



의료기술재평가보고서 2019

경동맥방사선색전술의 안전성 및 유효성 재평가



의료기술재평가보고서 2019

경동맥방사선색전술의 안전성 및 유효성 재평가

경동맥방사선색전술의 안전성 및 유효성 재평가

2019. 10.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-14)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연 구 진

담당연구원

서유신 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 연구원

부담당연구원

이현아 한국보건의료연구원 의료기술평가연구단 연구원

차례

요약문	i
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1. 경동맥방사선색전술	1
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술	4
1.3. 국내외 급여현황	11
II. 평가방법	13
1. 체계적 문헌고찰	13
1.1. 개요	13
1.2. PICO-T(timing)S(study design)	13
1.3. 문헌검색	14
1.4. 문헌선정	15
1.5. 비뚤림 위험 평가	16
1.6. 자료추출	17
1.7. 자료합성	17
1.8. 근거수준 평가	18
1.9. 위원회 운영	18
III. 평가결과	19
1. 문헌선정 결과	19
1.1. 문헌선정 결과	20
2. 분석결과	24
2.1. 안전성	24
2.2. 유효성	31
3. GRADE 근거 평가	48
IV. 요약 및 결론	59
1. 평가결과 요약	59
1.1. 안전성 결과	59
1.2. 유효성 결과	61
2. 결론	64
2.1. 원발성 간암	64
2.2. 전이성 간암	65
2.3. 종합	65
V. 참고문헌	67
VI. 부록	71
1. 소위원회	71
2. 문헌 검색 전략	72
3. 최종 선택 문헌	78
4. 배제문헌 목록	81

표 차례

표 1	경동맥방사선색전술에 이용되는 장비의 특성 비교	3
표 2	선행 체계적 문헌고찰	9
표 3	선행 비용효과분석 문헌고찰	10
표 4	경동맥방사선색전술 관련 국외 급여 현황 (2019. 7. 확인)	11
표 5	PICO-TS 세부 내용	14
표 6	국내 전자 데이터베이스	14
표 7	국외 전자 데이터베이스	15
표 8	문헌의 선택 및 배제 기준	15
표 9	Risk of Bias 평가 도구	16
표 10	자료 추출 주요 내용	17
표 11	평가에 선택된 문헌	20
표 12	경동맥방사선색전술 및 경동맥화학색전술의 안전성 결과 - 30일 이내 사망률	25
표 13	경동맥방사선색전술 및 경동맥화학색전술의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증	25
표 14	경동맥방사선색전술 및 소라페닙의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증	27
표 15	경동맥방사선색전술 및 간동맥색전술의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증	28
표 16	경동맥방사선색전술과 항암화학요법 병용치료 및 항암화학요법 단독치료의 안전성 결과 - 30일 이내 사망률	28
표 17	경동맥방사선색전술과 항암화학요법 병용치료 및 항암화학요법 단독치료의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증	29
표 18	경동맥방사선색전술의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증	30
표 19	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 유효성 결과 - 생존율	32
표 20	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 유효성 결과 - 생존기간	33
표 21	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - 국소치료효과, 질병의 진행	34
표 22	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - TTP	36
표 23	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - 삶의 질	37
표 24	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 소라페닙 유효성 결과 - 생존율	38
표 25	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 소라페닙 유효성 결과 - 생존기간	39
표 26	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 및 소라페닙의 유효성 결과 - 국소치료효과, 질병의 진행	40

표 27	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 소라페닙 유효성 결과 - TTP	41
표 28	원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - 삶의 질	41
표 29	전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 유효성 결과 - 생존기간	42
표 30	전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술 및 경동맥화학색전술의 유효성 결과 - 국소치료효과, 질병의 진행	43
표 31	전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술 및 간동맥색전술의 유효성 결과 - 국소치료효과, 질병의 진행	44
표 32	전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술비용과 항암화학요법 유효성 결과 - 생존율	44
표 33	전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술비용과 항암화학요법 유효성 결과 - 생존기간	45
표 34	전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술비용과 항암화학요법 단독치료의 유효성 결과 - 국소치료효과, 질병의 진행	46
표 35	전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술비용과 항암화학요법 단독치료의 유효성 결과 - TTP	47
표 36	전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - 삶의 질	48
표 37	GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TARE vs. TACE (RCT)	49
표 38	GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TARE vs. TACE (RCT 외)	50
표 39	GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TARE vs. Sorafenib (RCT)	52
표 40	GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TARE & Sorafenib vs. Sorafenib (RCT)	54
표 41	GRADE 근거 평가 - 전이성 간암(NET)에서 TARE vs. TACE (RCT)	54
표 42	GRADE 근거 평가 - 전이성 간암(NET)에서 TARE vs. HAE (RCT)	55
표 43	GRADE 근거 평가 - 전이성 간암(CRC)에서 TARE & 항암화학요법 vs. 항암화학요법 (RCT)	56

그림 차례

그림 1	경동맥방사선색전술 시술방법	2
그림 2	문헌선택 흐름도	19
그림 3	무작위임상시험 문헌의 비뚤림 위험 평가	22
그림 4	무작위임상시험 문헌의 비뚤림 위험 평가 요약	22
그림 5	비무작위임상시험 및 전향적 비교관찰연구 문헌의 비뚤림 위험 평가	23
그림 6	비무작위임상시험 및 전향적 비교관찰연구 문헌의 비뚤림 위험 평가 요약	23
그림 7	경동맥방사선색전술 vs. 경동맥화학색전술 - Overall survival 기간 (RCT 외)	33
그림 8	경동맥방사선색전술 vs. 경동맥화학색전술 - Progression free survival 기간 (RCT)	33
그림 9	경동맥방사선색전술 vs. 경동맥화학색전술 - ORR (RCT 외)	35
그림 10	경동맥방사선색전술 vs. 경동맥화학색전술 - DCR (RCT 외)	35
그림 11	경동맥방사선색전술 vs. 소라페닙 - Overall survival 기간 (RCT)	39
그림 12	경동맥방사선색전술 vs. 소라페닙 - Progression free survival 기간 (RCT)	39
그림 13	경동맥방사선색전술 vs. 소라페닙 - ORR (RCT)	40
그림 14	경동맥방사선색전술 vs. 소라페닙 - DCR (RCT)	40
그림 15	항암화학요법&경동맥방사선색전술 vs. 항암화학요법 - ORR (RCT)	47
그림 16	항암화학요법&경동맥방사선색전술 vs. 항암화학요법 - DCR (RCT)	47

요약문 (국문)

□ 평가배경

경동맥방사선색전술(Transarterial Radioembolization, TARE)은 외과적 절제 및 국소치료가 불가능하거나, 항암화학요법에 실패한 원발성 또는 전이성 간암 환자를 대상으로 방사성동위원소를 포함하는 미세구(microsphere)를 간동맥으로 주입하여 체내 방사선 조사를 통해 종양을 치료하는 방법이다. 본 기술은 2010년 신의료기술로 인정되어 비급여로 등재되었다.

□ 위원회 운영

총 5인으로 구성된 소위원회는 2019년 4월부터 2019년 7월까지 약 4개월에 걸쳐 총 4회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술을 평가하고 검토결과를 제출하였다.

□ 평가 목적 및 방법

경동맥방사선색전술의 안전성 및 효과성의 근거를 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 실시하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “경동맥방사선색전술에 대한 안전성 및 유효성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뮌립 위험 평가는 RoBANS를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였으며, 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료 분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하였고 불가능한 경우 정성적(qualitative review) 분석을 적용하였다.

표 1-1 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	원발성 간암(primary liver cancer) 전이성 간암(metastatic liver cancer)
Intervention (중재법)	경동맥방사선색전술(Transarterial Radioembolization, TARE)
Comparators (비교치료법)	항암화학요법(anticancer chemotherapy) 경동맥화학색전술(TACE) 간동맥색전술(TAE) 소라페닙(Sorafenib)
Outcomes (결과변수)	○ 안전성 <ul style="list-style-type: none"> • 시술관련 30일 이내 사망률(postoperative mortality within 30 days) • 부작용 및 합병증(postoperative morbidity) ○ 유효성 <ul style="list-style-type: none"> • 생존율(survival rate) • 국소치료효과 : 객관적 반응률(objective response rate) • 질병의 진행 : 질병조절률(disease control rate) • 삶의 질(quality of life) • 종양진행까지의 시간(time to progression)
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	무작위배정 임상시험 (RCT), 비무작위배정 임상시험 (non-RCT), 전향적 비교관찰연구
연도 제한	2009년 ~ 현재

□ 평가 결과

평가에 활용된 문헌은 총 18편이며, 사전에 논의된 프로토콜에 따라 국내/외 데이터베이스를 검색한 결과 16편의 문헌이 선택되었고 신의료기술평가 당시 활용된 문헌 2편이 포함되었다.

안전성

경동맥화학색전술과 비교한 6편의 연구 중 시술관련 30일 이내 사망률을 보고한 2편의 문헌에서 두 군 모두 30일 이내 사망이 발생하지 않았다. 부작용 및 합병증은 5편의 문헌에서 보고하였는데 2편의 무작위 임상시험연구와 1편의 전향적 코호트연구에서는 3등급 이상 독성 발생에서 두 군간 차이가 없다고 보고하였다. 1편의 비무작위 임상시험 연구와 1편의 전향적 코호트연구에서는 오심/구토, 피로, 통증 등 일부 부작용 발생률이 경동맥방사선색전술에서 유의하게 낮은 것으로 나타났다.

소라페닙과 비교한 2편의 무작위 임상시험연구에서는 시술관련 30일 이내 사망률은

보고하지 않았고 부작용 및 합병증에 대해서만 보고하였다. 총 408명의 경동맥방사선색전술군에서 3등급 이상의 방사선간염 2건(1.5%), 방사선폐렴 1건(<1%)이 발생하였다.

간동맥색전술과 비교한 1편의 무작위 임상시험연구에서는 부작용 및 합병증에 대해 보고하였다. 간동맥색전술군에서 1건(20%)의 담낭염이 발생하였고 이로 인해 입원기간이 증가하여 경동맥방사선색전술군의 입원기간이 유의하게 짧은 것으로 보고하였다($p=0.024$).

항암화학요법과 경동맥방사선색전술의 병용치료와 항암화학요법 단독치료를 비교한 3편의 무작위 임상시험연구 중 1편에서만 시술 관련 30일 이내 사망에 대해 보고하였고 두 군 모두 시술 관련 30일 이내 사망은 발생하지 않았다. 부작용 및 합병증에 대해서는 3편의 무작위 임상시험연구 중 1편의 문헌에서 경동맥방사선색전술을 받은 507명 중 4명(1%)에서 방사선간염이 발생하였다고 보고하였다. 해당 문헌에서는 치료관련 사망이 경동맥방사선색전술 병용치료군에서 8건, 항암화학요법 단독치료군에서 3건 발생하였다고 보고하였다.

소라페닙과 경동맥방사선색전술의 병용치료와 소라페닙 단독치료를 비교한 1편의 무작위 임상시험연구에서 부작용 및 합병증으로 3등급 이상 독성 발생률을 보고하였고 두 군간 유의한 차이를 보이는 항목은 없는 것으로 보고하였다.

유효성

원발성 간암환자를 대상으로 경동맥화학색전술과 비교한 연구 중 1편의 비무작위 임상시험연구에서 1년, 2년, 3년 시점의 생존율을 보고하였고 경동맥방사선색전술군에서는 59%, 40%, 31%, 경동맥화학색전술군에서는 64%, 36%, 11%로 보고되었다. OS 생존기간에 대해 보고한 5편의 문헌 중 2편의 무작위 임상시험연구와 1편의 비무작위 임상시험연구에서는 두 군간 Overall survival 기간에 차이가 없다고 보고하였고 1편의 전향적 코호트에서는 경동맥화학색전술군이, 다른 1편의 전향적 코호트에서는 경동맥방사선색전술군이 생존기간이 유의하게 긴 것으로 보고하였다. 객관적 반응률은 Best response 기준으로 반응률 및 진행률을 보고한 무작위 임상시험연구 1편에 따르면 경동맥방사선색전술의 ORR 및 DCR은 30.8%, 77%이었고 경동맥화학색전술의 ORR 및 DCR은 13.3%, 73.3%로 보고되었다. 무작위 임상시험연구가 아닌 4편의 문헌을 메타분석한 결과 ORR($p=0.11$) 및 DCR($p=1.00$) 모두 두 군간 차이는 없었다. 종양진행까지의 시간은 무작위임상연구 1편에서는 경동맥방사선색전술이 26개월 이상(중앙값이 추적 기간 내 관찰되지 않음), 경동맥화학색전술은 6.8개월로 경동맥방사선색전술에서 유의하게 긴 것으로 보고하였고($p=0.0012$), 1편의 무작위 임상연구 및 1편의 비무작위 임상연구에서는 두

군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다. 삶의 질은 1편의 무작위 임상연구에서 두 군간 초기 신체적 기능 점수에 차이가 있었지만($p=0.04$) 이후 12주간 신체적 기능, 전반적 점수에서 차이가 없었다고 보고하였다.

원발성 간암환자를 대상으로 경동맥방사선색전술과 소라페닙을 비교한 문헌은 2편으로 모두 무작위 임상시험연구 문헌이었다. 생존율은 두 문헌에서 각각 Hazard ratio(95% CI, p-value)가 1.12(0.9-1.4, $p=0.36$)와 1.15(0.94-1.41, $p=0.18$)로 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다. 두 문헌에서 제시한 OS 및 PFS 생존기간을 양적으로 합성한 결과 이질성은 없었으며 OS의 경우 경동맥방사선색전술군이 약 1.9개월 유의하게 생존기간이 짧았고($p=0.04$) PFS 생존기간에는 유의한 차이가 없었다($p=0.98$). 객관적 반응률은 경동맥방사선색전술군에서 16.5~19% 소라페닙군에서 1.7~12%로 나타나 경동맥방사선색전술군이 더 높았고($I^2=86\%$, OR 3.03, 95% CI 1.91-4.80, $p<0.0001$) 질병조절률은 41.8~68%, 42.7~78%로 두 군간 차이가 없는 것으로 나타났다($I^2=0\%$, OR 0.90, 95% CI 0.64-1.27, $p=0.56$). 종양진행까지의 시간은 1편의 문헌에서 HR 0.88(95% CI 0.7-1.1, $p=0.29$)로 보고하여 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 삶의 질에 대해 보고한 1편의 문헌에서 경동맥방사선색전술군이 전반적 삶의 질 점수가 유의하게 좋았으며 두 군간 차이는 시간이 지남에 따라 증가하여 경동맥방사선색전술군의 삶의 질이 더 좋은 것으로 보고하였다.

전이성 간암(신경내분비암) 환자를 대상으로 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술을 비교한 1편의 전향적 코호트연구에서 생존기간, 국소치료효과 및 질병진행을 보고하였다. OS 생존기간의 중앙값이 경동맥방사선색전술군에서 17.7개월, 경동맥화학색전술군에서 25개월인 것으로 보고하였으며, PFS 생존기간의 중앙값은 경동맥방사선색전술군에서 14개월, 경동맥화학색전술군에서 18개월인 것으로 보고하였다. ORR 및 DCR은 3, 6, 12, 18, 24개월 시점별로 제시하였고 경동맥방사선색전술의 CR은 6.7~13.3%, PR은 33.3~93.3%, ORR은 46.6~100%, DCR은 53.3~100%이었고, 경동맥화학색전술의 CR은 0~10.7%, PR은 39.3~100%, ORR은 64.3~100%, DCR은 67.9~100%이었다.

전이성 간암(신경내분비암)환자를 대상으로 간동맥색전술과 비교한 1편의 무작위 임상시험연구에서 국소치료효과에 대해 보고하였다. ORR이 3개월 시점에서는 경동맥방사선색전술군에서 0%, 간동맥색전술군에서 100%로 유의하게 차이가 있었으나($p=0.0022$) 6개월 시점에서는 33.3%, 80%로 두 군간 유의한 차이가 없다고 보고하였다($p=0.24$).

전이성 간암(결장직장암)환자를 대상으로 경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독치료를 비교한 3편의 무작위 임상시험연구 문헌 중 2편에서 두

군간 생존율에 차이가 없다고 보고하였고($n=1,103$, HR 1.04, 95% CI 0.90-1.19, $p=0.61$; $n=44$, HR 0.92, 95% CI 0.47-1.78, $p=0.8$), 1편의 문헌에서는 경동맥방사선색전술 병용치료군에서 유의하게 생존율이 높은 것으로 보고하였다($n=21$, HR 0.33, 95% CI 0.12-0.91, $p=0.025$). OS 생존기간 중앙값은 3편의 문헌에서 병용치료군은 10~29.4개월로 보고되었고 항암화학요법 단독치료군은 7.3~23.3개월로 보고되었으며, PFS 생존기간 중앙값은 1편의 문헌에서 병용치료군이 11개월, 단독치료군이 10.3개월로 보고되었다. 3편 모두에서 국소치료효과 및 질병의 진행에 대해 보고하였고 메타분석 결과 ORR은 병용치료군에서 유의하게 높았고($I^2=64%$, OR 1.65, 95% CI 1.28-2.12, $p<0.0001$), DCR은 두 군간 유의한 차이는 없었다($I^2=84%$, OR 1.26, 95% CI 0.89-1.78, $p=0.19$). 종양진행까지의 시간은 2편의 문헌에서 보고하였는데 1편에서 병용치료군 5.5개월, 단독치료군 2.1개월(HR 0.38, 95% CI 0.20-0.72, $p=0.003$)로, 1편에서 병용치료군 18.6개월, 단독치료군 3.6개월($p<0.0005$)로 보고하여 병용치료군이 유의하게 종양진행까지의 시간이 긴 것으로 나타났다. 삶의 질은 1편의 문헌에서 보고하였는데 baseline, 2-3개월, 6개월, 12개월, 24개월 시점의 삶의 질을 측정된 결과 2-3개월 시점은 경동맥방사선색전술군의 삶의 질이 유의하게 낮았으나($p=0.038$) 해당 시점을 제외한 모든 시점의 삶의 질이 두 군간 차이가 없었다.

□ 결론

경동맥방사선색전술 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 원발성 또는 전이성 간암환자를 대상으로 경동맥방사선색전술의 안전성 및 유효성 결과를 다음과 같이 제시한다.

원발성 간암에서 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술을 비교한 결과 안전성 지표인 시술관련 30일 이내 사망률 및 부작용 및 합병증이 유사하였다. 유효성 지표인 생존율, 생존기간, 객관적 반응률 및 질병조절률, 종양진행까지의 시간, 삶의 질이 전반적으로 유사하였으나 일부 문헌에서 경동맥방사선색전술의 객관적 반응률 및 질병조절률이 높고, 종양진행까지의 시간을 늘리는 것으로 보고하였다. 이에 소위원회에서는 원발성 간암환자에서 경동맥방사선색전술은 경동맥화학색전술과 비교하여, 일부 유효성 지표에서 더 우월한 것으로 나타났으나 전반적인 안전성 및 유효성에서는 큰 차이가 없는 것으로 판단하였다.

원발성 간암에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙을 비교한 결과 안전성 지표인 부작용 및 합병증이 유사하였고, 유효성 지표인 생존율, 질병조절률, 종양진행까지의 시간, 삶의 질이 유사하였다. 원발성 간암환자에서 객관적 반응률 및 삶의 질이 경동맥방사선색전술

군이 높고, 전반적인 생존기간은 소라페닙군이 다소 긴 듯이 보였다. 소위원회에서는 적절한 환자군의 선정 등 문헌간 이질성을 고려한 추가적인 근거가 필요해 보이고, 원발성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙을 비교 선택하는 경우 생존기간 및 삶의 질을 각각 고려할 필요가 있다고 판단하였다.

원발성 간암에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙 병용치료와 소라페닙 단독치료를 비교한 결과 부작용 및 합병증이 유사하였으나, 소위원회에서는 원발성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙의 병용치료가 소라페닙 단독치료와 비교한 문헌의 근거수준이 낮고 문헌 수가 부족하므로 안전성 평가가 어렵다고 판단하였다.

신경내분비 종양 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술을 비교한 결과 안전성 지표인 시술관련 30일 이내 사망률 및 부작용 및 합병증이 유사하였고 유효성 지표인 생존기간, 반응률 및 질병진행률이 유사하였다. 그러나 이러한 결과는 근거수준이 높지 않은 1편의 문헌에서 보고된 결과이므로, 소위원회에서는 신경내분비 종양 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술은 경동맥화학색전술과 비교하여 근거가 부족하므로 평가가 어렵다고 판단하였다.

신경내분비 종양 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 간동맥색전술을 비교한 결과 부작용 및 합병증이 유사하였고 유효성 지표인 객관적 반응률이 유사하였다. 그러나 이러한 결과는 표본의 크기가 작은 1편의 문헌에서 보고된 결과이며 유효성 결과를 충분히 보고하지 않았으므로, 소위원회에서는 신경내분비 종양 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술이 간동맥화학색전술과 비교하여 안전성 및 유효성을 평가하기 어렵다고 판단하였다.

결장직장암 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 항암화학요법 병용치료와 항암화학요법 단독치료를 비교한 결과 시술관련 30일 이내 사망률 및 부작용 및 합병증이 유사하였고, 유효성 지표 중 객관적 반응률에서는 우세하였으나, 생존기간, 질병조절률, 종양 진행까지의 시간, 삶의 질은 유의한 차이가 없었다. 이에 소위원회에서는 결장직장암 전이성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 항암화학요법 병용치료는 항암화학요법 단독치료에 비해 현재로서는 유효성에서 우월하다는 임상적 근거는 부족하다고 판단하였다.

위 결론을 종합하여 경동맥방사선색전술 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다. 원발성 또는 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 다른 치료와 비교한 결과 안전성은 전반적으로 용인되는 수준이었다. 그러나 유효성에 대해서는 근거가 부족하여 현재로서는 판단할 수 없다고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “경동맥방사선색전술”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.9.20.).

I

서론

1. 평가배경

1.1. 경동맥방사선색전술(Transarterial Radioembolization, TARE)

가. 경동맥방사선색전술(Transarterial radioembolization)

경동맥방사선색전술(Transarterial Radioembolization, 이하 TARE)은 외과적 절제 및 국소치료가 불가능하거나, 항암화학요법에 실패한 원발성 또는 전이성 간암 환자를 대상으로 방사성동위원소를 포함하는 미세구(microsphere)를 간동맥으로 주입하여 체내 방사선 조사를 통해 종양을 치료하는 방법이다.

나. 경동맥방사선색전술 적응증

- 임상검사 결과 적절한 혈액학적 상태가 유지되는 경우
- 위장관 색전 가능성이 없는 경우
- 간동맥 경유 99mTc-MAA 스캔에서 폐로 유입되는 단락분율(shunt fraction)이 20% 이하인 경우 (환자의 간·폐기능의 저하를 초래하지 않으면서 종양에는 치료에 적절한 고용량의 이온화된 방사선을 전달할 수 있는 경우)

다. 경동맥방사선색전술 시술방법

TARE의 실시방법은 다음과 같다(그림 1).

