

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-22-001-47 (2023. 3.)



의료기술재평가보고서 2023

전립선암 냉동제거술

의료기술재평가사업 총괄

최지은 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

신상진 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업단 단장

연구진

담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

부담당연구원

고려진 한국보건의료연구원 재평가사업단 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-22-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문(국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	i

I. 서론 1

1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술 개요	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황	5
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	7
1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침	10
1.5 기존 의료기술평가	11
1.6 선행연구	11
2. 평가목적	13

II. 평가방법 14

1. 체계적 문헌고찰	14
1.1 개요	14
1.2 핵심질문	14
1.3 문헌검색	15
1.4 문헌선정	16
1.5 비뚤림위험 평가	16
1.6 자료추출	17
1.7 자료합성	17
1.8 근거수준 평가	17
2. 권고등급 결정	17

III. 평가결과 18

1. 문헌선정 결과	18
1.1 문헌선정 개요	18
1.2 선택문헌 특성	19
1.3 비뚤림위험 평가	24
2. 분석결과	26
2.1 안전성	26
2.2 효과성	36
2.3 경제성	57
2.4 GRADE 근거 평가	61

IV. 결과요약 및 결론 66

1. 평가결과 요약	66
1.1 안전성	66
1.2 효과성	67
2. 결론	68

V. 참고문헌 69

VI. 부록 71

1. 의료기술재평가위원회	71
2. 소위원회	72
3. 문헌검색현황	73
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	77
5. 최종선택문헌	80

표 1.1 냉동제거술에 소요되는 의료기기 식약처 허가사항	4
표 1.2 전립선암 치료 관련 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	5
표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세	6
표 1.4 국외 보험 및 행위 등재 현황	6
표 1.5 국내 이용현황	7
표 1.6 추가정보	7
표 1.7 선행 체계적 문헌고찰 결과	11
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	14
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	15
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	15
표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준	16
표 2.5 의료기술재평가 권고등급 체계 및 정의	17
표 3.1 선택문헌 특성표(42편)	20
표 3.2 [RCT] 전체 합병증	26
표 3.3 [NRS] 전체 합병증	26
표 3.4 [RCT] 비뇨생식기 합병증	29
표 3.5 [NRS] 비뇨생식기 합병증	29
표 3.6 [RCT] 위장관 합병증	33
표 3.7 [NRS] 위장관 합병증	33
표 3.8 [NRS] 기타 합병증	35
표 3.9 [RCT] 전체 생존율	36
표 3.10 [NRS] 전체 생존율/전체 사망률	36
표 3.11 [RCT] 암 특이 생존율	37
표 3.12 [NRS] 암 특이 생존율/사망률	38
표 3.13 [RCT] 무재발 생존율	39
표 3.14 [NRS] 무재발 생존율	39
표 3.15 [NRS] 무전이 생존율	41
표 3.16 [RCT] 재발	42
표 3.17 [NRS] 재발	42
표 3.18 [NRS] 기능 지표	45
표 3.19 [RCT] 삶의 질: 종합/일반적 기능	49
표 3.20 [NRS] 삶의 질: 종합/일반적 기능	49
표 3.21 [RCT] 삶의 질: 비뇨기계 기능	51
표 3.22 [NRS] 삶의 질: 비뇨기계 기능	52
표 3.23 [RCT] 삶의 질: 장 기능	53
표 3.24 [NRS] 삶의 질: 장 기능	53
표 3.25 [RCT] 삶의 질: 성적 기능	54
표 3.26 [NRS] 삶의 질: 성적 기능	55

표 3.27 [경제성] 선택문헌 목록	57
표 3.28 [경제성] 의료비용 분석 결과	58
표 3.29 결과변수의 중요도	61
표 3.30 GRADE 근거요약표	62

그림 1.1 냉동제거술 치료기전	2
그림 1.2 전립선암 냉동제거술	3
그림 3.1 문헌선정 흐름도	18
그림 3.2 [RCT] 비뚤림위험 그래프	24
그림 3.3 [RCT] 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표	24
그림 3.4 [NRS] 비뚤림위험 그래프	25
그림 3.5 [NRS] 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표	25
그림 3.6 [NRS] 전체 합병증 forest plot	28
그림 3.7 [NRS] 비뇨생식기 합병증-요실금 forest plot	32
그림 3.8 [NRS] 위장관 합병증-직장요도루 forest plot	34
그림 3.9 [NRS] 재발 forest plot	45
그림 3.10 [NRS] 기능 지표-IPSS forest plot	48
그림 3.11 [NRS] 기능 지표-IIIEF forest plot	48
그림 3.12 [NRS] 삶의 질-일반적 기능 forest plot	51

요약문(국문)

평가배경

‘전립선암 냉동제거술’은 전립선암에 대한 일차적 치료 및 재수술 치료를 목적으로 아르곤 가스나 헬륨 가스를 프로브에 삽입하여 동결/해동 주기를 통해 암조직을 파괴하는 의료기술이다. 국내에서는 신의료기술평가제도가 확립되기 이전인 2005년 비급여로 등재된 이후, 2011년 건강보험 보장성 강화 정책에 따라 급여로 전환되어 현재까지 사용 중이다.

해당 의료기술은 과거 유관기관 수요조사에서 저가치 기술로 제기된 바 있었으며, 다시 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었다. 재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2022년 제8차 의료기술재평가위원회(‘22.8.12.)에서 재평가 대상으로 최종 선정되었다.

평가 방법

본 평가는 국소 전립선암 환자의 치료에 사용되는 냉동제거술의 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 “냉동제거술 통합 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였으며, 핵심질문은 “국소 전립선암 환자에서 냉동제거술은 임상적으로 안전하고 효과적인가?”였다.

문헌검색은 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 수행하였으며, 문헌선정은 선택배제 기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비뮴립위험 평가는 연구유형에 따라 Cochrane의 Risk of Bias 및 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver.2)를 사용하여 평가하였고, 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료 분석은 정량적 분석이 가능할 경우 메타분석을 수행하고 불가능한 경우 질적 검토를 수행하였다. 본 평가의 체계적 문헌고찰 결과는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 방법을 이용하여 근거 수준을 평가하였고, 의료기술재평가위원회는 평가결과를 토대로 권고등급을 결정하였다.

평가 결과

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, 핵심질문을 충족하는 42편의 문헌(37개의 연구)이 선정되었다. 국소

전립선암을 대상으로 전체/부분 냉동제거술을 수행한 비교연구가 포함되었으며, 대조군으로는 능동감시, 고강도 초음파 집속술, 방사선 치료, 전립선절제술이 포함되었다. 비फल림위험은 비무작위 비교연구에서 '대상군 비교 가능성' 및 '교란변수'와 관련된 비फल림위험이 다소 높게 나타났다

안전성

전립선암 냉동제거술의 안전성은 16개의 연구(무작위배정 비교임상시험(RCT) 2개, 비무작위 비교연구(NRS) 14개)에서 다양한 결과지표들로 보고하였으며, 해당 지표들은 전체 합병증, 비뇨생식기 합병증, 위장관 합병증으로 범주화하여 확인하였다.

전체 합병증을 보고한 연구는 10개(RCT 2개, NRS 8개)였다. 냉동제거술은 HIFU (High-Intensity Focused Ultrasound)(NRS 2개) 및 전립선절제술(NRS 1개)보다 전체 합병증이 유의하게 덜 발생하였으나, 능동감시(NRS 1개)보다는 합병증이 더 많이 발생하였고, 방사선 치료와 비교시(RCT 2개, NRS 4개) 두 군간 유의한 차이가 없었다.

요실금, 혈뇨, 요관 협착, 방광염, 발기부전과 같은 다양한 비뇨생식기 합병증을 보고한 연구는 13개(RCT 2개, NRS 11개)였다. 대부분의 결과지표에서 냉동제거술과 다른 치료법(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술)은 비뇨생식기와 관련된 합병증 발생에 유의한 차이가 없었으며, 가장 많이 보고된 요실금에 대한 메타분석 결과 역시, 냉동제거술과 다른 치료법은 유의한 차이가 없었다. 그 외 일부 지표인 요도 협착 및 감염 질환은 냉동제거술에서, 음낭 부종 및 발기 부전은 대조군에서 더 적게 발생하여 각각 유의한 차이가 있었다.

직장요도루, 직장 통증, 혈변, 설사, 직장 손상과 같은 다양한 위장관 합병증을 보고한 연구는 7개(RCT 1개, NRS 6개)였다. 냉동제거술은 방사선 치료보다 전반적으로 위장관 합병증이 유의하게 적게 발생하거나 두 군간 유의한 차이가 없었으며(RCT 1개, NRS 3개), 그 외 다른 치료법(능동감시, HIFU, 전립선절제술)과 대체로 유의한 차이가 없었다. 가장 많이 보고된 직장요도루에 대한 메타분석 결과 역시, 다른 치료법들과 유의한 차이가 없었다.

효과성

전립선암 냉동제거술의 효과성은 30개의 연구(무작위배정 비교임상시험 2개, 비무작위 비교연구 28개)에서 보고하였다. 효과성은 크게 종양학적 의료결과, 기능 지표, 삶의 질로 나누어 확인하였다. 냉동제거술의 종양학적 의료결과는 세분화하여 전체 생존율, 암 특이 생존율, 무재발 생존율, 무전이 생존율, 재발의 지표를 통해 확인하였다.

전체 생존율을 보고한 연구는 8개(RCT 2개, NRS 6개)였다. 대체로 냉동제거술은 전립선절제술보다 전체 생존율이 유의하게 낮았지만(NRS 2/3개), 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과 비교시 유의한 차이가 없었다.

암 특이 생존율을 보고한 연구는 9개(RCT 2개, NRS 7개)였다. 냉동제거술은 전립선절제술보다 암

특이 생존율이 유의하게 낮았지만(NRS 2개), 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과 비교시 유의한 차이가 없었다.

무재발 생존율을 보고한 연구는 6개(RCT 1개, NRS 5개)였다. 대체로 냉동제거술은 방사선 치료보다 무재발 생존율이 유의하게 낮았으나(RCT 2개, NRS 2/3개), 전립선절제술과 비교한 2개 연구(NRS)에서는 연구결과가 각각 상반되게 나타났다. 그 외 다른 치료법(능동감시, HIFU)과 비교한 연구에서는(각 NRS 3개, NRS 2개) 무재발 생존율에 유의한 차이가 없었다.

무전이 생존율을 보고한 연구는 2개(NRS 2개)였다. 냉동제거술은 능동감시, 방사선 치료와 무전이 생존율에 있어 유의한 차이가 없었다.

재발(recurrence)을 보고한 연구는 15개(RCT 2개, NRS 13개)였다. 메타분석 결과, 냉동제거술은 HIFU보다 재발이 유의하게 더 많이 발생하였으나(OR 1.42; 95% CI 1.05, 1.19), 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)과는 유의한 차이가 없었다.

냉동제거술 후 전립선의 기능적 결과는 국제전립선증상점수(International Prostate Symptom Score, IPSS) 및 국제발기기능지수(International Index of Erectile Function, IIEF)를 이용하여 확인하였다. 국제전립선증상점수에 대한 메타분석 결과, 냉동제거술과 다른 치료법들(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술)은 유의한 차이가 없었다. 국제발기기능지수의 메타분석 결과에서는 냉동제거술이 HIFU보다 유의하게 낮았으며(OR -0.89; 95% CI -1.52, -0.26), 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)과는 유의한 차이가 없었다.

전립선암 냉동제거술에 따른 삶의 질은 종합/일반적 기능, 비뇨기계 기능, 장 기능, 성적 기능으로 범주화하여 확인하였다.

삶의 질-종합/일반적 기능을 보고한 연구는 5개(RCT 1개, NRS 4개)였다. 대체로 냉동제거술은 다른 치료법들(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술)과 종합/일반적 기능에 있어 유의한 차이가 없었으나, 방사선 치료와 비교한 1개의 무작위배정 비교임상시험의 장기 시점에서 냉동제거술의 종합/일반적 기능점수가 유의하게 더 높았다.

삶의 질-비뇨기계 기능을 보고한 연구는 7개(RCT 1개, NRS 6개)였다. 일부 연구(NRS 1/4개)에서는 냉동제거술이 전립선절제술보다 비뇨기계 기능점수가 유의하게 높았으나, 나머지 연구는 군간 통계적 유의성을 보고하지 않아 차이를 확인할 수 없었다. 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과는 유의한 차이가 없었다.

삶의 질-장 기능을 보고한 연구는 6개(RCT 1개, NRS 5개)였다. 대체로 냉동제거술은 다른 치료법들(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)과 장 기능에 있어 유의한 차이가 없거나 통계적 유의성을 확인할 수 없었으나, 방사선 치료와 비교한 1개 비무작위 비교연구의 단기 시점에서 냉동제거술의 장 기능 점수가 유의하게 더 높았다.

삶의 질-성적 기능을 보고한 연구는 7개(RCT 1개, NRS 6개)였다. 냉동제거술은 전립선절제술과 비

교시 성적 기능점수가 낮은 경향성을 보였으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 반면 냉동제거술은 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)보다 성적 기능점수가 유의하게 낮다는 연구가 다수 확인되었다 (각 NRS 2/5개, NRS 2/3개).

결론 및 제언

해당 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 전립선암 냉동제거술은 요실금, 요관 협착, 발기부전과 같은 비뇨생식기 합병증 및 직장요도루, 직장 통증과 같은 위장관 합병증이 보고되었으나, 대부분의 연구에서 다른 치료법과 합병증 발생에 유의한 차이가 없고, 전립선절제술 및 HIFU보다 전체 합병증 발생이 유의하게 적어 안전한 의료기술로 평가하였다.

전립선암 냉동제거술은 전립선절제술보다 전체/암 특이 생존율이 유의하게 낮고 방사선 치료 또는 HIFU보다 재발이 유의하게 더 많았으나, 그 외 다른 종양학적 결과에서는 군간 유의한 차이가 없었다. 국제전립선증상점수 및 국제발기기능지수를 이용하여 확인한 전립선의 기능 결과는 대부분 다른 치료법과(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술) 유의한 차이가 없었으나, 국제발기기능지수는 HIFU에서 냉동제거술보다 유의하게 더 좋았다. 삶의 질은 치료법간 장단점이 일부 확인되었으나 전반적으로 치료법간 차이가 없었다.

따라서 소위원회에서는 본 평가결과를 바탕으로 국소 전립선암 환자의 치료 목적으로 사용되는 ‘전립선암 냉동제거술’이 종양학적 결과에 있어서 전립선절제술보다는 열등하였으나, 능동감시, 방사선 치료 및 HIFU와 효과가 유사하고 안전한 의료기술로 평가하였다.

2023년 제3차 의료기술재평가위원회(2023.3.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술 재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘전립선암 냉동제거술’에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 국소 전립선암 환자를 대상으로 사용하는 ‘냉동제거술’은 안전한 기술이며, 수술적 치료보다는 열등하였으나 그 외 다른 치료법과는 효과가 비슷한 의료기술로 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

주요어

국소 전립선암, 냉동제거술, 안전성, 효과성, 경제성

Localized Prostate Cancer, Cryoablation, Safety, Effectiveness, Cost-Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

국소 전립선암 환자에서 냉동제거술은 효과적이고 안전한가요?

질환 및 의료기술

전립선암은 전립선에서 발생하는 악성 종양으로 국소암인 경우 대부분 무증상이다. 전립선암은 인종에 따라 발생률에 차이가 있으나 인간의 기대수명 증가로 증가하고 있는 추세이다. 2019년 국내에서는 전립선암이 전체 암 발생의 6.6%, 6위를 차지하였으며, 남성암 중에서는 4위를 차지하였다(국가암등록통계 연례보고서, 2019).

국소 전립선암 환자는 능동감시, 최소침습적 치료, 방사선 치료, 근치적 전립선절제술을 치료법으로 고려할 수 있다. 그 중 ‘냉동제거술’은 동결/해동 주기를 이용하여 암조직을 파괴하는 최소침습적 치료법의 하나로 현재 건강보험기준 급여로 사용되고 있다.

의료기술의 안전성 · 효과성

국소 전립선암에서 냉동제거술이 안전하고 효과적인지 평가하기 위하여 37개의 비교연구 결과를 검토하였다. 국소 전립선암에서 냉동제거술은 요실금, 요관협착, 직장 요도루와 같은 합병증이 보고되었으나 이는 다른 치료법과 비슷한 수준으로 안전한 의료기술로 평가하였다. 냉동제거술은 전체 생존율 및 암특이 생존율에 있어 전립선절제술보다 열등하였으나 능동감시, 방사선 치료 및 고강도 초음파 집속술(HIFU)과는 효과가 유사하였고, 그 외 다른 종양학적 결과 및 기능 결과에는 차이가 없었다. 삶의 질은 치료법간 장단점이 일부 확인되었으나 전반적으로 치료법간 차이가 없었다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 국소 전립선암 환자를 대상으로 사용하는 ‘냉동제거술’은 안전한 기술이며, 수술적 치료보다는 열등하였으나 그 외 다른 치료법과는 효과가 비슷한 의료기술로 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.

1. 평가배경

“냉동제거술”은 극저온을 이용하여 세포 조직을 파괴하는 치료법으로 폐암, 신장암, 전립선암 적응 질환에 대해 신의료기술평가제도가 확립되기 이전인 2005~2006년에 비급여로 등재되었으며, 이후 2011년 건강보험 보장성 강화 정책에 따라 급여로 전환(보건복지부 고시 제2011-94호, 2011.8.25.)되어 임상에서 사용되고 있다.

동 기술은 행위 급여 항목 중에 과거 유관기관 수요조사에서 저가치 기술로 제기된 바 있어, 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었다. 재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2022년 제8차 의료기술재평가위원회(22.8.12.)에서 재평가 대상으로 최종 선정되었다. 본 평가는 국소 전립선암 환자를 대상으로 냉동제거술의 임상적 안전성 및 효과성 등에 대한 근거를 제공하여 의료기술의 적정 사용 등에 도움을 주고자 하였다.

1.1 평가대상 의료기술 개요

1.1.1 냉동제거술

냉동제거술은 극저온을 이용하여 암 세포를 파괴하는 치료방법이다. 냉동제거술의 기본적인 기전은 얼음결정이 생김으로써 나타나게 된다. 낮은 온도에 세포가 노출되면 먼저 세포 외액에 얼음결정이 생기고 세포 내액에는 여러 고분자 물질로 인하여 얼음결정이 늦게 발생하며 이로 인한 세포 외액과 내액의 삼투압의 차이로 세포가 탈수를 일으키며 단백질 변성을 가져와 세포가 파괴된다. 급속한 온도의 강하는 세포 내액에 얼음결정을 만들고 세포막과 세포조직을 파괴하여 세포의 죽음을 일으킨다. 또 모세혈관이 파괴되어 미세혈류가 차단되고 세포의 허혈을 유발하여 세포를 죽음에 이르게 한다(정원재 등, 2009)

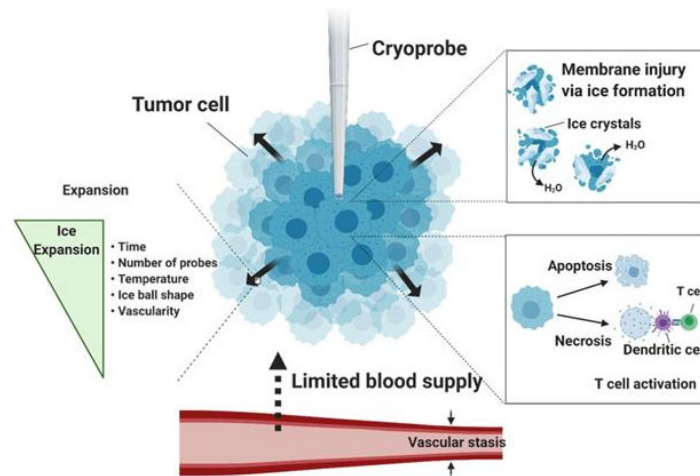


그림 1.1 냉동제거술 치료기전

출처: Kwak et al., Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation. Theranostics 2022; 12: 2175-2204.

극저온을 이용하는 냉동수술은 1960년대부터 액체질소를 이용한 방법으로 사용되기 시작하였으며, 이는 온도조절이 안되고 다루기 힘들며 심부조직의 치료에 한계가 있었다. 1990년대 들어와서 저침습 심부장기의 암을 치료할 수 있는 냉동수술시스템이 발전하였고, 줄-톰슨 효과(Joule-tompson effect)에 기초한 장비가 개발되면서 가스를 이용하여 냉동치료를 할 수 있게 되었다(정원재 등, 2009). 줄-톰슨 효과는 가스의 팽창 또는 압축으로 인한 가스의 온도 변화를 말한다. 냉동제거술의 효과적인 조직 손상을 이루게 하기 위해서는 진행과정의 모니터링, 빠른 냉각, 느린 해동 및 동결-해동 주기의 반복이 중요한 요소이다(Lee et al., 2016).

현재 사용이 가능한 저온 시스템으로는 아르곤 가스와 헬륨 가스를 사용하는데, 아르곤 가스의 경우 팽창으로 인해 온도가 감소하고 고압에서 동결 되는 반면, 헬륨 가스는 에너지를 환경으로 방출하여 팽창할 때 열을 발생시킨다. 아르곤 가스와 헬륨 가스를 모두 사용하는 냉동 시스템에서 아르곤 가스는 동결에, 헬륨 가스는 해동에 사용된다(한국보건 의료연구원 보고서, 2021).

이러한 장비는 온도의 범위 조절이 가능하고 냉동침의 두께가 얇아지면서 심부조직의 치료가 용이하다. 조직의 심부에 경피적 방법을 이용한 냉동치료로 임상적으로 사용이 증가하고 있으며, 특히 전립선암, 신장암, 간암, 골수암 등의 치료에 많은 예가 사용되고 있지만 아직까지 폐 조직에서는 사용 예가 제한적이다(정원재 등, 2009).

냉동치료는 비침습적이며, 통증이 없고 재치료가 가능하여 수술고위험군, 재발환자, 치료저항이 있는 환자 등에서 국소암 치료로서 적용될 수 있는 장점이 있다. 외부 영상을 통하여 위치를 파악하고 경피적 방법으로 표적부위만을 공략하기 때문에 주변조직의 손상이 거의 없으며, 심폐기능에 큰 위험을 주지 않는다. 또한 환자가 느끼는 통증이 거의 없어 안정적인 시술이 가능하며 환자가 편안해한다. 처음 치료 후에도 치료를 한 부위나 다른 부위에도 여러번의 추가적 치료가 가능하다(정원재 등, 2009; 이성호 등, 2006).

1.1.2 방법

아르곤 가스와 헬륨 가스가 ultrathin probe 내에서 Joule-Thompson principle에 의하여 -187도와 67도의 freezing/thawing cycle을 통함으로서 전립선암 세포조직의 ① Extracellular/intra-cellular ice-crystal formation, ② cellular ischemia, ③ cellular necrosis, ④ coagulative necrosis, ⑤ activation of apoptosis, ⑥ speed up of system in vivo immunological process를 유발하여 전립선암 세포와 조직을 파괴한다(건강보험심사평가원 고시항목상세, 2022.8.).

전립선암에서 냉동제거술의 시술방법은 환자를 마취한 후 쇄석위 (lithotomy position)로 고정시키고 치골상부 도뇨관을 경피적으로 방광내에 유치시킨다. 보고자에 따라서는 치골상부 도뇨관의 삽입은 필요없다는 의견도 있다. 요도카테터를 통해 온수(44℃)를 공급하여 요도를 따뜻하게 한다. 경직장초음파로 전립선과 전립선 내 병소에대한 위치나 크기 등을 결정한다. 18게이지 굵기의 바늘을 전립선내에 위치시키고, 바늘을 통해 유도선(guide wire)을 전립선 내에 위치시킨다. 유도선을 따라 확장기 (dilator)로 경로를 확장시키고 3mm 냉동프로브(cryoprobe)를 삽입한다. 3-8개(대개 5-6개)의 냉동프로브를 삽입하며, 이 때 경직장초음파를 이용하여 냉동프로브가 정확히 위치되는지를 확인한다. 냉동수술요법으로 조직을 적절히 파괴하기 위하여는 병소부위의 온도를 -40℃에서 50℃의 온도까지 낮추어 주어야 한다. 대개 2회의 냉동(freeze) 및 해동(thaw) 과정을 거치게 되는데 냉동은 급속히, 해동은 서서히 시행하는 것이 파괴력을 높일 수 있다고 한다(김세중, 2003).

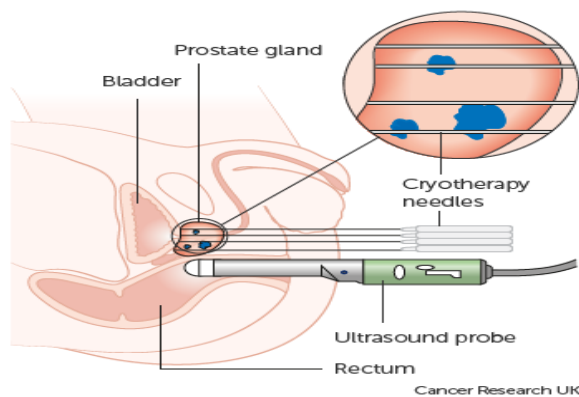


그림 1.2 전립선암 냉동제거술

출처 : <https://prostatematters.co.uk/wp-content/uploads/2020/02/Cryotherapy-for-prostate-cancer.png>

1.1.3 소요장비 현황

전립선암 냉동제거술 관련 소요장비로 냉동수술기 및 냉동수술기용 프로브가 확인되었으며, 국내 식품의약품안전처(이하 식약처) 허가사항은 다음의 표와 같다.

표 1.1 냉동제거술에 소요되는 의료기기 식약처 허가사항

구분	분류
냉동수술기	
허가번호(허가일)	수허 09-648호 (2009.7.10.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (Cryo-S Classic)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	일정 부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는 등에 사용하는 기구
허가번호(허가일)	수허 09-802호 (2009.8.26.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (Cardioblate CryoFlex™ Surgical Ablation Console)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	일정 부위에 극저온을 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는 등에 사용하는 기구
허가번호(허가일)	수허 16-69호 (2016.2.16.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (ERBECRYO 2 10420-000, 10402-000)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	일정부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는 등에 사용하는 기구
허가번호(허가일)	수허 20-28호 (2020.2.7.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (Freezpen, CL-FP-02외 1건)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	일정 부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는데 사용하는 기구
허가번호(허가일)	제허 21-69호 (2021.1.28.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (CryoVIVE, RM-DT02W)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	환부를 낮은 온도로 유지하여 통증의 완화, 부종의 경감에 사용하거나 일정 부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는데 사용
허가번호(허가일)	수허 21-242호 (2021.12.18.)
품목명(모델명)	냉동수술기 (ICEfx Cryoablation System, FPRCH8000)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	조직에 극저온을 적용하여 조직을 냉동 파괴하는데 사용하는 수술기
허가번호(허가일)	제허 22-78호 (2022.2.7.) * 수출용에 한함
품목명(모델명)	냉동수술기 (TargetCool, TargetCool™, RM-DC04U)
분류번호(등급)	A36010.01 (3)
사용목적	환부를 낮은 온도로 유지하여 통증의 완화, 부종의 경감에 사용하거나 일정 부위에 극저온 프로브로 적용하여 조직을 파괴하는데 사용
냉동수술기용프로브	
허가번호(허가일)	수인 10-24호 (2010.01.08.)
품목명(모델명)	냉동수술기용프로브 (F-30/300/R외 2건)
분류번호(등급)	A36020.01 (2)
사용목적	냉동 수술기와 함께 사용하는 카테터형 프로브
허가번호(허가일)	수허 09-801호 (2009.8.26.)
품목명(모델명)	냉동수술기용프로브 (60SF2외 3건)
분류번호(등급)	A36020.01 (2)
사용목적	냉동 수술기와 함께 사용하는 카테터형 프로브
허가번호(허가일)	수인 19-4809호 (2019.11.28.)
품목명(모델명)	냉동수술기용프로브 (Flexible Single-use Cryoprobes 20402-401외 3건)
분류번호(등급)	A36020.01 (2)
사용목적	냉동수술기와 함께 사용하는 일회용냉동수술기용 프로브로서 극저온에 의한 조직의 파괴 및 냉동유착을 이용한 조직과 이물의 제거, 생검용 조직추출 등에 사용.
허가번호(허가일)	수인 22-4127호 (2022.3.7.)
품목명(모델명)	냉동수술기용프로브 (FPRPR3533외 10건)
분류번호(등급)	A36020.01 (2)
사용목적	냉동수술기와 함께 사용하는 니들 형태의 일회용 냉동수술기용 프로브로서 극저온에 의한 조직의 파괴에 사용하는 기구

출처: 식품의약품안전처 의료기기전자민원창구 - 업소/제품정보

1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

전립선암의 치료와 관련한 보험 등재 현황은 다음의 표 목록(표 1.2-1.4)과 같다.

