully treated(12개월) | - |
| 증례연구 | Chen L (2015) | 원발성, 전이성 (187) | HIFU(187) | 29.4%(55명) | complete response | mRECIST |

* p<0.05

참고: TACE; 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), RFA; 고주파열치료술(radiorequency ablation), PVE; 문맥색전술(portal vein embolization), BMT; best medical therapy

2) 부분 반응률(Partial Response, PR)

USg-HIFU 시술과 관련하여 부분 반응 개념을 유효성 지표로 보고한 문헌은 7편이었다. 이 중 비교군이 있는 연구는 6편(무작위 임상시험 1편, 비무작위임상시험 1편, 전향적 비교관찰연구 1편, 후향적 비교관찰연구 3편)이었고, 비교군이 없는 증례연구는 1편이었으며, 연구대상별로는 원발성 6편, 원발성/전이성 1편이었다.

■ 비교군이 TACE인 경우

비교군이 TACE인 연구 4편에서 TACE+HIFU군이 TACE군보다 부분 반응률이 높다고 보고한 문헌은 2편이었고(Li C 2010; J Kim 2012), 반대로 TACE군이 HIFU군보다 부분 반응률이 높다고 보고한 문헌도 2편이었다(Cheung TT 2014; Chok KS 2014). 두 군 간에 부분 반응률 차이가 유의한 문헌은 없었다.

■ 비교군이 지지요법인 경우

Li YY(2007)의 연구에서 지지요법군보다 HIFU군의 부분 반응률이 높고, 두 군 간에 부분 반응률 차이도 유의하다고 보고하였다($p < 0.05$).

■ 비교군이 TACE+PVE인 경우

Cui L(2012)의 연구에서 TACE+PVE군보다 TACE+PVE+HIFU군의 부분 반응률이 더 높다고 보고하였다.

■ 비교군이 없는 경우

Chen L(2015)의 연구에서 HIFU군의 부분 반응률을 39.0%로 보고하였다.

표 18. 유효성 결과 - 부분 반응을

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술(명) | PR | 문헌별 PR 지표 설명 | 비고 |
|------------|------------------|----------------|-------------------|------------|---|---------|
| 무작위 임상시험 | Li C (2010) | 원발성 (89) | TACE+HIFU(44) | 45.5%(20명) | partial response | WHO |
| | | | TACE(45) | 35.6%(16명) | | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2014) | 원발성 (78) | HIFU(26) | 7.7%(2명) | partial response | mRECIST |
| | | | TACE(52) | 21.2%(11명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | Chok KS (2014) | 원발성 (25) | HIFU(10) | 4.8%(1명) | partial response - HIFU vs. TACE - HIFU vs. BMT | mRECIST |
| | | | TACE(12) | 15.0%(3명) | | |
| | | | BMT(3) | 0.0%(0명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | J Kim (2012) | 원발성 (57) | TACE+HIFU(25) | 8.0%(2명) | partial response | RECIST |
| | | | TACE(32) | 6.0%(2명) | | |
| 비무작위 임상시험 | Li YY (2007) | 원발성 (181) | HIFU(151) | 60.3% | partial response* | - |
| | | | 지지요법(30) | 16.7% | | |
| 비교관찰 (후향적) | Cui L (2012) | 원발성 (68) | TACE+PVE+HIFU(32) | 25.0%(8명) | partial response | RECIST |
| | | | TACE+PVE(36) | 8.3%(3명) | | |
| 증례연구 | Chen L (2015) | 원발성, 전이성 (187) | HIFU(187) | 39.0%(73명) | partial response | mRECIST |

* p<0.05

참고: TACE; 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), PVE; 문맥색전술(portal vein embolization), BMT; best medical therapy

3) 안정 병변율(Stable Disease, SD)

USg-HIFU 시술과 관련하여 안정 병변 개념을 유효성 지표로 보고한 문헌은 6편이었다. 이 중 비교군이 있는 연구는 5편(무작위 임상시험 1편, 전향적 비교관찰연구 1편, 후향적 비교관찰연구 3편)이었고, 비교군이 없는 증례연구는 1편이었으며, 연구대상별로는 원발성 5편, 원발성/전이성 1편이었다.

■ 비교군이 TACE인 경우

비교군이 TACE인 연구 4편 중, J Kim(2012)의 연구에서 TACE+HIFU군이 TACE군보다 안정 병변율이 높다고 보고하였다. 반대로 나머지 3편의 연구에서는 TACE군이 HIFU 또는 TACE+HIFU군보다 안정 병변율이 높다고 보고하였고(Li C 2010; Cheung TT 2014; Chok KS 2014), Li C(2010)의 연구에서만 두 군 간에 안정 병변율 차이가 유의하다고 보고하였다($p < 0.05$).

■ 비교군이 TACE+PVE인 경우

Cui L(2012)의 연구에서 TACE+PVE군보다 TACE+PVE+HIFU군의 안정 병변율이 더 높다고 보고하였다.

■ 비교군이 없는 경우

Chen L(2015)의 연구에서 HIFU군의 안정 병변율을 17.1%로 보고하였다.

표 19. 유효성 결과 - 안정 병변율

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술(명) | SD | 문헌별 SD 지표 설명 | 비고 |
|------------|------------------|----------------|-------------------|------------|---|---------|
| 무작위 임상시험 | Li C (2010) | 원발성 (89) | TACE+HIFU(44) | 15.9%(7명) | stable disease* | WHO |
| | | | TACE(45) | 33.3%(15명) | | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2014) | 원발성 (78) | HIFU(26) | 34.6%(9명) | stable disease | mRECIST |
| | | | TACE(52) | 63.5%(33명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | Chok KS (2014) | 원발성 (25) | HIFU(10) | 14.3%(3명) | stable disease - HIFU vs. TACE - HIFU vs. BMT | mRECIST |
| | | | TACE(12) | 15.0%(3명) | | |
| | | | BMT(3) | 0.0%(0명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | J Kim (2012) | 원발성 (57) | TACE+HIFU(25) | 20.0%(5명) | stable disease | RECIST |
| | | | TACE(32) | 13.0%(4명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | Cui L (2012) | 원발성 (68) | TACE+PVE+HIFU(32) | 46.9%(15명) | stable disease | RECIST |
| | | | TACE+PVE(36) | 36.1%(13명) | | |
| 증례연구 | Chen L (2015) | 원발성, 전이성 (187) | HIFU(187) | 17.1%(32명) | stable disease | mRECIST |

* p<0.05

참고: TACE; 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), PVE; 문맥색전술(portal vein embolization), BMT; best medical therapy

4) 진행 병변율(Progressive Disease, PD)

HIFU 시술과 관련하여 진행 병변 개념을 유효성 지표로 보고한 문헌은 6편이었다. 이 중 비교군이 있는 연구는 5편(무작위 임상시험 1편, 전향적 비교관찰연구 1편, 후향적 비교관찰연구 3편)이었고, 비교군이 없는 증례연구는 1편이었으며, 연구대상별로는 원발성 5편, 원발성/전이성 1편이었다.

■ 비교군이 TACE인 경우

비교군이 TACE인 연구 4편 모두에서 HIFU 또는 TACE+HIFU군이 TACE군보다 진행 병변율이 낮다고 보고하였다. 이 중 Li C(2010)의 연구에서만 두 군 간에 진행 병변율 차이가 유의하다고 보고하였다($p < 0.05$).

■ 비교군이 TACE+PVE인 경우

Cui L(2012)의 연구에서 TACE+PVE군보다 TACE+PVE+HIFU군의 진행 병변율이 더 낮다고 보고하였다.

■ 비교군이 없는 경우

Chen L(2015)의 연구에서 HIFU군의 진행 병변율을 14.4%로 보고하였다.

표 20. 유효성 결과 - 진행 병변율

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술(명) | PD | 문헌별 PD 지표 설명 | 비고 |
|------------|------------------|----------------|-------------------|-------------|--|---------|
| 무작위 임상시험 | Li C (2010) | 원발성 (89) | TACE+HIFU(44) | 11.3%(5명) | progressive disease* | WHO |
| | | | TACE(45) | 22.2%(10명) | | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2014) | 원발성 (78) | HIFU(26) | 7.7%(2명) | progressive disease | mRECIST |
| | | | TACE(52) | 15.4%(8명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | Chok KS (2014) | 원발성 (25) | HIFU(10) | 47.6%(10명) | progressive disease - HIFU vs. TACE - HIFU vs. BMT | mRECIST |
| | | | TACE(12) | 50.0%(10명) | | |
| | | | BMT(3) | 100.0%(10명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | J Kim (2012) | 원발성 (57) | TACE+HIFU(25) | 52.0%(13명) | progressive disease | RECIST |
| | | | TACE(32) | 53.0%(17명) | | |
| 비교관찰 (후향적) | Cui L (2012) | 원발성 (68) | TACE+PVE+HIFU(32) | 28.1%(9명) | progressive disease | RECIST |
| | | | TACE+PVE(36) | 55.6%(20명) | | |
| 증례연구 | Chen L (2015) | 원발성, 전이성 (187) | HIFU(187) | 14.4%(27명) | progressive disease | mRECIST |

* p<0.05

참고: TACE; 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), PVE; 문맥색전술(portal vein embolization), BMT; best medical therapy

5) 반응률 종합(CR+PR vs. SD+PD)

USg-HIFU 시술과 관련하여 반응률 개념 4가지 지표 모두를 유효성 지표로 보고한 문헌은 6편이었다. 이 중 비교군이 있는 연구는 5편(무작위 임상시험 1편, 전향적 비교 관찰연구 1편, 후향적 비교관찰연구 3편)이었고, 비교군이 없는 증례연구는 1편이었으며, 연구대상별로는 원발성 5편, 원발성/전이성 1편이었다.

