



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

폐절제술을 받지 않은
국소진행성 또는 전이성폐암 환자에서
의료기관의 case-volume 과
환자예후사이의 연관성에 관한 연구
-국가건강보험공단 건강검진코호트자료를 이용하여-

연세대학교 대학원
제약의료 · 규제과학 협동과정
조 현 지

폐절제술을 받지 않은
국소진행성 또는 전이성폐암 환자에서
의료기관의 case-volume 과
환자예후사이의 연관성에 관한 연구
-국가건강보험공단 건강검진코호트자료를 이용하여-

지도 강 혜 영 교수

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2023년 12 월 29일

연세대학교 대학원

제약의료 · 규제과학 협동과정

조 현 지

조현지의 석사 학위 논문을 인준함.

심사위원 _____ 강 혜 영 _____ 인

심사위원 _____ 한 은 아 _____ 인

심사위원 _____ 최 재 우 _____ 인

연세대학교 대학원

2023년 12월 29일

감사의 글

감사의 글을 쓰는 시간이 저에게도 왔다는 것이 감격스럽습니다. 2019년 학업을 시작한 지 5년만에 드디어 졸업을 앞둔 시점이 되었습니다. 2019년 학업을 다시 시작할 원동력을 저에게 준 죄로 힘들 때 마다 원망을 들어주었던 호정에게 고맙다는 말을 전하고 싶습니다. 보잘것 없는 저의 석사논문 주제와 내용에 대한 고민을 함께 해주고 그 과정을 옆에서 응원해 준 소중한 인연들 유경언니, 선화, 진영, 새싹, 상인, 종민, 혜원에게 감사의 마음을 전합니다.

5년의 시간 동안 중간에 낙오하지 않고 학업을 마치게 해주신 강혜영 교수님, 한은아 교수님, 최재우 교수님 세 분께 존경의 마음을 담아 진심으로 감사드립니다. 훌륭한 강의와 배움으로 학업에 대한 원동력을 주셨고, 부족한 논문이지만 칭찬의 말씀 덕분에 끝까지 의지를 잃지 않을 수 있었습니다. 세분의 세세한 지도와 심사로 논문의 완결성이 많이 채워졌습니다. 논문을 쓰는 과정은 제 삶의 경험을 한층 풍요롭게 해 준 값진 경험이었습니다. 무에서 유를 창조한 이 경험이 앞으로 제 삶에서 맞이할 여러 도전들을 이겨내는데 분명 힘이 될 것으로 믿습니다.

마지막으로 옆에서 늘 부족한 엄마를 지탱해주는 사랑하는 딸 이민재 양과 저의 가족, MJ, JH에게 무한한 사랑을 전합니다. 감사합니다.

2023년 12월
조현지 올림

Table of Contents

List of tables	iv
국문요약	vii
1. 연구배경	1
1-1. 폐암의 역학.....	1
1-2. 폐암의 분류 및 치료.....	3
1-2-1. 폐암의 분류.....	3
1-2-2. 비소세포폐암의 치료.....	4
1-2-3. 소세포폐암의 치료.....	5
1-3. 폐암치료의 발전.....	6
2. 연구의 필요성 및 연구목적	10
2-1. 선행연구.....	10
2-2. 연구의 필요성.....	11
2-3. 연구의 목적.....	13
3. 연구방법	13
3-1. 연구자료.....	13
3-2. 연구대상.....	17
3-3. 연구변수.....	20

3-3-1. 독립변수.....	20
3-3-2. 종속변수.....	22
3-3-3. 통제변수.....	24
3-4. 통계분석방법.....	26
4. 연구결과.....	27
4-1. 연구대상자의 일반적 특성.....	27
4-1-1. 두 그룹 (High vs. Medium+Low).....	27
4-1-2. 세 그룹 (High vs. Medium vs. Low).....	28
4-2. 생존분석의 결과.....	30
4-2-1. 두 그룹 (High vs. Medium+Low).....	31
4-2-2. 세 그룹 (High vs. Medium vs. Low).....	33
4-2-3. 폐암으로 인한 사망.....	35
4-3. 1년 사망률과 오즈비.....	38
4-3-1. 두 그룹 (High vs. Medium+Low).....	38
4-3-2. 세 그룹 (High vs. Medium vs. Low).....	43
4-4. Case-volume cut-off 의 평가.....	43
4-4.1. Low 그룹의 cut-off 가 20 미만의 경우.....	43
4-4.2. Low 그룹의 cut-off 가 40 미만의 경우.....	46
5. 연구고찰.....	49
5-1. 연구방법에 대한 고찰.....	49
5-2. 연구결과에 대한 고찰.....	50
6. 연구결론.....	51

참고문헌 53

ABSTRACT 56

List of tables

Table 1. 폐암의 분류와 병기별 치료.....	5
Table 2. 급여등재된 표적항암제와 면역항암제.....	9
Table 3. 연도별 연령대 현황 (건강검진코호트데이터베이스 매뉴얼 ver2.1)	15
Table 4. 폐절제술의 분류코드 및 분류명.....	18
Table 5 표적항암제, 면역항암제, 백금기반항암제 ATC 코드.....	18
Table 6. 연도 별 연구대상자 수.....	20
Table 7. 동반질환의 분류코드 및 분류명.....	26
Table 8 Case-volume 그룹별 의료기관 수 와 연구대상자 수.....	27
Table 9. Baseline Characteristics (High vs. Medium+Low).....	29
Table 10. Baseline Characteristics (High vs. Medium vs. Low).....	30
Table 11. 두 그룹의 Cox Proportional Analysis.....	33
Table 12. 세 그룹의 Cox Proportional Analysis.....	35
Table 13. 두 그룹의 Cox Proportional Analysis (폐암으로 인한 사망).....	38
Table 14. 세 그룹의 Cox Proportional Analysis (폐암으로 인한 사망).....	38
Table 15. 두 그룹의 1년 사망률과 오즈비 (전체기간).....	40
Table 16. 두 그룹의 1년 사망률과 오즈비 (기간 별).....	42
Table 17. 세그룹의 1년 사망률과 오즈비 (전체기간).....	43
Table 18. 세 그룹의 1년 사망률과 오즈비 (기간 별).....	43
Table 19. Case-volume 그룹별 의료기관 수 와 연구대상자 수 (Low<20).....	44
Table 20. 세 그룹의 Cox Proportional Analysis (Low<20).....	46
Table 21. Case-volume 그룹별 의료기관 수 와 연구대상자 수 (Low<40).....	46

Table 22. 세 그룹의 Cox Proportional Analysis (Low<40).....	48
Table 23. Low 그룹의 cut-off 에 따른 mOS 와 사망에 대한 위험비.....	48

List of Figures

Figure 1. 주요암종 암 발생현황, 남녀전체, 2020 년 (국가암등록통계).....	1
Figure 2. 2021 년 암종별 사망자 수 (국가암정보센터).....	2
Figure 3. 주요암종 5 년 상대생존률 추이, 2020 년 (국가암등록통계).....	3
Figure 4. 주요 암 연령군별 발생률, 여자, 2020 (국가암등록통계).....	16
Figure 5. 주요 암 연령군별 발생률, 남자, 2020 (국가암등록통계).....	16
Figure 6. 연구대상자 선정 및 선정기준.....	19
Figure 7. 의료기관 별 case-volume 의 분포와 1 년 사망률.....	22
Figure 8. 연구대상자의 예후분석에 대한 틀.....	23
Figure 9. 두 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선.....	32
Figure 10. 세 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선.....	34
Figure 11. 두 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선 (폐암으로 인한 사망).....	36
Figure 12. 세 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선 (폐암으로 인한 사망).....	37
Figure 13. 세 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선 (Low<20).....	45
Figure 14. 세 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선 (Low<40).....	47