표 1.2 전립선암 치료 관련 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2022년 2월판)

분류번호	코드	분류	점수
제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침			
제3장 영상진단 및 방사선치료료			
제4절 방사선치료료			
[방사선 치료]			
다408다(1)(가)	HD085	밀봉소선원치료-조직내치료, 관내치료(고선량률분할치료,1치료기간당,3회이상실시기준)	7,966.15
다408다(1)(나)	HD086	밀봉소선원치료-조직내치료, 관내치료(고선량률분할치료,치료중단시,1회당)	1,552.36
다408다(2)(가)	HD087	밀봉소선원치료-조직내치료, 관내치료(저선량률치료,방사성선원삽입당일)	1,675.18
다408다(2)(나)	HD088	밀봉소선원치료-조직내치료, 관내치료(저선량률치료,방사성선원삽입일로부터)	1,314.80
다-412		체부 정위적 방사선수술(1회당) Body Stereotactic Radiosurgery	
	HD111	가. 선형가속기 이용 LINAC	9,318.78
	HD112	주. 1회로 치료가 종결되는 경우에는 31,211.91점을 산정한다	
	HD211	나. 사이버나이프 이용 Cyber Knife	9,318.78
	HD212	주. 1회로 치료가 종결되는 경우에는 31,211.91점을 산정한다	
다-414	HZ271	세기변조 방사선치료[1회당]	4,870.54
다-415	HD150	전립선암에 Iodine-125 영구삽입술[치료] Iodine-125 Permanent Implant for Prostate Cancer [Therapy]	28,951.49
제9장 처치 및 수술료 등			
제1절 처치 및 수술료			
[남성 생식기]			
자-395	R3950	전립선적출술 Prostatectomy	13,114.12
자-395-1	RZ512	전립선암 냉동제거술 [유도료 별도 산정] Cryosurgical Ablation of Prostate Cancer	12,625.73
자-396	R3960	전립선정낭전적출술 [림프절적출 포함] Total Prostatoseminal Vesiculectomy	23,627.48
제3부 행위 비급여 목록			
[비뇨기]			
조-511	RZ511	고강도 초음파 집속술 [전립선암] High Intensity Focused Ultrasound [Prostate Cancer]	-

전립선암 냉동제거술에 대한 세부 고시사항 내용은 다음 표와 같다.

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	자-395-1	보험EDI코드	RZ512	급여여부	급여
관련근거	보건복지부 고시 제2011-94호(2011.8.25.)			적용일자	2011-09-01
행위명(한글)	전립선암 냉동제거술 [유도로 별도 산정]			선별급여구분	해당없음
행위명(영문)	Cryosurgical Ablation of Prostate Cancer			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	전립선암 환자에 대한 일차적 치료 및 재수술 치료				
실시방법	argon gas와 helium gas가 ultrathin probe 내에서 Joule-Thompson principle에 의하여 -187도와 67도의 freezing/thawing cycle을 통함으로서 전립선암 세포조직의 1) Extracellular/intracellular ice-crystal formation 2) cellular ischemia 3) cellular necrosis 4) coagulative necrosis 5) activation of apoptosis 6) speed up of system in vivo immunological process를 유발 전립선암 세포와 조직을 파괴한다.				

출처: 건강보험심사평가원 홈페이지(고시항목조회)

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

전립선암 냉동제거술과 관련된 미국 행위분류 코드(current procedural terminology, CPT) 55873이 확인되었으며, 일본 진료보수점수표에서는 관련 의료기술을 확인할 수 없었다.

표 1.4 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT 55873	Cryosurgical ablation of the prostate (includes ultrasonic guidance and monitoring)
일본	진료보수 점수표	확인불가

CPT, current procedural terminology

1.2.3 국내 이용현황

전립선암 냉동제거술의 시행 환자수 및 총 사용량은 지속적으로 감소하고 있는 추세이며, 최근 3년간 치료받은 환자는 없었다. 기본단가는 병원 기준으로 기술에 따라 783,400원~2,040,180원이었다.

표 1.5 국내 이용현황

구분	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
전립선암 냉동제거술(RZ512)										
환자수(명)	7	21	8	4	7	12	14	-	-	-
총사용량(회)	7	22	8	4	7	12	14	-	-	-
진료금액(천원)	5,044	16,198	6,766	4,596	8,158	14,219	16,850	-	-	-
전립선적출술(R3950)										
환자수(명)	267	207	179	174	206	133	184	250	102	86
총사용량(회)	268	209	180	174	208	135	187	257	134	114
진료금액(천원)	86,578	67,578	68,619	82,923	98,492	62,907	108,102	158,755	125,579	97,257

※ 그 외 다른 치료법인 ‘고강도 초음파 집속술[전립선암]’은 국내 비급여 항목으로 이용현황 파악이 불가하였으며, ‘방사선 치료’는 부위별로 세분화 되어있지 않아 전립선암에서 이용현황을 확인할 수 없었음

출처: 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템_진료행위통계 (2022.6.기준)

표 1.6 수가정보

구분 행위명	보험코드	상대가치점수	실제비용(단가) (단위: 원)	
			의원급	병원급
전립선암 냉동제거술	RZ512	12,625.73	1,162,830	1,006,270
전립선적출술	R3950	13,114.12	1,207,810	1,045,200
고강도 초음파 집속술[전립선암] ¹⁾	RZ511	-	-	6,500,000 ~ 15,000,000
(일부) 방사선치료				
- (최저) 밀봉소선원치료	HD088	1,314.80	121,090	104,790
- 체부 정위적 방사선수술(1회당)	HD111	9,318.78	858,260	742,710
- (최고) 전립선암에 Iodine-125 영구삽입술[치료]	HD150	28,951.49	2,666,430	2,307,430

1) 소비자24-비급여진료비(<https://www.consumer.go.kr/user/ftc/consumer/pricelInfo/91/selectPricelInfoNpayDamtList.do>)

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털-수가정보

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 전립선암

전립선암은 전립선의 주변부로 시작되는 악성 종양으로, 초기의 전립선암은 비뇨기과적 증상을 거의 일으키지 않으나 암이 진행함에 따라 요도의 압박이나 요로폐색 등의 중요한 비뇨기과적 문제를 야기시킬 수 있다. 또한 다른 암에 비해 척추나 골반뼈 등 신체의 가장 중심적인 부위에 전이를 잘 일으켜 심각한 합병증을 일으킬 수도 있다(국가암정보센터, 2022.8.).

1.3.1.1 역학

전립선암은 인종에 따라서 빈도가 다르며, 같은 인종이라도 거주지역에 따라 발생률에 차이가 있다. 전체적으로 인간의 수명이 증가함에 따라 전립선암의 발생수가 최근 몇 년간 증가하고 있는 추세이다. 미국의

경우 전립선암은 남자에서 가장 흔한 암이며, 암에 의한 사망의 두 번째 원인 질환이다(대한임상종양학회, 2020).

최근 우리나라에서는 고령인구의 증가와 지방질의 과다 섭취와 식이섬유의 섭취 부족, 인스턴트 식품의 섭취 같은 식생활 문화의 서구화, 전립선특이항원을 포함한 진단기술의 발달로 인해 전립선암 환자가 최근 두드러지게 증가하고 있다(대한임상종양학회, 2020). 국내 국가암등록통계 연례보고서(2019)에 따르면 2019년 전립선암(C61)은 16,803건으로, 전체 암 발생의 6.6%로 6위 차지하고 있으며, 인구 10만 명당 조(粗)발생률은 32.7건이다. 남성에게 발생하는 암 중에서는 4위 차지하고 있고, 연령대별 70대가 42.8%로 가장 많았고, 60대 32.7%, 80대 이상 15.6% 순이다.

1.3.1.2 증상 및 징후

대부분 초기 전립선암 환자는 증상이 없다. 증상의 존재는 국소 진행이나 먼곳전이의 가능성을 암시한다. 암이 증식해 요도나 방광경부로 자라면서 소변주저, 약한 요흐름 등의 요로막힘이나 빈뇨, 야뇨, 절박뇨 등의 방광자극 증세를 호소할 수 있으며, 뼈전이의 경우에는 뼈통증을 유발할 수 있다. 척추로의 전이에 의한 척수침범은 감각이상, 하지마비, 요실금, 대변실금 등의 척수압박 증세를 유발 할 수 있다(대한임상종양학회, 2020)

1.3.1.3 진단

전립선암이 의심되는 경우 가장 유용한 검사는 직장 손가락검사, 혈청 전립샘 특이항원 검사 및 곧창자경(경직장) 초음파촬영술(transrectal ultrasonography) 등이며, 전립선암의 확진은 곧창자경 초음파촬영술을 이용한 전립선 바늘생검으로 이루어진다(대한임상종양학회, 2020).

1.3.1.4 병리 및 병기

전립선암은 95%가 넘게 선암이며, 편평상피암, 이행상피암, 암육종 등이 나머지를 구성한다. 전립선으로의 전이는 드무나 간혹 대장암이나 방광 이행상피세포암 등이 직접 침윤할 수 있다(대한내과학회 역, 2017).

암이 발견되면 글리슨분류(Gleason grading system)에 따른 조직학적 공격성이 분류된다. 이는 주 및 부전립선의 조직학적 양상에 따라 1~5점(최고분화도~최저분화도)을 매겨 총점이 2~10에 이르게 된다. 가장 분화도가 나쁜 종양(등급이 가장 높음) 구역이 생물학적 양상을 결정하게 된다. 그 외에도 신경주변의 침윤이나 피막외로의 진행 또한 기록되어야 한다(대한내과학회 역, 2017). 7점 이상의 경우 피막바깥침범, 정낭(seminal vesicle) 침범, 절제가장자리 양성, 림프절전이를 예상할 수 있는 의미있는 예후인자로 간주되며, 또한 근치적전립선절제술 또는 방사선치료 후 생화학실패(biochemical failure)의 중요한 예후인자가 되기도 한다(대한임상종양학회, 2020).

전립선암의 조직학적 진단이 확정된 다음에 적절한 치료방법의 결정과 예후를 예측하기 위해 암의 정확한 임상 병기를 결정하는 것이 중요하며, 병기를 위해 사용되는것은 2017년에 개정된 TNM 병기

체계이다(대한임상종양학회, 2020). TNM 병기는 오로지 PSA만 상승된 T1c 병기, 만저지나 전립선에만 국한된 경우(T2), 및 전립선 밖으로 진행된 경우(T3 및 T4)를 포함한다(대한내과학회 역, 2017).

1.3.2 전립선암의 치료

1.3.2.1 국소 전립선암

기대요법은 기대요법은 근치적 치료를 시행하지 않으면서 전립선암의 진행 양상을 모니터링하는 것을 의미하며, 크게 대기관찰요법(watchful waiting)과 적극적 감시요법(active surveillance)으로 나눌 수 있다. 기대 여명이 10년 이하이며 임상적으로 전립선에 국한되어 있고 글리슨 점수가 높지 않은 저위험군 전립선암 환자에서는 치료에 동반되는 합병증을 피하기 위해 진단 즉시 치료하지 않고 증상이 발현하는 경우 고식적 치료를 하게 되는 대기관찰 요법을 고려할 수 있다. 반면, 적극적감시요법은 주기적인 전립선특이항원 검사(prostate-specific antigen, PSA testing) 및 전립선 조직검사를 포함하는 개념이며, 의미 있는 질병의 진행이 관찰될 경우, 적극적 감시요법을 시행하게 된다(김정권 등, 2018).

근치전립선절제술은 국소전립선암의 치료에 있어 일차적인 치료방법이다. 근치전립선절제술의 주 목적은 국소전립선암의 완치에 있는 것이므로 이 수술은 수술 후 10년 이상의 생존이 예상되는 환자로서 등급이 낮거나 중등도이며 T1 또는 T2 병기인 전립선암의 경우에 시행되는 것이 가장 바람직하다. 합병증으로는 출혈, 직장손상, 요관손상, 깊은정맥혈전증, 골반림프관의 발생 등이 있으며 후기 합병증으로는 요실금 및 발기기능장애가 발생할 수 있다(대한임상종양학회, 2020).

방사선치료는 외부조사, 방사선 동위원소 침종을 전립선에 삽입하는 것 또는 양자의 결합 형태이다. 최신 외부 방사선 조사법은 3차원 정위적 방사선 치료에 세기조절 방사선 치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT)를 겸하여 전립선 조사량을 극대화하고 주변 정상 조직 노출은 최소화 하는 것이다. 근접 방사선 조사는 방사능원을 전립선에 직접 주입하는 것이다(대한내과학회 역, 2017). 전립선암의 주요한 치료방법 중 하나로서 그 근치적 수술과 유사한 치료성적이 보고되고 있으며, 영상의학적 기술 및 장비의 발전에 의해 합병증은 점차 낮아지면서도 전에 비해 고용량의 방사선을 조사할 수 있게 되었다(대한임상종양학회, 2020).

최소침습적 치료로 냉동수술(cryoablation), 초단파열치료(microwave thermotherapy), 고강도 집중 초음파치료(High Intensity focused ultrasound, HIFU) 등이 비교적 근래에 개발되어 임상에 적용된 방법들이다. 주로 마취의 위험도가 높아 수술적 치료가 어려운 고연령이나 동반된 내과질환이 있을 경우에 대안적 치료로서 사용될 수 있으나 다른 치료방법에 비해 장기추적 관찰결과가 부족하다(대한임상종양학회, 2020).

1.3.2.2 국소적으로 진행된 전립선암

임상적으로 림프절이나 다른 장기에 전이는 없으나 암세포가 전립선을 벗어난 경우를 의미하며, T3-4 N0 M0, T1-4 N1 M0 병기의 전립선암들이 여기에 속한다. 이러한 전립선암의 가장 좋은 치료법에 대해선 아직 이론이 많으며, 수술요법, 방사선요법, 호르몬요법 어느 방법도 단독으로 시행해서는 좋은 효과를 기대하기 힘들다(대한임상종양학회, 2020).

1.3.2.3 재발된 전립선암

근치전립선절제술 후 약 35%에서 10년 이내에 혈중 PSA가 상승한다. 이러한 PSA 실패(PSA failure, biochemical failure) 이후 대부분 몇 년 후에 임상적 재발이나 전이의 증상이 나타나며 경우에 따라서는 아무런 임상적 재발 증상이 나타나지 않을 수도 있다. 국소적으로 재발된 경우에는 방사선 치료를 할 수 있으며 먼 곳 전이가 있을 때는 호르몬 요법으로 치료한다. 방사선 치료 후 감소되었던 혈중 PSA가 계속적으로 상승한다면 재발된 것을 의미하며 치료로서 호르몬요법이 주로 이용된다(대한임상종양학회, 2020).

1.3.2.4 전이 전립선암

암이 전립선을 벗어나서 주위 장기 또는 림프절, 뼈, 폐 등으로 전이되어 완치될 수 없는 암으로 진행된 경우에는 남성호르몬을 박탈(androgen deprivation)하는 호르몬요법을 시행한다. 남성호르몬은 전립선 암세포의 성장을 촉진시키므로 이 호르몬의 생성을 차단하거나 기능을 억제시킴으로써 치료 초기에는 약 80-90%에서 전립선암의 진행을 막거나 진행 속도를 늦출 수 있다. 남성 호르몬을 억제시키는 치료방법으로는 고환절제술(orchietomy), 황체형성호르몬분비호르몬작용제, 여성호르몬, 항남성호르몬 등이 쓰인다. 호르몬요법을 오래 치료하는 경우 결국 호르몬독립(hormone-independent) 암세포가 선택되어 호르몬 벗어나에 의해 호르몬불응전립선암(hormone refractory prostate cancer, HRPC)로 진행하게 된다. 화학요법제 등의 투여와 함께 통증을 완화시켜주고 삶의 질을 향상시키도록 노력하는 것이 중요하다(대한임상종양학회, 2020).

1.4 관련 교과서 및 국내외 임상진료지침

미국의 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 2022년 전립선암 가이드라인에서는 냉동치료 또는 기타 국소 치료요법은 방사선 또는 근치적 전립선 절제술과 비교하는 장기 데이터가 부족하므로 국소 전립선암에 대한 일상적인 1차 치료로 권고되지 않으며, 전이성 질환이 없는 방사선 치료 재발에 대해 냉동치료와 HIFU만 국소 치료의 요법으로써 권고하고 있다.

미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 가이드라인(2017)은 전문가 의견을 바탕으로 동반질환으로 인해 전립선절제술이나 방사선 요법에 적합하지 않지만 기대수명이 10년인 저위험 및 중위험 국소 전립선암 환자에게 whole gland cryosurgery를 고려할 수 있다고 제시하였다.

유럽비뇨의학회(EAU)-유럽방사선종양학회(European Society for Radiotherapy & Oncology, ESTRO)-국제노인종양학회(International Society of Geriatric Oncology, SIOG) 가이드라인(2017)에서는 비전이성 전립선 암 치료에 대한 주요 내용에 냉동요법 및 HIFU는 임상시험내에서만 제공하도록 권고하고 있으며(근거수준 3, 권고등급 B), 근치적 전립선절제술 후 생화학적 재발한 경우 전이 근거가 없고, 조직학적으로 국소 재발이 입증된 환자에게 HIFU, 냉동절제술 및 구제 근접치료는 제안되거나 또는 검토될 수 있으며 이러한 접근법은 실험적임을 환자에게 알리도록 권고하고 있다(근거수준 3, 권고등급 B).

유럽비뇨의학회(EAU) 가이드라인(2014)에서는 전립선의 냉동제거술 및 조직내 근접 방사선치료

(interstitial brachytherapy)는 수술에 적합하지 않은 환자에서 대체적인 시술로 권고하고 있다(권고등급 B). NICE 가이드라인(2012)에서는 국소 전립선암에 대한 냉동제거술에 대한 현재 근거는 주요 안전성 우려는 제기되지 않았다. 그러나 효능에 대한 근거는 양적으로 제한되어 있으며, 전립선암은 일반적으로 다발성(multifocal)인 점을 고려해야 하고, 임상적 관리, 동의 및 감시, 연구하에 사용될 수 있다고 제시하였다. NICE 가이드라인(2005)에서는 전립선 특이항원 수치 감소와 생검소견으로 평가한 냉동제거술의 안전성과 효과성에 대한 현재의 근거는 임상적 관리, 동의 및 감시하에서는 전립선암 환자의 1차 치료로서 시술의 사용을 뒷받침하기에 적절하였다. 1차 치료로써 냉동제거술이 삶의 질과 장기 생존에 미치는 영향은 불확실하고, 삶의 질, 임상 결과 및 장기 생존율에 대한 추가 연구 필요하다고 제시하였다.

1.5 기존 의료기술평가

해당 기술은 신의료기술평가가 도입되기 이전에 등재된 기술로, 국내 신의료기술평가는 수행되지 않았다. 미국 AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) 의료기술평가보고서(2016)에서는 국소 전립선암 치료법에 대한 효과 평가시, 냉동제거술에 대한 효과 또는 부작용에 대한 결론을 내리기에 근거가 불충분한것으로 제시하였다.

캐나다 CADTH (Canadian Agency for Drug and Technologies) 의료기술평가보고서(2015)에서는 방사선 치료 후 재발한 비전이성 전립선암에 대해 냉동제거술의 임상적 안전성 및 효과성, 비용효과성에 대해 평가하였고, 1건의 체계적 문헌고찰 및 4편의 비무작위 비교연구, 9편의 비비교 임상연구가 확인되었으며, 비용효과에 대한 근거는 확인되지 않았다. 1편의 체계적문헌고찰에서는 냉동제거술은 근접치료 및 전립선절제술을 받은 환자군과 유사한 생화학적 조절률을 보였으며, 4편의 비교연구에서는 일관되지 않은 결과를 보고하였다. 비비교 임상연구에서는 추적관찰기간 및 냉동수술 유형에 따라 다양한 무병생존율 및 생화학적 개선을 보고하였다.

1.6 선행연구

전립선암 냉동제거술에 대한 체계적 문헌고찰 연구의 주요 내용은 다음과 같다.

표 1.7 선행 체계적 문헌고찰 결과

1저자(연도)	연구특성	결과	결론
Guo (2021)	- 대상자 : 전립선암 - 포함문헌 : 총 56편 (22편 냉동제거술, 19편 HIFU, 8편 IRE, 7편 VTP) * 의료기술간 직접 비교한 RCT 등의 임상연구 미포함	- 통합된 수술 후 양성 생검률 : 냉동제거술 20.0%, HIFU 24.3%, IRE 24.2%, VTP 36.2% - 통합된 생화학적 무재발 생존율 : 냉동제거술 75.7%, HIFU 74.4% - 통합된 암특이 생존율 : 냉동제거술, 96.1%, HIFU 98.2%, IRE 97.9% - 통합된 무실패 생존율(failure free survival) : 냉동제거술 64.7%, IRE 90.4%, VTP 76.7%	- 냉동제거술을 포함한 4개의 치료요법은 전립선암 환자에게 유망한 치료법으로 제시 - 최소침습요법은 초기, 국소, 저-중 위험 전립선암에 대한 국소 절제외에도, 수술 및 방사선요법을 받을 수 없는 진행된 고위험 전립선암 환자에서도 국소종양억제를 위해 사용될 수 있음 - 잘 설계된 대규모 무작위 임상연구가 필요

1저자(연도)	연구특성	결과	결론
Chen (2018)	- 대상자 : T1-T3 병기 전립선암 환자 - 포함문헌 : 총 9편 (대상자수 20,644명) - 중재/비교: 냉동제거술, 방사선치료(RT), 내분비요법(ET), 근치적 전립선절제술(RP), RT+ET, RP+ET	- RP, RP+ET는 ET 단독치료와 비교하여 높은 전체생존율을 나타냄. 그 외 치료군에서는 유의한 차이 없음(이 중 냉동제거술은 1편에서 방사선치료와 비교됨. OR 1.13 (95% CI 0.51-2.53)으로 차이 없었음) - 네트워크 메타분석 결과, RT, ET, 냉동제거술, RP, RT+ET요법은 RP+ET요법에 비해 상대적으로 낮은 전체생존율을 나타냄 - SUCRA값 결과, 전체 생존율은 RP+EP요법 89.5%, RP요법 84.83%, ET 57.83%, RT+ET 45%, 냉동제거술 39.83%, RT 32.32% 순으로 높았음	RP+ET요법이 T1-T3 전립선암 환자의 전체 생존율을 개선하는데 더 나은 효과를 보였음
Valerio (2017)	- 대상자 : 전립선암 - 포함문헌 : 총 37편 (대상자수 3,230명) - 냉동제거술 11편, HIFU 13편, PDT 3편, 간질레이저온열요법(LITT) 4편, 근접치료 2편, IRE 3편, 고주파치료 1편 • 냉동제거술에 포함된 대상자는 stage 2a 4편, stage 2b 7편이었음	• 냉동제거술 결과 - 2차 국소치료술로의 전환율 : 7.6% - 전체 및 질병특이 생존율 : 100% - SAE는 2.5%환자에서 발생 - 기능적인 의료결과로 완전한 요자제(pad-free continence)는 100%, 성기능 보존은 81.5% • HIFU 결과 - 2차 국소치료술로의 전환율 : 7.8% - 전체 및 질병특이 생존율 : 100% - SAE : 1.5% 환자에서 발생 - pad-free continence 100%, 성기능 보존은 88.6% • PDT 결과 - 2차 국소치료술로의 전환율(1편) : 83.3% - 전체 및 질병특이생존율 : 100% - SAE : 10.6환자에서 발생 - 성기능 보존 : 88.4% • LITT 결과 - 2차 국소치료술로의 전환율 : 0% - 전체 및 질병특이 생존율 : 100% - pad-free continence/성기능보존 100% - SAE : 보고된 연구 없음 • Brachytherapy - 2차 국소치료술로의 전환율 : 0% - 질병특이생존율 : 99.9% - SAE : 발생보고 없음 - Pad-free continence 95.2% • IRE - 2차 국소치료술로의 전환율 : 11.9% - 전체/질병특이생존율 : 100% - SAE : 0% - pad-free continence 100%, 성기능보존 95%	• 냉동제거술 포함한 국소치료요법은 안전하고, 비뇨생식기 기능을 잘 보존함 • 암 조절(cancer control) 결과는 고무적이나, 표준치료와 비교한 질 좋은 비교효과 임상연구가 필요함
Gao (2016)	- 대상자 : 전립선암 - 포함문헌 : - RT/RP와 비교(메타분석) 총 10편 - 냉동제거술 레지스트리 연구 및 단일군 연구 : 총 33편	• RT, RP와 비교한 메타분석 - 전체 생존율, 질병특이 생존율 모두 RT, RP와 냉동제거술간의 유의한 차이는 없었음 - 무재발생률은 RP에 비해 냉동제거술군이 유의하게 낮았고, RT와는 차이 없었음 • 냉동제거술의 레지스트리 연구 및 단일군 연구 결과, primary 및 salvage 냉동제거술 모두에서 만족스런 생존결과를 나타냄	• 냉동제거술은 국소 전립선암 치료에 방사선치료 및 근치적 전립선절제술과 유사한 생존결과를 갖는 효과적인 치료법임 • 냉동제거술로 인한 합병증은 주의깊게 모니터링 해야 함

1저자(연도)	연구특성	결과	결론
ET, endocrine therapy; IRE, Irreversible electroporation; HIFU, High-intensity focused ultrasound; LITT, laser interstitial thermotherapy; PDT, photodynamic therapy; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy; SAE, serious adverse event; SUCRA, the surface under the cumulative ranking curve; VTP, Vascular-targeted photodynamic therapy			

그 외 다수 일차연구가 확인되었으며, 주요 비교 연구 결과는 다음과 같다.

Chinenov 등(2018)의 무작위 임상연구에서는 국소 전립선암 환자 대상(n=84)으로 냉동제거술(n=42)과 복강경하 근치적 전립선 절제술(n=42)의 결과를 비교하였다. 수술후의 통증강도는 비교기술에 비해 냉동제거술군이 낮았으며(중재군 0.7, 비교군 1), 카테터는 중재군은 수술후 평균 5일째(3-10일), 비교군은 8일째(최대 11일) 제거하였고, 최대 12개월 추적관찰 시점에서 두 치료군 환자 모두 PSA 수치는 유의하게 감소하였다(6개월, 12개월 시점에서의 PSA 수치(ng/ml) : 중재군 <0.62, <0.5 / 비교군 <0.051, <0.016). 스트레스성 요실금 발생률은 중재군에서는 없었으며, 비교군은 21% 발생하였다. 냉동제거술은 저위험 전립선암 환자에 대해 양호한 종양학적 결과를 달성하고, 삶의 질을 높일 수 있는 효과적인 저-침습적인 치료법으로 제시하였다.

