

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-25-001-10 (2025. 8.)



의료기술재평가보고서 2025

수술 중 방사선치료 [저에너지 X선]

의료기술재평가사업총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장
서재경 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가기획팀 팀장

연구진

담당 및 부담당 연구원

김유림 한국보건의료연구원 재평가기획팀 주임연구원
현유진 한국보건의료연구원 재평가기획팀 연구원

주의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-25-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문) i
 알기 쉬운 의료기술재평가 |

서론 1

1. 평가배경 1
 1.1 평가대상 의료기술 개요 1
 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 3
 1.3 질병특성 및 현존하는 의료기술 7
 1.4 관련 교과서 및 가이드라인 8
 1.5 체계적 문헌고찰 9
 1.6 기존 의료기술평가 10
 2. 평가목적 13

II. 평가방법 14

1. 체계적 문헌고찰 14
 1.1 개요 14
 1.2 핵심질문 14
 1.3 연구검색 16
 1.4 연구선정 17
 1.5 비뚤림위험 평가 17
 1.6 자료추출 17
 1.7 자료합성 18
 1.8 근거수준 평가 18
 2. 권고등급 결정 18

III. 평가결과 19

1. 연구선정 결과 19
 1.1 연구선정 개요 19
 1.2 선택연구 특성 20
 1.3 비뚤림위험 평가 26
 2. 분석결과 28
 2.1 안전성 28
 2.2 효과성 31
 2.3 GRADE 근거수준 평가 38

IV. 결과요약 및 결론 41

1. 평가결과 요약	41
1.1 안전성	42
1.2 효과성	42
2. 결론	43

V. 참고문헌 44

VI. 부록 46

1. 의료기술재평가위원회	46
2. 소위원회	47
3. 연구검색현황	48
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	50
5. 최종선택연구	53

표 차례

표 1.1 국내 식품의약품안전처 허가사항: 치료용 엑스선 조사장치	2
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)	3
표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세	3
표 1.4 국내 보험 등재 및 주요 변경 이력사항	4
표 1.5 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항	5
표 1.6 수가정보	5
표 1.7 국내 연도별 이용현황	5
표 1.8 국외 보험 및 행위 등재 현황	6
표 1.9 국내 환자 수, 청구건수, 요양급여비용총액 통계	7
표 1.10 신의료기술평가보고서(HTA-2010-34, HTA-2016-3)	10
표 1.11 신의료기술평가보고서(HTA-2021-53)	11
표 1.12 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시	12
표 1.13 2023년 제8차 의료행위전문평가위원회	12
표 2.1 PICOTS-SD	15
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	16
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	16
표 2.4 연구 선택 및 배제 기준	17
표 2.5 권고등급 체계 및 정의	18
표 3.1 선택연구 대상자 특성	21
표 3.2 연구 대상자 특성 및 포함 기준	23
표 3.3 안전성 결과_시술 관련 합병증 및 이상반응(영상검사)	28
표 3.4 안전성 결과_시술 관련 합병증 및 이상반응(독성)	29
표 3.5 효과성 결과_국소조절(재발)	31
표 3.6 효과성 결과_생존율	32
표 3.7 효과성 결과_결과지표별 생존율(vs. 수술+EBRT)	34
표 3.8 효과성 결과_결과지표별 생존율(vs. 수술+IOERT+EBRT)	35
표 3.9 효과성 결과_원격전이	36
표 3.10 효과성 결과_삶의 질(연속형)	37
표 3.11 결과변수의 중요도 결정	38
표 3.12 GRADE 근거수준 평가	39

그림 차례

그림 1.1 수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용	2
그림 1.2 연도별 환자 수 추이(C50)	7
그림 3.1 연구선정 흐름도	19
그림 3.2 비돌림위험 그래프(RoB)	26
그림 3.3 비돌림위험 평가결과요약(RoB)	26
그림 3.4 비돌림위험 그래프(RoBANS)	27
그림 3.5 비돌림위험 평가결과요약(RoBANS)	27

요약문(국문)

평가배경

수술 중 방사선치료(Intraoperative Radiotherapy, IORT)는 외과적으로 개복된 상태에서 종양이나 장기를 절제한 후 미세 잔존 암에 대한 암세포의 소멸을 위해 방사선치료를 시도하는 기술로, 사용하는 방사선 종류에 따라 '가. 전자선 이용(Electron)', '나. 저에너지 X선 이용(Low Energy X-ray)'으로 세분류되어 있다.

'수술 중 방사선치료-저에너지 X선'은 유방보존치료 중 저에너지 X선을 종양 인근 부위에 조사하여 유방암을 치료하기 위한 기술이다. 국내에서는 2021년 신의료기술평가를 거쳐 비급여로 등재된 후 (보건복지부 고시 제2021-238호, 2021. 9. 10.), 2023년 10월 선별급여(본인부담률 80%)로 등재 (보건복지부 제2023-173호, 2023. 9. 14.)되어 현재까지 사용되고 있다. 국내·외 임상진료지침 검토 및 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 선정되었고, 2025년 제1차 의료기술재평가위원회 (2025.1.10.)에서 재평가 및 소위원회 구성안에 대해 심의를 받아 재평가를 수행하였다.

평가목적

본 평가의 목적은 유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 '수술 중 방사선치료-나. 저에너지 X선'을 시행하는 것이 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

평가방법

체계적 문헌고찰을 통해 동 기술의 안전성 및 효과성을 평가하였고, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 "수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용 소위원회(이하 '소위원회'라 한다)"의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 방사선종양학과 2인, 혈액종양내과 2인, 유방외과 1인, 간담췌외과 1인, 근거기반의학 1인, 총 7인으로 구성하였다.

본 평가는 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지부 고시 제2023-181호, 2023. 10.01.)」에 따라, 유방보존치료(Breast-Conserving Surgery, BCS)를 받는 유방암 환자에서 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료가 외부방사선치료(External Beam Radiation Therapy, EBRT) 전 추가치료(boost) 목적으로 사용되는 경우로 한정하였다. 이에 중재기술의 추가치료 효과를

확인하고자 ‘수술(BCS)+EBRT’, 수술 중 방사선치료 방법 간 차이를 확인하고자 ‘수술(BCS)+전자선을 이용한 IORT(IOERT, Intraoperative Electron Radiation Therapy)+EBRT’를 비교기술로 설정하였다. 결과변수는 안전성과 효과성을 보았으며, 안전성은 시술 관련 합병증 및 이상반응을 결과지표로 보았고, 효과성은 일차지표로 국소조절, 이차지표로 생존율, 재수술 및 입원기간, 삶의 질, 원격전이를 검토하였으며, 비교연구 이상의 연구만 평가에 포함하였다.

연구문헌은 핵심질문을 토대로 국외 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 3개(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS)) 데이터베이스에서 검색하였다(최종검색일 2025. 3. 4.). 최종 선택된 연구의 비뚤림위험 평가는 무작위배정비교임상연구(Randomized Controlled Trial, RCT)의 경우 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를, 비무작위 연구(Non-randomized study, NRS)는 Risk of Bias Assessment for Nonrandomized Studies (RoBANS 2.0)를 사용하였다. 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였으며 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였으며 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 본 평가에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과는 Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하였고, 평가결과를 토대로 권고등급을 결정하였다.

본 평가는 소위원회 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 의료기술재평가 권고등급을 결정하였다.

평가결과

체계적 문헌고찰 결과 최종 선택연구는 총 12편(문헌 13편)으로, 연구유형별로 보면 RCT 1편(문헌 2편)(대상자 수 1,399명), NRS 11편(전향적 연구 1편, 후향적 연구 10편)(대상자 수 3,412명)이었다.

연구의 비뚤림위험 평가 결과, RCT 1편(문헌 2편)의 연구는 무작위배정 및 배정순서 은폐가 적절히 수행되었으나 치료배정이 사후적으로 결정되었다는 점, 수술 중 방사선치료 후 병리결과에 따라 추가 외부방사선치료를 시행한 환자만을 대상으로 한 하위군 분석 결과만을 추출하였기 때문에 무작위배정 구조가 직접적으로 적용되지 않은 점을 고려하여 무작위배정 관련 영역의 비뚤림위험은 모두 ‘높음’으로 평가하였다. 한편, 연구참여자 및 연구자의 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림의 경우 중재시술의 특성상 적용이 어렵고 주요 결과지표가 사망, 재발과 같은 객관적인 지표이므로 해당 영역은 ‘낮음’으로 평가하였다. NRS의 경우, 대상군 비교 가능성은 주요 기저 특성이 유사하지 않거나 기저특성에 대한 정보가 충분하지 않아 파악하기 어려운 경우 비뚤림위험을 불확실’ 또는 ‘높음’으로 평가하였고, 대상군 선정의 경우 참여자 모집전략 시점이나 방식이 상이한 경우 ‘높음’으로 판단하였다. 교란변수의 경우 분석 단계에서 통계적 보정 여부가 불분명하거나 언급이 없는 경우 ‘불확실’로 하였고 그 외 영역에서는 대체로 적절하다고 판단되어 ‘낮음’으로 평가하였다.

안전성

안전성은 총 6편(NRS)의 연구를 토대로 추가치료로서 수술+EBRT와 비교하여 시술 관련 부작용 및 이상반응을 검토하였다.

이 중 2편은 유방촬영술 및 유방초음파를 통해 혈종/장액종(2편), 지방 괴사(2편), 반흔/석회화(2편), 부종(1편), 구조 왜곡(1편) 등의 이상반응을 평가하였으며, 중재군에서 부작용 발생이 더 빈번하게 관찰되기도 하였으나, 보고된 결과 대부분에서 군 간 유의한 차이는 나타나지 않았다. 나머지 4편은 치료 후 시점을 기준으로 급성 독성과 만성 독성을 구분하였으며, Late Effects of Normal Tissues - Subjective, Objective, Management, Analytic (LENT-SOMA), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 등 표준화된 독성 평가도구를 이용하여 혈종/장액종, 피부염, 통증, 부종, 유방 함몰, 과색소침착 등을 GRADE로 평가하였다. 그 결과 급성 및 만성 독성 대부분이 GRADE 1~2 수준의 경미한 독성으로 보고되었으며, 임상적으로 중대한 차이나 유의한 군 간 차이는 확인되지 않았다.

효과성

효과성은 총 6편(RCT 1편, NRS 5편)의 연구를 토대로 일차지표인 국소조절과 이차지표인 생존율, 재수술 및 입원기간, 삶의 질, 원격전이를 검토하였다.

일차지표인 국소조절을 보고한 연구는 국소재발을 보고한 연구를 모두 포함하여 총 6편(RCT 1편, NRS 5편)이었다. 추가치료로서 수술+EBRT와 비교한 경우 RCT, NRS 모두에서 군 간 유의한 차이는 없었고, 전자선을 이용한 IORT(IOERT)와 비교한 NRS 2편에서도 군간 유의한 차이는 없었다.

이차지표 중 생존율을 보고한 연구는 총 6편(RCT 1편, NRS 5편)으로, 전체 생존율, 국소재발 무질병 생존율, 무질병 생존율, 원격전이가 없는 생존율로 다양하게 보고하고 있었다. 그 결과, 수술(BCS)+EBRT와 비교한 경우 NRS 1편에서 중재군이 비교군보다 유의하게 높은 생존율을 보고하였으나 그 외 연구에서는 유의한 차이가 없거나 유의성을 보고하지 않았다. IOERT와 비교한 NRS 2편 중 1편에서는 비교군의 무질병 생존율이 유의하게 높았고, 다른 1편에서는 군간 유의한 차이가 없었다. 재수술 및 입원기간을 다룬 연구는 확인할 수 없었다. 삶의 질은 모두 수술+EBRT와 비교한 NRS 3편에서 보고하였고, Quality of Life Questionnaire-Core 30/Breast Cancer-Specific Module 23 (QLQ-C30/BR23), Hospital Anxiety and Depression Scale (HANDS), Body Image Scale (BIS) 등의 도구가 사용되었으며 전반적 건강상태, 통증, 유방/팔 증상, 불안, 우울, 체형 이미지 등 다양한 하위 항목을 포함하였다. 그 결과, '유방 증상'에서만 중재군의 삶의 질 점수가 비교군보다 유의하게 낮았고, 그 외 항목에서는 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 환자 만족도 및 미용적 결과에서도 두 군 모두에서 '만족' 또는 '매우 만족'의 비율이 유사하게 높았다. 원격전이를 보고한 연구는 총 4편(NRS)이었으며 수술+EBRT와 비교한 NRS 3편에서는 모두 유의한 차이가 없

있고 1편에서는 유의성을 보고하지 않았으며, IOERT와 비교한 NRS 2편 중 1편에서는 군간 유의한 차이가 없었고, 다른 1편에서는 유의성을 보고하지 않았다.

결론

의료기술재평가 소위원회에서는 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’의 안전성과 효과성에 대한 결과를 현재 문헌적 근거를 바탕으로 다음과 같이 제시하였다.

유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 사용하는 수술 중 방사선치료(저에너지 X선)는 수술+EBRT에 추가로 사용하였을 때 혈종·장액종, 지방 괴사, 피부염 등 일부 부작용 및 이상 반응이 확인되었으나 군 간 유의한 차이가 없고 대부분 경미한 수준이었으며, 중등도 이상의 독성 (GRADE 3~4)은 보고되지 않아 비교적 안전한 기술로 평가하였다.

효과성의 경우, 유방암 환자에서 수술(BCS)+EBRT의 추가치료로서 수술 중 방사선치료(저에너지 X선)는 NRS 1편에서 비교군보다 높은 생존율을 보고하였으나, 핵심지표인 국소조절은 군 간 유의한 차이가 없었다. 이외 결과(생존율, 삶의 질, 원격전이)에서도 대부분 유의한 차이가 없거나 유의성을 보고하지 않아, 효과적이지 않은 기술로 평가하였다. 한편, 수술 중 방사선치료(전자선 이용)와 비교 시 NRS 1편에서 비교군의 무질병 생존율이 더 높았으나 핵심지표인 국소조절에서는 군 간 차이가 없었고, 이외 결과에서도 군 간 유의한 차이가 없거나 유의성이 보고되지 않아 수술 중 방사선치료법 간 효과는 유사한 수준으로 평가하였다.

이에 소위원회에서는 유방보존치료를 받는 유방암 환자에서 boost 치료로써 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’은 안전하나 추가적인 이익을 확인할 수 없었고, 수술 중 방사선 치료법 간(전자선 이용과의 비교) 효과는 유사한 수준의 기술로 평가하였다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음).

소위원회에서는 동 기술에 대한 제언을 위해 다음의 사항을 고려하였다.

‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’이 한 번에 간편하게 치료할 수 있다는 장점은 있으나 시술 시 수술방 확보, 기계 설치, 인력 동원이 필요하므로 국내 현실에서는 적용이 쉽지 않아 임상적인 효용성과 수요가 크지 않다는 의견을 제시하였다. 반면, 대부분의 현장에서 사용이 어려운 것은 사실이나, 해당 의료기술을 사용할 수 있는 여지를 남겨 향후 임상 환경이 달라졌을 때 다시 활용될 수 있도록 하는 것이 바람직하다는 의견이 있었다.

특히 최근 연구에서는 초저위험군 유방암에서 환자에서 수술 단독 치료만으로도 긍정적인 치료 성과가 보고되고 있다. 이러한 임상적 추세에서, 수술만 시행하는 것보다 수술 중 방사선치료(IORT)를 병행함으로써 치료 효과를 향상시킬 수 있다는 근거가 제시되고 있다. 이에 따라 초저위험군 환자에서도 수술 중 방사선치료가 새로운 선택지로서의 가능성을 지닌다는 의견이 제기되었다.

2025년 제8차 의료기술재평가위원회(2025. 8. 8.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조 10항에 의거 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’에 대해 다음과 같

이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’을 ‘약하게 권고함’으로 결정하였다.

주요어

유방암, 수술 중 방사선 치료, 저에너지 X선, 안전성, 효과성

Breast Cancer, Intraoperative Radiotherapy, IORT, Low Energy X-ray, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

유방보존치료를 받는 유방암 환자에서 미세 잔존 암 치료를 위해 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선’의 사용이 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

유방암은 국내 여성에서 가장 흔하게 발생하는 암으로, 조기 발견 시 유방을 보존하면서 종양만 절제하는 유방보존치료가 표준치료로 널리 시행되고 있다. 그러나 수술만으로는 절제 부위 주변에 암세포가 남아 재발 위험이 있어, 일반적으로 수술 후 외부방사선치료를 몇 주 간 시행한다. 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 유방보존치료 직후 수술장에서 종양 절제 부위에 50 kV 이하의 저에너지 X선을 한 번만 국소 조사하여 절제면 주변의 남아있는 암세포를 제거하는 방법이다. 국내에서는 단독치료가 아닌 외부방사선치료 시행 전 boost(추가 조사) 용도로만 허용되며, 현재 건강보험 기준상 본인부담률 80%(선별급여)로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

유방보존치료를 받는 유방암 환자에서 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료의 안전성과 효과성을 평가하고자 총 12편(문헌 13편)의 연구를 검토하였다.

안전성의 경우, 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 일부 연구에서 시술 부위에 혈종, 장액종, 피부염 등이 보고되었으나 대부분 경미하였고 중증도 이상의 심각한 부작용은 관찰되지 않아 비교적 안전한 기술로 보았다. 효과성의 경우, 수술 후 외부방사선치료만 받은 경우와 비교 시 국소재발, 생존율, 삶의 질, 원격전이 등에서 일부(1편) 긍정적인 결과가 있었지만 대체로 유의한 차이가 없고 추가적인 이익을 확인할 수 없었다. 효과적 치료법 간 비교로서 ‘전자선을 이용한 수술 중 방사선치료’와 비교한 결과 역시 일부(1편)에서 긍정적인 결과를 제외하고 대부분 유의한 차이가 없거나 유의성을 보고하지 않아 수술 중 방사선치료 간 효과는 유사하다고 보았다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’을 ‘약하게 권고함’으로 결정하였다.

1. 평가배경

수술 중 방사선치료(Intraoperative Radiotherapy, IORT)는 외과적으로 개복된 상태에서 종양이나 장기를 절제한 후 미세 잔존 암에 대한 암세포의 소멸을 위해 방사선치료를 시도하는 기술이다. 동 기술은 사용하는 방사선 종류에 따라 2가지로 세분류되어 있다.

- 수술 중 방사선치료 - 가. 전자선 이용 Electron
- 수술 중 방사선치료 - 나. 저에너지 X선 이용 Low Energy X-ray

‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’은 유방보존치료 중 저에너지 X선을 종양 인근 부위에 조사하여 유방암을 치료하기 위한 기술로, 국내에서는 2021년 신의료기술평가를 거쳐 비급여로 등재된 후(보건복지부 고시 제2021-238호, 2021. 9. 10.), 2023년 10월 선별급여(본인부담률 80%)로 등재되어(보건복지부 제2023-173호, 2023. 9. 14.) 현재까지 사용하고 있는 기술로, 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 선정되었다. 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현시점에서 비교기술 대비 임상적 안전성 및 효과성에 대한 근거를 확인하고자, 2025년 제1차 의료기술재평가위원회(2025.1.10.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 재평가를 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 수술 중 방사선치료

수술 중 방사선치료(IORT)는 인체 내부에 있는 치료부위 또는 종양을 외부로 노출시켜 직접 방사선을 조사하는 방법으로서 ‘개창조사’라고도 불린다(방사선치료기술연구회, 2022). 동 기술은 원격 외부조사와는 달리 일시에 다량의 방사선량을 종양부위에 직접적으로 조사하여 치료할 수 있어 국소재발의 위험을 감소시킬 수 있다. 또한 주변 정상 장기 및 조직을 방사선 조사범위로부터 격리, 차단함으로써 방사선에 의한 손상을 최소화할 수 있는 이점이 있다(남순호 등, 1987). 해당 기술은 1회 고선량의 방사선으로 방사선에 저항성이 큰 종양의 치료 가능성을 증가시키고, 외부방사선치료의 선량과 기간을 단축시킬 수 있다. 또한 과거에 방사선치료를 시행했던 부위의 재치료 가능성을 제공한다(Kim 등, 1992).