문헌에서 보고된 완전 반응률(CR)과 부분 반응률(PR)을 더해 objective response로 정의하여 시술의 효과를 확인하였다. 비교군이 있는 연구 5편 중 무작위 임상연구를 포함한 4편에서 HIFU군 또는 HIFU포함군의 완전/부분 반응률(objective response)은 비교군보다 높았고, 완전 반응률도 더 높았다(Li C 2010; Cheung TT 2014; Chok KS 2014; Cui L 2012). 반대로 J Kim(2012)의 연구에서는 TACE군이 TACE+HIFU군보다 완전/부분 반응률과 완전 반응률이 높았다. 비교군이 없는 증례연구 1편에서는 완전/부분 반응률이 54.4%(완전 반응률 29.4%)로 보고되었다(Chen L 2015). 6편의 연구에서 HIFU군 또는 HIFU 포함군의 완전/부분 반응률은 28.0~72.8% 범위로 보고되었다.

표 21. 유효성 결과 - CR+PR, SD+PD

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술(명) | % | |
|------------|------------------|----------------|-------------------|-------------|-------|
| | | | | CR+PR (CR) | SD+PD |
| 무작위 임상시험 | Li C (2010) | 원발성 (89) | TACE+HIFU(44) | 72.8 (27.3) | 27.2 |
| | | | TACE(45) | 44.5 (8.9) | 55.5 |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2014) | 원발성 (78) | HIFU(26) | 57.7 (50.0) | 42.3 |
| | | | TACE(52) | 21.2 (0.0) | 78.9 |
| 비교관찰 (후향적) | Chok KS (2014) | 원발성 (25) | HIFU(10) | 38.1 (33.3) | 61.9 |
| | | | TACE(12) | 35.0 (20.0) | 65.0 |
| | | | BMT(3) | 0.0 (0.0) | 100.0 |
| 비교관찰 (후향적) | J Kim (2012) | 원발성 (57) | TACE+HIFU(25) | 28.0 (20.0) | 72.0 |
| | | | TACE(32) | 34.0 (28.0) | 66.0 |
| 비교관찰 (후향적) | Cui L (2012) | 원발성 (68) | TACE+PVE+HIFU(32) | 60.3 (0.0) | 75.0 |
| | | | TACE+PVE(36) | 16.7 (0.0) | 91.7 |
| 증례연구 | Chen L (2015) | 원발성, 전이성 (187) | HIFU(187) | 54.4 (29.4) | 31.5 |

* p<0.05

참고: TACE: 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU: 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), PVE: 문맥색전술(portal vein embolization), BMT: best medical therapy

라. 전체 생존율(Overall Survival rate)

USg-HIFU 시술과 관련하여 전체 생존율 개념을 유효성 지표로 보고한 문헌은 11편으로, 전체 생존율 보고 시 비교군이 있는 연구는 8편이었고(무작위 임상시험 1편, 비무작위임상시험 2편, 전향적 비교관찰연구 3편, 후향적 비교관찰연구 2편), 비교군이 없는 연구는 3편이었다.

연구대상별로는 원발성 9편, 원발성/전이성 1편, 재발성 1편이었고, 각각의 문헌은 전체 생존율 관련 내용을 보고하였으나 문헌별로 생존율을 보고한 시점이 일부 상이하였다.

1) 비교군이 TACE인 경우

비교군이 TACE인 연구 4편에서 HIFU 또는 TACE+HIFU군이 TACE군보다 전체 생존율이 높다고 보고한 문헌은 3편이었다(Li C 2010; Wu F 2005; Cheung TT 2014). Li C(2010)은 1년, 2년, 3년 각 시점의 전체 생존율이 두 군 간에 유의한 차이가 있다고 보고하였고($p < 0.05$), Wu F(2005)와 Cheung TT(2014)의 연구에서도 추적 관찰한 두 군 간의 전체 생존율 차이가 유의하다고 보고하였다($p < 0.05$). 반대로 Chok KS(2014)의 연구에서는 HIFU군보다 TACE군의 1년, 2년, 3년 각 시점의 전체 생존율이 더 높다고 보고하였다.

2) 비교군이 지지요법인 경우

Li YY(2007)의 연구에서 지지요법군보다 HIFU군의 전체 생존율이 더 높다고 보고하였다($p < 0.01$).

3) 비교군이 RFA인 경우

비교군이 RFA군인 2편의 문헌에서 HIFU군보다 RFA비교군의 전체 생존율이 높다고 보고하였다(Chan AC 2013; Cheung TT 2013).

4) 비교군이 TACE+PVE인 경우

Cui L(2012)의 연구에서는 1년, 2년, 3년 시점의 전체 생존율이 TACE+PVE군보다 TACE+PVE+HIFU군에서 더 높다고 보고하였다($p < 0.05$).

5) 비교군이 없는 경우

비교군이 없는 3편의 연구에서는 HIFU군의 전체 생존율을 6개월 86.1%, 2년 61.4~87.7%, 1.5년 또는 2년 35.3~63.6%, 3년 49.8~62.4%, 4년 및 5년 시점 31.8%로 보고하였다(Wu F 2004; Zhang L 2009; Kelvin KC 2011).

표 22. 유효성 결과 - 전체 생존율

| 연구 유형 | 저자 (연도) | 연구대상 (명) | 시행시술(명) | OS(%) | | | | | | 전체 기간 |
|------------|------------------|---------------|-------------------|---------------|--------|----------------|-------|------|------|---------|
| | | | | 6개월 | 1년 | 2년 | 3년 | 4년 | 5년 | |
| 무작위 임상시험 | Li C (2010) | 원발성 (89) | TACE+HIFU(44) | - | 72.7* | 50.0* | 31.8* | - | 11.4 | p<0.05 |
| | | | TACE(45) | - | 47.2 | 16.7 | 2.8 | - | 0.0 | |
| 비무작위 임상시험 | Wu F (2005) | 원발성 (50) | TACE+HIFU(24) | 80.5 -85.4 | 42.9 | - | - | - | - | p<0.05 |
| | | | TACE(26) | 13.2 | 0.0 | - | - | - | - | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2014) | 원발성 (78) | HIFU(26) | - | 84.6 | - | 49.2 | - | 32.3 | p<0.05 |
| | | | TACE(52) | - | 69.2 | - | 29.8 | - | 2.3 | |
| 비교관찰 (후향적) | Chok KS (2014) | 원발성 (25) | HIFU(10) | - | 66.3 | 45.1 | 45.1 | - | - | p=0.181 |
| | | | TACE(12) | - | 85.0 | 68.3 | 52.7 | - | - | |
| | | | BMT(3) | - | 48.0 | 0.0 | 0.0 | - | - | |
| 비교관찰 (전향적) | Chan AC (2013) | 재발성 (103) | HIFU(27) | - | 96.3 | 81.5 | 69.8 | - | - | p=0.377 |
| | | | RFA(76) | - | 92.1 | 76.1 | 64.2 | - | - | |
| 비교관찰 (전향적) | Cheung TT (2013) | 원발성 (106) | HIFU(47) | - | 97.4 | - | 81.2 | - | - | p=0.530 |
| | | | RFA(59) | - | 94.6 | - | 79.8 | - | - | |
| 비무작위 임상시험 | Li YY (2007) | 원발성 (181) | HIFU(151) | 77.3** | 50.0** | 30.9** | - | - | - | p<0.01 |
| | | | 지지요법(30) | 26.7 | 3.4 | 0.0 | - | - | - | |
| 비교관찰 (후향적) | Cui L (2012) | 원발성 (68) | TACE+PVE+HIFU(32) | - | 56.3 | 18.8 | 9.3 | - | - | p<0.05 |
| | | | TACE+PVE(36) | - | 30.6 | 5.6 | 0.0 | - | - | |
| 전후비교 | Wu F (2004) | 원발성 (55) | HIFU(55) | 86.1 | 61.5 | 35.3 (18개월) | - | - | - | |
| 증례연구 | Zhang L (2009) | 원발성 (39) | HIFU(39) | - | 75.8 | 63.6 | 49.8 | 31.8 | 31.8 | |
| 증례연구 | Kelvin KC (2011) | 원발성, 전이성 (49) | HIFU(49) | - | 87.7 | - | 62.4 | - | - | |

* 각 시점 별 차이가 유의함(p<0.05)

** 각 시점 별 차이가 유의함(p<0.01)

참고: TACE; 경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization), HIFU; 고강도집속초음파치료술 (high-intensity focused ultrasound), RFA; 고주파열치료술(radiorequency ablation), PVE; 문맥색전술(portal vein embolization), BMT; best medical therapy

3. GRADE 근거 평가

체계적 문헌고찰을 통해 얻은 주요 결과의 근거수준에 대한 근거 요약표(Summary of Finding, SoF)를 제시하였으며, 결과지표는 중요도에 따라 critical outcome과 important outcome으로 분류하였다. critical outcome은 완전 반응률(complete response), 합병증 발생률이었고 important outcome은 AFP 수치 변화, 부분 반응률(partial response), 안정 병변율(stable disease), 진행 병변율(progressive disease), 전체 생존율(overall survival rate)이었다. 각각의 항목은 소위원회를 거쳐 확정하였다.