Chin 등(2012)의 무작위 임상연구에서는 국소 진행성 전립선암(cT2c-cT3b) 환자 대상(n=62)으로 냉동제거술(n=31)과 외부 방사선치료(external beam radiation therapy, EBRT)(n=31)의 생존 결과를 비교하였다(추적관찰 : 중위값 105.2개월). 전립선 용적 감소는 냉동제거술군이 54%로 비교군(34%)에 비해 유의하게 감소하였고, 추적관찰 8년 시점에서 질병특이적 생존율 및 전체 생존율은 중재군 64, 60%, 비교군 69, 62.1%으로 두 군간 유의한 차이 없었으며, 생화학적 무병생존율은 냉동제거술군이 17.4%로 비교군 59.1%에 비해 유의하게 낮았다. 국소 진행성 전립선암 환자를 대상으로 한 냉동제거술은 외부방사선치료에 비해 생화학적 무병생존을 달성하는데 열등한 것으로 나타났으며, 냉동제거술은 부피가 덜 큰 전립선암에 더 적합할 것으로 설명하였다.

2. 평가목적

본 평가는 국소 전립선암 환자에서 냉동제거술의 안전성 및 효과성 등에 대한 의과학적 근거평가를 통해 의료기술의 적정 사용 등을 지원하고자 하였다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가에서는 체계적 문헌고찰을 통해 냉동제거술의 안전성 및 효과성을 재평가하고자 한다. 의료기술의 구체적인 평가범위 및 방법은 “냉동제거술 평가 통합소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)의 검토에 따라 최종 확정하였다.

1.2 핵심질문

본 평가는 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD를 설정하였다.

- 국소 전립선암 환자에서 냉동제거술은 임상적으로 안전하고 효과적인가?

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

대상 환자(Patients)	국소 전립선암
중재시술(Intervention)	냉동제거술
비교시술(Comparators)	- 능동감시(active surveillance): 보존적 치료, 관찰 - 고강도 초음파 집속술(HIFU) - 방사선 치료: SBRT, EBRT, 근접치료(Brachytherapy), Cyberknife - 전립선절제술(radical prostatectomy)
결과변수(Outcomes)	임상적 안전성 - 부작용 및 이상반응
	임상적 효과성 - 종양학적 의료결과 • 생존율(전체 생존율, 암 특이 생존율 등)/사망률 • 재발 - 기능 결과 - 삶의 질
	경제성 비용-효과성 등
	사회적 가치 해당 없음
추적관찰기간(Time)	제한 없음
임상 세팅(Setting)	제한 없음
연구유형(Study Design)	비교연구

EBRT, External Beam Radiation Therapy; HIFU, High-Intensity Focused Ultrasound; SBRT, Stereotactic Body RadioTherapy

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스는 체계적 문헌고찰시 주요 검색원으로 고려되는 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane CENTRAL을 이용하였다. 검색어는 Ovid-MEDLINE에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용할 예정이다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE®	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid Embase	http://ovidsp.tx.ovid.com
Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://www.cochranelibrary.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용하여 수행하였다.

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

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

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

문헌 검색시, 출판 연도 및 출판 언어는 제한하지 않았다.

1.3.4 수기검색

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

1.4 문헌선정

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

표 2.4 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
• 국소 전립선암 환자를 대상으로 수행된 연구 • 전립선암 냉동제거술이 수행된 연구 • 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고된 연구 • 국내에 등재된 다른 국소 전립선암 치료법과 비교한 연구	• 동물실험 및 전임상시험 • 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등) • 다른 중재법과 비교한 연구가 아닌 경우(단일군 연구)

1.5 비뚤림위험 평가

문헌의 비뚤림위험 평가는 연구유형에 따른 적절한 평가도구를 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 무작위 배정 임상시험 연구(Randomized Controlled Trials, RCT)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB), 비무작위연구(Non-randomized studies, NRS) 문헌의 비뚤림위험 평가는 Risk of Bias for Nonrandomized Studies (RoBANS Ver. 2.0)를 활용하여 평가하였다.

무작위 배정 임상시험 연구에 사용되는 Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 ‘low/high/unclear’의 3가지 형태로 평가하였다. 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.

비무작위연구에 사용되는 RoBANS ver. 2.0은 총 8개 세부문항(대상군 비교가능성, 대상군 선정, 교란변수, 노출측정, 평가자의 눈가림, 결과 평가, 불완전한 결과자료, 선택적 결과 보고)으로 이루어져 있고, 각 문항에 대해 ‘낮음/높음/불확실’의 3가지 형태로 평가된다. 상기 평가결과가 ‘low’ 또는 ‘낮음’이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단한다. RoB, RoBANS ver. 2.0 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]와 같다.

1.6 자료추출

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

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후, 소위원회를 통하여 최종 확정하고자 한다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행기술, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함할 예정이다.

1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 효과추정치는 이분형 변수에는 Odds Ratio (OR)로 분석하였다. 이 경우 관심사건 환자수는 멘텔-헨젤 방법(Mantel-Haenszel method)을 사용한 고정효과모형(fixed effect model) 및 변량효과모형(random effect model)으로 분석하였다.

메타분석 시, 이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 숲그림(forest plot)을 확인하고 Cochran Q statistic ($p < 0.10$ 일 경우를 통계적 유의성 판단기준으로 간주)과 I^2 statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다. I^2 통계량 50% 이상일 경우를 실제로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 동 연구에서는 이를 기준으로 문헌 간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계적 분석은 RevMan 5.4을 이용하며, 군 간 효과 차이의 통계적 유의성은 유의수준 5%에서 판단하였다.

1.8 근거수준 평가

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

2. 권고등급 결정

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

표 2.5 의료기술재평가 권고등급 체계 및 정의

권고등급	설명
권고함 (recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거가 충분하고, 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
조건부 권고함 (conditional recommendation)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 임상 상황이나 가치에 따라 평가대상의 임상적 유용성이 달라질 수 있어 해당 의료기술의 사용을 조건부 혹은 제한적으로 권고함
권고하지 않음 (not recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
불충분 (insufficient)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등에 대해 판단할 임상연구가 부족하여 국내 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급 결정할 수 없음 ※ 불충분으로 심의결정이 된 의료기술에 대해서는 불충분으로 결정된 사유와 후속조치에 대해서도 심의하여 결정문에 기술할 수 있음

1. 문헌선정 결과

1.1 문헌선정 개요

국내외 전자데이터베이스를 통해 ‘냉동제거술’과 관련된 포괄적인 검색을 수행하여 총 10,695편(국내 107편, 국외 10,588편)의 문헌이 검색되었다. 중복 문헌을 배제한 후 남은 8,028편(국내 73편, 국외 7,955편)을 대상으로 제목 및 초록을 검토하여 평가 주제와 관련된 352편(국내 4편, 국외 348편)의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 선별된 문헌은 원문을 검토하여 전립선암 냉동제거술과 관련된 총 42편의 문헌(37개 연구)을 선정하였다. 최종 선택문헌 목록은 출판연도순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였으며, 배제된 문헌은 [별첨]에 기술하였다.

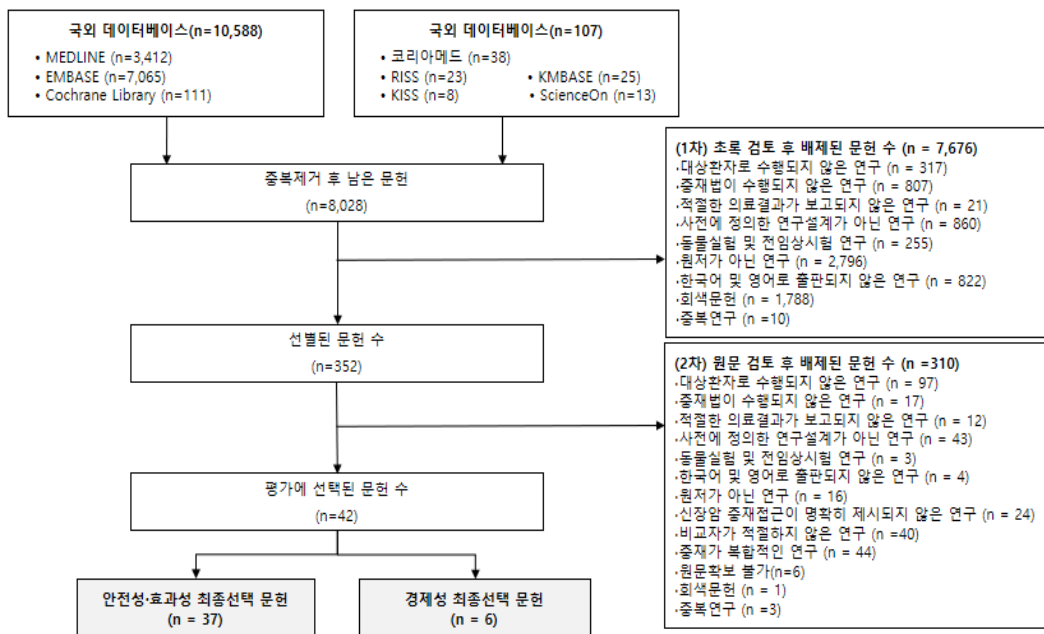


그림 3.1 문헌선정 흐름도

1.2 선택문헌 특성

최종 선택된 42편의 문헌은 동일한 연구에서 다중 출판된 문헌이 포함되어 있어, 37개의 연구를 중심으로 선택문헌의 특성을 확인하였다.

선택문헌은 연구설계에 따라 무작위배정 비교임상시험 2개, 비무작위배정 비교연구 35개였으며, 무작위배정 비교임상시험은 모두 방사선 치료와 비교한 연구였다. 1998년부터 2022년까지 출판된 문헌이 포함되었다. 연구수행국가는 아메리카 23개, 유럽 9개, 아시아 5개순이었으며, 단일국으로는 미국이 20개로 가장 많았고 1개의 국내 연구를 포함하였다.

연구대상자는 모두 국소 전립선암 환자만 포함하였으며, 중재군은 특성에 따라 전체 냉동제거술(total, whole gland) 연구가 6개, 부분/국소 냉동제거술(focal/partial/local/targeted) 연구가 16개였고, 나머지 15개의 연구는 중재법에 대한 명확한 언급이 없었다.

대조군은 다중 비교(multi-arms) 연구가 다수 포함되었으며 대조군에 따라 능동감시(Active Surveillance, Conservative management, Observation)와 비교한 연구가 12개, 고강도 초음파 집속술(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) 9개, 방사선 치료 20개, 전립선절제술과 비교한 연구가 18개였다. 본 평가에서는 대조군을 국소 전립선암의 치료법으로 한정하여 ‘호르몬 치료’는 제외하였으며, 국내에 등재되지 않은 의료기술(‘레이저 치료’, ‘광역동 치료’)도 제외하였다.

결과지표에 따라, 안전성을 보고한 연구 16개, 효과성 30개, 경제성 결과를 보고한 연구가 6개로 나타났다. 최종 선택된 37개의 연구(42편의 문헌)의 기초특성 및 중재군, 대조군과 관련된 상세내용은 다음 표에 제시하였다.

표 3.1 선택문헌 특성표(42편)

※ 출판연도 내림차순 정렬

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구설계	연구대상자		중재법	대조군	연구결과			추적관찰 기간	비고
					정의	수(I/C)			안전성	효과성	경제성		
1	Marra	2022	프랑스, 네덜란드	코호트	Localized PCa	179 (121/58)	Focal Cryotherapy	AS	O	O		10년	
2	Monaco (A)	2022	미국	코호트	Localized PCa	119 (68/51)	Focal Cryoablation	SBRT	O	O		7년	
3	Monaco (B)	2022	미국	코호트	Localized PCa	208 (60/148)	Focal Cryoablation	AS		O		4년	
4	Yuan	2022	중국	코호트	Low-risk PCa	19,062 (451/ 18,611)	Focal Cryotherapy	AS and Watchful Waiting		O		80개월	3arms 중 2arms (Laser ablation 제외)
5	Stabile	2021	프랑스	코호트	Localized PCa	190 (95/95)	Focal Cryotherapy	HIFU		O		3년	matched
6	Enikeev	2020	러시아	코호트	Low-risk PCa	155 (45/45/ 35/30)	Whole-gland Cryoablation	HIFU Brachytherapy AS	O	O		2년	4arms
7	Guo	2020	미국	코호트 (SEER 2004-2015)	Localized PCa	7768 (1942/ 5826)	Cryoablation	RP		O		150개월	matched
8	Jin	2020	미국	코호트 (SEER 2004-2015)	Localized PCa	2060 (1030/ 1030)	Cryotherapy	RP		O		150개월	matched
9	Tourinho -Barbosa	2020	프랑스	코호트	Localized PCa	309 (119/190)	Focal Cryotherapy	HIFU	O	O		5년	
10	Bakavicius	2019	프랑스	코호트	Localized PCa	336 (126/210)	Focal Cryosurgical ablation	Focal HIFU	O			1년	
11	Chinenov	2018	러시아	코호트	Localized PCa	84 (42/42)	Total Cryoablation	Laparoscopic RP	O	O		12개월	
12	Garcia- Barreras	2018	프랑스	코호트	Low and Intermediate Risk PCa	708 (48/188 /472)	Partial Cryotherapy	Partial HIFU Robot-assisted RP		O		46개월	3arms
13	Shah (A)	2018	미국	코호트 (SEER- Medicare 2000-2014)	Localized PCa	11049 (3051/ 7998)	Cryotherapy	Conservative	O	O		1년	동일 연구
14	Shah (B)	2018								O			

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구설계	연구대상자		중재법	대조군	연구결과			추적관찰 기간	비고
					정의	수(I/C)			안전성	효과성	경제성		
15	Werneburg (A)	2018	미국	코호트	PCa	279 (129/68/ 82/)	Primary Cryotherapy	Primary Active Holistic Surveillance	O	4년	동일연구, 3arms, Werneburg (A)는 Focal cryo vs. Total cryo vs. AS 결과 제시		
16	Werneburg (B)	2018						Primary CyberKnife	O				
17	Whalen	2018	미국	코호트	Low~ Intermediate Risk PCa	224 (10/27/ 45/142)	Primary whole gland Cryotherapy	RP XRT AS	O	10년	5arms 중 4arms (ADT 제외)		
18	Gestaut	2017	미국	코호트	Low and Intermediate Risk PCa	359 (142/ 217)	First line local Cryotherapy	Low Dose Rate Brachytherapy	O	5, 10, 15년			
19	Chiang	2016	대만	코호트	Localized PCa	492 (114/97/ 161/120)	Whole-gland Cryoablation	Retropubic RP	O	3년	동일연구, 4arms, Liu (2016)는 cryo vs. HIFU 결과만 제시		
20	Liu	2016						High dose rate Brachytherapy Whole-gland HIFU	O	2년			
21	Laviana	2016	미국	Time driven activity -based costing	Localized PCa	-	Cryotherapy	Robotic prostatectomy SBRT IMRT LDR brachytherapy HDR brachytherapy AS	O	(12년)	7arms		
22	Aizer	2015	미국	코호트 (SEER linked Medicare 2004-2007)	Low-Risk PCa (~T2a)	3001 (기대여명 <10년)	Cryotherapy	RP Minimally invasive RP Brachytherapy EBRT Image-guided /stereotactic RT Intensity-modulated RT Proton therapy AS/WW/O	O	(5년)	10arms 중 9 arms (ADT 제외)		
23	de Cerqueira	2015	브라질	코호트	Very low-risk PCa	30 (10/9/11)	Focal Cryoablation	Brachytherapy AS	O	18개월	3arms		

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구설계	연구대상자		중재법	대조군	연구결과			추적관찰 기간	비고
					정의	수(I/C)			안전성	효과성	경제성		
24	Jarosek	2015	미국	코호트 (SEER linked Medicare 1992-2007)	Nonmetastatic PCa	100874 (2115/ 44318/ 14259/ 11835/ 26790/ 1557)	Local Cryotherapy	EBRT BT BT+EBRT RP RP+EBRT	O			10년	6arms, ps match
25	Elkjaer	2014	덴마크	코호트	Localized PCa	390 (40/350)	Primary whole-gland Cryoablation	RP		O		12, 60개월	
26	Barret	2013	프랑스	코호트	Localized PCa	83 (50/ 12/21)	Focal Cryotherapy	Focal HIFU Focal Brachytherapy	O	O		12개월	4arms 중 3arms (광역동 치료 제외)
27	Chin	2012	캐나다	RCT	Locally Advanced PCa (T2c-T3b)	64 (33/31)	(Adjuvant hormone 후) + Local Cryoablation	(Adjuvant Hormone 후) + EBRT	O	O		9년	동일연구
28	Chin	2008							O	O		4년	
29	Williams	2012	미국	코호트 (SEER linked Medicare)	Localized PCa	10928 (943/ 9985)	Primary Cryotherapy	Brachytherapy	O	O	O	2년	
30	Donnelly	2010	캐나다	RCT	Localized PCa	244 (122/122)	Local Cryosurgery	EBRT	O	O		8년	동일연구, NCT00489060
31	Robinson	2009								O		3년	
32	Ko	2010	대한민국	코호트	Localized or locally advanced PCa (T1-T3)	66 (33/33)	Primary Cryosurgical ablation + ADT	3D conformal RT + ADT	O	O		3년	
33	Li	2010	중국	코호트	Localized PCa	102 (47/55)	Targeted Cryoablation	HIFU		O		36개월	
34	Malcolm	2010	미국	코호트	Localized PCa	785 (81//122 135/447)	Cryotherapy	Brachytherapy Open RP Robotic assisted Laparoscopic RP		O		36개월	4arms
35	Li	2009	중국	코호트	Localized PCa	127 (56/71)	Targeted Cryoablation	HIFU	O	O		18개월	
36	White	2008	미국	코호트 (CaPSURE ~2007.6.)	Locally advanced PCa (T3 or T4)	69 (12/26/ 31)	Primary Cryotherapy	Brachytherapy RP		O		3년	4arms 중 3arms (ADT 제외)

#	1저자	출판 연도	연구수행 국가	연구설계	연구대상자		중재법	대조군	연구결과			추적관찰 기간	비고
					정의	수(I/C)			안전성	효과성	경제성		
37	Elliott	2007	미국	코호트 (CaPSURE 1995-2006)	Localized PCa	5,635 (199/ 3,310/ 73/799/ 231/645/ 378)	Primary Cryotherapy	RP RP+EBRT BT BT+EBRT EBRT watchful waiting	O			4년	8arms 중 7arms (ADT 제외)
38	Mouraviev	2007	미국	코호트	Localized PCa	452 (58/197 /60/137)	Cryosurgical ablation	Retropubic RP Perineal RP Laparo-robotic Prostatectomy			O		4arms
39	Ball	2006	미국	코호트	Localized PCa	498 (39/118/ 135/124 /82)	Cryoablation	Brachytherapy Open RP Laparoscopic RP Da Vinci Robotic Prostatectomy		O		6개월	5arms
40	Smith	2000	미국	코호트	Prostate Carcinoma	1,584 (28/1,247/ 189/120)	Primary Cryoablation	RP RT Observation		O		12, 18개월	5arms 중 4arms (ADT 제외)
41	Gould	1999	미국	코호트	Localized PCa	159 (76/83)	Total Cryosurgery	RP	O	O		6개월	
42	Benoit	1998	미국	코호트	Localized PCa	181 (114/67)	Cryosurgical ablation	RP			O		

ADT, androgen deprivation therapy; AS, active surveillance; BT, brachytherapy; EBRT, external beam radiotherapy; HIFU, high-intensity focused ultrasound; PCa, prostate cancer; RCT, Randomized Controlled Trials; RP, radical prostatectomy; RT, radiation therapy, SBRT, stereotactic body radiotherapy; Tx, treatment

1.3 비뚤림위험 평가

연구유형에 따라 수행된 연구(trial)를 중심으로 비뚤림위험 평가를 수행하였다.

1.3.1 무작위배정 비교임상시험

2개의 무작위배정 비교임상시험(4편의 문헌)은 Cochrane Risk of Bias (RoB)를 이용하여 비뚤림위험 평가를 수행하였다.

선택 비뚤림(‘무작위 배정순서 생성’, ‘배정순서 은폐’) 및 실행 비뚤림(‘연구 참여자, 연구자 눈가림’, ‘결과평가에 대한 눈가림’)과 관련된 세부내용은 구체적으로 언급하고 있지 않아 불확실(Unclear)로 평가하였으며, 프로토콜은 없지만 연구방법에 언급된 결과지표가 연구결과에 잘 보고되고 있어 ‘선택적 보고’ 비뚤림위험은 낮음(Low)으로 평가하였다. 2개의 모든 연구는 민간기업과의 이해관계 또는 연구비 지원을 받아 수행되어 ‘민간연구비 지원’ 비뚤림위험을 높음(High)으로 평가하였다.

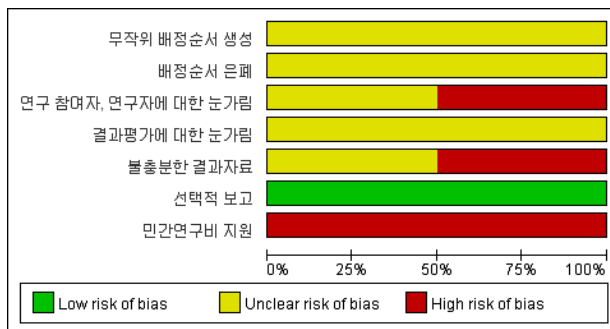


그림 3.2 [RCT] 비뚤림위험 그래프

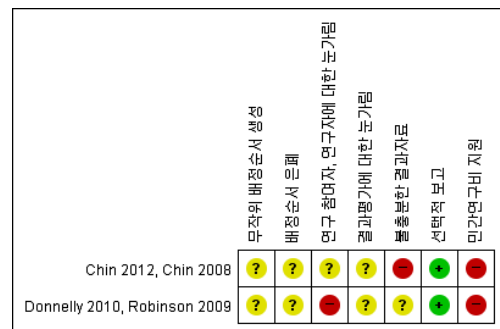


그림 3.3 [RCT] 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표

1.3.2 비무작위 비교연구

35개의 비무작위 비교연구 중, 경제성 결과만 보고한 4개의 연구를 제외한 31개의 연구를 대상으로 RoBANS ver.2.0을 이용하여 비뚤림위험 평가를 수행하였다.

‘대상군 비교 가능성’ 및 ‘교란변수’는 50% 이상의 연구에서 비뚤림위험 높은 것(High)으로 나타났다. 모든 연구는 의료기관 및 청구자료 등 신뢰성 있는 자료원을 이용하여 중재군과 대조군의 노출을 확인하였고(‘노출 측정’), 신뢰도 및 타당도가 입증된 도구를 활용하여 결과를 평가하였기에(‘결과 평가’) 해당 비뚤림위험은 모두 낮음(Low)으로 평가하였다. ‘평가자의 눈가림’은 모든 연구에서 구체적으로 언급하고 있지 않아 불확실(Unclear)로 평가하였고, 프로토콜을 없지만 연구방법에 언급된 결과지표가 연구결과에 잘 보고되고 있어 ‘선택적 결과 보고’ 비뚤림위험은 대체로 낮음(Low)으로 평가하였다. ‘민간연구비 지원’ 비뚤림위험은 낮음(Low) 68%, 불확실(Unclear) 19%, 높음(High)이 13%로 나타났다.

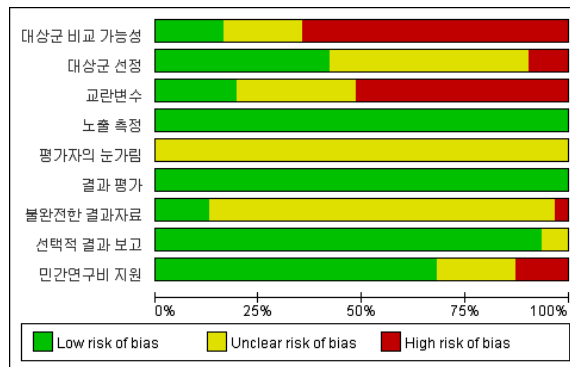


그림 3.4 [NRS] 비뚤림위험 그래프

	대상군 비교 가능성	대상군 선정	교란변수	노출 측정	평가자의 눈가림	결과 평가	불완전한 결과자료	선택적 결과 보고	민간연구비 지원
Bakavicius 2019	●	●	●	●	?	●	●	●	●
Ball 2006	●	?	●	●	?	●	?	●	●
Barret 2013	?	●	?	●	?	●	?	●	●
Chiang 2016, Liu 2016	●	?	●	●	?	●	?	●	●
Chinenov 2018	?	?	?	●	?	●	?	●	●
de Cerqueira 2015	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Elkjaer 2014	●	?	●	●	?	●	?	●	●
Elliott 2007	?	?	?	●	?	●	?	●	●
Enikeev 2020	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Garcia-Barreras 2018	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Gestaut 2017	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Gould 1999	?	?	?	●	?	●	?	●	?
Guo 2020	?	●	?	●	?	●	?	●	●
Jarosek 2015	?	?	?	●	?	●	?	●	●
Jin 2020	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Ko 2010	●	●	●	●	?	●	?	●	?
Li 2009	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Li 2010	●	●	●	●	?	●	?	●	?
Malcolm 2010	●	?	?	●	?	●	?	●	●
Marra 2022	●	?	●	●	?	●	?	●	?
Monaco (A) 2022	●	●	●	●	?	●	?	●	?
Monaco (B) 2022	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Shah (A) 2018, Shah (B) 2018	●	?	?	●	?	●	?	●	●
Smith 2000	●	?	●	●	?	●	?	●	●
Stabile 2021	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Tourinho-Barbosa 2020	●	●	●	●	?	●	?	●	●
Werneburg (A) 2018, Werneburg (B) 2018	●	?	●	●	?	●	?	●	●
Whalen 2018	●	●	●	●	?	●	?	●	●
White 2008	●	?	?	●	?	●	?	●	?
Williams 2012	●	?	●	●	?	●	?	●	●
Yuan 2022	●	?	●	●	?	●	?	●	●

그림 3.5 [NRS] 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약표

2. 분석결과

2.1 안전성

전립선암 냉동제거술의 안전성은 16개 연구(17편 문헌)에서 다양한 결과지표로 보고되었다. 안전성의 결과지표는 전체 합병증, 비뇨생식기 합병증, 위장관 합병증으로 범주화하고, 대조군을 구분하여 분석결과를 제시하였다.

