

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-21-001-41 (2022. 5.)



의료기술재평가보고서 2022

경피적 냉동제거술 - 간암

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 본부장
신상진 한국보건 의료연구원 보건 의료평가 연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

황지현 한국보건 의료연구원 재평가사업단 주임연구원

부담당연구원

고려진 한국보건 의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

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

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	3
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	4
1.4 국내외 임상진료지침	6
1.5 체계적 문헌고찰 현황	6
2. 평가목적	7
II. 평가 방법	8
1. 체계적 문헌고찰	8
1.1 개요	8
1.2 핵심질문	8
1.3 문헌검색	9
1.4 문헌선정	10
1.5 비뚤림위험 평가	11
1.6 자료추출	11
1.7 자료합성	11
1.8 근거수준 평가	12
2. 권고등급 결정	12
III. 평가결과	13
1. 문헌선정 결과	13
1.1 문헌선정 개요	13
1.2 선택문헌 특성	14
1.3 비뚤림위험 평가 결과	18
2. 분석 결과	20
2.1 안전성	20
2.2 효과성	27
2.3 GRADE 근거 평가	34
IV. 결과요약 및 결론	39
1. 평가결과 요약	39
1.1 안전성	39

1.2 효과성	40
2. 결론	40

V. 참고문헌 42

VI. 부록 43

1. 의료기술재평가위원회	43
2. 소위원회	44
3. 문헌검색현황	45
4. 비틀림위험 평가 및 자료추출 양식	49
5. 최종선택문헌	52

표 1.1 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수	3
표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세	3
표 1.3 국외 보험 및 행위등재현황	4
표 1.4 경피적 간암 냉동제거술 현황	6
표 1.5 체계적 문헌고찰 문헌 요약	7
표 2.1 PICO-TS 세부 내용	9
표 2.2 국내 전자 데이터베이스	9
표 2.3 국외 전자 데이터베이스	10
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	10
표 2.5 권고등급 체계	12
표 3.1 선택문헌의 일반적 특성	15
표 3.2 연구별 연구대상자 특성	16
표 3.3 [CA vs RFA] RCT: 주요 합병증	20
표 3.4 [CA vs RFA] RCT: 경미한 합병증	21
표 3.5 [CA vs RFA] NRS: 주요 합병증	23
표 3.6 [CA vs MWA] NRS: 주요 합병증	24
표 3.7 [CA vs RFA] NRS: 경미한 합병증	25
표 3.8 [CA vs MWA] NRS: 경미한 합병증	26
표 3.9 [CA vs RFA] RCT: 누적 전체 생존율	27
표 3.10 [CA vs RFA] RCT: 누적 무재발생존율	28
표 3.11 [CA vs RFA] RCT: 국소종양진전	29
표 3.12 [CA vs RFA] RCT: 누적 국소종양진전을	29
표 3.13 [CA vs RFA] NRS: 누적 전체 생존율	30
표 3.14 [CA vs MWA] NRS: 누적 전체 생존율	30
표 3.15 [CA vs RFA] NRS: 누적 무재발생존율	31
표 3.16 [CA vs MWA] NRS: 누적 무재발생존율	31
표 3.17 [CA vs RFA] NRS: 국소종양진전	32
표 3.18 [CA vs RFA] NRS: 누적 국소종양진전비율	32
표 3.19 [CA vs MWA] NRS: 국소종양진전	33
표 3.20 결과변수의 중요도 결정	34
표 3.21 [CA vs RFA] RCT: GRADE evidence profile	35
표 3.22 [CA vs RFA] NRS: GRADE evidence profile	36
표 3.23 [CA vs MWA] NRS: GRADE evidence profile	38

그림 차례

그림 3.1 문헌선정흐름도	13
그림 3.2 RCT 비뚤림 위험 그래프	18
그림 3.3 RCT 비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약표	18
그림 3.4 NRS 비뚤림 위험 그래프	19
그림 3.5 NRS 비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약표	19
그림 3.6 [CA vs RFA] RCT: 주요 합병증	21
그림 3.7 [CA vs RFA] RCT: 경미한 합병증, 열	22
그림 3.8 [CA vs RFA] NRS: 주요 합병증	23
그림 3.9 [CA vs MWA] NRS: 주요 합병증	24
그림 3.10 [CA vs RFA] NRS: 경미한 합병증, 혈전증	25
그림 3.11 [CA vs RFA] NRS: 경미한 합병증, 담도 합병증	26
그림 3.12 [CA vs RFA] NRS: 경미한 합병증, 혈소판 감소증	26
그림 3.13 [CA vs RFA] RCT: 5년 누적 전체 생존율	28
그림 3.14 [CA vs RFA] RCT: 5년 누적 무재발생존율	28
그림 3.15 [CA vs RFA] RCT: 국소종양진전	29
그림 3.16 [CA vs RFA] NRS: 국소종양진전	32

요약문 (국문)

평가 배경

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

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

평가 방법

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

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

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

평가 결과

체계적 문헌고찰을 통해 경피적 간암 냉동제거술의 안전성과 효과성은 총 9편(무작위배정 비교임상 시험 3편, 비무작위 비교연구 6편)에 근거하여 평가하였다. 중재군 대상 환자 수는 총 649명으로, 한편의 문헌을 제외한 8편에서는 원발성 간암 환자를 대상으로 하였으며 2015년 이후 문헌들에서 보고된 환자 선택기준은 암 크기가 1cm 이상 5cm 이하, 암 부위는 3개 이하였다. 선택문헌의 비뮌림 위험 평가결과는 '낮음(Low)'이었다.

안전성

간암 환자를 대상으로 경피적 냉동제거술의 안전성은 8편의 비교연구(무작위배정 비교임상시험 3편, 비무작위 비교연구 5편)에서 보고한 주요 합병증 및 경미한 합병증으로 평가하였다.

경피적 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 무작위배정 비교임상시험에서 보고된 병적 상태가 심각하여 사망 또는 장기간의 입원으로 이어지는 주요 합병증 발생에 대해 메타분석한 결과 두 군간 유의한 차이가 없었다(3편; Relative Risk (RR) 1.07; 95% Confidence interval (CI) 0.57, 2.03; $I^2=0\%$). 이 연구들에서는 고열(2편), 치료 후 통증(1편), 무증상 흉수(1편), 복수 악화(1편), 기타(시술 장비 관련 1편) 등 경미한 합병증 발생이 보고되었으며, 치료 후 통증 발생은 중재군인 냉동제거술에서 유의하게 낮았으나 나머지 경미한 합병증은 군간 유의한 차이가 없었다. 비무작위 비교연구에서도 병적 상태가 심각하여 사망 또는 장기간의 입원으로 이어지는 주요 합병증 발생에 대해 메타분석한 결과 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(4편; Odds Ratio (OR) 0.57; 95% CI 0.19, 1.68; $I^2=14\%$). 다수의 비무작위 비교연구에서 다빈도로 보고된 경미한 합병증 중 혈전증(3편; OR 0.62; 95% CI 0.23, 1.71; $I^2=0\%$), 혈소판 감소증(2편; OR 3.85; 95% CI 0.61, 24.34; $I^2=0\%$), 치료 후 통증(1편), 복수악화(1편), 기타(시술 장비 관련 2편) 경미한 합병증 발생이 군간 유의한 차이가 없었다. 메타분석 결과 담도 합병증(2편; OR 0.22; 95% CI 0.08, 0.61; $I^2=0\%$)은 중재군인 냉동제거술에서 유의하게 낮았다.

경피적 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 비무작위 비교연구에서 보고한 간 출혈, 간농양, pleural abscess seeding, 배액이 필요한 혈흉, 배액이 필요한 흉수 등의 주요 합병증 발생에 있어 메타분석 결과 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(2편; OR 0.51; 95% CI 0.06, 4.77; $I^2=47\%$). 경미한 합병증은 한 편의 연구에서 보고된 시술 후 열 및 통증 발생은 중재군에서 유의하게 낮았으나, 각각 1편의 개별 연구에서 혈전증, 혈소판 감소증, 흉막삼출, 기타 경미한 합병증은 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

효과성

간암 환자를 대상으로 효과성은 생존율, 무병생존율, 무재발생존율, 국소종양진전을 기준으로 평가하였다. 이 중 무병생존율을 보고한 문헌은 한편도 없었다. 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 해당 의료기술의 임상적 효과성을 보고한 9편의 비교연구(무작위배정 비교임상시험 3편, 비무작위 비교연구 6편)를 확인할 수 있었다.

경피적 간암 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 무작위배정 비교임상시험에서 5년 전체 생존율(2편; RR 1.00; 95% CI 0.82, 1.23; $I^2=0%$), 무재발생존율(2편; RR 1.31; 95% CI 0.81, 2.12; $I^2=0%$), 국소종양진전(3편; RR 0.91; 95% CI 0.56, 1.48; $I^2=61%$)은 메타분석 결과 두 군간 유의한 차이가 없었다. 비무작위 비교연구에서도 전체 생존율(1편), 무재발생존율(1편), 국소종양진전(2편; OR 1.69; 95% CI 0.72, 3.95; $I^2=0%$)에 두 군간 유의한 차이가 없었다.

경피적 간암 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 비무작위 비교연구에서 전체 생존율(1편), 무재발생존율(2편)은 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였으며 한편의 연구에서 냉동제거술군에서 국소종양진전이 유의하게 낮았다고 보고하였다.

결론 및 제언

소위원회에서는 현재 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 제언하였다.

간암 환자에서 경피적 냉동제거술은 다른 국소치료술(고주파열치료술 또는 극초단파열치료술)과 유사한 수준의 합병증 발생률을 보이는 안전한 의료기술이며, 국소종양진전에 있어서는 좀 더 유리한 경향성을 보였으나 전체 생존율과 무재발생존율에서 다른 국소치료술과 효과성이 유사한 수준의 의료기술로 평가하였다.

2022년 제5차 의료기술재평가위원회(2022.05.13.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “경피적 간암 냉동제거술”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 간암 환자에게 적용한 경피적 간암 냉동제거술은 안전하고 효과적인 기술로 판단하여 ‘권고함’으로 심의하였다(권고등급: 권고함).

주요어

간암, 경피적 냉동제거술, 고주파열치료술, 극초단파열치료술

Liver cancer, Percutaneous Cryoablation, Radiofrequency ablation, Microwave ablation

알기 쉬운 의료기술재평가

간암 환자에서 경피적 냉동제거술 치료가 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

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

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

의료기술의 안전성 · 효과성

간암 환자에서 경피적 간암 냉동제거술이 효과적이고, 안전한지를 평가하기 위해 9편의 문헌을 검토하였다. 간암 환자에서 경피적 냉동제거술은 다른 국소치료술인 고주파열치료술 또는 극초단파열치료술과 유사한 수준의 합병증 발생률을 보였으며, 효과성도 고주파열치료술 또는 극초단파열치료술과 유사한 수준이었다.