표 23. GRADE 근거 평가 - 일반성 간암에서 TACE+HIFU vs. TACE (RCT)

| 문헌 수 | 연구 유형 | 질평가 | | | | 한자수 | | 근거 수준 | 중요도 | |
|---------------|-------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|--------|---------------|---------------|---|----------------------------|
| | | 비합리성 위험 | 비합리성 일관성 | 비합리성 직접성 | 비합리성 정밀성 | 출판 비틀림 | TACE, HIFU | | | TACE |
| 1 | RCT | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 44 | 45 | TACE군에 대한 개별보고 없음. TACE 받은 모든 환자에서 일과성 열 65명 (73%), 일시적 통증 28명(31.5%) 발생 | ⊕⊕⊕ MODERATE CRITICAL |
| CR | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 12/44 (27.3%) | 4/45 (8.9%) | 두 군간 차이 유의함($p<0.05$) | ⊕⊕⊕ MODERATE CRITICAL |
| 전체 생존율 | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 44 | 45 | 시점별 생존율(TACE+HIFUvs.TACE): 1년* 72.7%vs.47.2, 2년* 50.0%vs.16.7%, 3년* 31.8%vs.2.8%, 5년 11.4vs.0.0%(* $p<0.05$) | ⊕⊕⊕ MODERATE IMPORANT T |
| PR | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 20/44 (45.5%) | 16/45 (35.6%) | 두 군간 차이 유의하지 않음($p>0.05$) | ⊕⊕⊕ MODERATE IMPORANT T |
| SD | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 7/44 (15.9%) | 15/45 (33.3%) | 두 군간 차이 유의함($p<0.05$) | ⊕⊕⊕ MODERATE IMPORANT T |
| PD | | | | | | | | | | |
| 1 | RCT | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 5/44 (11.4%) | 10/45 (22.2%) | 두 군간 차이 유의함($p<0.05$) | ⊕⊕⊕ MODERATE IMPORANT T |

| 문헌 수 | 질평가 | | | 환자수 | | | 근거 수준 | 중요도 | | |
|------|-------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|-------|-------|-----|---|-----------------------------------|
| | 연구 유형 | 비돌림 위험 | 비입관성 | 비직접성 | 비정밀성 | 출판비돌림 | | | TACE, HIFU | TACE |
| 1 | RCT | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 44 | 45 | AFP 수치 90% 이상 감소한 환자 비율 (TACE+HIFUvs.TACE): 27명(77.1%)vs.18명(50.0%) | ⊕⊕⊕○ MODERATE IMPORTAN T |

a. 대상군 선정, 교란변수, 노출 측정 중 2개 이상 비돌림 위험 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 24. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TACE+HIFU vs. TACE (RCT 외)

| 문헌수 | 질평가 | | | | 한자수 | | 효과 | 근거 수준 | 중요도 | |
|---|-------|-------------|-------------|-------------|----------------------|--------|--------------|--------------|---------------|------------|
| | 연구 유형 | 비돌림 위험 | 비 일관성 | 비 직접성 | 비 정밀성 | 출판 비돌림 | | | | TACE, HIFU |
| 2 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 7/24 (29.2%) | 26 | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| 1편의 문헌: TACE+HIFU 후 1도 화상(13/44), 2도 화상(2/44), 발열(8/44). TACE군에 대한 개별보고 없음. 다른 1편의 문헌: TACE+HIFU 후 우흉수(1/25), 피부 화상(2/25), 발열(1/25), 통증(4/25). TACE군에 대한 개별보고 없음. | | | | | | | | | | |
| CR | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 5/25 (20.0%) | 9/32 (28.1%) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | | | | | | | | | | |
| 전체 생존율 | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 44 | 45 | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
| 시점별 생존율(TACE+HIFUvs.TACE): 0.5년 80.5-85.4% vs. 13.2%, 1년 42.9% vs. 0.0% (두 군 간 전체생존율 p(0.05)) | | | | | | | | | | |
| PR | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 2/25 (8.0%) | 2/32 (6.3%) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
| 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | | | | | | | | | | |

| 문헌수 | 질평가 | | | | 환자수 | | | | 근거 수준 | 중요도 | |
|-----|-------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|--------|---------------|---------------|-------------------------|---------------|------------|
| | 연구 유형 | 비탈림 위험 | 비 일관성 | 비 직접성 | 비 정밀성 | 출판 비탈림 | TACE, HIFU | TACE | | | 효과 |
| SD | | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 5/25 (20.0%) | 4/32 (12.5%) | 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORANT T |
| PD | | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 13/25 (52.0%) | 17/32 (53.1%) | 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORANT T |

a. 대상군 선정, 교란변수, 노출 측정 중 2개 이상 비탈림 위험 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 25. GRADE 근거 평가 - 원발성, 재발성 간암에서 HIFU vs. RFA (RCT 외)

| 문헌 수 | 연구 유형 | 집평가 | | | | 환자수 | | | | 근거 수준 | 중요도 |
|---------------|-------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|-------|---------------|-----------------|--|------------------|-----------|
| | | 비탈림 위험 | 비일관성 | 비직접성 | 비정밀성 | 출판비탈림 | HIFU | RFA | 효과 | | |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 12/74 (16.2%) | 30/135 (22.2%) | 2편 문헌 모두에서 두 군간 차이 유의함(p<0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| CR | | | | | | | | | | | |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 64/74 (86.5%) | 121/135 (89.6%) | 2편 문헌 모두에서 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| 전체 생존율 | | | | | | | | | | | |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 74 | 135 | 시점별 생존율(HIFUvs.RFA): 1편의 문헌에서 1년 96.3% vs. 92.1%, 2년 81.5% vs. 76.1%, 3년 69.8% vs. 64.2%. 다른 1편의 문헌에서 1년 97.4% vs. 94.6%, 3년 81.2% vs. 79.8%. 모두 유의하지 않음(p>0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |

a. 대상군 선정, 교란변수, 노출 측정 중 2개 이상 비탈림 위험 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 26. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 HIFU vs. TACE (RCT 외)

| 문헌 수 | 연구 유형 | 질평가 | | | | 한자수 | | | 근거 수준 | 중요도 | |
|---------------|-------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|--------|---------------|---------------|---|------------------|-----------|
| | | 비합법성 | 비일관성 | 비직접성 | 비정밀성 | 출판비동일성 | HIFU | TACE | | | 효과 |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 12/47 (25.5%) | 18/72 (25.0%) | 2편 문헌 모두에서 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| CR | | | | | | | | | | | |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 20/47 (42.6%) | 4/72 (5.6%) | 2편 문헌 모두에서 두 군간 차이 유의함(p<0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| 전체 생존율 | | | | | | | | | | | |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 44 | 45 | 시점별 생존율(HIFUvs.TACE): 1편의 문헌에서 1년 84.6% vs. 69.2%, 3년 49.2% vs. 29.8%, 5년 32.3% vs. 2.3% (두 군 간 전체생존율 p<0.05). 다른 1편의 문헌에서 1년 66.0% vs. 85.0%, 2년 45.1% vs. 68.3%, 3년 45.1% vs. 52.7%. | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |
| PR | | | | | | | | | | | |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 5/47 (10.6%) | 14/72 (19.4%) | 2편 문헌 모두에서 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTANT |

| 문헌 수 | 연구 유형 | 집평가 | | | 환자수 | | | 근거 수준 | 중요도 | | |
|-----------|-------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|--------|---------------|---------------|--|------------------|---------------|
| | | 비돌림 위험 | 비일관성 | 비직접성 | 비정밀성 | 출판 비돌림 | HIFU | | | TACE | 효과 |
| SD | | | | | | | | | | | |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 12/47 (25.5%) | 36/72 (50.0%) | 2편 문헌 모두에서 두 군간 차이 유의하지 않음($p>0.05$) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTAN T |
| PD | | | | | | | | | | | |
| 2 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 12/47 (25.5%) | 18/72 (25.0%) | 2편 문헌 모두에서 두 군간 차이 유의하지 않음($p>0.05$) | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORTAN T |

a. 대상군 선정, 교란변수, 노출 측정 중 2개 이상 비돌림 위험 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 27. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 HIFU vs. 지지요법 (RCT 외)

| 문헌 수 | 질평가 | | | | 환자수 | | 효과 | 근거 수준 | 중요도 | |
|---------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------|-----|-------|---|-----------------------|
| | 연구 유형 | 비탈림 위험 | 비 일관성 | 비 직접성 | 비 정밀성 | 출판 비탈림 | | | | HIFU |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 151 | 30 | HIFU 후 경증 파부 화상(38/151), 긴문맥 색전증(55/151), 발열 및 국소 통증 (151/151). 지지요법에 대한 개별보고 없음. | ⊕⊕○○ LOW CRITICAL |
| CR | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 151 | 30 | HIFU vs. 지지요법: 28.5% vs. 0.0% | ⊕⊕○○ LOW CRITICAL |
| 전체 생존율 | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 151 | 30 | 시점별 생존율(HIFUvs.지지요법): 0.5년 77.3% vs. 26.7%, 1년 50.0% vs. 3.4%, 2년 30.9% vs. 0.0%. | ⊕⊕○○ LOW IMPORTANT |
| PR | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 151 | 30 | HIFU vs. 지지요법: 60.3% vs. 16.7%. 두 구간 차이 유의함(p<0.05). | ⊕⊕○○ LOW IMPORTANT |
| AFP | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | not serious | none | 151 | 30 | 시술/치료 0개월과 1개월 후의 AFP 수치 비교: HIFU군의 AFP 수치는 감소, 지지요법군의 AFP 수치는 증가. HIFU군에서는 0개월과 1개월 후의 AFP 수치 차이가 유의함(p<0.05). | ⊕⊕○○ LOW IMPORTANT |