2.1.1 전체 합병증

무작위배정 비교임상시험

냉동제거술과 방사선 치료를 비교한 2개의 무작위배정 비교임상시험에서 전체 합병증을 보고하였다. Chin 등(2012)의 연구에서는 장기 후유증 또는 심각한 합병증이 두 군 모두에서 발생하지 않았으며 Donnelly 등(2010)은 Grade 3의 합병증이 일부 보고되었으나 두 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.2 [RCT] 전체 합병증

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료									
Chin	2012	Long-term adverse sequelae	명	0	31	0	31	-	-
	2008	Serious complications		0	33	0	31	-	-
Donnelly	2010	Adverse events (grade 3)	명	12	117	14	114	-	(NS)

NS, not significant

비무작위배정 비교연구

8개의 비무작위배정 비교연구에서 전체 합병증을 보고하였다. 대조군별 메타분석 결과, 냉동제거술은 HIFU 또는 전립선절제술보다 전체 합병증 발생이 유의하게 낮았으나, 능동감시보다는 합병증 발생이 유의하게 더 많았다. 방사선 치료와는 두 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.3 [NRS] 전체 합병증

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. 능동감시									
Marra	2022	Complications	명	35	121	언급없음		-	-
Shah (A)	2018	Overall side effects	명	1,300	3,051	2,343	7,998	<0.0001	S

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. HIFU									
Bakavicius	2019	In total	명	27	126	79	210	0.002	S
Barret	2013	Treatment-related complications : grade 1 (pelvic pain, urinary retention)	명	5	50	5	21	-	(NS)
		: grade 2 (hematuria)		1	50	0	21	-	(NS)
		: grade 3b (rectal fistula, urethral stricture)		2	50	0	21	-	(NS)
		: grade 4 or higher complications		0	50	0	21	-	-
냉동제거술 vs. 방사선 치료									
Monaco (A)	2022	Treatment-related complications	명	15	68	10	51	0.745	NS
Jarosek	2015	Any urinary adverse event	(%)	(19.4%)	2,115	(17.6%) (20.0%)	44,318 14,259	(S) (NS)	vs. EBRT vs. BT
Barret	2013	Treatment-related complications : grade 1 (pelvic pain, urinary retention)	명	5	50	0	12	-	(NS)
		: grade 2 (hematuria)		1	50	0	12	-	(NS)
		: grade 3b (rectal fistula, urethral stricture)		2	50	0	12	-	(NS)
		: grade 4 or higher complications		0	50	0	12	-	-
Williams	2012	Overall complication	명	600	943	4,873	9,985	<0.001	S
Ko	2010	Perioperative complications	명	5	33	0	33	-	(NS)
		- Transfusion		0	33	0	33	-	-
		- Scrotal swelling		3	33	0	33	-	(NS)
		- Perineal discomfort		2	33	0	33	-	(NS)
냉동제거술 vs. 전립선절제술									
Jarosek	2015	Any urinary adverse event	(%)	(19.4%)	2,115	(27.2%)	26,790	(S)	propensity-weighted

BT, brachytherapy; EBRT, external beam radiotherapy; HIFU, high-intensity focused ultrasound; NS, not significant; NRS, Non-randomized study; S, significant

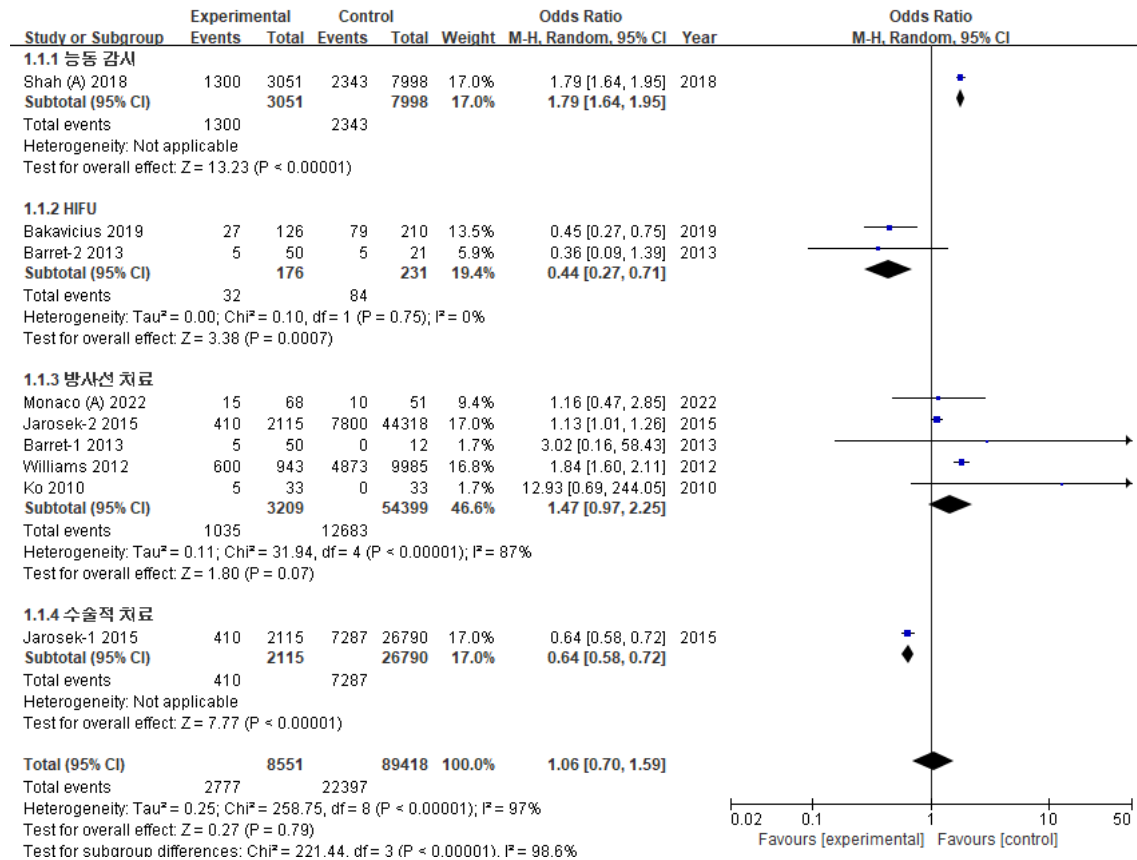


그림 3.6 [NRS] 전체 합병증 forest plot

2.1.2 비뇨생식기 합병증

무작위배정 비교임상시험

2개의 무작위배정 비교임상시험에서 비뇨생식기와 관련된 다양한 합병증을 보고하였다. 냉동제거술은 방사선 치료와 대부분의 결과지표에서 유의한 차이가 없었으며, 방사선 치료는 일부 지표(spontaneous erections, perineal/genital pain)에서 비뇨생식기 합병증 발생이 유의하게 더 적었다.

표 3.4 [RCT] 비뇨생식기 합병증

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p-value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료									
Donnelly	2010	Spontaneous erections	명	8	56	38	57	<0.001	S
		Intercourse-assisted or unassisted		14	48	14	47	-	(NS)

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p-value	비고
				Events	Total	Events	Total		
Chin	2008	Adverse effects: genitourinary	명	28	33	26	31	-	NS
		Adverse effects: Hormonal		27	33	24	31	-	NS
		Frequency/urgency		20	33	24	31	-	NS
		Poor stream		9	33	5	31	-	NS
		Incontinence		2	33	1	31	-	NS
		Hematuria		4	33	2	31	-	NS
		Perineal/genital pain		11	33	1	31	0.006	S
		New onset ED		10	33	?	31	-	NS

ED, erectile dysfunction; NS, not significant; RCT, Randomized Controlled Trials; S, significant

비무작위배정 비교연구

11개의 비무작위배정 비교연구에서 비뇨생식기와 관련된 다양한 합병증을 보고하였다. 요실금 (incontinence) 발생에 대한 메타분석 결과, 냉동제거술은 다른 치료법(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술)과 유의한 차이가 없었다.

표 3.5 [NRS] 비뇨생식기 합병증

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. 능동감시									
Marra	2022	Urethral slaughtering	명	0	121	언급없음		-	-
		Urinary retention		10	121				
		Urethral stenosis		1	121				
		Hematuria		6	121				
		Rectal fistula		1	121				
		UTI		8	121				
Enikeev	2020	Scrotal edema	명	28	45	0	30	-	(S)
		Stress urinary incontinence		2	45	0	30	-	(NS)
		Radiation cystitis		0	45	0	30	-	-
Shah (A)	2018	ED	명	630	3,051	961	7,998	<0.0001	S
		Lower urinary tract obstruction		416	3,051	725	7,998	<0.0001	S
		Urinary fistula		12	3,051	<11	7,998	0.0047	S
		Hydronephrosis		85	3,051	139	7,998	0.0005	S
		Urinary incontinence		<11	3,051	<11	7,998	0.1573	NS
Elliott	2007	Urethral stricture		5	199	4	378	-	(NS)
냉동제거술 vs. HIFU									
Enikeev	2020	Scrotal edema	명	28	45	12	45	-	(S)
		Stress urinary incontinence		2	45	3	45	-	(NS)
		Radiation cvstitis		0	45	0	45	-	-

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
Bakavicius	2019	Dysuria w/o infection	명	1	126	8	210	0.097	NS
		Urethral sloughing/visible hematuria		4	126	17	210	0.054	NS
		Acute urinary retention		9	126	36	210	0.009	S
		Urethral stricture		1	126	4	210	0.415	NS
		Hemospermia		1	126	3	210	0.603	NS
		Penis/scrotum/pe rineum hematoma		2	126	0	210	0.067	NS
		Urinary tract infection		4	126	17	210	0.071	NS
		Acute infective epididymitis		0	126	10	210	0.013	S
		Hydronephrosis/ renal colic		1	126	0	210	0.196	NS
		Acute renal insufficiency		0	126	1	210	0.438	NS
		Penis/scrotum edema		1	126	0	210	0.196	NS
Li	2009	Urethral stricture	명	9	56	15	71	0.2	NS
		Stress incontinence		3	56	2	71	0.07	NS
		Developed UTI		3	56	6	71	0.4	NS
		ED		15	17	10	19	<0.001	S
		Urethro-rectal fistula		0	56	0	71	-	-
냉동제거술 vs. 방사선 치료									
Enikeev	2020	Scrotal edema	명	28	45	0	35	(0.001)	(S)
		Stress urinary incontinence		2	45	4	35	-	(NS)
		Radiation cystitis		0	45	1	35	-	(NS)
Jarosek	2015	Spasm/cystitis/ hematuria	(%, 95% CI)	(4.22%)	(3.01 -5.91)	(4.95%)	(4.61 -5.31)	-	vs. EBRT
		Incontinence		(2.44%)	(1.23 -4.82)	(0.28%)	(0.21 -0.38)	(S)	
		Ureteral stricture		(1.05%)	(0.63 -1.74)	(2.22%)	(1.99 -2.48)	-	
		Urinary Fistula		-	-	(0.11%)	(0.07 -0.16)	-	
		Urethral stricture/ BNC		(10.27%)	(8.14 -12.91)	9.56%	(9.1 -10.04)	-	
		BPH		(6.5%)	(4.72 -8.91)	5.79%	(5.42 -6.19)	-	
		BOO		(15.03%)	(13.52 -16.69)	13.29%	(12.7 -13.85)	-	vs. BT
		Spasm/cystitis/ hematuria		(4.22%)	(3.01 -5.91)	4.83%	(4.26 -5.48)	-	
		Incontinence		(2.44%)	(1.23 -4.82)	0.61%	(0.45 -0.84)	-	
		Ureteral stricture		(1.05%)	(0.63 -1.74)	1.78%	(1.37 -2.31)	-	
		Urinary Fistula		-	-	0.14%	(0.06 -0.3)	-	
		Urethral stricture/ BNC		(10.27%)	(8.14 -12.91)	11.94%	(11 -12.95)	-	
		BPH		(6.5%)	(4.72 -8.91)	7.44%	(6.66 -8.31)	-	
		BOO		(15.03%)	(13.52 -16.69)	15.68%	(14.83 -16.57)	-	

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
Williams	2012	Urinary complication	명	390	943	2,217	9,85	<0.001	S
		- Cystitis		5	943	240	9,985	<0.001	S
		- Retention		231	943	839	9,985	<0.001	S
		- Urethral stricture		51	943	369	9,985	0.19	NS
		- Incontinence		172	943	1,128	9,985	<0.001	S
		- Urethral fistula		8	943	30	9,985	0.1445	NS
		ED complications		327	943	2,097	9,985	<0.001	S
Ko	2010	Urinary	명	13	33	22	33	0.048	S
		- Irritative voiding symptom		11	33	20	33	-	(NS)
		- Transient retention		1	33	1	33	-	(NS)
		- Urinary tract infection		1	33	2	33	-	(NS)
		- Incontinence		0	33	2	33	-	(NS)
		- Rectourethral fistula		0	33	0	33	-	(NS)
		Hormonal		5	33	5	33	-	(NS)
		- Hot flushing		4	33	5	33	-	(NS)
		- Gynecomastia		2	33	1	33	-	(NS)
Elliott	2007	Urethral stricture	명	5	199	11	645	(NS)	vs. EBRT
						14	799	(NS)	vs. BT
냉동제거술 vs. 전립선절제술									
Chinenov	2018	Stress-induced urine incontinence	명, 6개월	0	42	9	42	-	(S)
			명, 12개월	0	42	6	42	-	(NS)
Jarosek	2015	Spasm/cystitis/hematuria	(% 95% CI), 10년 누적	(4.22%)	(3.01-5.91)	(3.21%)	(2.9-3.55)	-	
		Incontinence		(2.44%)	(1.23-4.82)	(6.24%)	(5.88-6.62)	-	
		Ureteral stricture		(1.05%)	(0.63-1.74)	(1.72%)	(1.52-1.95)	-	
		Urinary Fistula		-	-	(0.33%)	(0.26-0.42)	-	
		Urethral stricture/BNC		(10.27%)	(8.14-12.91)	(19.34%)	(18.74-19.96)	-	
		BPH		(6.5%)	(4.72-8.91)	(1.27%)	(1.11-1.46)	-	
		BOO		(15.03%)	(13.52-16.69)	(20.35%)	(19.71-20.99)	-	
Elliott	2007	Urethral stricture	명	5	199	277	3,310	-	S
		Incontinence	명	5	27	3	25	-	(NS)
Gould	1999	Subsequent transurethral resection	명, 12개월	12	27	-	-	-	-

BNC, bladder neck contracture; BOO, bladder outlet obstruction; BPH, benign prostatic hypertrophy; BT, brachytherapy; CI, confidence interval; EBRT, external beam radiotherapy; ED, erectile dysfunction; HIFU, high-intensity focused ultrasound; NS, not significant; NRS, Non-randomized study; S, significant; UTI, urinary tract infection

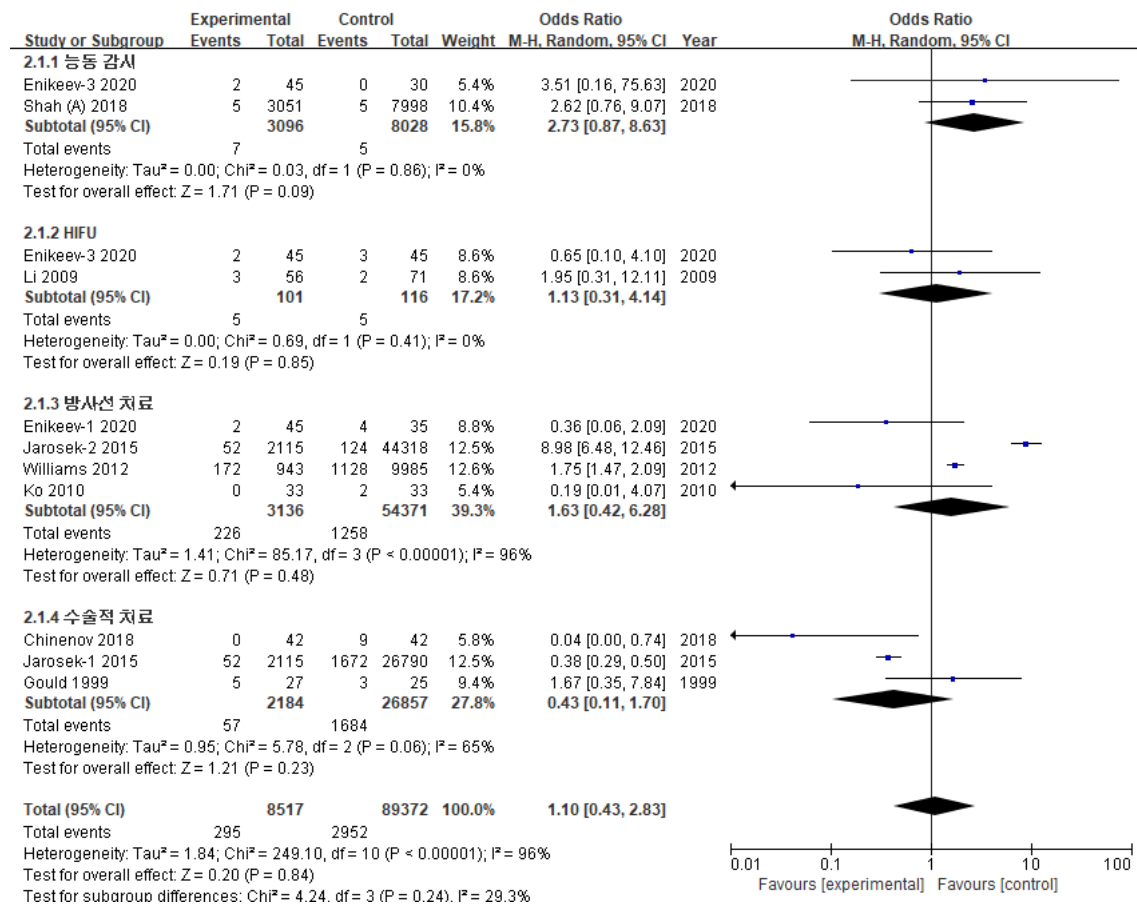


그림 3.7 [NRS] 비뇨생식기 합병증-요실금 forest plot

2.1.3 위장관 합병증

무작위배정 비교임상시험

1개의 무작위배정 비교임상시험에서 위장관과 관련된 다양한 합병증을 보고하였다. 전반적으로 냉동제거술은 방사선 치료보다 직장 통증(Proctalgia), 혈변, 설사와 같은 위장관 합병증 발생이 유의하게 적었다.

표 3.6 [RCT] 위장관 합병증

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료									
Chin	2008	Adverse effects: gastrointestinal	명	15	33	31	31	<0.001	S
		Proctalgia		0	33	18	31	<0.001	S
		Hematochezia/ melena		0	33	7	31	0.004	S
		Diarrhea		3	33	21	31	<0.001	S
		Constipation		11	33	7	31	–	NS
		Fecal incontinence		1	33	2	31	–	NS

NS, not significant; RCT, Randomized Controlled Trials; S, significant

비무작위배정 비교연구

6개의 비무작위배정 비교연구에서 위장관과 관련된 다양한 합병증을 보고하였다. 직장요도루(rectourethral fistula) 발생에 대한 메타분석 결과, 냉동제거술은 다른 치료법(능동감시, HIFU, 방사선 치료)과 유의한 차이가 없었다.

표 3.7 [NRS] 위장관 합병증

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. 능동감시									
Enikeev	2020	Radiation proctitis	명	0	45	0	30	-	-
		Rectourethral fistula		1	45	0	30	-	(NS)
Shah (A)	2018	Bowel fistula	명	13	3,051	43	7,998	0.4604	NS
냉동제거술 vs. HIFU									
Enikeev	2020	Radiation proctitis	명	0	45	0	45	-	-
		Rectourethral fistula		1	45	0	45	-	(NS)
Bakavicius	2019	Perineal abscess	명	2	126	0	210	0.067	
		Testicular/perineal/ anal pain		4	126	1	210	0.048	S
		Fistula		1	126	0	210	0.196	NS

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료									
Enikeev	2020	Radiation proctitis	명	0	45	1	35	–	(NS)
		Rectourethral fistula		1	45	0	35	–	(NS)
Williams	2012	Bowel complication	명	114	943	1,897	9,985	<0.001	S
		– Proctitis/ haemorrhage		110	943	1,857	9,985	<0.001	S
		– Rectal injury/ ulcer		8	943	200	9,985	<0.001	S
Ko	2010	Gastrointestinal	명	11	33	23	33	0.006	S
		– Diarrhea		3	33	13	33	–	(NS)
		– Constipation		4	33	5	33	–	(NS)
		– Hematochezia		0	33	1	33	–	(NS)
		– Proctalgia		4	33	11	33	–	(NS)
		– Fecal incontinence		0	33	0	33	–	–
냉동제거술 vs. 전립선절제술									
Gould	1999	Rectal injury; required intraoperative suture repair	명	0	27	1	83	–	(NS)

HIFU, high-intensity focused ultrasound; NS, not significant; NRS, Non-randomized study; S, significant

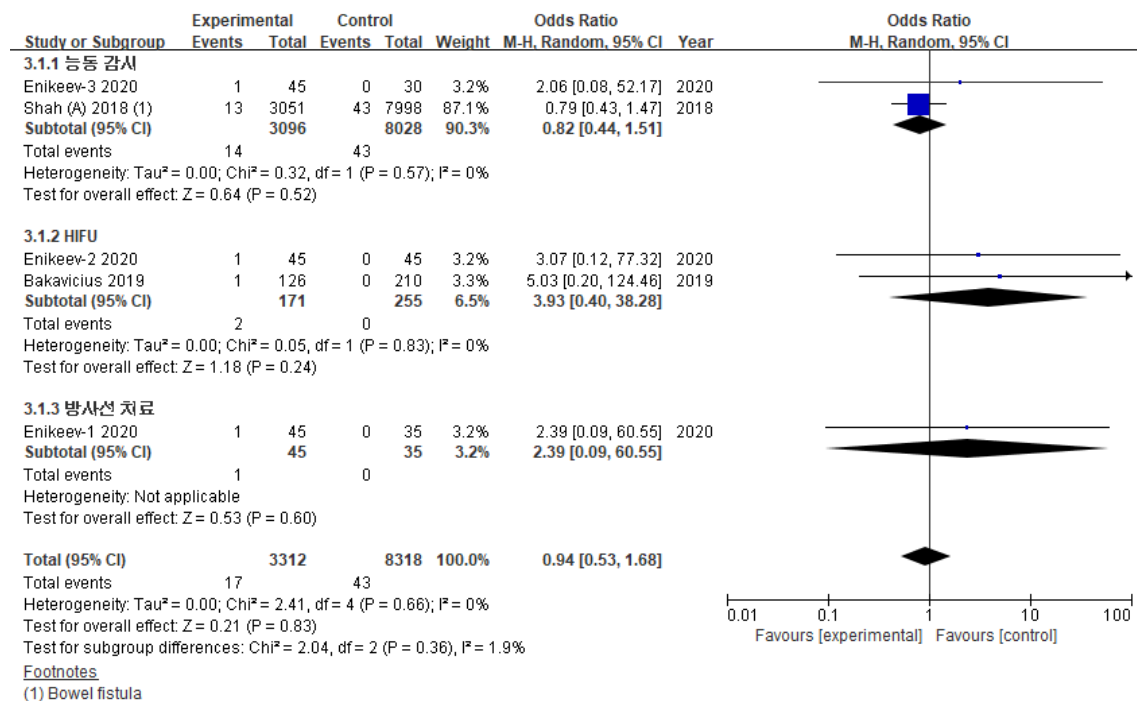


그림 3.8 [NRS] 위장관 합병증-직장요도루 forest plot

2.1.4 기타

비무작위배정 비교연구

기타 합병증으로 불안, 저혈압, 과민반응 등이 보고되었으나, 모든 결과지표에 있어 두 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.8 [NRS] 기타 합병증

1저자	출판연도	결과지표	단위, 시점	중재군		대조군		p -value	비고
				Events	Total	Events	Total		
냉동제거술 vs. 능동감시									
Enikeev	2020	Anxiety (HADS)8)	명	1	45	11	30	-	(NS)
Shah	2018	Bleeding	명	187	3,051	547	7,998	0.1803	NS
냉동제거술 vs. HIFU									
Enikeev	2020	Anxiety (HADS)8)	명	1	45	3	45	-	(NS)
Bakavicius	2019	Hypotension	명	2	126	1	210	0.295	NS
		Allergic reaction		1	126	0	210	0.196	NS
냉동제거술 vs. 방사선 치료									
Enikeev	2020	Anxiety (HADS)8)	명	1	45	2	35	-	(NS)
냉동제거술 vs. 전립선절제술									
Gould	1999	Had fluid in the retroperitoneum (leakage of irrigant)	명	1	27	0	83	-	(NS)

HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HIFU, high-intensity focused ultrasound; NRS, Non-randomized study; NS, not significant

2.2 효과성

전립선암 냉동제거술의 효과성은 30개 연구(34편 문헌)에서 다양한 결과지표로 보고되었다. 분석결과는 결과지표를 종양학적 의료결과, 기능 지표, 삶의 질로 결과지표를 범주화하였고, 대조군별로 나누어 제시하였다.

2.2.1 종양학적 의료결과

종양학적 의료결과에는 전체 생존율, 암 특이 생존율, 무재발 생존율, 무전이 생존율, 재발을 포함하였고 각각의 결과를 제시하였다.

2.2.1.1 전체 생존율(overall survival)/사망률(overall mortality)

무작위배정 비교임상시험

냉동제거술과 방사선 치료를 비교한 2개의 무작위배정 비교임상시험에서 전체 생존율을 보고하였다. 2개의 연구 모두에서 냉동제거술은 방사선 치료와 전체 생존율에 유의한 차이가 없었다.

표 3.9 [RCT] 전체 생존율

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		HR (95%CI)	p-value	비고
				%	95% CI	%	95% CI			
냉동제거술 vs. 방사선 치료										
Chin	2012	OS	8년	60%		62.1%			-	NS
	2008	OS	4년	87%		87%			-	NS
Donnelly	2010	OS	5년	89.7%		88.5%			0.78	NS

CI, confidence interval; HR, Hazard Ratio; NS, not significant; OS, overall survival; RCT, Randomized Controlled Trials; S, significant

비무작위배정 비교연구

6개의 비무작위배정 비교연구에서 전체 생존율 및 사망률을 보고하였다. 냉동제거술은 전립선절제술보다 전체 생존율이 유의하게 낮았으며, 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과는 유의한 차이가 없었다.

표 3.10 [NRS] 전체 생존율/전체 사망률

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		HR (95%CI)	p -value	비고
				%	95% CI	%	95% CI			
냉동제거술 vs. 능동감시										
Marra	2022	OS	5년	98.1%		96.5%			>0.05	NS
		OS	10년	97.0%		85.3%		HR 3.45 (0.6621 -18.0605)	0.0804	NS

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		HR (95%CI)	p -value	비고
				%	95% CI	%	95% CI			
Yuan	2022	OM						HR 1.27 (0.90-1.80)	-	NS
Whalen	2018	OM		20%		22%			-	(NS)
냉동제거술 vs. 방사선 치료										
Whalen	2018	OM	10년	20%		36%			-	(NS)
Ko	2010	OS		88%		91%			-	NS
냉동제거술 vs. 전립선절제술										
Guo	2020	OS	5년	87.0%		93.8%			-	-
			10년	61.3%		79.9%			-	-
			10년			ref.		HR 2.09 (1.80-2.44)	<0.001	
Jin	2020	OS		그래프		그래프		-	<0.001	S
		[PSM model]								
		OM	150 개월			ref.		HR 2.70 (1.99-3.66)	<0.001	S
		[Adjusted model]				ref.		HR 2.52 (1.99-3.20)	<0.001	S
Whalen	2018	OM	10년	20%		7%			-	(NS)
		OM				ref. (혼합*) * RP+XRT+ ADT		HR 1.58 (0.374, 6.6)	0.535	NS

CI, confidence interval; HR, Hazard ratio; NS, not significant; NRS, Non-randomized study; OM, overall mortality; OS, overall survival; PSM, Propensity score matching; S, significant

2.2.1.2 암 특이 생존율(cancer specific survival)/사망률(cancer specific mortality)

무작위배정 비교임상시험

2개의 무작위배정 비교임상시험에서 암 특이 생존율 및 사망률을 보고하였다. 냉동제거술과 방사선 치료는 암 특이 생존율에 있어 두 군간 유의한 차이가 없었다.