결론 및 권고문

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

1. 평가배경

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

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

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

1.1 의료기술 개요

1.1.1 간암 냉동제거술

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

1.1.1 작용기전

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

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

1.1.2 시술방법

건강보험심사평가원 고시 항목에 명시된 간암 냉동제거술의 실시 방법은 다음과 같다.

- ① 영상매체를 이용해 병변의 위치를 확인하고 안전한 바늘 통로를 확보함
- ② 피부에 바늘의 삽입 위치를 표시한 후 피부 소독함
- ③ 안정제를 정맥주사 후, 바늘이 삽입될 부위에 lidocaine으로 국소마취함
- ④ 초음파 유도하에 바늘을 병변에 삽입함
 - Chiba needle을 미리 계획한 대로 병변에 삽입 후, CT 촬영으로 Chiba needle의 위치를 확인함
 - Chiba needle을 guidance로 하여 냉동치료용 바늘을 삽입한 후, CT 촬영으로 바늘의 위치를 확인함
- ⑤ 냉동치료용 바늘을 액체질소 line과 연결함
- ⑥ 냉동치료 시작: 치료 도중 초음파 또는 CT, MRI 등으로 확인함
- ⑦ 해동함
- ⑧ ⑥~⑦을 반복하여 시행함

1.1.3 식약처 허가사항

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

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1. 국내 보험등재 현황

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

표 1.1 건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수

분류번호	코드	분 류	점 수
		제1절 처치 및 수술료	
자-677-3		경피적 냉동제거술 [유도로 별도 산정] Percutaneous Cryosurgical Ablation	
	M6774	가. 간암 Liver Cancer 주 : 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	7,196.96

출처: 건강보험심사평가원 건강보험요양급여비용, 2022년 2월판

국내 건강보험심사평가원의 고시항목 정의에 따른 ‘경피적 냉동제거술 [유도로 별도 산정] - 간암’의 세부내용은 표 1.2와 같다.

표 1.2 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	자-677-3	보험EDI코드	M6774	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제2016-212호(2016.11.18.)			적용일자	2016-12-1
행위명(한글)	경피적 냉동제거술[유도로 별도 산정] - 간암			선별급여구분	80%
행위명(영문)	Percutaneous Cryosurgical Ablation of Liver Cancer			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	간세포암 또는 전이성 간암의 종양을 초저온으로 얼려 파괴하는 치료법으로서, 수술적 치료가 불가능한 원발성 또는 전이성 간암, 재발성 간암, 나이가 많거나 전신적인 질환이 동반되어 전신마취 하에 근치적 수술을 받지 못하는 환자에게 주로 실시함				

1.1.1 국외 보험 및 행위등재 현황

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

표 1.3 국외 보험 및 행위등재현황

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

1.2. 질병 특성 및 현존하는 의료기술

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

간암은 전세계적으로 가장 흔한 악성종양 중 하나로 매년 약 100만 명의 환자가 발생하며 남녀의 비는 4:1로 발생률과 사망률이 비슷한 수치를 보인다(대한내과학회편, 2017). 국내에서도 간암은 2019년 기준 국내 전체 암종 발생에서 7위(이하 연령표준화발생률 16.1명/10만명)를 차지하고 있으며, 남성에서는 5위, 여성에서는 6위에 해당한다. 시기에 따른 간암의 발생률의 경우 1999년에는 인구 10만 명 당 28.8명이었으나, 2010년에는 23.3명으로 연간 평균 1.7% 감소 추이를 보였으며, 2019년에는 그 발생률이 16.1명으로 2009년 이후 연간 평균 4.1%의 감소 추이가 지속되고 있다. 전체적으로 지난 20년간(1999-2019년) 국내 간암의 발생률은 연간 2.8% 감소 추이를 보이고 있다(연령표준화발생률 기준). 하지만 간암의 발생자 수 및 해당 인구집단에서의 암발생 정도를 절대적으로 평가할 때 사용하는 조발생률의 경우 간암은 오히려 증가 추세를 보였다. 간암의 발생자 수를 보면 1999년 13,262명(조발생률 기준 [명/10만 명]: 28.1), 2011년 16,422(32.8)명으로 증가 추세를 보였으며, 최근 2019년은 15,605(30.4)명으로 증가 추세가 멈추었다. 국내 간암 발생률은 미국, 영국과 같은 서구 국가보다 발생률이 높았으며, 전체 암종 발생률이 비슷한 일본과 비교 시에도 우리나라의 간암 발생률이 남성, 여성 모두에서 높아서 여전히 국내 간암의 발생은 다른 선진국과 비교하여 높다(국가암정보센터; 대한간학회, 2018). 2020년 암으로 사망한 사람 중 간암으로 사망한 사람이 12.9%로 국내 사망률이 높은 암인 폐암 이에 두 번째로 사망률이 높은 암종이다.

1.2.1 국소치료술

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

1.2.1.1. 고주파열치료술

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

1.2.1.2. 에탄올주입술

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

1.2.1.3. 극초단파열치료술

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

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

1.2.2 의료이용현황

보건의료빅데이터개방시스템에서 ‘경피적 냉동제거술 - 간암’으로 조회한 결과, 2017년 99명, 2018년 108명으로 확인되나, 2018년 이후 이용 현황은 확인되지 않았다.

표 1.4 경피적 간암 냉동제거술 현황

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

출처: 보건의료빅데이터개방시스템(<https://opendata.hira.or.kr>)

1.3. 국내외 임상진료지침

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

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

1.4. 체계적 문헌고찰 현황

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

Wang 등(2015)의 무작위배정 임상시험연구(Randomized Controlled Trials, RCT) 연구에 따르면 ChildPugh 등급 class A, B이며 간경변이 있는 종양 수가 1개 또는 2개인 간세포암종 환자에 대하여

냉동제거술군과 고주파열치료군을 비교한 다기관 무작위 대조연구에서 1, 3, 5년 생존율, 무재발률 및 치료 후 주요 합병증 발생률은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

표 1.5 체계적 문헌고찰 문헌 요약

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

HCC, hepatocellular carcinoma; METS, liver metastases

2. 평가목적

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

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

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

1.2 핵심질문

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

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

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

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

표 2.1 PICO-TS 세부 내용

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

1.3 문헌검색

1.3.1 국내

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

표 2.2 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.2 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함하였다(표 2.3). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다(최종 검색일 2021.11.12.).

표 2.3 국외 전자 데이터베이스

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

1.3.3 수기검색

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

1.4 문헌선정

문헌선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 평가주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제 3자 검토 및 소위원회 회의를 통해 의견일치를 이루도록 하였다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 표 2.4와 같다.

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 간암 환자를 대상으로 연구한 문헌 • 경피적 냉동 제거술이 수행된 문헌 • 사전에 정의한 비교기술을 하나 이상 보고한 문헌 • 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 문헌 	<ul style="list-style-type: none"> • 실험실이나 동물 실험 연구(in vitro or animal studies) • 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc) • 회색문헌(학위논문, 초록만 발표된 연구, 연구보고서 등) • 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 연구 • 환자가 중복된 연구

1.5 비뚤림위험 평가

무작위배정 비교임상시험 연구의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al., 2011). 무작위배정 비교임상시험 연구에 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 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

본 평가에 포함된 최종선택문헌 중 비무작위연구(Non-randomized studies) 문헌의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias Assessment for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver.2)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2013). RoBANS는 비뚤림위험 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정 비교임상시험 연구 이외의 비무작위연구에 적용할 수 있는 비뚤림위험 평가 도구로 개발되었으며 총 8개 세부문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가된다. 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처 등을 확인하여 평가하였다. 평가결과가 '낮음'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단한다. 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

1.6 자료추출

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

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

1.7 자료합성

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

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

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochrane Q statistic($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량이 0-40%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 30-60%는 중간정도의 이질성, 50-90%는 실제적으로 이질성이 있을 수 있으며, 75-100%인 경우 상당한 이질성이

있는 것으로 해석하였다(Higgins et al., 2019). 통계적 분석은 RevMan 5.3을 이용하며, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 근거수준 평가

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

2. 권고등급 결정

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

표 2.5 권고등급 체계

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

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 3,711건이었으며 각 데이터베이스에서 중복 검색된 737건을 제외한 2,974건이 문헌선택과정에 사용되었다. 중복 제거 후 문헌은 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 32건의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 문헌선택기준에 따른 선택과정을 거쳐 최종적으로 8편을 선정하였고, 1편의 문헌(최종 검색일 이후 논문 게재됨)이 수기검색으로 선택되어 최종적으로 9편을 선정하였다(국내 0, 국외 9). 본 평가의 최종 문헌선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 그림 3.1에 자세히 기술하였으며, 최종 선택문헌 목록은 출판연도 순으로 [부록5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 [별첨2]에 기술하였다.

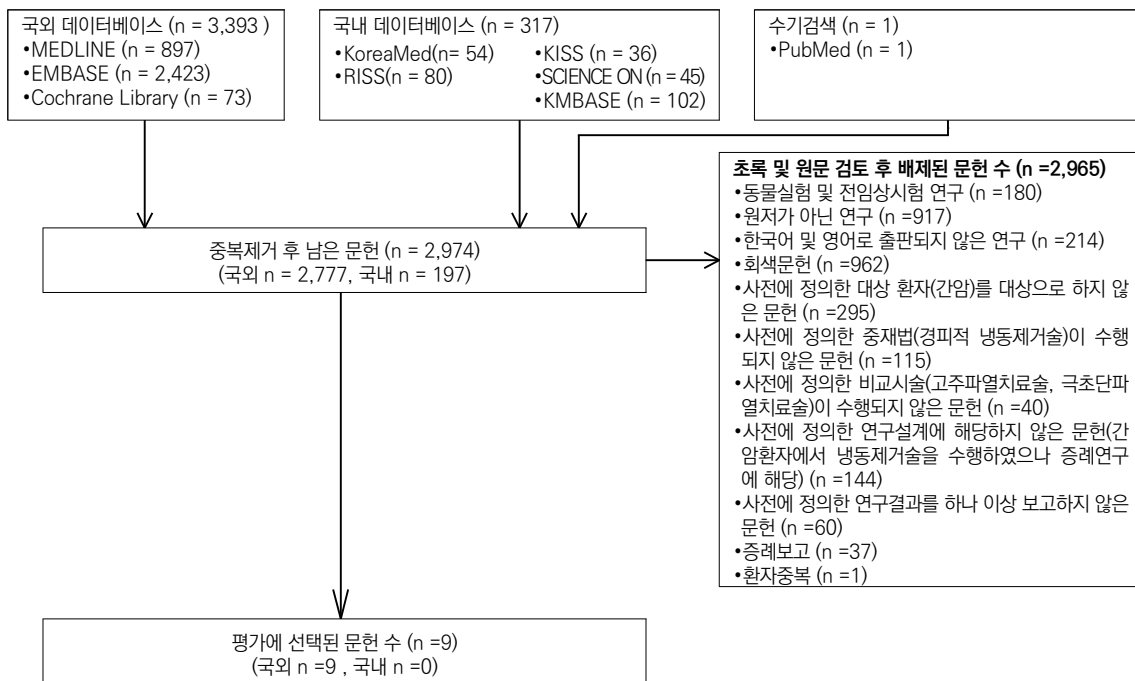


그림 3.1 문헌선정흐름도

1.2 선택문헌 특성

최종 선택 문헌은 9편(RCT 3편, 코호트 6편)으로 연구국가별로는 중국 문헌이 3편, 한국과 미국 문헌이 각 2편, 프랑스와 일본 문헌이 각 1편이었다(표 3.1).