- ① 시술 전 간동맥 조영술을 시행하여 간 이외의 장기에 색전을 유발할 가능성이 없음을 확인함. 필요한 경우 혈류 차단, 재분배를 위한 목적으로 동맥 색전술을 시행할 수 있음
- ② Technitium-99m RBC lung scan에서 lung shunt fraction(간-폐 단락분율)을

계산하고 Yttrium-90이 함유된 microspheres가 투여될 간과 종양의 부피를 cone beam CT나 CTHA(CT Hepatic Arteriography) 등을 이용하여 측정함

- ③ 이러한 자료를 바탕으로 핵의학과 전문의와 영상의학과 전문의가 간과 폐에 방사선 손상을 초래하지 않는 범위 내에서 종양에 치료 용량의 microspheres를 투여할 수 있는지 확인하고 투여할 microspheres의 용량을 결정함
- ④ 시술이 예약된 날에 환자를 재입원시키고, 핵의학과 전문의가 투여할 용량으로 microspheres 준비를 완료하면, 영상의학과 전문의는 대퇴동맥을 통해 목표하는 간동맥에 미세 카테터를 삽입한 뒤 microspheres를 주입함
- ⑤ microspheres가 전달된 후, 간에 위치했는지를 SPECT를 통해 확인함

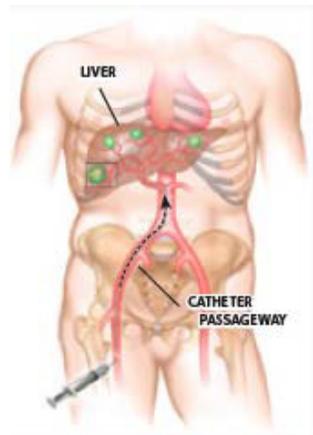


그림 1 경동맥방사선색전술 시술방법

라. 경동맥방사선색전술 장비

현재 SIR-Spheres(수허 13-2779호)와 TheraSphere(수허 15-1156호)가 식품의약품 안전처의 의료기기 수입품목허가를 받았다. 신의료기술평가 당시 두 기기가 동일한 원리로 경동맥방사선색전술에 이용되기 때문에 함께 검토되었다.

미국 FDA에서 승인되어 사용되고 있는 장비는 SIR-Spheres®(SIRTeX Medical, North Ryde, New South Wales, Australia)와 TheraSphere®(MDS Nordion, Ottawa, Canada)이며, 장비의 특성은 다음과 같다(Wong et al 2006).

표 1 경동맥방사선색전술에 이용되는 장비의 특성 비교

	SIR-Spheres	TheraSphere
방사성동위원소	Yttrium-90	Yttrium-90
반감기(시간/일)	64/2.7	64/2.7
방출	Beta	Beta
에너지(평균/최대)(MeV)	0.94/2.3	0.94/2.3
범위(평균/최대)(mm)	2.5/11	2.5/11
마이크로스피어	Resin	Glass
입자의 90% 지름(μm)	30~35	15~35
입자/활동성(million/3GBq)	40~80	1.2
방사선 용량(Gy/GBq/kg)	50	50
각 마이크로스피어의 활동성	50Bq	2500Bq

SIR-Spheres microspheres는 일차적인 감마선 없이 고에너지의 베타(beta) 방사선을 방출하는 Yttrium-90을 포함하는 지름 20~60 μm 크기의 resin beads이다. beta 파티클의 최대 에너지는 2.27MeV로 평균 0.94MeV이고, 조직에 방사되는 최대 거리는 11mm이며, 반감기는 64.1시간이다. SIR-Spheres microspheres는 카테터나 포트를 사용하여 왼쪽 혹은 오른쪽 대퇴부위 간동맥에 주입되며, microspheres는 yttrium-90이 붕괴된 후에도 이식된 장소에 그대로 남아있어 절개수술에 의한 강제적인 제거가 아니면 체내에 영구적으로 존재한다.

TheraSphere microspheres는 불용성 유리구슬(glass)과 방사성 물질인 Yttrium-90으로 이루어져 있으며, 지름은 평균적으로 20~30 μm 이다. 베타입자의 평균에너지는 0.94MeV이고 조직에 방사되는 거리는 평균 2.5mm, 반감기는 64.1시간이다. Therasphere microspheres는 카테터를 통해 대퇴동맥을 따라 간동맥으로 주입되며, yttrium-90이 붕괴된 후에도 종양의 미세혈관에 남아 국소적으로 방사선 치료를 한다.

마. 경동맥방사선색전술 관련 진료 가이드라인

2018 간세포암종 진료 가이드라인에서는 아래와 같이 동맥방사선색전술에 대해 권고하고 있다.

[경동맥화학색전술 및 기타 경동맥 치료법 권고사항]

- ① 간절제, 간이식, 국소치료를 적용하기 어려운 간세포암종 중 수행상태가 양호하고 주혈관침범이나 간외전이 없을 때 통상적 경동맥화학색전술(cTACE)이 추천된다 (A1).
- ② cTACE는 항암효과를 극대화하고 간손상을 최소화하기 위해 가능한 한 선택적으로 종양의 영양동맥에 시행되어야 한다 (B1).
- ③ 간문맥침범이 있는 간세포암종 중 잔존 간기능이 좋고 종양이 간내 국소적인 경우 cTACE 단독(B2) 또는 cTACE와 체외 방사선치료의 병행치료(B1)를 시행할 수 있다.
- ④ 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술(DEB-TACE)은 cTACE와 비교하여 치료 효과는 유사하지만 색전후증후군이 적다 (B2).
- ⑤ 경동맥화학색전술 대상 환자들 중 간기능이 좋고 색전술후증후군의 경감이 필요한 경우 경동맥방사선색전술(TARE)을 대체 치료법으로 고려할 수 있다 (B2).

* 출처 : 2018 간세포암종 진료 가이드라인, 대한간암학회-국립암센터

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 간암

1) 간암의 병리

간세포암종은 거의 전적으로 위험요인, 즉 만성 B형간염, 만성 C형간염이나 간경변증 등을 가지고 있는 환자들에서 발생한다. 우리나라 간세포암종의 가장 중요한 원인은 만성 B형간염바이러스(이하 HBV) 감염이다. 대한간암학회의 간세포암종 무작위 추출 조사사업 결과에 따르면 2008-2010년 사이에 간세포암종으로 진단된 환자들 중 62.2%가 HBV에, 10.4%가 C형간염바이러스(이하 HCV)에 감염되어 있었고, 알코올성 및 원인 미상이 나머지 27.4%를 차지하였다.

통계청 발표 사망원인 통계에 의하면 2016년 암 사망률은 인구 10만 명당 153.0명으로서 1위를 차지했으며, 2016년 간암 사망률은 21.5명으로서 폐암 사망률 35.1명 다음으로서 암 사망률 2위를 기록했다. 다만 가장 왕성한 생산활동 연령층인 40세~59세 사

이에서는 간암으로 인한 사망률이 1위였다. 우리나라에서 간암으로 인한 연간 경제적 부담은 2010년 약 3조 4천억 원으로서 모든 암 중 1위를 차지하였고, 2000년 약 2조 3천억 원과 비교하여 큰 폭으로 증가하였다. 즉, 간암은 우리나라에서 모든 암 중 질병부담이 가장 높고 간암 연간 조사망률은 최근 30여 년 동안 증가해왔으며, 이는 간암 질병 부담이 더욱 심각해지고 있는 이유가 된다. 10만 명당 간암 연간 조사망률은 1984년 16.2명에서, 1999년 20.5명, 2002년 22.9명으로 가파르게 증가하다가, 그 이후 2015년까지 21명~23명 사이로 안정적인 정체 상태를 유지하고 있다(대한간암학회 국립암센터 2018).

2) 간암의 진단

간세포암종은 침습적 방법인 생검을 통하여 병리학적으로 진단하거나, 간세포암종의 고위험군(만성 B형간염, 만성 C형간염, 간경변증)에서는 비침습적 방법인 영상검사를 기반으로 임상적으로 진단할 수 있다. 간세포암종의 고위험군에서 감시검사 중 발견된 1cm 이상의 결절은 진단을 위해 역동적 조영증강 전산화단층촬영 (dynamic contrast-enhanced CT), 역동적 조영증강 자기공명영상(MRI) 혹은 간세포특이조영제 (gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid; Gd-EOB-DTPA) 조영증강 MRI (Gd-EOB-DTPA MRI)를 일차 영상검사로 시행하여야 한다. 진단적 영상검사의 목적은 간세포암종의 진단과 함께 병변의 범위를 결정하여 병기를 결정하는 데 있다. 역동적 조영증강을 하지 않은 단일 조영 CT나 MRI 검사는 간세포 암종의 특징적인 혈관상 소견을 평가할 수 없기 때문에 임상적 진단도구로 이용할 수 없다(대한간암학회 국립암센터 2018).

나. 해당질환 관련 현존 의료기술 정리

1) 간절제(hepatic resection)

간경변증이 없고 간에 국한되어있는 단일 간세포암종 환자에서 간절제는 1차적인 치료법이다. 간경변증이 있는 환자에서도 잔존 간기능이 충분한 경우에는 우선적으로 고려할 수 있는 치료이다. 간절제는 일반적으로 크기가 작은 소량의 종양에서 예후가 양호하였으며 종양의 크기가 클수록 혈관침윤이 증가하고 예후가 불량한 것으로 보고되었다. 그러나 최근 연구에서 종양크기가 10cm 이상인 환자에서도 약 1/3에서 미세혈관침윤이 없었고 수술 후 성적도 양호한 것으로 보고되었다(대한간암학회 국립암센터 2018).

2) 간이식(liver transplantation)

간이식은 5cm 이하의 단일결절이나 각 3cm 이하의 3개 이하 다발성 결절이면서, 심각한 간기능 장애를 동반하고 있는 경우에 1차 치료로 고려된다. 간이식은 간세포암증을 포함한 병든 간을 완전히 제거하고 새로운 간을 이식하기 때문에 이론적으로 가장 이상적인 치료법이다. 간이식 역사 초기에 넓은 적응증으로 시행된 결과 5년 생존율이 40% 미만으로 예후가 불량하였으나, 이태리 밀란(Milan) 그룹에서 제시한 간이식 기준(간외전이 및 혈관침범이 없고 단일결절 5cm 이하, 3개 이하의 3cm 이하 다발성 결절) 제시 이후 5년 생존율이 65~78%로 간세포암증이 없는 다른 적응증으로 간이식을 받은 환자 와 비슷한 예후를 보였다. 우리나라에서는 뇌사자 장기 기증이 절대적으로 부족하여 간 세포암증 환자가 적절한 시기에 뇌사자 간이식을 받을 가능성은 아주 낮으며, 주로 생체 간이식이 시행되고 있다(대한간암학회 국립암센터 2018).

3) 국소 치료술

국소 치료술은 시술이 간편하고 주변 간 조직 손상을 덜 주면서 종양을 괴사시킬 수 있다는 장점이 있어 간세포암종의 비수술적 치료법으로 널리 이용되고 있다. 현재 고주파 열치료술과 에탄올 주입술이 표준적 국소 치료술이며, 초단파 소작술, 레이저 소작술, 냉동 소작술, 아세트산 주입술, 고강도 집속 초음파 치료술 등은 임상적 시도로 분류된다. 국소 치료술의 적응증은 연구자나 시술법에 따라 차이가 있으나, 단발성 종양은 장경 5cm 이하, 다발성 종양은 3개 이하이고 장경이 3cm 이하일 때 국소 치료술을 고려할 수 있다(대한간암학회 국립암센터 2018).

4) 경동맥화학색전술(Transarterial Chemoembolization, 이하 TACE)

간세포암종으로 진단받은 환자들 중 대다수는 비수술적 치료를 받게 되는데 가장 흔히 시행되는 치료법이 경동맥화학색전술이다. 이는 간세포암종에 화학요법과 선택적 허혈에 의한 종양괴사 효과를 동시에 보고자 하는 치료법이다. TACE는 리피오돌을 이용하는 통상적 경동맥화학색전술(conventional TACE, cTACE)과 약물방출미세구를 이용하는 방법(drug eluting bead TACE, DEB-TACE)으로 크게 나눌 수 있다. 그러나 TACE는 항암제를 투여하지 않고 단순한 색전 물질만 주입하는 경동맥색전술(transarterial embolization, TAE)과 항암제만 동맥 내로 투여하고 동맥 색전을 시행하지 않는 간동맥주입화학요법(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC) 등과 구분하여야 한다(대한간암학회 국립암센터 2018).

5) 체외 방사선치료

간세포암종에 대한 체외 방사선치료 (external beam radiation therapy; EBRT)는 수술적 절제가 불가능하거나 국소치료 등으로 근치적 치료가 되지 않는 환자에서 시행하고 있다. 주로 간 기능이 Child-Pugh 등급 A 또는 B7인 경우 시행하고 있으며 40~90%의 종양반응률과 10~25개월의 중앙생존기간을 보고하고 있다. 주요혈관 종양침범을 동반한 진행성 간세포암종에서 안전하게 시행할 수 있고 암성 통증 등 종양에 의한 증상 완화에도 효과적인 것으로 보고되었다(대한간암학회 국립암센터 2018).

6) 전신치료

전신치료(systemic therapy)는 혈류를 통해 신체 전반과 목표 세포에 도달하는 물질을 사용하는 치료방법을 통칭하는 용어이며 소라페닙, 렌바티닙, 니볼루맙 등이 있다. 소라페닙은 경구용 multi-tyrosine kinase inhibitor로서 진행된 간세포암종 환자에서 가장 처음 2007년에 생존율 증가가 검증된 분자표적치료제(molecularly targeted agent, MTA)이다(대한간암학회 국립암센터 2018).

다. 선행 연구

1) 선행 의료기술평가

동 시술은 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 “경동맥방사선색전술(Radioembolization)”이라는 명칭으로 2009년 6월 15일 신청되었다. 2009년 제8차 신의료기술평가위원회(2009.8.24-27)에서 간암 치료에 이미 경동맥 색전술이 시행되고 있으나, 동 기술은 기존의 경동맥화학색전술과 달리 사용하는 제제가 방사성 동위원소이므로, 간종양의 세포와 정상세포에 미치는 영향을 평가할 필요성이 있는 신의료 기술로 판단하였으며, 체계적 문헌고찰 방법으로 소위원회에서 평가하도록 심의하였다.

총 5인으로 구성된 소위원회는 2009년 10월 7일부터 2010년 1월 25일까지 약 4개월에 걸쳐 총 4회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 시술을 평가하고 검토 결과를 제출하였으며, 2010년 제2차 신의료기술평가위원회(2010.2.26)에서 동 내용을 토대로 경동맥방사선색전술의 안전성·유효성 평가 결과를 최종 심의하였다.

경동맥방사선색전술 소위원회는 당시 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다. 경동맥방사선색전술은 외과적 절제 및 국소치료가 불가능하거나, 항암화학요법에 실패한 원발성 또는 전이성 간암환자에게 단독치료 또는 항암화학요법과 병용치료 시 기존치료와 비교한 결과, 시술 후 30일 이내 사망률, 부작용 및 합병증, 생존율이 유사하고, 종양 반

응률이 높으며, 질병 진행률이 낮으므로 안전성과 유효성의 근거가 있는 기술로 평가하였다(권고등급 C).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “경동맥방사선색전술(Transarterial Radioembolization)”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2010.2.26.).

경동맥방사선색전술은 외과적 절제 및 국소치료가 불가능하거나, 항암화학요법에 실패한 원발성 또는 전이성 간암환자에게 단독치료 또는 항암화학요법과 병용치료 시 기존치료와 비교한 결과, 시술 관련 30일 이내 사망률, 부작용 및 합병증, 생존율이 유사하고, 종양 반응률이 높으며, 질병 진행률이 낮으므로 안전성과 유효성의 근거가 있는 기술로 평가한 소위원회의 권고안에 동의한다.

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2010년 3월 10일 보건복지부장관에게 보고되었으며, 보건복지부 고시 제2010-15호(2010년 4월 26일)로 개정·고시되었다.

2) 선행 체계적 문헌고찰 연구

경동맥방사선색전술과 관련된 주요 선행 체계적 문헌고찰의 주요내용은 [표 2]와 같다. Yang(2018)의 연구에서는 원발성 간암 환자를 대상으로 TACE를 비교 시술로 선정하여 체계적 문헌고찰을 수행한 결과 최종 선택된 문헌은 총 11편이며, 총 1,652명의 환자(TARE군 528명, TACE군 1,124명)를 대상으로 메타분석을 수행하였다. 분석결과 TARE는 TACE와 비교하여 관찰연구 하위그룹에서 2년 생존율을 증가시켰으며, mRECIST 기준의 객관적 반응률이 더 높았다고 보고하였다.

Abdel-Rahman(2016)의 Cochrane 연구에서는 원발성 간암을 대상으로 무작위배정 임상연구 2편을 선택하였으며, TACE와의 비교문헌 1편, sorafenib 병용군과 sorafenib 단독군의 비교문헌 1편이었다. 총 환자 수가 68명으로 적었으며, 절제불가능한 원발성 간암환자에서 TARE의 이득과 위해를 평가하기에 근거가 불충분하다고 결론 내렸다.

표 2 선행 체계적 문헌고찰

제1저자 (연도)	주요 내용																
Yang (2018) ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> - 대상환자: 원발성 간암 - 선정문헌: 무작위배정 임상연구 2편, 관찰연구 9편 - 비교기술: TARE vs. TACE - 주요결과 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Outcome</th> <th style="text-align: center;">OR 또는 RR (p-value)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-year overall survival</td> <td style="text-align: center;">0.939 (0.66)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">2-year overall survival</td> <td style="text-align: center;">Pooled: OR = 0.641 (0.092)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">RCT: OR = 0.641 (0.346)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Observational Study: OR = 0.575 (0.043)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">objective response</td> <td style="text-align: center;">Pooled: OR = 0.781 (0.371)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">mRECIST: OR = 0.584 (0.040)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">WHO: OR = 1.065 (0.870)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">serious adverse events</td> <td style="text-align: center;">Pooled: RR = 1.477 (0.154)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">RCT: RR = 0.680 (0.306)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Observational Study: RR = 1.925 (0.058)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • TARE는 TACE와 비교하여 관찰연구 하위그룹에서 2년 생존율을 증가시켰으며 mRECIST 기준 객관적 반응률이 더 높았음 • TARE는 TACE와 비교하여 더 낮은 위험의 부작용이 관찰됨 	Outcome	OR 또는 RR (p-value)	1-year overall survival	0.939 (0.66)	2-year overall survival	Pooled: OR = 0.641 (0.092)	RCT: OR = 0.641 (0.346)	Observational Study: OR = 0.575 (0.043)	objective response	Pooled: OR = 0.781 (0.371)	mRECIST: OR = 0.584 (0.040)	WHO: OR = 1.065 (0.870)	serious adverse events	Pooled: RR = 1.477 (0.154)	RCT: RR = 0.680 (0.306)	Observational Study: RR = 1.925 (0.058)
Outcome	OR 또는 RR (p-value)																
1-year overall survival	0.939 (0.66)																
2-year overall survival	Pooled: OR = 0.641 (0.092)																
	RCT: OR = 0.641 (0.346)																
	Observational Study: OR = 0.575 (0.043)																
objective response	Pooled: OR = 0.781 (0.371)																
	mRECIST: OR = 0.584 (0.040)																
	WHO: OR = 1.065 (0.870)																
serious adverse events	Pooled: RR = 1.477 (0.154)																
	RCT: RR = 0.680 (0.306)																
	Observational Study: RR = 1.925 (0.058)																
Abdel-Rahman (2016) ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> - 대상환자: 원발성 간암 - 선정문헌: 무작위배정 임상연구 2편 - 비교기술: TARE vs. TACE 1편, TARE+Sorafenib vs. Sorafenib 1편 - 주요결과 <ul style="list-style-type: none"> • Intermediate 원발성 간암에서 1회의 TARE가 수회의 TACE만큼 안전한 것으로 보이며 삶의 질에 대한 영향은 유사하지만, 데이터가 부족함 • Advanced 원발성 간암에서 TARE 후의 sorafenib 투여는 안전성 측면에서 sorafenib 단독 투여만큼 용인 가능한 것으로 보이지만, 데이터가 부족함 																

1) Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biol Med.* 2018 Aug;15(3):299-310.

2) Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 16;2:CD011313.

3) 기타 선행 연구

Rognoni(2017) 문헌에서는 경동맥방사선색전술과 소라페닙(Sorafenib)을 비교하여 비용-효과 분석을 수행하였다. 원발성 간암(HCC)환자를 대상으로 ICER 값이 intermediate 환자에서는 €1,865, advanced 환자에서는 경동맥방사선색전술이 우세한 것으로 보고하였다[표 3].

표 3 선행 비용효과분석 문헌고찰

제1저자 (연도)	주요 내용							
Rognoni (2017) ³⁾	- 대상환자: 원발성 간암(intermediate, advanced HCC) - 연구국가: 이탈리아(National Cancer Institute, Milan) - 비교시술: TARE vs. Sorafenib - 주요결과							
			중재군(n=154)			대조군(n=154)		
	intermediate stage							
	생존기간(평균), 개월		24			18.4		
	생존기간(중앙값), 개월		18.5			13		
	advanced stage(BCLC-C)							
	생존기간(평균), 개월		14.9			16.1		
	생존기간(중앙값), 개월		11.2			11.3		
	단위: €, 년							
			stage	치료법	비용	수명	삶의질	ICER
intermediate		TARE		31,071	2.531	1.178	1,865	3,302
		Sorafenib		29,289	1.575	0.638		
advanced		TARE		21,961	1.445	0.639	Dominant	Dominant
		Sorafenib		30,750	1.306	0.568		
<ul style="list-style-type: none"> advanced 환자에서 TARE 평균 시행 횟수(1회~3회)의 변화가 ICER에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 나타남 (ICER : TARE Dominant ~ €260,020) 결론 : intermediate 또는 진행성 HCC 환자에서 TARE가 소라페닙에 비해 비용 효율적인 전략이 될 수 있으나 향후 무작위 임상연구 결과 확인이 필요함 								

3) Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Tarricone R. Real-World Data for the Evaluation of Transarterial Radioembolization versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. Value Health. 2017;20(3):336-44.

1.3. 국내외 급여현황

가. 국내 건강보험 급여 현황

경동맥방사선색전술은 비급여로 등재되어 있다(분류번호 조-753, 적용일자 2010-12-01). 관련 시술로는 간세포암종 환자의 경동맥화학색전술이 혈관색전술(자-664)의 나. 기타혈관(M6644)으로 등재되어 있다.

나. 국외 급여 현황

경동맥방사선색전술에 대한 국외 급여현황은 Google 검색엔진을 활용하여 광범위하게 검색하였다. 2019년 7월 현재시점에서 국외 급여현황을 검토한 결과 미국 민간보험사 및 영국 NHS의 Medical Policy나 Coverage 기준에 대한 내용이 확인되었다.

미국의 대표적인 민간보험사 및 영국 NHS에서는 근거자료를 최근까지 업데이트하여 원발성 및 전이성 간암에서 해당 기술의 적용을 급여화하고 있다. 각 문서내용 중 경동맥방사선색전술 관련 기술문을 발췌하였으며, 구체적인 내용은 [표 4]와 같다.