국문요약

폐절제술을 받지 않은 국소진행성 또는 전이성폐암 환자에서 의료기관의 case-volume 과 환자예후 사이의 연관성에 관한 연구 -국가건강보험공단 건강검진코호트자료를 이용하여-

연구 배경 및 목적: 한국에서의 선행 연구에서 폐절제술환자에 있어서 의료기관의 case-volume 이 환자예후와 상당한 연관성이 있음을 보여주었다. 현재까지 국소진행성 또는 전이성 폐암환자에 대한 한국의 실증데이터를 바탕으로 한 volume-outcome relationship 연구는 수행되지 않았다. 폐암의 경우 진단 시 국소진행성으로 진단받는 환자가 22.9%, 전이성 폐암으로 진단받는 환자의 비율이 42% 로 병기가 진행된 환자의 비율이 상당히 높기 때문에 병기에 따른 차이를 이해하는 것이 중요하다. 2000년대 초반부터 국소진행성, 전이성 폐암의 치료에 상당한 발전이 있었으며, 여러 표적항암제와 면역항암제가 치료에 적용되면서 치료가 복잡해지고 세분화되었다. 이에 전문의의 축적된 경험과 다학제적인 통합진료를 통한 맞춤형치료의 제공이 환자의 예후에 주는 영향이 더욱 커졌을 것으로 생각되어 이에 대한 인과관계의 이해가 필요하다. 이에 본 연구는 국민건강보험공단 건강검진코호트 데이터베이스를 이용하여 폐절제술을 받지 않은 국소진행성, 전이성 폐암환자에서 의료기관의 case-volume 에 따른 환자 예후의 차이를 알아보고자 한다.

연구 대상 및 방법: 본 연구에서는 2002년부터 2019년간의 국민건강보험공단 건강검진 코호트 데이터베이스를 이용하여 수행된 후향적 코호트 연구로, 2002년 자격유지자 기준 총 514,866명 중 폐암으로 진단 받은 12,958명의 연구대상자 중 5년의 wash-out 기간을 설정하여 2002년부터 2006년 5개년 동안 폐암으로 진단받은 대상자는 분석대상에서 제외하였다. 폐암 진단 전, 후로 폐절제술을 받은 대상자, 폐암 이전에 다른 암을 주상병으로 진단받은 대상자, 폐암 진단 후 전신항암요법을 한번도 받지 않은 대상자는 분석대상에서 제외하여 총 2,611명의 연구대상자가 선정되었다. 연구대상자가 폐암 진단 후 첫 항암요법을 받은 의료기관을 각 연구대상자의 의료기관으로 지정하고, 전체 연구기간동안 각 의료기관에서 전신항암요법을 받은 연구대상자 수를 의료기관의 case-volume 으로 정의하였다. 연구대상자가 폐암 진단 후 첫 항암요법을 받은 의료기관의 case-volume 에 따라 연구대상자를 3개의 그룹 (High, Medium, Low) 으로 나누었다. Case-volume 이 100명 이상인 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 High 그룹으로 분류하였고, 30 이상 100명 미만인 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 Medium

그룹으로 분류하였고, 30 명 미만인 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 Low 그룹으로 분류하였다. 폐암환자의 예후에 영향을 미치는 나이, 성별, 동반질환, 흡연여부, 가구소득, 항암요법의 종류, 의료기관의 병상당 의사 수, 의료기관의 지역을 통제변수로 하여 의료기관의 case-volume 에 따른 예후의 차이를 비교하였다. 생존분석에는 Kaplan-Meier Method 를 사용하였고, log-rank test 를 사용하여 그 통계적 유의성을 검증하였다. Cox proportional hazard model 을 사용하여 사망에 대한 위험비를 제시하였다. Case-volume 이 1년 사망률에 미치는 영향을 확인하기 위해서 multivariable logistic regression 을 통해서 odds ratio 를 제시하였다. 본 연구의 통계분석은 SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였다.

연구 결과: 카플란-마이어 생존곡선을 실행하여 두 그룹간 (High vs. Medium+Low) 생존의 차이를 검정하였을 때 두 그룹의 차이가 유의한 것을 확인하였다. 전체 생존기간의 중앙값(median OS)은 High 에서 18.6 개월, Medium+Low 에서 12.7 개월로 High 그룹에서 Medium+Low 그룹 대비 약 6 개월의 생존기간 연장의 혜택을 확인하였다. 콕스비례위험 모형 (Cox proportional hazard model) 을 이용하여 사망에 대한 위험비를 확인하였을 때, High 그룹 대비 Medium+Low 그룹 에서 사망의 위험이 유의하게 높아지는 것을 확인하였다 (HR=1.224, 95% CI: 1.096-1.367, p-value<0.001). 세 그룹간 (High vs. Medium vs. Low) 생존의 차이를 검정하였을 때 세 그룹간의 차이가 유의하였으며, 전체 생존기간의 중앙값(median OS)은 High 에서 18.5 개월, Medium 에서 12.6 개월, Low 에서 12.8 개월이 었다. 사후 검정을 통하여 각 그룹 간 차이의 유의성을 확인했을 때, Medium 과 Low 그룹간 생존은 유의한 차이가 없었다. 콕스비례위험 모형 (Cox proportional hazard model) 을 이용하여 사망에 대한 위험비를 확인하였을 때, High 그룹 대비 Medium 그룹 (HR=1.157, 95% CI: 1.010-1.324, p-value=0.035)과 Low 그룹 (HR=1.261, 95% CI: 1.121-1.417, p-value<0.001) 모두에서 사망의 위험이 유의하게 높아지는 것을 확인하였다. 2007 년부터 2018 년에 폐암으로 진단받은 연구대상자 중 1년 이상의 추적관찰 데이터가 있는 2,416 명을 대상으로 진단으로부터 1년시점에서의 사망률을 분석하였다. 전체 대상자의 1년 사망률은 45.6%, High 그룹은 37.8%, Medium+Low 그룹은 49.8% 이었으며, multivariable logistic regression 을 통해 분석한 High 그룹 대비 Medium+Low 그룹의 1년 사망률에 대한 오즈비는 1.430 이었다 (95% CI: 1.148-1.780, p-value=0.001).

핵심어: 폐암, 국소진행성 또는 전이성 폐암, volume-outcome relationship, 카플란-마이어 생존곡선, 콕스비례위험모델

1. 연구배경

1-1. 폐암의 역학

2020 년 국가암등록통계 자료 ¹ 에 의하면 2020 년 우리나라에서는 총 247,952 명의 암발생자가 있었고 그 중 28,949 명의 폐암발생자가 있었다. 이는 전체 암 발생의 11.7%로, 암종별로는 전체암 중 중 갑상선암 다음으로 두번째로 그 발생률이 높다 (Figure1).