중재방법으로는 경피적 냉동제거술을 보고한 문헌이 7편, 경피적/복강경하/개복하 냉동제거술 결과 구분이 불가능한 문헌이 2편이었다.

비교방법으로는 고주파열치료술을 보고한 문헌이 7편, 극초단파열치료술을 보고한 문헌이 1편, 고주파열치료술과 극초단파열치료술 결과 구분이 불가능한 문헌이 1편이었다.

대상자 특성으로는 한편의 문헌을 제외한 8편에서 원발성 간암 환자를 대상으로 하였으며, 2015년 이후 문헌들에서 보고된 환자 선택기준은 암 크기가 1cm 이상 5cm 이하, 암 부위는 3개 이하이었다(표 3.2).

평가결과

표 3.1 선택문헌의 일반적 특성

연번	1저자 (연도)	연구 국가	연구 유형	대상환자	중재시술 (n)	비교시술 (n)	결과지표	추적기간
경피적 냉동제거술								
1	Leu (2022)	중국	RCT	HCC	냉동제거술 (n=112)	고주파열치료술 (n=111)	안전성 효과성 major/minor complication LTP, OS, TFS	CA(중앙값 55, 27-69개월) RFA(중앙값 55, 32-64개월)
2	Cha (2020)	한국	후향적 코호트	perivascular HCC	냉동제거술 (n=61)	고주파열치료술 (n=50)	안전성 효과성 vascular thrombosis LTP	평균 23개월 (2-45개월)
3	Ko (2020)	한국	후향적 코호트	periductal HCC	냉동제거술 (n=25)	고주파열치료술 (n=35)	안전성 효과성 major/minor complication, biliary complication, portal vein thrombosis, tract bleeding LTP	CA(중앙값 47, 16-58개월) RFA(중앙값 62, 8-118개월)
4	Hu (2019)	중국	후향적 코호트	high risk location HCC	냉동제거술 (n=56)	극초단파열치료술 (n=64)	안전성 효과성 major/minor complication LTP, OS, RFS	평균19.9개월 (3.3-46.2개월)
5	Wang (2015)	중국	RCT	HCC	냉동제거술 (n=180)	고주파열치료술 (n=180)	안전성 효과성 major complication LTP, OS	CA(중앙값 25, 8-64개월) RFA(중앙값 25, 5-65개월)
6	Dunne (2014)	미국	후향적 코호트	HCC	냉동제거술 (n=25)	고주파열치료술 (n=22)	안전성 효과성 complication LTP	평균 500.7±84.7일 (중앙값 361, 8-1,429일)
7	Adam (2002)	프랑스	RCT	HCC + liver metastases	냉동제거술 (n=31)	고주파열치료술 (n=33)	안전성 효과성 complications LTP	CA 21.2±13.8 개월 RFA 16.3±8.7 개월
경피적, 복강경하, 개복하 시술 방법에 따른 환자 구분 불가능								
8	Chen (2021)	미국	후향적 코호트 (population based study)	HCC	냉동제거술 (n=104)	고주파열치료술 (n=3,510)	효과성 OS	-
9	Ei (2015)	일본	전향적 코호트	HCC	냉동제거술 (n=55)	고주파열치료술 (n=27) 극초단파열치료술(n=37)	안전성 효과성 overall complication RFS	2년 시점

-: 언급 없음

HCC: Hepatocellular Carcinoma; LTP: local tumor progression; CA: Cryoablation, 냉동제거술; RFA: Radiofrequency Ablation, 고주파열치료술; MWA: Microwave Ablation, 극초단파열치료술; LTP: Local Tumor Progression, 국소종양진전; OS: Overall Survival, 전체 생존율; TFS: Tumor Free Survival, 무재발생존율; RFS: Recurrent Free Survival, 무재발생존율

표 3.2 연구별 연구대상자 특성

연번	1저자 (연도)	연구 유형	환자 특성	중재시술 비교시술	환자수	남성 (%)	연령 median (range) /mean±SD	Liver Cirrhosis 명 (%)	Child-Pugh Class A/B/C, 명	Platelet count (x10 ⁹ /L) median (range) /mean±SD	Tumor size, cm median (range) /mean±SD
경피적 냉동제거술											
1	Luo (2022)	RCT	연령 ≥70세, small HCC solitary lesion (≤5 cm) or tumor up to ≤3 in number; each ≤ 3 cm)	CA	112	82 (70.7)	73 (70-83)	98 (87.5)	95/16/-	124.5 (44.0-379.0)	2.6 (1.6-4.6)
				RFA	111	79 (73.8)	73 (70-81)	92 (82.9)	98/14/-	112.0 (42.0-330.0)	2.2 (1.4-4.0)
2	Cha (2020)	후향적 코호트	perivascular HCC a single (≤ 3 cm) or multinodular HCCs (≤3 in number; each ≤ 3 cm)	CA	61	50 (82.0)	61 (44-84)	56 (91.8)	58/3/-	129(55-273)*	1.3 (0.6-2.0)
				RFA	50	43 (86.0)	70 (44-80)	47 (94.0)	47/3/-	93 (50-263)*	1.3 (0.7-2.7)
3	Ko (2020)	후향적 코호트	single periductal HCC 1 cm< HCCs ≤ 3 cm	CA	25	21 (84.0)	60.9±9.7	-	24/1/-	132.3±46.2*	1.5±0.4*
				RFA	31	21 (67.7)	59.6±10	-	29/2/-	110.6±80.4*	2.0±0.4*
4	Hu (2019)	후향적 코호트	high risk location ¹⁾ HCC tumor lesions < 3, diameter < 5cm	CA	56	42 (75.0)	54.9±11.3	10 (17.9)	46/10/-	78.6±13.8*	2.8±0.4
				MWA	64	46 (71.9)	55.2±7.2	12 (18.7)	50/14/-	156.8±32.6*	2.7±0.5
5	Wang (2015)	RCT	HCC tumor lesions < 3, size < 4cm	CA	180	140 (77.8)	53.87±9.587	180 (100)	121/59/-	87.1±52.8	≤2: 32명 >2, ≤4: 146명
				RFA	180	150 (83.3)	53.34±8.905	180 (100)	109/71/-	81.3±48.7	≤2: 42명 >2, ≤4: 138명
6	Dunne ²⁾ (2014)	후향적 코호트	HCC	CA	25	17 (68)	67.8±10.7	-	18/15/0 ablation	-	2.8 (1.5-4.9)
				RFA	22	18 (81.8)	64.4±10.8	-	18/11/1 ablation	-	2 (0.4-6.3)
7	Adam (2002)	RCT	primary or secondary hepatic malignancy	CA	31	20 (64.5)	60.1±9.6	13 (42%)	7/6/3	-	2.22±1.05
				RFA	34	27 (79.4)	63.5±9.9	16 (48%)	6/7/3	-	2.80±1.67

평가결과

연 번	1저자 (연도)	연구 유형	환자 특성	중재시술 비교시술	환자수	남성 (%)	연령 median (range) /mean±SD	Liver Cirrhosis 명 (%)	Child-Pugh Class A/B/C, 명	Platelet count (×10 ⁹ /L) median (range) /mean±SD	Tumor size, cm median (range) /mean±SD
경피적, 복강경하, 개복하 시술 방법 구분 불가능											
8	Chen (2021)	후향적 코호트	HCC AJCC stage I, II, III and unknown	CA	104	78 (75.0)	-*	-	-	-	군간 차이 없다고 보고
				RFA	3,510	2,691 (76.7)	중재군보다 평균 연령 높음*	-	-		
9	Ei ³⁾ (2015)	후향적 코호트	HCC size < 5cm	CA ⁴⁾	55	38 (64)	69 (65-74)	-	6.0 (5.0-6.0) score ⁴⁾	91 (49-118)	2.5 (2.0-3.0)*
				RFA/ MWA	64	48 (75)	69 (64-74)	-	6.0 (5.0-6.0) score ⁴⁾	105 (74-141)	1.9 (1.5-2.3)*

-: 언급 없음

HCC: Hepatocellular Carcinoma; CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; MWA: Microwave Ablation; AJCC: American Joint Committee on Cancer

*: 군간 통계적으로 유의한 차이 있음

¹⁾ less than 1 cm from the abdominal wall and neighboring organs, such as the stomach, colon, gallbladder, kidney, and diaphragm

²⁾ 5명은 CA 및 RFA 모두 수행하여 중재군, 비교군에 모두 포함됨(연구에 포함된 진짜 환자 수는 42명이지만 통계적 합은 47명)

³⁾ most favorable approach (percutaneous, laparoscopic, mini-laparotomy, or full laparotomy) was determined on a case-by-case basis depending on the size and location of the tumor(경피적 CA: 24명, 경피적 RFA/MCT: 20명 수행)

⁴⁾ Child-Pugh classification 점수가 5점 또는 6점인 환자는 Child-Pugh class A cirrhosis (well-compensated cirrhosis), 점수가 7점에서 9점 사이인 환자는 Child-Pugh class B cirrhosis (significant functional compromise), 점수가 10점에서 15점인 사람은 Child-Pugh class C cirrhosis (decompensated cirrhosis)를 의미

1.3 비뚤림 위험 평가결과

1.3.1 무작위배정 비교임상시험(RCT)

3편 무작위배정 비교임상시험 연구를 대상으로 Cochrane RoB를 이용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다.