표 28. GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TACE+PVE+HIFU vs. TACE+PVE (RCT 외)

| 문헌 수 | 연구 유형 | 질평가 | | | | 한자수 | | | | 근거 수준 | 중요도 |
|---------------|-------|-------------|-------------|-------------|----------------------|--------|-----------------|-------------|---|------------------|---------------|
| | | 비탈림 위험 | 비 일관성 | 비 직접성 | 비 정밀성 | 출판 비탈림 | TACE, PVE, HIFU | TACE, PVE | 효과 | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 32 | 36 | HIFU 시술 중 및 시술 후: 합병증 전체 25명(78.1%), 구역질(22/32), 구토(13/32), 발열(9/32), 통증(16/32), 배혈구감소증(20/32). TACE+PVE군: 구역질(24/36), 구토(11/36), 발열(8/36), 통증(14/36), 배혈구감소증(19/36). | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| CR | | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 0/32 (0.0%) | 0/36 (0.0%) | 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| 전체 생존율 | | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 32 | 36 | 시점별 생존율 (TACE+PVE+HIFUvs.TACE+PVE): 1년 56.3% vs. 30.6, 2년 18.8% vs. 5.6%, 3년 9.3% vs. 0.0% (전체생존율p<0.05). | ⊕○○○ VERY LOW | IMPORANT T |
| PR | | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 8/32 | 3/36 | 두 군간 차이 유의함(p<0.05) | ⊕○○○ | IMPORANT |

| 문헌 수 | 질평가 | | | | 환자수 | | | 근거 수준 | 중요도 | | |
|------------|-------|----------------------|-------------|-------------|----------------------|-------|-----------------|---------------|---------------|--|------------|
| | 연구 유형 | 비탈림 위험 | 비일관성 | 비직접성 | 비정밀성 | 출판비탈림 | TACE, PVE, HIFU | | | TACE, PVE | 효과 |
| | 연구 | serious | serious | serious | | | (25.0%) | (8.3%) | VERY LOW | T | |
| SD | | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | not serious | not serious | not serious | serious ^b | none | 15/32 (46.9%) | 13/36 (36.1%) | ⊕○○○ VERY LOW | 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | IMPORANT T |
| PD | | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 9/32 (28.1%) | 20/36 (55.6%) | ⊕○○○ VERY LOW | 두 군간 차이 유의하지 않음(p>0.05) | IMPORANT T |
| APF | | | | | | | | | | | |
| 1 | 관찰 연구 | serious ^a | not serious | not serious | serious ^b | none | 32 | 36 | ⊕○○○ VERY LOW | 시술 전과 후의 AFP 수치가 양성에서 음성으로 변화한 환자의 비율: TACE+PVE군보다 TACE+PVE+HIFU군의 변화 환자 비율이 더 높았고 두 군 간의 차이가 유의함(p<0.05). | IMPORANT T |

a. 대상군 선정, 교란변수, 노출 측정 중 2개 이상 비탈림 위험 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

IV

요약 및 결론

1. 평가 요약

초음파유도 고강도초음파집속술(USg-HIFU)은 고에너지 음파를 체내 이상 세포나 조직 부위에 직접 조준하는 시술로, 음파는 세포를 죽이는 열을 발산하므로, 여러 형태의 암 및 질환의 치료에 연구되고 있다. 본 기술은 2008년 신의료기술로 인정되어 비급여로 등재되었다.

본 연구에서는 신의료기술평가 완료 항목에 대한 의료기술 재평가 사업(NR19-001, 연구책임자: 최인순 연구위원)의 일환으로 근거 업데이트를 수행하였다. 평가에 활용된 문헌은 총 24편이며, 사전에 논의된 프로토콜에 따라 국내/외 데이터베이스를 검색한 결과 18편(Li C 2010; Chan AC 2013; Cheung TT 2013; Cheung TT2014; Chokks 2014; Cui L 2012; J Kim 2012; Leslie TA 2008; Zhang L 2009; SE Jung 2011; Kelvin KC 2011; Xu G 2011; Cheung TT 2012; Fukada H 2012; Zhu J 2013; Chen L 2015; Li JJ 2009; Leslie T 2012)의 문헌이 선택되었고 신의료기술평가 당시 활용된 문헌 6편(Wu F 2005; Li YY 2007; Wu F 2004; Kennedy 2004; Li CX 2004; Illing Ro 2005)이 포함되었다.

간암 HIFU의 안전성 및 유효성은 비교군 설정에 따라 구분하여 평가하였다. USg-HIFU의 안전성은 부작용 및 합병증 발생을 중점적으로 평가하였고, 유효성은 반응률과 전체생존율, AFP 수치변화로 평가하였으며, 이 중 완전 반응률과 부분 반응률에 초점을 맞춰 평가하였다.

2. 결론

간암의 초음파유도 고강도초음파집속술 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 원발성, 전이성, 재발성 간암환자를 대상으로 초음파유도 고강도초음파집속술의 안전성 및 유효성 결과를 다음과 같이 제시한다.

2.1. 간암 초음파유도 HIFU의 안전성

가. 문헌에서 보고된 안전성

원발성, 전이성, 재발성 간암 환자를 대상으로 하는 총 22편의 문헌에서 USg-HIFU 관련 부작용 및 합병증 발생에 대해 보고하였고, HIFU 시술 관련 사망은 보고되지 않았다. 문헌에서 보고된 대부분의 합병증 발생은 통증, 발열, 시술부위 화상이었으며, 대부분 수 주 내에 회복되었으나 HIFU군에서도 심각한 합병증이 일부 발생하였다.

비교군이 있는 문헌 중 TACE+HIFU와 TACE, TACE+PVE+HIFU와 TACE+PVE를 비교한 문헌에서는 HIFU 포함군의 합병증이 다수 보고되었으나 대부분 경미한 합병증이였다. 단일요법으로서 HIFU와 지지요법, RFA와 HIFU를 비교한 문헌 중 재발성 환자 대상 문헌에서는 HIFU군의 합병증이 보고되었으나 경미한 합병증이었고, 심각한 합병증(간농양, 심장합병증, 급성담낭염 등) 발생의 경우 RFA군에서 많이 보고되었다. 원발성 환자를 대상으로 RFA와 HIFU를 비교한 문헌에서는 RFA군보다 HIFU군의 합병증 발생이 더 많았다.

비교군이 없고 HIFU 시술을 받은 대상자에 대한 문헌에서는 간암 또는 대상자의 기저질환으로 인한 사망이 소수 발생하였고 심각한 합병증도 일부 보고되었으나, 대부분의 합병증 발생은 불편감, 통증, 발열, 화상, 발적, 멍 등 경미한 합병증에 해당하였다.

나. 종합분석

간암에 시술하는 초음파유도 고강도초음파집속술은 전신 또는 국소마취를 통해 체외에서 시술되는 최소(비) 침습적 시술로서, 평가에 활용한 문헌에서 보고된 사례로는 안전성에 크게 문제를 제기할만한 사망은 발생하지 않았으나 USg-HIFU 시술 후 백혈구감소증, 간농양, 기흉 등 심각한 합병증 또는 부작용이 보고된 문헌이 있어 시술 시 환자의 상태를 고려할 필요가 있다. 이외에도 일부 문헌에서 3도 화상, 갈비뼈 골절 등이 보고되고 있어 고강도 초음파가 집속되는 위치와 의료진의 시술 경험이 합병증 발생에 관련이 있다고 볼 수 있으므로, 의료진이 충분한 훈련과 경험을 가지고 시술 시 주의를 기울여 합병증 발생을 예방하는 것이 중요하다고 판단된다.

2.2. 간암 초음파유도 HIFU의 유효성

가. 문헌에서 보고된 유효성

원발성, 전이성, 재발성 간암 환자를 대상으로 하는 총 19편의 문헌에서 USg-HIFU 관련 유효성에 대해 보고하였다.

1) AFP 수치 변화

AFP 수치 변화를 보고한 문헌 6편의 경우, 비교군이 있는 문헌(TACE + HIFU와 TACE, TACE + PVE + HIFU와 TACE + PVE, HIFU와 지지요법, HIFU 전과 후)에서 HIFU군의 AFP 수치변화가 있는 환자의 비율이 더 높거나 HIFU군의 수치 감소폭이 컸고, 일부 문헌에서는 두 군 간의 차이(Cui L 2012) 또는 HIFU 시술 전과 후의 차이(Li YY 2007)가 유의하다고 보고하였다. 비교군이 없는 증례연구에서도 HIFU 시술 후 AFP 수치가 감소한 것으로 보고하였다(Li CX 2004; Xu G 2011).

2) 반응률

■ 완전 반응률

완전 반응률을 보고한 문헌 16편의 경우, 비교군이 있는 문헌 5편이 HIFU군의 완전 반응률이 비교군보다 높다고 보고하였고(Li C 2010; Cheung TT 2014; Chok KS 2014; Ki YY 2007; Cui L 2012), 이중 3편의 문헌에서 두 군 간의 차이가 유의하다고 보고하였다. 반대로 비교군의 완전 반응률이 더 높다고 보고한 문헌도 있었으나(J Kim 2012; Chan AC 2013; Cheung TT 2013) 두 군 간의 차이가 유의하지는 않았다. 비교군이 없는 연구에서는 HIFU 시술 후 완전 반응률이 최소 23.4%에서 최대 100.0%까지 보고되기도 하였다.

■ 부분 반응률

부분 반응률을 보고한 문헌 7편의 경우, 비교군이 있는 문헌 6편에서 비교군에 비해 HIFU군 또는 HIFU포함군의 부분 반응률이 높다고 보고하였고 이 중 1편의 문헌에서 두 군 간의 부분 반응률 차이가 유의하였다(Li YY 2007). 비교군이 없는 1편의 연구에서 HIFU군의 부분 반응률을 39%로 보고하기도 하였다.

■ 안정 병변율

안정 병변율을 보고한 문헌 6편의 경우, 비교군이 있는 문헌 2편에서 비교군에 비해 HIFU포함군의 안정 병변율이 높다고 보고하였다(J Kim 2012; Cui L 2012). 반대로 비교군이 HIFU포함군보다의 안정 병변률이 높다고 보고한 문헌은 3편이었으며(Li C 2010; Cheung TT 2014; Chok KS 2014), 이 중 1편의 문헌에서 두 군 간의 안정 병변율 차이가 유의하다고 보고하였다(Li C 2010). 비교군이 없는 1편의 문헌에서 HIFU군의 안정 병변율을 17.1%로 보고하기도 하였다.