표 4 경동맥방사선색전술 관련 국외 급여 현황 (2019. 7. 확인)

구분	내 용	
	Intra-hepatic microspheres: ICD-10 codes covered if selection criteria are met:	
Aetna (2019.05.16.)	C18.0-C21.8	Malignant neoplasm of colon, rectum, rectosigmoid junction, and anus [unresectable liver tumors from primary colorectal cancer]
	C22.0-C22.9	Malignant neoplasm of the liver and intrahepatic bile ducts [unresectable primary HCC]
	C23	Malignant neoplasm of gallbladder
	C25.0-C25.9	Malignant neoplasm of pancreas [endocrine tumors involving the liver and functional neuroendocrine cancers] [carcinoid tumors in persons who have failed systemic therapy with octreotide to control carcinoid syndrome (e.g., debilitating flushing, wheezing and diarrhea)]
	C7A.00-C7A.098	Malignant carcinoid tumors [functional neuroendocrine cancers in persons who have failed systemic therapy with octreotide to control carcinoid syndrome (e.g., debilitating flushing, wheezing and diarrhea)]
	C7B.02	Secondary carcinoid tumors of liver

구분	내 용
C78.7-C78.89	Secondary malignant neoplasm of liver, intrahepatic bile duct and other and unspecified digestive organs
BlueCross BlueShield of North Carolina (2019.05.)	<p><u>When Radioembolization for Primary and Metastatic Tumors of the Liver is covered</u> Radioembolization may be considered medically necessary for the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • to treat primary hepatocellular carcinoma that is unresectable and limited to the liver. (See Policy Guidelines) • in primary hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. • to treat hepatic metastases from neuroendocrine tumors (carcinoid and noncarcinoid) with diffuse and symptomatic disease when systemic therapy has failed to control symptoms. • to treat unresectable hepatic metastases from colorectal carcinoma, melanoma (ocular or cutaneous), or breast cancer that are both progressive and diffuse, in patients with liverdominant disease who are refractory to chemotherapy or are not candidates for chemotherapy or other systemic therapies. • to treat primary intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with unresectable tumors.
NHS England (2018.12.28.)	<p>NHS England has carefully reviewed the evidence to treat chemotherapy refractory / intolerant metastatic colorectal cancer with SIRT. We have concluded that there is enough evidence to make the treatment available for adults where the metastatic disease is limited to the liver only.</p> <p><u>SIRT, as a form of brachytherapy, is reimbursed</u> though local currencies and pricing arrangements, in accordance with the National Tariff Payment System</p>

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

본 연구에서는 원발성 및 전이성 간암환자에 대한 경동맥방사선색전술의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 업데이트 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 신의료기술평가 당시 문헌검색 일자에 1년 오버랩하여 출판 연도를 제한하여 2009년부터 검색일까지 발표된 문헌을 포함하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적을 고려하여 “경동맥방사선색전술에 대한 안전성 및 유효성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다.

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

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

- 경동맥방사선색전술은 다른 치료법에 비해 임상적으로 안전한가?
- 경동맥방사선색전술은 다른 치료법에 비해 임상적으로 효과적인가?

각 구성요소에 따른 세부사항은 [표 5]와 같다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 명확히 하여 초안을 작성한 후 제1차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다.

표 5 PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	원발성 간암(primary liver cancer) 전이성 간암(metastatic liver cancer)
Intervention (중재법)	경동맥방사선색전술(Transarterial Radioembolization, TARE)
Comparators (비교치료법)	항암화학요법(anticancer chemotherapy) 경동맥화학색전술(TACE) 경동맥색전술(TAE) 소라페닙(Sorafenib)
Outcomes (결과변수)	○ 안전성 <ul style="list-style-type: none"> • 시술관련 30일 이내 사망률(postoperative mortality within 30 days) • 부작용 및 합병증(postoperative morbidity) ○ 유효성 <ul style="list-style-type: none"> • 생존율(survival rate) • 국소치료효과 : 객관적 반응률(objective response rate) • 질병의 진행 : 질병조절률(disease control rate) • 삶의 질(quality of life) • 종양진행까지의 시간(time to progression)
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	무작위배정 임상시험 (RCT), 비무작위배정 임상시험 (non-RCT), 전향적 비교관찰연구
연도 제한	2009년 ~ 현재

1.3. 문헌검색

가. 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하였다(표 6).

표 6 국내 전자 데이터베이스

KoreaMed	http://www.koreamed.org/
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
학술데이터베이스검색(KISS)	http://kiss.kstudy.com/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/
과학기술정보통합서비스	http://www.ndsl.kr/

나. 국외

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

표 7 국외 전자 데이터베이스

Ovid MEDLINE(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

1.4. 문헌선정

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

표 8 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 원발성 또는 전이성 간암환자를 대상으로 수행된 연구 • 대퇴동맥에 카테터를 삽입하여 경동맥방사선색전술을 수행한 연구(port 삽입을 위해 개복술을 시행한 경우는 제외) • 적절한 의료결과가 한 가지 이상 보고된 연구 	<ul style="list-style-type: none"> • 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies) • 원저(original article)가 아닌 연구(reviews, editorial, letter and opinion pieces etc) • 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구 • 논문 초록(abstract)만 발표된 연구 • 사례보고(case report) • 다른 시술이 병행되어 경동맥방사선색전술의 단독 효과를 알 수 없는 경우(단, RCT 문헌은 선택)

1.5. 비뚤림 위험 평가

문헌의 질평가는 Cochrane의 Risk of Bias를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al., 2011). 무작위 임상시험 연구에서 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 'low/high/unclear'의 3가지 형태로 평가된다. Risk of Bias 평가결과 'low'이면 비뚤림 위험이 적은 것으로 판단한다. 문항은 적절한 순서생성 방법을 사용했는지, 배정 은폐가 적절했는지, 눈가림이 잘 수행되었는지, 결측치 등의 처리가 적절했는지, 선택적 결과보고는 없었는지와 기타 비뚤림 항목에서는 민간기업의 연구비 재원 출처, 병용 치료법의 차이 등을 확인하여 평가하였다.

비무작위연구(non-randomized studies)의 질평가도구는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS)를 사용하였다(김수영 등, 2013). 동 도구는 코크란의 RoB 도구와 유사하게 비뚤림 유형에 따른 주요 평가 항목을 규정하여 무작위배정 임상시험 연구 이외의 비무작위연구에 적용할 수 있는 비뚤림 위험 평가 도구로 개발되었으며 구체적인 평가항목은 [표 9]와 같다.

표 9 Risk of Bias 평가 도구

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

1.6. 자료추출

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

표 10 자료 추출 주요 내용

구분	주요 내용	
연구특성	연구 ID, 출판연도, 연구국가 연구디자인	
연구방법	연구대상	환자군 정의(부위 및 병명 포함), 환자수, inclusion/exclusion criteria, 군 배정방법, 일반적 특성
	중재법	TARE 단독 또는 병행 치료 (사용 기기 or 미세구 종류)
	비교치료법	치료명
	추적관찰	추적관찰기간 및 탈락률
	통계분석	지표정의, 일차지표, 통계방법, p값 등
연구결과	안전성 결과	수술 중·후 합병증, 사망률
	유효성 결과	각 연구대상의 유효성 지표
비고	결론	※ 결과변수 정의, 측정방법 기재
	참고사항	

1.7. 자료합성

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

이분형 자료일 경우 상대 위험비(relative risk, RR)를 구하며, 연속형 자료의 경우에는 가중 평균 차이(weighted mean difference)나 표준화 평균 차이(standardized mean difference)로 분석하여 95% 신뢰구간과 함께 제시한다. 이분형 자료의 경우 관심사건 환자수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 변량효과모형(random effect model)을 사용하고, 연속형 자료의 경우 각 결과변수의 평균효과와 95% 신뢰구간은 역-분산 방법(inverse-variance method)을 사용한 변량효과모형으로 분석하였다.

이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하고 Cochrane Q statistic ($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용한다.

I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제적으로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 (Higgins 등, 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다.

또한, 결과의 특성과 방향에 따라 연구가 출판되거나 출판되지 않는 출판 비플림 (publication bias)을 그래프를 이용한 방법으로 Funnel plot을 활용하며, Funnel plot의 비대칭성 여부는 낮은 검정력 때문에 포함된 연구들이 적어도 10개 이상인 경우에만 사용될 수 있기 때문에 포함연구수를 고려하여 수행하였다(Higgins et al., 2008).

통계적 분석은 RevMan 5.3과 Stata SE 11.0을 이용하며, 군간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8. 근거수준 평가

본 연구에서 수행한 체계적 문헌고찰 결과의 근거 수준은 Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 접근 방법으로 평가하였다(김수영 등, 2011).

1.9. 위원회 운영

경동맥방사선색전술 소위원회는 영상의학과 전문의 2인, 핵의학과 전문의 1인, 방사선 종양학과 전문의 1인, 소화기내과 전문의 1인, 총 5인의 위원으로 구성되었다. 소위원회는 평가방법 프로토콜 수립부터 문헌선정, 자료합성 및 결과 도출 등 모든 평가 과정에 참여하여 객관적인 전문가 자문을 수행하였다. 위원회 운영에 대한 세부사항은 부록1 소위원회에 자세히 기술하였다.

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

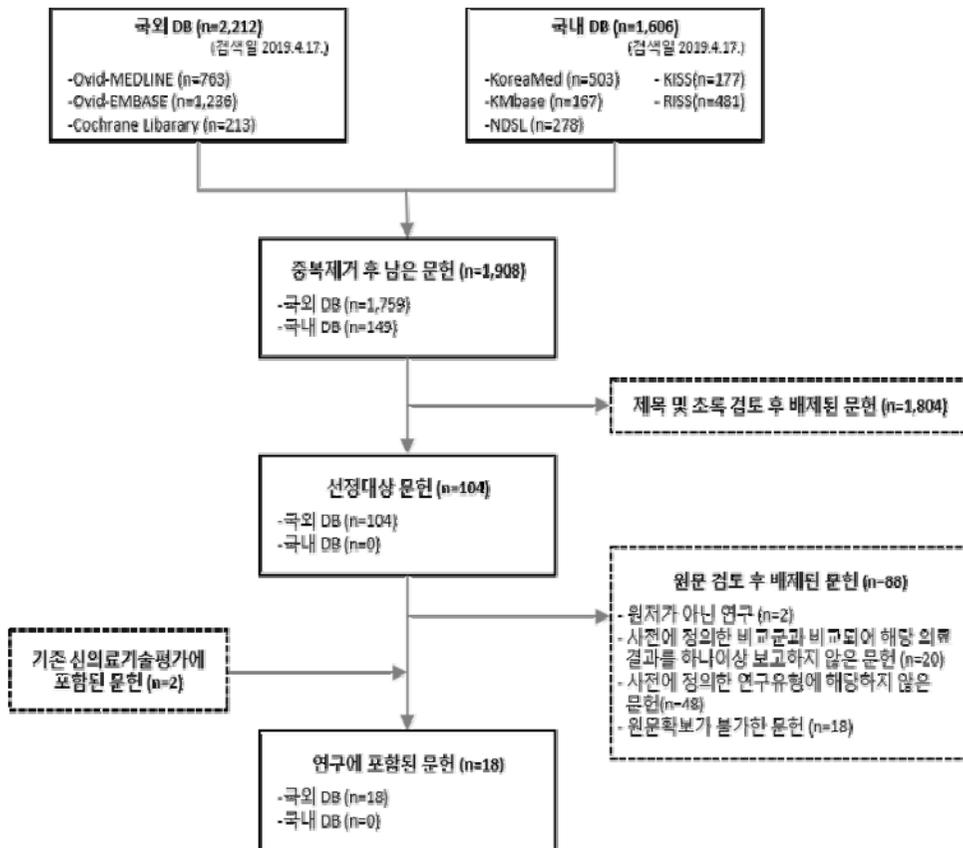


그림 2 문헌선택 흐름도

1.1. 문헌선정 결과

가. 개요

평가에 이용된 문헌은 총 18편으로 모두 국외문헌이었다. 이 중 경동맥방사선색전술의 안전성에 대한 연구결과는 14편, 유효성에 대한 연구결과는 18편 문헌에서 제시하고 있었다.

연구 유형은 무작위 임상시험연구 12편(Chow et al 2018; Elf et al 2018; Gibbs et al 2018; Vilgrain et al 2017; Wasan et al 2017; Salem et al 2016; van Hazel et al 2016; Kolligs et al 2015; Pitton et al 2015; Ricke et al 2015; Hendisz et al 2010; van Hazel et al 2004), 비무작위 임상시험연구 2편(Fouly et al 2015; Steel et al 2004), 전향적 비교관찰연구 4편(Kirchner et al 2019; Akinwande et al 2016; Whitney et al 2011; Carr et al 2010)이었다.

3편의 무작위 임상시험연구(Gibbs et al 2018; Wasan et al 2017, van Hazel et al 2016)에서 3가지의 무작위 임상시험 결과의 일부 또는 전체를 보고하였는데, 서로 다른 결과지표에 대해 보고하고 있어 모두 선택하되 분석 시 중복되지는 않았다. 3가지의 무작위 임상시험연구를 모두 포함하는 Wasan 등(2017)의 연구 결과를 중심으로 분석을 수행하였고 해당 문헌에서 결과를 보고하지 않는 경우에는 나머지 2편의 연구에서 제시한 결과를 활용하였다.

연구는 호주, 미국, 독일, 유럽, 이탈리아, 스웨덴 등에서 수행되었으며 연구 유형, 출판 연도 및 제1저자 성명의 알파벳순으로 정리하여 제시하였다(표 11).

표 11 평가에 선택된 문헌

연번	연구유형	출판연도	제 1저자	연구국가	연구대상(명)	시술장비	비교대상	결과지표
1	무작위 임상연구	2018	Chow	다국가	원발성(360)	SIR-Spheres	TARE vs. Sorafenib	안전성 유효성
2	무작위 임상연구	2018	Elf	스웨덴	전이성(11)	SIR-Spheres	TARE vs. HAE	안전성 유효성
3	무작위 임상연구	2018	Gibbs	다국가	전이성(748)	SIR-Spheres	TARE&항암화학요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
4	무작위 임상연구	2017	Vilgrain	프랑스	원발성(459)	SIR-Spheres	TARE vs. Sorafenib	안전성 유효성
5	무작위 임상연구	2017	Wasan	다국가	전이성(1103)	SIR-Spheres	TARE&항암화학요법 vs.	안전성 유효성

연 번	연구유형	출판 연도	제 1저자	연구국가	연구대상 (명)	시술장비	비교대상 항암화학요법	결과 지표
6	무작위 임상연구	2016	Salem	미국	원발성 (45)	TheraSphere	TARE vs. TACE	안전성 유효성
7	무작위 임상연구	2016	van Hazel	다국가	전이성 (530)	SIR-Spheres	TARE&항암화학 요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
8	무작위 임상연구	2015	Kolligs	다국가	원발성 (28)	SIR-Spheres	TARE vs. TACE	안전성 유효성
9	무작위 임상연구	2015	Pitton	독일	원발성 (24)	SIR-Spheres	TARE vs. TACE	안전성 유효성
10	무작위 임상연구	2015	Ricke	독일	원발성 (40)	SIR-Spheres	TARE&Sorafenib vs. Sorafenib	안전성
11	무작위 임상연구	2010	Hendisz	다국가	전이성 (44)	SIR-Spheres	TARE&항암화학 요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
12	무작위 임상연구	2004	van Hazel	호주	전이성 (21)	SIR-Spheres	TARE&항암화학 요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
13	비무작위 임상연구	2015	Fouly	독일	원발성 (86)	TheraSphere	TARE vs. TACE	안전성 유효성
14	비무작위 임상연구	2004	Steel	미국	원발성 (28)	TheraSphere	TARE vs. TACE	유효성
15	전향적 비교관찰 연구	2019	Kirchner	독일	원발성 (94)	TheraSphere	TARE vs. TACE	유효성
16	전향적 비교관찰 연구	2016	Akinwan de	미국	원발성 (96)	TheraSphere	TARE vs. TACE	안전성 유효성
17	전향적 비교관찰 연구	2011	Whitney	미국	전이성 (43)	SIR-Spheres & TheraSphere	TARE vs. TACE	안전성 유효성
18	전향적 비교관찰 연구	2010	Carr	미국	원발성 (790)	TheraSphere	TARE vs. TACE	유효성

TARE, transarterial radioembolization; HAE, hepatic arterial embolization; TACE, transarterial chemoembolization

나. 비뚤림 위험평가

평가에 이용된 문헌들 중 무작위 임상시험연구에 대해 수행한 Cochrane의 ROB 결과의 [그림 3], [그림 4]와 같다.

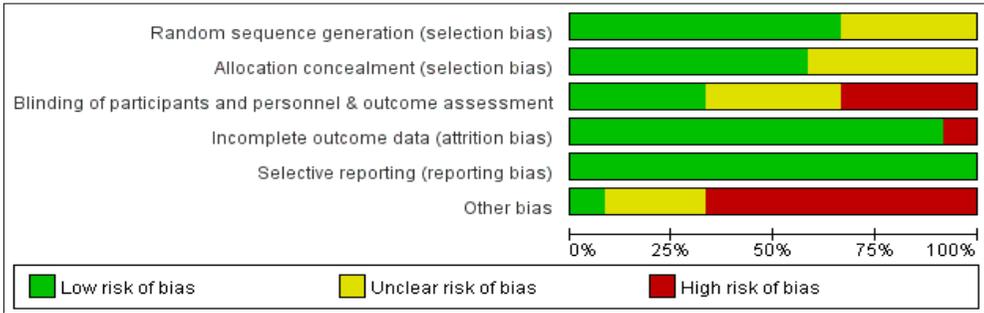


그림 3 무작위임상시험 문헌의 비뚤림 위험 평가

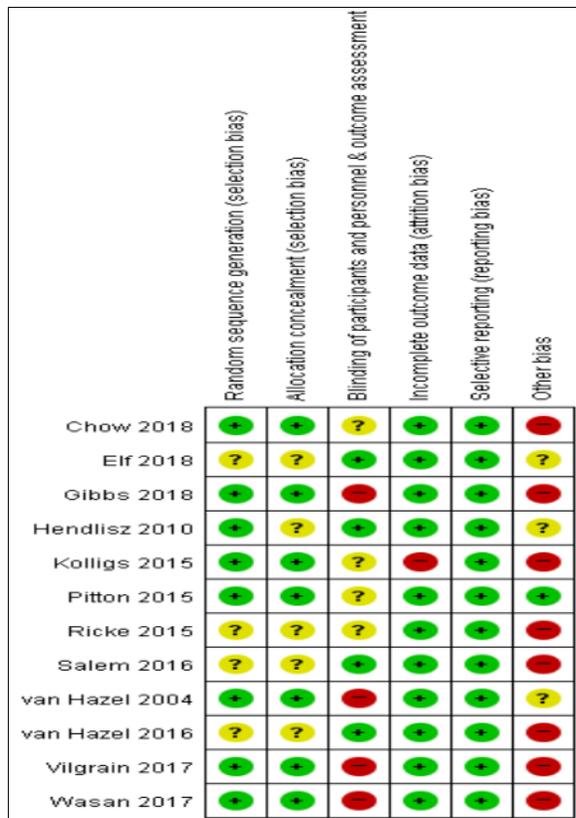


그림 4 무작위임상시험 문헌의 비뚤림 위험 평가 요약

총 12편의 무작위임상시험연구에 대한 비뚤림 평가 결과, 무작위 배정순서 생성, 배정 순서 은폐, 불충분한 결과자료, 선택적 결과보고 항목에서의 비뚤림 위험은 낮았다. 연구 참여자·연구자·결과평가자 눈가림 항목에 대해서는 비뚤림 높음, 낮음, 불확실함의 비율이 비슷하였다. 기타 비뚤림 항목으로는 민간연구비 지원 여부를 평가하였고 해당 항목에서의 위험은 높은 것으로 나타났다.

평가에 이용된 문헌들 중 비무작위 임상시험연구 및 전향적 관찰연구에 대해 수행한 ROBANS 결과는 [그림 5], [그림 6]과 같다.

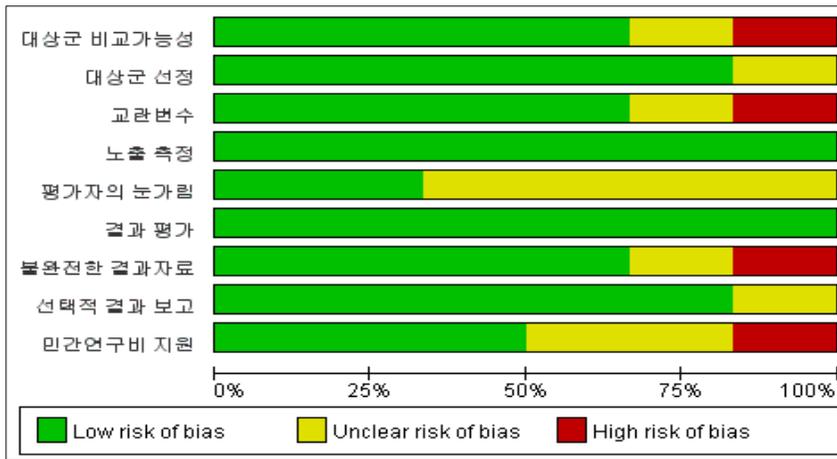


그림 5 비무작위임상시험 및 전향적 비교관찰연구 문헌의 비뚤림 위험 평가

	대상군 비교가능성	대상군 선정	교란변수	노출 측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불충분한 결과자료	선택적 결과 보고	민간연구비 지원
Akinwande 2016	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Carr 2010	+	+	+	+	?	+	+	+	+
Fouly 2015	-	+	-	+	+	+	+	+	?
Kirchner 2019	+	+	+	+	?	+	-	+	+
Steel 2004	+	+	+	+	?	+	?	?	+
Whitney 2011	?	?	?	+	?	+	+	+	-

그림 6 비무작위임상시험 및 전향적 비교관찰연구 문헌의 비뚤림 위험 평가 요약

총 7편의 문헌에 대한 비뚤림 평가 결과 대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 결과평가, 선택적 결과보고 등 대부분의 항목의 비뚤림 위험이 낮은 것으로 나타났다. 평가자의 눈가림 여부는 불확실한 문헌이 대부분이었으며, 민간연구비 지원 항목은 비뚤림위험 낮음과 비뚤림위험 불확실 또는 높음 문헌의 비율이 비슷하였다.

2. 분석결과

2.1. 안전성

가. 개요

경동맥방사선색전술의 안전성은 소위원회 논의를 바탕으로 시술관련 30일 이내 사망률, 부작용 및 합병증으로 평가하였으며, 원발성 간암과 전이성 간암을 구분하지 않고 결과를 제시하였다. 부작용 및 합병증 결과로는 환자의 예후에 영향을 미치는 3등급 이상의 부작용 및 합병증에 대해 문헌에서 제시하는 내용을 모두 정리하고 방사선 간염, 방사선 폐렴 등 경동맥방사선색전술 특이적 합병증에 대해서는 따로 기술하기로 하였다.

총 15편의 문헌에서 안전성 지표를 보고하고 있었으며 그 중 3편의 문헌(Salem 2016; Pitton 2015; van Hazel 2014)에서 30일 이내 사망률을 보고하였고, 14편의 문헌에서 부작용 및 합병증을 보고하였다(Chow 2018; Elf 2018; Gibbs 2018; Vilgrain 2017; Wasan 2017; Salem 2016; van Hazel 2016; Kolligs 2015; Ricke 2015; Hendlisz 2010; van Hazel 2004; Fouly 2015; Akinwande 2016; Whitney 2011).

나. 단독치료

1) 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 비교연구

- **시술관련 30일 이내 사망률**

경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술을 비교한 문헌 중 30일 이내 사망률에 대해 보고한 문헌은 총 2편(Salem et al 2016; Pitton et al 2015)이었다. 모든 문헌에서 중재군 및 비교군 모두에서 30일 이내 사망이 발생하지 않았다고 보고하였다.

표 12 경동맥방사선색전술 및 경동맥화학색전술의 안전성 결과 - 30일 이내 사망률

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	30일 이내 사망률 (%)	비고
무작위 임상연구	Salem (2016)	원발성 (HCC) (45)	TARE (24)	0	외과적 절제 불가, 문맥 침범 없음, Child Pugh A/B
			TACE (21)	0	
무작위 임상연구	Pitton (2015)	원발성 (HCC) (24)	TARE (12)	0	BCLC stage B, Child Pugh A-B7
			TACE (12)	0	

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer

• 부작용 및 합병증

경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술을 비교한 문헌 중 부작용 및 합병증에 대해서는 5개 문헌에서 보고하였다. 2편의 무작위 임상연구(Salem et al 2016; Kolligs et al 2015)에서는 3-4등급의 독성 발생에 대하여 보고하였으며 두 군간 발생률의 유의한 차이는 없었다. 1편의 비무작위 임상연구(Fouly et al 2015)에서는 2-3등급의 피로, 복통, 복수, 혈액학적 부작용 발생률이 경동맥방사선색전술 군에서 유의하게 낮은 것으로 보고되었고, 경동맥화학색전술군에서만 담낭염(2%) 및 폐렴(2%)이 발생하였다. 전향적 비교 관찰 연구 중 1편의 문헌(Akinwande et al 2016)에서는 두 군간 3등급 이상 독성 발생률의 차이가 없다고 보고되었으며, 다른 1편의 문헌(Whitney et al 2011)에서는 오심, 구토, 통증의 3등급 이상 독성 발생률이 경동맥방사선색전술에서 유의하게 낮은 것으로 보고하였다.