한편의 연구에서는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐와 관련되어 비뚤림 위험이 높음(high)로 나타났다. 눈가림 수행과 관련된 내용은 3편 모두 명확하게 언급하고 있지 않아 해당 비뚤림 위험이 불확실(unclear)로 나타났다. 연구결과와 관련하여 결과 보고서 결측치, 선택적 보고 등의 문제는 발생하지 않아 '불충분한 결과자료', '선택적 보고'에 대한 비뚤림 위험은 '낮음(Low)'으로 나타났다. 그 외 비뚤림으로 연구비 지원을 평가하였으며 두편에서는 언급하고 있지 않아 '불확실(Unclear)' 수준으로 평가되었다.

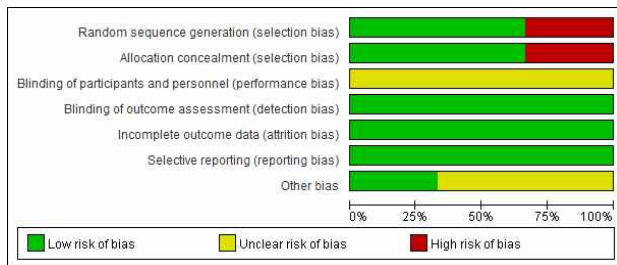


그림 3.2 RCT 비뚤림 위험 그래프

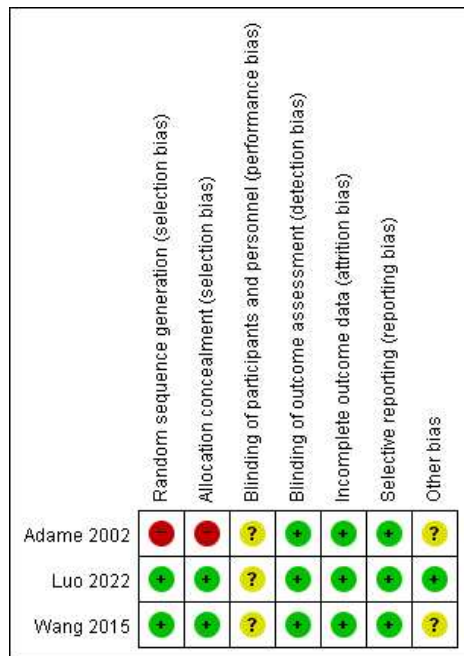


그림 3.3 RCT 비뚤림 위험에 대한 평가결과 요약표

1.3.2 비무작위 비교연구(NRS)

6편 비무작위 비교연구를 대상으로 RoBANS ver. 2.0을 이용하여 문헌의 비틀림 위험을 평가하였다. 대부분의 연구는(4편, 67%) 두 군의 기초특성에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 확인되어 ‘대상군 비교가능성’ 및 ‘대상군 선정’ 비틀림 위험이 ‘낮음(Low)’으로 나타났다. 2편의 연구는 두 군의 기초특성 중앙 크기에 유의한 차이가 확인되고 보정에 대한 언급이 없어 ‘대상군 비교가능성’ 및 ‘교란변수’ 비틀림 위험이 ‘높음(High)’으로 평가되었다. ‘노출 측정’은 중재법에 대한 수행여부로, 의무기록 등으로 확인되어 분명한 것으로 보고 모두 ‘낮음(Low)’으로 평가하였다. 그 외 비틀림 위험은 민간 연구비 지원으로 평가하였다.

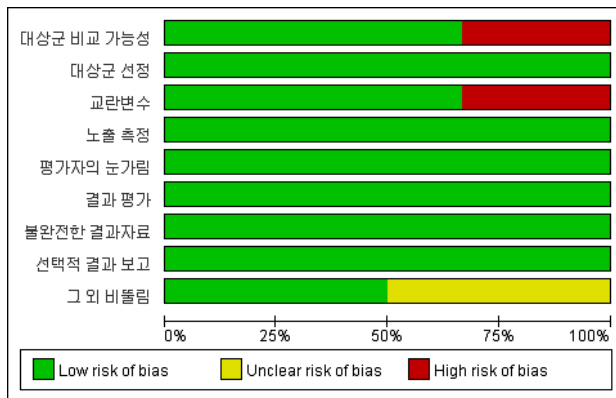


그림 3.4 NRS 비틀림 위험 그래프

	대상군 비교 가능성	대상군 선정	교란변수	노출 측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과 보고	그 외 비틀림
Cha 2020	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Chen 2021	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dunne 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Ei 2015	-	+	-	+	+	+	+	+	?
Hu 2019	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ko 2020	-	+	-	+	+	+	+	+	?

그림 3.5 NRS 비틀림 위험에 대한 평가결과 요약표

2. 분석 결과

2.1 안전성

안전성 결과는 비교시술인 고주파열치료술과 극초단파열치료술로 나누어 제시하였고, 안전성 관련 결과지표가 다양하여 소위원회의 논의를 통하여 주요 합병증(major complication)과 경미한 합병증(minor complication)으로 범주화하여 제시하였다.

2.1.1 무작위배정 비교임상시험(RCT)

CA와 RFA를 비교한 무작위배정 비교임상시험 문헌 총 3편(Luo et al., 2022; Wang et al., 2015; Adame et al., 2002)이 확인되었으며 CA와 MWA를 비교한 무작위배정 비교임상시험은 확인되지 않았다.

2.1.1.1 주요 합병증(major complication)

Luo 등(2022)의 연구에서는 주요 합병증을 Clavien-Dindo 등급 III 이상을 주요 합병증으로 정의하였다. 식도 및 위 정맥류 출혈, 증상이 있는 흉수, 패혈증, 혈기흉, 기흉, 심방세동, 급성심부전, 간출혈과 같은 주요 합병증 발생에 있어서 증재군과 RFA군간 유의한 차이는 없었다.

Wang 등(2015)의 연구에서는 주요 합병증을 병적 상태가 심각하여 사망 또는 장기간의 입원으로 이어지는 사건으로 정의하였다. 복막출혈, 증상성 흉수, 패혈증, 혈기흉, 기흉, 황달 악화와 같은 주요 합병증 발생에 있어서 증재군과 RFA군간 유의한 차이는 없었다.

Adame 등(2002)의 연구에서는 전체 합병증 발생률(overall complication)에 있어 증재군과 RFA군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 정맥류 출혈, 혈액학적 불안정성, 혈기흉, 패혈증, 악화된 황달 발생에 대한 증재군과 RFA군간 통계적 유의성은 보고되지 않았다.

표 3.3 [CA vs RFA] RCT: 주요 합병증

1저자	출판 연도	결과지표	단위	측정 시점	CA		RFA		p-value
					Events	Total	Events	Total	
Luo	2022	major complication	명	-	6	112	6	111	0.886
Wang	2015	major complication	명	-	7	180	6	180	0.776
		variceal hemorrhage	명	-	2	31	1	33	
		hemodynamic instability	명	-	1	31	1	33	
Adame	2002	hemopneumothorax	명	-	1	31	1	33	-
		septicemia	명	-	1	31	1	33	
		worsened jaundice	명	-	0	31	1	33	

-: 언급 없음

Major: peritoneal hemorrhage, symptomatic pleural effusion, septicemia, hemopneumothorax, pneumothorax, worsened jaundice

CA: Cryoablation, 냉동제거술; RFA: Radiofrequency Ablation, 고주파열치료술

3편의 RCT에 대한 메타분석 결과, 주요 합병증 발생에 있어서 증재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.07, 95% CI 0.57, 2.03, I²=0%).

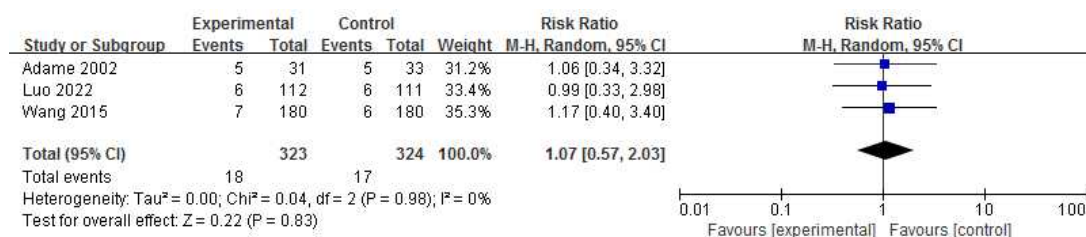


그림 3.6 [CA vs RFA] RCT: 주요 합병증

2.1.1.2 경미한 합병증(minor complication)

3편의 무작위배정 비교임상시험에서 경미한 합병증을 보고하였다.

Luo 등(2022)의 연구에서는 고열, 통증, 무증상 흉수가 가장 많이 보고된 경미한 합병증이였다. 경미한 합병증 발생에 있어 증재군과 RFA군간 유의한 차이는 없었다.

Wang 등(2015)의 연구에서는 고열, 무증상 흉수, 복수 악화 발생에 있어서 두 군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 치료 후 통증 발생은 증재군보다 RFA군에서 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

Adame 등(2002)의 연구에서는 고열, 무증상 흉수, 복수 악화 발생에 있어서 증재군과 RFA군간 유의한 차이는 없었다.

표 3.4 [CA vs RFA] RCT: 경미한 합병증

1저자	출판 연도	결과지표	단위	측정 시점	CA		RFA		p-value
					Events	Total	Events	Total	
열(fever)									
Wang	2015	low grade fever	명	-	149	180	139	180	0.1876
Adame	2002	fever	명	-	5	31	6	33	-
치료 후 통증(post treatment pain)									
Wang	2015	post procedural pain	명	-	38	180	92	180	<0.001
무증상 흉수(asymptomatic pleural effusion)									
Wang	2015	asymptomatic pleural effusion	명	-	41	180	36	180	0.521
복수(ascites)									
Adame	2002	worsened ascites	명	-	0	31	1	33	-
기타									
Adame	2002	skin burn	명	-	0	31	1	33	-

-: 언급 없음

CA: Cryoablation, 냉동제거술; RFA: Radiofrequency Ablation, 고주파열치료술

2편의 RCT에 대한 메타분석 결과, 시술 후 열 발생 있어서 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.07, 95% CI 0.97, 1.19, I²=0%).