IORT는 환자가 전신마취 상태에서 치료실에 혼자 남아 있게 되므로, 마취 및 기타 의료장비의 이상으로 인해 발생할 수 있는 문제점들을 예방하기 위한 철저한 감시가 필요하다. 안전한 마취를 위해서는 외과적 자극과 약물 반응을 관찰하면서 마취제 투여를 조절해야 하며, 특히 치료실 밖에서 환자를 원격으로

감시하고 마취를 조정해야 하는 점이 큰 과제이다. 또한 마취·수술·방사선치료 장비가 한 공간에서 동시에 시행 가능한지, 아니면 환자를 이동해야 하는지에 따라 위험성이 달라진다. 과거에는 방사선치료 장치가 설치된 치료실에 수술 설비를 함께 두고 시행했으나, 최근에는 이동식 IORT 전용 장비가 개발되어 수술실 내부 접근이 가능해졌다(남순호 등, 1987; 방사선치료기술연구회, 2022).

수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용(Low Energy X-ray)

‘수술 중 방사선치료- 저에너지 X선 이용’은 1980년대 전자선을 이용한 동 기술의 사용이 증가하면서 수술실 차폐비용을 줄이기 위해 사용하기 시작하였다. 이는 목표 주변 선량이 가파르게 감소하여 특별한 차폐가 요구되지 않는 장점이 있다. 그러나 동 기술은 선량의 균일성이 낮고, 뼈 부위로 조사되는 선량이 높고, 치료시간이 길다는 단점으로 사용되지 않다가, 최근에는 이동식 IORT 개발로 사용량이 증가하고 있다(Baghani 등, 2019). 이에 해당 기술은 유방암과 같은 구형 표적볼륨(Target volumes)에 가장 적합하다(Pilar 등, 2017). 유방암 치료 시 유방보존적 수술에서 병소부위를 절제한 후 절개부위를 봉합하기 전에 방사선치료 기구를 병소부위에 삽입하여 20~30분간 약 50 kV의 저에너지 X선을 조사한 후 수술을 완료한다(방사선치료기술연구회, 2022).

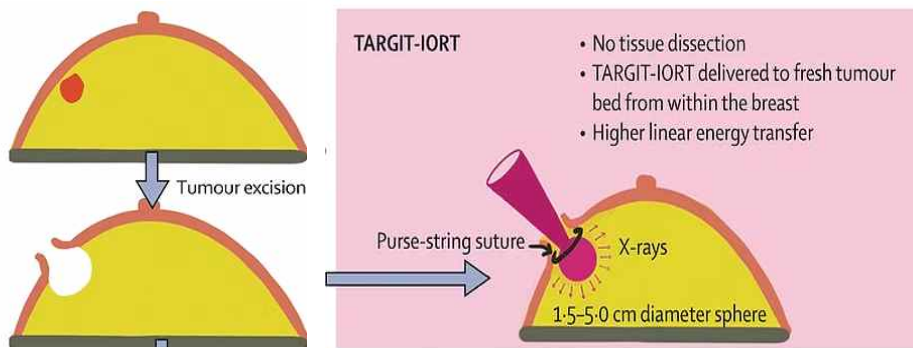


그림 1.1 수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용
출처: Vaidya 등(2021)

1.1.2 소요장비

동 기술에 사용되는 사용장비로 ‘치료용 엑스선 조사장치’를 확인하였고, 국내 식품의약품안전처 허가사항은 다음과 같다(표 1.1).

표 1.1 국내 식품의약품안전처 허가사항: 치료용 엑스선 조사장치

구분	내용
품목분류명	치료용 엑스선 조사장치
분류번호(등급)	A13180.01
사용목적	- 방사선 치료용 엑스선을 발생시켜 제어하는 기구 - 국소침습적으로 선택된 병변의 집중치료 및 인체내 종양층(tumor bed)의 방사선 치료를 위하여 사용하는 의료기기
모델명(품목허가번호)	INTRABEAM PRS 500 (수허09-856호) Axxent Electronic Brachytherapy System Controller 110 (수허09-856호) (현재 취하)

출처: 식품의약품안전처-의료기기안심책방-의료기기통합정보시스템(2024. 10.04. 기준)

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

‘수술 중 방사선치료’는 방사선 종류에 따라 2가지 항목으로 분류되어 국내 보험에 등재되어 있다(표 1.2 ~ 1.3). 동 기술은 2010년, 2016년 신의료기술평가에서 안전성은 문제가 없는 것으로 판단되나, 유효성을 판단하기에 연구결과가 부족하여 연구단계 기술로 심의되었다. 2018년에는 제한적 의료기술로 선정되어 1개 의료기관에서 시행한 바 있으며(보건복지부 고시 제 2018-140호, 2018. 7. 12.), 이후 2021년 제7차 신의료기술평가위원회(2021.7.23.)에서 신의료기술로 인정받았고, 2023년에는 선별급여 80%로 변경되었다(보건복지부 고시 제2023-173호, 2023. 9. 14.).

동 기술의 국내 보험 등재 및 변경 이력 사항은 아래 표와 같다(표 1.4~표 1.5).

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)

분류번호	코드	분류	점수
		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침	
		제3장 영상진단 및 방사선치료료	
		제4절 방사선치료료	
		【방사선 치료】	
다-417		수술 중 방사선치료 Intraoperative Radiation Therapy 주: 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	
	HD170	가. 전자선 이용 Electron	6,902.20
	HD171*	나. 저에너지 X선 이용 Low Energy X-ray	6,902.20

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	다417나	보험EDI코드	HD171	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제 2023-173호			적용일자	2023-10-01
행위명(한글)	저에너지 X선 이용			선별급여구분	80%
행위명(영문)	Low Energy X-ray			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선 치료 ※ 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 (보건복지부 고시 제2018-140호/2018.7.12.), 연번 8. <사용목적> ○ 유방암에서의 추가 방사선 치료 <사용대상> ○ 유방보존치료를 받는 유방암 환자				
실시방법	○ 유방의 종양을 외과적으로 제거한 후 방사선발생장치의 어플리케이션을 종양 제거 공간에 위치시킴. 약 30분간 방사선 조사 후 어플리케이션을 제거하고 절개부는 봉합함				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털 홈페이지-고시항목

표 1.4 국내 보험 등재 및 주요 변경 이력사항

고시일	보험 등재 이력																																		
보건복지부고시 제2018-140호 (2018. 7. 12.)	<p>○ 「신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시」 일부개정: 제한적 의료기술 선정</p> <p>가. 기술명 ○ 한글명 : 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선 치료 ○ 영문명 : Intraoperative Radiotherapy using Low Energy X-rays</p> <p>나. 사용목적 ○ 유방암에서의 추가 방사선 치료</p> <p>다. 사용대상 ○ 유방보존치료를 받는 유방암 환자</p> <p>라. 시술방법 ○ 유방의 종양을 외과적으로 제거한 후 방사선발생장치의 어플리케이션을 종양 제거 공간에 위치 시킴. 약 30분간 방사선 조사 후 어플리케이션을 제거하고 절개부는 봉합함</p> <p>마. 시술 인정 기간: 2018년 8월 1일부터 2021년 7월 31일까지</p> <p>바. 실시기관 및 실시책임 의사 ○ 강남세브란스병원 방사선종양학과 이익재</p> <p>사. 참고사항 ○ 해당 기술은 「의료법」 제53조, 「신의료기술평가에 관한 규칙」 제3조제10항제2호에 근거한 '제한적 의료기술'로 공표된 범위 안에서 시행토록 함</p>																																		
보건복지부고시 제2021-238호 (2021. 9. 10.)	<p>○ '저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료' 신의료기술 인정</p> <p>*참고: 의료법 제53조제3항 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제4조에 의한 신의료기술의 안전성·유효성에 대한 평가결과 고시(보건복지부 고시 제2021 - 218호, 2021. 8. 13)를 다음과 같이 개정 고시 (신의료기술을 별지에 추가)</p>																																		
보건복지부고시 제2023-173호 (2023. 9. 14.)	<p>○ '수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용' 선별급여 80% 등재(시행일: 2023-10-01)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>항 목</th> <th>분 류 (장, 절)</th> <th>분류번호</th> <th>분류명</th> <th>본인 부담률</th> <th>적용일</th> <th>평가 주기</th> <th>최초 시행일</th> <th>비고</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">수술 중 방사선 치료</td> <td rowspan="2">제3장 방사선 치료료</td> <td>다417가</td> <td>수술 중 방사선치료 -전자선 이용</td> <td rowspan="2">80%</td> <td>2020-12-01</td> <td rowspan="2">5년</td> <td>2020-12-01</td> <td rowspan="2">기준</td> </tr> <tr> <td>다417나</td> <td>수술 중 방사선치료 -저에너지 X선 이용</td> <td>2023-10-01</td> <td>2023-10-01</td> </tr> </tbody> </table>	항 목	분 류 (장, 절)	분류번호	분류명	본인 부담률	적용일	평가 주기	최초 시행일	비고	수술 중 방사선 치료	제3장 방사선 치료료	다417가	수술 중 방사선치료 -전자선 이용	80%	2020-12-01	5년	2020-12-01	기준	다417나	수술 중 방사선치료 -저에너지 X선 이용	2023-10-01	2023-10-01												
항 목	분 류 (장, 절)	분류번호	분류명	본인 부담률	적용일	평가 주기	최초 시행일	비고																											
수술 중 방사선 치료	제3장 방사선 치료료	다417가	수술 중 방사선치료 -전자선 이용	80%	2020-12-01	5년	2020-12-01	기준																											
		다417나	수술 중 방사선치료 -저에너지 X선 이용		2023-10-01		2023-10-01																												
보건복지부고시 제2023-181호 (2023. 9. 26.)	<p>○ 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항 변경</p> <p>- '수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용' 등재에 따른 급여기준 변경</p> <p>(개정) 세부인정사항: 다417가 수술 중 방사선치료-전자선을 이용한 경우의 급여기준은 다음과 같이 함. 다만, 다417나 수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용하는 경우는 가.의 기준에 한함.</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 유방암의 경우 아래 조건을 모두 충족하는 경우 산정한다. (중략)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">현 행</th> <th colspan="3">개 정</th> <th rowspan="2">비고</th> </tr> <tr> <th>항목</th> <th>제목</th> <th>세부인정사항</th> <th>항목</th> <th>제목</th> <th>세부인정사항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7">I. 행위</td> </tr> <tr> <td colspan="7">제3장 영상진단 및 방사선 치료료</td> </tr> <tr> <td>다417 수술 중 방사선치료 (전자선 이용)</td> <td>다417 수술 중 방사선치료 (전자선 이용)의 급여기준</td> <td>다417 수술 중 방사선치료(전자선 이용)의 급여기준은 다음과 같이 함. (신설) - 다 음 - 가. 적용증 1) 유방암의 경우 아래 조건을 모두 충족하는 경우 산정한다. (1) 유방보존 수술을 받은 45세 이상의 유방암 환자</td> <td>다417 수술 중 방사선치료(삭제)</td> <td>다417 수술 중 방사선치료(삭제)의 급여기준</td> <td>다417가 수술 중 방사선치료-전자선을 이용한 경우의 급여기준은 다음과 같이 함. 다만, 다417나 수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용하는 경우는 가.의 기준에 한함. - 다 음 - 가. 유방암의 경우 아래 조건을 모두 충족하는 경우 산정한다. 1) 유방보존 수술을 받은 45세 이</td> <td>(제·개정 사유) 신의료기술 등재 관련 고시 신설</td> </tr> </tbody> </table>	현 행			개 정			비고	항목	제목	세부인정사항	항목	제목	세부인정사항	I. 행위							제3장 영상진단 및 방사선 치료료							다417 수술 중 방사선치료 (전자선 이용)	다417 수술 중 방사선치료 (전자선 이용)의 급여기준	다417 수술 중 방사선치료(전자선 이용)의 급여기준은 다음과 같이 함. (신설) - 다 음 - 가. 적용증 1) 유방암의 경우 아래 조건을 모두 충족하는 경우 산정한다. (1) 유방보존 수술을 받은 45세 이상의 유방암 환자	다417 수술 중 방사선치료(삭제)	다417 수술 중 방사선치료(삭제)의 급여기준	다417가 수술 중 방사선치료-전자선을 이용한 경우의 급여기준은 다음과 같이 함. 다만, 다417나 수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용하는 경우는 가.의 기준에 한함. - 다 음 - 가. 유방암의 경우 아래 조건을 모두 충족하는 경우 산정한다. 1) 유방보존 수술을 받은 45세 이	(제·개정 사유) 신의료기술 등재 관련 고시 신설
현 행			개 정			비고																													
항목	제목	세부인정사항	항목	제목	세부인정사항																														
I. 행위																																			
제3장 영상진단 및 방사선 치료료																																			
다417 수술 중 방사선치료 (전자선 이용)	다417 수술 중 방사선치료 (전자선 이용)의 급여기준	다417 수술 중 방사선치료(전자선 이용)의 급여기준은 다음과 같이 함. (신설) - 다 음 - 가. 적용증 1) 유방암의 경우 아래 조건을 모두 충족하는 경우 산정한다. (1) 유방보존 수술을 받은 45세 이상의 유방암 환자	다417 수술 중 방사선치료(삭제)	다417 수술 중 방사선치료(삭제)의 급여기준	다417가 수술 중 방사선치료-전자선을 이용한 경우의 급여기준은 다음과 같이 함. 다만, 다417나 수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용하는 경우는 가.의 기준에 한함. - 다 음 - 가. 유방암의 경우 아래 조건을 모두 충족하는 경우 산정한다. 1) 유방보존 수술을 받은 45세 이	(제·개정 사유) 신의료기술 등재 관련 고시 신설																													

표 1.5 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항

항목	제목	세부인정사항
다417 수술 중 방사선치료	다417 수술 중 방사선치료 의 급여기준	○ 고시일: (보건복지부 고시 제2023-181호, 2023.10.01.)
		다417 수술 중 방사선치료(전자선 이용)의 급여기준은 다음과 같이 함. 다만, (다-417-나) 수술 중 방사선치료-저에너지 X선(HD171)*이용하는 경우는 가.의 기준에 한함. - 다 음 - 가. 유방암의 경우 아래 조건을 모두 충족하는 경우 산정한다. 1) 유방보존 수술을 받은 45세 이상의 유방암 환자 2) 단일성(solitary) [다발성 제외] 3) 침윤성 관암(invasive ductal carcinoma) [침윤성 소엽암 제외] 4) 종양의 크기 2cm 이하(T1)* 5) 조직등급 I, II (histology grade I, II)** [grade III 제외] 6) 림프절 전이 (Lymph nodes metastasis) 음성 7) 절제연 음성(clear resection margin) 8) boost 치료 나. 수술 전 항암화학방사선병용요법 시행 후에도 절제연 양성 가능성이 높은 직장암 또는 수술 및 항암화학방사선병용요법 시행 후 국소 재발 직장암 다. 경계성 절제 가능 또는 국소 진행성 췌장암 라. 이전 방사선치료 후 국소 재발 두경부암 마. 수술 및 방사선치료 후 국소 재발 부인과암 바. 수술 및 방사선치료 후 국소 재발 사지 육종 * by AJCC 8th edition, 2018 ** by Scarff-Bloom-Richardson grade system

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포탈 홈페이지-고시항목

1.2.2 국내 이용 현황

‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선’ 수가는 의원급 646,050원, 병원급 560,460원으로 확인하였고, 선별급여로 등재된 2023년 10월 이후 이용현황은 2023년 총 9회, 2024에 총 3회로 확인하였다(표 1.6~1.7).

표 1.6 수가정보

명칭	코드	상대가치점수	진료비용(원)	
			의원	병원
수술 중 방사선치료	전자선 이용	HD170	6902.2	646,050 / 560,460
	저에너지 X선 이용	HD171	6902.2	646,050 / 560,460

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포탈-수가정보 (검색일: 2025. 7. 1. 기준)

표 1.7 국내 연도별 이용현황

구분	2023년*	2024년	
전체	환자 수(명)	9	3
	총 사용량(회)	9	3
	요양급여비용총액(천원)	5,597	1,934

출처: 보건의료빅데이터개방시스템-진료행위(검사/수술 등) 통계 (2025. 2. 11. 기준)

* 2023년 10월 1일 이후 이용현황

1.2.3 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT)에서 해당 의료기술과 관련된 내용을 확인하였다. 미국 메디케어·메디케이드 서비스 센터(Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS)에서는 전국 단위의 국가급여판정(National Coverage Determination, NCD)을 부여하지 않았으나, 일부 지역의 메디케어 행정청(Medicare Administrative Contractors, MAC)에서 설정한 지역급여판정(Local Coverage Determination, LCD) 기준에 따라 특정 주(州)에 한해 수술 중 방사선치료의 급여를 제한적으로 인정하고 있다(표 1.8).