단위: 명, %, 명/10만 명 Unit: cases, %, rate per 100,000

순위 Rank	암종 Site	발생자수 Cases	백분율 %	조발생률 CR	연령표준화발생률 ASR*
	모든 암 All cancers	247,952	100.0	482.9	482.9
1	갑상선 Thyroid	29,180	11.8	56.8	56.8
2	폐 Lung	28,949	11.7	56.4	56.4
3	대장 Colon and rectum	27,877	11.2	54.3	54.3
4	위 Stomach	26,662	10.8	51.9	51.9
5	유방 Breast	24,923	10.1	48.5	48.5
6	전립선 Prostate	16,815	6.8	32.7	32.7
7	간 Liver	15,152	6.1	29.5	29.5
8	췌장 Pancreas	8,414	3.4	16.4	16.4
9	담낭 및 기타담도 Gallbladder etc.	7,452	3.0	14.5	14.5
10	신장 Kidney	5,946	2.4	11.6	11.6

*Age adjusted to the Korea standard population

Figure 1. 주요암종 암 발생현황, 남녀전체, 2020 년 (국가암등록통계)

2021년 암으로 사망한 사람은 총 82,688 명으로 전체 사망자의 26%가 암으로 사망하였고 그 중 사망률이 가장 높은 암이 폐암으로 전체 암 사망자의 22.9%인 18,902 명이 폐암으로 사망하였다 (Figure2).²

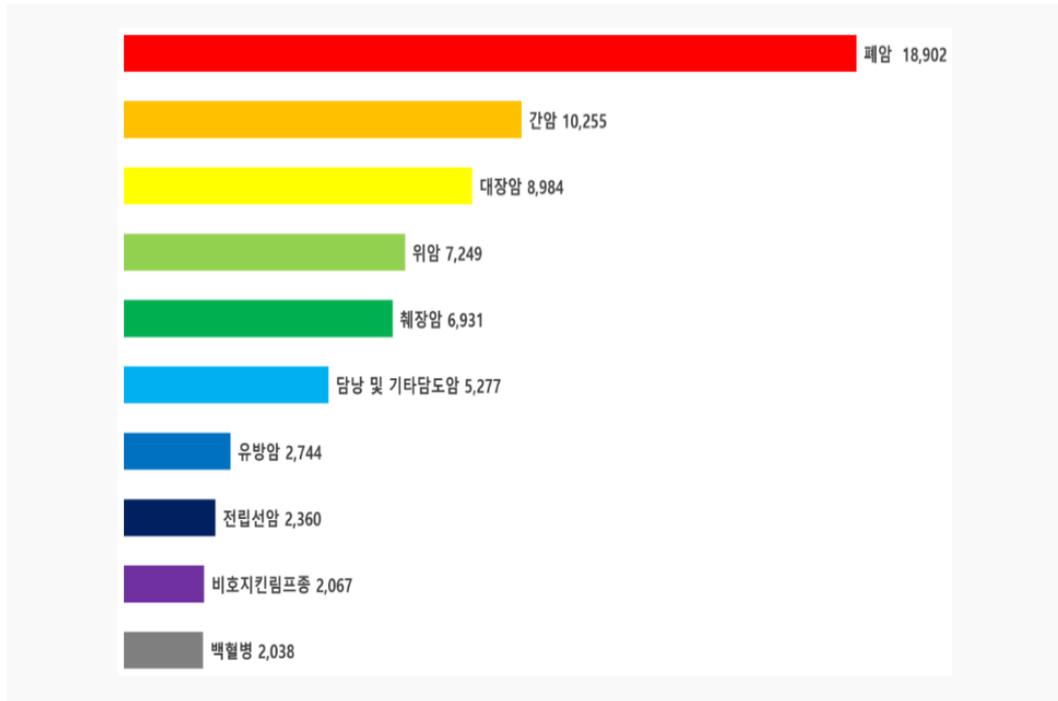


Figure 2. 2021년 암종별 사망자 수 (국가암정보센터)

폐암의 5년 상대생존률은 36.8%로 다른 주요 암인 위암 78.0%, 대장암 74.3%, 유방암 93.8%에 비해 크게 낮은 수준이다. 폐암의 낮은 생존률의 주요한 이유는 진단 당시 절제 불가능한 국소진행성 혹은 전이성 병기로 발견되는 비율이 높기 때문이다. 진단 당시 원격 전이가 있는 전이성 폐암으로 진단받는 비율은 전체 폐암의 42%로 굉장히 높으며³, 이러한 전이성폐암의 5년 생존률은 여전히 11.5%¹에 머물러 있다. 폐암은 초기 증상이 없는 것이 특징이므로 검진을 통한 빠른 발견이 무엇보다 중요하다. 2019년 7월부터 폐암검진은 국가암검진에 포함이 되어 만 54세에서 74세 남녀 중 폐암 발생 고위험군인

30 갑년 이상의 흡연력을 가진 흡연자를 대상으로 2 년마다 폐암검진으로서 저선량 흉부 CT를 실시하고 있다. 이러한 조기검진의 확대 뿐 아니라 여러 진단기술의 개발, 방사선 치료의 발전, 표적항암제 및 면역항암제와 같은 새로운 치료제의 도입 등으로 폐암의 생존률 향상은 매우 빠르게 진행되고 있다. 폐암의 5년 상대생존률은 2001-2005년 16.6%에서 2016-2020년 36.8%로 2 배 이상의 생존률 향상을 보였다 (Figure3).¹



Figure 3. 주요암종 5년 상대생존률 추이, 2020년 (국가암등록통계)

1-2. 폐암의 분류 및 치료

1-2-1. 폐암의 분류

원발성 폐암은 암세포의 크기와 형태에 따라서 조직학적으로 크기는 비소세포폐암과 소세포폐암으로 분류하며, 일부 육종 및 상세불명의 악성신생물로 분류되는 10%를 제외하면 전체 폐암의 약 80%는 비소세포폐암으로 분류되며, 나머지 10%는 소세포폐암으로 분류된다.

1-2-2. 비소세포폐암의 치료

폐암의 치료는 조직학적 분류, 병기, 환자의 전신상태와 치료적응도에 따라 달라진다. 폐암의 치료방법은 크기는 수술과 방사선치료, 전신항암요법으로 나눌 수 있다. 비소세포폐암의 경우, TNM 국제 폐암 병기 시스템에 따라서 그 병기가 설정된다. 초기 질병은 림프절 전이가 없는(N0) 병기인 I기와 II기에 해당되고, 국소진행성 질병은 림프절 전이가 있는(N+) II기 및 III기에 해당되며, 전이성 질환은 IV기이다. 일반적으로 수술은 I기 또는 II기의 환자에게 가장 좋은 완치의 기회를 제공할 수 있으며 폐암의 수술적 절제가능 여부는 폐절제술을 전문적으로 하는 흉부외과 전문의가 판단하여야 한다. 폐기능 저하 또는 내과적 질환 때문에 수술이 불가능하거나 수술을 거부하는 경우는 근치적 방사선치료 (definitive radiotherapy), 특히 정위적 방사선치료(SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy)가 권장된다.⁴ 임상병기 III기의 경우 다학제적 치료를 권장하며, 림프절 전이 양상에 따라서 치료방법이 상이하며 환자의 전신상태나 세부적인 임상병기에 따라서 수술, 방사선치료, 항암화학요법이 다양한 조합으로 적용될 수 있다. III기 중에서도 국소전이가 광범위하여 수술이 불가능한 IIIB 또는 IIIC 국소진행성 비소세포폐암환자의 표준치료는 근치적 동시 항암방사선 치료 (CCRT, Concurrent chemoradiotherapy) 이후 면역항암제 유지요법이다. 폐암은 진단 시점에 약 42%환자는 IV기 전이성 병기로 진단되며,⁵ 전이성 비소세포폐암의 경우는 전신 항암요법이 표준치료이다. 전신항암요법은 크게 표적항암제, 면역항암제, 세포독성항암제로 나눌 수 있다. 다양한 진단검사를 통해 환자의

유전자변이에 맞춘 표적항암제가 1차 치료로 사용될 수 있고, 특정 유전자변이가 없는 전이성 비소세포폐암 환자에 있어서는 세포독성항암제나 면역항암제가 적용될 수 있으며, 현재는 백금기반의 세포독성항암제와 면역항암제 병용요법이 1차 표준 치료로 임상에서 가장 흔히 사용되고 있다.