그림 3.7 [CA vs RFA] RCT: 경미한 합병증, 열

2.1.2 비무작위 비교연구(NRS)

CA와 RFA를 비교한 비무작위 비교연구 문헌은 총 4편(Cha et al., 2020; Ko et al., 2020; Ei et al., 2015; Dunne et al., 2014)이고, CA와 MWA를 비교한 비무작위 비교연구 문헌은 총 2편(Hu et al., 2019; Ei et al., 2015)이 확인되었다.

2.1.2.1 주요 합병증(major complication)

CA vs RFA

Cha 등(2020)의 연구에서는 치료 관련 사망, 치료 관련 출혈, 간경색, Aggressive intrasegmental recurrence (AIR) 발생에 있어 중재군과 RFA군간 유의한 차이는 없었다.

Ko 등(2015)의 연구에서는 주요합병증을 병적인 상태나 장애정도가 심해 간호요구도가 높아져서 입원이 필요하거나 혹은 입원기간이 연장된 경우로 정의하였으며 중재군과 RFA군간 유의한 차이는 없었다.

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

Dunne 등(2014)의 연구에서는 주요 합병증을 Accordion Severity Classification of Postoperative Complication (Clavien-Dindo 등급의 업데이트 버전) 등급 3(내시경적, 외과적 또는 방사선학적 개입이 필요한 심각한 합병증 및 하나 이상의 장기 부전을 초래하는 합병증) 및 등급 4(100일 내 사망)로 정의하였으며, 중재군과 RFA군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

표 3.5 [CA vs RFA] NRS: 주요 합병증

1저자	출판 연도	결과지표	단위	측정 시점	CA		RFA		p-value
					Events	Total	Events	Total	
Cha	2020	Treatment related mortality	명	-	0	61	0	50	-
		Treatment related bleeding	명	-	0	61	0	50	-
		Hepatic infarction	명	-	2	61	6	50	0.137
		AIR	명	시술 15개월 후	0	61	1	50	-
Ko	2020	Major ¹⁾	명	-	0	25	2	31	-
Ei	2015	Clavien-Dindo classification grade III ²⁾	명	-	3	55	3	64	-
Dunne	2014	Severe level 4 ³⁾	명	-	0	33	1	30	0.467
		complication level 3 ⁴⁾	명	-	2	33	0	30	-

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; AIR: Aggressive intrasegmental recurrence

¹⁾ 주요 이상반응: 상당한 이환율 및 장애를 초래하고 치료 수준을 높이거나 입원 또는 실질적으로 장기 입원을 초래한 사건

²⁾ pleural effusion, intra abdominal bleeding, hemothorax, wound infection, pneumonia

³⁾ level 4: death within 100 days

⁴⁾ level 3: 내시경적, 외과적 또는 방사선학적 개입이 필요한 심각한 합병증 및 하나 이상의 장기 부전을 초래하는 합병증

4편의 비무작위 비교연구에 대한 메타분석 결과, 주요 합병증 발생에 있어서 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(OR 0.57, 95% CI 0.19, 1.68, I²=14%).

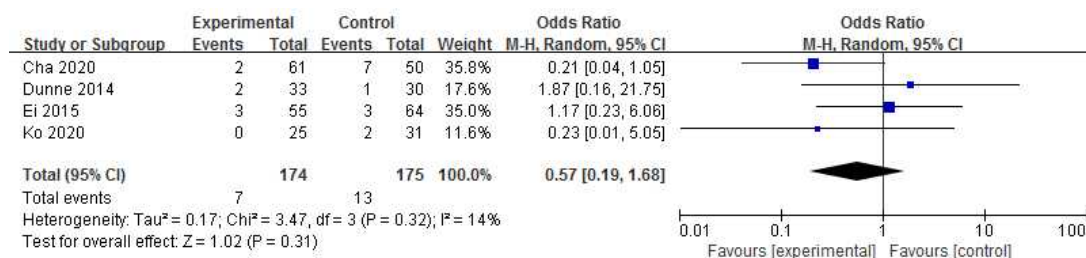


그림 3.8 [CA vs RFA] NRS: 주요 합병증

CA vs MWA

Hu 등(2019)의 연구에서는 주요 합병증을 간 출혈, 간농양, pleural abscess seeding, 배액이 필요한 혈흉, 배액이 필요한 흉수로 정의하였으며, MWA군에서의 주요합병증 발생이 CA군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.

Ei 등(2015)의 연구에서는 주요 합병증을 Clavien-Dindo 등급 III 이상으로 정의하였으며, 흉막삼출, 복부내출혈, 혈흉, 상처감염, 폐렴 발생에 있어 중재군과 MWA군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

표 3.6 [CA vs MWA] NRS: 주요 합병증

1저자	출판 연도	결과지표	단위	측정 시점	CA		MWA		p-value
					Events	Total	Events	Total	
Hu	2019	Major ¹⁾	명	-	0	56	4	64	0.039
Ei	2015	Clavien-Dindo classification grade III ²⁾	명	-	3	55	3	64	1.00

- 언급 없음

CA: Cryoablation; MWA: Microwave Ablation

¹⁾ hepatic hemorrhage, liver abscess, pleural abscess seeding, hemothorax requiring, drainage, pleural effusion requiring, drainage

²⁾ pleural effusion, intra abdominal bleeding, hemothorax, wound infection, pneumonia

2편의 비무작위 비교연구에 대한 메타분석 결과, 주요 합병증 발생에 있어서 중재군과 MWA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(OR 0.51, 95% CI 0.06, 4.77, I²=47%).

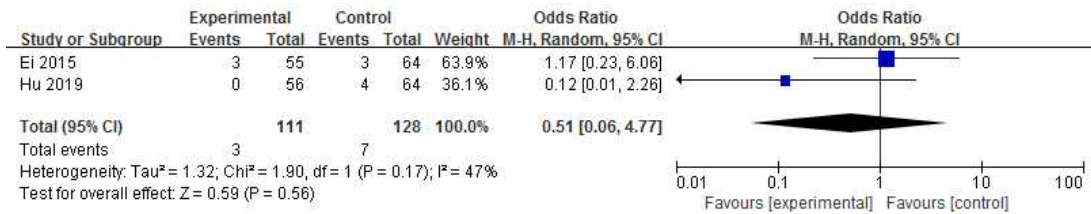


그림 3.9 [CA vs MWA] NRS: 주요 합병증

2.1.2.2 경미한 합병증(minor complication)

CA vs RFA

4편의 비무작위 비교연구에서 경미한 합병증을 보고하였으며, 다수의 문헌에서 다빈도 보고된 혈전증, 담도 합병증, 혈소판 감소증, 복수 악화, 기타 장비 관련 합병증을 경미한 합병증으로 분류하였다.

혈전증은 비무작위 비교연구 3편(Cha et al., 2020; Ko et al., 2020; Ei et al., 2015)에서 보고하였으며, 메타분석 결과, 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없었다(OR 0.62, 95% CI 0.23, 1.71, I²=0%).

비무작위 비교연구 2편(Ko et al., 2020; Dunne et al., 2014)에서 보고한 담도합병증을 메타분석한 결과, RFA군에서 통계적으로 유의하게 높았다(OR 0.22, 95% CI 0.08, 0.61, I²=0%).

혈소판 감소증은 2편(Ei et al., 2015, Dunne et al., 2014)의 비무작위 비교연구에서 보고하였으며, 메타분석 결과, 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없었다(OR 3.85, 95% CI 0.61, 24.34, I²=0%).

치료 후 통증과 복수 악화는 1편(Dunne et al., 2014)의 비무작위 비교연구에서 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

기타 경미한 합병증으로 중재시술 장비로 인한 cryoshock과 프로브 삽입 지점 동상의 발생을 확인하였다. 1편(Cha et al., 2020)의 문헌에서는 중재군에서의 cryoshock 발생은 나타나지 않았으며, 1편(Dunne

2014)의 문헌에서는 중재군 1명에게서 프로브 삽입지점에서의 동상이 발생하였으나 침대 옆 수행된 경미한 침습적 절차로 해소된 것으로 보고하였다.

표 3.7 NRS: CA vs RFA 경미한 합병증

1저자	출판 연도	결과지표	단위	측정 시점	CA		RFA		p-value
					Events	Total	Events	Total	
혈전증(thrombosis)									
Cha	2020	Vascular thrombosis	명	시술 직후	6	61	8	50	0.493
Ko	2020	Portal vein thrombosis	명	-	0	25	2	31	0.497
Ei	2015	Portal vein thrombosis	-	-	1	55	0	64	-
담도 합병증(Biliary complication)									
Ko	2020	Biliary complication	명	-	7	25	21	31	0.007
Dunne	2014	Bile duct stricture	명	-	1	33	1	30	0.6
		Biloma	명	-	0	33	1	30	a)
혈소판 감소증(thrombocytopenia)									
Ei	2015	Thrombocytopenia	명	-	1	55	0	64	-
Dunne	2014	Thrombocytopenia <100 × 10 ⁹ L-1 with post-procedure platelet transfusion	명	-	4	33	1	30	0.37
치료 후 통증(post treatment pain)									
Dunne	2014	Periprocedural pain requiring additional day(s) of hospitalization	명	-	2	33	1	30	1.0
복수(ascites)									
Dunne	2014	Ascites	명	-	0	33	1	30	1.0
기타									
Cha	2020	Cryoshock	명	-	0	61	-	-	-
Dunne	2014	Frostbite at skin cryoprobe insertion	명	-	1	33	0	30	1.0

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation

a) Biliary injuries, thrombocytopenia and pulmonary edema were compared cumulatively between the two groups.