표 1.8 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용																										
수술 중 방사선치료- 저에너지 X선 이용																												
미국	CPT	Code: 77424 Intraoperative radiation treatment delivery, x-ray, single treatment session																										
		Code: 19294 Preparation of tumor cavity, with placement of a radiation therapy applicator for intraoperative radiation therapy(IORT) concurrent with partial mastectomy																										
미국	CMS	Code: L37779 <ul style="list-style-type: none"> 적용지역: Alabama, Georgia, North and South Carolina, Georgia, Tennessee, West Virginia 적용 조건(General Criteria) <ul style="list-style-type: none"> 수술 시점에서 가속부분유방 방사선치료(Accelerated Partial Breast Irradiation, APBI)가 적절할 것으로 예상되는 환자에게만 IORT 적용 가능 전유방 방사선치료(Whole Breast Irradiation)가 여전히 표준 치료임을 환자에게 설명하고 동의(Informed Consent)를 받아야 함 적용 가능대상 <ul style="list-style-type: none"> □ 기준 1: 침윤성 관암 (Invasive Ductal Carcinoma) <table border="1"> <thead> <tr> <th>조건</th> <th>세부 내용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>연령</td> <td>만 50세 이상</td> </tr> <tr> <td>병리</td> <td>침윤성 관암 (IDC)</td> </tr> <tr> <td>종양 크기</td> <td>≤ 2cm (T1)</td> </tr> <tr> <td>절제연(margin)</td> <td>≥ 2mm, 음성</td> </tr> <tr> <td>림프관 침범</td> <td>없음</td> </tr> <tr> <td>ER 상태</td> <td>ER 양성 (Estrogen Receptor Positive)</td> </tr> <tr> <td>BRCA 상태</td> <td>BRCA 유전자 돌연변이 없음</td> </tr> </tbody> </table> □ 기준 2: 관내암 (DCIS; Ductal Carcinoma In Situ) <table border="1"> <thead> <tr> <th>조건</th> <th>세부 내용</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>핵분화도</td> <td>낮거나 중간 정도 (Low / Intermediate nuclear grade)</td> </tr> <tr> <td>진단 방식</td> <td>스크리닝으로 진단된 DCIS</td> </tr> <tr> <td>종양 크기</td> <td>≤ 2.5cm</td> </tr> <tr> <td>절제연(margin)</td> <td>≥ 3mm, 음성</td> </tr> </tbody> </table> 예외 및 유의사항 <ul style="list-style-type: none"> IORT 시행 후 최종 병리결과 등으로 위 기준에 부적합한 것으로 판단되더라도 수술 당시 적합할 것으로 합리적으로 판단되었다면 IORT는 적정하고 의학적으로 필요함으로 인정 IORT 이후 추가 방사선치료가 필요한 경우, 임상적으로 적절하다면 추가치료 허용 다음 환자군은 적용 불가: 전절제술(total mastectomy) 시행 환자, 근치적 유방절제술(radical mastectomy) 시행 환자 (부적정 치료로 간주) 	조건	세부 내용	연령	만 50세 이상	병리	침윤성 관암 (IDC)	종양 크기	≤ 2cm (T1)	절제연(margin)	≥ 2mm, 음성	림프관 침범	없음	ER 상태	ER 양성 (Estrogen Receptor Positive)	BRCA 상태	BRCA 유전자 돌연변이 없음	조건	세부 내용	핵분화도	낮거나 중간 정도 (Low / Intermediate nuclear grade)	진단 방식	스크리닝으로 진단된 DCIS	종양 크기	≤ 2.5cm	절제연(margin)	≥ 3mm, 음성
		조건	세부 내용																									
연령	만 50세 이상																											
병리	침윤성 관암 (IDC)																											
종양 크기	≤ 2cm (T1)																											
절제연(margin)	≥ 2mm, 음성																											
림프관 침범	없음																											
ER 상태	ER 양성 (Estrogen Receptor Positive)																											
BRCA 상태	BRCA 유전자 돌연변이 없음																											
조건	세부 내용																											
핵분화도	낮거나 중간 정도 (Low / Intermediate nuclear grade)																											
진단 방식	스크리닝으로 진단된 DCIS																											
종양 크기	≤ 2.5cm																											
절제연(margin)	≥ 3mm, 음성																											

출처: Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) 홈페이지, CPT 2021

1.3 질병특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 유방암

유방은 소실과 세관이 모여 이루어진 소엽(lobule)과 이를 지지하는 지방조직과 결합조직으로 이루어진다. 유방암은 유방의 유관 혹은 소엽을 덮고 있는 상피세포의 악성 증식을 의미하며, 침윤을 보이지 않는 상피내암종과 기저막을 뚫고 주변 간질로 침윤을 보이는 침윤성 유방암종으로 나뉜다. 유방암 치료에는 수술적 치료인 유방전절제술, 유방보존치료, 구역 림프절 병기결정술 등이 있으며, 이외 내분비치료, 항암제치료, 방사선치료 등이 있다. 유방보존치료는 유방보존술 후에 방사선치료를 시행하는 것으로, 여러 연구를 통해 유방절제술과 비교하였을 때 동등한 장기 생존율을 보이고 있어 유방암의 국소-구역 치료의 표준적인 치료로 자리 잡게 되었다. 유방보존치료는 전유방방사선치료를 하는 것이 표준치료방법이다. 그러나 장기간의 방사선치료 기간을 줄이려는 노력과 더불어 조기 유방암 환자의 재발 경향이 대부분 중앙 기저부 내나 주변의 국소재발인 점을 고려하여 방사선치료 범위를 축소시키기 위해 1회 분할조사량을 증가시키는 부분유방방사선치료가 시행되고 있다(한국유방암학회편, 2017).

동 기술의 적응증인 유방암 질병코드(C50)로 조회한 결과, 환자 수, 사용량, 진료비 현황은 최근 5년간 꾸준히 증가하는 추세이다(표 1.9)(그림 1.2).

표 1.9 국내 환자 수, 청구건수, 요양급여비용총액 통계

구분	2020년	2021년	2022년	2023년	2024년
C50 (유방의 악성 신생물)					
환자 수(명)	205,905	221,335	235,118	252,196	266,313
청구건수(건)	2,476,807	2,688,983	2,806,984	3,129,872	3,207,688
요양급여비용총액(천원)	1,009,764,389	1,126,031,130	1,156,368,236	1,414,185,980	1,478,835,509

출처: 보건의료빅데이터개방시스템-질병소분류(3단 상병) 통계 (2025.7.1. 기준)

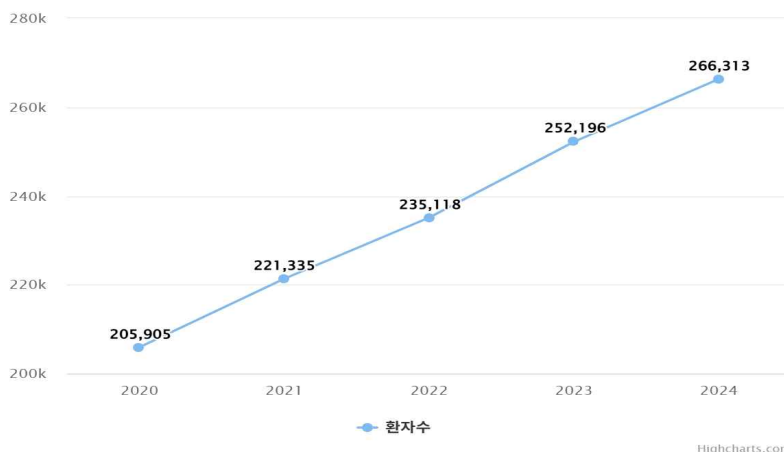


그림 1.2 연도별 환자 수 추이(C50)

출처: 보건의료빅데이터개방시스템-질병소분류(3단 상병) 통계 (2025.7.1. 기준)

1.3.2 외부방사선치료

외부방사선치료(External beam radiotherapy, EBRT)는 신체 외부에서 고에너지 X선이나 양성자를 사용하여 종양에 방사선을 전달하는 방법이다. 동 기술은 주로 선형가속기를 통해 실행되며, 방사선이 종양의 DNA를 손상시켜 암세포의 성장과 분열을 방해하는 원리를 기반으로 한다. 선형가속기는 X-선 또는 양성자를 정밀하게 생성하고 집중시킨다. 이러한 가속기는 기존의 X-선 기계를 대체하여 맞춤형 치료계획을 세우고 정확도를 개선할 수 있게 되었다. 외부방사선치료는 다시 통상적(2차) 방사선치료, 3차원 입체조형 방사선치료, 정위적 방사선치료, 세기조절 방사선치료, 호흡연동 방사선치료, 영상유도 방사선치료 등으로 나눌 수 있다. 이외 방사성 동위원소를 이용한 치료, 중입자를 이용한 치료가 있다 (국가건강정보포털 홈페이지; 서정민 등, 2024).

1.3.3 근접방사선치료

근접방사선치료는 외부방사선치료와는 달리 종양에 직접 삽입하거나 인접하여 방사성 동위원소를 위치시킴으로써 종양을 치료하는 방법이다. 이러한 근접성 덕분에 고도로 집중되고 표적화된 방사선 전달이 가능하여 주변의 건강한 조직에 대한 노출을 최소화할 수 있다. 동위원소를 위치시키는 방법에 따라 강내 방사선치료, 조직내 방사선치료, 관내 방사선치료 등으로 세분하기도 한다(국가건강정보포털 홈페이지). 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 식도암, 담도암, 두경부암 등에서 외부방사선치료와 병용하거나 단독으로 시행할 수 있다(서울아산병원 홈페이지; Han 등., 1999).

1.4 관련 교과서 및 가이드라인

1.4.1 교과서

방사선치료기술연구회(2022)에서는 수술 병용 방사선치료 중 하나로 ‘수술 중 방사선치료’를 언급하였다. 해당 기술은 인체 내부에 있는 치료부위 또는 종양을 외부로 노출시켜 직접 방사선을 조사하는 방법으로 이동식 수술 중 방사선 치료의 개발로 공간의 제약과 장비의 접근이 용이해진 점, 정확한 조사야(radiation field) 설정, 주변 정상조직의 방사선 차폐 용이 등의 장점이 있다고 하였다.

한국유방암학회(2017)에서는 여러 가속부분유방 방사선치료(Accelerated partial breast irradiation, APBI) 방법 중 하나로 ‘수술 중 방사선치료’를 언급하였다. 해당 기술은 종양절제술 후 종양이 있었던 부위에 전자선이나 X선으로 고선량의 방사선을 한 번에 조사하는 방법으로 수술실에서 1회 조사로 끝나는 치료방법이다. 그러나 가속부분유방 방사선치료에서 가장 중요한 부분이 환자 선정인데 치료 전 환자의 병리 소견을 알 수 없다는 단점이 있고, 1회에 고선량이 조사되므로 예상치 못한 만성 부작용이 발생할 가능성이 있어 신중한 적용이 필요하다고 하였다.

1.4.2 가이드라인

미국방사선종양학회(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)는 유방암에서 수술 중 방사선치료(IORT)의 적용에 대한 가이드라인을 각각 2017년, 2023년에 아래와 같이 언급하였다.

2017년 가이드라인(Correa et al., 2017)에서는 첫째, 유방암 환자에서 유방보존치료 후 전유방 방사선치료를 고려 중인 환자에게 Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A) trial과 Electron intraoperative radiotherapy (ELIOT) trial 결과를 근거로, IORT를 받은 환자군의 동측 유방암 재발률이 전유방조사군보다 더 높게 나타났다는 점을 설명해야 한다고 권고하였다[근거수준: 높음(high), 권고수준: 강함]. 아울러 저에너지 X선을 이용한 IORT는 미국의 조건부 급여제도(Coverage with Evidence Development, CED)에 따라 전향적 레지스트리 또는 임상 시험 기반으로 시행해야 하고, 부분유방방사선치료(APBI)에 적합한 침윤성 유방암으로 제한하여 사용할 것을 권고하였다[근거수준: 중등(moderate), 권고 수준: 약함(weak)].

이후 2023년에 발표된 가이드라인(Shaitelman et al., 2023)에서는 IORT의 축적된 근거를 반영하여 권고를 제시하였다.

조기 침윤성 유방암 환자에서 저에너지 X선 IORT의 단독치료는 연구 환경 이외에는 권고하지 않았다. [근거수준: 낮음(Low), 권고수준: 강함(Strong)]. 또한 고위험 병리 소견(예: 절제연 협소, 소엽암 등)이 있는 환자의 경우, 저에너지 X선 IORT 후 전체유방조사(WBI)를 추가할 수 있음을 언급하였다. 아울러 저에너지 X선 IORT는 기존 APBI에서 정의된 '적합한(suitable) 환자 특성'(예: 연령 \geq 50세, 종양 크기 \leq 2~2.5cm, 침습성 유관암, 림프절 전이 없음, 음성 절제연 등)에 해당하더라도, 이를 근거로 단독 사용을 권고하지 않는다고 명시하였다.

1.5 체계적 문헌고찰

Picot J 등(2015)은 조기 유방암 환자에서 종양 절제 후 보조 치료로써 INTRABEAM®의 임상적 유효성과 비용효과성을 평가하기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 분석 결과, 동측성 국소 재발(1차 결과지표)에서 중재군(3.3%)이 비교군(1.3%)보다 국소 재발률이 높았으나, 비열등성 한계치(2.5%)를 초과하지 않았다. 또한 Pre-pathology 층에서는 유사한 결과가 확인되었으며, Post-pathology 층에서는 비열등성 한계치를 초과하고 비열등성이 확립되지 않았다. 전체 생존율(2차 결과지표)에서는 중재군(3.9%)이 비교군(5.3%)보다 전체 생존율은 낮았으나, 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.099$). 결론적으로 영국 National Health Service (NHS) 의료 시스템에서 동 기술을 사용하기 위해서는 INTRABEAM® 장비와 직원(임상의 및 비임상의) 훈련에 대한 상당한 투자가 필요하다고 보았으며, 현재까지의 결과가 불확실하므로 TARGIT-A trial의 장기 추적관찰 데이터와 레지스트리 데이터 분석 결과가 필요하다고 제안하였다.

1.6 기존 의료기술평가

NICE guidance[TA501](2018)에 따르면 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 조기 침윤성 유방암 환자에게 유방보존치료 중 추가치료로 일상적 위임을 권고하지 않는다(not recommended for routine commissioning)고 제시하였다. 다만, 사용가능한 장비에 한하여 NHS England가 명시한 임상 거버넌스, 데이터 수집 및 제출 규정을 충족하는 조건에서 제한적으로 시행할 수 있다고 하였다. 해당 기술은 저에너지 X선 방사선치료 시스템 사용에 대한 특정 교육을 이수한 임상외과 의사만 사용해야 하며, 이 기술을 적용할 환자 선정은 유방외과 의사와 종양 전문의가 모두 포함된, 초기 침윤성 유방암 관리에 경험이 있는 다학제팀에 의해 이루어져야 한다고 명시하였다. 아울러, 기술 계획은 NHS 트러스트의 임상 거버넌스 책임자에게 보고되어야 하며, 환자가 치료의 불확실성과 대안적 선택지를 충분히 이해할 수 있도록 환자 의사결정 지원도구와 서면 자료를 활용한 공유의사결정(shared decision making)을 권고하였다.

2010년과 2016년 신의료기술평가 당시 '수술 중 방사선치료-저에너지 X선'은 안전성에는 문제가 없으나 유효성 근거가 부족한 것으로 판단되어 연구단계기술로 심의된 바 있다(표 1.10). 이후 2021년 제7차 신의료기술평가위원회에서 동 기술이 유방보존치료 환자에서 단독치료가 아닌 추가 조사(boost) 목적으로 사용되는 경우에 한해 안전성 및 유효성이 인정되어 신의료기술로 고시되었으며(보건복지부 고시 제2021-238호, 2021.9.10.)(표 1.12), 2023년 제8차 의료행위전문평가위원회 결과에 따라 선별급여 80%로 등재되었다(표 1.13~1.14).

표 1.10 신의료기술평가보고서(HTA-2010-34, HTA-2016-3)

	신의료기술평가(2010)	신의료기술평가(2016)
대상환자	<ul style="list-style-type: none"> • 유방암 • 뇌종양 • 체장암 • 자궁경부암 • 비소세포 폐암 • 피부암 	<ul style="list-style-type: none"> • 유방암
중재기술	저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료	저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료
비교기술	<ul style="list-style-type: none"> • 외부방사선치료(EBRT) 	<ul style="list-style-type: none"> • 외부방사선치료(EBRT) • 조직내 근접방사선치료
선택문헌	총 6편: 비교관찰연구 2편, 증례연구 4편	총 9편: RCT 3편, 증례연구 6편
안전성 결과	<ul style="list-style-type: none"> • 저에너지 X선 IORT를 단독 시행 또는 외부방사선 치료와 병행한 경우 모두 기술과 관련된 심각한 합병증은 보고되지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> • 기술 관련 합병증은 전반적으로 경미한 수준이며, III-IV등급의 중등도 이상 독성은 보고되지 않음
유효성 결과	<ul style="list-style-type: none"> • 외부방사선치료 전 수술 중 방사선치료의 추가에 따른 미용적 결과의 차이 없음 • 수술 중 방사선치료 단독기술인 경우 재발이 없었고 미용적 결과가 우수했다는 보고(1편)가 있었으나 일반화하기 어렵다는 의견 • 외부방사선치료와의 병행기술인 경우 재발률이 낮고 미용적 결과도 우수하였으나, 수술 중 방사선치료만의 효과는 아닌 것으로 판단 	<ul style="list-style-type: none"> • 최소 10년의 추적관찰이 필요한 에스트로겐 수용체 양성인 환자들을 대상으로 단기간(추적기간 중앙값 1 ~ 2.5년)의 연구결과만을 보고하였고, RCT 1편과 단일군 연구 3편에서 적절한 환자를 대상으로 연구를 하였음에도 추가로 외부방사선치료를 수행한 경우가 20% 정도로 높게 나타남
심의결과	저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 안전성에는 문제가 없으나, 유효성에 대해서는 근거가 부족하여, 아직 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가 (권고등급 D)	저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 안전성에는 문제가 없으나, 수술 중 종양이 있는 인근 부위로 표적화된 저에너지 X선을 조사하여 유방암을 치료하기 위한 기술로서 유효성을 증명하기에는 아직 연구가 더 필요한 단계의 기술로 평가 (권고등급 B, 기술분류 II-a)

표 1.11 신의료기술평가보고서(HTA-2021-53)

제목		신의료기술평가(2021)	
국가	한국		
발행기관	보건복지부, 신의료기술평가위원회		
연도	2021		
평가목적	저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 유방암 환자를 대상으로 유방보존치료 중 저에너지 X선을 중앙 인근 부위에 조사하여 유방암을 치료하기 위한 기술로, 동 기술의 안전성과 유효성을 확인하고자 함		
평가방법	<ul style="list-style-type: none"> 체계적 문헌고찰 소위원회 구성: 총 6인(외과 2인, 방사선종양학과 2인, 혈액종양내과 2인) 		
연구방법	목적1: 단독시행(단독 IORT)		목적 2: 병행치료(boost IORT)
	대상환자	조기 유방암 환자 · T1 & T2 (종양 크기 ≤ 3.5 cm) · N0 ~ N1, M0 · 절제연 > 1mm · 광범위한 유관상피내암(-) · 침윤성 유관암	유방보존치료를 받는 유방암 환자
	중재검사	저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료	
	비교검사	<ul style="list-style-type: none"> 외부방사선치료(external beam radiotherapy, EBRT) 조직 내 근접방사선치료(interstitial brachytherapy) 수술 중 방사선치료(전자선 이용) (intraoperative electron radiotherapy) 	
	의료결과	안전성 시술 관련 부작용 및 이상반응 - 재발률 - 사망률 - 생존율 - 질병 특이 생존율(disease-specific survival) - 무병 생존율(disease-free survival) - 원격전이가 없는 생존율(distant metastasis-free survival) - 국소 재발 무병 생존율(local recurrence-free survival) - 삶의 질(환자 만족도, 미용적 결과) - 치료 기간(내원 일수, 방사선치료 횟수 및 기간)	효과성
연구유형			
선택문헌	<ul style="list-style-type: none"> 총 14편 (무작위 비교임상시험 7편*, 코호트 연구 7편) - [목적 1] IORT vs EBRT, 10편(무작위 비교임상시험 7편, 코호트 연구 3편) - [목적 2] IORT+전유방 EBRT vs EBRT, 10편(무작위 비교임상시험 5편, 코호트 연구 5편) * RCT 7편: 7편 중 2편은 전체 연구대상자에 대한 결과, 5편은 TARGIT-A trial에 파생된 하위연구 		
연구결과	<ul style="list-style-type: none"> 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 심각한 부작용 및 이상반응이 보고되지 않아 안전성은 수용 가능한 수준임 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 외부방사선 또는 전자선을 이용한 수술 중 방사선을 이용한 추가 조사(boost)와 비교 시 재발률, 사망률, 생존율이 유사하므로 유효한 기술임 따라서, 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 유방보존치료를 받는 유방암 환자를 대상으로 전유방 외부방사선치료의 시행 이전 추가 조사(boost)하여 유방암을 치료하는데 있어 안전하고 유효한 기술임 		
결론	I) 단독 치료: 조기 유방암 환자[T1 & T2 (종양 크기 ≤ 3.5 cm), N0 ~ N1, M0, 절제연 > 1 mm, 광범위한 유관상피내암(-), 침윤성 유관암]에서 동 기술의 안전성은 수용 가능하나 유효성을 평가하기에는 문헌적 근거가 부족하여 아직 연구가 더 필요한 단계의 기술(근거의 수준 C, 기술분류 II-a), II) 병행(추가) 치료: 유방보존치료를 받는 유방암 환자에게 추가 조사(boost)로 사용할 경우 안전하고 유효한 기술(근거의 수준 C).		