1-2-3. 소세포폐암의 치료

소세포폐암은 크게 제한병기 소세포폐암과 확장병기의 소세포폐암으로 나눈다. 제한성병기의 소세포폐암은 전체 소세포폐암의 5%미만을 차지한다. 수술 요법은 제한성병기의 소세포폐암환자 중에서도 매우 조기 병기의 환자에서만 시행된다. SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy, 정위적 절제 방사선치료) 혹은 항암방사선 동시치료가 수술을 할 수 없는 경우 치료옵션이 될 수 있다. 전신항암화학요법은 소세포폐암의 환자 치료에서 중추적 위치를 차지하고 있다. ⁴ 확장성 병기의 환자에서는 비소세포폐암과 마찬가지로 백금기반의 세포독성항암제와 면역항암제 병용요법이 현재 1차 표준치료로 사용되고 있다.

Table 1. 폐암의 분류와 병기별 치료

분류	비소세포폐암				소세포폐암	
	조기	국소진행성		전이성	제한성	확장성
병기	I, II기	III A 기	III B/C 기	IV기		
치료원칙	수술, 보조적 항암요법, 근치적 방사선치료	수술, 방사선, 항암요법 다양한 조합	항암방사선 동시치료 +면역항암 유지 요법	항암 요법	수술, SBRT, 항암방사선 동시치료	항암 요법

1-3. 폐암치료의 발전

폐암의 진단 및 치료 패러다임은 지난 수십년 동안 빠르게 발전되어 왔다. 특히 2000년대 초반부터 최근까지 의학적 미충족 수요가 높은 전이성 폐암환자의 항암요법에 대한 연구와 발전이 매우 빠르게 진행되어 왔다. 첫번째 치료 패러다임의 변화는 백금기반의 세포독성항암제가 진료현장에 적용되면서 유의한 생존 향상을 가져왔다. 이 후 수십년 동안 백금기반항암제를 근간으로 하여 다양한 3세대 항암제와의 병용요법이 발전되어 왔고, 2007년 비평편 비소세포폐암 (non-squamous NSCLC) 에서 백금기반항암제와 pemetrexed의 병용요법이 처음 급여적용 되었고, 2013년 백금기반항암제와의 병용요법 이후 pemetrexed의 유지요법이 급여적용 되었다. 백금기반항암제 pemetrexed의 병용요법 후 pemetrexed의 유지요법은 전체생존기간의 중앙값(median OS)을 11.0개월에서 13.9개월로 연장시키는 혜택 (HR, 0.78; 95% CI, 0.64 to 0.96; p=0.0195)을 입증⁶하며 유전자 변이가 없는 비평편비소세포폐암의 표준치료로 오랜기간 사용되어 왔다.

두번째 치료 패러다임의 변화는 표적항암제의 도입이다. 2006년 EGFR 유전자변이 양성 비소세포폐암 환자에 쓰이는 표적항암제인 gefitinib의 첫 급여적용을 시작으로 이후 비소세포폐암 치료에 사용할 수 있는 다양한 표적항암제가 도입되어 특정 유전자 변이가 있는 환자의 무진행 생존기간 (PFS, Progression Free Survival)의 상당한 향상을 가져왔으며 다양한 유전자에 대한 표적항암제의 개발이 현재까지도 활발하게 진행되고 있다. EGFR 유전자변이는 비소세포폐암 중 비편평세포암, 특히 선암에서 주로 발견되고 아시아인의 경우 비편평세포암 중 약 50%에서 발견되어⁷ 한국폐암환자에서 가장 흔하게 발견되는 유전자 변이이다. EGFR 유전자 변이가 있는 환자에 처음 도입된 1세대 EGFR 표적항암제인 gefitinib 또는 erlotinib은 무진행 생존 기간을 기존 백금기반항암제병용의 약 4.6개월~6.3개월에서 9.7개월~13.1개월로 연장시키는 혜택을 입증하였다.⁸ EGFR 표적항암제는

개발이 활발하게 진행되어 최근에는 3 세대 EGFR 표적항암제까지 개발되어 있다. 3 세대 EGFR 표적항암제인 osimertinib 은 3 상 연구에서 gefitinib 또는 erlotinib 대비 무진행 생존 기간을 10.2 개월에서 18.9 개월로 연장시키는 고무적인 결과를 보여주었다.⁹ 이 외에도 현재는 ALK, BRAF, NTRK, ROS-1 유전자 변이에 대한 표적항암제가 급여적용되어 사용되고 있다.

세번째 치료패러다임의 변화는 면역항암제의 도입이다. 한국에서는 2016 년부터 면역항암제가 폐암에 본격적으로 급여 적용되었으며, 전이성 비소세포폐암의 2 차 치료에서의 적용을 시작으로 국소진행성 비소세포폐암에서 항암방사선 동시 치료 후 유지요법, 확장성 소세포폐암 및 전이성 비소세포폐암의 1 차 치료에서 세포독성 항암제와의 병용요법 등으로 급여적용이 계속적으로 확대되고 있다.¹⁰ 현재 전이성 비편평 비소세포폐암 (non-squamous NSCLC) 의 1 차 치료에 급여 적용이 되고 있는 pembrolizumab 과 백금기반항암제의 병용요법 (pembrolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed)은 2018 년 KEYNOTE-189 연구^{11,12} 에서 기존의 표준치료였던 백금기반항암제와 pemetrexed 의 병용요법을 대조군으로 하여 1년 생존률을 대조군의 49.4% (95% CI, 42.1 to 56.2) 에서 69.2% (95% CI, 64.1 to 73.8) 로 높이는 고무적인 결과를 보여주었다. 전이성 편평 비소세포폐암 (squamous NSCLC)의 1 차 치료에도 pembrolizumab 과 백금기반항암제와의 병용요법 (pembrolizumab+carboplatin+paclitaxel) 이 표준치료로 급여적용 되어 사용되고 있으며, KEYNOTE-407 연구¹³ 에서 기존 표준치료였던 백금기반항암제와 paclitaxel 병용요법을 대조군으로 하여 생존기간의 중앙값 (median OS)을 대조군 11.3 개월 에서 시험군 15.9 개월 (HR 0.64, 95% CI 0.49-0.85, P<0.001)로 연장시키는 고무적인 결과를 보여주었다. 비소세포폐암에 비해 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있는 확장성 병기의 소세포폐암의 1 차 치료에도 2020 년 8 월부터 atezolizumab 과 기존 표준치료였던 백금기반항암제와의 병용요법이 (atezolizumab+carboplatin+tetoposide) 급여 적용 되었다. Atezolizumab 과 백금기반항암제의 병용요법은

(atezolizumab+carboplatin+etoposide) IMpower133 연구에서 기존 생존기간의 중앙값(median OS)을 대조군 10.3 개월에서 시험군 12.3 개월로 (HR,0.70; 95%CI, 0.54 to 0.91; p=0.007) 2 개월 연장시켰다.¹⁴

현재 한국에서 폐암 치료에 급여 등재되어 사용되고 있는 표적항암제와 면역항암제는 Table2 와 같다. 이러한 빠른 치료패러다임의 변화와 함께 획일적인 세포독성항암제로 치료하던 과거와는 달리 적절한 검사를 통해 유전자 변이를 짧은 시간 안에 확인하고 환자의 임상적인 특성, 조직학적, 분자유전학적 특성에 맞는 최적의 치료법이 최단 시간 내에 적용될 수 있는 것이 치료 예후를 결정하는데 매우 중요할 것으로 생각된다.