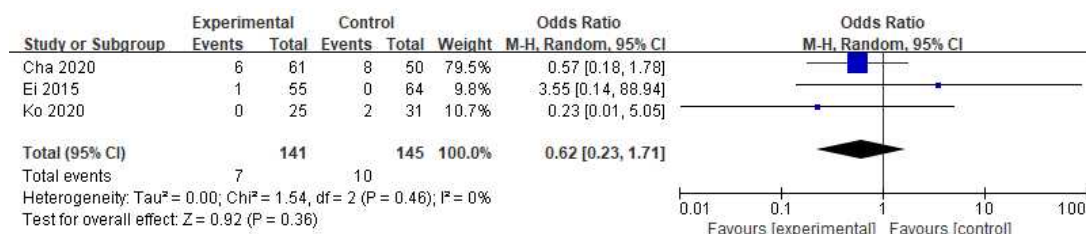


그림 3.10 [CA vs RFA] NRS: 경미한 합병증, 혈전증

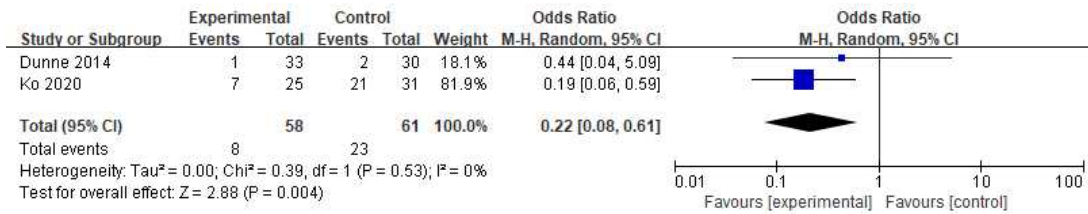


그림 3.11 [CA vs RFA] NRS: 경미한 합병증, 담도 합병증

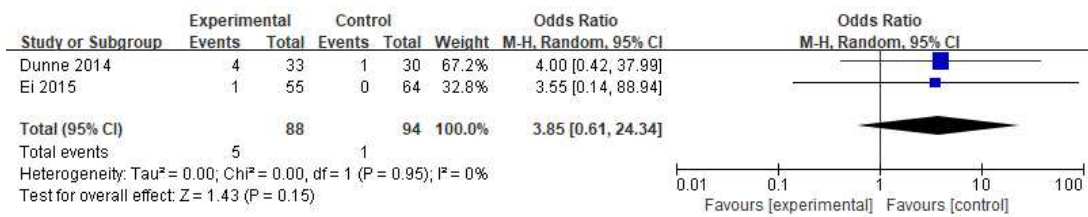


그림 3.12 [CA vs RFA] NRS: 경미한 합병증, 혈소판 감소증

CA vs MWA

2편의 비무작위 비교연구에서 경미한 합병증을 보고하였다.

Hu 등(2019)의 연구에서는 경미한 합병증 중 일차지표로 시술 후 열 및 통증 발생을 보았으며, MWA군에서의 해당 합병증 발생이 통계적으로 유의하게 높았다

각각 1편의 개별 연구에서 보고된 혈전증, 혈소판 감소증, 흉막삼출, 기타 경미한 합병증 발생에 있어 중재군과 MWA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3.8 NRS: CA vs MWA 경미한 합병증

1저자	출판 연도	결과지표	단위	측정 시점	CA		MWA		p-value
					Events	Total	Events	Total	
혈전증(thrombosis)									
Ei	2015	portal vein thrombosis	-	-	1	55	0	64	-
fever(열)									
Hu	2019	postoperative fever	명	-	3	56	22	64	0.001
혈소판 감소증(thrombocytopenia)									
Ei	2015	thrombocytopenia	명	-	1	55	0	64	-
치료 후 통증(post treatment pain)									
Hu	2019	postoperative pain	명	-	2	56	12	64	0.001
흉막삼출(pleural effusion)									
Hu	2019	self limiting pleural effusion	명	-	0	56	3	64	-
기타									
Hu	2019	bleeding at probe inserting point	명	-	2	56	0	64	-

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; MWA: Microwave Ablation

2.2 효과성

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

2.2.1 무작위배정 비교임상시험(RCT)

CA와 RFA를 비교한 무작위배정 비교임상시험 문헌 총 3편(Luo et al., 2022; Wang et al., 2015; Adame et al., 2002)이 확인되었으며 CA와 MWA를 비교한 무작위배정 비교임상시험은 확인되지 않았다.

2.2.1.1 전체 생존율(Overall Survival)

3편(Luo et al., 2022; Wang et al., 2015; Adame et al., 2002)의 무작위배정 비교임상시험에서 누적 전체 생존율이 보고되었으며, 3편에서 모두 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없었다.

5년 시점 생존율을 보고한 문헌 2편(Luo et al., 2022; Wang et al., 2015)에 대한 메타분석 결과, 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.00, 95% CI 0.82, 1.23, I²=0%).

표 3.9 [CA vs RFA] RCT: 누적 전체 생존율

1저자	출판 연도	cumulative OS	환자 특성	CA		RFA		p-value	추적기간, mo mean±SD/ median(range)
				%	95% CI	%	95% CI		
Luo	2022	1년	HCC	90	-	90	-	0.331	CA: 55(27-69) RFA: 55(32-67)
		3년		75	-	68	-		
		5년		62	-	63	-		
Wang	2015	1년	HCC	97	-	97	-	0.747	CA: 25(8-64) RFA: 25(5-65)
		3년		67	-	66	-		
		5년		40	-	38	-		
Adame	2002	6개월	HCC+	84	-	82	-	0.76	CA: 21.2±13.8 RFA: 16.3±8.7
		1년	MET	73	-	60	-		
		6개월	HCC	78	-	78	-	0.83	
		1년	HCC	76	-	61	-		
		6개월	MET	92	-	87	-	0.51	
1년	MET	84	-	58	-				

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma; MET: liver metastasis



그림 3.13 [CA vs RFA] RCT: 5년 누적 전체 생존율

2.2.1.2 무재발생존율(Tumor Free survival/Recurrence Free Survival)

2편(Luo et al., 2022; Wang et al., 2015)의 무작위배정 비교임상시험에서 1년, 3년, 5년 누적 무재발생존율이 보고되었으며, 개별 연구에서 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

2편(Luo et al., 2022; Wang et al., 2015)의 5년 시점 무재발생존율에 대한 메타분석 결과, 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(RR 1.31, 95% CI 0.81, 2.12, I²=0%).

표 3.10 [CA vs RFA] RCT: 누적 무재발생존율

1저자	출판 연도	cumulative TFS	환자 특성	CA		RFA		p-value	추적기간, mo median(range)
				%	95% CI	%	95% CI		
Luo	2022	1년	HCC	63	-	63	0.309	CA: 55(27-69) RFA: 55(32-67)	
		3년		32	-	30			
		5년		26	-	21			
Wang	2015	1년	HCC	89	-	84	0.628	CA: 25(8-64) RFA: 25(5-65)	
		3년		54	-	50			
		5년		35	-	34			

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; HCC: Hepatoceular carcinoma



그림 3.14 [CA vs RFA] RCT: 5년 누적 무재발생존율

2.2.1.3 국소종양진전(Local Tumor Progression)

3편(Luo et al., 2022; Wang et al., 2015; Adame et al., 2002)의 무작위배정 비교임상시험에서 국소종양진전을 보고하였으며, 메타분석 결과 중재군과 RFA군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(RR 0.91, 95% CI 0.56, 1.48, I²=61%).

표 3.11 [CA vs RFA] RCT: 국소종양진전

1저자	출판 연도	결과 측정 시점	환자 특성	CA		RFA		p-value	추적기간, mo mean±SD/ median(range)
				Events	Total	Events	Total		
Luo	2022	-	HCC	16	116	16	107	0.805	CA: 55(27-69) RFA: 55(32-67)
Wang	2015	-	HCC	10	180	18	180	0.115	CA: 25(8-64) RFA: 25(5-65)
Adame	2002	-	HCC+MET	26	31	24	33	-	CA: 21.2±13.8 RFA: 16.3±8.7

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma; MET: liver metastasis

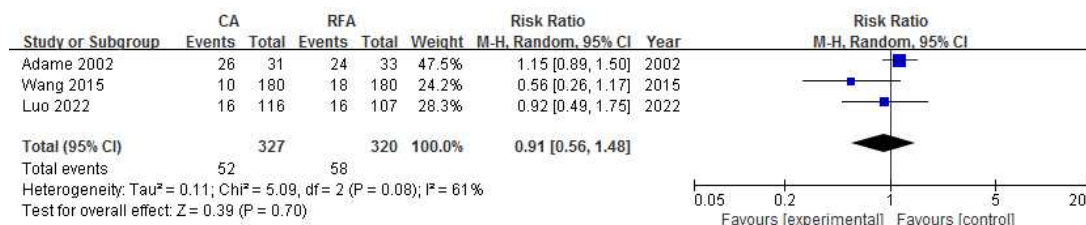


그림 3.15 [CA vs RFA] RCT: 국소종양진전

1편(Wang et al., 2015)의 문헌에서 1~3년 누적 국소종양진전율이 보고되었으며, 중재군이 RFA군 보다 통계적으로 유의하게 낮았다.

표 3.12 [CA vs RFA] RCT: 누적 국소종양진전율

1저자	출판 연도	cumulative LTP	환자 특성	CA		RFA		p-value	추적기간, mo median (range)
				%	95% CI	%	95% CI		
Wang	2015	1년	HCC	3	-	9	-	0.043	CA: 25 (8-64) RFA: 25 (5-65)
		2년		7	-	11	-		
		3년		7	-	11	-		

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma

2.2.2 비무작위 비교연구(NRS)

CA와 RFA를 비교한 비무작위 비교연구 문헌은 총 5편(Chen et al., 2021; Cha et al., 2020; Ko et al., 2020; Ei et al., 2015; Dunne et al., 2014)이, CA와 MWA를 비교한 비무작위 비교연구 문헌은 총 2편(Hu et al., 2019; Ei et al., 2015)이 확인되었다.

2.2.2.1 전체 생존율(Overall Survival)

CA vs RFA

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

표 3.13 [CA vs RFA] NRS: 누적 전체 생존율

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

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma; PSM: propensity score matching

CA vs MWA

1편(Hu et al., 2019)의 비무작위 비교연구에서 1년, 3년, 5년 누적 전체 생존율이 보고되었으며, 중재군과 MWA군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

표 3.14 [CA vs MWA] NRS: 누적 전체 생존율

1저자	출판 연도	cumulative OS	환자 특성	CA		MWA		p-value	추적기간, mo mean(range)
				%	95% CI	%	95% CI		
Hu	2019	1년	HCC	92.0	-	85.8	-	0.141	19.9(3.3-46.2)
		3년		87.4	-	63.5	-		
		5년		74.9	-	63.5	-		

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; MWA: Microwave Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma

2.2.2.2 무재발생존율(Tumor Free survival/Recurrence Free Survival)

CA vs RFA

1편(Ei et al., 2015)의 비무작위 비교연구에서 추적관찰 2년 시점 무재발생존율이 보고되었으며, 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 3.15 [CA vs RFA] NRS: 누적 무재발생존율

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

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma

CA vs MWA

2편(Hu et al., 2019; Ei et al., 2015)의 문헌에서 누적 무재발생존율이 보고되었으며, 중재군과 MWA군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

표 3.16 [CA vs MWA] NRS: 누적 무재발생존율

1저자	출판 연도	cumulative RFS	환자 특성	CA		MWA		p-value	추적기간, mo mean±SD mean(range)
				%	95% CI	%	95% CI		
Hu	2019	1년	HCC	81.4	-	77.8	-	0.469	19.9(3.3-46.2)
		3년		58.5	-	49.0	-		
		5년		46.8	-	49.0	-		
Ei	2015	2년	HCC	80	-	68	-	0.2	2년 시점

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; MWA: Microwave Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma

2.2.2.3 국소종양진전(Local Tumor Progression)

CA vs RFA

2편(Cha et al., 2020, Dunne et al., 2002)의 비무작위 비교연구에서 국소종양진전이 보고되었으며, 메타분석 결과 두 군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(OR 1.69, 95% CI 0.72, 3.95, I²=0%).