표 1.12 신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시

신의료기술의 안전성·유효성 평가결과 고시 (보건복지부고시 제2021-328호, 2021. 9. 10)
<p>가. 기술명</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 한글명 : 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료 ○ 영문명 : Intraoperative Radiotherapy with Low Energy X-ray <p>나. 사용목적</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 전유방 외부방사선치료 시행 이전 추가 조사(boost)를 통한 유방암 치료 <p>다. 사용대상</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 유방보존치료를 받는 유방암 환자 <p>라. 시술방법</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 유방 종양을 외과적으로 제거한 후 방사선발생장치의 어플리케이션을 종양 제거 공간에 위치시켜 방사선 조사함 <p>마. 안전성·유효성 평가결과</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 심각한 부작용 및 이상반응이 보고되지 않아 안전성은 수용가능한 수준임 ○ 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 외부방사선 또는 전자선을 이용한 수술 중 방사선을 이용한 추가 조사(boost)와 비교 시 재발률, 사망률, 생존율이 유사하므로 유효한 기술임 ○ 따라서, 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료는 유방보존치료를 받는 유방암 환자를 대상으로 전유방 외부방사선치료의 시행 이전 추가 조사(boost)하여 유방암을 치료하는데 있어 안전하고 유효한 기술임

표 1.13 2023년 제8차 의료행위전문평가위원회

2023년 제8차 의료행위전문평가위원회: 저에너지 X-선을 이용한 수술 중 방사선치료
<p><input type="checkbox"/> 안건명: 저에너지 X-선을 이용한 수술 중 방사선치료 → 최종고시</p> <p>다-417 수술 중 방사선치료</p> <p>나. 저에너지 X선 이용</p> <p>☞ 관련 급여기준 보건복지부 고시 제 2023-181호(2023.10.1.시행) 참조</p> <p><input type="checkbox"/> 안건구분: 결정신청</p> <p><input type="checkbox"/> 전문평가위원회 심의일: 2023.7.17.</p> <p><input type="checkbox"/> 평가결과 및 그 사유</p> <ul style="list-style-type: none"> • 「저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료」은 유방보존치료를 받는 유방암 환자를 대상으로 전유방 외부방사선치료 시행 이전 추가 조사를 통해 유방암을 치료하는 행위로 • 신의료기술평가에서 동 행위와 동일한 원리이나 사용되는 에너지원만 다른 '다417 수술 중 방사선치료(전자선이용)'과 비교 하였을 때 에너지원에 따른 임상적 결과 차이는 크지 않으며, boost 치료로 사용할 경우 안전하고 유효한 기술로 평가됨 • 또한, 교과서 및 임상진료지침에서 X선을 이용한 방사선 요법은 가장 일반적으로 사용되며, 외부 빔 방사선 치료가 적합하지 않거나 불가능한 환자의 대체 치료의 옵션이 될 수 있음이 확인되며, 관련 학회에서 동 행위는 수술 중 방사선치료(전자선 이용) 추가 조사의 대체행위로, 외부방사선치료 등 추가 방사선조사에 소요되는 기간과 비용을 절감할 수 있다는 의견임

- 다만, 동 행위는 조사적이고 입증되지 않은 행위이며, 단독치료 사용이 불가능하며 외부방사선치료 횟수를 감소시키는 boost 치료로만 사용이 가능함을 언급하고 있으며, 대상 및 목적이 동일하여 완전 대체 가능한 ‘다-417 수술 중 방사선치료(전자선이용)’ 행위가 현행 선별급여(본인부담률 80%)로 등재된 점, 비교적 고가의 장비가 소요되어 비용효과성이 불분명한 점 등을 감안하여 선별급여 본인부담률 80%로 함
- 아울러, 상대가치점수는 기존 급여 등재된 ‘다-417 수술 중 방사선치료(전자선 이용)’의 소정점수(6,001.91 점)를 산정토록 하며, 급여 등재 시 급여기준 설정이 필요하다는 전문가 의견을 참고하여 급여기준 설정이 필요함을 보건복지부에 보고토록 함

※ 보건복지부 고시 제2023-172호, 173호, 181호(2023.10.1.시행)

2. 평가목적

본 평가는 유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’을 시행하는 것이 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고수준을 제시하기 위함이다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 ‘수술 중 방사선 치료-저에너지 X선 이용’의 안전성 및 효과성을 재평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “수술 중 방사선 치료 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

아래의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD 설정하였고, 문헌검색 및 선정 과정을 수행하였으며, 핵심질문의 각 구성요소를 정하는데 고려한 사항은 다음과 같다.

본 평가는 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지부 고시 제2023-181호, 2023.10.01.)」에 제시된 8개 세부 급여기준 중 실제 문헌에서 공통적으로 확인 가능한 ① 유방보존치료를 받은 유방암 환자, ⑧ 수술 중 방사선치료를 boost 목적으로 시행한 경우에 해당하는 연구를 포함하였다. 이는 기존 무작위배정비교임상연구(Randomized Controlled Trial, RCT) 혹은 코호트 연구에서 림프절 전이, 절제연(margin) 등 나머지 세부 기준이 일관되게 보고되지 않을 가능성이 높아, 실제 확인 가능한 유방보존술 및 boost 치료 조건을 중심으로 문헌을 정리하는 것이 향후 참고 가능한 근거를 확보하는 데에 유의미하다는 소위원회의 의견을 반영하였다.

중재군은 ‘수술 중 방사선치료’이며 유방보존치료를 받는 유방암 환자가 외부방사선치료 시행 이전 미세 잔존 암을 제거하기 위해 시행하는 치료하는 행위이므로 본 평가에서는 기본적으로 ‘수술+IORT(저에너지 X선)+EBRT’로 보았다. 이에 따라 IORT의 추가치료(boost) 효과를 평가하고자 ‘수술+EBRT’를, IORT 방법 간 효과 차이를 확인하고자 ‘전자선을 이용한 IORT (Intraoperative Electron Radiotherapy, IOERT)’을 비교군으로 설정하였다. 결과변수는 안전성과 효과성을 보았으며, 안전성은 시술 관련 합병증 및 이상반응을, 효과성은 국소재발, 국소조절, 생존율, 재수술 및 입원기간, 삶의 질, 원격전이를 설정하였다. 소위원회에서는 ‘국소조절’과 ‘국소재발’이 결과의 방향성만 다를 뿐 본질적으로 동일한 개념으로 국소재발보다 상위 개념인 ‘국소조절’로 표현하되 함께 검토하기로 하였다. 특히 국소조절은 유방암 환자에서 IORT의 직접적인 효과를 반영하는 지표로, 가장 중요한 결과변수로 판단하여 효과성의 일차지표로 설정하였다.

이에 본 평가의 핵심질문과 PICO 세부사항은 아래와 같다.

- 유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 '수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용'을 시행하는 것이 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOTS-SD

구분	세부내용	
Patients(대상 환자)	유방암 환자*	
Intervention(중재시술)	수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용	
Comparators(비교시술)	<ul style="list-style-type: none"> • 외부방사선치료(EBRT) • 수술 중 방사선치료-전자선 이용(IOERT) 	
결과변수 (Outcomes)	안전성	시술 관련 합병증 및 이상반응: 독성, 혈종, 반흔, 괴사, 부종 등
	효과성	<ul style="list-style-type: none"> • 일차 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> - 국소조절 • 이차 결과변수 <ul style="list-style-type: none"> - 생존율 - 재수술 및 입원기간 - 삶의 질 - 원격전이
Time(추적관찰기간)	제한 없음	
Setting(임상 세팅)	제한 없음	
Study designs(연구유형)	비교연구(무작위배정 비교임상시험, 코호트 연구)	

* 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지부 고시 제2023-181호, 2023.10.01.)에 해당하는 대상 중 1번, 8번 만족하는 경우

EBRT, External Beam Radiotherapy

IOERT, Intraoperative Electron Radiotherapy

1.3 연구검색

1.3.1 국외

국외 연구검색은 3개의 핵심 전자 데이터베이스인 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials를 이용하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 연구검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
EBM Reviews- Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.3.2 국내

국내 연구검색은 3개의 핵심 전자 데이터베이스인 KoreaMed, Science On, 한국교육학술정보원(RISS)을 이용하였다. 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색전략을 기본으로 하되 논리연산자, 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정 및 간소화하여 사용하였으며 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 연구검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
Science On	https://scienceon.kisti.re.kr
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss4u.net

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

연구검색은 연도를 제한하지 않았고, 한국어 및 영어로 출판된 연구로 제한하여 확인하였다.

1.4 연구선정

연구선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 연구는 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 연구 전문을 검토하여 사전에 정한 연구 선정기준에 맞는 연구를 선택하였다. 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의 및 소위원회 회의를 통해 의견이 일치된 결과를 도출하였다. 구체적인 연구의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 연구 선택 및 배제 기준

선정기준	배제기준
<ul style="list-style-type: none"> - (P) '유방암 환자'*를 대상으로 한 연구 - (I) '수술 중 방사선치료-저에너지 X선'을 사용한 연구 - (C) 사전에 정의한 비교기술을 하나 이상 포함한 경우 - (O) 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 경우 - 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 연구 	<ul style="list-style-type: none"> - 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구) - '수술 중 방사선치료-저에너지 X선'이 수행되지 않은 연구 - 원저가 아닌 경우(중설, letter, comment 등) - 회색연구(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등) - 원문 확보 불가 연구 - 중복 출판된 연구: 대상자 중복, 보고된 결과지표 동일

*요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지부 고시 제2023-181호, 2023.10.01.)에 해당하는 대상 중 1번, 8번 만족하는 경우

1.5 비뚤림위험 평가

무작위배정비교임상시험연구(RCT)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins 등, 2011). 무작위배정비교임상시험연구에 사용되는 Cochrane의 RoB는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low·high·unclear'의 3가지 형태로 평가된다. RoB 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, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다. RoB 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다. 비무작위 연구(Non-randomized study, NRS)의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver.2)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(김수영 등, 2021). RoBANS는 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정비교임상시험연구 이외의 비무작위 연구에 적용할 수 있는 비뚤림위험 평가 도구로 개발되었으며 총 8개 세부 문항으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 '낮음/높음/불확실'의 3가지 형태로 평가된다. 평가결과가 '낮음'이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다. 비뚤림위험 평가 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]에 제시하였다.

1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 평가자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 평가자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 연구를 정리한 후 다른 한 명의 평가자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후 소위원회를 통하여 최종 확정하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 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.

1.8 근거수준 평가

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

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 <표 2.5>와 같이 의료기술재평가 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계 및 정의

권고등급	설명
권고함 (recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 충분하고, 이를 종합적으로 검토한 결과 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
약하게 권고함 (Weakly recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 비교기술 대비 상대적으로 약하거나 유사하여, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 제한적 사용을 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거를 종합적으로 검토한 결과, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
권고보류 (Deferred recommendation)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성 또는 효과성 등에 대한 근거가 충분하지 않아, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급을 결정할 수 없음 ※ 근거가 불충분한 사유로는 연구 결과의 질적·양적 부족 문제 등이 있으며, 추가 연구나 데이터가 필요한 부분에 대해 명시할 수 있음

1. 연구선정 결과

1.1 연구선정 개요

평가주제와 관련된 문헌을 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 8,091편이었으며, 중복 검색 2,377건을 제외한 5,714편이 문헌선택과정에 사용되었다. 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 238건의 문헌을 일차적으로 선별하였고, 연구선택기준에 따라 원문을 검토하여 최종적으로 12편(문헌 13편)의 연구를 선정하였다. 본 평가의 최종 연구선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택연구 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 [별첨 2]에 기술하였다.

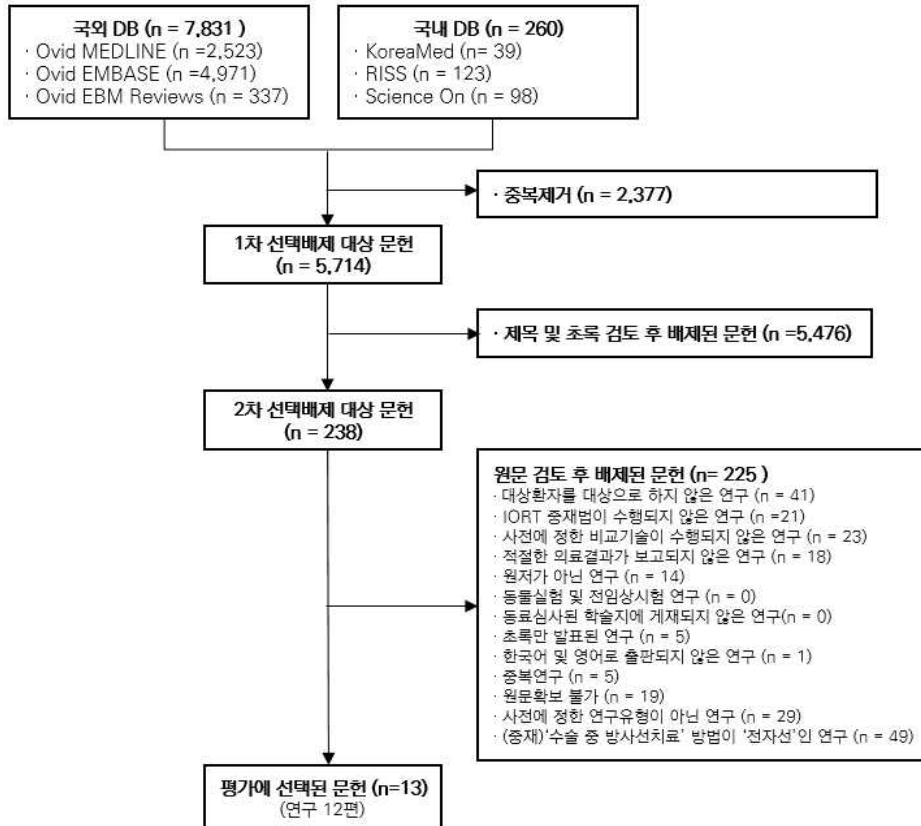


그림 3.1 연구선정 흐름도

1.2 선택연구 특성

최종 선택 연구는 총 12편(문헌 13편)으로, RCT 1편(문헌 2편), NRS 11편(전향적 연구 1편, 후향적 연구 10편)이 포함되었다.

연구 국가는 다기관 연구인 TARGIT trial에 참여한 유럽 11개국을 비롯해 독일 7편, 이란 3편, 스페인 1편으로 다양하였으며, 출판연도는 2000년대 2편, 2010년대 5편, 2020년대 5편(문헌 6편)이었다.

연구 대상자는 모두 유방보존치료를 받는 유방암 환자(대상자 수 3,412명)였고, 평균 연령은 약 54세였다.

중재시술은 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료(IORT)로, 고시 상세내용에 따라 단독치료가 아닌 외부방사선치료(EBRT) 혹은 전유방 방사선치료(Whole-Breast Radiotherapy, WBRT)의 시행 이전 추가치료(boost)로 사용되었다.

비교기술은 수술 후 EBRT 시행군과의 비교(수술+IORT+EBRT vs. 수술+EBRT)를 다룬 연구가 12편(RCT 1편, NRS 11편)이었으며, IORT 치료법 간 비교로 전자선을 이용한 IORT(IOERT)와 비교한 연구는 2편(NRS)이었다.

결과변수는 안전성의 경우 시술 관련 합병증 및 이상반응을 지표로 총 6편(NRS)를 검토하였으며, 효과성의 경우 일차지표로 국소조절을, 이차지표로 생존율, 재수술 및 입원기간, 삶의 질, 원격전이를 지표로 총 9편(RCT 1편(문헌 2편), NRS 8편)을 검토하였다.

선택연구 특성과 대상자 특성은 <표 3.1~3.2>와 같다.

표 3.1 선택연구 대상자 특성

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 유형	연구대상자 (N)	중재군		비교군		안전성	결과지표		F/U
					방법	n	방법	n		효과성		
RCT: TARGIT-A trial (NCT00983684)												
1	Vaidya (2020)	Multi	RCT	유방보존치료를 받은 조기 유방암 환자 (1,399)	수술+IORT +WBRT	241	수술+WBRT (+boost EBRT)	1158	-	• 국소재발 무병 생존율 (LRFS)	8.6년	
	Vaidya (2021)	Multi	RCT	유방보존치료를 받은 조기 유방암 환자 (1,399)	수술+IORT +WBRT	241	수술+WBRT (+boost EBRT)	1158	-	• 국소재발률(LRR) • 국소재발 무병 생존율 (LRFS)	8.6년	
NRS												
2	Stoian (2023)	독일	전향적 코호트	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (120)	수술+IORT +WBRT	60	수술+WBRT +SIB*	60	○ (독성)	• 국소조절률(LCR) • 전체 생존율(OS)	I) 평균 43.5개월 C) 평균 32개월	
3	Hashemi (2021)	이란	후향적 코호트	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (1,646)	수술+IORT +EBRT	283	수술+EBRT 수술+IOERT +EBRT	657 706	-	• 국소재발률(LRR) • 생존율(DFS, OS) • 원격전이	I) 평균 43.5개월 C) 평균 40.2개월	
4	Oliver (2021)	스페인	후향적 비동시적 코호트	조기 유방암 환자 (264)	수술+IORT +WBRT	56	수술+WBRT	208	○ (독성)	-	I) 평균 24.4개월 C) 평균 50.5개월	
5	Moini (2020)	이란	후향적 코호트	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (576)	수술+IORT +EBRT	255	수술+EBRT (+boost EBRT)	321	-	• 국소재발률(LRR) • 생존율(DFS) • 원격전이	4.5년	
6	Moini (2019)	이란	후향적 코호트	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (217)	수술+IORT +EBRT	39	수술+EBRT (+boost EBRT) 수술+IOERT +EBRT (+boost EBRT)	115 63	-	• 국소 재발률 • 생존율(DFS)	1.5년	
7	Kolberg (2017)	독일	후향적 코호트	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (116)	수술+IORT +WBRT	61	수술+WBRT (+boost EBRT)	55	-	• 국소 재발률 • 생존율 (LRRFS, DDFS, DFS) • 원격전이	4.1년	

연번	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 유형	연구대상자 (N)	중재군		비교군		결과지표		F/U
					방법	n	방법	n	안전성	효과성	
8	Engel [†] (2013)	독일	후향적 관찰연구	초기 유방암 환자 (48)	수술+IORT +EBRT	10	수술+EBRT	21	○ (영상학적 결과)	-	4.3년
9	Welzel (2013) [‡]	독일	후향적 관찰연구	연구1- 유방보존치료를 받은 초기 유방암 환자 (62)	수술+IORT +EBRT (TARGIT)	16	수술+EBRT (TARGIT)	46	-	• 삶의 질 (CLC-C30/BR23)	32.1년
				연구2- 초기 유방암 환자 (143)	수술+IORT +EBRT (추가 모집)	90	수술+EBRT (+boost EBRT)	53			39.1년
10	Welzel (2010)	독일	후향적 코호트	초기 유방암 환자 (46)	수술+IORT +EBRT	23	수술+EBRT	23	○ (독성)	• 삶의 질 (QLQ-C30/BR23, BIS, HANDS)	I) 중앙값 47개월 C) 중앙값 44개월
11	Wasser (2007)	독일	후향적 코호트	초기 유방암 환자 (54)	수술+IORT +EBRT	27	수술+EBRT (boost EBRT)	27	○ (영상학적 결과)	• -	2년
12	Kraus (2006)	독일	후향적 코호트	초기 유방암 환자 (137)	수술+IORT +WBRT	84	수술+WBRT	53	○ (독성)	• 삶의 질(미용적 결과)	1, 4주 4-6개월