표 13 경동맥방사선색전술 및 경동맥화학색전술의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	구분	독성 발생률(%)	비고 (p-value)
무작위 임상연구	Salem (2016)	원발성 (HCC) (45)	TARE (24)	3-4등급	복통(4), 알부민감소(4), 혈청빌리루빈증가(8), 혈청빌리루빈증가(5), AST증가(11), 호중성백혈구감소증 (11)	두 군간 유의한 차이 보이는 항목 없음
			TACE (19)	3-4등급		
무작위 임상연구	Kolligs (2015)	원발성 (HCC) (28)	TARE (13)	3-4등급	고빌리루빈혈증(15), 감염(8), 3-4등급 전체(23)	부작용으로 인해 입원한 환자수 두 군간 유의한 차이 없음
			TACE (15)	3-4등급		

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	구분	독성 발생률(%)	비고 (p-value)
					Laboratory/metabolic change(13), TACE 관련(7), 간 효소 ↑(7), 3-4등급 전체(13)	(TARE 7명, TACE 5명, p=0.445)
비무작위 임상연구	Fouly (2015)	원발성 (HCC) (86)	TARE (44)	2-3등급	피로(41), 복통(5), 복수(2) 혈액학적부작용(61)	피로, 복통, 복수, 혈액학적 부작용 TARE군 유의하게 낮음
			TACE (42)	2-3등급	피로(71), 복통(83), 구토(38), 복수(10), 담낭염(2), 폐렴(2), 혈액학적부작용(21)	
전향적 비교관찰 연구	Akinwande (2016)	원발성 (HCC) (96)	TARE (48)	3등급 이상	3등급 이상 전체(7)	p>0.999
			TACE (48)	3등급 이상	3등급 이상 전체(7)	
전향적 비교관찰 연구	Whitney (2011)	전이성 (NETs) (43)	TARE (15)	3등급 이상	간부전(7), 색전(7)	오심(p=0.02), 구토(p=0.02), 통증(p=0.006) TARE군 유의하게 낮음
			TACE (28)	3등급 이상	오심(2), 구토(7), 간부전(2), 식욕부진(2), 통증(4)	

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization; NETs, neuroendocrine tumors

2) 경동맥방사선색전술과 소라페닙 비교연구

• 부작용 및 합병증

경동맥방사선색전술과 소라페닙을 비교한 문헌 중 부작용 및 합병증에 대해서는 무작위 임상연구 2개 문헌에서 보고하였다. 그 중 1편의 문헌(Chow et al 2018)에서 경동맥방사선색전술군에서 방사선간염이 2건(1.5%) 발생하였다고 보고하였다. 해당 문헌에서 3등급 이상 설사, 피로, 수족증후군 발생률은 경동맥방사선색전술 군에서 유의하게 낮았다. 다른 1편의 문헌(Vilgrain et al 2017)에서는 경동맥방사선색전술군에서 방사선폐렴이 1건(<1%) 발생하였다고 보고하였다.

표 14 경동맥방사선색전술 및 소라페닙의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	구분	독성 발생률(%)	비교 (p-value)
무작위 임상연구	Chow (2018)	원발성 (HCC) (360)	TARE (182)	3등급 이상	복통(2.3), 복수(3.8), 오심(0.8), 저알부민혈증(0.8), 위장관 궤양(0.8), 상부위장관출혈(0.8), 황달(0.8), 방사선간염(1.5)	설사(p=0.035), 피로(p=0.035), 수족중후군(p<0.001) TARE군이 유의하게 낮음
			Sorafenib (178)	3등급 이상	빈혈(2.5), 복통(1.2), 복수(2.5), 설사(3.7), 피로(3.7), 부종(0.6), 발열(0.6), 식욕부진(0.6), 저알부민혈증(0.6), 수족중후군(16.7), 혈압상승(1.2), 상부위장관출혈(1.9), 황달(1.2), 간경화(0.6), 문맥고혈압(0.6)	
무작위 임상연구	Vilgrain (2017)	원발성 (HCC) (459)	TARE (226)	3등급 이상	감염(1), 피로(9), 수족중후군(<1), 발진(<1), 가려움(<1), 식욕부진(3), 설사(1), 오심구토(<1), 복통(3), 위장관궤양(1), 위장관출혈(2), 복수(5), 간부전(11), 방사선폐렴(<1) , 심부전(1), 출혈(<1), 고빌리루빈혈증(3), 간수치상승(8), 혈액학적 비정상(10), 신부전(2), 저나트륨혈증(1)	감염(5), 열(1), 피로(19), 체중감소(3), 수족중후군(6), 가려움(<1), 건조(1), 기타 피부관련(3), 식욕부진(5), 설사(14), 오심구토(2), 복통(7), 위장관궤양(<1), 위장관출혈(3), 복수(4), 간부전(13), 혈압상승(2), 심부전(5), 출혈(1), 고빌리루빈혈증(4), 간수치상승(7), 혈액학적 비정상(14), 신부전(5), 저나트륨혈증(2)
			Sorafenib (216)	3등급 이상		

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial Radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization

3) 경동맥방사선색전술과 간동맥색전술 비교연구

- **부작용 및 합병증**

경동맥방사선색전술과 간동맥색전술 비교연구는 전체 문헌 중 1편(Elf et al 2018)이 있으며 해당 문헌에서 부작용 및 합병증 결과를 제시하였다. 경동맥방사선색전술군이 간

동맥색전술군에 비해 6개월 시점의 알칼리 포스파타아제 수치가 다소 높았다고 보고하였다(중양값 2.8 $\mu\text{kat/L}$ vs. 1.45 $\mu\text{kat/L}$, $p<0.05$). 또한 간동맥색전술군 환자 5명 중 1명(20%)에서 담낭염이 발생하여 경동맥방사선색전술군의 입원기간(중양값 2일, 범위 2~6일)이 간동맥색전술군의 입원기간(중양값 4일, 범위 4~10일)에 비해 유의하게 짧았다고 보고하였다($p=0.024$).

표 15 경동맥방사선색전술 및 간동맥색전술의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	구분	독성 발생률(%)	비고 (p-value)
무작위 임상연구	Elf (2018)	전이성 (NETs) (11)	TARE (6)	등급 구분	담낭염(20)	알칼리 포스파타아제 수치 TARE군 유의하게 높음 ($p<0.05$), HAE군에서 담낭염 발생으로 인해 입원기간 TARE군 유의하게 짧음($p=0.024$).
			HAE (5)	없음		

NETs, neuroendocrine tumors; TARE, transarterial radioembolization; HAE, hepatic arterial embolization

다. 병용치료

1) 항암화학요법과 경동맥방사선색전술의 병용치료와 항암화학요법 단독치료 비교연구

- 시술관련 30일 이내 사망률

경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독치료의 30일 이내 사망률에 대해 보고한 문헌은 총 1편(van Hazel et al 2004)이었다. 해당 문헌에서는 항암화학요법과 경동맥방사선색전술 병용치료군 및 항암화학요법 단독치료군 모두에서 시술관련 30일 이내 사망이 발생하지 않았다고 보고하였다.

표 16 경동맥방사선색전술과 항암화학요법 병용치료 및 항암화학요법 단독치료의 안전성 결과 - 30일 이내 사망률

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	30일 이내 사망률(%)	비고
무작위 임상연구	van Hazel (2004)	전이성 (CRC) (21)	TARE & 항암화학요법 (11)	0	전이성 결장직장암, 외과적 절제 불가
			항암화학요법 (10)	0	

CRC, colorectal cancer; TARE, transarterial radioembolization

• 부작용 및 합병증

경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독치료의 부작용 및 합병증에 대해 보고한 문헌은 총 3편으로 모두 무작위 임상연구 문헌이었다. 1편의 무작위 임상연구(Wasan et al 2017)에서는 경동맥방사선색전술군에서 방사선간염이 4건 (1%) 발생한 것으로 보고하였다. 해당 문헌에서는 TARE 병용치료군 및 항암화학요법 단독치료군의 치료관련 사망이 각각 8건, 3건 발생하였다고 보고하였다. TARE 병용치료군의 경우 방사선유래 간질환(3건), 수술합병증(2건), 간부전(1건), 약물유래 폐렴(1건), 표적 벗어난 미세구(1건)로 인해 사망이 발생하였고 항암화학요법 단독치료군의 경우 수술합병증(1건), 호중구 감소성 패혈증(1건), 장천공(1건)으로 인해 사망이 발생하였다고 보고하였다.

표 17 경동맥방사선색전술과 항암화학요법 병용치료 및 항암화학요법 단독치료의 안전성 결과
- 부작용 및 합병증

연구유형	저자 (연도)	연구 대상	시행시술 (명)	구분	독성 발생률(%)	비고 (p-value)
무작위 임상연구	Wasan (2017)	전이성 (CRC) (1,103)	TARE & 항암화학요법 (507)	3등급 이상	혈액학적(45), 피로(8), 설사(7), 폐색전(6), 말초신경증(4), 복통(6), 복수(1), 빌리루빈 ↑(1), 위장관궤양(1), 고빌리루빈혈증(1), 위장관출혈(1), 방사선간염(1), 십이지장궤양(1), 횡장염(1), 간부전(1), 담즙정체황달(1), 간성뇌증(1), 십이지장염(1), 문맥고혈압(1), 급성담낭염(1), 간농양(1), 3등급 전체(47), 4등급 전체(25), 5등급 전체(2)	<치료관련 사망> TARE병용군 8건 - 방사선유래간질 환 3건; 수술 합병증 2건; 간부전 1건; 약물유래 폐렴 1건; 표적 벗어난 미세구 1건
			항암화학요법 (571)	3등급 이상	혈액학적(30), 피로(5), 설사(6), 폐색전(4), 말초신경증(6), 복통(2), 복수(1), 빌리루빈 ↑(1), 고빌리루빈혈증(1), 위장관출혈(1), 황달(1), 십이지장궤양 출혈(1), 3등급 전체(47), 4등급 전체(18), 5등급 전체(2)	
무작위 임상연구	Hendisiz (2010)	전이성 (CRC) (44)	TARE & 항암화학요법 (21)	3-4등급	수족증후군(5)	-
			항암화학요법 (23)	3-4등급	식욕부진(4), 피로(22), 호흡곤란(4), 폐 관련(4), 알레르기(4), 구내염(4)	-
무작위	van	전이성	TARE &	3-4등급	과립백혈구감소증(27),	-

연구유형	저자 (연도)	연구 대상	시행시술 (명)	구분	독성 발생률(%)	비고 (p-value)
임상연구	Hazel (2004)	(CRC) (21)	항암화학요법 (11)	3-4등급	오심/구토(9), 점막염(36), 위염(9), 설사(18), 간경화(9), 간농양(9)	
			항암화학요법 (10)		오심/구토(10), 점막염(10), 위염(10), 설사(10), 식욕부진(10)	

CRC, colorectal cancer; TARE, transarterial radioembolization;

2) 소라페닙과 경동맥방사선색전술의 병용치료와 소라페닙 단독치료 비교연구

- 부작용 및 합병증

1편의 무작위임상연구 문헌(Ricke et al 2015)에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙 병용치료와 소라페닙 단독치료의 부작용 및 합병증에 대해 보고하였다. 3등급 이상의 독성에 대해 각 항목별로 두 군간 차이를 비교한 결과 유의한 차이를 보이는 항목은 없는 것으로 보고되었다.

표 18 경동맥방사선색전술의 안전성 결과 - 부작용 및 합병증

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	구분	독성 발생률(%)	비고 (p-value)
무작위 임상연구	Ricke (2015)	원발성 (HCC) (40)	TARE & Sorafenib (20)	3등급 이상	혈압상승(21), 피부반응(20), 설사(20), 감염(5), 피로(20), 체중감소(5), 발진(5), GGT ↑ (30), 복수(10), 고빌리루빈혈증(5), 빈혈(5)	비교결과 유의한 차이를 보인 항목 없음
			Sorafenib (20)	3등급 이상	혈압상승(26), 피부반응(20), 설사(20), 감염(10), 피로(10), 식욕부진(10), 체중감소(5), 출혈(10), GGT ↑ (45), AST ↑ (15), ALT ↑ (10), 복수(10), 고빌리루빈혈증(10), 저알부민혈증(5), 빈혈(10)	

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization;

2.2. 유효성

가. 개요

경동맥방사선색전술의 유효성은 소위원회 논의를 바탕으로 원발성 및 전이성 간암으로 구분하여 기술하였으며 생존율, 생존기간, 국소치료효과 및 질병의 진행, 종양진행까지의 시간, 삶의 질로 평가하였다. 생존율은 시점 생존율과 위험비율, 생존기간은 전반 생존(overall survival, OS)과 무진행 생존(progression free survival, PFS), 국소치료효과는 완전반응(complete response, CR)/부분반응(partial response, PR)/객관적 반응률(objective response rate, ORR)/질병조절률(disease control rate, DCR)에 대해 평가하였다. 12편의 문헌에서 생존율 및 생존기간(Chow 2018; Vilgrain 2017; Wasan 2017; Akinwande 2016; Salem 2016; Fouly 2015; Kolligs 2015; Pitton 2015; Whitney 2011; Carr 2010; Hendlisz 2010; van Hazel 2004) 결과를 보고하였다. 국소치료효과 및 질병의 진행은 13편의 문헌(Kirchner 2019; Chow 2018; Elf 201; Vilgrain 2017; Wasan 2017; Akinwande 2016; Salem 2016; Kolligs 2015; Fouly 2015; Whitney 2011; Carr 2010; Hendlisz 2010; van Hazel 2004)에서 보고하였고, 종양진행까지의 시간은 6편의 문헌(Chow 2018; Salem 2016; Fouly 2015; Pitton 2015; Hendlisz 2010; van Hazel 2004), 삶의 질은 5편의 문헌(Kirchner 2019; Vilgrain 2017; Wasan 2017; Kolligs 2015; Steel 2004)에서 보고되었다.

2.2.1 원발성 간암

가. 단독치료

1) 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 비교연구

- 생존율

경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 생존율을 비교한 문헌은 1편(Fouly et al 2015)으로 비무작위 임상시험연구였다. 1년, 2년, 3년 시점의 생존율을 비교한 결과 경동맥방사선색전술군에서 59%, 40%, 31%, 경동맥화학색전술군에서 64%, 36%, 11%로 보고하였다.

표 19 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 유효성 결과 - 생존율

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	시점 생존율		HR(CI)	비고
				(%)	p		
비무작위 임상연구	Fouly (2015)	원발성 (HCC) (86)	TARE (44)	1년	59	-	-
				2년	40		
				3년	31		
			TACE (42)	1년	64		
				2년	36		
				3년	11		

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization

• 생존기간

경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 생존기간을 비교한 문헌은 6편이었다. 2편의 무작위임상연구(Salem et al 2016; Kolligs et al 2015)와 1편의 비무작위 임상연구(Fouly et al 2015)에서는 모두 두 군의 overall survival(OS) 생존기간이 비슷한 것으로 보고하였다. 전향적 비교관찰연구 2편 중 1편(Akinwande et al 2016)에서는 경동맥화학색전술의 OS 생존기간이 유의하게 길었다고 보고하였고 다른 1편(Carr et al 2010)에서는 경동맥방사선색전술의 OS 생존기간이 유의하게 길었다고 보고하였다. progression free survival(PFS) 생존기간에 대해서는 3편의 문헌에서 보고하고 있었다. 1편의 무작위 임상연구(Kolligs et al 2015)에서는 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 PFS 중앙값은 3.6개월, 3.7개월로 보고하였다. 다른 1편의 무작위 임상연구(Pitton et al 2015)에서는 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 PFS 중앙값은 6개월, 7.2개월로 보고하였고 이는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.62). 1편의 전향적 비교관찰 연구에서는 각각 5개월, 6개월로 보고하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 보고하였다(p=0.42).

OS 생존기간에 대해 양적 합성이 가능한 RCT가 아닌 2편의 문헌(Carr 2010; Fouly 2015)에 대한 메타분석 결과 문헌의 이질성은 없었으며(I²=0%) 두 군간 생존기간의 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(p=0.23) (그림 7). PFS 생존기간에 대해 양적 합성이 가능한 2편의 무작위임상시험연구(Kolligs et al 2015; Pitton et al 2015)에 대한 메타분석 결과 문헌의 이질성은 없었으며(I²=0%) 두 군간 생존기간의 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다(p=0.73) (그림 8)

표 20 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 유효성 결과 - 생존기간

연구유형	저자 (연도)	연구 대상	시행시술 (명)	OS (개월)		PFS (개월)		비고
				중앙값(CI)	p	중앙값(CI)	p	
무작위 임상연구	Salem (2016)	원발성 (HCC) (45)	TARE (24)	18.6 (7.4-32.5)	0.99	-	-	WHO
			TACE (21)	17.7 (8.3-NC)		-		
무작위 임상연구	Kolligs (2015)	원발성 (HCC) (28)	TARE (13)	-	-	3.6 (2.3-6.2)	-	RECIST 1.0
			TACE (15)	-		3.7 (1.6-11.0)		
무작위 임상연구	Pitton (2015)	원발성 (HCC) (24)	TARE (12)	19.7 mean:14.6 SE: 2.4	0.93	6 mean:8.9 SE:1.83	0.62	mRECIST
			TACE (12)	26.3 mean:19.4 SE:3.96		7.2 mean:7.9 SE:1.63		
비무작위 임상연구	Fouly (2015)	원발성 (HCC) (86)	TARE (44)	16.4 (7.9-25.3)	0.4	-	-	mRECIST
			TACE (42)	18 (12.1-25.5)		-		
전향적 비교관찰	Akinwande (2016)	원발성 (HCC) (96)	TARE (48)	4	0.0077	5	0.42	mRECIST
			TACE (48)	13		6		
전향적 비교관찰	Carr (2010)	원발성 (HCC) (790)	TARE (99)	11.5 (8.0-16.0)	<0.05	-	-	WHO
			TACE (691)	8.5 (8.0-10.0)		-		

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization; OS, overall survival; PFS, progression free survival; NC, not calculable

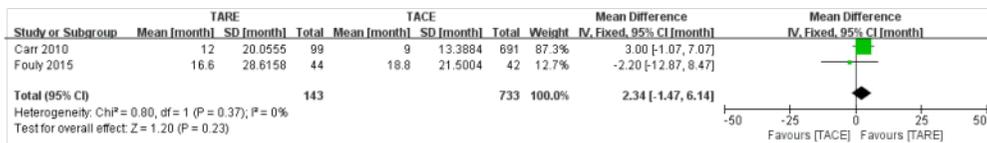


그림 7 경동맥방사선색전술 vs. 경동맥화학색전술 - Overall survival 기간 (RCT 외)

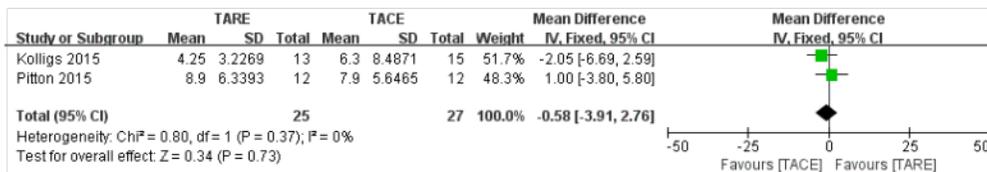


그림 8 경동맥방사선색전술 vs. 경동맥화학색전술 - Progression free survival 기간 (RCT)

• 국소치료효과 및 질병의 진행

경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 국소치료효과 및 질병유지진행률을 비교한 문헌은 6편이었다. WHO, RECIST 1.0, mRECIST 기준에 따라 평가되었다. 무작위 임상시험연구 2편(Salem et al 2016; Kolligs et al 2015)에서 경동맥방사선색전술의 완전반응률(CR)은 0%, 부분반응률(PR)은 8.7~71.4%, 객관적 반응률(ORR)은 8.7~71.4%, 질병조절률(DCR)은 77~100%이었고 경동맥화학색전술은 CR 0%, PR 13.3~70%, ORR 13.3~70%, DCR 73.3~100%이었다. 무작위 임상시험연구 외 4편의 연구(Fouly et al 2015, Kirchner et al 2019; Akinwande et al 2016; Carr et al 2010)에서는 경동맥방사선색전술의 CR 0~11%, PR 21.1~55%, ORR 21.1~60%, DCR 48~89%이었다. 경동맥화학색전술은 CR 0~13%, PR 13.3~68%, ORR 13.3~73%, DCR 68.2~94%이었다.