표 3.17 [CA vs RFA] NRS: 국소종양진전

1저자	출판 연도	결과 측정 시점	환자 특성	CA		RFA		p-value	추적기간, mo median(range)/ mean ± SD
				Events	Total	Events	Total		
Cha	2020	-	HCC	11	61	5	50	-	23(2-45)
Dunne	2002	3개월	HCC	32	37	28	34	0.747	500.7±84.7일 (8-1,429)

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma

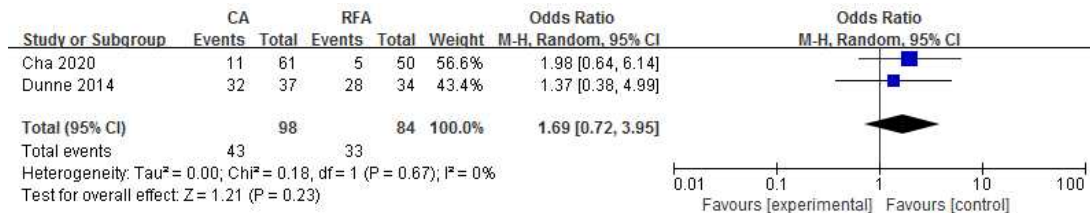


그림 3.16 [CA vs RFA] NRS: 국소종양진전

2편의 문헌에서 누적 국소종양진전 비율이 보고되었으며, 2편 모두 중재군과 RFA군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

표 3.18 [CA vs RFA] NRS: 누적 국소종양진전비율

1저자	출판 연도	cumulative LTP	환자 특성	CA		RFA		p-value	추적기간, mo median (range)/
				%	95% CI	%	95% CI		
Cha	2020	1년	HCC	5.0	0-10.4	4.5	0-10.5	0.78	23(2-45)
		3년		23.2	9.5-34.9	17.9	3.4-30.2		
		(matched data) 1년		8.3	-	8.7	-	0.38	
		(matched data) 3년		17.3	-	26.1	-		
Ko	2020	1년	HCC	4.0	-	4.0	-	0.81	CA: 47(16-58) RFA: 62(8-118)
		2년		8.2	-	8.2	-		
		3년		18.7	-	18.7	-		
		4년		26.1	-	26.1	-		

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; RFA: Radiofrequency Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma

CA vs MWA

1편의 비무작위 비교연구에서 보고된 국소종양진전은 중재군에서 MWA군보다 통계적으로 유의하게 낮았다.

표 3.19 [CA vs MWA] NRS: 국소종양진전

1저자	출판 연도	결과 측정 시점	환자 특성	CA		MWA		p-value	추적기간, mo mean(range)
				Events	Total	Events	Total		
Hu	2019	-	HCC	14	56	48	64	0.039	19.9 (3.3-46.2)

-: 언급 없음

CA: Cryoablation; MWA: Microwave Ablation; HCC: Hepatoceullar carcinoma

2.3 GRADE 근거 평가

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

2.3.1 GRADE를 위한 결과변수의 중요도 결정

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

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

표 3.20 결과변수의 중요도 결정

구분		결과변수의 중요도									결정
		scale									
		덜 중요한 (of limited importance)			중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)			핵심적인 (critical)			
안전성	중대한 합병증	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical(7.7)
	경미한 합병증	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important(4.3)
효과성	전체 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical(7.0)
	무재발생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical(8.0)
	국소종양진전	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical(7.4)

2.3.2 무작위배정 비교임상시험(RCT)

RCT 연구에서 경피적 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 메타분석 결과 요약과 결과지표 중요도 및 근거수준 요약표는 아래(표 3.21)와 같다. 안전성의 종합적인 근거수준은 ‘Moderate’로 평가되었고, 효과성은 전체 생존율 및 무재발생존율의 근거수준은 ‘Moderate’이었고 국소종양진전은 ‘Low’로 평가되었다.

표 3.21 [CA vs RFA] RCT GRADE evidence profile

No. of studies	Study design	Certainty assessment					No. of patients		Relative (95%CI)	Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	경피적 냉동제거술	고주파열 치료술		Absolute (95%CI)			
[안전성] 주요 합병증													
3	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	18/323 (5.6%)	17/324 (5.2%)	RR 1.07 (0.57 to 2.03)	4 more per 1,000 (from 23 fewer to 54 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
[안전성] 경미한 합병증 - 열													
2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	154/211 (73.0%)	145/213 (68.1%)	RR 1.07 (0.97 to 1.19)	48 more per 1,000 (from 20 fewer to 129 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT	
[효과성] 전체 생존율 - 5년 시점													
3	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	78/296 (26.4%)	71/287 (24.7%)	RR 1.00 (0.82 to 1.23)	0 fewer per 1,000 (from 45 fewer to 57 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
[효과성] 무재발생존율 - 5년 시점													
3	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	31/296 (10.5%)	22/287 (7.7%)	RR 1.31 (0.81 to 2.12)	24 more per 1,000 (from 15 fewer to 86 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL	
[효과성] 국소종양진전													
2	RCT	not serious	serious ^b	not serious	serious ^a	none	52/327 (15.9%)	58/320 (18.1%)	RR 0.91 (0.56 to 1.48)	16 fewer per 1,000 (from 80 fewer to 87 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; RCT: Randomized Control Trial

Explanations

a. 검정력이 떨어지는 표본수 등으로 1등급 낮춤

b. 이질성을 검증하는 I² 통계량이 큼으로 1등급 낮춤

2.3.3 비무작위 비교연구(NRS)

2.3.3.1 고주파열치료술

NRS 연구에서 경피적 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 메타분석 결과 요약과 결과지표 중요도 및 근거수준 요약표는 아래(표 3.22)와 같으며 안전성 및 효과성의 모든 결과의 종합적인 근거수준은 'Very Low'로 평가되었다.

표 3.22 [CA vs RFA] NRS: GRADE evidence profile

No. of studies	Study design	Certainty assessment					No. of patients		Relative (95%CI)	Effect Absolute (95%CI)	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	경피적 냉동제거술	고주파열 치료술				
[안전성] 주요 합병증												
4	NRS	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	7/174 (4.0%)	13/175 (7.4%)	OR 0.57 (0.19 to 1.68)	31 fewer per 1,000 (from 59 fewer to 45 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
[안전성] 경미한 합병증 - 혈전증												
3	NRS	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	7/141 (5.0%)	10/145 (6.9%)	OR 0.62 (0.23 to 1.71)	25 fewer per 1,000 (from 52 fewer to 43 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
[안전성] 경미한 합병증 - 담도 합병증												
2	NRS	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	8/58 (13.8%)	23/61 (37.7%)	OR 0.22 (0.08 to 0.61)	260 fewer per 1,000 (from 331 fewer to 107 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
[안전성] 경미한 합병증 - 혈소판 감소증												
2	NRS	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	5/88 (5.7%)	1/94 (1.1%)	OR 3.85 (0.61 to 24.34)	29 more per 1,000 (from 4 fewer to 197 more)	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
[안전성] 경미한 합병증 - 치료 후 통증, 복수(동일 문헌, 1편)												
1	NRS	not serious	not applicable	not serious	serious ^b	none	두 군간 유의한 차이 없음			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT	
[효과성] 전체 생존율												
1	NRS	not serious	not applicable	not serious	serious ^b	none	두 군간 유의한 차이 없음			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	

평가결과

[효과성] 무재발생존율												
1	NRS	serious ^a	not applicable	not serious	serious ^b	none	두 군간 유의한 차이 없음			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
[효과성] 국소종양진전												
2	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	43/98 (43.9%)	33/84 (39.3%)	OR 1.69 (0.72 to 3.95)	129 more per 1,000 (from 75 fewer to 326 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; NRS: non-Randomized control study

Explanations

a. 대상군 비교 가능성, 교란변수 등으로 1등급 낮춤

b. 검정력이 떨어지는 표본수, 신뢰구간 넓어 1등급 낮춤

2.3.3.2 극초단파열치료술

NRS 연구에서 경피적 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 메타분석 결과 요약과 결과지표 중요도 및 근거수준 요약표는 아래(표 3.22)와 같으며 안전성 및 효과성의 모든 결과의 종합적인 근거수준은 'Very Low'로 평가되었다.

표 3.23 [CA vs MWA] NRS: GRADE evidence profile

No. of studies	Study design	Certainty assessment					Other considerations	No. of patients		Relative (95%CI)	Effect Absolute (95%CI)	Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	경피적 냉동제거술		극초단파 열치료술					
[안전성] 주요 합병증													
2	NRS	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	3/111 (2.7%)	7/128 (5.5%)	OR 0.51 (0.06 to 4.77)	26 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 162 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL	
[안전성] 경미한 합병증													
2	NRS	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	[열]1편 비교군에서 통계적으로 높게 나타남 [통증 발생] 1편 비교군에서 통계적으로 높게 나타남 [혈전증] 1편 두 군간 유의한 차이 없음 [혈소판 감소증] 1편 두 군간 유의한 차이 없음 [홍맥출혈] 1편 두 군간 유의한 차이 없음			⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT		
[효과성]													
2	NRS	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	[전체 생존율] 1편 두 군간 유의한 차이 없음 [무재발생존율] 2편 두 군간 유의한 차이 없음 [국소종양진전] 1편 비교군에서 통계적으로 높게 나타남			⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL		

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; NRS: non-Randomized control study

Explanations

a. 대상군 비교 가능성, 교란변수 등으로 1등급 낮춤

b. 검정력이 떨어지는 표본수, 신뢰구간 넓어 1등급 낮춤

1. 평가결과 요약

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

체계적 문헌고찰을 통해 경피적 간암 냉동제거술의 안전성과 효과성은 총 9편(무작위배정 비교임상시험 3편, 비무작위 비교연구 6편)에 근거하여 평가하였다. 중재군 대상 환자 수는 총 649명으로, 한 편의 문헌을 제외한 8편에서는 원발성 간암 환자를 대상으로 하였으며 2015년 이후 문헌들에서 보고된 환자 선택기준은 암 크기가 1cm 이상 5cm 이하, 암 부위는 3개 이하였다.