BR23, Breast Cancer-Specific Module (of EORTC QLQ); C, Control; CLC-C30, Core Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30); DFS, Disease-Free Survival; I, Intervention; IOERT, Intraoperative Electron Radiation Therapy; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; IOXRT, Intraoperative X-ray Radiation Therapy; LCR, Local Control Rate; LRFS, Local Recurrence-Free Survival; LRR, Local Recurrence Rate; OS, Overall Survival; RCT, Randomized Controlled Trial; SIB, Simultaneous Integrated Boost; WBRT, Whole-Breast Radiation Therapy

[참고] WBRT (Whole Breast Radiotherapy)는 EBRT (External Beam Radiotherapy)의 하위 개념으로, 전체유방 방사선치료를 지칭한다. 따라서 본 분석에서는 EBRT와 구분하지 않고 동일하게 해석함
SIB (Simultaneous Integrated Boost, 동시적 강화 조사법)은 IMRT(세기조절방사선치료)의 한 기법으로 EBRT의 일부에 해당하여 EBRT와 구분하지 않고 동일하게 해석함

†RCT (TARGIT-A)에 참여한 환자 데이터를 기반으로 하고 있으나, 이후 단일병원에서 참여환자 중 일부만을 대상으로 후향적으로 '영상학적 결과'만을 보고한 연구

‡연구 1: TARGIT-A trial에 무작위 배정된 환자 중 병원 단일기관 환자 일부(총 62명)을 후향적으로 분석한 연구

연구 2: 같은 기관에서 TARGIT-A trial과는 독립적으로 추가 모집된 유방암 환자만을 대상으로 한 비교

표 3.2 연구 대상자 특성 및 포함 기준

연번 (#)	제1저자 (출판연도)	대상자 (환자 수)	중재군		연령 • 평균±표준편차 • 중앙값(범위)	선택기준	배제기준
			비교군				
RCT: TARGIT-A trial (NCT00983684)							
1 (21022) (16512)	Vaidya (2020) (2021)	유방보존치료를 받은 조기 유방암 환자 (1,399)	수술+IORT+WBRT	50대 89.7% 63(56-70)	<ul style="list-style-type: none"> 45세 이상 유방암 환자 침윤성 유관암(IDC) 단일 병변, 종양크기 ≤3.5cm(cT1~작은 cT2) 림프절 상태 cN0~N1, 원격전이 없음(M0) 유방보존치료가 가능한 경우 최소 10년 이상 정기추적이 가능한 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 절제연 < 1mm, 광범위 관내암 성분 >25% 침윤성 소엽암(ILC) grade 3 종양, 림프절 양성, 림프혈관 침범 등 다발성 병변, 종양 크기 >3.5 cm, 원격전이(M1) 	
			수술+WBRT +EBRT(boost)	50대 89.7% 63(56-70)			
NRS							
2 (20692)	Stoian (2023)	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (120)	수술+IORT+WBRT	56.2 (30-82)	<ul style="list-style-type: none"> 폐경 전 여성, 국소재발 위험이 높은 유방암 환자 유방보존치료를 받은 환자 국소재발 고위험 요인: 종양크기≥2cm, 광범위 관내암 성분, G3 고등급, HER2 양성 중 하나 이상을 가진 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 유방보존치료를 받지 않은 환자 IORT 적용이 불가능하거나 (수술 중 적용 제한), 치료를 거부한 경우 추적관찰이 불가능한 경우 	
			수술+WBRT+SIB	58(40-85)			
3 (18307)	Hashemi (2021)	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (1646)	수술+IORT+EBRT	-	<ul style="list-style-type: none"> 50세 이상 유방보존치료를 받은 환자 침윤성 유관암(IDC) 단일 병변, 종양크기 ≤3 cm, 절제연 음성 종양 grade 1-2, LVI 없음, ER 양성, EIC<25% 림프절 음성, DCIS ≤3 cm 	<ul style="list-style-type: none"> 전이성 질환(metastatic disease) 보유 IORT 적용이 불가능하거나 (수술 중 적용 제한), 치료를 거부한 경우 연령 <45세, 종양 크기 ≥3.5 cm, 절제연 양성, LVI 양성, 다발성 병변, DCIS >4 cm, EIC diffuse, 림프절 전이 양성, 수술 전 선행추가치료 이력 있음 	
			수술+EBRT	-			
			수술+IOERT+EBRT	-			
4 (19729)	Oliver (2021)	초기 유방암 환자 (264)	수술+IORT+WBRT	67±9.5	<ul style="list-style-type: none"> 45세 이상 침윤성 유관암(IDC) 또는 예후가 좋은 조기 유방암 환자 단일 병변, 종양크기 ≤3 cm, ER 양성, LVI 없음, 림프절 음성(cNO) 	<ul style="list-style-type: none"> 림프관 침범(LVI), 다발성/다중중심성 BRCA 변이가 있는 경우 수술 전 항암화학요법 	
			수술+WBRT	64.8±9.9			
5 (19481)	Moini (2020)	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (576)	수술+IORT+EBRT	46.76±11	<ul style="list-style-type: none"> 유방보존치료를 받은 유방암 환자(stage I-III) 종양 크기<3.5cm, 절제연 음성, 림프절 음성 침윤성 유관암(IDC) 종양 grade 1-2, LVI 없음, ER/PR 양성 등 	<ul style="list-style-type: none"> Stage 4 (전이성) 환자 40세 미만, 절제연 양성, 림프절 전이 양성 DCIS > 4cm, EIC diffuse 수술 전 항암화학요법 이력이 있는 경우 	
			수술+EBRT (+boost EBRT)	49±11			

연번 (#)	제1저자 (출판연도)	대상자 (환자 수)	중재군		연령 • 평균±표준편차 • 중앙값(범위)	선택기준	배제기준
			비교군				
6 (19482)	Moini (2019)	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (217)	수술+IORT+EBRT	43	<ul style="list-style-type: none"> 수술 전 항암화학요법을 받은 진행성 유방암 환자 (stage 2B~3) 평균연령 군별 평균 43~45.9세 침윤성 유방암(관암 혹은 소엽암 일부 혼재) 	<ul style="list-style-type: none"> Stage 4 (전이성) 환자 수술 전 항암화학요법 미시행 환자 절제연 양성 	
			수술+EBRT (+boost EBRT)	46.7			
			수술+IOERT+EBRT	45.9			
7 (18846)	Kolberg (2017)	유방보존치료를 받은 유방암 환자 (116)	수술+IORT+WBRT	54.9±1.45	<ul style="list-style-type: none"> 수술 전 항암화학요법 후 유방보존치료를 받은 환자 절제연 음성, HER2 양성 	<ul style="list-style-type: none"> 절제연 양성환자 수술 전 항암화학요법 미시행 환자 수술 중 IORT 기술적으로 적용이 불가능한 경우 전이성 질환이 확인된 경우, 치료 거부 또는 중단이 발생한 경우 추적관찰이 불가능한 경우 	
			수술+WBRT (+boost EBRT)	57.8±1.46			
8 (16338)	Engel (2013)	조기 유방암 환자 (48)	수술+IORT+EBRT	65(47-81)	<ul style="list-style-type: none"> 45세 이상 유방암 환자 침윤성 유관암(IDC) 단일 병변, 종양 크기 ≤2cm(T1), 임상적 무병기 (cN0, cM0) 유방보존치료(BCS) 적합한 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 침윤성 소엽암 다발성 병변, 양측성 유방암 수술 전 항암화학요법을 받은 경우, 수술 중 어플리케이터 표면과 피부 사이 거리가 1cm 미만으로 IORT가 기술적으로 불가능한 경우 추적관찰이 불가능한 경우 	
			수술+EBRT	63(50-78)			
9 (16540)	Welzel (2013)	연구 1- 유방보존치료를 받은 초기 유방암 환자 (62)	수술+IORT+EBRT	61.8±6	<ul style="list-style-type: none"> TARGIT-A 무작위배정 임상시험에 등록, 2002~2009년 단일기관에 모집된 환자 BCS(유방보존치료) 시행 가능 환자. 단, 병리결과 상 고위험인자가 없는 경우에는 IORT 단독, 고위험인자(침윤성 소엽암, EIC), 양성 절제연 미확보, 림프혈관 침습)가 있는 경우 IORT 후 EBRT 추가 시행(Boost) 	<ul style="list-style-type: none"> 침윤성 소엽암 환자, 절제연 양성 환자 림프절 전이 양성, IORT 기술적 시행이 불가능하거나 최종 병리 결과에서 고위험인자가 확인된 후 추가 EBRT를 거부 또는 치료 중단이 발생한 경우 추적관찰이 불가능한 경우 	
			수술+EBRT	65.2±8.2			
		연구 2- 초기 유방암 환자 (143)	수술+IORT+EBRT	60.1±11.1			
			수술+EBRT (+boost EBRT)	49.9±9.2			
10 (16541)	Welzel (2010)	초기 유방암 환자 (46)	수술+IORT+EBRT	67(40-79)	<ul style="list-style-type: none"> TARGIT-A 무작위배정 임상시험에 등록, 2002~2009년 단일기관에 모집된 환자 유방보존치료를 받은 45세 이상 초기 유방암 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 림프절 전이 양성, 다발성 병변, 45세 미만 종양 크기 2cm 보다 큰 경우 IORT 기술적 시행이 불가능하거나 최종 병리 결과에서 고위험인자가 확인된 후 추가 EBRT를 거부 또는 치료 중단이 발생한 경우 추적관찰이 불가능한 경우 	
			수술+EBRT	66(47-80)			

연번 (#)	제1저자 (출판연도)	대상자 (환자 수)	중재군		연령 • 평균+표준편차 • 종양값(범위)	선택기준	배제기준
			비교군				
11 (21217)	Wasser (2007)	초기 유방암 환자 (54)	수술+IORT+EBRT	63(45-78)	<ul style="list-style-type: none"> 유방보존치료를 받은 초기 유방암 환자 수술 후 최소 1~2년 동안 정기적으로 유방촬영술 및 초음파 검사를 받은 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 종양 크기 3cm 초과 성형 목적의 유방수술을 받은 환자 정규 추적검사(1년, 2년)를 받지 않은 환자 	
			수술+EBRT (+boost EBRT)	61(35-78)			
12 (18890)	Kraus (2006)	초기 유방암 환자 (137)	수술+IORT+WBRT	63(35-81)	<ul style="list-style-type: none"> 유방보존치료를 받은 초기 유방암 환자 종양이 유방조직 내에 위치하며, 피부와의 거리가 2mm 이상이며, 종양공간(tumor bed) 크기가 5-6cm 이하인 경우 수술 후 추가적으로 WBRT를 받은 환자 	<ul style="list-style-type: none"> 수술 중 종양 피부거리(skin distance) 2mm 미만, 종양공간 크기가 최대 사이즈(5cm)를 초과하는 경우, 병리 결과가 비침윤성인 환자 	
			수술+WBRT	63(35-81)			

BRCA, Breast Cancer gene; DCIS, Ductal Carcinoma In Situ; ELC, External Low-kilovoltage Contact X-ray; HER, Human Epidermal growth factor Receptor; IDC, Invasive Ductal Carcinoma; ILC, Invasive Lobular Carcinoma; IORT, Intraoperative Radiotherapy; LVI, Lymphovascular Invasion; SIB, Simultaneous Integrated Boost; WBRT, Whole Brain Radiotherapy

1.3 비뚤림위험 평가

1.3.1 무작위배정비교임상시험연구(RCT)

RCT 1편(TARGIT-A Trial, 문헌 2편)에 대해 RoB 도구를 이용하여 비뚤림위험을 평가하였다.

TARGIT-A 연구 자체에서 무작위배정 및 배정순서 은폐는 적절히 수행되었으나, 본 평가는 수술 중 방사선치료 후 병리 결과에 따라 추가로 외부방사선치료를 시행한 환자만을 대상으로 한 하위군 분석이므로 무작위배정 구조가 직접적으로 적용되지 않은 점, 치료배정이 사후적으로 결정된 점을 고려하여 무작위배정 관련 영역은 모두 '높음'으로 평가하였다. 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과평가에 대한 눈가림은 중재시술의 특성상 눈가림 적용이 어려우나, 주요 결과지표가 사망, 재발 여부와 같은 객관적인 지표이므로 '낮음'으로 평가하였다. 불충분한 결과자료는 추적률이 90% 이상으로 높고 Intention to treat (ITT) 분석을 수행하여 '낮음'으로 평가하였으며, 선택적 보고 역시 연구 방법에서 제시한 결과를 모두 보고하고 있어 '낮음'으로 평가하였다. 그 외 비뚤림에서는 장비 제공과 일부 저자에 대한 여비 및 강연료 지원은 있었으나 연구비 지원 여부에 대한 명확한 언급이 없어 '불확실'로 평가하였다.

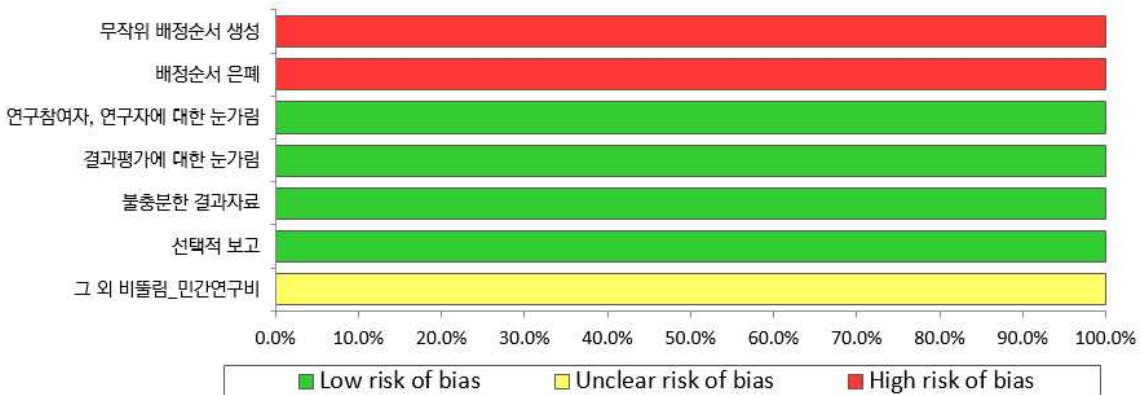


그림 3.2 비뚤림위험 그래프(RoB)

제1저자 (연도)	무작위 배정순서 생성	배정순서 은폐	연구참여자, 연구자에 대한 눈가림	결과평가에 대한 눈가림	불충분한 결과자료	선택적보고	그 외 비뚤림
Vaidya(2020, 2021)	✘	✘	✔	✔	✔	✔	⚠

✔ 낮음 ⚠ 불확실 ✘ 높음

그림 3.3 비뚤림위험 평가결과요약(RoB)

1.3.2 비무작위 연구(NRS)

총 11편의 NRS에 대해 RoBANS ver.2.0 도구를 이용하여 비뚤림위험을 평가하였다.

대상군 비교 가능성은 군 간 주요 기저 특성이 유사한 경우 '낮음', 차이가 있는 경우 '높음', 기저 특성 분포는 제시되어 있으나 유의성을 파악할 수 없는 경우 '불확실'로 평가하였다. 대상군 선정은 참여자 모집 전략(선정·배제기준 등)을 명확히 언급하고, 전략이 일관된 경우 '낮음', 모집 시점이나 방식이 군 간 상이한 경우 '높음'으로 평가하였다. 이 중 Hashemi 등(2021)은 환자가 IORT 사용을 거절한 경우를 제외 대상으로 보고하여 비뚤림 가능성이 있어 '높음'으로 평가하였다. 교란변수는 분석 단계에서 통계적 보정이 이루어진 경우 '낮음', 보정 여부가 불분명하거나 명확한 언급이 없는 경우 '불확실'로 평가하였다. 노출 측정은 모든 연구가 병원 의무기록 등의 객관적 자료를 이용하여 '낮음'으로 평가하였다. 평가자의 눈가림은 독립된 평가자가 눈가림 상태에서 결과를 평가한 경우 '낮음'으로, 명확한 언급이 없는 경우 '불확실'로 판단하였다. 결과평가는 대부분 신뢰도 및 타당도가 입증된 도구를 사용하여 객관적 결과를 보고하고 있어 '낮음'으로 평가하였다. 불완전한 결과자료는 대부분 결측치가 없어 '낮음'으로 평가하였으며, 선택적 결과보고의 경우, 대부분 사전에 정의한 결과를 보고하여 '낮음'으로 평가하였으나 Welzel 등(2013)은 특정 결과 수치를 제시하지 않고 그래프만 제시한 후 유의성만 보고하여 '불확실'로 평가하였다.

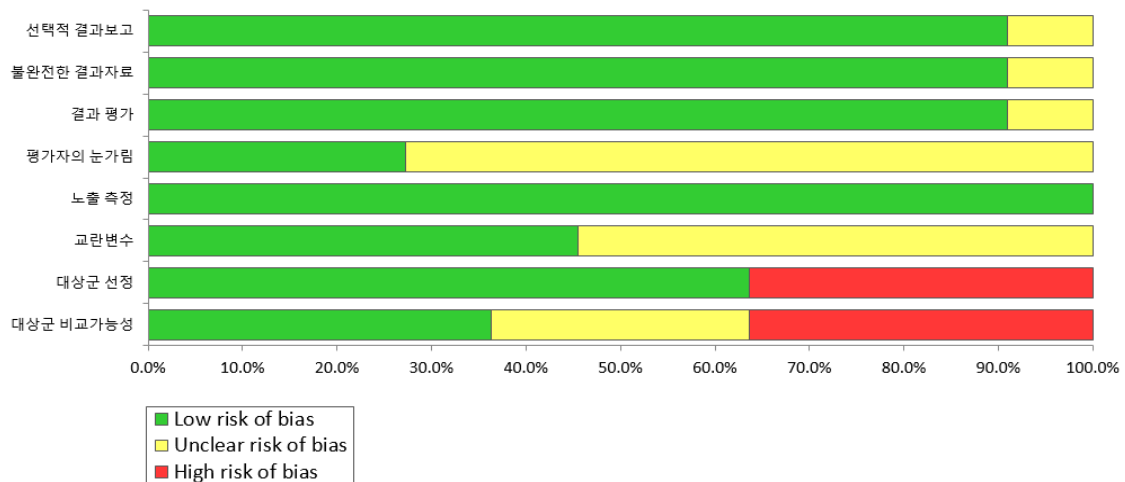


그림 3.4 비뚤림위험 그래프(RoBANS)

제1저자 (연도)	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출 측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과보고
Stoian(2023)	✓	✗	⚠	✓	⚠	✓	✓	✓
Hashemi(2021)	⚠	✗	✓	✓	⚠	⚠	✓	✓
Oliver(2021)	✓	✗	⚠	✓	⚠	✓	⚠	✓
Moini(2020)	✗	✓	✓	✓	⚠	✓	✓	✓
Moini(2019)	✗	✓	✓	✓	⚠	✓	✓	✓
Kolberg(2017)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Engel(2013)	⚠	✓	⚠	✓	✓	✓	✓	✓
Welzel(2013)	✗	✓	✓	✓	⚠	✓	✓	⚠
Welzel(2010)	✗	✗	⚠	✓	⚠	✓	✓	✓
Wasser(2007)	⚠	✓	⚠	✓	✓	✓	✓	✓
Kraus(2006)	✓	✓	⚠	✓	⚠	✓	✓	✓

그림 3.5 비뚤림위험 평가결과요약(RoBANS)

2. 분석결과

유방보존치료를 받는 유방암 환자에서 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료의 안전성과 효과성을 확인하였다. 안전성 결과지표는 시술 관련 합병증 및 이상반응, 효과성 결과지표는 국소조절, 생존율, 재수술 및 입원기간, 삶의 질, 원격전이를 포함하였다.