■ 진행 병변율

진행 병변율을 보고한 문헌 6편의 경우, 비교군이 있는 문헌 5편에서 비교군에 비해 HIFU포함군 또는 HIFU군의 진행 병변률이 낮다고 보고하였다(Li C 2010; Cheung TT 2014; Chok KS 2014; J Kim 2012; Cui L 2012). 이 중 1편의 문헌에서 두 군 간의 진행 병변율 차이가 유의하다고 보고하였다(Li C 2010). 비교군이 없는 1편의 문헌에서 HIFU군의 진행 병변율을 14.4%로 보고하기도 하였다.

■ 반응을 종합

HIFU 시술과 관련하여 반응을 개념 4가지 지표 모두를 유효성 지표로 보고한 문헌은 6편이었다. 비교군이 있는 연구 5편 중 무작위 임상연구를 포함한 4편에서 HIFU군 또는 HIFU 포함군의 완전/부분 반응률(objective response)이 비교군보다 높았고, 비교군보다 완전 반응률도 더 높았다(Li C 2010; Cheung TT 2014; Chok KS 2014; Cui L 2012). 반대로 J Kim(2012)의 연구에서는 TACE군이 TACE+HIFU군보다 objective response와 완전 반응률이 높았다. 비교군이 없는 증례연구 1편에서는 완전/부분 반응률이 54.4%(완전 반응률 29.4%)로 보고되었다(Chen L 2015). 6편의 연구에서 HIFU군 또는 HIFU 포함군의 objective response는 28.0~72.8%범위로 보고되었다.

3) 전체 생존율

전체 생존율을 보고한 문헌 11편의 경우, 비교군이 있는 문헌 8편 중 7편에서 비교군에 비해 HIFU군 또는 HIFU포함군의 모든 시점 전체생존율이 높다고 보고하였고(Li C 2010; Wu F 2005; Cheung TT 2014; Chan AC 2013; Cheung TT 2013; Li YY 2007; Cui L 2012), 이 중 3편의 문헌에서 두 군 간의 전체 생존율 차이가 유의하다고 보고하였다(Li C2010; Cheung TT 2014; Cui L 2012). 반대로 1편의 연구에서는

HIFU군보다 TACE군에서 전체 생존율이 더 높다고 보고하기도 하였다. 또한 비교군이 없는 3편의 연구에서는 HIFU군의 전체 생존율을 6개월 86.1%, 2년 61.4~87.7%, 1.5년 또는 2년 35.3~63.6%, 3년 49.8~62.4%, 4년 및 5년 시점 31.8%로 보고하였다 (Wu F 2004; Zhang L 2009; Kelvin KC 2011).

나. 종합분석

총 19편의 문헌에서 간암 USg-HIFU의 유효성을 평가하였다. 주로 원발성 간암 또는 일부 전이성 간암을 대상으로 하였으며, 1편의 연구만이 재발성 간암 환자를 대상으로 하였다. 다수의 문헌에서 비교군에 비해 HIFU를 시술받은 환자군의 AFP 수치 변화가 크고, 완전 반응률, 부분 반응률, 전체 생존율이 높고, 안정 병변율과 진행 병변율이 낮은 것으로 보고되었으나, 일부 문헌에서는 반대의 결과가 보고되기도 하였다.

문헌에 나타난 간암에 대한 USg-HIFU의 적용은 종양의 크기를 제한해서 대상자를 선정하거나, 절제술이 불가능한 경우에 활용하는 것이 대부분인 것으로 파악되었다. 다만 소위원회에서는 USg-HIFU가 고주파 열치료 등 치료 원리적 측면에서 기존의 일부 치료법과 다르지 않으므로 종양의 크기에 관계없이 종양의 위치에 따라 적용이 고려된다고 판단하였다.

이외에도 대상자의 특성을 고려하여, 선정된 문헌에서 다루지 않은 소아의 간모세포종(hepatoblastoma)이나, 대상자의 비율이 높지 않았던 전이성 간암 환자를 대상으로 한 문헌도 일부 함께 검토하였다(MY Park 2009; HY Sung 2008; Wang S 2014). 먼저 전이성 간암 환자에 대해 USg-HIFU를 시술한 후 화학요법을 병합 치료로 진행한 문헌에서는 USg-HIFU 시술 후 1년 시점에 종양이 CT상으로 확인되지 않아 다른 치료요법과의 병합치료로 전이성 간암 환자에서 유용하게 USg-HIFU를 활용할 수 있다고 보고하였다. 또 다른 문헌에서는 이전에 수술 및 여러 시술(TACE, RFA 등)을 받은 전이성 간암 환자 13명에게 USg-HIFU를 적용하여 일부 환자에게서 유효성이 있었다고 보고하였으나, 대상자 수가 적어 향후 관련 연구가 더 필요하다고 보고하였다. 그리고 절제술이 불가능한 소아(3개월~50개월) 간모세포종 환자 12명을 대상으로 한 문헌에서 화학요법+TACE+HIFU를 시술하여 대상환자의 83.3%에서 종양이 완전 절제/소작되었다고 보고하였으며, 절제 불가능한 간모세포종 환자에게 TACE와 HIFU의 병합요법이 유용하다고 보고하였다.

이에 소위원회에서는 문헌 중 다수에서 비교군에 비해 USg-HIFU를 시술받은 환자군의 완전/부분 반응률, 전체 생존율이 높았으며, 안정/진행 병변율이 낮은 것으로 보고되

어, 근치 및 완화요법으로서 USg-HIFU의 치료효과가 있는 것으로 판단하고 그 필요성에 대해서는 동의하였다. 그러나 최근 약 10년 간 무작위 임상연구가 1편에 불과하고, 관련연구의 대부분이 증례연구 또는 증례보고 수준에 해당하는 상황이며, 제시된 문헌들은 USg-HIFU가 다른 시술과 함께 병합요법으로서 가치가 강조되고 있다. 때문에 USg-HIFU 단독요법으로서의 효과를 확인하려면 현재 간암의 표준치료로 사용되는 방사선치료, RFA 등과 단독요법으로서의 비교연구가 더욱 필요하다. 이러한 부분과 임상현장에서의 경험을 고려했을 때, 간암 USg-HIFU에 대해서는 단독요법으로서의 비교연구와 실제 시술 규모, 비용효과 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 판단된다.

2.1. 간암 초음파유도 HIFU의 안전성 및 유효성

간암의 초음파유도 고강도초음파집속술 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제안하였다.

간암에 시술하는 초음파유도 고강도초음파집속술(USg-HIFU)은 시술 후 심각한 합병증 또는 부작용이 보고된 문헌이 있으므로 시술 시 환자의 상태를 고려할 필요가 있다고 판단하였다. 또한 일부 문헌에서 3도 화상, 갈비뼈 골절 등이 보고되고 있어 고강도 초음파가 집속되는 위치와 의료진의 시술 경험이 합병증 발생에 관련이 있다고 볼 수 있으므로, 충분한 경험 및 훈련을 통해 합병증 발생을 예방하는 것이 안전성 측면에서 중요하다고 판단하였다.

유효성 측면에서는 문헌 중 다수에서 비교군에 비해 USg-HIFU를 시술받은 환자군의 완전/부분 반응을, 전체 생존율이 높고, 안정/진행 병변율이 낮아, 근치 및 완화요법으로서 USg-HIFU의 치료효과가 있는 것으로 판단하고 그 필요성에 대해서는 동의하였다. 그러나 최근 약 10년 간 무작위 임상연구가 1편에 불과하고, 관련연구의 대부분이 증례연구 또는 증례보고 수준에 해당하는 상황이며, 제시된 문헌들은 USg-HIFU가 다른 시술과 함께 병합요법으로서 가치가 강조되고 있다. 때문에 USg-HIFU 단독요법으로서의 효과를 확인하려면 현재 간암의 표준치료로 사용되는 방사선치료, RFA 등과 단독요법으로서의 비교연구가 더욱 필요하다. 이러한 부분과 임상현장에서의 경험을 고려했을 때, 간암 USg-HIFU에 대해서는 단독요법으로서의 비교연구와 실제 시술 규모, 비용효과 등에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 판단된다.

의료기술재평가위원회는 “간암의 초음파유도 고강도초음파집속술”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.10.11.).