양적 합성이 가능한 무작위 임상시험연구가 아닌 문헌 4편(Akinwande et al 2016; Carr et al 2010; Fouly et al 2015; Kirchner et al 2019)에 대해 메타분석을 진행한 결과, ORR의 경우 이질성은 컸으며($I^2=84%$) 두 군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다($p=0.11$) (그림 9). DCR 또한 이질성이 컸으며($I^2=90%$) 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다($p=1.00$) (그림 10)

표 21 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - 국소치료효과, 질병의 진행

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	CR (%)	PR (%)	ORR (%)	DCR (%)	비고
무작위 임상연구	Salem (2016)	원발성 (HCC) (45)	TARE (24)	0	8.7	8.7	100	WHO, 1개월 기준
			TACE (21)	0	21.1	21.1	100	
			TARE (24)	0	31.8	31.8	95.4	WHO, 3.9개월 기준
			TACE (21)	0	33.3	33.3	100	
			TARE (24)	0	58.3	58.3	91.6	WHO, 6.9개월 기준
			TACE (21)	0	70	70	90	
			TARE (24)	0	71.4	71.4	100	WHO, 9.4개월 기준
			TACE (21)	0	37.5	37.5	75	
무작위 임상연구	Kolligs (2015)	원발성 (HCC) (28)	TARE (13)	0	30.8	30.8	77	RECIST 1.0
			TACE	0	13.3	13.3	73.3	

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	CR (%)	PR (%)	ORR (%)	DCR (%)	비고
			(15)					
비무작위 임상연구	Fouly (2015)	원발성 (HCC) (86)	TARE (44)	7	42	49	67	mRECIST
			TACE (42)	5	68	73	94	
전향적 비교관찰	Kirchner (2019)	원발성 (HCC) (67)	TARE (21)	0	21.1	21.1	73.7	mRECIST
			TACE (46)	0	15.9	15.9	68.2	
전향적 비교관찰	Akinwande (2016)	원발성 (HCC) (96)	TARE (48)	11	24	35	48	mRECIST
			TACE (48)	13	34	47	73	
전향적 비교관찰	Carr (2010)	원발성 (HCC) (790)	TARE (99)	5	55	60	89	WHO
			TACE (691)	3	38	41	76	

HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transarterial chemoembolization; TARE, transarterial radioembolization; CR, complete response; PR, partial response; ORR, objective response rate (CR+PR); DCR, disease control rate (CR+PR+SD)

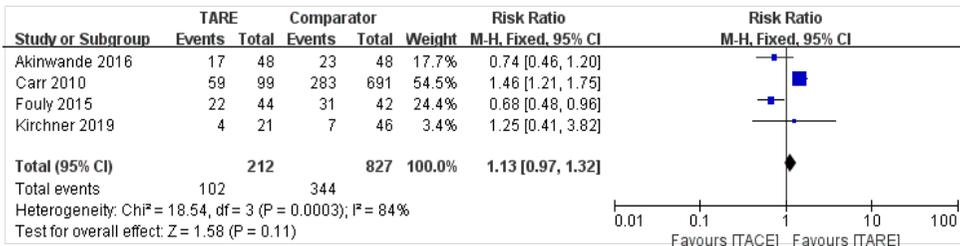


그림 9 경동맥방사선색전술 vs. 경동맥화학색전술 - ORR (RCT 외)

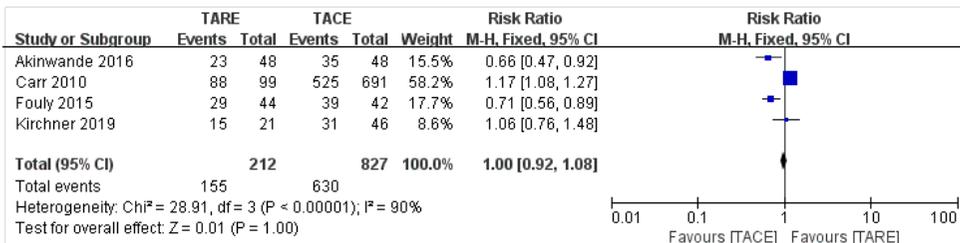


그림 10 경동맥방사선색전술 vs. 경동맥화학색전술 - DCR (RCT 외)

• **종양진행까지의 시간**

경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 종양진행까지의 시간(TTP)을 비교한 문헌은 3편이었다. 무작위임상연구 1편(Salem et al 2016)에서는 경동맥방사선색전술이 26개월 이상(중앙값이 추적 기간 내 관찰되지 않음), 경동맥화학색전술은 6.8개월로 경동맥방사선색전술의 종양진행까지의 시간이 유의하게 긴 것으로 보고하였다(p=0.0012). 1편의 무작위 임상연구(Pitton et al 2015) 및 1편의 비무작위 임상연구(Fouly et al 2015)에서는 두 군간 종양진행까지의 시간에 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

표 22 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - TTP

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	TTP (개월)		HR(CI)	비고
				중앙값(CI)	p		
무작위 임상연구	Salem (2016)	원발성 (HCC) (45)	TARE (24)	not reached (>26)	0.0012	-	WHO
			TACE (21)	6.8			
무작위 임상연구	Pitton (2015)	원발성 (HCC) (24)	TARE (12)	12.4 mean:11.8 SE:2.3	0.5764	-	mRECIST
			TACE (12)	11.2 mean:10.5 SE:2.3			
비무작위 임상연구	Fouly (2015)	원발성 (HCC) (86)	TARE (44)	13.3 (3.4-23.1)	-	-	mRECIST TTP의 차이는 있었으나 통계적으로 유의하지는 않음
			TACE (42)	6.8 (3.9-8.8)			

TTP, time to progression; HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transarterial chemoembolization; TARE, transarterial radioembolization

• **삶의 질**

경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 삶의 질을 비교한 문헌은 3편이었으며 FACT-Hep, EORTC QLQ-C30 도구를 활용하였다. 1편의 무작위 임상연구(Kolligs et al 2015)에서는 두 군간 초기 신체적기능 점수에 차이가 있었지만(p=0.04) 이후 12주간 기능적, 전반적 점수에서 차이가 없었다고 보고하였다. 1편의 비무작위 연구(Steel et al 2004)에서는 3개월, 6개월 시점의 기능적 점수와 전반적 점수를 비교하였으며 6개월 시점의 전반적 삶의 질 점수를 제외하고는 경동맥방사선색전술군의 삶의 질이 유의하게 좋은 것으로 보고하였다. 1편의 전향적 비교관찰 문헌(Kirchner et al 2019)에서는 경동맥

방사선색전술군의 삶의 질 하락 폭이 작았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.396)고 보고하였다.

표 23 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - 삶의 질

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	삶의 질 - 평균(표준편차)	비고 / 삶의 질 측정 도구	
무작위 임상연구	Kolligs (2015)	원발성 (HCC) (28)	TARE (13)	baseline의 physical functioning 점수 유의하게 차이 있음(p=0.04). 이후 12주까지 통계적으로 유의한 차이 없음	FACT-Hep	
			TACE (15)			
비무작위 임상연구	Steel (2004)	원발성 (HCC) (28)	TARE (14)	기능적 웰빙, 3개월	17(5.3)*	FACT-Hep
				기능적 웰빙, 6개월	13.5(7.3)*	
			TACE (14)	전반적, 3개월	74.5(18.6)	
				전반적, 6개월	47.3(23.8)	
			기능적 웰빙, 3개월	14.6(3.7)*		
				기능적 웰빙, 6개월	13(4.7)*	
전반적, 3개월	76(6.2)					
전반적, 6개월	52(17.1)					
전향적 비교관찰	Kirchner (2019)	원발성 (HCC) (67)	TARE (21)	-4.76 †	EORTC QLQ-C30 (Global health status) p=0.396	
			TACE (46)	-10.51 †		

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization
*p<0.05; †MD, Mean Difference

2) 경동맥방사선색전술과 소라페닙 비교연구

• 생존율

경동맥방사선색전술과 소라페닙의 생존율을 비교한 문헌은 2편으로 모두 무작위 임상 연구 문헌이었다. 1편의 문헌(Chow et al 2018)에서는 6개월, 12개월, 18개월 시점의 두 군의 생존율 및 위험비(Hazard ratio, HR)는 1.12(95% CI, 0.9-1.4, p=0.36)로 두 군간 생존율에 차이가 없는 것으로 보고되었다. 다른 1편의 문헌에서도 1년 생존율과 HR를 보고하였으며 1.15(95% CI, 0.94-1.41, p=0.18)로 두 군 간 생존율에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

표 24 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 소라페닙 유효성 결과 - 생존율

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	시점 생존율		p	HR (CI)	비고
				시점	생존율 (%)			
무작위 임상연구	Chow (2018)	원발성 (HCC) (360)	TARE (182)	6개월	67.7	-	OS 1.12 (0.9-1.4) p=0.36 PFS 0.89 (0.7-1.1) p=0.31	RECIST v.1.1
				12개월	37.7			
				18개월	26.9			
			Sorafenib (178)	6개월	67.5			
				12개월	47.0			
				18개월	31.1			
무작위 임상연구	Vilgrain (2017)	원발성 (HCC) (459)	TARE (237)	1년	39.5 (33.3-45.9)	-	1.15 (0.94-1.41) p=0.18	RECIST v.1.1
			Sorafenib (222)	1년	42.1 (35.6-48.7)			

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression free survival

• 생존기간

2편(Chow et al 2018; Vilgrain et al 2017)의 무작위 임상연구에서 동맥방사선색전술과 소라페닙의 생존기간을 비교하였다. 각 문헌에서 OS와 PFS의 생존기간에 대해 보고하였으며 두 군간 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로 보고한 문헌은 없었다.

두 문헌의 OS 및 PFS 생존기간을 양적으로 합성한 결과 이질성은 없는 것으로 ($I^2=0%$) 나타났다. OS의 경우 경동맥방사선색전술군이 소라페닙군에 비해 유의하게 생존기간이 짧은 것으로 분석되었다($p=0.04$) (그림 11). 반면 두 군간 PFS 생존기간에는 유의한 차이가 없는 것으로 분석되었다($p=0.98$) (그림 12).

표 25 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 소라페닙 유효성 결과 - 생존기간

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	OS (개월)		PFS (개월)		비고
				중앙값(CI)	p	중앙값(CI)	p	
무작위 임상연구	Chow (2018)	원발성 (HCC) (360)	TARE (182)	8.8 (7.5-10.8)	-	5.8	-	RECIST v.1.1
			Sorafenib (178)	10 (8.6-13.8)		5.1		
무작위 임상연구	Vilgrain (2017)	원발성 (HCC) (459)	TARE (237)	8 (6.7-9.9)	-	4.1 (3.8-4.6)	-	RECIST v.1.1
			Sorafenib (222)	9.9 (8.7-11.4)		3.7 (3.3-5.4)		

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; OS, overall survival; PFS, progression free survival;

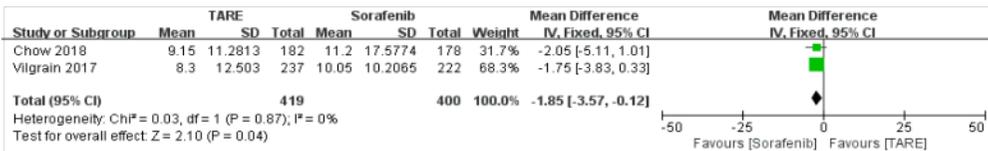


그림 11 경동맥방사선색전술 vs. 소라페닙 - Overall survival 기간 (RCT)

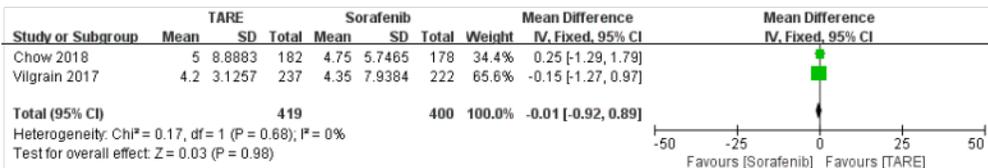


그림 12 경동맥방사선색전술 vs. 소라페닙 - Progression free survival 기간 (RCT)

• 국소치료효과 및 질병의 진행

경동맥방사선색전술과 소라페닙의 국소치료효과 및 질병유지진행률을 비교한 문헌은 2 편(Chow et al 2018; Vilgrain et al 2017)으로 모두 무작위 임상시험연구였다. 두 문헌 모두 RECIST 1.1 기준에 따라 평가하였다. 경동맥방사선색전술의 CR은 0~3%, PR은 16~16.5%, ORR은 16.5~19%, DCR은 41.8~68%이었다. 소라페닙의 CR은 0~1%, PR은 1.7~11%, ORR은 1.7~12%, DCR은 42.7~78%이었다. 1편의 문헌(Vilgrain et al 2017)에서 CR의 경우 경동맥방사선색전술군에서 3%, 소라페닙군에서 1%로 나타나 두 군간 유의한 차이가 있다고 보고하였다(p=0.0077).

두 문헌에 대한 메타분석결과 ORR에 대해서는 I^2 값이 88%로 컸으며, 경동맥방사선 색전술군이 유의하게 높은 것으로 나타났다(RR 2.56, 95% CI 1.72-3.81, $p < 0.00001$) (그림 13). DCR은 I^2 값이 0%로 두 문헌간 이질성이 낮았으며 경동맥방사선색전술과 소라페닙 간 DCR의 차이는 없는 것으로 나타났다(RR 0.97, 95% CI 0.89-1.07, $p = 0.56$) (그림 14).

표 26 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 및 소라페닙의 유효성 결과
- 국소치료효과, 질병의 진행

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행사술 (명)	CR (%)	PR (%)	ORR (%)	DCR (%)	비고
무작위 임상연구	Chow (2018)	원발성 (HCC) (360)	TARE (182)	0	16.5	16.5	41.8	RECIST 1.1
			Sorafenib (178)	0	1.7	1.7	42.7	
무작위 임상연구	Vilgrain (2017)	원발성 (HCC) (459)	TARE (190)	3	16	19	68	RECIST 1.1 CR의 경우 유의한 차이($p = 0.0077$)
			Sorafenib (198)	1	11	12	78	

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; ORR, objective response rate (CR+PR); DCR, disease control rate (CR+PR+SD)

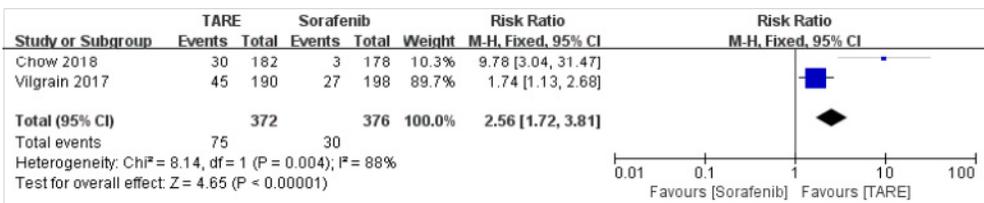


그림 13 경동맥방사선색전술 vs. 소라페닙 - ORR (RCT)



그림 14 경동맥방사선색전술 vs. 소라페닙 - DCR (RCT)

• **종양진행까지의 시간**

경동맥방사선색전술과 소라페닙의 종양진행까지의 시간(TTP)을 보고한 문헌은 1편이었다. 해당 무작위 임상연구에서는 TTP 중앙값은 중재군에서 6.1개월, 비교군에서 5.4개월로 보고하였고 hazard ratio는 0.88(95% CI 0.7-1.1, p=0.29)로 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.

표 27 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 소라페닙 유효성 결과 - TTP

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	TTP (개월)		HR(CI)	비고
				중앙값(CI)	p		
무작위 임상연구	Chow (2018)	원발성 (HCC) (360)	TARE (182)	6.1	-	0.88 (0.7-1.1) p=0.29	RECIST 1.1
			Sorafenib (178)	5.4			

TTP, time to progression; HCC, hepatocellular carcinoma

• **삶의 질**

경동맥방사선색전술과 소라페닙의 삶의 질을 비교한 문헌은 무작위 임상연구 1편이었으며 EORTC의 QLQ-C30 도구를 활용하였다. 해당 문헌에서는 전반적 삶의 질 하위 점수가 경동맥방사선색전술 군에서 유의하게 좋았으며(group effect p=0.0048; time effect p<0.0001), 두 군간 차이는 시간에 따라 증가하는 경향을 보이는 것으로 (group-time interaction p=0.0047) 보고하였다.

표 28 원발성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - 삶의 질

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	삶의 질	비고 / 삶의 질 측정 도구
무작위 임상연구	Vilgrain (2017)	원발성 (HCC) (459)	TARE (237)	TARE 그룹에서 global health status 하위 점수는 Sorafenib 그룹보다 유의하게 좋았으며(group effect p=0.0048; time effect p<0.0001), 그룹 간 차이는 시간에 따라 증가하는 경향을 보임(group-time interaction p=0.0047)	EORTC QLQ-C30 ver3
			Sorafenib(222)		

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; EORTC, the European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ, quality of life questionnaire

2.2.2 전이성 간암

가. 단독치료

1) 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 비교연구

- 생존기간

전이성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 생존기간을 비교한 문헌은 1편으로 전향적 비교관찰 문헌이었다. 해당문헌에서는 OS 생존기간의 중앙값이 중재군에서 17.7개월, 비교군에서 25개월인 것으로 보고하였으며, PFS 생존기간의 중앙값은 중재군에서 14개월, 비교군에서 18개월인 것으로 보고하였다.

표 29 전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술 유효성 결과 - 생존기간

연구유형	저자 (연도)	연구대 상	시행시술 (명)	OS (개월)		PFS (개월)		비고
				중앙값(CI)	p	중앙값(CI)	p	
전향적 비교관찰	Whitney (2011)	전이성 (NETs) (43)	TARE (15)	17.7	-	14	-	mRECIST
			TACE (28)	25		18		

NETs, neuroendocrine tumors; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization; OS, overall survival; PFS, progression free survival

- 국소치료효과 및 질병의 진행

전이성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술의 국소치료효과 및 질병 유지진행률을 비교한 문헌은 1편(Whitney et al 2011)이었다. 해당 문헌에서는 mRECIST 기준에 따라 평가하였으며 3개월, 6개월, 12개월, 24개월 시점에 따른 결과를 따로 제시하였다. 해당 연구에서는 시점에 따라 경동맥방사선색전술의 CR은 6.7~13.3%, PR은 33.3~93.3%, ORR은 46.6~100%, DCR은 53.3~100%이었고, 경동맥화학색전술의 CR은 0~10.7%, PR은 39.3~100%, ORR은 64.3~100%, DCR은 67.9~100%이었다.

표 30 전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술 및 경동맥화학색전술의 유효성 결과
- 국소치료효과, 질병의 진행

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	CR (%)	PR (%)	ORR (%)	DCR (%)	비고
전향적 비교관찰	Whitney (2011)	전이성 (NETs) (43)	TARE (15)	6.7	93.3	100	100	mRECIST, 3개월 기준
			TACE (28)	0	100	100	100	
전향적 비교관찰	Whitney (2011)	전이성 (NETs) (43)	TARE (15)	13.3	86.7	100	100	mRECIST, 6개월 기준
			TACE (28)	10.7	78.6	89.3	100	
전향적 비교관찰	Whitney (2011)	전이성 (NETs) (43)	TARE (15)	13.3	33.3	46.6	59.9	mRECIST, 12개월 기준
			TACE (28)	10.7	60.7	71.4	75	
전향적 비교관찰	Whitney (2011)	전이성 (NETs) (43)	TARE (15)	13.3	66.7	80	86.7	mRECIST, 18개월 기준
			TACE (28)	25	39.3	64.3	82.2	
전향적 비교관찰	Whitney (2011)	전이성 (NETs) (43)	TARE (15)	13.3	40	53.3	53.3	mRECIST, 24개월 기준
			TACE (28)	10.7	53.6	64.3	67.9	

HCC, hepatocellular carcinoma; TARE, transarterial radioembolization; TACE, transarterial chemoembolization; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; ORR, objective response rate (CR+PR); DCR, disease control rate (CR+PR+SD)

2) 경동맥방사선색전술과 간동맥색전술 비교연구

• 국소치료효과 및 질병의 진행

1편의 무작위임상연구(Elf et al 2018)에서 전이성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 간동맥색전술의 국소치료효과인 부분반응률(PR)에 대해 보고하였다. RECIST 1.1 기준에 따라 3개월 시점의 PR은 경동맥방사선색전술 군에서 0%, 간동맥색전술 군에서 100%로 유의하게(p=0.0022) 차이가 있는 것으로 나타났다. 그러나 6개월 시점에서는 경동맥방사선색전술 군에서 33.3%, 간동맥색전술 군에서 80%로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없는 것으로(p=0.24) 보고하였다.

표 31 전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술 및 간동맥색전술의 유효성 결과
- 국소치료효과, 질병의 진행

연구유형	저자 (연도)	연구 대상	시행시술 (명)	CR (%)	PR (%)	ORR (%)	DCR (%)	비고
무작위 임상연구	Elf (2018)	전이성 (NETs) (11)	TARE (6)	0	0	0	-	RECIST 1.1, 3개월 기준 p=0.0022
			HAE (5)	0	100	100	-	
무작위 임상연구	Elf (2018)	전이성 (NETs) (11)	TARE (6)	0	33.3	33.3	-	RECIST 1.1, 6개월 기준 p=0.24
			HAE (5)	0	80	80	-	

TARE, transarterial radioembolization; HAE, hepatic arterial embolization; NETs, neuroendocrine tumors; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; ORR, objective response rate (CR+PR); DCR, disease control rate (CR+PR+SD)

나. 병용치료

1) 항암화학요법과 경동맥방사선색전술의 병용치료와 항암화학요법 단독치료 비교연구

- 생존율

경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독치료의 생존율을 비교한 문헌은 3편으로 모두 무작위 임상연구 문헌이었다. 2편의 문헌(Wasan et al 2017; Hendlisz et al 2010)에서는 각각 HR 값이 1.04(95% CI, 0.90-1.19, p=0.61), 0.92(95% CI, 0.47-1.78, p=0.8)로 두 군간 생존율에 차이가 없는 것으로 보고하였다. 1편의 문헌(van Hazel et al 2004)에서는 HR 0.33으로 경동맥방사선색전술 병용치료군의 생존율이 유의하게 높은 것으로(95% CI, 0.12-0.91, p=0.025) 보고하였다.

표 32 전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술병용과 항암화학요법 유효성 결과 - 생존율

연구유형	저자 (연도)	연구 대상	시행시술 (명)	시점 생존율 (%)	HR(CI)	비고
무작위 임상연구	Wasan (2017)	전이성 (CRC) (1,103)	TARE & 항암화학요법 (554)	-	1.04 (0.90-1.19) p=0.61	RECIST 1.0
			항암화학요법 (549)	-		
무작위	Hendlisz	전이성	TARE &	-	0.92	RECIST

연구유형	저자 (연도)	연구 대상	시행시술 (명)	시점 생존율 (%)	HR(CI)	비고
임상연구	(2010)	(CRC) (44)	항암화학요법 (21)	-	(0.47-1.78) p=0.8	1.0
			항암화학요법 (23)			
무작위 임상연구	van Hazel (2004)	전이성 (CRC) (21)	TARE & 항암화학요법 (11)	-	0.33 (0.12-0.91) p=0.025	RECIST
			항암화학요법 (10)			

CRC, colorectal cancer; TARE, transarterial radioembolization; HR, hazard ratio

• 생존기간

전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독치료의 생존기간을 비교한 문헌은 3편(Wasan et al 2017; Hendlisz et al 2010; van Hazel et al 2004)이었다. 병용치료의 OS 중앙값은 10~29.4개월로 보고되었고 항암화학요법 단독치료의 OS 중앙값은 7.3~23.3개월로 보고되었다. 1편의 문헌(Wasan et al 2017)에서 PFS에 대해서 보고하였고 병용치료군이 11개월, 단독치료군이 10.3개월로 보고되었다.

표 33 전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술병용과 항암화학요법 유효성 결과 - 생존기간

연구유형	저자 (연도)	연구 대상	시행시술 (명)	OS (개월)		PFS (개월)		비고
				중앙값(CI)	p	중앙값(CI)	p	
무작위 임상연구	Wasan (2017)	전이성 (CRC) (1,103)	TARE & 항암화학 요법 (554)	22.6 (21.0-24.5)	-	11 (10.2-11.8)	-	RECIST 1.0
			항암화학 요법 (549)	23.3 (21.8-24.7)		10.3 (9.7-10.9)		
무작위 임상연구	Hendlisz (2010)	전이성 (CRC) (44)	TARE & 항암화학 요법 (21)	10	-	-	-	RECIST 1.0
			항암화학 요법 (23)	7.3		-		
무작위 임상연구	van Hazel (2004)	전이성 (CRC) (21)	TARE & 항암화학 요법 (11)	29.4	-	-	-	RECIST
			항암화학 요법 (10)	12.8		-		

CRC, colorectal cancer; TARE, transarterial radioembolization; OS, overall survival; PFS, progression free survival

• 국소치료효과 및 질병의 진행

전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독 치료의 국소치료효과 및 질병유지진행률을 비교한 문헌은 3편(Wasan et al 2017; Hendlisz et al 2010; van Hazel et al 2004)이었다. RECIST 1.0과 mRECIST 기준에 따라 평가되었다. 병용치료의 CR은 0~4.5%, PR은 10~72.7%, ORR은 10~72.7%, DCR은 86~100%이었다. 항암화학요법 단독치료의 CR은 0~1.6%, PR은 0~61.2%, ORR은 0~62.8%, DCR은 35~88.7%이었다.

ORR 및 DCR에 대해 메타분석을 진행한 결과 ORR의 경우 문헌 간 이질성은 $I^2=58\%$ 로 나타났으며 항암화학요법과 경동맥방사선색전술을 병용한 군에서 유의하게 ORR이 큰 것으로 나타났다($p<0.0001$) (그림 15). DCR의 경우 문헌 간 이질성이 큰 편으로 나타났고($I^2=85\%$) 두 군간 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다($p=0.19$) (그림 16).