2.1 안전성

2.1.1 시술 관련 합병증 및 이상반응

시술 관련 합병증 및 이상반응을 보고한 연구는 총 6편(RCT 1편, NRS 5편)으로, 모두 ‘수술+IORT+EBRT’를 비교하였다(표 3.3~3.4). 이 중 2편(RCT 1편, NRS 1편)은 유방촬영술, 유방초음파 등 영상검사를 통해 혈종/장액종, 지방괴사, 반흔/석회화, 부종, 구조 왜곡 등이 보고되었으며, 중재군에서 다소 높은 빈도를 보였으나 대부분 일과성이었고, 군 간 유의한 차이가 없거나 통계적 유의성을 제시하지 않았다(표 3.3). 나머지 4편(NRS)에서는 치료 후 3개월을 기준으로 만성, 급성으로 구분하여 독성을 평가하였으며, 만성 독성은 LENT-SOMA 도구, 급성 독성은 CTCAE 및 RTOG 도구를 사용하여 등급을 판정하였다(표 3.4). 이들 연구에서는 공통적으로 피부염, 통증, 혈종/장액종, 부종, 색소침착 등이 보고되었고, 대부분 Grade 1 수준의 경미한 이상반응이었으며, 일부 연구에서 Grade 2 이상도 보고되었으나 군 간 유의하지 않거나 통계적 유의성을 제시하지 않아 해석에는 제한이 있었다.

표 3.3 안전성 결과_시술 관련 합병증 및 이상반응(영상검사)

연구 유형	제1저자 (Year)	측정 도구	세부내용	중재군 (수술+IORT+EBRT)			비교군 (수술+EBRT)			f/u	p	
				event	Total	%	event	Total	%			
				mean(range)			mean(range)					
혈종/장액종(hematoma/seroma)												
RCT	Engel (2013)	유방 촬영술	혈종/장액종	건수	4	10	40.0	0	21	-	4.2~	NR
				크기(cm ²)	16.8(8.7-31.5)			-			4.4y	NR
NRS	Wasser (2007)	유방 촬영술	혈종/장액종	발생건수	9	27	33.3	1	27	3.7	2y	FC
				크기(cm)	3.5(2-5)			4(-)				NS
		유방 초음파	혈종/장액종	발생건수	26	27	96.3	13	27	48.1	FC	
				크기(cm)	2.5(0.7~5.4)			3.1(0.8~5.3)			NS	
지방 괴사(fat necrosis)												
RCT	Engel (2013)	유방 촬영술	지방괴사	발생건수	0	10	-	5	21	23.8	4.2~	NR
				크기(cm ²)	10(7.5-30.0)			1.6(1.5-9.0)			4.4y	NR
NRS	Wasser (2007)	유방 촬영술	지방괴사	발생건수	14	27	40.7	4	27	14.8	2y	FC
				크기(cm)	1.75(0.8-5.0)			1.1(0.8-1.3)				NS
		유방 초음파	지방괴사	발생건수	11	27	40.7	5	27	18.5	NS	
				크기(cm)	1.5(0.5-6.0)			1.0(0.5-1.5)			NS	
반흔/석회화(scar/calcification)												
RCT	Engel (2013)	유방 촬영술	실질조직 반흔		8	10	80.0	20	21	95.2	4.2~	NR
				반흔 석회화	불특정 이영양성	4	10	40.0	3	21	14.3	4.4y
NRS	Wasser (2007)	유방 촬영술	실질조직 반흔	비조직	10	27	37.0	10	27	37.0	2y	NR
				조직	16	27	59.3	16	27	59.3		NR

연구 유형	제1저자 (Year)	측정 도구	세부내용	중재군 (수술+IORT+EBRT)			비교군 (수술+EBRT)			f/u	p
				event	Total	%	event	Total	%		
				mean(range)			mean(range)				
			반흔 석회화	6	27	22.2	2	27	7.4		NS
			유방 초음파	3	27	11.1	6	27	22.2		NS
			반흔조직 크기(cm)	2.3(2~4)			2(1~2.5)				NS
부종(edema)											
			발생건수	24	27	88.9	26	27	96.3		NS
			별개	6	27	22.2	8	27	29.6		NS
			모	12	27	44.4	7	27	25.9	2y	NS
			습	6	27	22.2	9	27	33.3		NS
			극심한	0	27	0.0	2	27	7.4		NS
구조왜곡(architectural distortion)											
			별개	1	10	10.0	3	21	14.3		NR
			모	3	10	30.0	8	21	38.1	4.2~	NR
			습	3	10	30.0	9	21	42.9	4.4y	NR
			극심한	1	10	10.0	0	21	0.0		NR

C, Control; EBRT, External Beam Radiation Therapy; F/U, Follow-Up; FC, Favour Control; I, Intervention; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; NR, Not Reported; NRS, Non-Randomized Study; NS, Not Significant; RCT, Randomized Controlled Trial

표 3.4 안전성 결과_시술 관련 합병증 및 이상반응(독성)

제1저자 (Year)	측정 도구	세부내용	중재군 (수술+IORT+EBRT)			비교군 (수술+EBRT)			f/u	p	
			event	Total	%	event	Total	%			
			NRS- 만성 독성(Late Toxicity)								
Stoian (2013)	LENT -SOMA*	혈중/장액중-유방	G1	6	60	10.0	2	60	3.3	32~43.5m	NS
		피부염	G1	3	60	5.0	0	60	0.0		NS
			G2	0	60	0.0	1	60	1.7		NS
		피로	G1	6	60	10.0	2	60	3.3		NS
		림프부종	G1	7	60	11.7	9	60	15.0		NS
		상처 감염	G1	0	60	0.0	0	60	0.0		NS
Welzel (2010)	LENT -SOMA*	통증	G1	9	60	15.0	9	60	15.0	47m (18~70)	NS
		섬유화	G0-1	15	22	68.2	21	23	91.3		NR
			G2	7	22	31.8	2	23	8.7		NR
		통증	G0-1	19	22	86.4	22	23	95.7		NR
			G2-3	3	22	13.6	1	23	4.3		NR
		과색소침착	G1	1	22	4.5	5	23	21.7		NR
NRS- 급성 독성(Acute Toxicity)	CTCAE v3.0 [†]	림프부종	G1	4	22	18.2	5	23	21.7	6w	NR
		모세혈관 확장	G1	0	22	0.0	0	23	0.0		NR
		퀘양	G1	0	22	0.0	1	23	4.3		NR
		유방부종	G1-2	2	22	9.1	5	23	21.7		NR
		유방합물	G1	6	22	27.3	0	23	0.0		NR
		혈중/장액중-유방	G1	7	60	11.7	2	60	3.3		NR
Stoian (2013)	CTCAE v3.0 [†]	피부염	G1	23	60	38.3	3	60	5.0	6w	NR
			G2	26	60	43.3	21	60	35.0		NR
		피로	G3	6	60	10.0	7	60	11.7		NR
			G1	13	60	21.7	4	60	6.7		NR
			G2	13	60	21.7	1	60	1.7		NR

제1저자 (Year)	측정도구	세부내용	중재군 (수술+IORT+EBRT)			비교군 (수술+EBRT)			f/u	p	
			event	Total	%	event	Total	%			
		림프부종	G1	7	60	11.7	1	60	1.7		NR
		상처 벌어짐	G1	1	60	1.7	0	60	0.0		NR
		상처 감염	G1	1	60	1.7	0	60	0.0		NR
		통증	G1	7	60	11.7	10	60	16.7		NR
			G2	0	60	0.0	1	60	1.7		NR
Oliver (2021)	RTOG /EORTC	급성 방사선 피부염	G1	34	56	60.7	94	208	45.2	치료 직후	NR
			G2	12	56	21.4	37	208	17.8		NR
			G3	2	56	3.6	14	208	6.7		NR
				2	84	2.4	3	53	5.7	1w	NR
		상처치유 지연		0	84	0.0	0	53	0.0	4w	NR
				0	84	0.0	0	53	0.0	2m	NR
				0	78	0.0	0	53	0.0	4-6m	NR
				2	84	2.4	0	53	0.0	1w	NR
		홍반	G1	5	84	6.0	0	53	0.0	4w	NR
				36	84	42.9	13	53	24.5	2m	NR
			G2	2	78	2.6	6	53	11.3	4-6m	NR
				1	84	1.2	0	53	0.0	1w	NR
			G2	0	84	0.0	0	53	0.0	4w	NR
				13	84	15.5	19	53	35.8	2m	NR
				0	78	0.0	0	53	0.0	4-6m	NR
				0	84	0.0	0	53	0.0	1w	NR
Kraus (2006)	CTC /EORTC +	과색소침착		0	84	0.0	0	53	0.0	4w	NR
				5	84	6.0	3	53	5.7	2m	NR
				2	78	2.6	1	53	1.9	4-6m	NR
				0	84	0.0	1	53	1.9	1w	NR
		유선염		4	84	4.8	0	53	0.0	4w	NR
				8	84	9.5	2	53	3.8	2m	NR
				12	78	15.4	8	53	15.1	4-6m	NR
				2	84	2.4	0	53	0.0	1w	NR
		유방부종		3	84	3.6	0	53	0.0	4w	NR
				0	84	0.0	0	53	0.0	2m	NR
				2	78	2.6	0	53	0.0	4-6m	NR
				0	84	0.0	0	53	0.0	1w	NR
		혈종/장액종		0	84	0.0	0	53	0.0	4w	NR
				2	84	2.4	6	53	11.3	2m	NR
				1	78	1.3	7	53	13.2	4-6m	NR

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTC/EORTC, Common Toxicity Criteria of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EBRT, External Beam Radiation Therapy; F/U, Follow-Up; G, Grade; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; LENT-SOMA, Late Effects Normal Tissue - Subjective, Objective, Management, Analytic; NR, Not Reported; NRS, Non-Randomized Study; NS, Not Significant; m, month; w, week; RTOG/EORTC, Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer

*LENT-SOMA: 방사선 치료 종료 후 3개월(90일) 이상 경과한 시점에서 발생한 이상반응을 late toxicity(만성 독성)으로 정의

†CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0

+ 홍반을 제외한 모든 지표는 grade 구분없이 기록

[참고]

CTCAE: (Grade 1~5) 1=경미, 2=중등도, 3=중증, 4=생명위협, 5=사망

RTOG/EORTC: (Grade 0~5) 0=없음, 1=경미, 2=중등도, 3=중증, 4=생명위협, 5=사망

2.2 효과성

효과성을 보고한 연구는 총 9편(RCT 1편(문헌 2편), NRS 8편)으로, 국소조절, 생존율 및 생존기간, 사망, 삶의 질(미용결과 포함), 원격전이를 결과지표로 확인하였다.

2.2.1 국소조절

국소조절은 국소재발을 포함하는 상위 개념으로, 국소재발 결과도 포함하여 검토하였다(표 3.5).

국소조절 및 국소재발을 보고한 연구는 총 6편(RCT 1편, NRS 5편)으로, 모두 추가치료로서 ‘수술+IORT+EBRT’와 ‘수술+EBRT’를 비교하였다. 한편, IORT 치료법 간 비교로서 ‘수술+IOERT(전자선)+EBRT’와 비교한 연구는 2편(다중비교 연구)이었다.

‘수술+EBRT’와 비교한 6편에서는 대부분 군 간 국소조절(재발) 결과에 유의한 차이가 없었으며, 일부 연구에서는 유사한 경향이 보였으나 통계적 유의성을 보고하지 않았다. 이 중 2편(Stoian 등, 2023; Kolberg 등, 2017)은 5년 Kaplan-Meier 분석 결과도 함께 제시하였으나, 역시 군 간 유의한 차이는 없었다. 또한 ‘수술+IOERT(전자선)+EBRT’와 비교한 NRS 2편에서도 군 간 유의한 차이가 없었다.

표 3.5 효과성 결과_국소조절(재발)

연구 유형	제1저자 (Year)	중재군 (수술+IORT+EBRT)			비교군			p	f/u	비고
		Event	Total	%	Event	Total	%			
추가치료 비교 : 수술+IORT+EBRT vs. 수술+EBRT										
국소조절률(LCR)										
NRS (코호트)	Stoian (2023)	-	60		-	60		0.717	5y	KM분석 (95% CI)
			93.0(-)			98.0(-)				
국소재발률(LRR)										
RCT	Vaidya (2021)	2	241	1.24	11	1158	0.95	NR	5y	
NRS (코호트)	Hashemi (2021)	6	283	2.12	18	657	2.7	NR	34.5~40.2m	
NRS (코호트)	Moini (2020)	3	255	1.18	8	321	2.49	0.133 (NS)	4.5y	
NRS (코호트)	Moini (2019)	1	39	2.5	1	115	0.9	NS	1.5y	
		6	61		4	55		NR	4.1y	
NRS (코호트)	Kolberg (2017)	9.85(4.6~20.6)			8.32(3.15~21.0)			0.70 (NS)	5y	KM분석 (95% CI)
		1.28(0.36~4.54)						NR	5y	HR (95% CI)
IORT 치료법 간 비교 : 수술+IORT+EBRT vs. 수술+IOERT(전자선)+EBRT										
국소재발률(LRR)										
NRS (코호트)	Hashemi (2021)	6	283	2.1	17	706	2.41	NS	34.5~40.2m	
NRS (코호트)	Moini (2019)	1	39	2.5	2	63	3.2	NS	1.5y	

CI, Confidence Interval; DDFS, Distant Disease-Free Survival; DFS, Disease-Free Survival; EBRT, External Beam Radiation Therapy; F/U, Follow-Up; FC, Favour Control; FI, Favour Intervention; HR, Hazard Ratio; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; m, month; K-M, Kaplan-Meier; LCR, Local control rate; LRR, Local Recurrence rate R; LRFS, Local Recurrence-Free Survival; NR, Not Reported; NRS, Non-Randomized Study; OS, Overall Survival; RCT, Randomized Controlled Trial; y, year

2.2.2 생존율

총 6편(RCT 1편, NRS 5편)에서 전체 생존율, 국소 재발 무질병 생존율, 무질병 생존율, 원격전이 없는 생존율 등 다양한 생존 지표를 보고하였으며, Kaplan-Meier (KM) 추정 1-5년 생존율, 사망위험비 (Hazard Ratio), 발생건수로 결과를 제시하였다(표 3.6). <표 3.7~3.8>에서는 각 연구에서 보고한 생존지표의 형태에 따라 비교기술별로 재정리하여 결과를 제시하였다.

‘수술+EBRT’와 비교한 연구 중 원격전이가 없는 생존율을 보고한 1편(Kolberg, 2017)에서 중재군의 5년 생존율이 유의하게 높았고, 사망위험비 (Hazard Ratio, HR)도 유의하게 낮았으나 그 외 지표에서는 유의한 차이가 없거나 유의성이 보고되지 않았다. 한편, NRS 2편(다중비교 연구)은 IORT 치료법 간 비교로서 ‘수술+IOERT(전자선)+EBRT’와 비교하였는데, 이 중 무질병 생존율을 보고한 1편(Hashemi, 2021)에서는 중재군의 5년 생존율이 유의하게 낮았으며, 다른 1편에서는 유의한 차이가 없었다. 또한, 전체 생존율을 보고한 1편에서도 유의한 차이는 없었다.

표 3.6 효과성 결과_생존율

연구 유형	제1저자 (Year)	중재군 (수술+IORT+EBRT)			비교군			p	분석결과 (년 포함)		
		n	Total	%	n	Total	%				
추가치료 비교 : 수술+IORT+EBRT vs. 수술+EBRT											
국소 재발 무질병 생존율(LRFS)											
RCT	Vaidya* (2021)	전체 환자 수: 241			전체 환자 수: 1158			NR	5y KM분석 (95% CI)		
		93.46% (89.4~96.0)			94.19% (92.6~94.4)						
		1.19 (0.83~1.71)			0.342						
NRS (코호트)	Kolberg (2017)	7	61	11.48	10	55	18.18	0.30	4.1y 발생 건수		
		88.5%(77.4~94.4)			79.9% (65.6~88.8)						
		0.61(0.23~1.59)			NS						
무질병 생존율(DFS)											
NRS (코호트)	Hashemi (2021)	전체 환자 수: 283			전체 환자 수: 657			0.36	5y KM분석 (95% CI)		
		89.5% (-)			91.3% (-)						
		2	255		9	321				NR	1y 발생 건수
NRS (코호트)	Moini (2020)	99.9% (-)			96.9% (-)			NR	1y KM분석 (95% CI)		
		10	255		14	321					
		93.3% (-)			94.3% (-)			NR	2y 발생 건수		
		15	255		22	321					
		85.1% (-)			85.1% (-)			NR	5y 발생 건수		
		85.1% (-)			85.1% (-)						
NRS (코호트)	Moini (2019)	전체 환자 수: 39			전체 환자 수: 115			NS	1y KM분석 (95% CI)		
		97% (82~99)			91% (84~96)						
		88% (68~96)			88% (79~92)					NS	2y KM분석 (95% CI)
		81% (56~93)			75% (62~85)						
NRS (코호트)	Kolberg (2017)	7	61	11.48	12	55	21.82	0.18	4.1y 발생 건수		
		88.5%(77.4~94.4)			71.0%(52.0~83.6)						
		0.53(0.20~1.36)			NR						
									5y HR(95% CI)		

연구 유형	제1저자 (Year)	중재군 (수술+IORT+EBRT)			비교군			p	분석결과 (년 포함)
		n	Total	%	n	Total	%		
원격전이 없는 생존율(DDFS)									
NRS (코호트)	Stoian (2023)	전체 환자 수: 60			전체 환자 수: 60			0.367	5y KM분석 (95% CI)
		96.67%(-)			100.0%(-)				
NRS (코호트)	Kolberg (2017)	3	61	4.92	12	55	21.82	NR	4.1y 발생 건수
		95.1%(85.5~98.4)			69.0%(49.1~82.4)			0.012 (FI)	5y KM분석 (95% CI)
		0.23(0.06~0.80)							
전체 생존율(OS)									
NRS (코호트)	Stoian (2023)	전체 환자 수: 60			전체 환자 수: 60			0.367	5y KM분석 (95% CI)
		96.67%(-)			100.0%(-)				
NRS (코호트)	Hashemi (2021)	전체 환자 수: 283			전체 환자 수: 657			0.58	5y KM분석 (95% CI)
		97.17%(-)			95.28%(-)				
IORT 치료법 간 비교 : 수술+IORT+EBRT vs. 수술+IOERT(전자선)+EBRT									
무질병 생존율(DFS)									
NRS (코호트)	Hashemi (2021)	전체 환자 수: 283			전체 환자 수: 706			0.037 (FC)	5y KM분석 (95% CI)
		89.40%(-)			92.35%(-)				
NRS (코호트)	Moini (2019)	전체 환자 수: 39			전체 환자 수: 63			NS	1y KM분석 (95% CI)
		97% (82~99)			100%(-)				
		88% (68~96)			86% (73~93)				
81% (56~93)			68% (38~81)			NS	5y KM분석 (95% CI)		
전체 생존율(OS)									
NRS (코호트)	Hashemi (2021)	전체 환자 수: 283			전체 환자 수: 706			0.58	5y KM분석 (95% CI)
		97.17%(-)			97.59%(-)				