Table 2. 급여등재된 표적항암제와 면역항암제

분류	허가사항	약제 (성분명)
표적항암제	전이성 EGFR+NSCLC	Gefitinib
		Erlotinib
		Afatinib
		Osimertinib
		Dacomitinib
		Lazertinib
	전이성 ALK+NSCLC	Crizotinib
		Ceritinib
		Alectinib
		Brigatinib
		Lorlatinib
	전이성 BRAF+ NSCLC	Dabrafenib+Trametinib
	전이성 NTRK+NSCLC	Entrectinib
		Larotrectinib
		전이성 ROS1+ NSCLC
Entrectinib		
면역항암제	전이성 NSCLC 2 차 이상	Nivolumab
		Pembrolizumab
		Atezolizumab
	국소진행성 NSCLC 유지요법	Durvalumab
	전이성 NSCLC 1 차단독/병용요법	Pembrolizumab
	전이성 SCLC 1 차 병용요법	Atezolizumab

2. 연구의 필요성 및 연구목적

2-1. 선행연구

폐절제술을 시행한 조기 폐암환자를 대상으로 volume-outcome relationship 을 연구한 한국에서의 선행연구¹⁵에서 폐절제술을 시행한 총 163 개 의료기관 중 6 개 의료기관에서 전체 폐절제술의 약 50% 가 집중적으로 시행되고 있는 것을 확인할 수 있었다. 폐절제술을 시행한 조기폐암환자에서 case-volume 이 높은 의료기관에서 폐절제술을 받은 High 그룹 대비 case-volume 이 낮은 의료기관에서 폐절제술을 받은 Low 그룹은 수술 후 원내 사망률이 32% 높고, 1년 사망률이 35% 높다는 연구결과를 보여주었다. 이는 폐절제술을 받는 조기폐암환자에 있어서 의료기관의 case-volume 이 환자예후와 상당한 연관성이 있음을 의미한다. 현재까지의 volume-outcome relationship 에 대한 연구는 높은 수준의 기술을 요구하는 외과적 수술에 초점을 두고 있었고 폐암의 경우에도 조기 폐암환자에 있어서 폐절제술의 case-volume 과 예후 사이의 연관성에 대해서는 그 동안 많은 연구가 진행되어 왔다.¹⁶⁻¹⁸ 조기 폐암환자에 있어서 폐절제술의 case-volume 과 예후 사이의 연관성에 관한 연구들의 메타분석¹⁷ 결과를 보면, case-volume 이 높을수록 좋은 수술 후 예후를 보이는 의미있는 연관성을 보여주었고 전체생존에 있어서는 case-volume 에 따른 통계적으로 유의한 차이는 보여주지 못하였지만 환자의 동반질환을 통제하였을 때는 case-volume 이 높을수록 더 좋은 생존률을 보이는 의미있는 연관성을 보여주었다. 이 메타분석의 결과에서 주목할 점은 분석에 포함된 여러 연구들 간 상당한 heterogeneity 가 관찰되었다는 점이다. 특히 case-volume 의 카테고리를 나누는 cut-off 의 기준이 연구별로 매우 상이하였고, 이러한 기준에 대한 명확한 근거를 대부분 제시하지 않았다.

전이성 폐암환자를 대상으로 한 volume-outcome relationship 에 대한 연구는 현재까지 많지 않다. 최근 일본 가나사와현의 암등록 데이터를 통해

암생존률에 대한 volume-outcome relationship에 대한 연구결과¹⁹에 따르면 폐암의 경우 모든 stage에서 통계적으로 의미있게 case-volume이 높은 의료기관의 환자가 더 높은 5년 생존률을 보인다는 결과를 보여주었다. 해당 연구에서는 병기별로 나누어 그 연관성을 분석하였는데 조기 병기의 폐암일수록 case-volume과 생존률 사이의 연관성이 더 컸다. 이 연구에서도 volume-outcome relationship 연구에 있어서 case-volume의 cut-off를 어떠한 기준으로 나눌 것인지가 매우 어려운 문제라는 점을 지적하고 있다. 이에 대한 명확한 기준이 없기 때문에 본 연구에서는 일본에서의 다른 선행연구에서 가장 많이 사용한 기준인 quartile의 기준을 적용시켜, 총 case load의 25%를 커버하는 의료기관을 high-volume으로 나머지는 other-volume으로 분류하였다. 총 131개의 의료기관 중 6개의 의료기관이 high-volume으로 분류되었고 양 군의 case-volume의 격차가 매우 큰 것으로 보여져 일본도 대형 의료기관으로의 환자 쏠림현상이 상당히 있음을 확인할 수 있었다. 미국 국립 암데이터베이스를 이용해 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 case-volume에 따른 환자 예후를 분석한 연구²⁰에서는 case-volume이 높은 의료기관의 환자(Q3, Q4)에서 case-volume이 가장 낮은 의료기관의 환자(Q1)에 비해서 작지만 의미 있게 사망률이 감소하는 결과를 보여주었다. 이 연구에서는 case-volume을 quartile을 기준으로 하여 Q1부터 Q4까지 네 개의 그룹으로 분류하였다. 미국에서는 Q1-Q4의 그룹 별 case-volume의 격차가 한국이나 일본 만큼은 크지 않은 것을 확인할 수 있었다. 해당 연구에서는 case-volume이 낮은 의료기관과 높은 의료기관의 예후의 차이는 대형 의료기관으로의 이동을 권장하기에는 충분히 크지는 않다고 제시하고 있지만 이러한 연관성은 정밀의료를 기반으로 한 개인 맞춤형 치료의 시대로 갈수록 더욱 커질 것임을 지적하고 있다.

2-2. 연구의 필요성

선행연구들의 검토를 통해서 본 연구의 필요성을 제시하자면 첫째, 폐절제술을 받지 않은 국소진행성, 전이성 폐암 환자를 대상으로 한 volume-outcome relationship 연구가 많지 않다. 앞선 한국의 선행연구¹⁵에서도 폐절제술을 시행한 조기 폐암환자만을 포함하였고 국소진행성, 전이성 환자는 포함하지 않았다. Volume-outcome relationship 연구는 인과관계 측면에서 다양한 오류를 범할 수 있는 가능성이 있기 때문에 이러한 오류를 낮추기 위해서는 유사 환자그룹을 그 대상으로 하는 것이 필요하다. 폐암의 경우는 진단시 III기의 국소진행성으로 진단받는 환자가 22.9%, IV기의 전이성 폐암으로 진단 받는 환자의 비율이 42%⁵로 병기가 진행된 환자의 비율이 상당히 높기 때문에 병기에 따른 차이를 이해하는 것이 중요하겠다. 둘째, volume-outcome relationship 연구 특성 상 같은 환자를 대상으로 한다고 하더라도 각 나라에서의 질환의 역학, 의료시스템, 지형적 특징, 인구분포 등에 따라 의료기관별 환자분포가 매우 상이할 것으로 생각되기 때문에 각 나라의 상황을 반영한 연구가 필요하고 그게 맞는 연구결과의 해석이 중요하다고 생각된다. 현재까지 전이성 폐암환자에 대한 한국의 실증데이터를 바탕으로 한 volume-outcome relationship 연구는 수행되지 않았다. 셋째, 국소진행성 또는 전이성 폐암치료의 복잡성이 증가하였다. 앞서 언급한 한국에서의 선행연구¹⁵에서 폐절제술 환자에서 case-volume 과 예후의 연관성이 보이는 이유는 외과전문의의 축적된 수술의 전문성과 숙련된 외과의, 마취과 전문의, 간호사로 구성된 경험 많은 다학제팀이 제공하는 포괄적인 수술 전후의 관리를 그 원인으로 제시하였다. Volume-outcome relationship 의 양의 관계는 그 치료가 복잡하고 위험도가 높을수록 증가한다. 2000년대 초반부터 수술이 불가능한 국소진행성, 전이성 폐암의 치료의 상당한 발전이 있었다. 여러 표적항암제와 면역항암제가 적용되면서 치료가 복잡해지고 세분화되었고 전문의의 축적된 경험과 다학제적인 통합진료를 통한 맞춤치료의 제공이 환자의 예후에 주는 영향이 커졌을 것으로 생각된다.