표 34 전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술병용과 항암화학요법 단독치료의 유효성 결과
- 국소치료효과, 질병의 진행

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	CR (%)	PR (%)	ORR (%)	DCR (%)	비고
무작위 임상연구	Wasan (2017)	전이성 (CRC) (1,103)	TARE & 항암화학요법 (554)	4.5	67.9	72.4	88.6	RECIST 1.0
			항암화학요법 (549)	1.6	61.2	62.8	88.7	
무작위 임상연구	Hendlisz (2010)	전이성 (CRC) (44)	TARE & 항암화학요법 (21)	0	10	10	86	RECIST 1.0
			항암화학요법(23)	0	0	0	35	
무작위 임상연구	van Hazel (2004)	전이성 (CRC) (21)	TARE & 항암화학요법 (11)	0	72.7	72.7	100	mRECIST
			항암화학요법 (10)	0	0	0	60	

CRC, colorectal cancer; TARE, transarterial radioembolization; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; ORR, objective response rate (CR+PR); DCR, disease control rate (CR+PR+SD)



그림 15 항암화학요법&경동맥방사선색전술 vs. 항암화학요법 - ORR (RCT)

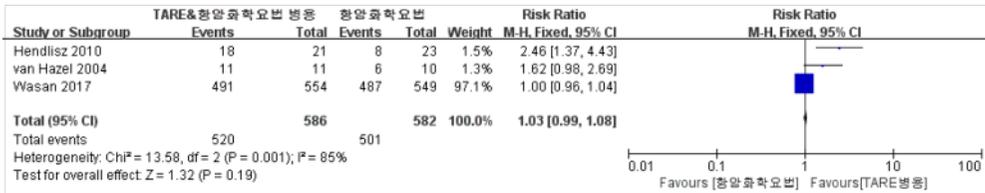


그림 16 항암화학요법&경동맥방사선색전술 vs. 항암화학요법 - DCR (RCT)

• 종양진행까지의 시간

전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독치료의 종양진행까지의 시간(TTP)을 비교한 문헌은 2편으로 모두 무작위 임상연구 문헌이었다. 1편의 문헌(Hendlisz et al 2010)에서는 병용치료군과 단독치료군의 TTP가 각각 5.5개월, 2.1개월로 병용치료군의 TTP가 유의하게 긴 것으로 나타났다(hazard ratio 0.38, 95% CI 0.20-0.72, p=0.003). 다른 1편의 문헌(van Hazel et al 2004)에서도 병용치료군의 TTP는 18.6개월, 단독치료군의 TTP는 3.6개월로 경동맥방사선색전술과 항암화학요법을 병용한 군에서 종양진행까지의 시간이 유의하게 긴 것으로 보고하였다(p<0.0005).

표 35 전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술병용과 항암화학요법 단독치료의 유효성 결과 - TTP

연구유형	저자 (연도)	연구 대상	시행시술 (명)	TTP (개월)		HR(CI)	비고
				중양값(CI)	p		
무작위 임상연구	Hendlisz (2010)	전이성 (CRC) (44)	TARE & 항암화학요 법 (21)	5.5	-	0.38 (0.20-0.72) p=0.003	RECIST 1.0
			항암화학요 법 (23)	2.1			
무작위 임상연구	van Hazel (2004)	전이성 (CRC) (21)	TARE & 항암화학요 법 (11)	18.6	p<0.0005	-	mRECIST
			항암화학요 법 (10)	3.6			

CRC, colorectal cancer; TARE, transarterial radioembolization; TTP, time to progression; HR, hazard ratio

• 삶의 질

전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독 치료의 삶의 질을 보고한 문헌은 1편의 무작위 임상연구(Wasan et al 2017)가 있었다. EQ-5D-3L 도구를 사용하여 두 군간 2~3개월, 6개월, 12개월, 24개월 시점의 삶의 질을 비교한 결과, 2~3개월 시점(p=0.038)을 제외한 모든 시점의 삶의 질이 두 군간 차이가 없는 것으로 보고되었다.

표 36 전이성 간암환자의 경동맥방사선색전술 유효성 결과 - 삶의 질

연구유형	저자 (연도)	연구대상	시행시술 (명)	삶의 질				비고 / 삶의 질 측정 도구
				2~3개월	6개월	12개월	24개월	
무작위 임상연구	Wasan (2017)	전이성 (CRC) (1,103)	TARE & 항암화학요법 (554)	0.828	0.823	0.831	0.81	EQ-5D-3L base line 점수: TARE & 항암화학요법 =0.837 항암화학요법 =0.840
			항암화학요법 (549)	0.846	0.836	0.841	0.814	
			Difference (base line adjusted)	-0.021	-0.019	-0.023	-0.013	
			p-value	0.038	0.144	0.096	0.664	

CRC, colorectal cancer; TARE, transarterial radioembolization; EQ-5D-3L, the EuroQol five-dimensions - 3-level

3. GRADE 근거 평가

체계적 문헌고찰을 통해 얻은 주요 결과의 근거수준에 대한 근거 요약표(summary of finding, SoF)를 제시하였으며, 결과지표는 중요도에 따라 critical outcome과 important outcome으로 분류하였다. critical outcome은 객관적 반응률(ORR), 질병 조절률(DCR), 생존율, 삶의 질이었고 important outcome은 종양진행까지의 시간(TTP), 부작용 및 합병증이였다. 각각의 항목은 소위원회를 거쳐 확정하였다.

표 37 GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TARE vs. TACE (RCT)

문헌 수	연구 유형	질평가				환자수			근거 수준	중요도	
		비합리성 위험	비합리성 일관성	비직접성	비정밀성	출판 비틀림	TARE	TACE			효과
극소치료효과(ORR)											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	37	36	Best response 보고한 1편에서 TARE 군은 30.8%, TACE군은 13.3%	○○○ LOW	CRITICAL
질병유지/진행율(DCR)											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	37	36	Best response 보고한 1편에서 TARE 군은 77%, TACE군은 73.3%	○○○ LOW	CRITICAL
삶의 질											
1	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	13	15	두 군간 초기 신체적기능 점수에 차이가 있었지만(p=0.04) 이후 12주간 기능적, 전반적 점수에서 차이가 없었다고 보고	○○○ LOW	CRITICAL
중앙진행까지의 시간(TTP)											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	36	33	1편에서는 TARE군 중앙값이 26개월 이상(추적 기간 내 관찰되지 않음), TACE군 중앙값은 6.8개월로 유의하게 차이있음(p<0.005). 다른 1편에서는 두 군간 차이 없음으로 보고(p=0.5764)	○○○ LOW	IMPORTANT
부작용 및 합병증											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	37	34	1편의 문항에서 부작용으로 인해 임원한 환자수 TARE=7명, TACE=5명으로 두 군간 차이 없음으로 보고함(p=0.445)	○○○ LOW	IMPORTANT

a. 민간연구비 지원 기준에서 비합리성 위험이 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 38 GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TARE vs. TACE (RCT 외)

문헌 수	연구 유형	질평가				환자수		근거 수준	중요도		
		비탈림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	출판 비탈림	TARE			TACE	
국소치료효과(ORR)											
4	관찰 연구	not serious	very serious ^a	not serious	not serious	none	102/212 (48.1%)	344/827 (41.6%)	RR 1.13 (0.97 to 1.32)	○○○○ VERY LOW	CRITICAL
질병유지/진행율(DCR)											
4	관찰 연구	not serious	very serious ^a	not serious	not serious	none	155/212 (73.1%)	630/827 (76.2%)	RR 1.00 (0.92 to 1.08)	○○○○ VERY LOW	CRITICAL
생존율											
1	관찰 연구	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	44	42	1년, 2년, 3년 시점의 생존율을 비교한 결과 TARE군에서 59%, 40%, 31%, TACE군에서 64%, 36%, 11%로 보고	○○○○ VERY LOW	CRITICAL
삶의 질											
2	관찰 연구	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	35	60	1편의 연구에서는 3개월, 6개월 시점의 기능적 점수와 전번적 점수를 비교하였으며 6개월 시점의 전번적 삶의 질 점수를 제외하고는 TARE군의 삶의 질이 유의하게 좋은 것으로 보고하였다. 다른 1편의 문헌에서는 TARE군의 삶의 질 하락 폭이 작았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p=0.396)고 보고	○○○○ VERY LOW	CRITICAL
중요진행까지의 시간(TTP)											
1	관찰 연구	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	44	42	1편의 문헌에서 TARE 군의 TTP 중앙값 (95% CI)은 13.3(3.4-23.1), 비교군은 6.8(3.9-8.8)개월로 보고하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없다고 보고함	○○○○ VERY LOW	IMPORTANT

문헌 수	연구 유형	질평가				환자수			근거 수준	중요도
		비탈림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비탈림	TARE	TACE		
3	관찰 연구	not serious	not serious	not serious	not serious	none	107	118	○○○○ LOW	IMPORTANT

비무작위 임상시험연구 1편에서 피로, 복통, 복수, 혈액학적 부작용이 TARE군에서 유의하게 낮음으로 보고함. 전향적 코호트 2편 중 1편에서만 오심, 구토, 통증이 TARE군 유의하게 낮음으로 보고함

a. I² 값이 크고(>75%) 방향성에도 차이가 있어 비일관성이 매우 큼

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 39 GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TARE vs. Sorafenib (RCT)

문헌 수	연구 유형	집평가				환자수		근거 수준	중요도		
		비탈림 위험	비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비탈림	TARE			Sorafenib b	
극소치효과(OOR)											
2	RCT	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	75/372 (20.2%)	30/376 (8.0%)	RR 2.56 (1.72 to 3.81)	○○○ LOW	CRITICAL
질병유지/진행율(DCR)											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	237/372 (63.7%)	249/376 (66.2%)	RR 0.97 (0.89 to 1.07)	○○○ MODERATE	CRITICAL
생존율											
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	419	400	HR 1.12(95% CI, 0.9-1.4, p=0.36), 1.15(95% CI, 0.94-1.41, p=0.18)로 두 군 간 생존율에 유의한 차이가 없는 것으로 보고	○○○ MODERATE	CRITICAL
삶의 질											
1	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	237	222	TARE군에서 global health status 하위 점수는 Sorafenib 보다 유의하게 좋았으며 (group effect p=0.0048; time effect p<0.0001), 그룹 간 차이는 시간에 따라 증가하는 경향을 보임(group-time interaction p=0.0047)	○○○ MODERATE	CRITICAL
종양진행까지의 시간(TTP)											
1	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	182	178	HR 0.88 (0.70 to 1.10)	○○○ MODERATE	IMPORTANT

문헌 수	연구 유형	질평가			환자수			근거 수준	중요도	
		비돌림 위험	비입관성	비직접성	비정밀성	출판비돌림	TARE			Sorafeni b
2	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	408	394	1편의 문헌에서 TARE군에서 방사선간염 발생함(2/182) 다른 1편의 문헌에서 TARE군에서 방사선폐렴 발생함(1/226)	○○○○ MODERATE ○○○○ IMPORTANT

a. 민간연구비 지원 기준에서 비돌림 위험이 높음

b. I² 값이 크므로(>70%) 비일관성이 있음

표 40 GRADE 근거 평가 - 원발성 간암에서 TARE & Sorafenib vs. Sorafenib (RCT)

문헌 수	질평가				환자수		근거 수준	중요도
	비일관성 위험	비직접성	비정밀성	출판비탈림	TARE & Sorafenib b	Sorafenib b		
1	serious ^a	not serious	serious ^b	none	20	20	⊖⊖⊖⊖ LOW	IMPORTANT
부작용 및 합병증								
3등급 이상 독성에 대해 비교한 결과 두 군간 유의한 차이 보인 항목 없음								

a. 민간연구비 지원 기준에서 비탈림 위험이 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 41 GRADE 근거 평가 - 전이성 간암(NET)에서 TARE vs. TACE (RCT)

문헌 수	질평가				환자수		근거 수준	중요도
	비일관성 위험	비직접성	비정밀성	출판비탈림	TARE	TACE		
1	serious ^a	not serious	serious ^b	none	15	28	⊖⊖⊖⊖ LOW	CRITICAL
국소치료효과(ORR)								
시점(3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월)에 따라 TARE 46.6-100%, TACE 64.3-100%								
질병유지/진행율(DCR)								
1	serious ^a	not serious	serious ^b	none	15	28	⊖⊖⊖⊖ MODERATE	CRITICAL
시점(3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월)에 따라 TARE 53.3-100%, TACE 67.9-100%								

a. 민간연구비 지원 기준에서 비탈림 위험이 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 42 GRADE 근거 평가 - 전이성 간염(NET)에서 TARE vs. HAE (RCT)

문헌 수	연구 유형	질평가				환자수		효과	근거 수준	중요도
		비탈림 위험	비탈림 위험	비관성	비직접성	비정밀성	비출판			
1	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	2/6 (33.3%)	4/5 (80.0%)	○○○○ LOW	CRITICAL
국소치료효과(ORR) 3개월 시점에서 TARE군 0%, HAE 100%로 유의한 차이 (p=0.0022) 있었으나 6개월 시점 차이 없음(p=0.24)										
부작용 및 합병증										
1	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	6	5	○○○○ LOW	IMPORTANT
HAE군 환자 5명 중 1명(20%)에 서 담낭염이 발생하여 입원기간에 유의한 차이(p=0.024)를 야기하였다고 보고										

a. 민간연구비 지원 기준에서 비탈림 위험이 높음

b. 효과를 추정하기에 참여자 수가 적어 비정밀성이 있음

표 43 GRADE 근거 평가 - 전이성 간암(CRC)에서 TARE & 항암화학요법 vs. 항암화학요법 (RCT)

문헌 수	연구 유형	질평가				환자수				근거 수준	중요도
		비 일관성	비 직접성	비 정밀성	출판 비탈림	TARE& 항암화학	항암화학	효과 (95% CI)			
극소치료효과(ORR)											
3	RCT	serious ^a not serious	not serious	not serious	none	411/586 (70.1%)	345/582 (59.3%)	RR 1.18 (1.28 to 2.12)	○○○ MODERATE	CRITICAL	
질병유지/진행율(DCR)											
3	RCT	serious ^a serious ^b	not serious	not serious	none	520/586 (88.7%)	501/582 (86.1%)	RR 1.03 (0.99 to 1.08)	○○○ LOW	CRITICAL	
생존율											
3	RCT	serious ^a serious	not serious	not serious	none	586	582	1편에서만 TARE 병용군 생존율 유의하게 높음(HR 0.33, 0.12-0.91, p=0.025) (n=21) 2 편의 문헌에서 두 구간 차이 없음 으로 보고함 (HR 1.04, 0.90-1.19, p=0.61, n=1103; HR 0.92, 0.47-1.78, p=0.8, n=44)	○○○ MODERATE	CRITICAL	
삶의 질											
1	RCT	serious ^a serious	not serious	not serious	none	554	549	2-3개월, 6개월, 12개월, 24개월 시점의 삶의 질을 비교한 결과, 2-3개월 시점(p=0.038)을 제외한 모든 시점의 삶의 질이 두 구간 차 이가 없는 것으로 보고	○○○ MODERATE	CRITICAL	
증양진행까지의 시간(TTP)											
2	RCT	serious ^a serious	not serious	not serious	none	182	178	1편의 문헌에서는 병용치료군과 단 독치료군의 TTP가 각각 5.5개월, 2.1개월로 병용치료군의 TTP가 유의하게 긴 것으로 보고함(HR 0.38, 95% CI 0.20-0.72,	○○○ MODERATE	IMPORTANT	

문헌 수	질평가			환자수			근거 수준	중요도	
	연구 유형	비탈림 위험	비일관성	비직접성	비정밀성	출판비탈림			TARE&항암화학
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	657	604	효과 (95% CI) p=0.003. 다른 1편의 문헌에서도 병용치료군 18.6개월, 단독치료군 3.6개월로 TARE 병용군에서 유의하게 긴 것으로 보고(p<0.0005).
부작용 및 합병증									
3	RCT	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	657	604	3편의 문헌 중 1편에서 TARE 병용군에서만 방사선간염 발생하였고 (1/507명) 치료관련 사망이 TARE 병용 8건, 항암화학요법 단독 3건 발생함

a. 민간연구비 지원 기준에서 비탈림 위험이 높음

b. I² 값이 크므로(>70%) 비일관성이 있음

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

경동맥방사선색전술(Transarterial Radioembolization, TARE)은 외과적 절제 및 국소치료가 불가능하거나, 항암화학요법에 실패한 원발성 또는 전이성 간암 환자를 대상으로 방사성동위원소를 포함하는 미세구(microsphere)를 간동맥으로 주입하여 체내 방사선 조사를 통해 종양을 치료하는 방법이다. 본 기술은 2010년 신의료기술로 인정되어 비급여로 등재되었다. 본 연구에서는 신의료기술평가 완료 항목에 대한 의료기술 재평가 사업(NR19-001, 연구책임자: 최인순 연구위원)의 일환으로 근거 업데이트를 수행하였다. 평가에 활용된 문헌은 총 18편이며, 사전에 논의된 프로토콜에 따라 국내/외 데이터베이스를 검색한 결과 16편(Kirchner et al 2019; Chow et al 2018; Elf et al 2018; Gibbs et al 2018; Vilgrain et al 2017; Wasan et al 2017; Akinwande et al 2016; Salem et al 2016; van Hazel et al 2016; Fouly et al 2015; Kolligs et al 2015; Pitton et al 2015; Ricke et al 2015; Whitney et al 2011; Carr et al 2010; Hendisz et al 2010;)의 문헌이 선택되었고 신의료기술평가 당시 활용된 문헌 2편(van Hazel 2004; Steel 2004)이 포함되었다. 안전성 및 유효성의 결과를 정리하면 다음과 같다.

1.1. 안전성 결과

경동맥방사선색전술의 안전성은 소위원회 논의를 바탕으로 간암의 종류를 구분하지 않고, 비교기술별로 시술관련 30일 이내 사망률과 부작용 및 합병증을 평가하였다.

가. 단독치료

1) 경동맥화학색전술

경동맥화학색전술과 비교한 6편의 연구 중 시술관련 30일 이내 사망률을 보고한 2편의 문헌에서 두 군 모두 30일 이내 사망이 발생하지 않았다. 부작용 및 합병증은 5편의 문헌에서 보고하였는데 2편의 무작위 임상시험연구와 1편의 전향적 코호트연구에서는 3등급 이상 독성 발생에서 두 군간 차이가 없다고 보고하였다. 1편의 비무작위 임상시험 연구와 1편의 전향적 코호트연구에서는 오심/구토, 피로, 통증 등 일부 부작용 발생률이 경동맥방사선색전술에서 유의하게 낮은 것으로 나타났다.

2) 소라페닙

소라페닙과 비교한 2편의 무작위 임상시험연구에서는 시술관련 30일 이내 사망률은 보고하지 않았고 부작용 및 합병증에 대해서만 보고하였다. 총 408명의 경동맥방사선색전술군에서 3등급 이상의 방사선간염 2건(1.5%), 방사선폐렴 1건(<1%)이 발생하였다.

3) 간동맥색전술

간동맥색전술과 비교한 1편의 무작위 임상시험연구에서는 부작용 및 합병증에 대해 보고하였다. 간동맥색전술군에서 1건(20%)의 담낭염이 발생하였고 이로 인해 입원기간이 증가하여 경동맥방사선색전술군의 입원기간이 유의하게 짧은 것으로 보고하였다 ($p=0.024$).

나. 병용치료

1) 항암화학요법 병용

항암화학요법과 경동맥방사선색전술의 병용치료와 항암화학요법 단독치료를 비교한 3편의 무작위 임상시험연구 중 1편에서만 시술 관련 30일 이내 사망에 대해 보고하였고 두 군 모두 시술 관련 30일 이내 사망은 발생하지 않았다. 부작용 및 합병증에 대해서는 3편의 무작위 임상시험연구 중 1편의 문헌에서 경동맥방사선색전술을 받은 507명 중 4명(1%)에서 방사선간염이 발생하였다고 보고하였다. 해당 문헌에서는 치료관련 사망이 경동맥방사선색전술 병용치료군에서 8건, 항암화학요법 단독치료군에서 3건 발생하였다고 보고하였다.

2) 소라페닙 병용

소라페닙과 경동맥방사선색전술의 병용치료와 소라페닙 단독치료를 비교한 1편의 무작위 임상시험연구에서 부작용 및 합병증으로 3등급 이상 독성 발생률을 보고하였고 두 군간 유의한 차이를 보이는 항목은 없는 것으로 보고하였다.

1.2. 유효성 결과

경동맥방사선색전술의 유효성은 소위원회 논의를 바탕으로 원발성 간암과 전이성 간암을 구분하여 비교시술별로 생존율, 생존기간, 국소치료효과 및 질병의 진행, 종양진행까지의 시간, 삶의 질을 평가하였다.

가. 원발성 간암

1) 단독치료

경동맥화학색전술

원발성 간암환자를 대상으로 경동맥화학색전술과 비교한 연구 중 1편의 비무작위 임상시험연구에서 1년, 2년, 3년 시점의 생존율을 보고하였고 경동맥방사선색전술군에서는 59%, 40%, 31%, 경동맥화학색전술군에서는 64%, 36%, 11%로 보고되었다. OS 생존기간에 대해 보고한 5편의 문헌 중 2편의 무작위 임상시험연구와 1편의 비무작위 임상시험연구에서는 두 군간 Overall survival 기간에 차이가 없다고 보고하였고 1편의 전향적 코호트에서는 경동맥화학색전술군이, 다른 1편의 전향적 코호트에서는 경동맥방사선색전술군이 생존기간이 유의하게 긴 것으로 보고하였다. 객관적 반응률은 Best response 기준으로 반응률 및 진행률을 보고한 무작위 임상시험연구 1편에 따르면 경동맥방사선색전술의 ORR 및 DCR은 30.8%, 77%이었고 경동맥화학색전술의 ORR 및 DCR은 13.3%, 73.3%로 보고되었다. 무작위 임상시험연구가 아닌 4편의 문헌을 메타분석한 결과 ORR($p=0.11$) 및 DCR($p=1.00$) 모두 두 군간 차이는 없었다. 종양진행까지의 시간은 무작위임상연구 1편에서는 경동맥방사선색전술이 26개월 이상(중양값이 추적 기간 내 관찰되지 않음), 경동맥화학색전술은 6.8개월로 경동맥방사선색전술에서 유의하게 긴 것으로 보고하였고($p=0.0012$), 1편의 무작위 임상연구 및 1편의 비무작위 임상연구에서는 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다. 삶의 질은 1편의 무작위 임상연구에서 두 군간 초기 신체적 기능 점수에 차이가 있었지만($p=0.04$) 이후 12주간 신체적 기능, 전반적 점수에서 차이가 없었다고 보고하였다.

소라페닙

원발성 간암환자를 대상으로 경동맥방사선색전술과 소라페닙을 비교한 문헌은 2편으로 모두 무작위 임상시험연구 문헌이었다. 생존율은 두 문헌에서 각각 Hazard ratio(95% CI, p-value)가 1.12(0.9-1.4, p=0.36)와 1.15(0.94-1.41, p=0.18)로 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 보고하였다. 두 문헌에서 제시한 OS 및 PFS 생존기간을 양적으로 합성한 결과 이질성은 없었으며 OS의 경우 경동맥방사선색전술군이 약 1.9개월 유의하게 생존기간이 짧았고(p=0.04) PFS 생존기간에는 유의한 차이가 없었다(p=0.98). 객관적 반응률은 경동맥방사선색전술군에서 16.5~19% 소라페닙군에서 1.7~12%로 나타나 경동맥방사선색전술군이 더 높았고($I^2=86%$, OR 3.03, 95% CI 1.91-4.80, $p<0.0001$) 질병조절률은 41.8~68%, 42.7~78%로 두 군간 차이가 없는 것으로 나타났다($I^2=0%$, OR 0.90, 95% CI 0.64-1.27, $p=0.56$). 종양진행까지의 시간은 1편의 문헌에서 HR 0.88(95% CI 0.7-1.1, $p=0.29$)로 보고하여 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 삶의 질에 대해 보고한 1편의 문헌에서 경동맥방사선색전술군이 전반적 삶의 질 점수가 유의하게 좋았으며 두 군간 차이는 시간이 지남에 따라 증가하여 경동맥방사선색전술군의 삶의 질이 더 좋은 것으로 보고하였다.