† median (range)

*Vaidya 등(2020) 문헌과 중복되거나 PP분석 결과로, ITT분석 결과를 제시한 Vaidya 등(2021) 문헌 중심으로 정리

CI, Confidence Interval; DDFS, Distant Disease-Free Survival; DFS, Disease-Free Survival; EBRT, External Beam Radiation Therapy; F/U, Follow-Up; FC, Favour Control; FI, Favour Intervention; HR, Hazard Ratio; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; K-M, Kaplan-Meier; LRFS, Local Recurrence-Free Survival; NR, Not Reported; NRS, Non-Randomized Study; OS, Overall Survival; RCT, Randomized Controlled Trial; y, year

표 3.7 효과성 결과_결과지표별 생존율(vs. 수술+EBRT)

제1저자 (연도)	연구유형	시점	구분	결과	p
전체 생존율					
5년 생존율(KM%, (95% CI))					
Stoian (2023)	NRS	5년	중재군(N=60) 비교군(N=60)	97.17(-) 95.28(-)	0.58
Hashemi (2021)	NRS	5년	중재군(N=283) 비교군(N=657)	96.67(-) 100.0(-)	0.367
국소 재발 무질병 생존율(LRFS)					
5년 생존율(KM%, (95% CI))					
Vaidya* (2021)	RCT	5년	중재군(N=241) 비교군(N=1158)	93.46 (89.4-96.0) 94.19 (92.6-94.4)	NR
Kolberg (2017)	NRS	5년	중재군(N=61) 비교군(N=55)	88.5 (77.4~94.4) 79.9 (65.6~88.8)	0.30
생존위험비(HR, 95%CI)					
Vaidya* (2021)	RCT	12년	중재군(N=241) 비교군(N=1158)	1.19 (0.83-1.71)	0.342
Kolberg (2017)	NRS	5년	중재군(N=61) 비교군(N=55)	0.61(0.23-1.59)	NS
무질병 생존율(DFS)					
1년 생존율(KM%, (95% CI))					
Moini (2020)	NRS	1년	중재군(N=255) 비교군(N=321)	99.9 (-) 96.9 (-)	NR
Moini (2019)	NRS	1년	중재군(N=39) 비교군(N=115)	97 (82~99) 91 (84~96)	NR
2년 생존율(KM%, (95% CI))					
Moini (2020)	NRS	2년	중재군(N=255) 비교군(N=321)	93.3 (-) 94.3 (-)	NR
Moini (2019)	NRS	2년	중재군(N=39) 비교군(N=115)	88 (68~96) 88 (79~92)	NR
5년 생존율(KM%, (95% CI))					
Hashemi (2021)	NRS	5년	중재군(N=283) 비교군(N=657)	89.5 (-) 91.3 (-)	0.36
Moini (2020)	NRS	5년	중재군(N=255) 비교군(N=321)	85.1 (-) 85.1 (-)	NR
Moini (2019)	NRS	5년	중재군(N=39) 비교군(N=115)	81 (56~93) 75 (62~85)	NR
Kolberg (2017)	NRS	5년	중재군(N=61) 비교군(N=55)	88.5 (77.4~94.4) 71.0 (52.0~83.6)	0.18
생존위험비(HR, 95%CI)					
Kolberg (2017)	NRS	5년	중재군(N=241) 비교군(N=1158)	0.53(0.20~1.36)	NS
원격전이가 없는 생존율(DDFS)					

제1저자 (연도)	연구유형	시점	구분	결과	p
5년 생존율(KM%, (95% CI))					
Stoian (2023)	NRS	5년	중재군(N=60)	96.67 (-)	0.367
			비교군(N=60)	100.0 (-)	
Kolberg (2017)	NRS	5년	중재군(N=61)	95.1 (85.5~98.4)	0.012 (FI)
			비교군(N=55)	69.0 (49.1~82.4)	
생존위험비(HR, 95%CI)					
Kolberg (2017)	NRS	5년	중재군(N=61) 비교군(N=55)	0.23(0.06~0.80)	FI

CI, Confidence Interval; DDFS, Distant Disease-Free Survival; DFS, Disease-Free Survival; EBRT, External Beam Radiation Therapy; F/U, Follow-Up; FC, Favour Control; FI, Favour Intervention; HR, Hazard Ratio; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; K-M, Kaplan-Meier; LRFS, Local Recurrence-Free Survival; NR, Not Reported; NRS, Non-Randomized Study; OS, Overall Survival; RCT, Randomized Controlled Trial

표 3.8 효과성 결과_결과지표별 생존율(vs. 수술+IOERT+EBRT)

제1저자 (연도)	연구유형	시점	구분	결과	p
전체 생존율(OS)					
5년 생존율(KM%, (95% CI))					
Hashemi (2021)	NRS	5년	중재군(N=283)	97.17(-)	0.58
			비교군(N=706)	97.59(-)	
무질병 생존율(DFS)					
1년 생존율(KM%, (95% CI))					
Moini (2019)	NRS	1년	중재군(N=39)	97 (82~99)	NS
			비교군(N=115)	100 (-)	
Moini (2019)	NRS	2년	중재군(N=39)	88 (68~96)	NS
			비교군(N=115)	86 (73~93)	
Hashemi (2021)	NRS	5년	중재군(N=283)	89.4(-)	0.037 (FC)
			비교군(N=706)	92.35(-)	
Moini (2019)	NRS	5년	중재군(N=39)	81(56~93)	NS
			비교군(N=115)	68(38~81)	

CI, Confidence Interval; DFS, Disease-Free Survival; EBRT, External Beam Radiation Therapy; FC, Favour Control; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; K-M, Kaplan-Meier; NRS, Non-Randomized Study; OS, Overall Survival

2.2.3 재수술 및 입원기간

재수술과 입원기간을 살펴보고자 하였으나, 해당 지표를 보고한 연구는 없었다.

2.2.4 원격전이

원격전이를 보고한 연구는 총 4편(NRS)으로, 모두 추가치료로서 ‘수술+ IORT+EBRT’와 ‘수술+EBRT’를 비교하였다. 한편, IORT 치료법 간 비교로서 ‘수술+IOERT(전자선)+EBRT’와 비교한 연구는 2편(다중비교 연구)이었다(표 3.9).

‘수술+EBRT’와 비교한 4편 중 3편에서는 유의한 차이가 없었고, 1편(Kolberg 등, 2017)에서는 Kaplan-Meier 추정 5년 발생률 및 발생위험도(HR)를 보고하였으나 유의한 차이가 없었다.

‘수술+IOERT(전자선)+EBRT’와 비교한 NRS 2편에서도 군 간 유의한 차이가 없거나 유사한 수준이었다.

표 3.9 효과성 결과_원격전이

연구 유형	제1저자 (Year)	중재군 (IORT+EBRT)			비교군			p	f/u	비고
		n(명)	Total	%	n(명)	Total	%			
추가치료 비교 : 수술+IORT+EBRT vs. 수술+EBRT										
NRS (코호트)	Hashemi (2021)	10	283	3.53	15	657	2.28	NR	34.5	뼈 전이
		10	283	3.53	24	657	3.65	NR	~40.2	기타장기 전이
		20	283	7.07	39	657	5.94	NR	m	전체
NRS (코호트)	Moini (2020)	12	255	4.71	20	321	6.23	0.805	4.5y	Systemic recurrence
NRS (코호트)	Moini (2019)	4	39	10.26	16	115	13.91	NS	1.5y	Systemic recurrence
NRS (코호트)	Kolberg (2017)	3	61	4.92	7	55	12.73	NR	4.1y	Distant recurrence
		4.9%(1.6~14.5)			8.32%(10.7~45.7)			0.18	5y KM분석 (95% CI)	
								NS	HR(95% CI)	
IORT 치료법 간 비교 : 수술+IORT+EBRT vs. 수술+IOERT(전자선)+EBRT										
NRS (코호트)	Hashemi (2021)	10	283	3.53	6	706	0.85	NR	34.5	뼈 전이
		10	283	3.53	20	706	2.83	NR	~40.2	기타장기 전이
		20	283	7.07	26	706	3.68	NR	m	전체
NRS (코호트)	Moini (2019)	4	39	10.26	10	63	15.87	NS	1.5y	Systemic recurrence

CI, Confidence Interval; EBRT, External Beam Radiation Therapy; FI, Favour Intervention; F/U, Follow-Up; HR, Hazard Ratio; IOERT, Intraoperative Electron Radiation Therapy; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; K-M, Kaplan-Meier; NR, Not Reported; NRS, Non-Randomized Study; NS, Not Significant; m, month; RCT, Randomized Controlled Trial; y, year

2.2.5 삶의 질

삶의 질을 보고한 연구는 총 3편(NRS)으로 모두 ‘수술+EBRT’와 비교하였다(표 3.10). Hospital Anxiety and Depression Scale (HANDS), Body Image Scale (BIS) 등의 도구를 활용하여 평가하였으며, 항목에는 전반적 건강상태, 통증, 유방/팔 증상, 불안, 우울, 체형 이미지가 포함되었다. 이 중 ‘유방 증상’에서만 중재군이 비교군보다 삶의 질 점수가 유의하게 낮았고, 다른 항목에서는 유의한 차이가 없었다. 환자 만족도 및 미용적 결과평가에서도 두 군 모두 ‘만족’ 또는 ‘매우 만족’의 응답 비율이 유사한 수준으로 높았다.

표 3.10 효과성 결과_삶의 질(연속형)

연구 유형	제1저자 (Year)	세부사항	중재군 (수술+IORT+EBRT)			비교군 (수술+EBRT)			f/u	p
			mean	SD	Total	mean	SD	Total		
vs. 삶의 질										
QLQ-C30/BR23(0~100)[†]										
NRS (코호트)	Welzel (2013)	C30_전반적 건강상태	60.9	19.9	16	52.4	22.1	46	2.7y	NR
		C30_일반적인 통증	약 41 (그래프)		16	약 44 (그래프)		46		NR
		C30_유방 증상 [‡]	약 30 (그래프)		16	약 20 (그래프)		46		0.021 (FC)
		C30_팔 증상 [‡]	약 32 (그래프)		16	약 32 (그래프)		46		NR
		BR23_전반적 건강상태	약 37 (그래프)		90	약 27 (그래프)		53		NS
		BR23_유방 증상 [‡]	약 27 (그래프)		90	약 22 (그래프)		53		NS
		BR23_팔 증상 [‡]	약 31 (그래프)		90	약 26 (그래프)		53		NS
vs. 그 외 지표										
HANDS(0~21)[‡]										
NRS (코호트)	Welzel (2010)	불안 정도	5.9	3.5	23	5.1	3.8	23	3.7~	NS
		우울 정도	4.4	3.7	23	3.9	4.2	23	3.9y	NS
BIS(0~30)[*]										
NRS (코호트)	Welzel (2010)	체형이미지	3.4	4.4	23	2.3	3.3	23	3.7~	NS
		불만 정도								

[†] 전반적 건강상태는 점수가 높을수록 좋은 기능으로 삶의 질이 높음을 의미하고, 증상(유방, 팔)지표는 점수가 낮을수록 삶의 질이 높음을 의미 (범위: 0~100점)

[‡] 유방증상: 동측성 유방의 통증, 종창(swelling), 과민성(oversensitivity), 피부문제 등
팔 증상: 팔 또는 어깨 통증, 종창(swelling), 팔 움직임 어려움 등

[‡] 점수가 높을수록 불안 및 우울이 심함을 의미 (범위: 0~21점)

^{*} 점수가 높을수록 불만정도가 심함을 의미 (범위: 0~30점)

BIS, Body Image Scale; BR23, Breast Cancer-Specific Module (of EORTC QLQ); EBRT, External Beam Radiation Therapy; F/U, Follow-Up; HANDS, Hospital Anxiety and Depression Scale; IORT, Intraoperative Radiation Therapy; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire-Core 30; SD, Standard Deviation; y, year

2.3 GRADE 근거수준 평가

2.3.1 GRADE를 위한 결과변수 중요도 결정

GRADE 방법론을 적용하여 근거수준을 평가하였다. 결과지표는 ‘핵심적인(critical)’, ‘중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)’, ‘덜 중요한(of limited importance)’ 3개의 범주로 분류하였다.

소위원회 논의 결과, 안전성 지표인 시술 관련 합병증 및 이상반응과 효과성 지표 중 국소조절(재발)은 ‘핵심적인(critical)’으로 결정하였고 그 외 지표 생존율, 재수술 및 입원기간, 삶의 질, 원격전이 중요하지만 핵심적이지 않은(important but not critical)’으로 결정하였다(표 3.11).

GRADE 결과는 연구유형별로 구분하여 평가하였고 <표 3.12>에 제시하였다.

표 3.11 결과변수의 중요도 결정

구분	결과변수의 중요도	결정									
		덜 중요한 (of limited importance)			중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)			핵심적인 (critical)			
안전성	시술 관련 합병증 및 이상반응	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Critical
	국소조절(재발)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Critical
효과성	생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Important
	삶의 질	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Important
	원격전이	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Important

2.3.2 GRADE 근거수준 평가

안전성 및 효과성에 대한 GRADE 근거수준(Certainty)은 비뚤림위험 평가 일부 지표에서 ‘높음’ 또는 ‘불확실’로 평가된 항목을 다수 확인하여 ‘비뚤림위험’을 한 단계 낮추었다. ‘비정밀성’은 Optimal Information Size (OIS) 기준을 만족하지 못한 경우로, 이분형 결과에서 표본 수가 300명 미만인 경우에 해당되어 한 단계 낮추어 평가하였다. ‘비직접성’은 RCT 1편(TARGET 연구)에서 직접비교가 아닌, IORT+EBRT군과 EBRT군 간의 간접 비교 결과를 제시한 점을 고려하여 한 단계 낮추었다.

이에 GRADE 근거수준은 낮음(Low)에서 매우 낮음(Very Low)으로 나타났다.

표 3.12 GRADE 근거수준 평가

GRADE Evidence profile								환자 수		주요 연구결과	근거수준	중요도
비교군	연구 수	연구 유형	비뚤림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	기타 비뚤림	중재	비교			
[효과성] 국소재발(조절)												
vs. 수술+EBRT	1	RCT	serious _a	NA	serious _b	not serious	none	241	1,158	(1편) 국소재발 1편 NR - 5년 발생건수: 중재군(1.24%) vs. 비교군(0.95%)	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
	5	NRS	serious _a	not serious	not serious	not serious	none	698	1,153	(5편) 국소재발 4편, 국소조절 1편 모두 NS - (4편) 발생건수 기준 1편 NR(2.12% vs. 2.7%), 3편 NS - (2편) 5년 K-M 기준: NS - (1편) 5년 HR: 1.28(0.36~4.54), NS	⊕○○○ Very low	CRITICAL
vs. 수술+IOERT+EBRT	2	NRS	serious _a	not serious	not serious	not serious	none	322	769	(2편) 국소재발 모두 NS - 1.5년 발생건수: (중재군) 2.5% vs. (비교군) 3.2% - 약 2년 발생건수: (중재군) 2.1% vs. (비교군) 2.41%	⊕○○○ Very low	CRITICAL
[효과성] 생존율												
vs. 수술+EBRT	1	RCT	serious _a	NA	serious _b	not serious	none	241	1,158	(1편) 국소 재발 무질병 생존율 NS - 5년 K-M: 93.46% (89.4-96.0) vs. 94.19% (92.6-94.4) - 12년 HR: 1.19 (0.83-1.71), p=0.342 →NS	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
	5	NRS	serious _a	not serious	not serious	not serious	none	698	1,208	(1편) 국소 재발 무질병 생존율: NS (4편) 무질병 생존율: 2편 NR 2편 NS (*1,2,5년 모두 NR) (2편) 원격전이가 없는 생존율: 1편 NR, 1편 FI(5년) (2편) 전체 생존율: 모두 NS	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
vs. 수술+IOERT+EBRT	2	NRS	serious _a	not serious	not serious	not serious	none	322	769	(2편) 무질병 생존율: 1편 FC, 1편 NR *1,2,5년 모두 NR - ① 5년 K-M: 89.40% (-) vs. 92.35% (-), p=0.037 - ② 5년 K-M: 81.0%(56-93) vs. 68% (38-81), NR (1편) 전체 생존율: 1편 NS - 5년 K-M: 97.17% (-) vs. 97.59% (-), p=0.58	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

GRADE Evidence profile								환자 수		주요 연구결과	근거수준	중요도
비교군	연구 수	연구 유형	비플림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	기타 비플림	중재	비교			
[효과성] 삶의 질												
vs. 수술+EBRT	3	NRS	serious _a	not serious	not serious	serious _c	NA	191	129	(3편) - QLQ-C30/BR23: 1편- 모든 영역 대체로 NS - HANDS(불안, 우울척도): 1편- NS - BIS(체형이미지 불만): 1편 -NS - 서열형(환자만족도, 미용적 결과 만족도, 그 외): NR *'만족~매우만족' 비율이 군 간 유사하게 높음	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
[효과성] 원격전이												
vs. 수술+EBRT	4	NRS	serious _a	not serious	not serious	not serious	none	638	1,148	(3편) 모두 NS - (1편) 5년 HR: 0.41(0.10-1.59) - (2편) 발생건수 기준 NS (1편) NR - 약 3년: 중재군 7.07%(20/283) vs. 비교군 5.94%(39/657)	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
vs. 수술+IOERT+EBRT	2	NRS	serious _a	not serious	not serious	not serious	none	322	769	(2편) 발생건수 기준 1편 NR, 1편 NS - 약 3년: (중재군) 7.07% vs. (비교군) 3.68%, NR - 1.5년: (중재군) 10.26% vs. (비교군) 15.87%, NS	⊕○○○ Very low	IMPORTANT

BIS, Body Image Scale; EBRT, External Beam Radiotherapy; HANDS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HR, Hazard Ratio; IOERT, Intraoperative Electron Radiotherapy; K-M, Kaplan-Meier; NA, Not Applicable; NR, Not Reported; NRS, Non-Randomized Study; NS, Not Significant; QLQ-C30/BR23, Quality of Life Questionnaire-Core 30/Breast Cancer-Specific Module; RCT, Randomized Controlled Trial

Explanations

- a. 비플림위험 평가결과 중 '높음'으로 평가된 항목이 1개 이상이거나 '불명확'이 2개 이상 시 평가
- b. 간접 비교를 통해 발생(TARGIT-IORT 군 중 보조 EBRT를 추가로 받은 하위군(IORT+EBRT)과 EBRT군 간의 비교 → IORT+EBRT vs. EBRT)
- c. 표본수가 300 미만인 경우

[GRADE: Certainty of evidence]

High: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
 Moderate: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
 Low: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
 Very low: Any estimate of effect is very uncertain.

1. 평가결과 요약

수술 중 방사선치료(Intraoperative Radiotherapy, IORT)는 외과적으로 개복된 상태에서 종양이나 장기를 절제한 후 미세 잔존 암에 대한 암세포의 소멸을 위해 방사선치료를 시도하는 기술로, 사용하는 방사선 종류에 따라 ‘가. 전자선 이용(Electron)’, ‘나. 저에너지 X선 이용(Low Energy X-ray)’으로 세분류되어 있다.

‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선’은 유방보존치료 중 저에너지 X선을 종양 인근 부위에 조사하여 유방암을 치료하기 위한 기술이다. 국내에서는 2021년 신의료기술평가를 거쳐 비급여로 등재된 후(보건복지부 고시 제2021-238호, 2021. 9. 10.), 2023년 10월 선별급여(본인부담률 80%)로 등재(보건복지부 제2023-173호, 2023. 9. 14.)되어 현재까지 사용되고 있다. 국내·외 임상진료지침 검토 및 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 선정되었고, 2025년 제1차 의료기술재평가위원회(2025.1.10.)에서 재평가 및 소위원회 구성안에 대해 심의를 받아 재평가를 수행하였다.

본 평가의 목적은 유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 ‘수술 중 방사선치료-나. 저에너지 X선’을 시행하는 것이 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

체계적 문헌고찰 결과 최종 선택연구는 총 12편(문헌 13편)으로, 연구유형별로 보면 RCT 1편(문헌 2편)(대상자 수 1,399명), NRS 11편(전향적 연구 1편, 후향적 연구 10편)(대상자 수 3,412명)이었다.

본 평가는 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항(보건복지부 고시 제2023-181호, 2023.10.01.)」에 따라, 유방보존치료(Breast-Conserving Surgery, BCS)를 받는 유방암 환자에서 저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료가 외부방사선치료(External Beam Radiation Therapy, EBRT) 전 추가치료(boost) 목적으로 사용되는 경우로 한정하였다. 이에 중재시술의 추가 치료 효과를 확인하고자 ‘수술(BCS)+EBRT’, 수술 중 방사선치료 방법 간 차이를 확인하고자 ‘수술(BCS)+전자선을 이용한 IORT(IOERT, Intraoperative Electron Radiation Therapy)+EBRT’를 비교기술로 설정하였다. 결과변수는 안전성과 효과성을 보았으며, 안전성은 시술 관련 합병증 및 이상반응을 결과지표로 보았고, 효과성은 일차지표로 국소조절, 이차지표로 생존율, 재수술 및 입원기간, 삶의 질, 원격전이를 검토하였으며, 비교연구 이상의 연구만 평가에 포함하였다.

동 안전의 안전성 및 효과성 결과는 다음과 같다.

1.1 안전성

안전성은 총 6편(NRS)의 연구를 토대로 추가치료로서 수술+EBRT와 비교하여 시술 관련 부작용 및 이상반응을 검토하였다. 이 중 2편은 유방촬영술 및 유방초음파를 통해 혈종/장액종(2편), 지방 괴사(2편), 반흔/석회화(2편), 부종(1편), 구조 왜곡(1편) 등의 이상반응을 평가하였으며, 중재군에서 부작용 발생이 더 빈번하게 관찰되기도 하였으나, 보고된 결과 대부분에서 군 간 유의한 차이는 나타나지 않았다. 나머지 4편은 치료 후 시점을 기준으로 급성 독성과 만성 독성을 구분하였으며, Late Effects of Normal Tissues - Subjective, Objective, Management, Analytic (LENT-SOMA), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 등 표준화된 독성 평가도구를 이용하여 혈종/장액종, 피부염, 통증, 부종, 유방 함몰, 과색소침착 등을 GRADE로 평가하였다. 그 결과 급성 및 만성 독성 대부분이 GRADE 1~2 수준의 경미한 독성으로 보고되었으며, 임상적으로 중대한 차이나 유의한 군 간 차이는 확인되지 않았다.

1.2 효과성

효과성은 총 6편(RCT 1편, NRS 5편)의 연구를 토대로 일차지표인 국소조절과 이차지표인 생존율, 재수술 및 입원기간, 삶의 질, 원격전이를 검토하였다. 일차지표인 국소조절을 보고한 연구는 국소재발을 보고한 연구를 모두 포함하여 총 6편(RCT 1편, NRS 5편)이었다. 추가치료로서 수술+EBRT와 비교한 경우 RCT, NRS 모두에서 군 간 유의한 차이는 없었고, 전자선을 이용한 IORT(IOERT)와 비교한 NRS 2편에서도 군간 유의한 차이는 없었다. 이차지표 중 생존율을 보고한 연구는 총 6편(RCT 1편, NRS 5편)으로, 전체 생존율, 국소재발 무질병 생존율, 무질병 생존율, 원격전이가 없는 생존율로 다양하게 보고하고 있었다. 그 결과, 수술(BCS)+EBRT와 비교한 경우 NRS 1편에서 중재군이 비교군보다 유의하게 높은 생존율을 보고하였으나 그 외 연구에서는 유의한 차이가 없거나 유의성을 보고하지 않았다. IOERT와 비교한 NRS 2편 중 1편에서는 비교군의 무질병 생존율이 유의하게 높았고, 다른 1편에서는 군간 유의한 차이가 없었다. 재수술 및 입원기간을 다룬 연구는 확인할 수 없었다. 삶의 질은 모두 수술+EBRT와 비교한 NRS 3편에서 보고하였고, Quality of Life Questionnaire-Core 30/Breast Cancer-Specific Module 23 (QLQ-C30/BR23), Hospital Anxiety and Depression Scale (HANDS), Body Image Scale (BIS) 등의 도구가 사용되었으며 전반적 건강상태, 통증, 유방/팔 증상, 불안, 우울, 체형 이미지 등 다양한 하위 항목을 포함하였다. 그 결과, '유방 증상'에서만 중재군의 삶의 질 점수가 비교군보다 유의하게 낮았고, 그 외 항목에서는 군간 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 환자 만족도 및 미용적 결과에서도 두 군 모두에서 '만족' 또는 '매우 만족'의 비율이 유사하게 높았다. 원격전이를 보고한 연구는 총 4편(NRS)이었으며 수술+EBRT와 비교한 NRS 3편에서는 모두 유의한 차이가 없었고 1편에서는 유의성을 보고하지 않았으며, IOERT와 비교한 NRS 2편 중 1편에서는 군간 유의한 차이가 없었고, 다른 1편에서는 유의성을 보고하지 않았다.

2. 결론

의료기술재평가 소위원회에서는 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’의 안전성과 효과성에 대한 결과를 현재 문헌적 근거를 바탕으로 다음과 같이 제시하였다.

유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 사용하는 수술 중 방사선치료(저에너지 X선)는 수술+EBRT에 추가로 사용하였을 때 혈중·장액중, 지방 괴사, 피부염 등 일부 부작용 및 이상 반응이 확인되었으나 군 간 유의한 차이가 없고 대부분 경미한 수준이었으며, 중등도 이상의 독성(GRADE 3~4)은 보고되지 않아 비교적 안전한 기술로 평가하였다. 효과성의 경우, 유방암 환자에서 수술(BCS)+EBRT의 추가치료로서 수술 중 방사선치료(저에너지 X선)는 NRS 1편에서 비교군보다 높은 생존율을 보고하였으나, 핵심지표인 국소조절은 군 간 유의한 차이가 없었다. 이외 결과(생존율, 삶의 질, 원격전이)에서도 대부분 유의한 차이가 없거나 유의성을 보고하지 않아, 효과적이지 않은 기술로 평가하였다. 한편, 수술 중 방사선치료(전자선 이용)와 비교 시 NRS 1편에서 비교군의 무질병 생존율이 더 높았으나 핵심지표인 국소조절에서는 군 간 차이가 없었고, 이외 결과에서도 군 간 유의한 차이가 없거나 유의성이 보고되지 않아 수술 중 방사선치료법 간 효과는 유사한 수준으로 평가하였다.

이에 소위원회에서는 유방보존치료를 받는 유방암 환자에서 boost 치료로써 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’은 안전하나 추가적인 이익을 확인할 수 없었고, 수술 중 방사선 치료법 간(전자선 이용과의 비교) 효과는 유사한 수준의 기술로 평가하였다(근거수준: 낮음 또는 매우 낮음).

소위원회에서는 동 기술에 대한 제언을 위해 다음의 사항을 고려하였다.

‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’이 한 번에 간편하게 치료할 수 있다는 장점은 있으나 시술 시 수술방 확보, 기계 설치, 인력 동원이 필요하므로 국내 현실에서는 적용이 쉽지 않아 임상적인 효용성과 수요가 크지 않다는 의견을 제시하였다. 반면, 대부분의 현장에서 사용이 어려운 것은 사실이나, 해당 의료기술을 사용할 수 있는 여지를 남겨 향후 임상 환경이 달라졌을 때 다시 활용될 수 있도록 하는 것이 바람직하다는 의견이 있었다. 특히 최근 연구에서는 초저위험군 유방암에서 환자에서 수술 단독 치료만으로도 긍정적인 치료 성과가 보고되고 있다. 이러한 임상적 추세에서, 수술만 시행하는 것보다 수술 중 방사선치료(IORT)를 병행함으로써 치료 효과를 향상시킬 수 있다는 근거가 제시되고 있다. 이에 따라 초저위험군 환자에서도 수술 중 방사선치료가 새로운 선택지로서의 가능성을 지닌다는 의견이 제기되었다.

2025년 제8차 의료기술재평가위원회(2025. 8. 8.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조 10항에 의거 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 유방암 환자에서 유방보존치료 후 미세 잔존 암 치료를 위해 ‘수술 중 방사선치료-저에너지 X선 이용’을 ‘약하게 권고함’으로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원 건강보험요양급여비용, 2024년 1월판
2. 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템-질병소분류(3단 상병) 통계 [인터넷] Available from: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfoTab1.do> (2025.7.1. 기준)
3. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털-수가정보, 고시항목 조회 [인터넷] Available from: https://biz.hira.or.kr/popup.ndo?formname=qya_bizcom%3A%3AInfoBank.xfdl&framename=InfoBank (2025. 7. 1. 기준)
4. 국가건강정보포털, 질병관리청. [인터넷] Available from: https://health.kdca.go.kr/healthinfo/biz/health/gnrlzHealthInfo/gnrlzHealthInfo/gnrlzHealthInfoView.do?cntnts_sn=5808 (2025.2.11. 기준)
5. 김수영, 박동아, 서현주, 신승수, 이수정, 장보형, 등. NECA 비돌림위험 평가도구 매뉴얼. 한국보건의료연구원. 2021.
6. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
7. 남순호, 박윤곤, 오흥근. 수술 중 방사선 치료법 (Intraoperative Radiation Therapy) 에 대한 마취경험. Korean Journal of Anesthesiology (구 대한마취과학회지), 1987;20.1: 94-99.
8. 방사선치료기술연구회, 방사선치료학 제6판. 2022.
9. 보건복지부, 신의료기술평가위원회. 신의료기술평가보고서 HTA-2010-34(저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료). 2010.
10. 보건복지부, 신의료기술평가위원회. 신의료기술평가보고서 HTA-2016-3(저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료). 2016.
11. 보건복지부, 신의료기술평가위원회. 신의료기술평가보고서 HTA-2021-53(저에너지 X선을 이용한 수술 중 방사선치료). 2021.
12. 서울아산병원 건강정보, [알기쉬운의학용어-근집치료] Available from: <https://www.amc.seoul.kr/asan/healthinfo/easymediterm/easyMediTermDetail.do?dictId=609> [Accessed 2025.02.11.]
13. 서정민; 김정호. 방사선치료와 자기장 적용. 한국자기학회지, 2024, 34.1: 7-14.
14. 식품의약품안전처-의료기기안전심책방-의료기기통합정보시스템 [인터넷] Available from: <https://emedi.mfds.go.kr/> (2024.10.04. 기준)
15. 한국유방암학회, 유방학 제4판. 2017
16. American medical association. CPT 2021. Professional edition.
17. Baghani HR. Breast intraoperative radiotherapy: a review of available modalities, dedicated machines and treatment procedure. Journal of Radiotherapy in Practice, 2019;18(1), 98-106.
18. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) 홈페이지. Medicare Coverage Database View LCD (Local Coverage Determination). [인터넷] Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/view/lcd.aspx?lcdid=37779&ver=16&keyword=iort&keywordType=starts&areaid=all&docType=NCA,CAL,NCD,MEDCAC,TA,MCD,6,3,5,1,F,P&contractOption=all&sortBy=relevance&bc=1>

19. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73-9.
20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al., Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 Oct 18;343:d5928
21. Kim MS, Kim SK, Kim JH, Kwan KB, Kim HD. Intraoperative Radiotherapy (IORT) for Locally Advanced Colorectal Cancer. *J Korean Soc Ther Radiol.* 1991;9(2):265-70.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Intra-beam radiotherapy system for adjuvant treatment of early breast cancer: NICE Technology Appraisal Guidance [TA 501] [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta501>.
23. Picot J. The INTRABEAM® Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2015;19(69):1.
24. Shaitelman SF, Anderson BM, Arthur DW, et al. Partial breast irradiation for patients with early-stage invasive breast cancer or ductal carcinoma in situ: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2024;14(6):613-632. doi:10.1016/j.prro.2023.11.001
25. Vaidya JS, Bulsara M, Massarut S, Sperk E, Wenz F, Tobias JS. Partial breast irradiation with intraoperative radiotherapy in the ELIOT trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(7):e295-e6.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, '수술 중 방사선치료'의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최하였다.

1.1 2025년 제1차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 1월 10일(금)
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2025년 제2차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2025년 7월 25일(금)~2025년 7월 30일(수)
- 회의내용: 최종심의 분과검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 8월 8일(금)
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

‘수술 중 방사선치료’ 소위원회는 의료기술재평가자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 총 7인 (방사선종양학과 2인, 혈액종양내과 2인, 외과 2인, 근거기반전문가 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2025년 2월 27일(목)
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2025년 5월 8일(목)
- 회의내용: 최종 문헌 선택 및 분석방법 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2025년 7월 3일(목)
- 회의내용: 결과 및 결론논의

2.4 제4차 소위원회(서면)

- 회의일시: 2025년 7월 14일(월)~18일(금)
- 회의내용: 결론논의 및 최종 보고서 검토

3. 연구검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R)

(검색일: 2025. 03. 04.)

구분	연번	검색어	검색결과
중재	1	(intraoperative OR intra-operative) adj1 radiotherapy.mp.	1,505
	2	(intraoperative OR intra-operative) adj1 radiation therapy.mp.	922
	3	intraoperative RT.mp.	58
	4	IORT.mp.	1,436
총합	5	OR/1-4	2,518

3.1.2 Ovid-Embase

(검색일: 2025. 03. 04.)

구분	연번	검색어	검색결과
중재	1	(intraoperative OR intra-operative) adj1 radiotherapy.mp.	3,930
	2	(intraoperative OR intra-operative) adj1 radiation therapy.mp.	1,512
	3	intraoperative RT.mp.	100
	4	IORT.mp.	2,596
총합	5	OR/1-4	4,930

3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

(검색일: 2025. 03. 04.)

구분	연번	검색어	검색결과
중재	1	(intraoperative OR intra-operative) adj1 radiotherapy.mp.	266
	2	(intraoperative OR intra-operative) adj1 radiation therapy.mp.	96
	3	intraoperative RT.mp.	3
	4	IORT.mp.	206
총합	5	OR/1-4	337

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2025. 03. 04.)

데이터베이스	검색어	검색연구수	비고
KoreaMed	intraoperative radiotherapy	14	advanced search
	intra-operative radiotherapy	1	
	intraoperative RT	2	
	IORT	22	
	합계	39	
Science On	intraoperative radiotherapy	50	국내논문
	intra-operative radiotherapy	7	
	intraoperative RT	7	
	IORT	34	
	합계	98	
한국교육학술정보원 (RISS)	intraoperative radiotherapy	56	상세검색 이용 국내학술지
	intra-operative radiotherapy	11	
	intraoperative RT	15	
	IORT	41	
	합계	123	

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

- RoB

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

4.2 자료추출 양식

자료추출 양식(안)_중재평가

연번(Ref ID)																				
1저자(출판연도)																				
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구수행국가* 연구설계: 연구기관: 예) 센터(병원) 연구대상자 모집기간: 연구대상: <ul style="list-style-type: none"> - 질환명 (수술부위 등) 																			
	연구대상	<ul style="list-style-type: none"> 선택기준 배제기준 환자 수 : 총 명 평균연령: 세 (Range:) 																		
중재법(N)																				
비교중재법(N)																				
추적관찰 및 결과변수		<ul style="list-style-type: none"> 추적관찰기간 탈락률 																		
	<ul style="list-style-type: none"> 결과변수(정의 포함) 통계방법 																			
연구결과-안전성	<table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>치료군 n/N</th> <th>비교군 n/N</th> <th>군 간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군 간 P-value												
	결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군 간 P-value																
<ul style="list-style-type: none"> 결과변수 - 이분형 결과변수 <table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>치료군 n/N</th> <th>비교군 n/N</th> <th>군 간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>					결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군 간 P-value												
결과변수	치료군 n/N	비교군 n/N	군 간 P-value																	
연구결과-효과성	<ul style="list-style-type: none"> - 연속형 결과변수(1) <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th colspan="2">치료군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th rowspan="2">군 간 P-value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>M±SD</th> <th>n</th> <th>M±SD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>				결과변수	치료군		비교군		군 간 P-value	n	M±SD	n	M±SD						
	결과변수	치료군		비교군		군 간 P-value														
n		M±SD	n	M±SD																
결론																				
funding																				
비고																				

* 제 1저자 기준

5. 최종선택연구

연번	1저자	제목	서지정보
1,2	Vaidya (2020)	New clinical and biological insights from the international TARGIT-A randomised trial of targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy for breast cancer	British journal of cancer. 2021;Vol.125(3):380-9p
	Vaidya (2021)	Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial	The BMJ. 2020;370 (no pagination)
3	Stoian (2023)	Comparison of intraoperative radiotherapy as a boost vs. simultaneously integrated boosts after breast-conserving therapy for breast cancer	Frontiers in Oncology. 2023;13 (no pagination)
4	Hashemi (2021)	Comparison of IORT (Radical and Boost Dose) and EBRT in Terms of Disease-Free Survival and Overall Survival according to Demographic, Pathologic, and Biological Factors in Patients with Breast Cancer	International journal of surgical oncology. 2021;2021:2476527
5	Oliver (2021)	Intraoperative radiotherapy in early breast cancer: observational comparison with whole breast radiotherapy	Cirugia espanola. 2021;99(2):132-9
6	Moini (2020)	Intraoperative boost radiotherapy with 50 kV X-rays versus external radiotherapy in breast cancer: Single-center experiences	International Journal of Cancer Management. 2020;13(3) (no pagination)
7	Moini (2019)	Comparing the outcome of boost dose of intraoperative radiotherapy with electron (IOERT) and low-kV X-ray (IOXRT) and external beam radiotherapy (EBRT) in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy	International Journal of Cancer Management. 2019;12(8) (no pagination).
8	Kolberg (2017)	Targeted intraoperative radiotherapy tumour bed boost during breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy	Strahlentherapie und Onkologie. 2017;193(1):62-9
9	Engel (2013)	Are mammographic changes in the tumor bed more pronounced after intraoperative radiotherapy for breast cancer? Subgroup analysis from a randomized trial (TARGIT-A)	Breast journal. 2013;Vol.19(1):92-5p
10	Welzel (2013)	Radiation-related quality of life parameters after targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy in patients with breast cancer: results from the randomized phase III trial TARGIT-A	Radiation oncology. 2013;8(9)
11	Welzel (2010)	Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays	Annals of surgical oncology. 2010;17(3):359-67
12	Wasser (2007)	Early mammographic and sonographic findings after intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with breast cancer	European Radiology. 2007;17(7):1865-74
13	Kraus (2006)	Intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost in patients with early-stage breast cancer - Acute toxicity	Onkologie. 2006;29(3):77-82

발행일 2025. 12. 31.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-7337-115-8