2-3. 연구의 목적

이에 본 연구는 국민건강보험공단 건강검진코호트 데이터베이스를 이용하여 폐절제술을 받지 않은 국소진행성, 전이성 폐암환자에서 의료기관의 case-volume 에 따른 환자 예후의 차이를 알아보고자 한다. 세부적인 연구 목적은 아래와 같다.

- 1) 국소진행성, 전이성 폐암환자의 case-volume 분포를 살펴본다.
- 2) 의료기관의 Case-volume 에 따른 일반적인 특성을 알아본다.
- 3) 의료기관의 Case-volume 에 따른 생존의 차이가 유의한지 알아본다.
- 4) 의료기관의 Case-volume 에 따른 사망에 대한 위험비를 알아본다.
- 5) 의료기관의 Case-volume 에 따른 1년사망률과 오즈비를 알아본다.

3. 연구방법

3-1. 연구자료

본 연구에서는 2002년부터 2019년간의 국민건강보험공단 건강검진 코호트 데이터베이스를 사용하여 폐절제술을 받지 않은 국소진행성 또는 전이성폐암 환자의 의료기관 case-volume 에 따른 환자예후의 차이를 알아보고자 한다. 국민건강보험공단 건강검진 코호트 데이터베이스는 건강검진 수검자 중심의 의료이용 및 건강 결과 분석을 위해 2002~2003년 일반 건강검진 수검자 중 2002년 12월 말 기준 40~79세의 건강보험 자격유지자 515만 명의 10%인 약 51만명을 단순무작위추출하였고 총 514,866명에 대한 2002~2019년 18년간의 자격 및 소득정보, 병원 이용내역 및 건강검진결과, 의료기관 정보를 코호트형식으로 구축한 개인식별이 불가능한 연구용 데이터베이스이다. 연도별 연령대 현황을 보면 Table3 과 같다.

본 연구의 연구자료원으로 건강검진코호트 데이터베이스를 사용한 이유는 폐암의 연령군별 발생률을 보면, 60 세 부터 80 세까지 급격하게 증가하며 연령대별로 보면 70 대가 34.1%로 가장 많았고, 60 대가 29.2%, 80 대 이상이 20.1%의 순이다 (Figure 4,5).¹ 이에 전국민 모집단의 2%를 추출한 100 만명의 표본코호트 데이터베이스보다 40-79 세의 건강검진수검자의 10%를 추출한 51 만명의 건강검진코호트 데이터베이스가 본 연구의 연구대상자를 더 많이 포함하고 있을 것으로 생각하였다.

본 연구는 연세대학교 IRB (Institutional Review Board) No.7001988-202303-HR-1820-01E 의 심의면제 승인을 받고 진행되었다.

Table 3. 연도별 연령대 현황 (건강검진코호트데이터베이스 매뉴얼 ver2.1)

연도	총합	40~49 세	50~59 세	60~69 세	70~79 세	80 세이상
2002	514,866	236,981	145,032	101,156	31,697	0
2003	514,515	218,123	150,452	107,426	36,983	1,531
2004	512,802	199,265	157,598	110,995	41,945	2,999
2005	509,900	174,791	169,245	112,800	48,282	4,782
2006	506,189	153,994	177,073	115,215	53,499	6,408
2007	503,007	128,679	184,785	121,052	59,732	8,759
2008	498,566	106,188	191,440	125,277	64,833	10,828
2009	494,192	79,289	200,960	128,752	71,431	13,760
2010	490,255	53,320	212,147	132,426	76,128	16,234
2011	487,835	24,987	225,525	134,861	83,031	19,431
2012	483,421	0	232,132	138,737	90,043	22,509
2013	478,740	0	213,436	143,712	95,065	26,527
2014	472,214	0	194,502	150,046	97,676	29,990
2015	467,132	0	170,696	161,458	99,626	35,352
2016	461,277	0	150,445	169,285	101,850	39,697
2017	455,718	0	125,702	177,029	107,681	45,306
2018	449,746	0	103,981	184,040	111,995	49,730
2019	443,411	0	77,733	193,767	115,977	55,934

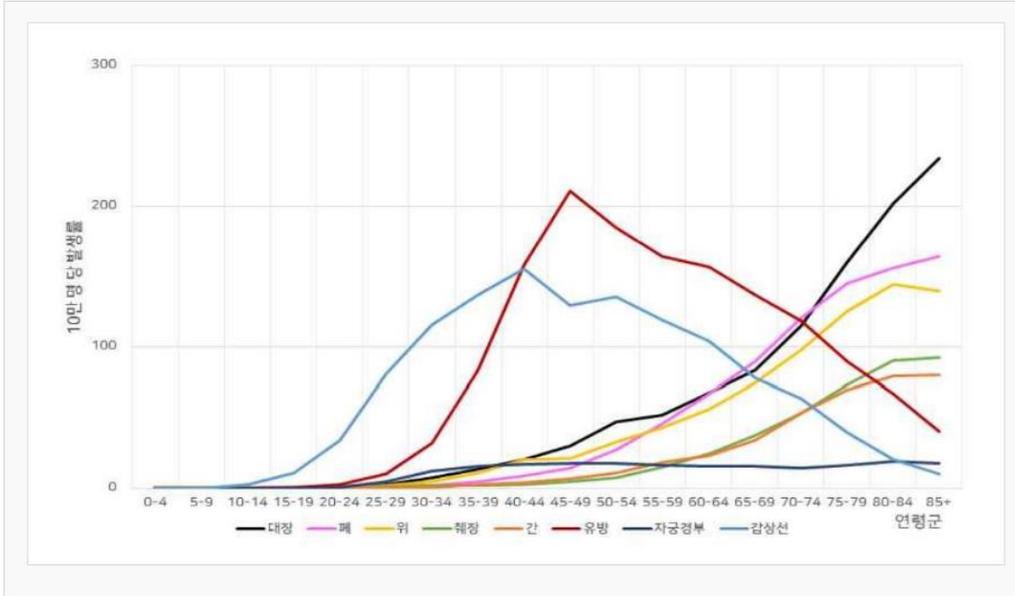


Figure 4. 주요 암 연령군별 발생률, 여자, 2020 (국가암등록통계)

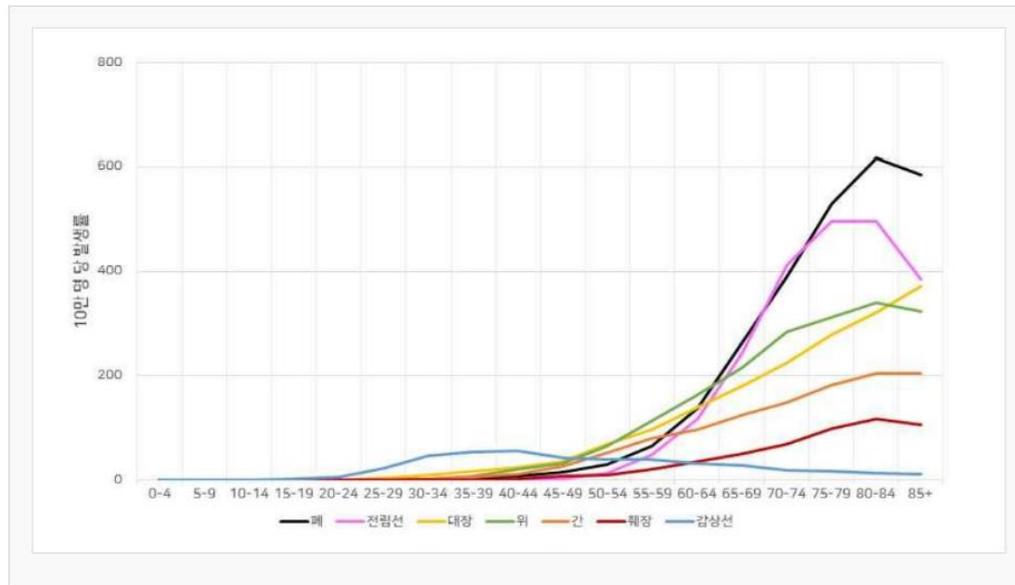


Figure 5. 주요 암 연령군별 발생률, 남자, 2020 (국가암등록통계)