참고문헌

- 건강보험심사평가원. 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여상대가치점수(2018년 2월판). 건강보험심사평가원. 2018.
- 건강보험심사평가원. 신의료기술평가보고서 고강도초음파집속술. 건강보험심사평가원. 2008.
- 대한산부인과학회. 고강도초음파집속술(HIFU) 진료지침. 대한산부인과학회. 2016.
- 보건복지부. 고시 제2008-134호(2008.11.11.). 보건복지부 고시.
- 보건복지부. 고시 제2014-195호(2014.10.31.). 보건복지부 고시.
- 대한간암학회. 2018 간세포암종 진료 가이드라인. 대한간암학회, 국립암센터. 2018.
- 조세현. 간암의 새로운 치료법. 대한간학회 추계학술대회. 2006.
- 한성태. 고강도 집적 초음파를 이용한 고휘종양의 치료. Continuing Education Column. 대한 의사협회지. 2006
- 허영, 도정희, 오창현, 김종효, 송태경. 영상유도 고강도집속초음파 치료기기의 기술과 산업동향. KEIT PD Issue report. 2015.
- Aetna 홈페이지 http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0766.html
- Focused Ultrasound State of the Field 2015, Focused Ultrasound Foundation.
- Foster RS, Bihrlle R, Sanghvi N, Fry F, Kopecky K, Regan J, Eble J, Hennige C, Hennige LV, Donohue JP. Production of prostatic lesions in canines using transrectally administered high-intensity focused ultrasound. *European Urology*. 1993; 23: 330-336.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018.
- Hill CR, ter Haar GR. Review article: high intensity focused ultrasound-potential for cancer treatment. *The British Journal of Radiology*. 1995; 68: 1296-1303.
- Illing RO, Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Protheroe AS, Friend PJ, Gleeson FV, Cranston DW, Phillips RR, Middleton MR, Illing RO, Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Protheroe AS, Friend PJ, Gleeson FV, Cranston DW, Phillips RR, Middleton MR. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *British Journal of Cancer*. 2005; 93: 890-895.
- J Kim. Therapeutic effect of high-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma <5 cm: comparison with transarterial chemoembolisation monotherapy—preliminary

- observations. *The British Journal of Radiology*. 2012; 85(1018): e940-946.
- Kennedy JE, ter Haar GR, Cramston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future?. *The British Journal of Radiology*. 2003; 76: 590-599.
- Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Gleeson FV, Phillips RR, Middleton MR, Cranston D, Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, Gleeson FV, Phillips RR, Middleton MR, Cranston D. High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours. *Ultrasonics*. 2004; 42: 931-935.
- Lesile TA, Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound principles, current uses, and potential for the future. *Ultrasound Quarterly*. 2006; 22: 263-272.
- Li CX, Xu GL, Jiang ZY, Li JJ, Luo GY, Shan HB, Zhang R, Li Y, Li CX, Xu GL, Jiang ZY, Li JJ, Luo GY, Shan HB, Zhang R, Li Y. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2004; 10: 2201-2204.
- Li YY, Sha WH, Zhou YJ, Nie YQ, Li YY, Sha WH, Zhou YJ, Nie YQ. Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2007; 22: 2148-2154.
- Lynn JG, Zwemer RL, Chick Aj, Miller AG. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *Journal of Clinical Ultrasound. The Journal of General Physiology*. 1942; 26: 179-193.
- Wood RW, Loomis AL. The physical and biological effects of high-frequency sound waves of great intensity. *London Edinburgh and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1927; 4: 417-436.
- Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zhu H, Bai J, Zou JZ, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB, Wu F, Wang Zb, Chen Wz, Zhu H, Bai J, Zou JZ, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma.[see comment]. *Annals of Surgical Oncology*. 2004; 11: 1061-1069.
- Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB, Wu F, Wang Zb, Chen Wz, Zou JZ, Bai J, Zhu H, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization.[see comment]. *Radiology*. 2005; 235: 659-667.
- Wu F, Wang ZB, Cao YD, Xu ZL, Zhou Q, Zhu H, Chen WZ, Wu F, Wang Zb, Cao Yd, Xu ZL, Zhou Q, Zhu H, Chen Wz. Heat fixation of cancer cells ablated with high-intensity-focused ultrasound in patients with breast cancer. *American Journal of Surgery*. 2006; 192: 179-184.
- Park MY. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for treating liver metastasis from colon and stomach cancer. *Int J Hyperthermia*. 2009 May;25(3):180-8.
- Sung HY. High intensity focused ultrasound therapy resulted in a complete response in a patient with advanced gastric cancer with liver metastases: A case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;20(7):707-9.

- ter Haar GR. High intensity ultrasound. 2001; 8: 77-89. *Seminars in Laparoscopic Surgery*. 2001; 8: 77-89.
- Wang S. First experience of high-intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial embolization as local control for hepatoblastoma. *Hepatology*. 2014 Jan;59(1):170-7.

VI

부록

3. 소위원회

간암의 초음파유도 고강도초음파집속술 소위원회는 기존 신의료기술평가 당시 참여했던 소위원회 위원 2인(소화기내과, 외과)과 신의료기술평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정한 각 분야 전문의 4인(소화기내과, 외과, 영상의학과, 방사선종양학과 각 1인)으로 구성하였다.

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 4월 24일 19:00
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 6월 10일 18:30
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 논의

1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 24일 18:30
- 회의내용: 결과추출 및 결론방향 논의

1.4. 제4차 소위원회

- 회의일시: 2019년 8월 19일 19:00
- 회의내용: 보고서 검토 및 논의

2. 문헌 검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid MEDLINE(Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to April 19, 2019<검색일: 2019. 5. 3.>

| 구분 | No. | Searches | MEDLINE |
|--------------|-----|--|------------|
| Patients | 1 | liver cancer.mp. or exp Liver Neoplasms/ | 163,137 |
| | 2 | hepatocellular carcinoma.mp. or exp Carcinoma, Hepatocellular | 105,707 |
| | 3 | ((liver or hepat*) adj5 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or carcinoma* or neoplas* or metasta*)).mp. | 228,848 |
| | 4 | 1 or 2 or 3 | 228,863 |
| Intervention | 5 | focused ultrasound.mp. | 5,243 |
| | 6 | high intensity focused ultrasound.mp. | 3,194 |
| | 7 | HIFU.mp. | 2,221 |
| | 8 | non invasive treatment.mp. | 741 |
| | 9 | non surgical ablation.mp. | 20 |
| | 10 | extracorporeal HIFU.mp. | 24 |
| | 11 | extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation.mp. | 3 |
| | 12 | extracorporeal focused ultrasound surgery.mp. | 1 |
| P&I | 13 | or/5-12 | 6,114 |
| 기간 | 14 | 4 and 13 | 349 |
| 동물 제외 | 15 | limit 14 to yr="2007 -Current" | 272 |
| | 16 | animals/ | 6,395,970 |
| | 17 | humans/ | 17,702,955 |
| | 18 | 16 not (16 and 17) | 4,542,584 |
| | 19 | 15 not 18 | 212 |

2.1.2. Ovid-Embase(1974 to 2019 April 19) <검색일: 2019. 5. 3.>

| 구분 | No. | Searches | EMBASE |
|--------------|-----|--|------------|
| Patients | 1 | liver cancer.mp. or exp liver cancer/ | 228,545 |
| | 2 | hepatocellular carcinoma.mp. or exp liver cell carcinoma/ | 156,520 |
| | 3 | ((liver or hepat*) adj5 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or carcinoma* or neoplas* or metasta*)).mp. | 318,730 |
| | 4 | 1 or 2 or 3 | 323,723 |
| Intervention | 5 | high intensity focused ultrasound.mp. | 5,832 |
| | 6 | HIFU.mp. | 3,703 |
| | 7 | focused ultrasound.mp. | 8,889 |
| | 8 | extracorporeal focused ultrasound surgery.mp. | 1 |
| | 9 | extracorporeal HIFU.mp. | 37 |
| | 10 | ultrasound thermal ablation.mp. | 24 |
| | 11 | non invasive treatment.mp. | 1,240 |
| | 12 | non surgical ablation.mp. | 24 |
| | 13 | or/5-12 | 10,314 |
| P&I | 14 | 4 and 13 | 689 |
| 기간 | 15 | limit 14 to yr="2007 - current" | 585 |
| 동물제외 | 16 | exp 'animal'/ | 24,008,620 |
| | 17 | exp 'human'/ | 19,583,768 |
| | 18 | 16 not (16 and 17) | 4,424,852 |
| | 19 | 15 not 18 | 524 |

2.1.3. Cochrane Library <검색일: 2019. 5. 3.>

| 구분 | # | Searches | Cochrane |
|-----|----|---|----------|
| P | 1 | MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees | 2,683 |
| | 2 | MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees | 1,552 |
| | 3 | ((liver or hepat*) near/3 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or carcinoma* or neoplas* or metasta*)):ti,ab,kw | 10,153 |
| | 4 | #1 OR #2 OR #3 | 10,153 |
| I | 5 | high intensity focused ultrasound*:ti,ab,kw | 256 |
| | 6 | HIFU*:ti,ab,kw | 156 |
| | 7 | focused ultrasound*:ti,ab,kw | 697 |
| | 8 | extracorporeal focused ultrasound surgery*:ti,ab,kw | 14 |
| | 9 | extracorporeal HIFU*:ti,ab,kw | 7 |
| | 10 | ultrasound thermal ablation*:ti,ab,kw | 116 |
| | 11 | non invasive treatment*:ti,ab,kw | 8,559 |
| | 12 | non surgical ablation*:ti,ab,kw | 504 |
| | 13 | #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 | 9,652 |
| P&I | 14 | #4 AND #13 | 198 |
| 기간 | 15 | 2007-2019 | 183 |

2.2. 국내 데이터 베이스

2.2.1. KoreaMed <검색일자: 2019. 5. 9.> 2007-2019 연도제한

| 데이터베이스 | 연번 | 검색어 | 검색문헌 | 비고 |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|------|------------------|
| KoreaMed | 1 | high intensity focused ultrasound | 45 | 전체 |
| | 2 | HIFU | 29 | |
| | 3 | focused ultrasound | 110 | |
| | 4 | focused ultrasound surgery | 24 | |
| 한국의학논문 데이터베이스 (KMbase) | 1 | high intensity focused ultrasound | 58 | 고급검색 (국내발표논문) |
| 2 | focused ultrasound | 76 | | |
| 3 | focused ultrasound surgery | 7 | | |
| 4 | 고강도 초음파 | 3 | | |
| 5 | 고강도 집적 | 5 | | |
| 6 | 고강도 집적 | 0 | | |
| RISS | 1 | high intensity focused ultrasound | 136 | 국내학술지논문 |
| | 2 | focused ultrasound | 136 | |
| | 3 | focused ultrasound surgery | 24 | |
| | 4 | 고강도 초음파 | 59 | |
| | 5 | 고강도 집적 | 7 | |
| | 6 | 고강도 집속형 | 2 | |
| 한국학술정보 (KISS) | 1 | high intensity focused ultrasound | 65 | 검색필드-전체 |
| | 2 | focused ultrasound | 140 | |
| | 3 | focused ultrasound surgery | 13 | |
| | 4 | 고강도 초음파 | 25 | |
| | 5 | 고강도 집적 또는 집속형 | 4 | |
| NDSL | 1 | high intensity focused ultrasound | 71 | 상세검색 (국내논문) |
| | 2 | focused ultrasound | 165 | |
| | 3 | focused ultrasound surgery | 18 | |
| | 4 | 고강도 초음파 | 24 | |
| | 5 | 고강도 집적 | 1 | |
| | 6 | 고강도 집속형 | 1 | |