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

1.1 안전성

간암 환자를 대상으로 경피적 냉동제거술의 안전성은 8편의 비교연구(무작위배정 비교임상시험 3편, 비무작위 비교연구 5편)에서 보고한 주요 합병증 및 경미한 합병증으로 평가하였다.

경피적 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 무작위배정 비교임상시험에서 보고된 병적 상태가 심각하여 사망 또는 장기간의 입원으로 이어지는 주요 합병증 발생에 대해 메타분석한 결과 두 군간 유의한 차이가 없었다(3편; Relative Risk (RR) 1.07; 95% Confidence interval (CI) 0.57, 2.03; $I^2=0%$). 이 연구들에서는 고열(2편), 치료 후 통증(1편), 무증상 흉수(1편), 복수 악화(1편), 기타(시술 장비 관련 1편) 등 경미한 합병증 발생이 보고되었으며, 치료 후 통증 발생은 중재군인 냉동제거술에서 유의하게 낮았으나 나머지 경미한 합병증은 군간 유의한 차이가 없었다. 비무작위 비교연구에서도 병적 상태가 심각하여 사망 또는 장기간의 입원으로 이어지는 주요 합병증 발생에 대해 메타분석한 결과 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(4편; Odds Ratio (OR) 0.57; 95% CI 0.19, 1.68; $I^2=14%$). 다수의 비무작위

비교연구에서 다빈도로 보고된 경미한 합병증 중 혈전증(3편; OR 0.62; 95% CI 0.23, 1.71; $I^2=0\%$), 혈소판 감소증(2편; OR 3.85; 95% CI 0.61, 24.34; $I^2=0\%$), 치료 후 통증(1편), 복수악화(1편), 기타(시술 장비 관련 2편) 경미한 합병증 발생이 군간 유의한 차이가 없었다. 메타분석 결과 담도 합병증(2편; OR 0.22; 95% CI 0.08, 0.61; $I^2=0\%$)은 중재군인 냉동제거술에서 유의하게 낮았다.

경피적 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 비무작위 비교연구에서 보고한 간 출혈, 간농양, pleural abscess seeding, 배액이 필요한 혈흉, 배액이 필요한 흉수 등의 주요 합병증 발생에 있어 메타분석 결과 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(2편; OR 0.51; 95% CI 0.06, 4.77; $I^2=47\%$). 경미한 합병증은 한 편의 연구에서 보고된 시술 후 열 및 통증 발생은 중재군에서 유의하게 낮았으나, 각각 1편의 개별 연구에서 혈전증, 혈소판 감소증, 흉막삼출, 기타 경미한 합병증은 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

1.2 효과성

간암 환자를 대상으로 효과성은 생존율, 무병생존율, 무재발생존율, 국소종양진전을 기준으로 평가하였다. 이 중 무병생존율을 보고한 문헌은 한편도 없었다. 체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 해당 의료기술의 임상적 효과성을 보고한 9편의 비교연구(무작위배정 비교임상시험 3편, 비무작위 비교연구 6편)를 확인할 수 있었다.

경피적 간암 냉동제거술과 고주파열치료술을 비교한 무작위배정 비교임상시험에서 5년 전체 생존율(2편; RR 1.00; 95% CI 0.82, 1.23; $I^2=0\%$), 무재발생존율(2편; RR 1.31; 95% CI 0.81, 2.12; $I^2=0\%$), 국소종양진전(3편; RR 0.91; 95% CI 0.56, 1.48; $I^2=61\%$)은 메타분석 결과 두 군간 유의한 차이가 없었다. 비무작위 비교연구에서도 전체 생존율(1편), 무재발생존율(1편), 국소종양진전(2편; OR 1.69; 95% CI 0.72, 3.95; $I^2=0\%$)에 두 군간 유의한 차이가 없었다.

경피적 간암 냉동제거술과 극초단파열치료술을 비교한 비무작위 비교연구에서 전체 생존율(1편), 무재발생존율(2편)은 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였으며 한편의 연구에서 냉동제거술군에서 국소종양진전이 유의하게 낮았다고 보고하였다.

2. 결론

소위원회에서는 현재 문헌적 근거를 토대로 다음과 같이 제언하였다.

간암 환자에서 경피적 냉동제거술은 다른 국소치료술(고주파열치료술 또는 극초단파열치료술)과 유사한 수준의 합병증 발생률을 보이는 안전한 의료기술이며, 국소종양진전에 있어서는 좀 더 유리한 경향성을 보였으나 전체 생존율과 무재발생존율에서 다른 국소치료술과 효과성이 유사한 수준의 의료기술로 평가하였다.

2022년 제5차 의료기술재평가위원회(2022.05.13.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 “경피적 간암 냉동제거술”에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 간암 환자에게 적용한 경피적 간암 냉동제거술은 안전하고 효과적인 기술로 판단하여 '권고함'으로 심의하였다(권고등급: 권고함).



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

1. 의료기술재평가위원회

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

1.1 2021년 제9차 의료기술재평가위원회

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

1.2 2022년 제5차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2022년 4월 29일~2022년 5월 4일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 5월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

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

2.1 제1차 소위원회

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

2.2 제2차 소위원회

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

2.3 제3차 소위원회

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

2.4 제4차 소위원회

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

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946 to 현재까지

(최종 검색일: 2021.11.12.)

구분	연번	검색어	검색결과
대상자	1	liver cancer.mp. or Liver Neoplasms/	170,386
	2	Hepatocellular Carcinoma.mp. or Carcinoma, Hepatocellular/	129,177
	3	Hepatocellular cancer.mp.	2,062
	4	(liver tumor or hepatic tumor).mp.	7,666
	5	(liver.mp. or Liver/) and (Neoplasm Metastasis/ or metastas\$s.mp.)	12,937
	6	liver malignancy.mp.	586
대상자 종합	7	OR/1-6	212,729
중재	8	cryoablation.mp.	4,160
	9	Cryosurgery.mp.	14,503
	10	cryotherapy.mp. or Cryotherapy/	10,977
	11	cryosurgical ablation.mp.	195
중재 종합	12	OR/8-11	24,370
대상자 & 중재	13	7 AND 12	897
최종			897

3.1.2 Ovid-Embase (1974 to 2021 November 11)

(최종 검색일: 2021.11.12.)

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

3.1.3 CENTRAL

(최종 검색일: 2021.11.12.)

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

3.2 국내데이터 베이스

3.2.1 KoreaMed

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

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

3.2.2 KMBASE

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

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

3.2.3 KISS

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

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

3.2.4 RISS

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

연번	검색어	검색결과
1	전체: cryoablation <OR> 전체: cryosurgery ablation <OR> 전체: 냉동제거술	80
최종		80

3.2.5 ScienceON

(최종 검색일: 2021. 11. 15.)

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

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

- RoB

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

- RoBANS ver 2.0

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

4.2 자료추출 양식

연번(1)																							
1저자, 연도																							
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구설계 : ■ 연구국가 : ■ 연구기관 : ■ 대상자 모집기간 : 																						
연구대상	<ul style="list-style-type: none"> ■ 선정기준 : ■ 제외기준 : ■ 연구대상 : ■ 연구대상자 수 : ■ 연구대상 특성 																						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">변수</th> <th style="width: 20%;">중재군1 (n=)</th> <th style="width: 20%;">비교군 (n=)</th> <th style="width: 30%;">p값</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령, mean±SD</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td>남/녀, 명(%)</td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">-</td> </tr> <tr> <td> </td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> </td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	변수	중재군1 (n=)	비교군 (n=)	p값	연령, mean±SD			-	남/녀, 명(%)			-										
변수	중재군1 (n=)	비교군 (n=)	p값																				
연령, mean±SD			-																				
남/녀, 명(%)			-																				
중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 중재: ■ Co-intervention : <li style="padding-left: 20px;">- 																						
비교중재	<ul style="list-style-type: none"> ■ 비교중재 : ■ Co-intervention : <li style="padding-left: 20px;">- none 																						
추적관찰 및 결과측정	<ul style="list-style-type: none"> ■ 추적관찰기간 : ■ 탈락률 <li style="padding-left: 20px;">- 중재군 : <li style="padding-left: 20px;">- 비교군 : ■ 탈락사유 : <li style="padding-left: 20px;">- ■ 결과변수 																						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">결과변수</th> <th style="width: 25%;">치료군 n/N</th> <th style="width: 25%;">비교군 n/N</th> <th style="width: 25%;">군간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> </td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value																		
결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군간 P-value																				
안전성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 시술 관련 부작용 및 합병증 <li style="padding-left: 20px;">- 																						
효과성	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결과 변수 																						
결론	<ul style="list-style-type: none"> ■ 결론 : 																						
기타	<ul style="list-style-type: none"> ■ 연구비 지원 : ■ 연구프로토콜 : 																						

5. 최종선택문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Luo J	Efficacy and safety of percutaneous cryoablation for elderly patients with small hepatocellular carcinoma: A prospective multicenter study.	Liver Int 2022; 42(4):918-29.
2	Cha SY	RF Ablation Versus Cryoablation for Small Perivascular Hepatocellular Carcinoma: Propensity Score Analyses of Mid-Term Outcomes.	Cardiovasc Intervent Radiol 2020; 43(3):434-44.
3	Ko SE	Comparison of procedure-related complications between percutaneous cryoablation and radiofrequency ablation for treating periductal hepatocellular carcinoma.	Int J Hyperthermia 2020; 37(1):1354-61.
4	Hu J	Image-Guided Percutaneous Microwave Ablation Versus Cryoablation For Hepatocellular Carcinoma In High-Risk Locations: Intermediate-Term Results.	Cancer Manag Res 2019; 11:9801-11.
5	Chen L	The efficacy of radiofrequency ablation versus cryoablation in the treatment of single hepatocellular carcinoma: A population-based study.	Cancer Med 2021; 10(11): 3715-25.
6	Wang C	Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma.	Hepatology 2015; 61(5):1579-90.
7	Ei S	Cryoablation provides superior local control of primary hepatocellular carcinomas of >2 cm compared with radiofrequency ablation and microwave coagulation therapy: an underestimated tool in the toolbox.	Ann Surg Oncol 2015; 22(4); 1294-300.
8	Dunne RM	Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a comparison of the safety of cryoablation and radiofrequency ablation.	Eur J Radiol 2014; 83(4):632-8.
9	Adam R	A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies.	Arch Surg 2002; 137(12):1332-9.

발행일 2022. 9. 30.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-999-7