3-2. 연구대상

본 연구의 연구대상은 폐암으로 진단 받은 환자 중 폐절제술을 받지 않은 국소진행성 또는 전이성폐암 환자이다. 2002년 기준 건강보험자격유지자 총 514,866명 중 2019년까지 폐암으로 진단받은 12,958명의 대상자 중 5년의 wash-out 기간을 설정하여 2002년부터 2006년 5개년 동안 폐암으로 진단받은 대상자 2,703명은 분석대상에서 제외하였다. 폐암의 진단은 진료 DB에서 KCD (한국표준질병·사인분류) 분류코드 C34 (기관지 및 폐의 악성신생물)가 주상병으로 존재하는 경우로 정의하였다. 2007년부터 2019년까지 폐암으로 진단 받은 환자는 총 10,255명이었다. 아래 세 가지 제외기준으로 7,644명이 연구대상자에서 제외되어 총 2,611명의 폐절제술을 받지 않은 국소진행성 또는 전이성 폐암환자가 연구대상자로 선정되었다.

- 1) 폐암 이전 다른 암을 주상병으로 진단 받은 환자: 진료 DB에서 KCD 분류코드 C34를 제외한 C00~C97까지의 타 악성신생물이 주상병으로 존재하는 경우 제외하였다.
- 2) 폐암 진단 전 후 폐절제술을 받은 환자: 진료 DB에서 폐암 진단 전 후의 전체 기간동안 폐절제술 수가코드 (Table 4)가 존재하는 경우 제외하였다.
- 3) 전신항암요법을 한번도 받지 않은 환자: 진료 DB에서 주성분코드와 제품코드를 모두 확인하여 전신항암요법을 받지 않은 환자는 제외하였다. 분석에 포함한 항암제의 ATC 코드 목록 및 명칭은 Table 5와 같으며 기타 세포독성항암제는 L01XC (단일클론항체), L01XE (Protein kinase 저해제)를 제외한 L01(항신생물제) 목록을 모두 포함하였다.

Table 4. 폐절제술의 분류코드 및 분류명

분류코드	분류명
01401	폐쇄기절제술(단일)
01403	폐쇄기절제술(2~3 개)
01404	폐쇄기절제술(4~5 개)
01405	폐쇄기절제술(6 개 이상)
01410	폐구역절제술
01421	단일폐엽절제술
01422	쌍폐엽절제술
01423	폐엽과 폐구역절제술
01424	소매폐엽절제술
01431	폐전적출술
01432	소매폐전적출술

Table 5. 표적항암제, 면역항암제, 백금기반항암제 ATC 코드

항암요법 종류	ATC 코드	ATC 코드명칭
표적항암제	L01XE02	gefitinib
	L01XE03	erlotinib
	L01XE13	afatinib
	L01XE35	osimertinib
	L01XE16	crizotinib
	L01XE28	ceritinib
	L01XE36	alectinib
	L01XE43	brigatinib
면역항암제	L01XC17	nivolumab
	L01XC18	pembrolizumab
	L01XC32	atezolizumab
백금기반항암제	L01XA01	cisplatin
	L01XA02	carboplatin

연구대상자의 선정기준 및 선정과정은 Figure 6 과 같다. 연도 별 연구대상자 수 및 누적환자수는 Table 6 과 같다.

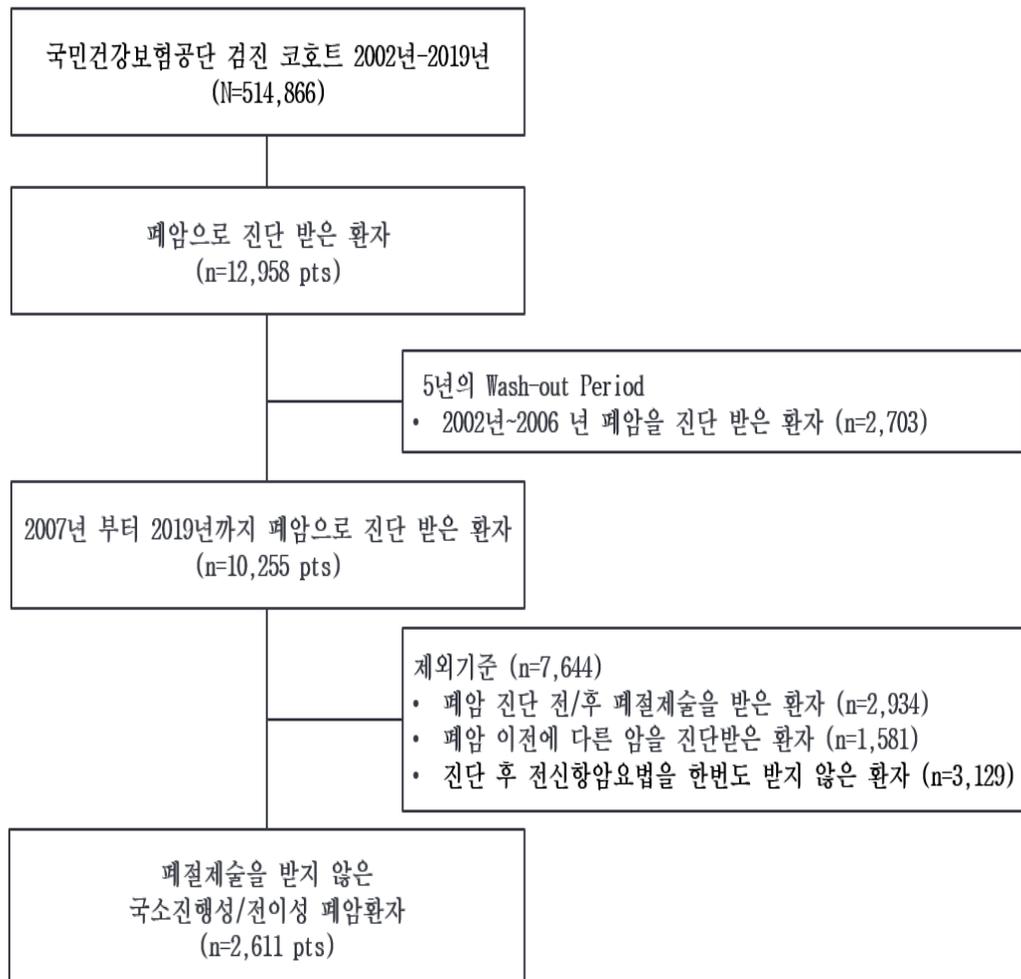


Figure 6. 연구대상자 선정 및 선정기준

Table 6. 연도 별 연구대상자 수

연도	연구대상자 (명)	누적대상자(명)
2007	196	196
2008	168	364
2009	191	555
2010	198	753
2011	219	972
2012	205	1,177
2013	227	1,404
2014	205	1,609
2015	207	1,816
2016	189	2,005
2017	220	2,225
2018	202	2,427
2019	184	2,611