3. 최종 선택 문헌

| 연번 | 1저자 | 제목 | 서지정보 |
|----|-----------|---|--|
| 1 | Li C | Therapeutic effects and prognostic factors in high-intensity focused ultrasound combined with chemoembolisation for larger hepatocellular carcinoma | Eur J Cancer. 2010 Sep;46(13):2513-21 |
| 2 | Wu F | Advanced Hepatocellular Carcinoma: Treatment with High-Intensity Focused Ultrasound Ablation Combined with Transcatheter Arterial Embolization | Radiology. 2005 May;235(2):659-67 |
| 3 | LI YY | Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma | J Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec;22(12):2148-54 |
| 4 | Chan AC | Survival Analysis of High-Intensity Focused Ultrasound Therapy Versus Radiofrequency Ablation in the Treatment of Recurrent Hepatocellular Carcinoma | Ann Surg. 2013 Apr;257(4):686-92 |
| 5 | Cheung TT | Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma | HPB (Oxford). 2013 Aug;15(8):567-73 |
| 6 | Cheung TT | Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy vs. transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinomas | Liver Int. 2014 Jul;34(6):e136-43 |
| 7 | Chok KS | Pilot study of high-intensity focused ultrasound ablation as a bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients wait-listed for liver transplantation | Liver Transpl. 2014 Aug;20(8):912-21 |
| 8 | Cui L | Comparative study on transcatheter arterial chemoembolization, portal vein embolization and high intensity focused ultrasound sequential therapy for patients | Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(12):6257-61 |
| 9 | J Kim | Therapeutic effect of high-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolisation for hepatocellular carcinoma <5 cm: comparison with transarterial chemoembolisation monotherapy--preliminary observations | Br J Radiol. 2012 Oct;85(1018):e940-6 |
| 10 | Wu F | Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinom | Ann Surg Oncol. 2004 Dec;11(12):1061-9 |
| 11 | Leslie TA | High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumours: can radiological assessment predict the histological response? | Br J Radiol. 2008 Jul;81(967):564-71 |

| 연번 | 1저자 | 제목 | 서지정보 |
|----|-----------|---|--|
| 12 | Kennedy | High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumour | Ultrasonics. 2004 Apr;42(1-9):931-5 |
| 13 | Li CX | Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer | World J Gastroenterol. 2004 Aug 1;10(15):2201-4 |
| 14 | Illing Ro | The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population | Br J Cancer. 2005 Oct 17;93(8):890-5 |
| 15 | Zhang L | High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins | Eur Radiol. 2009 Feb;19(2):437-45 |
| 16 | SE Jung | High-intensity focused ultrasound ablation in hepatic and pancreatic cancer: complications | Abdom Imaging. 2011 Apr;36(2):185-95 |
| 17 | Kelvin KC | High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience | Ann Surg. 2011 May;253(5):981-7 |
| 18 | Xu G | Follow-up of high-intensity focused ultrasound treatment for patients with hepatocellular carcinoma | Ultrasound Med Biol. 2011 Dec;37(12):1993-9 |
| 19 | Cheung TT | Tolerance of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with hepatocellular carcinoma | World J Surg. 2012 Oct;36(10):2420-7 |
| 20 | Fukuda H | Findings of multidetector row computed tomography of HCCs treated by HIFU ablation | Eur J Radiol. 2012 Mar;81(3):e239-43 |
| 21 | Zhu J | High-intensity focused ultrasound ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and hypersplenism: preliminary study | J Ultrasound Med. 2013 Oct;32(10):1855-62 |
| 22 | Chen L | High intensity focused ultrasound ablation for patients with inoperable liver cancer | Hepatogastroenterology. 2015 Jan-Feb;62(137):140-3 |
| 23 | Li JJ | Complications of high intensity focused ultrasound for patients with hepatocellular carcinoma | Technol Cancer Res Treat. 2009 Jun;8(3):217-24 |
| 24 | Leslie T | High-intensity focused ultrasound treatment of liver tumours: post-treatment MRI correlates well with intra-operative estimates of treatment volume | Br J Radiol. 2012 Oct;85(1018):1363-70 |

4. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 원문확보가 불가능한 연구(2개)
2. 단일군을 병합요법 사용 대상으로 한 연구(8개)
3. 중재시술의 결과지표 확인이 어려운 중재군, 비교군을 설정한 연구(2개)
4. 간암 이외의 암종과 결과를 함께 제시한 연구(3개)
5. 체외전신용 HIFU를 사용하지 않은 연구(3개)
6. 적절한 의료결과가 하나 이상 보고되지 않은 연구(10개)
7. 기존 평가문헌 및 선택문헌과 중복된 문헌(2개)
8. 기존 평가에서 사용한 장비와 동일하지 않은 장비를 사용한 문헌(4개)

| 연번 | 1저자 | 제목 | 서지정보 | 배제 사유 |
|----|-----------|--|--|-------|
| 1 | Chen B | Effective strategy of the combination of high-intensity focused ultrasound and transarterial chemoembolization for improving outcome of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a retrospective cohort study | Transl Oncol. 2014 Dec;7(6):788-94 | 3 |
| 2 | Cheung TT | High-intensity focused ultrasound ablation as a bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients awaiting liver transplantation | Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012 Oct;11(5):542-4 | 6 |
| 3 | Cheung TT | High-intensity focused ultrasound ablation: an effective bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients | World J Gastroenterol. 2013 May 28;19(20):3083-9 | 6 |
| 4 | Dupré A | First clinical experience of intra-operative high intensity focused ultrasound in patients with colorectal liver metastases: A phase i-ii study | PLoS One. 2015 Feb 26;10(2) | 5 |
| 5 | Dupré A | Evaluation of the Feasibility, Safety, and Accuracy of an Intraoperative High-intensity Focused Ultrasound Device for Treating Liver Metastases | J Vis Exp. 2019 Jan 9;(143) | 5 |

| 연번 | 1저자 | 제목 | 서지정보 | 배제 사유 |
|----|----------|--|--|-------|
| 6 | Dupré A | Efficacy of high-intensity focused ultrasound-assisted hepatic resection (HIFU-AR) on blood loss reduction in patients with liver metastases requiring hepatectomy: study protocol for a randomized controlled trial | Trials. 2017 Feb 6;18(1):57 | 5 |
| 7 | Fukuda H | Hyperecho in ultrasound images during high-intensity focused ultrasound ablation for hepatocellular carcinomas | Eur J Radiol. 2011 Dec;80(3):e571-5 | 6 |
| 8 | Fukuda H | Usefulness of US-CT 3D dual imaging for the planning and monitoring of hepatocellular carcinoma treatment using HIFU | Eur J Radiol. 2011 Dec;80(3):e306-10 | 6 |
| 9 | Fukuda H | Treatment of small hepatocellular carcinomas with US-guided high-intensity focused ultrasound | Ultrasound Med Biol. 2011 Aug;37(8):1222-9 | 8 |
| 10 | Ji Y | High intensity focused ultrasound (HIFU) for primary hepatocellular carcinoma: a single center experience | Int J Clin Exp Med 2017;10(11):15432-8 | 8 |
| 11 | Jin C | High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: Long-term follow-up and clinical analysis | Eur J Radiol. 2011 Dec;80(3):662-9 | 2 |
| 12 | Li YY | Short and long term efficacy of high intensity focused ultrasound therapy for advanced hepatocellular carcinoma | J Gastroenterol Hepatol. 2007 Dec;22(12):2148-54 | 7 |
| 13 | Lu AQ | Upregulation of miR-137 reverses sorafenib resistance and cancer-initiating cell phenotypes by degrading ANT2 in hepatocellular carcinoma | Oncol Rep. 2017 Apr;37(4):2071-2078 | 2 |
| 14 | Luo Y | Comparison of Efficiency of TACE plus HIFU and TACE alone on Patients with Primary Liver Cancer. | J Coll Physicians Surg Pak. 2019 May;29(5):414-417 | 8 |
| 15 | Ni S | Sequential transcatheter arterial chemoembolization, three-dimensional conformal radiotherapy, and high-intensity focused ultrasound treatment for unresectable hepatocellular carcinoma patients | J Biomed Res. 2012 Jul;26(4):260-7 | 2 |