표 3.11 [RCT] 암 특이 생존율

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		HR (95%CI)	p -value	비고
				%	95% CI	%	95% CI			
냉동제거술 vs. 방사선 치료										
Chin	2012	DSS	8년	64%		69%			-	NS
	2008	DSS	4년	95%		97%			-	NS
		Died, related PCa		3.0%		3.2%			-	
Donnelly	2010	DSS	5년	96.4%		96.1%		difference 0.3 (-4.8, 5.4)	-	NS

CI, confidence interval; DSS, disease specific survival; HR, Hazard Ratio; NS, not significant; PCa, prostate cancer; RCT, Randomized Controlled Trials

비무작위배정 비교연구

7개의 비무작위배정 비교연구에서 암 특이 생존율 및 사망률을 보고하였다. 냉동제거술은 전립선절제술보다 암 특이 생존율 및 사망률이 유의하게 낮았으며, 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과는 대체로 유의한 차이가 없었다.

표 3.12 [NRS] 암 특이 생존율/사망률

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		HR (95%CI)	p -value	비고
				%	95% CI	%	95% CI			
냉동제거술 vs. 능동감시										
Marra	2022	PCa deaths		0%		0%			-	-
Yuan	2022	CSM						HR 0.73 (0.10-5.35)	-	NS
Shah (A)	2018	CSS	1년	93.59%		95.79%			<0.05	S
냉동제거술 vs. 방사선 치료										
Gestaut	2017	Died of PCa		0.7%		0.9%			-	(NS)
Ko	2010	DSS		97%		97%			-	NS
냉동제거술 vs. 전립선절제술										
Guo	2020	CSS	5년	99.5%		99.8%			-	-
			10년	98.1%		99.2%			-	-
			10년			ref.		HR 2.07 (1.22-3.51)	0.007	S
		CSS: low			ref.		HR 1.07 (0.28-4.02)	0.925	NS	
		CSS: intermediate			ref.		HR 2.65 (1.50-4.70)	0.001	S	
Jin	2020	CSS	150 개월	그래프		그래프		-	<0.001	S
		[PSM model] CSM	150 개월			ref.		HR 2.99 (1.19-7.48)	0.02	S
		[Adjusted model] CSM				ref.		HR 1.38 (0.63-3.03)	0.42	NS
		CSM : PSA <4			ref.		HR 0.47 (0.02-10.48)	-	NS	
		CSM : PSA 4-10			ref.		HR 0.86 (0.33-2.22)	-	NS	
		CSM : PSA ≥10			ref.		HR 5.02 (1.30-19.39)	0.02	S	
		CSM : low			ref.		HR 1.29 (0.49-3.39)	-	NS	
		CSM : intermediate			ref.		HR 3.48 (2.00-5.84)	-	S	

CI, confidence interval; CSM, cancer specific mortality; CSS, Cancer specific survival; DSS, disease specific survival; HR, Hazard ratio; NS, not significant; NRS, Non-randomized study; PCa, prostate cancer; PSA, prostate-specific antigen; PSM, Propensity score matching; S, significant

2.2.1.3 무재발 생존율(biochemical recurrence free survival)

무작위배정 비교임상시험

1개의 무작위배정 비교임상시험에서 무재발 생존율을 보고하였다. 냉동제거술은 방사선 치료보다 무재발 생존율이 유의하게 더 낮았다.

표 3.13 [RCT] 무재발 생존율

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		p-value	비고
				%	95% CI	%	95% CI		
냉동제거술 vs. 방사선 치료									
Chin	2012	bDFS	8년	17.4%		59.1%		0.01	S
		bDFS	4년	13%		47%		0.0277	S
	2008	bDFS : ASTRO	4년	-		-		0.0277	S
		bDFS : Nadir + 2	4년	-		-		0.0123	S

ASTRO, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; bDFS, biochemical disease-free survival; CI, confidence interval; RCT, Randomized Controlled Trials; S, significant

비무작위배정 비교연구

5개의 비무작위배정 비교연구에서 무재발 생존율을 보고하였다. 대체로 냉동제거술은 방사선 치료보다 무재발 생존율이 유의하게 낮았으나, 다른 치료법(능동감시, HIFU)과는 유의한 차이는 없었다. 냉동제거술과 전립선절제술을 비교한 2개의 연구결과는 서로 상반되었다. 1개 연구(Chiang 등, 2016)는 냉동제거술의 무재발 생존율이 전립선절제술보다 유의하게 높았으나, 다른 연구(Elkjaer 등, 2014)에서는 전립선절제술에서 무재발 생존율이 유의하게 높았다.

표 3.14 [NRS] 무재발 생존율

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		HR (95%CI)	p -value	비고
				%	95% CI	%	95% CI			
냉동제거술 vs. 능동감시										
Marra	2022	Radical therapy free or ADT free survival	5년	70.5%		57.3%			>0.05	NS
			10년	51.0%		39.3%		HR 1.63 (0.9464 -2.8265)	0.0444	NS
		Any treatment-free survival	5년	65.0%		57.3%			>0.05	NS
			10년	40.2%		39.3%		HR 1.35 (0.8093 -2.2647)	0.27	NS
Enikeev	2020	Relapse free survival	24개월	15%		6.7%			-	(NS)
냉동제거술 vs. HIFU										
Enikeev	2020	Relapse - ree survival bRES	24 개월	15%		15.6%			-	(NS)
				85.0%		81.0%			-	

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		HR (95%CI)	p -value	비고
				%	95% CI	%	95% CI			
Tourinho -Barbosa	2020	FFS (Failure -free survival)	1년	97%	(91-99)	93%	(88-96)		-	NS
			2년	80%	(72-87)	76%	(69-82)		-	NS
			3년	73%	(64-80)	62%	(54-70)		-	NS
			4년	65%	(55-73)	54%	(44-62)		-	NS
			5년	56%	(46-65)	52%	(43-61)		-	NS
		In-field recurrence -free	1년	97%	(91-99)	97%	(93-99)			
			2년	89%	(82-94)	86%	(79-91)			
			3년	85%	(77-91)	74%	(65-81)			
			4년	80%	(71-87)	65%	(55-74)			
			5년	71%	(60-79)	60%	(49-69)			
		Re-treatm ent-free	1년	99%	(94-99.9)	97%	(93-99)			
			2년	85%	(77-90)	77%	(70-83)			
			3년	76%	(67-83)	68%	(59-75)			
			4년	67%	(57-75)	57%	(48-66)			
			5년	58%	(48-67)	56%	(47-65)			
		Radical treatment- free	1년	99%	(94-99.9)	98%	(95-99.5)			
			2년	89%	(82-94)	84%	(77-89)			
			3년	83%	(74-89)	76%	(68-82)			
			4년	70%	(60-78)	65%	(55-73)			
			5년	70%	(60-78)	65%	(55-73)			
Chiang	2016	PSA BRFS (개월)	3년	26.39	12.53	27.66	13.72		-	(NS)
냉동제거술 vs. 방사선 치료										
Monaco (A)	2022	FFS	1-7년	(range 99~78%) 연평균 3.5% 감소		(range 100~80%) 연평균 3.2% 감소			0.7	NS
		BCR FFS	1-7년	(range 91~43%) 연평균 7.8% 감소		(range 98~77%) 연평균 3.5% 감소			<0.001	S
Enikeev	2020	Relapse free survival	24개 월	15%		6.1%			-	(NS)
		bRFS		85.0%		93.9%			-	
		bPFS	5년	57.9%		89.6%			<0.0001	S
		-low risk	5년	70.0%		89.4%			<0.0001	S
		- intermediate risk	5년	51.4%		89.7%			0.0001	S
		ADT salvage treatment free survival	5년	77.0%		95.4%			<0.0001	S
냉동제거술 vs. 전립선절제술										
Chiang	2016	PSA biochemical recurrence- free survival (개월)	3년	mean (SD) 26.39 (12.53)		mean (SD) 22.13 (14.85)			-	(S)
Elkjaer	2014	DFS		그래프		그래프			<0.001	S (RP)CAP)

ADT, androgen deprivation therapy; BCR, Biochemical recurrence; bPFS, biochemical progression free survival; bRFS, Biochemical relapse-free survival; CAP, CAP, cryoablation of the prostate; CI, confidence interval; FFS, failure-free survival; HIFU, high-intensity focused ultrasound; HR, Hazard Ratio; NRS, Non-randomized study; NS, not significant; PSA, prostate-specific antigen; RP, radical prostatectomy; S, significant; SD, standard deviation

2.2.1.4 무전이 생존율(metastasis free survival)

비무작위배정 비교연구

2개의 비무작위배정 비교연구에서 무전이 생존율을 보고하였다. 냉동제거술은 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과 무전이 생존율에 있어 유의한 차이가 없었다.

표 3.15 [NRS] 무전이 생존율

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군		대조군		HR (95%CI)	p -value	비고
				%	95% CI	%	95% CI			
냉동제거술 vs. 능동감시										
Marra	2022	Metastasis-free survival	5년	99.1%		97.1%			>0.05	NS
			10년	93.9%		90.7%		HR 1.4 (0.2360-8.3508)	0.6814	NS
냉동제거술 vs. 방사선 치료										
Gestaut	2017	Metastasis free survival	5년	97.6%		93.9%			-	(NS)
		- low risk		100.0%		100.0%			0.9639	NS
		- intermediate risk		93.9%		98.6%			0.0839	NS

CI, confidence interval; HR, Hazard Ratio; NRS, Non-randomized study; NS, not significant

2.2.1.5 재발(recurrence)

재발은 ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) 또는 전립선 특이항원 (Prostate Specific Antigen, PSA) 등의 기준에 따른 생화학적 재발(Biochemical Recurrence, BCR) 및 생검 양성결과(positive biopsy), 추가 치료, 전이 등의 다양한 결과지표를 포함하였다.

무작위배정 비교임상시험

2개의 무작위배정 비교임상시험에서 재발 결과를 보고하였다. 대체로 냉동제거술은 방사선 치료와 재발에 있어 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 재발과 관련된 일부 지표에 있어 유의한 차이를 보였다. Chin 등(2012) 연구에서 보고한 호르몬 치료 비율은 냉동제거술이 방사선 치료보다 유의하게 더 많았으며, Donnelly 등(2010) 연구의 생검 양성 비율은 냉동제거술이 방사선 치료보다 유의하게 더 낮게 나타났다.

표 3.16 [RCT] 재발

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			HR (95%CI)	p -value	비고
				Event	Total	%	Event	Total	%			
냉동제거술 vs. 방사선 치료												
Chin	2012	Positive biopsy	치료후			22.6			19.4		-	NS
		Distant metastasis				6.5			9.7		-	-
		Hormonal therapy				35.5			16.1		0.002	S
	2008	Positive biopsy				20			12		-	NS
		Biochemical failure (ASTRO)	4년	21	33	64	14	31	45		-	(NS)
Donnelly	2010	Biochemical failure (Trifecta) = 2 PSA rises with a final value >1.0 ng/mL	36개월			23.9			23.7	difference 0.2 (-10.8, 11.2)		NS
			60개월			31			37.7	difference -6.7 (-19.4, 6)		NS
			84개월			33.2			43.9	difference -10.7 (-24.4, 2.9)		NS
		Biochemical failure (Trifecta) = PSA nadir + 2 ng/mL	36개월			17.1			13.2	difference 3.9 (-5.3, 13.2)		NS
			60개월			25			25.1	difference -0.1 (-11.5, 11.2)		NS
			84개월			27			31.7	difference -4.7 (-17.5, 8)		NS
		Positive biopsy	36개월			7.7			28.9		0.0004	S

ASTRO, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; BCR, Biochemical recurrence; CI, confidence interval; HR, Hazard Ratio; NS, not significant; PSA, prostate-specific antigen; RCT, Randomized Controlled Trials; S, significant

비무작위배정 비교연구

13개의 비무작위배정 비교연구에서 재발 결과를 보고하였다. 대조군별 메타분석 결과, 냉동제거술은 HIFU보다 재발율이 유의하게 높았으나, 다른 치료법 (능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)과는 유의한 차이가 없었다.

표 3.17 [NRS] 재발

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			HR (95%CI)	p-value	비고
				Event	Total	%	Event	Total	%			
냉동제거술 vs. 능동감시												
Enikeev	2020	BCR	24개월	5	45	15	2	30	6.7		-	(NS)
Whalen	2018	Metastasis		0	10	0	1	142	1		-	(NS)

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			HR (95%CI)	p -value	비고
				Event	Total	%	Event	Total	%			
냉동제거술 vs. HIFU												
Stabile	2021	Any additional treatment		39	95	41.1	29	95	30.5		0.2	NS
		Radical treatment		31	95	32.6	24	95	25.3		0.4	NS
		Any additional treatment				ref.				HR 0.75 (0.30-1.87)	0.5	NS
		Radical treatment				ref.				HR 1.04 (0.30-1.87)	0.9	NS
Enikeev	2020	BCR	24개월	5	45	15	8	45	18.2		-	(NS)
Tourinho-Barbosa	2020	Postive post-FT biopsy		64	174	37	54	111	49		0.04	S
		Recurrence		54	119	45	68	190	36		0.1	NS
Garcia-Barreras	2018	PGA failure (partial gland ablation)		15	48	31.2	53	188	28.1		-	(NS)
Chiang	2016	PSA BCR	3년	36	114	31.6	29	120	24.2		-	(NS)
		Salvage treatment free	3년	82	114	71.9	84	120	70		-	(NS)
		Metastasis free	3년	113	114	99.1	119	120	99.2		-	(NS)
Li	2009	Complete response (PSA level <0.5 ng/mL)	3개월	43	56	77	52	71	73		-	(NS)
			6개월	41	56	73	51	71	72		-	(NS)
			1년	26	37	70	36	54	67		-	(NS)
냉동제거술 vs. 방사선 치료												
Monaco (A)	2022	BCR	치료후	35	68	51.5	11	51	21.6		-	(S)
		Salvage treatment	치료후	12	68	18	9	51	18		1	NS
Enikeev	2020	BCR	24개월	5	45	15	2	35	6.1		-	(NS)
Whalen	2018	BCR	10년	4	10	40	7	45	16		-	(NS)
		Metastasis		0	10	0	3	45	7		-	(NS)
Gestaut	2017	[low-risk] Biochemical failure (PSA)	at last follow-up			34.0			12.8		-	-
		[intermediate] Biochemical failure (PSA)				46.0			14.0		-	-
		Univariate HR for BCR : Cryotherapy							ref.	HR 4.5 (2.9-7.3)	<0.0001	S
		ADT salvage rates				21.8			4.2		<0.0001	S

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			HR (95%CI)	p -value	비고
				Event	Total	%	Event	Total	%			
Chiang	2016	PSA BCR	3년	36	114	31.6	88	161	54.7		-	(S)
		Salvage treatment free	3년	82	114	71.9	75	161	46.7		-	(S)
		Metastasis free	3년	113	114	99.1	146	161	90.7		-	(S)
Williams	2012	Additional hormonal therapy		1.4 (per 100 person-years)			0.5 (per 100 person-years)				<0.001	S
Ko	2010	BCR; ASTRO	36개월	3	33	9.1	12	33	36.6		0.008	S
		BCR; Phoenix		1	33	3	4	33	12.1		0.16	NS
		BCR; PSA (0.5 ng mL-1 cutoff)		11	33	33.3	12	33	36.6		0.76	NS
냉동제거술 vs. 전립선절제술												
Whalen	2018	BCR	10년	4	10	40	4	27	28		-	(NS)
		Metastasis		0	10	0	1	27	4		-	(NS)
Chiang	2016	PSA BCR	3년	36	114	31.6	47	97	48.5		-	(S)
		Salvage treatment free		82	114	71.9	59	97	60.8		-	(NS)
		Metastasis free		113	114	99.1	92	97	94.8		-	(NS)
Elkjaer	2014	Recurrent disease		13	40	32.5	63	350	18.0		-	(S)
Gould	1999	Reaching gold standard of 0.0 PSA	6개월	51	76	67	40	83	48		-	(S)
		Procedure success (PSA 0-0.2)		73	76	96	61	83	73		-	(S)

ADT, androgen deprivation therapy; ASTRO, American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; BCR, biochemical recurrence; CI, confidence interval; HIFU, high-intensity focused ultrasound; HR, Hazard Ratio; NRS, Non-randomized study; NS, not significant; PSA, prostate-specific antigen; S, significant

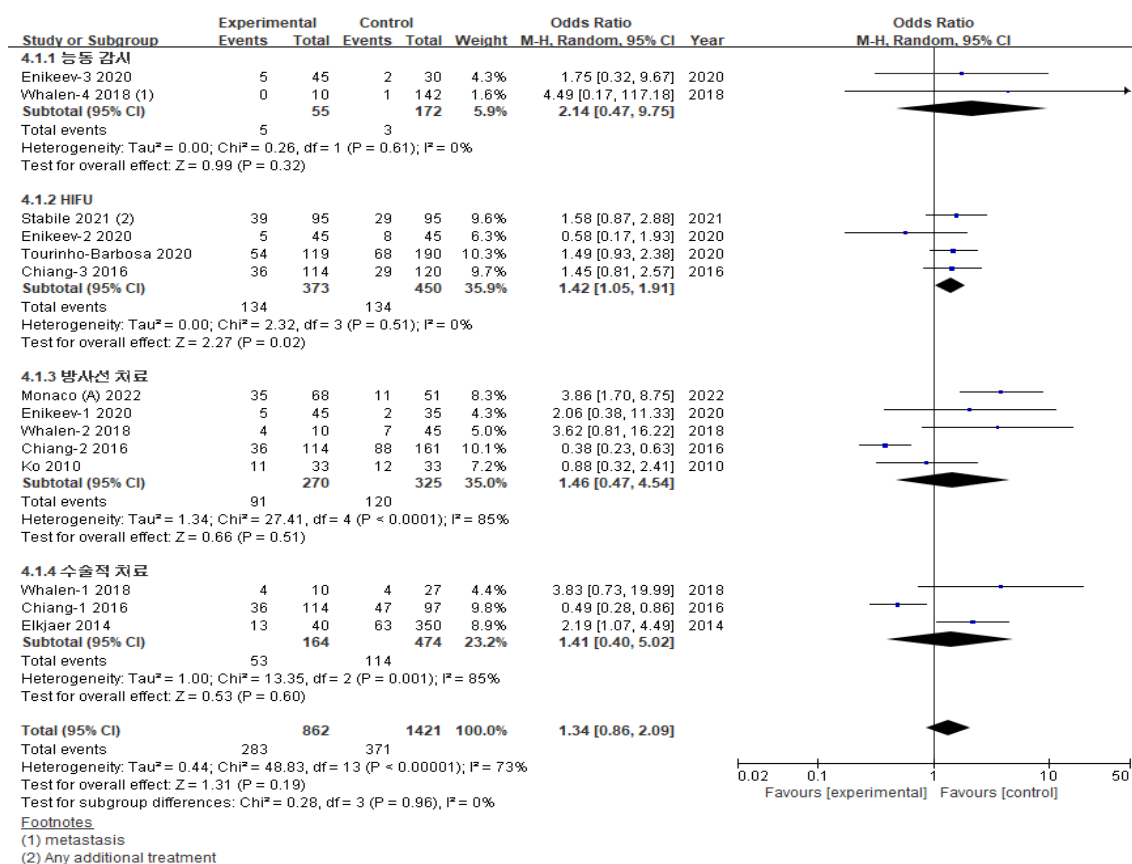


그림 3.9 [NRS] 재발 forest plot

2.2.2 기능 지표

기능 지표는 냉동제거술 후 비뇨생식기계 기능을 국제전립선증상점수(International Prostate Symptom Score, IPSS) 및 국제발기기능지수(international index of erectile function, IIEF)를 이용하여 측정한 결과를 포함하였다.

비무작위배정 비교연구

8개의 비무작위배정 비교연구에서 기능 지표와 관련된 결과를 보고하였다. 대조군별 메타분석 결과, 냉동제거술은 IPSS 점수에 있어 다른 치료법(능동감시, HIFU, 방사선치료, 전립선절제술) 모두와 유의한 차이가 없었다. 냉동제거술은 HIFU보다 IIEF 점수가 유의하게 낮았으나, 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)과는 유의한 차이가 없었다.

표 3.18 [NRS] 기능 지표

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p -value	비고	
				mean	SD	Total	mean	SD	Total			
냉동제거술 vs. 능동감시												
Marra	2022	IPSS	치료전	3	[0-9]	121	언급없음			-	-	
			3개월	6	[3-9]	121						
		IIEF-5	치료전	10	[0-20]	121						
			3개월	14.5	[5-18]	121						
Monaco (B)	2022	IPSS	-	그래프			그래프			0.2412	NS	
		IIEF	-	그래프			그래프			0.9523	NS	
Enikeev	2020	IPSS	Initial	10.8	3.3	45	9.2	3.9	30	-	(NS)	
			6개월	12.5	3.8	45	9.4	3.3	30	-	(S)	
			12개월	11.5	3.2	45	9.9	3	30	-	(S)	
			24개월	10.5	3.2	45	10.4	3.6	30	-	(NS)	
		IIEF-5	Initial	11.7	3.5	45	16.6	3.9	30	-	(S)	
			6개월	2.8	2.6	45	15.6	3	30	-	(S)	
			12개월	4.1	3.1	45	16.1	3.3	30	-	(S)	
			24개월	4.8	2.6	45	14.2	3.7	30	-	(S)	
			IPSS	-	7.00	4.45	10	12.45	9.47	11	-	(NS)
				IIEF-5	-	15.30	4.45	10	13.18	8.05	11	-
냉동제거술 vs. HIFU												
Enikeev	2020	IPSS	Initial	10.8	3.3	45	9.9	3.5	45	-	(NS)	
			6개월	12.5	3.8	45	11.7	3.3	45	-	(NS)	
			12개월	11.5	3.2	45	10.9	3	45	-	(NS)	
			24개월	10.5	3.2	45	11	3.5	45	-	(NS)	
		IIEF-5	Initial	11.7	3.5	45	16.4	3.5	45	-	(S)	
			6개월	2.8	2.6	45	8.4	3.1	45	-	(S)	
			12개월	4.1	3.1	45	9.9	4.1	45	-	(S)	
			24개월	4.8	2.6	45	10.4	3.1	45	-	(S)	
Chiang	2016	IPSS	6개월	10.43	6.5	114	7.26	4.41	120	-	(S)	
			12개월	9.54	5.87	114	6.25	3.42	120	-	(S)	
			18개월	9.15	6.08	114	5.82	3.75	120	-	(S)	
			24개월	9.04	6.3	114	5.7	3.53	120	-	(S)	
		IIEF-5	6개월	4.02	5.95	114	8.55	8.41	120	-	(S)	
			12개월	3.61	5.21	114	9.67	7.74	120	-	(S)	
			18개월	4.5	5.96	114	10.16	8.11	120	-	(S)	
			24개월	4.18	5.89	114	9.36	6.33	120	-	(S)	
Barret	2013	IPSS	기저	[9]	[3-10]	50	[3]	[1-7]	21	-	[median, IQR]	
			12개월	[5]	[1-11]	50	[6]	[2-11]	21	-		
		IIEF-5	기저	[19]	[9-25]	50	[20]	[15-25]	21	-		
			12개월	[14]	[8-25]	50	[14]	[8-25]	21	-		
Li	2010	IIEF-EF	수술전	27.8	2.1	47	27.3	2.5	55	0.735	NS	
			6개월	9.8	3.1	47	15.5	4.2	55	<0.001	S	
			12개월	11.5	3.6	47	17.6	4.1	55	0.021	S	
			18개월	13.9	4.4	47	18.4	4.6	55	0.016	S	
			24개월	16.4	4.9	47	22.3	5.3	55	0.003	S	
			36개월	22.7	5.4	47	26.2	3.5	55	0.042	S	
		RI (resistance index)	수술전	0.87	0.09	47	0.86	0.11	55	0.519	NS	
			6개월	0.83	0.1	47	0.85	0.08	55	0.269	NS	
			12개월	0.8	0.15	47	0.82	0.12	55	0.487	NS	
			18개월	0.82	0.13	47	0.84	0.14	55	0.72	NS	

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p -value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Enikeev	2020	IPSS	기저	10.8	3.3	45	9.8	3.6	35	-	(NS)
			6개월	12.5	3.8	45	11.9	3.3	35	-	(NS)
			12개월	11.5	3.2	45	13.4	3.1	35	-	(S)
			24개월	10.5	3.2	45	11.4	3.9	35	-	(NS)
		IIEF-5	기저	11.7	3.5	45	15.6	3.5	35	-	(S)
			6개월	2.8	2.6	45	6.6	3.4	35	-	(S)
			12개월	4.1	3.1	45	9.6	3.3	35	-	(S)
			24개월	4.8	2.6	45	11.6	3.4	35	-	(S)
Chiang	2016	IPSS	6개월	10.43	6.5	114	7.51	5.81	161	-	(S)
			12개월	9.54	5.87	114	7.48	5.56	161	-	(S)
			18개월	9.15	6.08	114	7.49	5.67	161	-	(S)
			24개월	9.04	6.3	114	7.5	5.43	161	-	(S)
		IIEF-5	6개월	4.02	5.95	114	4.85	5.52	161	-	(NS)
			12개월	3.61	5.21	114	4.81	5.47	161	-	(NS)
			18개월	4.5	5.96	114	4.79	5.32	161	-	(NS)
			24개월	4.18	5.89	114	4.76	5.48	161	-	(NS)
de Cerqueira	2015	IPSS		7.00	4.45	10	17.11	8.04	9	-	(S)
IIEF-5			15.30	4.45	10	14.44	9.96	9	-	(NS)	
Barret	2013	IPSS	기저	[9]	[3-10]	50	[3]	[1-7]	12	-	[median, IQR]
			12개월	[5]	[1-11]	50	[7]	[2-12]	12	-	
		IIEF-5	기저	[19]	[9-25]	50	[21]	[10-25]	12	-	
			12개월	[14]	[8-25]	50	[14]	[8-24]	12	-	
냉동제거술 vs. 전립선절제술											
Chinenov	2018	IPSS	6개월	12	-	42	-	-	-	-	-
			12개월	8	-	42	-	-	-	-	-
Chiang	2016	IPSS	6개월	10.43	6.5	114	9.55	6.11	97	-	(NS)
			12개월	9.54	5.87	114	9.69	6.01	97	-	(NS)
			18개월	9.15	6.08	114	9.52	6.05	97	-	(NS)
			24개월	9.04	6.3	114	9.31	5.83	97	-	(NS)
		IIEF-5	6개월	4.02	5.95	114	6.08	6.27	97	-	(S)
			12개월	3.61	5.21	114	6.33	6.06	97	-	(S)
			18개월	4.5	5.96	114	6.74	6.07	97	-	(S)
			24개월	4.18	5.89	114	5.48	5.28	97	-	(NS)

HIFU, high-intensity focused ultrasound; IIEF, Index of Erectile Function Questionnaire; IPSS, International Prostate Symptom Score; IQR, Interquartile range; NRS, Non-randomized study; NS, not significant; S, significant; SD, standard deviation