나. 전이성 간암

1) 단독치료

경동맥화학색전술

전이성 간암(신경내분비암) 환자를 대상으로 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술을 비교한 1편의 전향적 코호트연구에서 생존기간, 국소치료효과 및 질병진행을 보고하였다. OS 생존기간의 중앙값이 경동맥방사선색전술군에서 17.7개월, 경동맥화학색전술군에서 25개월인 것으로 보고하였으며, PFS 생존기간의 중앙값은 경동맥방사선색전술군에서 14개월, 경동맥화학색전술군에서 18개월인 것으로 보고하였다. ORR 및 DCR은 3, 6, 12, 18, 24개월 시점별로 제시하였고 경동맥방사선색전술의 CR은 6.7~13.3%, PR은 33.3~93.3%, ORR은 46.6~100%, DCR은 53.3~100%이었고, 경동맥화학색전술의 CR은 0~10.7%, PR은 39.3~100%, ORR은 64.3~100%, DCR은 67.9~100%이었다.

간동맥색전술

전이성 간암(신경내분비암)환자를 대상으로 간동맥색전술과 비교한 1편의 무작위 임상 시험연구에서 국소치료효과에 대해 보고하였다. ORR이 3개월 시점에서는 경동맥방사선 색전술군에서 0%, 간동맥색전술군에서 100%로 유의하게 차이가 있었으나($p=0.0022$) 6개월 시점에서는 33.3%, 80%로 두 군간 유의한 차이가 없다고 보고하였다($p=0.24$).

2) 병용치료

항암화학요법 병용

전이성 간암(결장직장암)환자를 대상으로 경동맥방사선색전술과 항암화학요법의 병용치료와 항암화학요법 단독치료를 비교한 3편의 무작위 임상시험연구 문헌 중 2편에서 두 군간 생존율에 차이가 없다고 보고하였고($n=1,103$, HR 1.04, 95% CI 0.90-1.19, $p=0.61$; $n=44$, HR 0.92, 95% CI 0.47-1.78, $p=0.8$), 1편의 문헌에서는 경동맥방사선 색전술 병용치료군에서 유의하게 생존율이 높은 것으로 보고하였다($n=21$, HR 0.33, 95% CI 0.12-0.91, $p=0.025$). OS 생존기간 중앙값은 3편의 문헌에서 병용치료군은 10~29.4개월로 보고되었고 항암화학요법 단독치료군은 7.3~23.3개월로 보고되었으며, PFS 생존기간 중앙값은 1편의 문헌에서 병용치료군이 11개월, 단독치료군이 10.3개월로 보고되었다. 3편 모두에서 국소치료효과 및 질병의 진행에 대해 보고하였고 메타분석 결과 ORR은 병용치료군에서 유의하게 높았고($I^2=64\%$, OR 1.65, 95% CI 1.28-2.12, $p<0.0001$), DCR은 두 군간 유의한 차이는 없었다($I^2=84\%$, OR 1.26, 95% CI 0.89-1.78, $p=0.19$). 종양진행까지의 시간은 2편의 문헌에서 보고하였는데 1편에서 병용치료군 5.5개월, 단독치료군 2.1개월(HR 0.38, 95% CI 0.20-0.72, $p=0.003$)로, 1편에서 병용치료군 18.6개월, 단독치료군 3.6개월($p<0.0005$)로 보고하여 병용치료군이 유의하게 종양진행까지의 시간이 긴 것으로 나타났다. 삶의 질은 1편의 문헌에서 보고하였는데 baseline, 2~3개월, 6개월, 12개월, 24개월 시점의 삶의 질을 측정된 결과 2~3개월 시점은 경동맥방사선색전술군의 삶의 질이 유의하게 낮았으나($p=0.038$) 해당 시점을 제외한 모든 시점의 삶의 질이 두 군간 차이가 없었다.

2. 결론

경동맥방사선색전술 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 원발성 또는 전이성 간암환자를 대상으로 경동맥방사선색전술의 안전성 및 유효성 결과를 다음과 같이 제시한다.

2.1. 원발성 간암

가. 경동맥화학색전술

원발성 간암에서 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술을 비교한 결과 안전성 지표인 시술관련 30일 이내 사망률 및 부작용 및 합병증이 유사하였다. 유효성 지표인 생존율, 생존기간, 객관적 반응을 및 질병조절률, 종양진행까지의 시간, 삶의 질이 전반적으로 유사하였으나 일부 문헌에서 경동맥방사선색전술의 객관적 반응을 및 질병조절률이 높고, 종양진행까지의 시간을 늘리는 것으로 보고하였다. 이에 소위원회에서는 원발성 간암환자에서 경동맥방사선색전술은 경동맥화학색전술과 비교하여, 일부 유효성 지표에서 더 우월한 것으로 나타났으나 전반적인 안전성 및 유효성에서는 큰 차이가 없는 것으로 판단하였다.

나. 소라페닙

원발성 간암에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙을 비교한 결과 안전성 지표인 부작용 및 합병증이 유사하였고, 유효성 지표인 생존율, 질병조절률, 종양진행까지의 시간, 삶의 질이 유사하였다. 원발성 간암환자에서 객관적 반응을 및 삶의 질이 경동맥방사선색전술군이 높고, 전반적인 생존기간은 소라페닙군이 다소 긴 듯이 보였다. 소위원회에서는 적절한 환자군의 선정 등 문헌간 이질성을 고려한 추가적인 근거가 필요해 보이고, 원발성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙을 비교 선택하는 경우 생존기간 및 삶의 질을 각각 고려할 필요가 있다고 판단하였다.

다. 소라페닙 병용

원발성 간암에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙 병용치료와 소라페닙 단독치료를 비교한 결과 부작용 및 합병증이 유사하였으나, 소위원회에서는 원발성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 소라페닙의 병용치료가 소라페닙 단독치료와 비교한 문헌의 근거수준이 낮고 문헌 수가 부족하므로 안전성 평가가 어렵다고 판단하였다.

2.2. 전이성 간암

가. 경동맥화학색전술

신경내분비 종양 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 경동맥화학색전술을 비교한 결과 안전성 지표인 시술관련 30일 이내 사망률 및 부작용 및 합병증이 유사하였고 유효성 지표인 생존기간, 반응률 및 질병진행률이 유사하였다. 그러나 이러한 결과는 근거 수준이 높지 않은 1편의 문헌에서 보고된 결과이므로, 소위원회에서는 신경내분비 종양 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술은 경동맥화학색전술과 비교하여 근거가 부족하므로 평가가 어렵다고 판단하였다.

나. 간동맥색전술

신경내분비 종양 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 간동맥색전술을 비교한 결과 부작용 및 합병증이 유사하였고 유효성 지표인 객관적 반응률이 유사하였다. 그러나 이러한 결과는 표본의 크기가 작은 1편의 문헌에서 보고된 결과이며 유효성 결과를 충분히 보고하지 않았으므로, 소위원회에서는 신경내분비 종양 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술이 간동맥화학색전술과 비교하여 안전성 및 유효성을 평가하기 어렵다고 판단하였다.

다. 항암화학요법 병용

결장직장암 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 항암화학요법 병용치료와 항암화학요법 단독치료를 비교한 결과 시술관련 30일 이내 사망률 및 부작용 및 합병증이 유사하였고, 유효성 지표 중 객관적 반응률에서는 우세하였으나, 생존기간, 질병조절률, 종양 진행까지의 시간, 삶의 질은 유의한 차이가 없었다. 이에 소위원회에서는 결장직장암 전이성 간암환자에서 경동맥방사선색전술과 항암화학요법 병용치료는 항암화학요법 단독치료에 비해 현재로서는 유효성에서 우월하다는 임상적 근거는 부족하다고 판단하였다.

2.3. 종합

경동맥방사선색전술 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

원발성 또는 전이성 간암에서 경동맥방사선색전술과 다른 치료와 비교한 결과 안전성은 전반적으로 용인되는 수준이었다. 그러나 유효성에 대해서는 근거가 부족하여 현재로서는 판단할 수 없다고 평가하였다.

의료기술재평가위원회는 “경동맥방사선색전술”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.9.20.).

V

참고문헌

- 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011; 1-99.
- 대한간암학회 국립암센터. 2018 간세포암종 진료 가이드라인. 2018
- 보건복지부 신의료기술평가위원회. 동맥경유 방사선색전술. 신의료기술평가보고서. 2010
- Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 16;2:CD011313.
- Akinwande OP, P.Scoggins, C.Martin, R. C. Radioembolization Versus Chemoembolization (DEBDOX) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Matched Study. *Anticancer Research.*36(1):239-46.
- Carr BIK, V.Buch, S. C.Branch, R. A. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer.* 2010;116(5):1305-14.
- Chow PKG, M.Gebbski, V. The SIRveNIB and SARAH trials and the role of SIR-Spheres Y-90 resin microspheres in the management of hepatocellular carcinoma. *Future Oncology.*13(25):2213-6.
- El Fouly AE, J.El Dorry, A.Shaker, M. K.Dechene, A.Abdella, H.Mueller, S.Barakat, E.Lauenstein, T.Bockisch, A.Gerken, G.Schlaak, J. F. In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? *Liver International.*35(2):627-35.
- Elf AKA, M.Henrikson, O.Jalnejford, O.Ljungberg, M.Svensson, J.Wangberg, B.Johanson, V. Radioembolization Versus Bland Embolization for Hepatic Metastases from Small Intestinal Neuroendocrine Tumors: Short-Term Results of a Randomized Clinical Trial. *World Journal of Surgery.*42(2):506-13.
- Gibbs PH, V.Sharma, N. K.Taieb, J.Ricke, J.Peeters, M.Findlay, M.Robinson, B.Jackson, C.Strickland, A.Gebbski, V.Van Buskirk, M.Zhao, H.van Hazel, G.Sirflox, Foxfire Global Trial Investigators. Effect of Primary Tumor Side on Survival Outcomes in Untreated Patients With Metastatic Colorectal Cancer When Selective Internal Radiation Therapy Is Added to Chemotherapy: Combined Analysis of Two Randomized Controlled Studies. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(4):e617-e29.
- Hendlisz AVdE, M.Peeters, M.Maleux, G.Lambert, B.Vannoote, J.De Keukeleire, K.Verslype, C.Defreyne, L.Van Cutsem, E.Delatte, P.Delaunoy, T.Personeni, N.Paesmans, M.Van Laethem, J. L.Flamen, P. Phase III trial comparing protracted

intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*.28(23):3687-94.

- Kirchner TM, S.Werncke, T.Kirstein, M. M.Brunkhorst, T.Wacker, F.Vogel, A.Rodt, T. Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(4):1554-61.
- Kolligs FTB, J. I.Jakobs, T.Inarriraegui, M.Nagel, J. M.Rodriguez, M.Haug, A.D'Avola, D.op den Winkel, M.Martinez-Cuesta, A.Trumm, C.Benito, A.Tatsch, K.Zech, C. J.Hoffmann, R. T.Sangro, B. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver International*.35(6):1715-21.
- Pitton MBK, R.Ruckes, C.Wirth, G. M.Eichhorn, W.Worns, M. A.Weinmann, A.Schreckenberger, M.Galle, P. R.Otto, G.Dueber, C. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular & Interventional Radiology*.38(2):352-60.
- Ricke JB, K.Kolligs, F.Peck-Radosavljevic, M.Reimer, P.Sangro, B.Schott, E.Schutte, K.Verslype, C.Walecki, J.Malfertheiner, P.Soramic study group. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver International*.35(2):620-6.
- Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Tarricone R. Real-World Data for the Evaluation of Transarterial Radioembolization versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *Value Health*. 2017;20(3):336-44.
- Salem RG, A. C.Mouli, S.Hickey, R.Kallini, J.Gabr, A.Mulcahy, M. F.Baker, T.Abecassis, M.Miller, F. H.Yaghmai, V.Sato, K.Desai, K.Thornburg, B.Benson, A. B.Rademaker, A.Ganger, D.Kulik, L.Lewandowski, R. J. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*.151(6):1155-63.e2.
- Steel JB, A.Carr, B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). *Psycho-Oncology*.13(2):73-9.
- van Hazel GAH, V.Sharma, N. K.Findlay, M. P.Ricke, J.Peeters, M.Perez, D.Robinson, B. A.Strickland, A. H.Ferguson, T.Rodriguez, J.Kroning, H.Wolf, I.Ganju, V.Walpole, E.Boucher, E.Tichler, T.Shacham-Shmueli, E.Powell, A.Eliadis, P.Isaacs, R.Price, D.Moeslein, F.Taieb, J.Bower, G.Gebbski, V.Van Buskirk, M.Cade, D. N.Thurston, K.Gibbs, P. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*.34(15):1723-31.
- van Hazel GB, A.Anderson, J.Price, D.Moroz, P.Bower, G.Cardaci, G.Gray, B. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *Journal*

- of Surgical Oncology.88(2):78-85.
- Vilgrain VP, H.Assenat, E.Guiu, B.Ilonca, A. D.Pageaux, G. P.Sibert, A.Bouattour, M.Lebtahi, R.Allaham, W.Barraud, H.Laurent, V.Mathias, E.Bronowicki, J. P.Tasu, J. P.Perdrisot, R.Silvain, C.Gerolami, R.Mundler, O.Seitz, J. F.Vidal, V.Aube, C.Oberti, F.Couturier, O.Brenot-Rossi, I.Raoul, J. L.Sarran, A.Costentin, C.Itti, E.Luciani, A.Adam, R.Lewin, M.Samuel, D.Ronot, M.Dinut, A.Castera, L.Chatellier, G.Sarah Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncology*.18(12):1624-36.
- Wasan HSG, P.Sharma, N. K.Taieb, J.Heinemann, V.Ricke, J.Peeters, M.Findlay, M.Weaver, A.Mills, J.Wilson, C.Adams, R.Francis, A.Moschandreass, J.Virdee, P. S.Dutton, P.Love, S.Gebbski, V.Gray, A.Foxfire trial investigatorsSirflox trial investigatorsF. OXFIRE-Global trial investigatorsvan Hazel, G.Sharma, R. A. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncology*.18(9):1159-71.
- Whitney RV, V.Fages, J. F.Garcia, A.Narayanan, G.Tatum, C.Hahl, M.Martin, R. C., 2nd. Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: a comparison of efficacy and cost. *Oncologist*. 2011;16(5):594-601.
- Wong CY, Savin M, Sherpa KM, Qing F, Campbell J, Gates VL, Lewandowski RJ, Cheng V, Thie J, Fink-Bennett D, Nagle C, Salem R. Regional yttrium-90 microsphere treatment of surgically unresectable and chemotherapy-refractory metastatic liver carcinoma. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2006; 21: 305-313.
- Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Biol Med*. 2018 Aug;15(3):299-310.

VI

부록

1. 소위원회

경동맥방사선색전술 소위원회는 기존 신의료기술평가 당시 참여했던 소위원회 위원 1인(영상의학과)과 신의료기술평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정한 각 분야 전문의 4인(영상의학과, 핵의학과, 방사선종양학과, 내과 각 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

1.1. 제 1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 4월 16일
- 회의내용: 연구계획서에 대한 심의 - PICO, 검색어 및 검색전략 확정, 문헌의 질 평가 도구 선정

1.2. 제 2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 5월 29일 수요일
- 회의내용: 최종 선택 문헌 확정, 자료 추출 서식 확정 및 분석 세부 계획

1.3. 제 3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 11일 목요일
- 회의내용: 자료 추출 내용 및 결과 합성 확인

1.4. 제 4차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 30일 화요일
- 회의내용: 결론 및 근거수준 평가 결과 검토

2. 문헌 검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to April 15, 2019 <검색일: 2019. 4. 17.>

구분	No.	Searches	MEDLINE
P	1	exp Liver Neoplasms/	156,010
	2	exp Neoplasm Metastasis/	192,804
	3	((liver or hepatic) adj3 (cancer\$ or neoplas\$ or malignanc\$ or carcinoma\$ or tumo\$)).mp.	177,660
	4	((liver or hepatic) adj3 metasta\$).mp.	35,129
	5	exp Carcinoma, Hepatocellular/	78,430
	6	hepatocellular carcinoma.mp.	77,964
	7	or/1-6	387,031
I	8	exp Microspheres/	27,315
	9	exp Yttrium Radioisotopes/	2,891
	10	microsphere\$.mp.	42,420
	11	radioembolization.mp.	1,343
	12	transarterial radiotherapy.mp.	3
	13	SIRT.mp.	1,287
	14	TARE.mp.	211
	15	(SIR-Sphere\$ or (SIR adj Sphere\$)).mp.	108
	16	therasphere\$.mp.	69
	17	(select\$ adj3 intern\$ adj3 (radiat\$ or radiother\$)).mp.	465
	18	or/8-17	46,229
P&I	19	7 and 18	2,946
RCT	20	Randomized Controlled Trials as Topic/	122,915
	21	randomized controlled trial/	480,058
	22	Random Allocation/	98,512
	23	Double Blind Method/	150,710
	24	Single Blind Method/	26,595
	25	clinical trial/	515,645
	26	clinical trial, phase i.pt.	18,808
	27	clinical trial, phase ii.pt.	30,411
	28	clinical trial, phase iii.pt.	14,902
	29	clinical trial, phase iv.pt.	1,690
	30	controlled clinical trial.pt.	93,029
	31	randomized controlled trial.pt.	480,058
	32	multicenter study.pt.	248,570
	33	clinical trial.pt.	515,645
	34	exp Clinical Trials as topic/	324,525

구분	No.	Searches	MEDLINE	
	35	or/20-34	1,287,569	
	36	(clinical adj trial\$.tw.	330,066	
	37	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	162,922	
	38	PLACEBOS/	34,309	
	39	placebo\$.tw.	203,289	
	40	randomly allocated.tw.	26,007	
	41	(allocated adj2 random\$.tw.	29,147	
	42	or/36-41	585,300	
	43	35 or 42	1,527,327	
	44	case report.tw.	274,460	
	45	letter/	1,023,066	
	46	historical article/	350,904	
	47	or/44-46	1,633,578	
	48	43 not 47	1,492,836	
	49	Epidemiologic studies/	7,928	
	50	exp case control studies/	984,878	
	51	exp cohort studies/	1,845,463	
	52	Case control.tw.	114,672	
	53	(cohort adj (study or studies)).tw.	174,003	
	54	Cohort analy\$.tw.	6,911	
	55	(Follow up adj (study or studies)).tw.	46,666	
	56	(observational adj (study or studies)).tw.	90,919	
	57	Longitudinal.tw.	220,067	
	58	Retrospective.tw.	465,306	
	59	Cross sectional.tw.	305,796	
	60	Cross-sectional studies/	291,012	
	61	or/49-60	2,740,308	
	62	animals/	6,386,163	
	63	humans/	17,669,534	
	64	62 not (62 and 63)	4,536,680	
	65	19 not 64	2,655	
동물 연구 제외	SD	66	48 or 61	3,852,087
		67	65 and 66	958
연도 제한	68	limit 67 to yr="2009 -Current"	763	

2.1.2. Ovid-Embase(1974 to 2019 April 15) <검색일: 2019. 4. 17.>

구분	No.	Searches	Embase
P	1	exp 'liver tumor/'	252,687
	2	('hepatic malignancy' or 'hepatic malignancies').mp.	1,802
	3	('liver malignancy' or 'liver malignancies').mp.	1,535
	4	liver metastases.mp.	24,252
	5	hepatic metastases.mp.	6,739
	6	metastatic liver.mp.	3,497
	7	exp liver cell carcinoma/	138,708
	8	hepatocellular carcinoma.mp.	115,515
	9	or/1-8	270,629
I	10	exp microspheres/	29,154
	11	exp yttrium/	4,694
	12	exp yttrium 90/	7,634
	13	exp radioisotope therapy/	5,279
	14	('selective internal radiotherapy' or 'selective internal radiation therapy').mp.	1,048
	15	SIRT.mp.	2,543
	16	('sir-sphere' or 'sir-spheres').mp.	539
	17	exp radioembolization/	1,677
	18	('therasphere' or 'theraspheres').mp.	402
	19	TARE.mp.	470
	20	or/10-19	47,660
P&I	21	9 and 20	5,184
	22	Clinical Trial/	956,579
	23	Randomized Controlled Trial/	542,279
	24	controlled clinical trial/	461,673
	25	multicenter study/	211,251
	26	Phase 3 clinical trial/	38,941
	27	Phase 4 clinical trial/	3,347
	28	exp RANDOMIZATION/	81,965
	29	Single Blind Procedure/	34,587
	30	Double Blind Procedure/	159,053
	31	Crossover Procedure/	58,751
	32	PLACEBO/	331,839
RCT	33	randomi?ed controlled trial\$.tw.	198,871
	34	rct.tw.	31,732
	35	(random\$ adj2 allocat\$.tw.	39,319
	36	single blind\$.tw.	22,633
	37	double blind\$.tw.	196,258
	38	((treble or triple) adj blind\$.tw.	938
	39	placebo\$.tw.	286,827
	40	Prospective Study/	509,125
	41	or/22-40	2,109,535
	42	Case Study/	60,298
	43	case report.tw.	377,936
	44	abstract report/ or letter/	1,092,667
	45	Conference proceeding.pt.	0
	46	Conference abstract.pt.	3,358,278

구분	No.	Searches	Embase	
	47	Editorial.pt.	596,514	
	48	Letter.pt.	1,056,627	
	49	Note.pt.	747,133	
	50	or/42-49	6,177,239	
	51	41 not 50	1,597,415	
관찰 연구	52	Clinical study/	153,687	
	53	Case control study/	138,396	
	54	Family study/	25,947	
	55	Longitudinal study/	123,728	
	56	Retrospective study/	754,933	
	57	Prospective study/	509,125	
	58	Randomized controlled trials/	157,667	
	59	57 not 58	503,969	
	60	Cohort analysis/	453,440	
	61	(Cohort adj (study or studies)).mp.	256,062	
	62	(Case control adj (study or studies)).tw.	121,114	
	63	(follow up adj (study or studies)).tw.	59,219	
	64	(observational adj (study or studies)).tw.	141,360	
	동물 연구 제외	65	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw.	99,419
66		(cross sectional adj (study or studies)).tw.	184,118	
67		or/52-56,59-66	2,318,734	
68		exp animal/	23,910,694	
69		exp human/	19,498,514	
70		68 not (68 and 69)	4,412,180	
71		21 not 70	4,987	
SD		72	51 or 67	3,438,472
		73	71 and 72	1,431
연도 제한		74	limit 73 to yr="2009 -Current"	1,236

2.1.3. Cochrane Library <검색일: 2019. 4. 17.>

구분	No.	Searches	Cochrane
P	1	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees	2,668
	2	hepatic (cancer* OR neoplasm*):ti,ab,kw	3,874
	3	liver (cancer* OR neoplasm*):ti,ab,kw	11,896
	4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1,538
	5	hepatocellular cancer*:ti,ab,kw	1,923
	6	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4,689
	7	metastas?s:ti,ab,kw	22,565
	8	neoplasm metastas?s:ti,ab,kw	6,044
	9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	32,407
I	10	MeSH descriptor: [Microspheres] explode all trees	218
	11	microsphere*:ti,ab,kw	768
	12	MeSH descriptor: [Yttrium] explode all trees	208
	13	radioembolization:ti,ab,kw	91
	14	SIRT:ti,ab,kw	111
	15	TARE:ti,ab,kw	110
	16	SIR-Sphere*:ti,ab,kw	48
	17	therasphere*:ti,ab,kw	12
18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	1,138	
P&I	19	#9 AND #18	249
	20	Custom Range: 2009 to 2019	213