| 연번 | 1저자 | 제목 | 서지정보 | 배제 사유 |
|----|----------|--|---|-------|
| 16 | Numata K | Evaluation of the therapeutic efficacy of high-intensity focused ultrasound ablation of hepatocellular carcinoma by three-dimensional sonography with a perflubutane-based contrast agent | Eur J Radiol. 2010 Aug;75(2):e67-75 | 6 |
| 17 | Orgera G | High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results | Radiol Med. 2011 Aug;116(5):734-48 | 4 |
| 18 | Orsi F | High-intensity focused ultrasound ablation: Effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations | AJR Am J Roentgenol. 2010 Sep;195(3):W245-52 | 4 |
| 19 | Park MY | Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for treating liver metastasis from colon and stomach cancer | Int J Hyperthermia. 2009 May;25(3):180-8 | 2 |
| 20 | Rossi M | High-intensity focused ultrasound provides palliation for liver metastasis causing gastric outlet obstruction: case report | J Ther Ultrasound. 2013 Jul 1;1:9 | 6 |
| 21 | Sung HY | High intensity focused ultrasound therapy resulted in a complete response in a patient with advanced gastric cancer with liver metastases: A case report | Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jul;20(7):707-9 | 2 |
| 22 | U. Jprn | Safety and efficacy of US-guided HIFU treatment for HCC patients | - | 1 |
| 23 | Wang L | Comparison of Combination Stereotactic Body Radiotherapy Plus High-Intensity Focused Ultrasound Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy Alone for Massive Hepatocellular Carcinoma. | Med Sci Monit. 2018 Nov 18;24:8298-8305 | 8 |
| 24 | Wang S | First experience of high-intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial embolization as local control for hepatoblastoma | Hepatology. 2014 Jan;59(1):170-7 | 2 |
| 25 | Wang S | First experience of high-intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial embolization as local control for hepatoblastoma | Hepatology. 2014 Jan;59(1):170-7 | 7 |

| 연번 | 1저자 | 제목 | 서지정보 | 배제 사유 |
|----|---------|--|---|-------|
| 26 | Wang Y | Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for needle-track seeding of hepatocellular carcinoma: Preliminary results | Int J Hyperthermia. 2010;26(5):441-7 | 6 |
| 27 | Wu Y | Clinical observation on high intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma | Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2012 Aug;50(8):691-4 | 1 |
| 28 | Yi J | High-intensity focused ultrasound ablation induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma | Hepatogastroenterology. 2014 Nov-Dec;61(136):2336-9 | 6 |
| 29 | Yu JY | Value of texture analysis based on enhanced MRI for predicting an early therapeutic response to transcatheter arterial chemoembolisation combined with high-intensity focused ultrasound treatment in hepatocellular carcinoma | Clin Radiol. 2018 Aug;73(8):758 | 2 |
| 30 | Zhai YP | Effect of the combination treatment of high-intensity focused ultrasound and cryocare knife in advanced liver cancer | J BUON. 2017 Mar-Apr;22(2):495-499 | 3 |
| 31 | Zhang L | Comprehensive sequential interventional therapy for hepatocellular carcinoma | Chin Med J (Engl). 2009 Oct 5;122(19):2292-8 | 2 |
| 32 | Zhang Y | Evaluation of short-term response of high intensity focused ultrasound ablation for primary hepatic carcinoma: Utility of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted imaging | Eur J Radiol. 2011 Sep;79(3):347-52 | 6 |
| 33 | Zhou Q | Changes in Circulating Immunosuppressive Cytokine Levels of Cancer Patients After High Intensity Focused Ultrasound Treatment | Ultrasound Med Biol. 2008 Jan;34(1):81-7 | 4 |
| 34 | Zhu H | High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma: Role of partial rib resection | Eur J Radiol. 2009 Oct;72(1):160-6 | 6 |

5. 신의료기술평가보고서(2008) 평가 결과

신청기술 : 고강도초음파집속술

체외 초음파를 이용하여 주로 고형종양의 응고괴사를 유도하는 비침습적 치료법으로 개발된 ‘고강도초음파집속술’은 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 고강도집적초음파를 이용한 악성종양의 치료와 ExAblate 2000 장비를 이용한 자기공명영상 유도하 고집적 초음파 수술이란 명목으로 2007년 5월 14일과 16일 및 2008년 1월 4일 모두 세 차례에 걸쳐 신청되었다.

신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

고강도초음파집속술은 2004년부터 임상적 유효성에 대한 근거자료 미비로 요양급여행위 결정신청이 수차례 반려된 기술이긴 하나 이는 신의료기술평가제도가 도입되기 이전 단계의 상황이므로, 2007년 제1차 신의료기술평가위원회(2007.8.3.) 및 2008년 제1차 신의료기술평가위원회(2008.2.29.)에서는 유도방법 등에 관계없이 동 기술을 모두 평가하도록 심의하였다.

충분한 의견수렴을 위해 간암 및 유방암 등의 종양전문분야 내과, 외과, 산부인과, 영상의학과 및 방사선종양학과 전문의를 포함하여 총 7명의 고강도초음파집속술 소위원회가 구성되었으며, 동 위원회는 2007년 8월 29일부터 2008년 9월 8일까지 약 1년 동안 총 5회의 회의운영을 통해 체계적 문헌고찰 방법에 의거 동 기술의 안전성·유효성을 평가하고, 그 검토결과를 신의료기술평가위원회에 제출하였다.

2008년 제8차 신의료기술평가위원회(2008.9.19.)에서는 동 내용을 토대로 고강도초음파집속술의 평가결과를 최종 심의하였다.

고강도초음파집속술의 안전성·유효성 평가

평가 목적

고강도초음파집속술의 평가는 우선 고강도초음파집속술의 치료원리를 검토하고, 초음파-유도 및 자기공명영상-유도에 따른 차이점을 분석한 후 이를 고려하여 동 기술의 안전성·유효성을 평가하였다. 또한 동 기술이 적용되는 상병에 따라 안전성·유효성에 대한 결과가 다를 수 있으므로 이를 구분하여 그 차이점을 통해 동 기술의 평가결과를 분석하였다.

평가 방법

고강도초음파집속술은 고형종양과 자궁근종 등의 주요상병을 중심으로 대상을 선정하고 유도방법을 구분하여 다른 외과적 또는 비침습적 시술들과 비교를 통해 동 기술 시행 후 나타난 사망이나 합병증 등을 안전성 결과로, 동 기술 시행 후 나타난 종양(근종)의 크기 변화나 통증감소, 국소재발률 등을 주요 유효성 결과로 선정하였다.

국내문헌은 KoreaMed를 중심으로 8개 데이터베이스, 국외문헌은 Ovid-Medline과 Emabase 및 다른 나라의 의료기술평가자료를 중심으로 검색하였다. 총 773개 문헌이 검색되었고 중복된 문헌 92개를 제외한 총 681개 문헌을 토대로 선택 및 배제기준을 적용하여 총 41개 (국내 2개, 국외 39개)문헌이 최종 평가에 포함되었다. 이 중 초음파-유도관련 문헌은 22개였으며, 자기공명영상-유도관련 문헌은 19개 이었다.

문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 SIGN의 도구를 이용하였으며 이에 따라 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하여 평가결과를 기술하였다.

안전성

고강도초음파집속술은 전신 또는 국소마취를 통해 체외에서 시술되는 최소 침습적 시술로 현재 적용된 대부분의 상병에서 표재성 피부화상이나 시술과정에서의 동통 외에는 안전성에 문제를 제기할 만한 사망이나 합병증 사례는 없는 기술로 해석된다. 다만, 유방암 등의 일부 상병에서 3도 피부화상이 보고되는 바 이는 고강도초음파가 집속되는 위치에 따른 시술경험과 관련된 문제이므로 이는 충분한 훈련 등을 통해 사전 예방하여야 할 사항으로 판단된다.

유효성

고강도초음파집속술의 유효성은 유도방법에 따라 각각 총 19편의 문헌을 통해 적용상병을 구분하여 평가하였다.

간암에 US-guided HIFU의 적용은 고주파열치료와 치료 원리가 유사한 방법으로 종괴크기 5cm 이상에서도 완전괴사가 보고되고 치료전후 종양크기의 변화도 현저하여 종양의 크기에 관계없이 단독 또는 다른 시술과 병용요법으로 적용할 때 근치 및 완화요법으로 치료효과가 있는 것으로 판단하였다.

또한 MR-guided HIFU는 자궁근종의 경우 비교적 대규모 연구에서 HIFU 치료후 지속적으로 감소되는 양상을 보였으며, 비관류용적과 함께 비교할 때 근종의 유형에 관계

없이 통계적으로 유의한 감소 효과를 나타내었을 뿐 아니라 환자들이 자각하는 출혈, 통증 등의 증상도 지속적으로 완화되는 경향을 보여 이러한 문헌적 근거에 의거 자궁근종에 HIFU 사용은 유효한 치료로 판단하였다.

이외 유방암, 췌장암, 신장암 및 복부내 종양, 직장암, 골육종, 외음부 이영양증 및 뇌종양 등에 고강도초음파집속술이 적용되었으나 대부분 전후실험설계나 증례연구 1편 뿐이거나 연구결과를 그대로 적용하기에는 혼동이나 치우침 및 우연성의 위험이 매우 높거나 인과관계가 적은 낮은 수준의 근거수준 3에 해당되는 문헌이어서 치료목적에 따른 임상적 유용성에 대한 근거를 전혀 제시할 수 없었다.

따라서 고강도초음파집속술은 US-guided HIFU는 간암에만, MR-guided HIFU는 자궁근종에만 그 사용을 인정하고 이외의 상병은 아직은 연구가 필요한 단계로 검토되었다.

제언

고강도초음파집속술 소위원회와 신의료기술평가위원회는 초음파 유도 및 자기공명영상 유도 고강도초음파집속술에 대하여 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

고강도초음파집속술은 전신 또는 국소마취를 통해 체외에서 시술되는 최소 침습적 시술로 유도방법에 관계없이 표재성 피부화상이나 시술과정에서의 동통 외에는 안전성에 문제를 제기할 만한 사망이나 합병증 사례는 없는 기술로 해석되며, US-guided HIFU는 간암에만, MR-guided HIFU는 자궁근종에만 그 사용을 인정하고 이외의 상병은 아직은 연구가 필요한 단계라는 소위원회 권고안에 동의한다.

신의료기술평가위원회의 심의결과는 2008년 10월 22일 보건복지가족부장관에게 보고되었다.



발행일 2019. 12. 31.

발행인 이 영 성

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-608-8



의료기술재평가보고서 2019