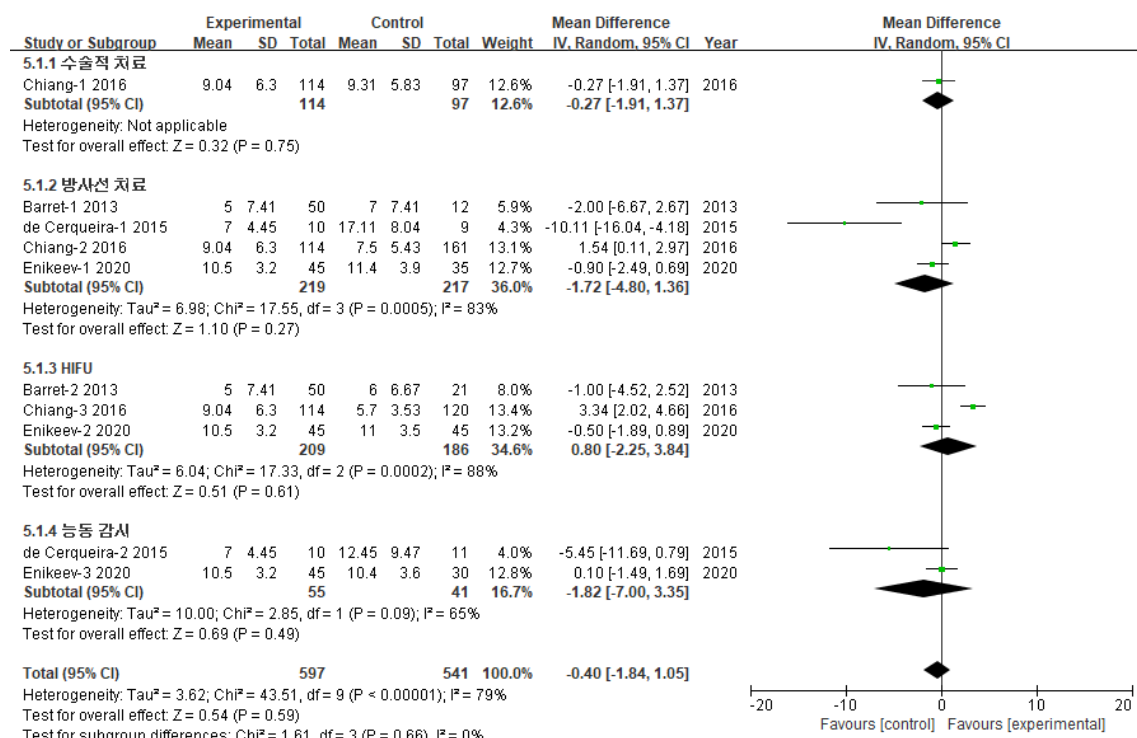


그림 3.10 [NRS] 기능 지표-IPSS forest plot

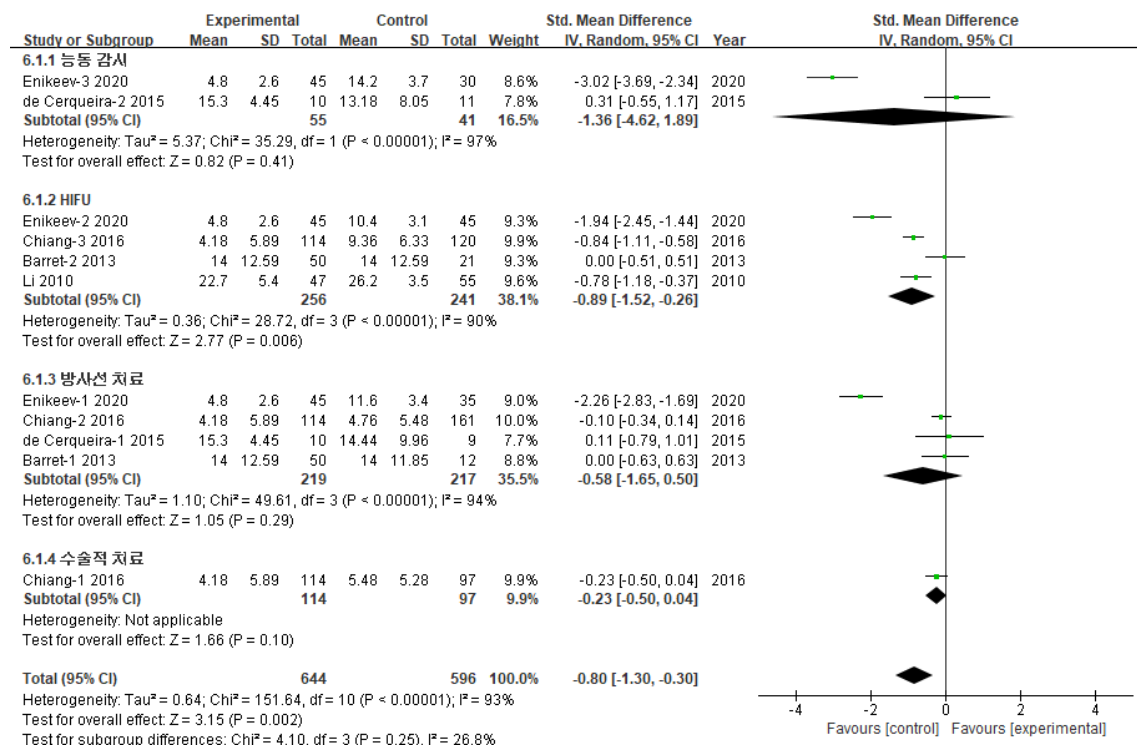


그림 3.11 [NRS] 기능 지표-IIIEF forest plot

2.2.3 삶의 질

다양한 도구를 이용하여 삶의 질을 보고하였으며, 삶의 질 영역은 크게 4개로 범주화하여 종합/일반적 기능, 비뇨기계 기능, 장 기능, 성적 기능과 관련된 삶의 질 결과로 제시하였다. 대부분의 척도는 점수가 높을수록 삶의 질이 높은 것을 반영하였다.

2.2.3.1 삶의 질: 종합/일반적 기능

무작위배정 비교임상시험

1개의 무작위배정 비교임상시험에서 일반적 기능과 관련된 삶의 질 결과를 보고하였다. 전립선암 냉동제거술과 방사선 치료는 EORTC-QLQ-C30로 측정된 신체 기능(physical function) 점수에서 대체로 두 군간 유의한 차이가 없었으나, 36개월 시점에서 냉동제거술이 유의하게 더 높았다.

표 3.19 [RCT] 삶의 질: 종합/일반적 기능

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Robinson	2009	[EORTC-QLQ-C30]	6, 12, 18, 24, 30개월	그래프			그래프			-	NS
		Physical function	36개월	95.9	-	-	90.4	-	-	0.021	S

EORTC-QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire 30; NS, not significant; RCT, Randomized Controlled Trials; S, significant; SD, standard deviation

비무작위배정 비교연구

4개의 비무작위배정 비교연구에서 일반적 기능과 관련된 삶의 질 결과를 보고하였다. 대조군별 메타분석 결과, 냉동제거술과 다른 치료법(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술)은 삶의 질-일반적 기능에 있어 유의한 차이는 없었다.

표 3.20 [NRS] 삶의 질: 종합/일반적 기능

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 능동감시											
de Cerqueira	2015	SF-36: Physical functionin		85.00	15.81	10	64.54	40.83	11	-	(NS)

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
Smith	2000	[QoL] Physical function		87	-	28	85	-	113	-	
		[QoL] General health		72	-	26	71	-	117	-	
냉동제거술 vs. HIFU											
Chiang	2016	QoL	6개월	2.75	1.41	114	2.27	1.33	161	-	(S)
			12개월	2.59	1.42	114	2.3	1.42	161	-	(NS)
			18개월	2.5	1.41	114	2.32	1.28	161	-	(NS)
			24개월	2.47	1.4	114	2.33	1.47	161	-	(NS)
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Chiang	2016	QoL	6개월	2.75	1.41	114	2.27	1.33	161		
			12개월	2.59	1.42	114	2.3	1.42	161		
			18개월	2.5	1.41	114	2.32	1.28	161		
			24개월	2.47	1.4	114	2.33	1.47	161	-	(NS)
de Cerqueira	2015	SF-36: Physical functionin		85.00	15.81	10	78.33	28.39	9	-	(NS)
White	2008	SF-36; Physical	1년	50.00	-	12	47.02	-	26	-	
			2년	47.76	-	12	45.30	-	26	-	
			3년	46.86	-	12	45.66	-	26	-	
Smith	2000	Physical function		87	-	28	80	-	169	-	
		General health		72	-	26	70	-	178	-	
냉동제거술 vs. 전립선절제술											
Chiang	2016	QoL	6개월	2.75	1.41	114	2.5	1.59	97	-	(NS)
			12개월	2.59	1.42	114	2.52	1.57	97	-	(NS)
			18개월	2.5	1.41	114	2.45	1.56	97	-	(NS)
			24개월	2.47	1.4	114	2.5	1.65	97	-	(NS)
White	2008	SF-36; Physical	1년	50.00	-	12	50.55	-	31	-	
			2년	47.76	-	12	48.73	-	31	-	
			3년	46.86	-	12	47.51	-	31	-	
Smith	2000	[QoL] Physical function		87	-	28	87	-	1196	-	
		[QoL] General health		72	-	26	76	-	1214	-	

HIFU, high-intensity focused ultrasound; NRS, Non-randomized study; NS, not significant; QoL, Quality of Life; S, significant; SD, standard deviation; SF, Short Form

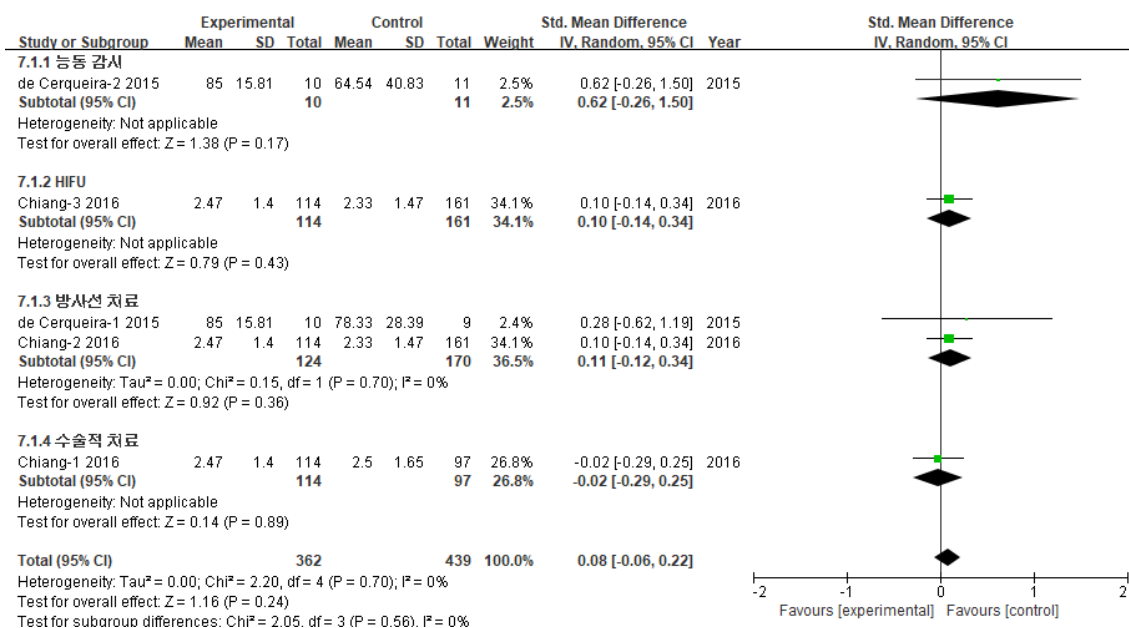


그림 3.12 [NRS] 삶의 질-일반적 기능 forest plot

2.2.3.2 삶의 질: 비뇨기계 기능(urinary function)

무작위배정 비교임상시험

1개의 무작위배정 비교임상시험에서 비뇨기계 기능과 관련된 삶의 질을 보고하였다. 전립선암지수 (Prostate Cancer Index)를 이용하여 측정한 비뇨기계 기능점수는 3개월 시점에서 방사선 치료가 냉동제거술보다 유의하게 더 높았으나, 36개월 시점에서는 냉동제거술이 유의하게 더 높았다.

표 3.21 [RCT] 삶의 질: 비뇨기계 기능

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Robinson	2009	[Prostate Cancer Index] Urinary function score	3개월	69.4	-	-	90.7	-	-	<0.001	S
			36개월	93	-	-	88.6	-	-	0.043	S

RCT, Randomized Controlled Trials; S, significant; SD, standard deviation

비무작위배정 비교연구

6개의 비무작위배정 비교연구에서 비뇨기계 기능과 관련된 삶의 질 결과를 보고하였다. 냉동제거술과 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)의 삶의 질-비뇨기계 기능점수를 보고하였으나, 대부분의 연구에서는 두 군간 유의한 차이가 없거나 통계적 유의성을 보고하지 않아 차이를 확인할 수 없었다. 그러나 1개 연구(Malcolm 등, 2010)에서는 냉동제거술의 삶의 질-비뇨기계 기능점수가 전립선절제술보다 유의하게 더 높았다.

표 3.22 [NRS] 삶의 질: 비뇨기계 기능

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p -value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 능동감시											
Monaco (B)	2022	EPIC_Urinary function		그래프			그래프			0.5953	NS
Werneburg (B)	2018	EPIC -Urinary function	1년	그래프			그래프			-	NS
			2년	그래프			그래프			-	NS
			3년	그래프			그래프			-	NS
			4년	그래프			그래프			-	NS
		IPSS-Urinary function	1년	그래프			그래프			-	NS
			2년	그래프			그래프			<0.01	S (favour C)
Smith	2000	Urinary function		93	-	25	94	-	111	-	
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Monaco	2022	Urinary function	12개월	[93]	[82-98]	-	[90]	[81-98]	-	0.653	NS
			24개월	[93]	[85-96]	-	[90]	[85-98]	-	0.677	NS
			36개월	[92]	[79-96]	-	[94]	[86-97]	-	0.555	NS
			48개월	[89]	[81-94]	-	[85]	[73-91]	-	0.479	NS
Malcolm	2010	Urinary function (% baseline score)	3개월	85%			78%			-	
			6개월	99%			94%			-	
			12개월	106%			94%			-	
			18개월	105%			90%			-	
			24개월	102%			90%			-	
			30개월	109%			90%			-	
			36개월	113%			88%			-	
White	2008	UCLA-PCI; Urinary function	1년	79.32	-	12	93.59	-	26	-	
			2년	85.73	-	12	90.42	-	26	-	
			3년	85.75	-	12	89.59	-	26	-	
Ball	2006	Urinary function (% baseline score)	1개월	72%			82%			0.05	S (favour C)
			3개월	89%			85%			-	NS
			6개월	98%			91%			-	NS
Smith	2000	Urinary function		93	-	25	89	-	162	-	
냉동제거술 vs. 전립선절제술											
Malcolm	2010	Urinary function (% baseline score)	3개월	85%			73%			(S)	vs. ORP
			6개월	99%			80%				
			12개월	106%			79%				
			18개월	105%			82%				
			24개월	102%			84%				
			30개월	109%			82%				
			36개월	113%			83%				
White	2008	UCLA-PCI; Urinary function	1년	79.32	-	12	75.06	-	31	-	
			2년	85.73	-	12	74.58	-	31	-	
			3년	85.75	-	12	74.07	-	31	-	
Ball	2006	Urinary function (% baseline score)	1개월	72%			38%			-	vs. ORP
			3개월	89%			62%			-	
			6개월	98%			75%			-	
Smith	2000	Urinary function		93	-	25	75	-	1177	-	

C, comparator; NRS, Non-randomized study; NS, not significant; ORP, open radical prostatectomy; S, significant; SD, standard deviation; UCLA-PCI, University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index

2.2.3.3 삶의 질: 장 기능(Bowel function)

무작위배정 비교임상시험

1개의 무작위배정 비교임상시험에서 장 기능과 관련된 삶의 질 결과를 보고하였다. 전립선암지수(Prostate Cancer Index)를 이용하여 측정한 삶의 질-장 기능점수는 냉동제거술과 방사선 치료 간 유의한 차이가 없었다.

표 3.23 [RCT] 삶의 질: 장 기능

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Robinson	2009	[Prostate Cancer Index]	3개월	83.7	-	-	81.4	-	-	0.366	NS
		Bowel function score	36개월	88.1	-	-	84.1	-	-	0.092	NS

NS, not significant; RCT, Randomized Controlled Trials; SD, standard deviation

비무작위배정 비교연구

5개의 비무작위배정 비교연구에서 장 기능과 관련된 삶의 질 결과를 보고하였다. 냉동제거술과 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)의 삶의 질-장 기능점수를 보고하였으나, 대부분의 연구에서는 두 군간 유의한 차이가 없다거나 통계적 유의성을 보고하지 않아 차이를 확인할 수 없었다. 1개 연구(Ball 등, 2006)에서는 단기 시점에서 냉동제거술이 방사선 치료보다 삶의 질-장 기능점수가 유의하게 더 높았다.

표 3.24 [NRS] 삶의 질: 장 기능

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 능동감시											
Monaco (B)	2022	EPIC-Bowel habits		그래프			그래프			0.3696	NS
Werneburg (B)	2018	EPIC-Bowel habits	1년	그래프			그래프			-	NS
			2년	그래프			그래프			-	NS
			3년	그래프			그래프			-	NS
			4년	그래프			그래프			-	NS
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Monaco	2022	Bowel function	12개월	[98]	[92-100]	-	[98]	[93-100]	-	0.851	NS, [median, IQR]
			24개월	[98]	[95-98]	-	[96]	[95-100]	-	0.752	
			36개월	[96]	[91-98]	-	[96]	[92-100]	-	0.72	
			48개월	[96]	[90-98]	-	[96]	[91-97]	-	0.939	

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
Malcolm	2010	Bowel function (% Baseline score)	3개월	106%			96%			-	
			6개월	99%			101%			-	
			12개월	110%			103%			-	
			18개월	108%			106%			-	
			24개월	108%			110%			-	
			30개월	112%			109%			-	
			36개월	108%			107%			-	
White	2008	UCLA-PCI; Bowel function	1년	90.06	-	12	85.49	-	26	-	
			2년	89.53	-	12	84.19	-	26	-	
			3년	89.50	-	12	84.58	-	26	-	
Ball	2006	Bowel function (% Baseline score)	1개월	103%			81%			0.005	S
			3개월	112%			98%			0.02	S
			6개월	98%			105%			-	NS
냉동제거술 vs. 전립선절제술											
Malcolm	2010	Bowel function (% Baseline score)	3개월	106%			98%			-	vs. ORP
			6개월	99%			102%			-	
			12개월	110%			102%			-	
			18개월	108%			103%			-	
			24개월	108%			104%			-	
			30개월	112%			102%			-	
			36개월	108%			101%			-	
White	2008	UCLA-PCI; Bowel function	1년	90.06	-	12	88.65	-	31	-	
			2년	89.53	-	12	82.98	-	31	-	
			3년	89.50	-	12	83.51	-	31	-	
Ball	2006	Bowel function (% Baseline score)	1개월	103%			89%			-	vs. ORP
			3개월	112%			98%			-	
			6개월	98%			102%			-	

EPIC, expanded prostate cancer index composite; IQR, Interquartile Range; NRS, Non-randomized study; NS, not significant; S, significant; SD, standard deviation; ORP, open radical prostatectomy; UCLA-PCI, University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index;

2.2.3.4 삶의 질: 성적 기능(Sexual function)

무작위배정 비교임상시험

1개의 무작위배정 비교임상시험에서 성적 기능과 관련된 삶의 질 결과를 보고하였다. 전립선암지수 (Prostate Cancer Index)를 이용하여 측정한 성적 기능점수는 냉동제거술이 방사선 치료보다 유의하게 낮았다.

표 3.25 [RCT] 삶의 질: 성적 기능

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Robinson	2009	[Prostate Cancer Index] Sexual function score	3개월	7.2	-		32.9	-		<0.001	S
			36개월	16	-		36.7	-		<0.001	S

NS, not significant; RCT, Randomized Controlled Trials; S, significant; SD, standard deviation

비무작위배정 비교연구

6개의 비무작위배정 비교연구에서 성적 기능과 관련된 삶의 질 결과를 보고하였다. 대체로 냉동제거술은 능동감시 및 방사선 치료보다 삶의 질-성적 기능점수가 유의하게 낮았으나, 전립선절제술과 비교한 연구에서는 두 군간 유의한 차이가 없다거나 통계적 유의성을 보고하지 않아 차이를 확인할 수 없었다.

표 3.26 [NRS] 삶의 질: 성적 기능

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p-value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
냉동제거술 vs. 능동감시											
Monaco (B)	2022	EPIC_Overall sexual function		33			44			<0.001	S
		IIEF_Overall sexual function		27			32			<0.001	S
Werneburg (B)	2018	EPIC-Sexual function	1년	그래프			그래프			<0.001	S
			2년	그래프			그래프			<0.01	S
			3년	그래프			그래프			-	NS
			4년	그래프			그래프			-	NS
Smith	2000	Sexual function		26	-	22	60	-	96	-	
냉동제거술 vs. 방사선 치료											
Monaco	2022	Sexual function [median, IQR]	12개월	[55]	[20-70]	-	[37]	[18-68]	-	0.768	NS
			24개월	[49]	[12-67]	-	[40]	[21-65]	-	0.991	NS
			36개월	[50]	[19-73]	-	[26]	[18-47]	-	0.242	NS
			48개월	[58]	[27-64]	-	[24]	[9.6-40]	-	0.032	S
Malcolm	2010	Sexual function (% Baseline score)	3개월	23%			66%			-	S
			6개월	32%			77%				
			12개월	30%			71%				
			18개월	34%			68%				
			24개월	36%			74%				
			30개월	26%			67%				
			36개월	27%			73%				
White	2008	UCLA-PCI; Sexual function	1년	8.65	-	12	20.40	-	26		
			2년	11.56	-	12	21.39	-	26		
			3년	15.74	-	12	20.59	-	26		
Ball	2006	Sexual function (% Baseline score)	1개월	18%			56%			0.01	S
			3개월	18%			63%			0.007	S
			6개월	43%			72%			-	NS
Smith	2000	Sexual function	-	26	-	22	40	-	155		
냉동제거술 vs. 전립선절제술											
Malcolm	2010	Sexual function (% Baseline score)	3개월	23%			24%			-	vs. ORP
			6개월	32%			37%			-	
			12개월	30%			43%			-	
			18개월	34%			48%			-	
			24개월	36%			46%			-	
			30개월	26%			50%			-	
			36개월	27%			48%			-	

1저자	출판 연도	결과지표	시점	중재군			대조군			p -value	비고
				mean	SD	Total	mean	SD	Total		
White	2008	UCLA-PCI; Sexual function	1년	8.65	-	12	13.27	-	31	-	vs. ORP
			2년	11.56	-	12	17.77	-	31	-	
			3년	15.74	-	12	16.80	-	31	-	
Ball	2006	Sexual function (% Baseline score)	1개월	13%			19%			-	
			3개월	18%			24%			-	
			6개월	43%			33%			-	
Smith	2000	Sexual function	-	26	-	22	26	-	1122	-	

EPIC, expanded prostate cancer index composite; IIEF, Index of Erectile Function Questionnaire; IQR, Interquartile Range; NRS, Non-randomized study; NS, not significant; ORP, open radical prostatectomy; S, significant; SD, standard deviation; UCLA-PCI, University of California, Los Angeles Prostate Cancer Index

2.3 경제성

국소 전립선암을 대상으로 냉동제거술에 대한 경제성 분석을 수행한 6개의 연구가 확인되었다. 모든 연구는 미국에서 수행된 연구로 암등록 데이터인 SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Result) 와 메디케어(Medicare) 데이터를 결합한 자료 또는 병원 자료를 바탕으로 의료비용을 제시하였다.

표 3.27 [경제성] 선택문헌 목록

1저자	출판연도	국가	자료원	중재군	대조군
Shah (B)	2018	미국	SEER 연계 Medicare (2000~2014)	Cryotherapy	Conservative management
Laviana	2016	미국	1개 병원 자료	Cryotherapy	Robotic prostatectomy
					SBRT
					IMRT
					LDR brachytherapy
					HDR brachytherapy
Aizer	2015	미국	SEER 연계 Medicare (2004~2007)	Cryotherapy	Active surveillance
					Radical retropubic/perineal prostatectomy
					Minimally invasive radical prostatectomy
					Brachytherapy
					EBRT
					Image-guided RT/stereotactic RT
					Intensity-modulated RT
Williams	2012	미국	SEER 연계 Medicare (2001~2005)	Primary cryotherapy	Proton therapy
					AS/WW/O
Mouraviev	2007	미국	1개 병원 자료 (2002~2005)	Cryosurgical ablation of the prostate	Brachytherapy
					Radical retropubic prostatectomy (RRP)
					Radical perineal prostatectomy (RPP)
Benoit	1998	미국	1개 병원 자료 (1998~1999)	Cryosurgical ablation of the prostate	Laparoscopic robotic prostatectomy (LRP)
					Radical prostatectomy (RP)

AS, active surveillance; EBRT, external beam radiotherapy; HDR, high-dose rate; IMRT, intensity-modulated radiation therapy; LDR, low-dose rate; O, observation; RT, radiation therapy; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results; SBRT, stereotactic body radiotherapy; WW, watchful waiting

Shah (B) 등(2018)은 전립선암 냉동제거술(Cryotherapy)과 보존적 치료(Conservative management)의 총 비용 및 단계별 비용을 확인하였다. 보존적 치료는 모든 치료 단계에서 냉동제거술보다 평균 비용이 낮아 비용 절감을 위해 중요한 전략인 것으로 나타났다(총 직접비용; 냉동제거술 \$14312, 보존적 치료 \$13664).

Laviana 등(2016), Aizer 등(2015)의 연구는 전립선암에서 냉동제거술을 포함한 다양한 치료방법의 총 비용을 제시하였다. 전립선암 냉동제거술은 5년간 총 \$11,215를 사용하였고, 기대여명이 10년 미만인 환자에서는 냉동제거술군의 보정 비용이 \$12,516로 확인되었다.

Williams 등(2012)은 전립선암 진단 후 1년간 총 메디케어 의료비용에 있어 냉동제거술이 방사선 치료 (Brachytherapy)보다 유의하게 낮았다(냉동제거술 \$12,629, 방사선 치료 \$16,887).

Mouraviev 등(2007)은 냉동제거술과 전립선절제술에 대한 항목별 병원 비용을 확인하였다. 냉동제거술은 수술 비용이 가장 높았지만, 그 외 비수술적 병원 비용이 낮아 총 직접 비용(total direct costs)에 있어 치료법간 유의한 차이가 없었으나, 총 병원 비용(grand total hospital costs)은 냉동제거술이 전립선절제술보다 유의하게 낮았다(냉동제거술 \$9,195, 전립선절제술 \$10,047~\$10,704).

Benoit 등(1998)은 역시 냉동제거술과 전립선절제술의 항목별 병원 비용을 확인하였고 그 결과, 냉동제거술의 총 비용(total cost)이 유의하게 낮아 재정적 관점에서 실행가능한 치료 옵션으로 확인하였다(냉동제거술 \$4,150, 전립선절제술 \$5,660).