2.2. 국내 데이터 베이스

2.2.1. <검색일: 2019. 4. 17.>

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌	비고
KoreaMed	1	radioembolization	23	통합검색 (검색어) AND (DP:2009:2019)
	2	microspheres	37	
	3	yttrium	86	
	4	Internal radiotherapy	341	
	5	TARE	4	
	6	SIRT	12	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	radioembolization	28	고급검색 (국내발표논문)
	2	yttrium	131	
	3	방사선색전술	8	
RISS			167	국내학술지논문
	1	radioembolization	51	
	2	yttrium	421	
한국학술정보 (KISS)	3	방사선색전술	9	검색필드-전체 학술지
			481	
	1	radioembolization	31	
NDSL	2	yttrium	125	검색필드-전체 국내논문
	3	방사선색전술	21	
			177	
NDSL	1	radioembolization	19	검색필드-전체 국내논문
	2	yttrium	244	
	3	방사선색전술	15	
			278	

3. 최종 선택 문헌

연번	연구유형	연도	제 1저자	연구국가	연구대상 (명)	시술장비	비교대상	결과지표
1	무작위 임상연구	2018	Chow	다국가	HCC (360)	SIR-Spheres	TARE vs. Sorafenib	안전성 유효성
2	무작위 임상연구	2018	Elf	스웨덴	전이성 (11)	SIR-Spheres	TARE vs. HAE	유효성
3	무작위 임상연구	2018	Gibbs	다국가	전이성 (0)	SIR-Spheres	TARE&항암화학 요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
4	무작위 임상연구	2017	Vilgrain	프랑스	HCC (459)	SIR-Spheres	TARE vs. Sorafenib	안전성 유효성
5	무작위 임상연구	2017	Wasan	다국가	전이성 (1103)	SIR-Spheres	TARE&항암화학 요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
6	무작위 임상연구	2016	Salem	미국	HCC (45)	TheraSphere	TARE vs. TACE	안전성 유효성
7	무작위 임상연구	2016	van Hazel	다국가	전이성 (530)	SIR-Spheres	TARE&항암화학 요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
8	무작위 임상연구	2015	Kolligs	다국가	HCC (28)	SIR-Spheres	TARE vs. TACE	안전성 유효성
9	무작위 임상연구	2015	Pitton	독일	HCC (24)	SIR-Spheres	TARE vs. TACE	유효성
10	무작위 임상연구	2015	Ricke	독일	HCC (40)	SIR-Spheres	TARE&Sorafenib vs. Sorafenib	안전성
11	무작위 임상연구	2010	Hendisz	다국가	전이성 (44)	SIR-Spheres	TARE&항암화학 요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
12	무작위 임상연구	2004	van Hazel	호주	전이성 (21)	SIR-Spheres	TARE&항암화학 요법 vs. 항암화학요법	안전성 유효성
13	비무작위 임상연구	2015	Fouly	독일	HCC (86)	TheraSphere	TARE vs. TACE	안전성 유효성
14	비무작위 임상연구	2004	Steel	미국	HCC (28)	TheraSphere	TARE vs. TACE	유효성
15	전향적 비교관찰 연구	2019	Kirchner	독일	HCC (94)	TheraSphere	TARE vs. TACE	유효성
16	전향적 비교관찰 연구	2016	Akinwan de	미국	HCC (96)	TheraSphere	TARE vs. TACE	안전성 유효성

연번	연구유형	연도	제 1저자	연구국가	연구대상 (명)	시술장비	비교대상	결과지표
17	전향적 비교관찰 연구	2011	Whitney	미국	전이성 (43)	SIR-Spheres & TheraSphere	TARE vs. TACE	안전성 유효성
18	전향적 비교관찰 연구	2010	Carr	미국	HCC (790)	TheraSphere	TARE vs. TACE	유효성

연번	1저자	제목	서지정보
1	Chow	SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma	Anticancer Research, 2016, 36(1), 239-46
2	Elf	Radioembolization Versus Bland Embolization for Hepatic Metastases from Small Intestinal Neuroendocrine Tumors: Short-Term Results of a Randomized Clinical Trial	Cancer, 2010, 116(5), 1305-14
3	Gibbs	Effect of Primary Tumor Side on Survival Outcomes in Untreated Patients With Metastatic Colorectal Cancer When Selective Internal Radiation Therapy Is Added to Chemotherapy: combined Analysis of Two Randomized Controlled Studies	Journal of Clinical Oncology, 2018, 36(19), 1913-1921
4	Vilgrain	Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial	Liver International, 2015, 35(2), 627-35
5	Wasan	First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials	World Journal of Surgery, 2018, 42(2), 506-513
6	Salem	Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma	Clinical Colorectal Cancer, 2018, 17(4), e617-e629
7	van Hazel	SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	Liver International, 2015, 35(3), 1036-47

연번	1저자	제목	서지정보
8	Kolligs	Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma	Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(23), 3687-94
9	Pitton	Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma	Abdominal Radiology, 2019, 44(4), 1554-1561
10	Ricke	Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC	Liver International, 2015, 35(6), 1715-21
11	Hendlisz	Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy	Cardiovascular & Interventional Radiology, 2015, 38(2), 352-60
12	van Hazel	Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer	Journal of Surgical Oncology 2004; 88: 78-85.
13	Fouly	In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization?	Liver International, 2015, 35(2), 620-6
14	Steel	Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere)	Psycho-Oncology 2004; 13: 73-79.
15	Kirchner	Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma	Gastroenterology, 2016, 151(6), 1155-1163.e2
16	Akinwande	Radioembolization Versus Chemoembolization (DEBDOX) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Matched Study	Lancet Oncology, 2017, 18(12), 1624-1636
17	Whitney	Transarterial chemoembolization and selective internal radiation for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: A comparison of efficacy and cost	Lancet Oncology, 2017, 18(9), 1159-1171
18	Carr	Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study	Oncologist, 2011, 16(5), 594-601

4. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 원저가 아닌 연구(총설, editorial, comments 등)
2. 한국어 및 영어로 출판되지 않은 문헌
3. 사전에 정의한 비교군과 비교되어 해당 의료결과를 하나이상 보고하지 않은 문헌
4. 사전에 정의한 연구유형에 해당하지 않은 문헌
5. 원문확보가 불가능한 문헌

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	A. M. D, Abbott	Hepatic progression-free and overall survival after regional therapy to the liver for metastatic melanoma	American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials, 2018, 41(8), 747-753	4
2	C. C. Ahuja,	Comparison of resin versus glass microsphere radioembolization for neuroendocrine hepatic metastasis: Clinical and imaging response	Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2014, 25 (5)(), 8.17E+28	5
3	O. K. Akinwande,	Is radioembolization ((90)Y) better than doxorubicin drug eluting beads (DEBDOX) for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis? A retrospective analysis	Surgical Oncology, 2015, 24(3), 270-5	4
4	O. P. Akinwande,	Comparison of tumor response assessment methods in patients with metastatic colorectal cancer after locoregional therapy	Journal of Surgical Oncology, 2016, 113(4), 443-8	3
5	O. S. Akinwande,	Chemoembolization versus radioembolization for the treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma in a single institution image-based efficacy and comparative toxicity	Hepatic Oncology, 2017, 4(3), 75-81	4
6	K. S. Ariunaa,	Adverse events correlation between (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma in mongolia: a subgroup analysis of sirvenib study	Liver cancer, 2018, 7(), 172-	5

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
7	L. M. Bester,	Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients	Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2012, 23(1), 96-105	4
8	J. C. Chang	Liver-dominant Breast Cancer Metastasis: A Comparative Outcomes Study of Chemoembolization Versus Radioembolization	Anticancer Research, 2018, 38(5), 3063-3068	4
9	J. D. Chapiro	Early survival prediction after intra-arterial therapies: a 3D quantitative MRI assessment of tumour response after TACE or radioembolization of colorectal cancer metastases to the liver	European Radiology, 2015, 25(7), 1993-2003	3
10	J. X. R. Chen	Embolotherapy for neuroendocrine tumor liver metastases: Prognostic factors for hepatic progression-free survival and overall survival	Pancreas, 2016, 45 (3)0, 473	5
11	J. X. R. Chen	Embolotherapy for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Prognostic Factors for Hepatic Progression-Free Survival and Overall Survival	Cardiovascular & Interventional Radiology, 2017, 40(1), 69-80	4
12	Y. Y. B. T. Chin, C. F. S.Chow, P. K. H.Koh, Y. X.Lim, K. C.Allen, J. C.	Yttrium-90 selective internal radiation therapy confers similar and potentially better survival outcomes to liver resection (LR) in hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombosis (PVTT)	Hpb, 2015, 2)0, 221	5
13	Y. Y. L. Cho	Radioembolization Is a Safe and Effective Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: A Propensity Score Analysis	PLoS ONE [Electronic Resource], 2016, 11(5), e0154986	4
14	A. v. H. Cholapranee	Risk of liver abscess formation in patients with prior biliary intervention following yttrium-90 radioembolization	Cardiovascular & Interventional Radiology, 2015, 38(2), 397-400	4
15	P. H. W. G. Chow, M.	Phase III multi-centre open-label randomized controlled trial of selective internal radiation therapy (SIRT) versus sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma: the SIRveNIB study	Journalofclinicaloncology,2017,35(15)	5

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
16	M. W. Cristescu,	Bland hepatic arterial embolization and radioembolization of neuroendocrine hepatic metastases: A single institution experience	Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2015, 26 (5)(), e76	5
17	D. I. D'Avola,	Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages	Annals of Surgical Oncology, 2011, 18(7), 1964-1971	4
18	D. L. D'Avola,	A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma	Hepato-Gastroenterology, 2009, 56(96), 1683-8	4
19	M. A. B.-M. de la Torre,	A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib	Liver International, 2016, 36(8), 1206-12	4
20	M. Z. Dhir, M. S.Jones,	Effectiveness of Hepatic Artery Infusion (HAI) Versus Selective Internal Radiation Therapy (Y90) for Pretreated Isolated Unresectable Colorectal Liver Metastases (IU-CRCLM)	Annals of Surgical Oncology, 2018, 25(2), 550-557	4
21	D. C. Do Minh, J.Gorodetski	Intra-arterial therapy of neuroendocrine tumour liver metastases: comparing conventional TACE, drug-eluting beads TACE and yttrium-90 radioembolisation as treatment options using a propensity score analysis model	European Radiology, 2017, 27(12), 4995-5005	4
22	J. C. Edeline,	Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis	European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2016, 43(4), 635-643	4
23	E. S. L.-F. Engelman,	Comparison of transarterial liver-directed therapies for low-grade metastatic neuroendocrine tumors in a single institution	Pancreas, 2014, 43(2), 219-225	4
24	V. L. Etezadi	Comparison of changes in liver and spleen volume and hepatosplenic function after chemoembolization versus 90y radioembolization in patients with metastatic neuroendocrine tumor	Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2015, 26 (5)(), e35	5

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
25	G. M. L. S. Ettore,	Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation	World Journal of Surgery, 2017, 41(1), 241-249	3
26	A. O. Faramarzian	Comparison of survival and toxicity in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: Drug eluting beads leads to longer survival than yttrium-90 radioembolization and conventional chemoembolization	Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2013, 24 (5)0, 75900	5
27	Z. V. P. Fong	Combined hepatic arterial embolization and hepatic ablation for unresectable colorectal metastases to the liver	American Surgeon, 2012, 78(11), 1243-8	3
28	C. G. Frangakis	Chemoembolization decreases drop-off risk of hepatocellular carcinoma patients on the liver transplant list	Cardiovascular & Interventional Radiology, 2011, 34(6), 1254-61	3
29	A. A. Gabr, N.Ali	Comparative study of post-transplant outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with chemoembolization or radioembolization	European Journal of Radiology, 2017, 93(), 100-106	4
30	B. d. B. Garlipp	Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization	Hepatology, 2014, 59(5), 1864-73	4
31	B. G. Garlipp	REsect: blinded assessment of amenability to potentially curative treatment of previously unresectable colorectal cancer liver metastases (CRC LM) after chemotherapy ± RadioEmbolization (SIRT) in the randomized SIRFLOX trial	Journalofclinicaloncology,2017,35(15)	5
32	P. V. H. Gibbs,	Sirflox: randomised phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 +/- bevacizumab (BEV) versus mFOLFOX6 +/- BEV + selective internal radiation therapy (SIRT) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC)-analysis by presence or absence of extra-hepatic metastases, BEV treatment and site of first progression	Asia-pacific journal of clinical oncology., 2015, 11(), 68-69	4
33	S. A. Gordic	Value of tumor stiffness measured with MR elastography for assessment of response of hepatocellular carcinoma to locoregional therapy	Abdominal Radiology, 2017, 42(6), 1685-1694	3

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
34	A. G. Gramenzi	Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis	Liver International, 2015, 35(3), 1036-47	4
35	S. K. Grozinsky-Glasberg	Hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors: lessons from clinical practice	Endocrine, 2018, 60(3), 499-509	3
36	O. M. Hyder	Intra-arterial therapy for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis	Annals of Surgical Oncology, 2013, 20(12), 3779-86	4
37	G. R. A. Joliat	Treatment and outcomes of recurrent hepatocellular carcinomas	Langenbeck's Archives of Surgery, 2017, 402(5), 737-744	3
38	J. R. G. Kallini	Pretransplant Intra-arterial Liver-Directed Therapy Does Not Increase the Risk of Hepatic Arterial Complications in Liver Transplantation: A Single-Center 10-Year Experience	CardioVascular and Interventional Radiology, 2018, 41(2), 231-238	4
39	N. D. Kokabi	Cancer-directed therapy and potential impact on survivals in nonresected hepatocellular carcinoma: SEER-Medicare population study	Future Oncology, 2017, 13(23), 2021-2033	4
40	P. C. L. Kwok	Survival benefit of radioembolization for inoperable hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres	Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2014, 29(11), 1897-904	3
41	C. M. Lance	Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma	Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2011, 22(12), 1697-1705	4
42	R. J. K. Lewandowski	A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization	American Journal of Transplantation, 2009, 9(8), 7519	4
43	M. G. N. Luca	Treatment of hepatocellular carcinoma: a cost analysis of yttrium-90 transarterial radioembolization versus sorafenib	Future Oncology, 2018, 14(8), 727-735	4

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
44	T. M. L. Manzia	Impact of remnant vital tissue after locoregional treatment and liver transplant in hepatocellular cancer patients, a multicentre cohort study	Transplant International, 2018, 31(9), 988-998	3
45	H. L. F. Marin	Histopathologic outcome of neoadjuvant image-guided therapy of hepatocellular carcinoma	Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases, 2009, 18(2), 169-76	3
46	M. P. Massani	Yttrium-90 radioembolization versus transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: A comparative analysis	Hpb, 2016, 1(1), e200-e201	5
47	J. L. A. McDevitt	Single-Center Comparison of Overall Survival and Toxicities in Patients with Infiltrative Hepatocellular Carcinoma Treated with Yttrium-90 Radioembolization or Drug-Eluting Embolic Transarterial Chemoembolization	Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2017, 28(10), 1371-1377	4
48	H. M. K. McGee	Dual Modality Radiation With External Beam Radiation Therapy and Transarterial Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma With Gross Vascular Invasion	American Journal of Clinical Oncology, 2019, 42(4), 367-374	4
49	M. K. Mohamed	Comparison of outcomes between SBRT, yttrium-90 radioembolization, transarterial chemoembolization, and radiofrequency ablation as bridge to transplant for hepatocellular carcinoma	Advances in Radiation Oncology, 2016, 1(1), 35-42	4
50	L. E. Y. Moreno-Luna	Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma	Cardiovascular & Interventional Radiology, 2013, 36(3), 714-23	4
51	P. H. W. Newell	Multimodal treatment of unresectable hepatocellular carcinoma to achieve complete response results in improved survival	HPB, 2015, 17(5), 454-60	4
52	A. F. Nicolini	Transarterial embolization with microspheres in the treatment of monofocal HCC	Digestive & Liver Disease, 2009, 41(2), 143-9	3
53	A. A.-W. Niekamp	Baseline Apparent Diffusion Coefficient as a Predictor of Response to Liver-Directed Therapies in Hepatocellular Carcinoma	Journal of Clinical Medicine, 2018, 7(4), 14	4

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
54	O. T. M. Oladeru	Conformal external beam radiation or selective internal radiation therapy—a comparison of treatment outcomes for hepatocellular carcinoma	Journal of Gastrointestinal Oncology, 2016, 7(3), 433–40	4
55	H. M. Ouyang	Systemic chemotherapy in combination with liver-directed therapy improves survival in patients with pancreatic adenocarcinoma and synchronous liver metastases	Pancreatology, 2018, 18(8), 983–989	3
56	F. P. Ozkan	Transarterial chemo and radioembolization (yttrium90) of hepatic metastasis of neuroendocrine tumors: Single center experience	UHOD – Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi, 2013, 23(1), 20–27	4
57	S. A. C. Padia	Outcomes of Locoregional Tumor Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma and Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts	Cardiovascular & Interventional Radiology, 2015, 38(4), 913–21	4
58	S. A. J. Padia	Segmental Yttrium-90 Radioembolization versus Segmental Chemoembolization for Localized Hepatocellular Carcinoma: Results of a Single-Center, Retrospective, Propensity Score-Matched Study	Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2017, 28(6), 777–785.e1	4
59	B. A. Pennington	Cost-effectiveness of selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in treating patients with inoperable colorectal liver metastases in the UK	Journal of Medical Economics, 2015, 18(10), 797–804	1
60	D. B. J. Pierce,	Safety and Efficacy Outcomes of Embolization in Hepatic Sarcomas	AJR. American Journal of Roentgenology, 2018, 210(1), 175–182	4
61	S. S. Radunz,	Hepatic artery and biliary complications in liver transplant recipients with radioembolization bridging treatment for hepatocellular carcinoma	ClinicalTransplantat ion,2017,31(11),	3
62	R. S. Ramanathan , A.Lee	Multimodality therapy and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a 14-year prospective analysis of outcomes	Transplantation, 2014, 98(1), 100–6	3

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
63	C. C. Rognoni	Real-World Data for the Evaluation of Transarterial Radioembolization versus Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: a Cost-Effectiveness Analysis	Valueinhealth,2016 ,(nopagination)(),	4
64	C. C. Rognoni, O.Sommariva	Trans-arterial radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A budget impact analysis	BMCCancer,2018, 18(1)(nopagination) (715),	1
65	S. C. N. Rose,	Quantification of Blood Pressure Changes in the Vascular Compartment When Using an Anti-Reflux Catheter during Chemoembolization versus Radioembolization: A Retrospective Case Series	Journal of Vascular & Interventional Radiology, 2017, 28(1), 103-110	4
66	M. M. K. Rubinstein	Bridging therapy effectiveness in the treatment of hepatocellular carcinoma prior to orthotopic liver transplantation	Journal of Gastrointestinal Oncology, 2017, 8(6), 1051-1055	4
67	R. S. Ruhl, M.Peters, N.Mohnike	Hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis: assessment of the liver function after Yttrium-90 radioembolization with resin microspheres or after CT-guided high-dose-rate brachytherapy	Digestive Diseases, 2009, 27(2), 189-99	4
68	R. L. Salem,	Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma	Gastroenterology, 2011, 140(2), 497-507.e2	4
69	M. R. Seidensticker	Radioembolization with 90Y-resin microspheres as a salvage treatment for refractory liver-dominant colorectal metastases: A matched-pair analysis	European Journal of Cancer, Supplement, 2009, 7 (2-3)(), 343	5
70	R. D. Seidensticker	Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases	Cardiovascular & Interventional Radiology, 2012, 35(5), 1066-73	4
71	R. A. W. Sharma	Overall survival analysis of the FOXFIRE prospective randomized studies of first-line selective internal radiotherapy (SIRT) in patients with liver metastases from colorectal cancer	Journalofclinicaloncology,2017,35(15) ,	5

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
72	W. H. C. She,	Survival analysis of transarterial radioembolization with yttrium-90 for hepatocellular carcinoma patients with HBV infection	Hepatobiliary Surgery & Nutrition, 2014, 3(4), 185-93	4
73	P. Sinclair	A prospective randomized clinical trial on 90yttrium transarterial radioembolization (therasphere) vs standard of care (sorafenib) for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis	Journal of Vascular and Interventional Radiology, 2014, 25 (5)0, 8.17E+22	5
74	J. E. J. Song,	Transarterial Radioembolization Versus Concurrent Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Matching Analysis	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2017, 99(2), 396-406	4
75	A. E.-G. Sourianarayane	Loco-regional therapy in patients with Milan Criteria-compliant hepatocellular carcinoma and short waitlist time to transplant: An outcome analysis	Hpb, 2012, 14(5), 325-332	3
76	C. A. Soydal, M. F.Kucuk	Comparison of survival, safety, and efficacy after transarterial chemoembolization and radioembolization of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B-C hepatocellular cancer patients	Nuclear Medicine Communications, 2016, 37(6), 646-9	4
77	G. V. Spolverato,	Net health benefit of hepatic resection versus intraarterial therapies for neuroendocrine liver metastases: A Markov decision model	Surgery (United States), 2015, 158(2), 339-348	3
78	M. D. I. K. Taussig,	Neutrophil to lymphocyte ratio predicts disease progression following intra-arterial therapy of hepatocellular carcinoma	HPB, 2017, 19(5), 458-464	4
79	V. P. Vilgrain	Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial	Lancet Oncology, 2017, 18(12), 1624-1636	5

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
80	P. S. W. Virdee	Hepatic resection following selective internal radiotherapy in the FOXFIRE clinical trial: survival, safety, and histopathology	British journal of cancer. Conference: 2018 national cancer research institute cancer conference, NCRI 2018. United kingdom, 2018, 119(1), 42	5
81	M. K. Vouche	Radiological-pathological analysis of WHO, RECIST, EASL, mRECIST and DWI: Imaging analysis from a prospective randomized trial of Y90 +/- sorafenib	Hepatology, 2013, 58(5), 1655-66	4
82	R. J. E. T. Walker	Transarterial embolization/chemoembolization for hepatic NET metastases: Recent efficacy and toxicity data	Regulatory Peptides, 2010, 164 (1)(), 6	5
83	T. C. C. Wong,	Comparable surgical outcomes after downstaging of unresectable hepatocellular carcinoma—a propensity score analysis	Hpb, 2016, 1)(), e138	5
84	G. P. P. Wright	Surgical Resection Does Not Improve Survival in Multifocal Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Comparison of Surgical Resection with Intra-Arterial Therapies	Annals of Surgical Oncology, 2018, 25(1), 83-90	3
85	Y. V. T. Wu	Comparison of yttrium-90 microspheres and transarterial chemoembolization in the treatment of inoperable metastatic neuroendocrine tumors	Pancreas, 2013, 42 (2)(), 385-386	5
86	M. P. Xing,	Selective Internal Yttrium-90 Radioembolization Therapy (90Y-SIRT) Versus Best Supportive Care in Patients With Unresectable Metastatic Melanoma to the Liver Refractory to Systemic Therapy: Safety and Efficacy Cohort Study	American Journal of Clinical Oncology, 2017, 40(1), 27-34	4
87	M. S. Xing	Bridging Locoregional Therapy Prolongs Survival in Patients Listed for Liver Transplant with Hepatocellular Carcinoma	Cardiovascular & Interventional Radiology, 2017, 40(3), 410-420	3
88	M. D. Xu, M. M. Banan,	Neoadjuvant Locoregional Therapy and Recurrent Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation	Journal of the American College of Surgeons, 2017, 225(1), 28-40	3



발행일 2019. 12. 31.

발행인 이 영 성

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 978-89-6834-597-5



의료기술재평가보고서 2019