표 3.28 [경제성] 의료비용 분석 결과

1저자	출판연도	결과																																																												
● 총 비용 및 단계별 비용 요약																																																														
		<table><tr><th></th><th>Cryotherapy</th><th>Conservative managemen</th><th>P-value</th></tr><tr><td>Total direct cost</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Mean (95% CI)</td><td>\$14312 (\$14107, \$14516)</td><td>\$13664 (\$13566, \$13761)</td><td><0.05</td></tr><tr><td>Initial phase of care</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>2190</td><td>4871</td><td></td></tr><tr><td>Mean (95% CI)</td><td>\$4780 (\$4515, \$5084)</td><td>\$3708 (\$3509, \$3907)</td><td><0.0001</td></tr><tr><td>SD</td><td>\$6,788.7</td><td>\$7,085.1</td><td></td></tr><tr><td>Continuing phase of care</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>2760</td><td>6536</td><td></td></tr><tr><td>Mean (95% CI)</td><td>\$2253 (\$1584, \$2922)</td><td>\$1504 (\$1280, \$1728)</td><td>0.0072</td></tr><tr><td>SD</td><td>\$3,944.50</td><td>\$2,346.40</td><td></td></tr><tr><td>Terminal phase of care</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>N</td><td>727</td><td>1822</td><td></td></tr><tr><td>Mean (95% CI)</td><td>\$15532 (\$13696, \$17370)</td><td>\$13387.1 (\$12509, \$14266)</td><td>0.020</td></tr><tr><td>SD</td><td>\$25224.3</td><td>\$19120.9</td><td></td></tr></table>		Cryotherapy	Conservative managemen	P-value	Total direct cost				Mean (95% CI)	\$14312 (\$14107, \$14516)	\$13664 (\$13566, \$13761)	<0.05	Initial phase of care				N	2190	4871		Mean (95% CI)	\$4780 (\$4515, \$5084)	\$3708 (\$3509, \$3907)	<0.0001	SD	\$6,788.7	\$7,085.1		Continuing phase of care				N	2760	6536		Mean (95% CI)	\$2253 (\$1584, \$2922)	\$1504 (\$1280, \$1728)	0.0072	SD	\$3,944.50	\$2,346.40		Terminal phase of care				N	727	1822		Mean (95% CI)	\$15532 (\$13696, \$17370)	\$13387.1 (\$12509, \$14266)	0.020	SD	\$25224.3	\$19120.9	
	Cryotherapy	Conservative managemen	P-value																																																											
Total direct cost																																																														
Mean (95% CI)	\$14312 (\$14107, \$14516)	\$13664 (\$13566, \$13761)	<0.05																																																											
Initial phase of care																																																														
N	2190	4871																																																												
Mean (95% CI)	\$4780 (\$4515, \$5084)	\$3708 (\$3509, \$3907)	<0.0001																																																											
SD	\$6,788.7	\$7,085.1																																																												
Continuing phase of care																																																														
N	2760	6536																																																												
Mean (95% CI)	\$2253 (\$1584, \$2922)	\$1504 (\$1280, \$1728)	0.0072																																																											
SD	\$3,944.50	\$2,346.40																																																												
Terminal phase of care																																																														
N	727	1822																																																												
Mean (95% CI)	\$15532 (\$13696, \$17370)	\$13387.1 (\$12509, \$14266)	0.020																																																											
SD	\$25224.3	\$19120.9																																																												
● Generalized linear regression model for cost (adjusting covariates)																																																														
Shah (B)	2018	<table><tr><th></th><th>Cryotherapy (ref)</th><th>Conservative managemen</th></tr><tr><td>Initial phase of care</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Estimate</td><td>-</td><td>-0.1546</td></tr><tr><td>Standard error</td><td>-</td><td>0.041</td></tr><tr><td>Cost ratio</td><td>-</td><td>0.86</td></tr><tr><td>95% Confidence limits</td><td>-</td><td>0.79-0.93</td></tr><tr><td>P-value</td><td>-</td><td>0.0002</td></tr><tr><td>Continuing phase of care</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Estimate</td><td>-</td><td>-0.2092</td></tr><tr><td>Standard error</td><td>-</td><td>0.077</td></tr><tr><td>Cost ratio</td><td>-</td><td>0.81</td></tr><tr><td>95% Confidence limits</td><td>-</td><td>0.70-0.94</td></tr><tr><td>P-value</td><td>-</td><td>0.0067</td></tr><tr><td>Terminal phase of care</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Estimate</td><td>-</td><td>-0.1112</td></tr><tr><td>Standard error</td><td>-</td><td>0.05</td></tr><tr><td>Cost ratio</td><td>-</td><td>0.89</td></tr><tr><td>95% Confidence limits</td><td>-</td><td>0.81-0.99</td></tr><tr><td>P-value</td><td>-</td><td>0.026</td></tr></table>		Cryotherapy (ref)	Conservative managemen	Initial phase of care			Estimate	-	-0.1546	Standard error	-	0.041	Cost ratio	-	0.86	95% Confidence limits	-	0.79-0.93	P-value	-	0.0002	Continuing phase of care			Estimate	-	-0.2092	Standard error	-	0.077	Cost ratio	-	0.81	95% Confidence limits	-	0.70-0.94	P-value	-	0.0067	Terminal phase of care			Estimate	-	-0.1112	Standard error	-	0.05	Cost ratio	-	0.89	95% Confidence limits	-	0.81-0.99	P-value	-	0.026			
	Cryotherapy (ref)	Conservative managemen																																																												
Initial phase of care																																																														
Estimate	-	-0.1546																																																												
Standard error	-	0.041																																																												
Cost ratio	-	0.86																																																												
95% Confidence limits	-	0.79-0.93																																																												
P-value	-	0.0002																																																												
Continuing phase of care																																																														
Estimate	-	-0.2092																																																												
Standard error	-	0.077																																																												
Cost ratio	-	0.81																																																												
95% Confidence limits	-	0.70-0.94																																																												
P-value	-	0.0067																																																												
Terminal phase of care																																																														
Estimate	-	-0.1112																																																												
Standard error	-	0.05																																																												
Cost ratio	-	0.89																																																												
95% Confidence limits	-	0.81-0.99																																																												
P-value	-	0.026																																																												
→ 전립선암에서 능동감시는 모든 치료 단계에서 비용 절감 전략으로 중요함을 나타냄																																																														

1저자	출판연도	결과										
Laviana	2016	● 총 비용(5년간)										
		Treatment	Cost (US \$)									
		Active surveillance	\$7,298									
		Low-dose rate brachytherapy	\$8,978									
		Cryotherapy	\$11,215									
		High-dose rat brachytherapy	\$11,448									
		Stereotactic body radiotherapy (SBRT)	\$11,665									
		Robotic prostatectomy	\$16,946									
Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)	\$23,565											
Aizer	2015	● Adjusted Median Cost of Each Management Modality for Prostate Cancer (기대여명 10년 미만 환자 대상)										
		Management Modality	N	Cost (\$)	IQR							
		Radical retropubic/perineal prostatectomy	143	13,868	10,629-21,203							
		Minimally invasive radical prostatectomy	88	14,157	9849-20,188							
		Brachytherapy	937	16,883	11,482-28,105							
		External-beam radiation therapy	145	18,592	13,105-24,713							
		Image-guided radiation therapy/ stereotactic radiation therapy	116	26,930	22,263-36,260							
		Intensity-modulated radiation therapy	445	29,616	23,664-40,271							
		Proton therapy	21	42,772	35,214-53,176							
		Cryotherapy	64	12,516	9816-16,517							
Active surveillance/ watchful waiting	760	2,766	518-7806									
Williams	2012	● Medicare 비용										
		Cryotherapy	Brachytherapy	P								
		Median (interquartile range):										
		Baseline healthcare expenditures 12 months prior to prostate cancer diagnosis, \$	1 941 (852 - 4 718)	1 799 (736 - 4 123)	< 0.001							
		12 Months post-diagnosis healthcare expenditures *	15 146 (11 718 - 21 031)	19 398 (14 336 - 26 431)	< 0.001							
		Difference between post and prior	12 629 (9 163 - 17 663)	16 887 (11 913 - 23 474)	< 0.001							
→ 최종 비용은 방사선치료(brachytherapy)에서 유의하게 더 높았음												
Mouraviev	2007	● 범주별 평균 병원 비용 요약										
		Surgery	Nursing Service	Pharmacy	Cardiac Service	Respiratory	Radiology	Laboratory	Blood Trans -usion	Total Direct Costs	Grand Total Hospital Costs	
		RRP	\$2,471	\$1,013	\$593	\$10	\$24	\$55	\$620	\$409	\$5,259	\$10,704
		RPP	\$2,788	\$1,104	\$578	\$12	\$30	\$64	\$609	\$158	\$5,273	\$10,536
		LRP	\$3,441	\$752	\$570	\$6	\$20	\$45	\$345	\$37	\$5,386	\$10,047
		CAP	\$5,702	\$110	\$199	\$2	\$0	\$17	\$204	\$0	\$5,595	\$9,195
		p	<0.05								>0.05	<0.05
		RRP, radical retropubic prostatectomy; RPP, radical perineal prostatectomy; LRP, laparoscopic robotic prostatectomy; CAP, cryosurgical ablation of the prostate										
		→ 냉동제거술(CAP)은 다양한 전립선절제술(RRP, RPP, LRP)에 비해 상대적으로 수술 비용이 높았지만, 다른 비수술적 병원 비용들이 유의하게 낮아 총 직접 비용은 상쇄되었음										
		- Total Direct Costs는 치료법간 차이 없음										
- Grand Total Hospital Costs는 냉동제거술이 유의하게 낮음												

1저자	출판연도	결과			
Benoit	1998	● 병원 비용			
		Costs	Cryosurgical ablation of the prostate (CSAP)	Radical prostatectomy (RP)	P Value
		Total – mean	\$4,150	\$5,660	<0.001
		– median	\$4,116	\$5,410	
		– SD	374.6	1132.3	
		Ward – mean	\$682	\$2,348	<0.001
		– median	\$683	\$2,119	
		– SD	164.4	755.4	
		Operating room time – mean	\$875	\$1,326	<0.001
		– median	\$834	\$1,280	
		– SD	177.4	198.9	
		Operating room equipment – mean	\$1,434	\$0	<0.001
		– median	\$1,434	\$0	
		– SD	0.0009	0	
		Laboratory – mean	\$9	\$502	<0.001
		– median	\$0	\$499	
		– SD	36.3	180	
		Pharmacy – mean	\$66	\$155	<0.001
		– median	\$58	\$141	
		– SD	35.2	81.2	
		Anesthesia –mean	\$539	\$691	<0.001
		– median	\$531	\$695	
		– SD	102.8	160.5	
		Same day surgery admitting – mean	\$208	\$208	0.036
		– median	\$209	\$209	
		– SD	1	0.99	
		Postanesthesia care unit – mean	\$327	\$319	0.401
		– median	\$327	\$322	
		– SD	66.2	54.2	
		Radiology – mean	\$4	\$25	0.032
		– median	\$0	\$0	
		– SD	16.4	77.3	
		Other – mean	\$6	\$86	<0.001
		– median	\$5	\$58	
		– SD	3.4	91	
➔ 재정적 관점에서 냉동제거술은 국소 전립선암에서 실행가능한 치료 옵션임					

2.4 GRADE 근거 평가

GRADE 방법론을 이용하여 근거수준을 평가하였다. 모든 분석은 대조법의 유형에 따라 별도로 평가하였기 때문에 GRADE 근거수준 역시 대조군에 따라 각 결과변수별 근거수준(certainty of evidence)을 제시하였다.

2.4.1 GRADE를 위한 결과변수의 중요도 결정

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

소위원회에서는 해당 의료기술과 관련된 안전성, 효과성 결과변수를 확인하고 다음과 같이 각 결과변수의 중요도를 결정하였다.

표 3.29 결과변수의 중요도

구분		결과변수의 중요도										결정
		척도										
		덜 중요한 (of limited importance)			중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)				핵심적인 (critical)			
안전성	전체 합병증	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical	
	비뇨생식기 합병증	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical	
	위장관 합병증	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical	
효과성	종양학적 - 전체 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical	
	종양학적 - 암 특이 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical	
	종양학적 - 무재발 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical	
	종양학적 - 무전이 생존율	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important but not critical	
	기능 지표	1	2	3	4	5	6	7	8	9	critical	
	삶의 질 - 종합/일반적 기능	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important but not critical	
	삶의 질 - 비뇨기계 기능	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important but not critical	
	삶의 질 - 장 기능	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important but not critical	
	삶의 질 - 성적 기능	1	2	3	4	5	6	7	8	9	important but not critical	

2.4.2 GRADE 근거수준

연구결과 지표별로 확인한 평가결과의 근거수준(Certainty)은 다음의 표와 같다. 무작위배정 비교임상시험의 근거수준은 중등도(Moderate)로, 비무작위배정 비교연구는 낮음(Low) 또는 매우 낮음 (Very low)으로 판단하였다.

표 3.30 GRADE 근거요약표

대조군	Certainty assessment							Summary of findings		Importance	
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Impact	Certainty		
[안전성] 전체 합병증											
- 능동감시	1	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- (1개) favour C (OR 1.79 ; 95% CI 1.64, 1.95)	Low	핵심적인 (Critical)	
- HIFU	2	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- (2개) favour I (OR 0.44 ; 95% CI 0.27, 0.71)	Low		
- 방사선 치료	2	<i>RCT</i>	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- (2개) NS	Moderate		
	5	NRS	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	- (4개) NS (OR 1.47; 95% CI 0.97, 2.25)	Very low		
- 전립선절제술	1	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- (1개) favour I (OR 0.64 ; 95% CI 0.58, 0.72)	Low		
[안전성] 비뇨생식기 합병증											
- 능동감시	4	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [다양한 결과지표] - [요실금 2개]	favour C, NS NS (OR 2.73; 95% CI 0.87, 8.63)	Low	핵심적인 (Critical)
- HIFU	3	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [다양한 결과지표] - [요실금 2개]	NS, favour I, favour C NS (OR 1.13; 95% CI 0.31, 4.41)	Very low	
- 방사선 치료	2	<i>RCT</i>	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [대부분의 결과지표]	NS, 일부 지표* favour C * spontaneous erections, Perineal/genital pain	Moderate	
	5	NRS	not serious	serious ^b	not serious	serious ^c	none	- [다양한 결과지표] - [요실금 4개]	NS, favour C, favour I NS (OR 1.63; 95% CI 0.42, 6.28)	Very low	
- 전립선절제술	4	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [다양한 결과지표] - [요실금 3개]	NS, favour I NS (OR 0.43; 95% CI 0.11, 1.70)	Low	
[안전성] 위장관 합병증											
- 능동감시	2	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [직장요도루 2개]	NS (OR 0.82; 95% CI 0.44, 1.51)	Low	핵심적인 (Critical)
- HIFU	2	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [다양한 결과지표] - [직장요도루 2개]	NS, favour C NS (OR 3.93; 95% CI 0.40, 38.28)	Low	
- 방사선 치료	1	<i>RCT</i>	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- (1개)	전반적으로 favour I, NS	Moderate	
	3	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [다양한 결과지표]	NS, favour I	Low	
- 전립선절제술	1	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- (1개)	NS	Very low	

Certainty assessment								Summary of findings		Importance	
대조군	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Impact	Certainty		
[효과성] 종양학적 의료결과											
- 능동감시	5	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [전체 생존율] - [암 특이 생존율] - [무전이 생존율] - [무재발 생존율] - [재발]	(3개) NS (2개) NS, (1개) favour C (1개) NS (2개) NS (2개) NS (OR 2.14; 95% CI 0.47, 9.75)	Very low	핵심적인 (Critical)
- HIFU	6	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [무재발 생존율] - [재발]	(3개) NS (4개) favour C (OR 1.42 ; 95% CI 1.05, 1.19)	Low	
- 방사선 치료	2	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [전체 생존율] - [암 특이 생존율] - [무재발 생존율] - [재발]	(2개) NS (2개) NS (1개) favour C (2개) 대부분의 결과지표 NS • 호르몬 치료 비율 favour C, 생검 양성결과 비율 favour I, 각 1개	Moderate	
	9	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [전체 생존율] - [암 특이 생존율] - [무전이 생존율] - [무재발 생존율] - [재발]	(1개) NS (2개) NS (1개) NS (2개) favour C, (1개) NS (5개) NS (OR 1.46; 95% CI 0.47, 4.54)	Very low	
- 전립선절제술	6	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [전체 생존율] - [암 특이 생존율] - [무재발 생존율] - [재발]	(2개) favour C, (1개) NS (2개) favour C (1개) favour I, (1개) favour C (3개) NS (OR 1.41; 95% CI 0.40, 5.02)	Very low	

Certainty assessment								Summary of findings		Importance	
대조군	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Impact	Certainty		
[효과성] 기능 지표											
- 능동감시	2	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [IPSS 2개] NS (MD -1.82; 95% CI -7.00, 3.35) - [IIEF 2개] NS (SMD -1.36; 95% CI -4.62, 1.89)		Very low	핵심적인 (Critical)
- HIFU	4	NRS	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	- [IPSS 3개] NS (MD 0.80; 95% CI -2.25, 3.84) - [IIEF 4개] favour C (SMD -0.89; 95% CI -1.52, -0.26)		Very low	
- 방사선 치료	4	NRS	not serious	serious ^b	not serious	not serious	none	- [IPSS 4개] NS (MD -1.72, 95% CI -4.80, 1.36) - [IIEF 4개] NS (SMD -0.58; 95% CI -1.65, 0.50)		Very low	
- 전립선절제술	1	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [IPSS 1개] NS (MD -0.27; 95% CI -1.91, 1.37) - [IIEF 1개] NS (SMD -0.23; 95% CI -0.50, 0.04)		Very low	
[효과성] 삶의 질											
- 능동감시	4	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [종합/일반적 기능] (1개) NS - [비뇨기계 기능] (2개) NS - [장 기능] (2개) NS - [성적 기능] (2개) favour C		Low	중요하지만 핵심적이지 않은 (important but not critical)
- HIFU	1	NRS	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [종합/일반적 기능] (1개) NS		Very low	
- 방사선 치료	1	RCT	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	- [종합/일반적 기능] (1개) 36개월 시점 favour I, 그 외 시점 NS - [비뇨기계 기능] (1개) 3개월 시점 favour C, 36개월 시점 favour I - [장 기능] (1개) NS - [성적 기능] (1개) favour C		Moderate	
	7	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [종합/일반적 기능] (2개) NS - [비뇨기계 기능] (2개) NS - [장 기능] (1개) NS, (1개) 단기결과 favour I - [성적 기능] (2개) favour C, (1개) 장기결과 favour I		Low	
- 전립선절제술	5	NRS	not serious	not serious	not serious	not serious	none	- [종합/일반적 기능] (1개) NS - [비뇨기계 기능] (1개) favour I - [장 기능] (통계적 유의성 확인불가) - [성적 기능] (통계적 유의성 확인불가)		Low	

대조군	Certainty assessment							Summary of findings		Importance
	No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Impact	Certainty	

C, comparison; CI: Confidence interval; HIFU, High-Intensity Focused Ultrasound; I, intervention; IIEF, International index of erectile function; IPSS, International Prostate Symptom Score; MD, mean difference; NRS, non-randomized controlled study; NS, not significant; OR, odds ratio; RCT, randomized controlled trial; SMD: Standardised mean difference

Explanations

- a. 표본수가 400명 미만으로 매우 적음
- b. $I^2 > 80\%$, 이질성이 높음
- c. 신뢰구간이 충분히 좁지 않고 넓음

[GRADE: Certainty of evidence]

High: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low: Any estimate of effect is very uncertain.

1. 평가결과 요약

‘전립선암 냉동제거술’은 전립선암에 대한 일차적 치료 및 재수술 치료를 목적으로 아르곤 가스나 헬륨 가스를 프로브에 삽입하여 동결/해동 주기를 통해 암조직을 파괴하는 의료기술이다. 국내에서는 신의료기술평가제도가 확립되기 이전인 2005년 비급여로 등재된 이후, 2011년 건강보험 보장성 강화 정책에 따라 급여로 전환되어 현재까지 사용 중이다.

해당 의료기술은 과거 유관기관 수요조사에서 저가치 기술로 제기된 바 있었으며, 다시 내부 모니터링을 통해 재평가 주제로 발굴되었다. 재평가 대상선별을 위한 임상자문회의와 우선순위 심의를 거쳐 2022년 제8차 의료기술재평가위원회(22.8.12.)에서 재평가 대상으로 최종 선정되었다.

본 평가는 국소 전립선암 환자에서 냉동제거술의 안전성, 효과성 및 경제성을 확인하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였고, 총 37개의 연구(42편 문헌)가 선정되었다.

1.1 안전성

전립선암 냉동제거술의 안전성은 16개의 연구(무작위배정 비교임상시험 2개, 비무작위 비교연구 14개)에서 다양한 결과지표들로 보고하였으며, 해당 지표들은 전체 합병증, 비뇨생식기 합병증, 위장관 합병증으로 범주화하여 확인하였다.

전체 합병증을 보고한 연구는 10개(RCT 2개, NRS 8개)였다. 냉동제거술은 HIFU(NRS 2개) 및 전립선절제술(NRS 1개)보다 전체 합병증이 유의하게 덜 발생하였으나, 능동감시(NRS 1개)보다는 합병증이 더 많이 발생하였고, 방사선 치료와 비교시(RCT 2개, NRS 4개) 두 군간 유의한 차이가 없었다.

요실금, 혈뇨, 요관 협착, 방광염, 발기부전과 같은 다양한 비뇨생식기 합병증을 보고한 연구는 13개(RCT 2개, NRS 11개)였다. 대부분의 결과지표에서 냉동제거술과 다른 치료법(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술)은 비뇨생식기와 관련된 합병증 발생에 유의한 차이가 없었으며, 가장 많이 보고된 요실금에 대한 메타분석 결과 역시, 냉동제거술과 다른 치료법은 유의한 차이가 없었다. 그 외 일부 지표인 요도 협착 및 감염 질환은 냉동제거술에서, 음낭 부종 및 발기 부전은 대조군에서 유의하게 덜 발생한다는 연구결과가 각각 보고되었다.

직장요도루, 직장 통증, 혈변, 설사, 직장 손상과 같은 다양한 위장관 합병증을 보고한 연구는 7개(RCT 1개, NRS 6개)였다. 냉동제거술은 방사선 치료보다 전반적으로 위장관 합병증이 유의하게 덜 발생하거나 두 군간 유의한 차이가 없었으며(RCT 1개, NRS 3개), 그 외 다른 치료법(능동감시, HIFU, 전립선절제술)과

대체로 유의한 차이가 없었다. 가장 많이 보고된 직장요도루에 대한 메타분석 결과 역시, 다른 치료법들과 유의한 차이가 없었다.

1.2 효과성

전립선암 냉동제거술의 효과성은 30개의 연구(무작위배정 비교임상시험 2개, 비무작위 비교연구 28개)에서 보고하였다. 효과성은 크게 종양학적 의료결과, 기능 지표, 삶의 질로 나누어 확인하였다.

냉동제거술의 종양학적 의료결과는 세분화하여 전체 생존율, 암 특이 생존율, 무재발 생존율, 무전이 생존율, 재발의 지표를 통해 확인하였다.

전체 생존율을 보고한 연구는 8개(RCT 2개, NRS 6개)였다. 대체로 냉동제거술은 전립선절제술보다 전체 생존율이 유의하게 낮았지만(NRS 2/3개), 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과 비교시 유의한 차이가 없었다.

암 특이 생존율을 보고한 연구는 9개(RCT 2개, NRS 7개)였다. 냉동제거술은 전립선절제술보다 암 특이 생존율이 유의하게 낮았지만(NRS 2개), 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과 비교시 유의한 차이가 없었다.

무재발 생존율을 보고한 연구는 6개(RCT 1개, NRS 5개)였다. 대체로 냉동제거술은 방사선 치료보다 무재발 생존율이 유의하게 낮았으나(RCT 2개, NRS 2/3개), 전립선절제술과 비교한 2개 연구(NRS)에서는 연구결과가 각각 상반되게 나타났다. 그 외 다른 치료법(능동감시, HIFU)과 비교한 연구에서는(각 NRS 3개, NRS 2개) 무재발 생존율에 유의한 차이가 없었다.

무전이 생존율을 보고한 연구는 2개(NRS 2개)였다. 냉동제거술은 능동감시, 방사선 치료와 무전이 생존율에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

재발(recurrence)을 보고한 연구는 15개(RCT 2개, NRS 13개)였다. 메타분석 결과, 냉동제거술은 HIFU보다 재발이 유의하게 더 많이 발생하였으나(OR 1.42; 95% CI 1.05, 1.19), 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)과는 유의한 차이가 없었다.

냉동제거술 후 전립선의 기능적 결과는 국제전립선증상점수(International Prostate Symptom Score, IPSS) 및 국제발기기능지수(International Index of Erectile Function, IIEF)를 이용하여 확인하였다. 국제전립선증상점수에 대한 메타분석 결과, 냉동제거술과 다른 치료법들(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술)은 유의한 차이가 없었다. 국제발기기능지수의 메타분석 결과에서는 냉동제거술이 HIFU보다 유의하게 낮았으며(OR -0.89; 95% CI -1.52, -0.26), 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)과는 유의한 차이가 없었다.

냉동제거술에 따른 삶의 질은 종합/일반적 기능, 비뇨기계 기능, 장 기능, 성적 기능으로 범주화하여 확인하였다.

삶의 질-종합/일반적 기능을 보고한 연구는 5개(RCT 1개, NRS 4개)였다. 대체로 냉동제거술은 다른 치료법들(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술)과 종합/일반적 기능에 있어 유의한 차이가 없었으나, 방사선 치료와 비교한 1개의 무작위배정 비교임상시험의 장기 시점에서 냉동제거술의 종합/일반적 기능점

수가 유의하게 더 높았다.

삶의 질-비뇨기계 기능을 보고한 연구는 7개(RCT 1개, NRS 6개)였다. 일부 연구(NRS 1/4개)에서는 냉동제거술이 전립선절제술보다 비뇨기계 기능점수가 유의하게 높았으나, 나머지 연구는 군간 통계적 유의성을 보고하지 않아 차이를 확인할 수 없었다. 그 외 다른 치료법(능동감시, 방사선 치료)과는 유의한 차이가 없었다.

삶의 질-장 기능을 보고한 연구는 6개(RCT 1개, NRS 5개)였다. 대체로 냉동제거술은 다른 치료법들(능동감시, 방사선 치료, 전립선절제술)과 장 기능에 있어 유의한 차이가 없거나 통계적 유의성을 확인할 수 없었으나, 방사선 치료와 비교한 1개 비무작위 비교연구의 단기 시점에서 냉동제거술의 장 기능점수가 유의하게 더 높았다.

삶의 질-성적 기능을 보고한 연구는 7개(RCT 1개, NRS 6개)였다. 냉동제거술은 전립선절제술과 비교시 성적 기능점수가 낮은 경향성을 보였으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다. 반면 냉동제거술은 능동감시, 방사선 치료보다 성적 기능점수가 유의하게 낮다는 연구가 다수 확인되었다(각 NRS 2/5개, NRS 2/3개).

2. 결론

해당 소위원회는 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 전립선암 냉동제거술은 요실금, 요관 협착, 발기부전과 같은 비뇨생식기 합병증 및 직장요도루, 직장 통증과 같은 위장관 합병증이 보고되었으나, 대부분의 연구에서 다른 치료법과 합병증 발생에 유의한 차이가 없고, 전립선절제술 및 HIFU보다 전체 합병증 발생이 유의하게 적어 안전한 의료기술로 평가하였다.

전립선암 냉동제거술은 전립선절제술보다 전체/암 특이 생존율이 유의하게 낮고 방사선 치료 또는 HIFU보다 재발이 유의하게 더 많았으나, 그 외 다른 종양학적 결과에서는 군간 유의한 차이가 없었다. 국제전립선증상점수 및 국제발기기능지수를 이용하여 확인한 전립선의 기능 결과는 대부분 다른 치료법과(능동감시, HIFU, 방사선 치료, 전립선절제술) 유의한 차이가 없었으나, 국제발기기능지수는 HIFU에서 냉동제거술보다 유의하게 더 좋았다. 삶의 질은 치료법간 장단점이 일부 확인되었으나 전반적으로 치료법간 차이가 없었다.

따라서 소위원회에서는 본 평가결과를 바탕으로 국소 전립선암 환자의 치료 목적으로 사용되는 ‘전립선암 냉동제거술’이 종양학적 결과에 있어서 전립선절제술보다는 열등하였으나, 능동감시, 방사선 치료 및 HIFU와 효과가 유사하고 안전한 의료기술로 평가하였다.

2023년 제3차 의료기술재평가위원회(2023.3.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘전립선암 냉동제거술’에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 국소 전립선암 환자를 대상으로 사용하는 ‘냉동제거술’은 안전한 기술이며, 수술적 치료보다는 열등하였으나 그 외 다른 치료법과는 효과가 비슷한 의료기술로 ‘조건부 권고함’으로 심의하였다.



1. 건강보험심사평가원 요양기관업무포털(2022.8.) (<https://biz.hira.or.kr/>)
2. 국가암정보센터(2022.8.) (www.cancer.go.kr)
3. 대한내과학회 역. 제19판 해리슨내과학. 2017. 도서출판 MIP.
4. 대한임상종양학회. 제2판 임상종양학. 2020. 바이오메디북.
5. 보건의료빅데이터개방시스템(2022.8.) (<https://opendata.hira.or.kr/>)
6. 이성호, 김광택, 정재호, 조성범, 함수연, 손호성. 수술 고위험군 폐암 환자에서의 냉동절제술. 대흉외지 2006;39:953-956.
7. 정원재, 김광택, 이은주, 이성호, 강문철, 정재호, 함수연, 조성범. 원발성 폐암에서 냉동수술의 치료 효과. 대흉외지 2009; 42: 201-205.
8. 한국보건의료연구원 보고서. 2021. 간암 냉동제거술.
9. AHRQ 2016. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer. AHRQ Pub. No. 15(16)-EHC004-3-EF.
10. AHRQ 2020. Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer. Comparative Effectiveness Review Number 230.
11. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC et al., Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. J Clin Oncol 2017; 36: 3251-3258.
12. CADTH 2015. Cryosurgery for non-Metastatic Prostate Cancer; Clinical and Cost-Effectiveness. CADTH Rapid Response Service.
13. Chen, S. Y., et al. (2018). "Evaluation of overall survival rate of different therapies in the treatment of T1-T3 prostate cancer: a network meta-analysis." Neoplasma 65(3): 398-405.
14. Chin, J. L., et al. Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). J Urol 2012; 188(4): 1170-1175.
15. Chinenov, D. V., et al. Comparative results of cryoablation and laparoscopic radical prostatectomy in the treatment of localized prostate cancer. Urologia 2018; 85(2): 68-72.
16. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al., EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. European urology 2017; 71: 630-642.
17. Gao L, Yang L, Qian S, Tang Z, Qin F, Wei Q, Han P, Yuan J. Cryosurgery would be An Effective Option for Clinically Localized Prostate Cancer: A Meta-analysis and Systematic Review. Sci Rep. 2016 Jun 7;6:27490. doi: 10.1038/srep27490. PMID: 27271239; PMCID: PMC4895342.
18. Guo, R. Q., et al. (2021). "Cryoablation, high-intensity focused ultrasound, irreversible electroporation, and vascular-targeted photodynamic therapy for prostate cancer: a systemic review and meta-analysis." Int J Clin Oncol 26(3): 461-484.

19. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al., EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology* 2014; 65: 467-479.
20. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M et al., EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology* 2017; 71: 618-629.
21. National Institute for Health and Care Excellence. (2005). "Cryotherapy as a primary treatment for prostate cancer[IPG145]"
22. National Institute for Health and Care Excellence. (2012-04-26). "Focal therapy using cryoablation for localised prostate cancer[IPG423]"
23. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer. Version 2.2022.
24. Valerio, M., et al. (2017). "New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review." *Eur Urol* 71(1): 17-34.

1. 의료기술재평가위원회

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

1.1 2022년 제8차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2022년 8월 12일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2023년 제3차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2023년 2월 24일~2023년 3월 2일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2023년 3월 10일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

냉동제거술 통합 소위원회는 5개 의료기술(폐암 냉동제거술, 폐암 경피적 냉동제거술, 신장암 냉동제거술, 신장암 경피적 냉동제거술, 전립선암 냉동제거술)을 대상으로 동시에 운영하였다. 의료기술재평가 자문단에서 무작위로 총 12인(흉부외과 2인, 호흡기내과 1인, 비뇨의학과 2인, 신장내과 1인, 영상의학과 3인, 종양내과 1인, 근거기반의학 2인)으로 구성하였으며 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2022년 9월 28일 수요일
- 회의내용: 평가배경 소개 및 평가범위 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2022년 11월 15일
- 회의내용: 문헌선택결과 보고 및 자료분석 방향 논의

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2023년 2월 1일
- 회의내용: 결과 검토 및 결론 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2023년 2월 14일
- 회의내용: 결론 검토

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE® 1946 to 현재까지

(검색일: 2022. 10. 5.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
① 폐암	1	exp Lung Neoplasms/ or Lung Neoplasms.mp.	266,166
	2	(lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan*).mp.	253,467
	3	OR/1-2	354,110
	4	exp Neoplasm Metastasis/	219,482
	5	(metasta* or advanced).mp.	1,113,724
	6	OR/4-5	1,122,225
	7	(lung or pulmonary).mp.	1,375,150
	8	6 AND 7	155,972
	9	3 OR 8	397,617
대상자	10	exp Kidney Neoplasms/ or Kidney Neoplasms.mp.	82,388
	11	exp Carcinoma, Renal Cell/ or Carcinoma, Renal Cell.mp.	38,757
	12	(kidney OR renal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* or mass*).mp.	91,189
	13	OR/10-12	115,597
	14	exp Neoplasm Metastasis/	219,482
	15	(metasta* or advanced).mp.	1,113,724
	16	OR/4-5	1,122,225
	17	(kidney or renal).mp.	1,183,086
	18	16 AND 17	66,712
19	13 OR 18	146,435	
③ 전립선암	20	exp Prostatic Neoplasms/ or Prostatic Neoplasms.mp.	145,107
	21	exp Prostatic Intraepithelial Neoplasia/ or Prostatic Intraepithelial Neoplasia.mp.	2,485
	22	(prostat*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* OR intraepithelial).mp.	166,756
	23	OR/20-22	190,163
대상자 종합	24	9 OR 19 OR 23	703,043
중재	25	exp Cryosurgery/ or Cryosurgery.mp.	14,833
	26	cryoablation.mp.	4,461
	27	exp Cryotherapy/ or Cryotherapy.mp.	32,945
	28	cryosurgical ablation.mp	196
중재 종합	29	OR/25-28	46,572
대상자 전체 & 중재	30	24 AND 29	3,412
① 폐암 & 중재	31	9 AND 29	749
② 신장암 & 중재	32	19 AND 29	1,359
③ 전립선암 & 중재	33	23 AND 29	1,452

3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 2022 September 14

(검색일: 2022. 10. 5.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
① 폐암	1	exp lung cancer/	392,739
	2	exp lung tumor/	447,884
	3	((lung OR pulmonary) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan*)).mp.	484,338
	4	OR/1-3	549,166
	5	exp lung metastasis/	60,667
	6	(metasta* or advanced).mp.	1,691,894
	7	(lung OR pulmonary).mp	2,072,361
	8	6 AND 7	302,267
	9	4 OR 5 OR 8	632,532
대상자	10	exp kidney tumor/	155,093
	11	exp kidney carcinoma/	87,701
	12	exp kidney cancer/	132,756
	13	(kidney OR renal) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* or mass*).mp.	170,675
	14	OR/10-13	189,641
	15	exp kidney metastasis/	10,357
	16	(metasta* or advanced).mp.	1,691,894
	17	(kidney or renal).mp.	1,644,543
	18	16 AND 17	128,709
	19	14 OR 15 OR 18	253,605
	20	exp prostate cancer/	278,480
	21	exp prostate tumor/	277,470
	22	(prostat*) adj3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* OR intraepithelial).mp.	309,814
	23	OR/20-22	310,705
	24	9 OR 19 OR 23	1,102,541
	25	cryosurgery.mp. or exp cryosurgery/	10,334
	26	cryoablation.mp. or exp cryoablation/	11,824
	27	cryotherapy.mp. or exp cryotherapy/	39,775
	28	cryosurgical ablation.mp.	226
중재	29	OR/25-28	41,872
대상자 종합 & 중재	30	24 AND 29	7,065
① 폐암 & 중재	31	9 AND 29	1,832
② 신장암 & 중재	32	19 AND 29	2,915
③ 전립선암 & 중재	33	23 AND 29	2,898

3.1.3 CENTRAL

(검색일: 2022. 10. 5.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
① 폐암	1	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	8,679
	2	((lung OR pulmonary) near/3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan*))	26,340
	3	OR/1-2	26,587
	4	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5,497
	5	(metasta* OR advanced)	102,561
	6	#4 OR #5	102,681
	7	(lung OR pulmonary)	117,196
	8	#6 AND #7	17,858
	9	#3 OR #8	31,316
대상자	10	MeSH descriptor: [Kidney Neoplasms] explode all trees	1,334
	11	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	1,058
	12	((kidney OR renal) near/3 (cancer* OR tumo?r* OR carcinoma* OR neoplas* OR malignan* OR adenocarcinoma* OR mass*))	5,740
	13	OR/4-6	5,761
	14	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	5,497
	15	(metasta* OR advanced)	102,561
	16	#14 OR #15	102,681
	17	(kidney OR renal)	99,015
	18	#16 AND #17	9,126
	19	#13 OR #18	11,731
③ 전립선암	20	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	6,216
	21	MeSH descriptor: [Prostatic Intraepithelial Neoplasia] explode all trees	47
	22	((prostat*) near/3 (cancer* OR tumo?r* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinoma* OR intraepithelial))	17,039
	23	#8 OR #9 OR #10	17,039
대상자 종합	24	#9 OR #19 OR #23	56,399
중재	25	MeSH descriptor: [Cryosurgery] explode all trees	388
	26	cryoablation	520
	27	MeSH descriptor: [Cryotherapy] explode all trees	1,761
	28	cryosurgical ablation	12
중재 종합	29	#25 OR #26 OR #27 OR #28	2,563
대상자 종합 & 중재	30	#24 AND #29	134
	31	Trials	111
① 폐암 & 중재	32	#9 AND #29	55
	33	Trials	40
② 신장암 & 중재	34	#19 AND #29	46
	35	Trials	34
③ 전립선암 & 중재	36	#23 AND #29	43
	37	Trials	42

3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2022. 10. 07.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	("prostate cancer"[ALL]) OR ("prostate tumor"[ALL]) OR ("prostatic neoplasms"[ALL])	1,581	advanced search
	2	((("cryoablation"[ALL]) OR ("cryosurgery"[ALL]) OR ("cryotherapy"[ALL]) OR ("cryosurgical ablation"[ALL])))	394	
	3	1 AND 2	9	
	소계		9	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	([ALL=전립선암] OR [ALL=전립샘암])	788	검색필드의 전체를 이용
	2	((([ALL=냉동] OR [ALL=cryoablation]) OR [ALL=cryosurgery]) OR [ALL=cryotherapy]) OR [ALL=cryosurgical ablation])	1,414	
	3	1 AND 2	5	
	소계		5	
한국학술정보(KISS)	1	전립선암 OR 전립샘암	172	상세검색이용 (학술지)
	2	냉동 OR cryoablation OR cryosurgery OR cryotherapy OR cryosurgical ablation	3,679	
	3	1 AND 2	0	
	소계		0	
한국교육학술정보원 (RISS)	1	전립선암 OR 전립샘암	1,083	상세검색 이용 (국내학술지)
	2	냉동 OR cryoablation OR cryosurgery OR cryotherapy OR cryosurgical ablation	7,155	
	3	1 AND 2	8	
	소계		8	
한국과학기술정보연구원 (ScienceON)	1	전체=(전립선암 전립샘암)	480	국내검색 (국내논문)
	2	전체=(냉동 cryoablation cryotherapy cryosurgery cryosurgical ablation)	2,541	
	3	1 AND 2	3	
	소계		3	
전체	소계		25	

※ 폐암, 신장암 (경피적) 냉동제거술 안전과 통합하여 검색을 진행하였으며, 상세한 검색내용은 해당 보고서 통해 확인가능함

- 검색문헌수 : 폐암 52편, 신장암 30편 비폴립위험 평가 및 자료추출 양식

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Random sequence generation (무작위 배정순서 생성)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Incomplete outcome data (불충분한 결과자료)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Selective reporting (선택적 보고)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
Industrial funding support (민간연구비 지원)	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비몰림위험	사유
대상군 비교 가능성	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
대상군 선정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
교란변수	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
노출 측정	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
평가자의 눈가림	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
결과 평가	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
불완전한 결과자료	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
선택적 결과 보고	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	
민간연구비 지원	☐ 낮음 ☐ 높음 ☐ 불확실	

4.2 자료추출 양식

자료추출 양식

연번(Ref ID)											
1저자(출판연도)											
연구 특성	- 연구설계: - Trial명(NCT no.): - 연구수행국가: - 추적관찰기간: - 연구결과: ☐ 안전성, ☐ 효과성, ☐ 경제성 - 비고:										
연구대상자	- 연구대상자 정의: - 환자수: 총 ___명(중재군 ___명/대조군 ___명)										
중재군	- 중재군: - 상세내용:										
대조군	- 대조군: - 상세내용:										
연구결과-안전성	결과변수			중재군			대조군			P	비고
	변수명	단위	시점	Event	Total	%	Event	Total	%	-value	
연구결과-효과성	결과변수			중재군			비교군			P-	비고
	변수명	단위	시점	mean	SD	Total	mean	SD	Total	value	
연구결과-경제성											
결론											
Funding											
비고											

5. 최종선택문헌

※ 출판연도 내림차순 정렬

연번	1저자	출판연도	서지정보
1	Marra	2022	Marra GS, T.Oreggia, D.Tourinho-Barbosa, R.Moschini, M.Filippini, C.van Melick, H. H. E.van den Bergh, R. C. N.Gontero, P.Cathala, N.Macek, P.Sanchez-Salas, R.Cathelineau, X. Long-term Outcomes of Focal Cryotherapy for Low- to Intermediate-risk Prostate Cancer: Results and Matched Pair Analysis with Active Surveillance. <i>European Urology Focus</i> . 2022;8(3):701-9.
2	Monaco (A)	2022	Monaco AS, J.Okpara, C.Lischalk, J. W.Haas, J.Corcoran, A.Katz, A. Comparative results of focal-cryoablation and stereotactic body radiotherapy in the treatment of unilateral, low-to-intermediate-risk prostate cancer. <i>International Urology & Nephrology</i> . 2022;54(10):2529-35.
3	Monaco (B)	2022	Monaco AS, J.Akerman, M.Joshi, P.Corcoran, A.Katz, A. E. Effect of Prostate Volume and Minimum Tumor Temperature on Four-Year Quality-of-Life Following Focal Cryoablation Compared with Active Surveillance in Men with Prostate Cancer. <i>Journal of Endourology</i> . 2022;15:15.
4	Yuan	2022	Yuan QML, T. H.Jin, K.Qiu, S.Zhou, X. H.Jin, D.Li, J. K.Yang, L.Wei, Q. The comparison of survival between active surveillance or watchful waiting and focal therapy for low-risk prostate cancer: a real-world study from the SEER database. <i>Asian Journal of Andrology</i> . 2022;24(3):305-10.
5	Stabile	2021	Stabile AS-S, R.Tourinho-Barbosa, R.Macek, P.Pellegrino, F.Gandaglia, G.Moschini, M.Cathala, N.Mombet, A.Montorsi, F.Briganti, A.Cathelineau, X. Association between Lesion Location and Oncologic Outcomes after Focal Therapy for Localized Prostate Cancer Using Either High Intensity Focused Ultrasound or Cryotherapy. <i>Journal of Urology</i> . 2021;206(3):638-45.
6	Enikeev	2020	Enikeev DT, M.Amosov, A.Rivas, J. G.Podoinitsin, A.Potoldykova, N.Karageziyan, M.Glybochko, P.Barret, E. Whole-gland ablation therapy versus active surveillance for low-risk prostate cancer: a prospective study. <i>Central European Journal of Urology</i> . 2020;73(2):127-33.
7	Guo	2020	Guo XXL, S. J.Wang, M.Hou, H. M.Wang, X.Zhang, Z. P.Liu, M.Wang, J. Y. Comparing the Oncological Outcomes of Cryoablation vs. Radical Prostatectomy in Low-Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. <i>Frontiers in Oncology</i> . 2020;10:1489.
8	Jin	2020	Jin KQ, S.Zheng, X.Li, Y.Zhang, S.Li, J.Liao, X.Tu, X.Yang, L.Wei, Q. Cryotherapy shows no inferiority compared with radical Prostatectomy for low-risk and intermediate-risk localized Prostate Cancer: a real-world study from the SEER database. <i>Journal of Cancer</i> . 2020;11(19):5738-45.
9	Tourinho-Barbosa	2020	Tourinho-Barbosa RRS-S, R.Claros, O. R.Collura-Merlier, S.Bakavicius, A.Carneiro, A.Stabile, A.Moschini, M.Cathala, N.Tobias-Machado, M.Cathelineau, X. Focal Therapy for Localized Prostate Cancer with Either High Intensity Focused Ultrasound or Cryoablation: A Single Institution Experience. <i>Journal of Urology</i> . 2020;203(2):320-30.
10	Bakavicius	2019	Bakavicius AS-S, R.Muttin, F.Sivaraman, A.Dell'Oglio, P.Barret, E.Rozet, F.Mombet, A.Prapotnich, D.Cathala, N.Cathelineau, X. Comprehensive Evaluation of Focal Therapy Complications in Prostate Cancer: A Standardized Methodology. <i>Journal of Endourology</i> . 2019;33(7):509-15.

연번	1저자	출판연도	서지정보
11	Chinenov	2018	Chinenov DVR, L. M.Shpot, E. V.Enikeev, D. V.Chernov, Y. N.Taratkin, M. S.Korolev, D. O. Comparative results of cryoablation and laparoscopic radical prostatectomy in the treatment of localized prostate cancer. <i>Urologia (Treviso)</i> . 2018;85(2):68–72.
12	Garcia-Barreras	2018	Garcia-Barreras SS-S, R.Sivaraman, A.Barret, E.Secin, F.Nunes-Silva, I.Linares-Espinos, E.Rozet, F.Galiano, M.Cathelineau, X. Comparative Analysis of Partial Gland Ablation and Radical Prostatectomy to Treat Low and Intermediate Risk Prostate Cancer: Oncologic and Functional Outcomes. <i>Journal of Urology</i> . 2018;199(1):140–6.
13	Shah (A)	2018	Shah SY, H. N.Cobran, E. K. Comparative Effectiveness of Conservative Management Compared to Cryotherapy in Localized Prostate Cancer Patients. <i>American Journal of Mens Health</i> . 2018;12(5):1681–91.
14	Shah (B)	2018	Shah SY, H. N.Cobran, E. K. An economic evaluation of conservative management and cryotherapy in patients with localized prostate cancer. <i>Journal of Pharmaceutical Health Services Research</i> . 2018;9(4):309–18.
15	Werneburg (A)	2018	Werneburg GTK, M.Halpern, D. M.Salcedo, J. M.Chen, C.LeSueur, A.Kosinski, K. E.Schiff, J. T.Corcoran, A. T.Katz, A. E. Effects of Focal vs Total Cryotherapy and Minimum Tumor Temperature on Patient-reported Quality of Life Compared With Active Surveillance in Patients With Prostate Cancer. <i>Urology</i> . 2018;113:110–8.
16	Werneburg (B)	2018	Werneburg GTK, M.Halpern, D. M.Salcedo, J. M.Kosinski, K. E.Haas, J. A.Schiff, J. T.Corcoran, A. T.Katz, A. E. Patient-reported quality of life progression in men with prostate cancer following primary cryotherapy, cyberknife, or active holistic surveillance. <i>Prostate Cancer & Prostatic Diseases</i> . 2018;21(3):355–63.
17	Whalen	2018	Whalen MJP, J. S.Lascano, D.Ahlborn, D.Matulay, J. T.McKiernan, J. M.Benson, M. C.Wenske, S. Oncologic Outcomes of Definitive Treatments for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer After a Period of Active Surveillance. <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> . 2018;16(2):e425–e35.
18	Gestaut	2017	Gestaut MMC, W.Vyas, S.Patel, B. J.Hasan, S. A.MunozMaldonado, Y.Deb, N.Swanson, G. Low-Dose-Rate Brachytherapy Versus Cryotherapy in Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 2017;98(1):101–7.
19	Chiang	2016	Chiang PHL, Y. Y. Comparisons of oncological and functional outcomes among radical retropubic prostatectomy, high dose rate brachytherapy, cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. <i>Springerplus</i> . 2016;5(1):1905.
20	Liu	2016	Liu YYC, P. H. Comparisons of Oncological and Functional Outcomes Between Primary Whole-Gland Cryoablation and High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer. <i>Annals of Surgical Oncology</i> . 2016;23(1):328–34.
21	Laviana	2016	Laviana AAI, A. M.Veruttipong, D.Tan, H. J.Burke, M. A.Niedzwiecki, D. R.Kupelian, P. A.King, C. R.Steinberg, M. L.Kundavaram, C. R.Kamrava, M.Kaplan, A. L.Moriarity, A. K.Hsu, W.Margolis, D. J.Hu, J. C.Saigal, C. S. Utilizing time-driven activity-based costing to understand the short- and long-term costs of treating localized, low-risk prostate cancer. <i>Cancer</i> . 2016;122(3):447–55.

연번	1저자	출판연도	서지정보
22	Aizer	2015	Aizer AAG, X.Chen, M. H.Choueiri, T. K.Martin, N. E.Efstathiou, J. A.Hyatt, A. S.Graham, P. L.Trinh, Q. D.Hu, J. C.Nguyen, P. L. Cost implications and complications of overtreatment of low-risk prostate cancer in the United States. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2015;13(1):61-8.
23	de Cerqueira	2015	de Cerqueira MAL, W. W.Sanches, B. C.Monti, C. R.Reis, L. O. Burden of focal cryoablation versus brachytherapy versus active surveillance in the treatment of very low-risk prostate cancer: a preliminary head-to-head comprehensive assessment. European Journal of Cancer Care. 2015;24(6):929-37.
24	Jarosek	2015	Jarosek SLV, B. A.Chu, H.Elliott, S. P. Propensity-weighted long-term risk of urinary adverse events after prostate cancer surgery, radiation, or both. European Urology. 2015;67(2):273-80.
25	Elkjaer	2014	Elkjaer MCB, M. Oncological outcome after primary prostate cryoablation compared with radical prostatectomy: a single-centre experience. Scandinavian Journal of Urology. 2014;48(1):27-33.
26	Barret	2013	Barret EA, Y.Sanchez-Salas, R.Galiano, M.Cosset, J. M.Validire, P.Macek, P.Durand, M.Prapotnich, D.Rozet, F.Cathelineau, X. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. European Urology. 2013;63(4):618-22.
27	Chin	2012	Chin JLA-Z, A. A.Autran-Gomez, A. M.Williams, A. K.Bauman, G. Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). Journal of Urology. 2012;188(4):1170-5.
28	Chin	2008	Chin JLN, C. K.Touma, N. J.Pus, N. J.Hardie, R.Abdelhady, M.Rodrigues, G.Radwan, J.Venkatesan, V.Moussa, M.Downey, D. B.Bauman, G. Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer. Prostate Cancer & Prostatic Diseases. 2008;11(1):40-5.
29	Williams	2012	Williams SBL, Y.Nguyen, P. L.Gu, X.Lipsitz, S. R.Yu, H. Y.Kowalczyk, K. J.Hu, J. C. Comparative effectiveness of cryotherapy vs brachytherapy for localised prostate cancer. BJU International. 2012;110(2 Pt 2):E92-8.
30	Donnelly	2010	Donnelly BJS, J. C.Brasher, P. M.Ernst, S. D.Rewcastle, J. C.Lau, H.Robinson, J.Trpkov, K. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer. Cancer. 2010;116(2):323-30.
31	Robinson	2009	Robinson JWD, B. J.Siever, J. E.Saliken, J. C.Ernst, S. D.Rewcastle, J. C.Trpkov, K.Lau, H.Scott, C.Thomas, B. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes. Cancer. 2009;115(20):4695-704.
32	Ko	2010	Ko YHK, S. H.Park, Y. J.Park, H. S.Moon du, G.Lee, J. G.Yoon, D. K.Kim, J. J.Cheon, J. The biochemical efficacy of primary cryoablation combined with prolonged total androgen suppression compared with radiotherapy on high-risk prostate cancer: a 3-year pilot study. Asian Journal of Andrology. 2010;12(6):827-34.
33	Li	2010	Li LYL, Z.Yang, M.Gao, X.Xia, T. L.Ding, T. Comparison of penile size and erectile function after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer: a prospective pilot study. Journal of Sexual Medicine. 2010;7(9):3135-42.

연번	1저자	출판연도	서지정보
34	Malcolm	2010	Malcolm JBF, M. D.Barone, B. B.Given, R. W.Lance, R. S.Lynch, D. F.Davis, J. W.Shaves, M. E.Schellhammer, P. F. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. Journal of Urology. 2010;183(5):1822-8.
35	Li	2009	Li LYY, M.Gao, X.Zhang, H. B.Li, J. F.Xu, W. F.Lin, Z.Zhou, X. L. Prospective comparison of five mediators of the systemic response after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer. BJU International. 2009;104(8):1063-7.
36	White	2008	White WMS, N.Waters, W. B.Carroll, P. R.Litwin, M. S. Quality of life in men with locally advanced adenocarcinoma of the prostate: an exploratory analysis using data from the CaPSURE database. Journal of Urology. 2008;180(6):2409-13; discussion 14.
37	Elliott	2007	Elliott SPM, M. V.Elkin, E. P.McAninch, J. W.Duchane, J.Carroll, P. R.Ca, Psure Investigators. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. Journal of Urology. 2007;178(2):529-34; discussion 34.
38	Mouraviev	2007	Mouraviev VN, I.Sun, L.Robertson, C. N.Walther, P.Albala, D.Moul, J. W.Polascik, T. J. Financial comparative analysis of minimally invasive surgery to open surgery for localized prostate cancer: a single-institution experience. Urology. 2007;69(2):311-4.
39	Ball	2006	Ball AJG, B.Fabrizio, M. D.Davis, J. W.Given, R. W.Lynch, D. F.Shaves, M.Schellhammer, P. F. Prospective longitudinal comparative study of early health-related quality-of-life outcomes in patients undergoing surgical treatment for localized prostate cancer: a short-term evaluation of five approaches from a single institution. Journal of Endourology. 2006;20(10):723-31.
40	Smith	2000	Smith DSC, G. F.Schneider, K.Krygiel, J.Yan, Y.Catalona, W. J. Quality-of-life outcomes for men with prostate carcinoma detected by screening. Cancer. 2000;88(6):1454-63.
41	Gould	1999	Gould RS. Total cryosurgery of the prostate versus standard cryosurgery versus radical prostatectomy: comparison of early results and the role of transurethral resection in cryosurgery. Journal of Urology. 1999;162(5):1653-7.
42	Benoit	1998	Benoit RMC, J. K.Miller, R. J., Jr. Comparison of the hospital costs for radical prostatectomy and cryosurgical ablation of the prostate. Urology. 1998;52(5):820-4.

발행일 2023. 7. 31.

발행인 한 광 협

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-93112-27-4