3-3. 연구변수

3-3-1. 독립변수

연구대상자가 폐암 진단 후 첫 항암요법을 받은 의료기관을 각 연구대상자의 의료기관으로 지정하고, 전체 연구기간동안 각 의료기관에서 첫

전신항암요법을 받은 연구대상자 수를 의료기관의 case-volume 으로 정의하였다. 연구대상자가 폐암 진단 후 첫 항암요법을 받은 의료기관의 case-volume 에 따라 연구대상자를 3 개의 그룹 (High, Medium, Low) 으로 나누었다. Case-volume 이 100 명 이상인 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 High 그룹으로 분류하였고, 30 이상 100 명 미만인 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 Medium 그룹으로 분류하였고, 30 명 미만인 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 Low 그룹으로 분류하였다. Volume-outcome relationship 연구에서 case-volume 의 cut-off 에 대한 명확한 기준이 없기 때문에 한국의 의료환경과 환자분포가 반영된 현실적인 cut-off 의 설정을 위해 최근 한국에서 폐절제술을 받은 조기 폐암환자를 대상으로 volume-outcome relationship 을 분석한 선행연구¹⁵를 참고하였다. 의료기관별 case-volume 분포 및 1년 사망률 그래프의 시각적 검토 (Figure7)와 그룹 간 환자비율을 고려하여 cut-off 를 설정하였다. High 그룹의 6 개 의료기관의 경우는 case-volume 의 분포에 있어서 그 격차가 타 의료기관 대비 매우 뚜렷하였다. 하지만 Medium 그룹과 Low 그룹을 나누는 cut-off 는 양 군에서 분포의 격차가 뚜렷한 지점이 없었기 때문에 추가적인 cut-off 를 기준으로 한 생존분석을 시행함으로써 cut-off 에 대한 타당성을 검증하고자 하였다.

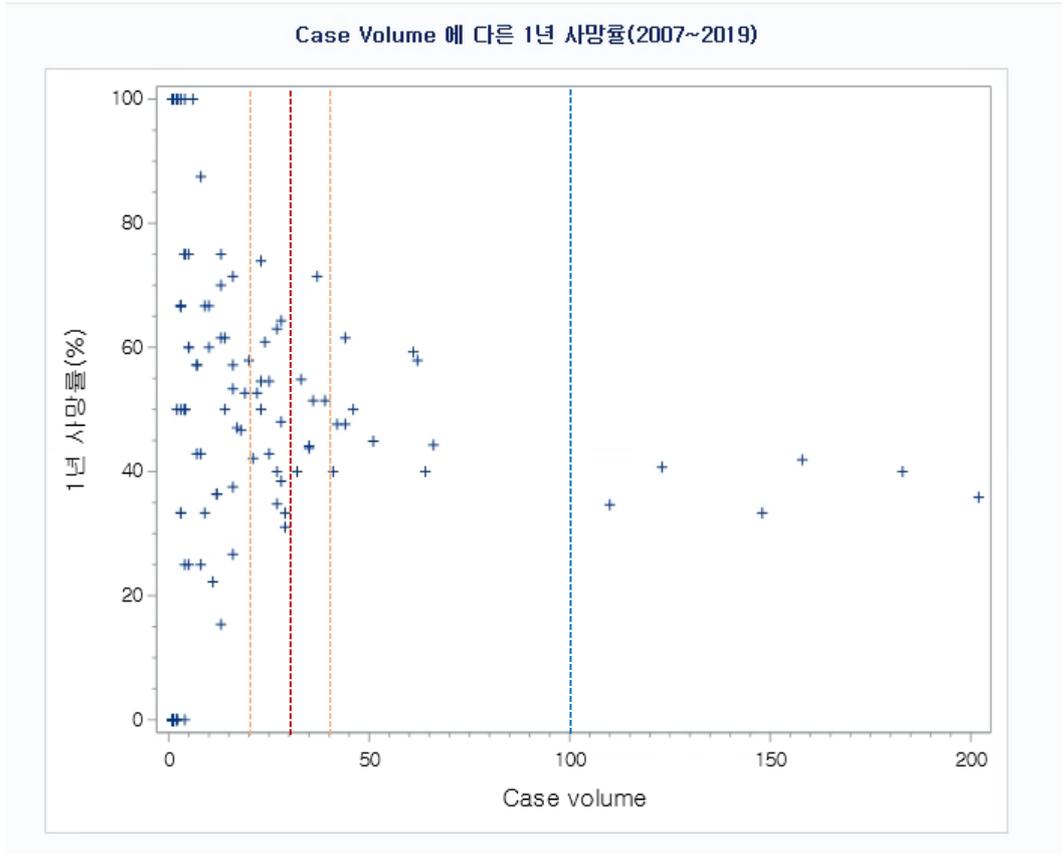


Figure 7. 의료기관 별 case-volume 의 분포와 1년 사망률

3-3-2. 종속변수

본 연구의 종속변수는 연구대상자의 예후이다. 모든 예후의 분석은 두 그룹의 비교 (High vs. Medium+Low)와 세 그룹의 비교 (High vs. Medium vs. Low)를 각각 진행하여 이에 대한 결과를 제시하였다. 생존분석에서 관찰시작시점은 처음 폐암으로 진단받는 시점을 기준으로 하였으며 진단으로부터 사망까지의 시간을 생존시간으로 정의하였다. 추적관찰

종료기점인 2019년 12월 31일까지 사망하지 않은 대상자는 중도절단 (censored) 처리 하였다. 사망은 모든 원인으로 인한 사망과 폐암으로 인한 사망을 각각 분석하였고, 폐암으로 인한 사망은 자격 DB에서 사망의 원인이 KCD 분류코드 C34 인 경우로 정의하였다. 1년 사망률은 폐암을 진단받는 시점을 기준으로 1년 이상 추적관찰 데이터가 있는 연구대상자만을 대상으로 분석하였다. 1사망률은 진단 시기에 따라 2007년부터 2012년까지 (Period 1) 의 연구대상자와 2013년부터 2018년까지 (Period 2)의 연구대상자를 나누어 추가적인 분석을 시행하였다. 진단시기 별 연구대상자의 예후분석에 대한 틀은 Figure8 과 같다.



Figure 8. 연구대상자의 예후분석에 대한 틀

종속변수로서 연구대상자의 예후에 대한 세부적인 항목은 아래와 같다.

- 1) 생존분석을 통한 진단부터의 사망까지의 생존 시간
- 2) 사망에 대한 위험비
- 3) 생존분석을 통한 진단부터의 폐암으로 인한 사망까지의 생존 시간
- 4) 폐암으로 인한 사망에 대한 위험비
- 5) 진단으로부터 1년시점에서의 사망률
- 6) 1년 사망률에 대한 오즈비

3-3-3. 통제변수

폐암의 예후에 영향을 줄 수 있는 예후인자로 알려진 것으로는 진단 시 병기, 전신 상태, 급격한 체중감소, 성별, 나이, 증상의 유무, 동반질환, 흡연여부 등이 있다.^{5,21} 이 중 본 연구의 연구자료원에서 통제할 수 있는 환자 관련 변수는 성별, 나이, 동반질환이었다. 동반질환 중에서는 폐암의 예후에 영향을 주는 것으로 알려져 있는 만성폐쇄성폐질환, 합병증을 동반한 당뇨, 만성신부전, 간질환, 허혈성 심장질환, 뇌혈관질환²²의 동반여부를 통제변수로 하였다. 흡연은 폐암의 예후인자이면서 가장 강력한 위험인자이다. 특히 예후가 상대적으로 좋지 않은 소세포폐암에 있어서 흡연은 폐암발생의 주요한 원인이며, 소세포폐암에서 흡연자의 비율은 95%이상인 것으로 알려져있다.²³ 흡연여부를 통제함으로서 이런 조직학적분류의 차이가 결과에 미치는 영향을 통제하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 통제변수의 세부항목은 아래와 같다.

- 1) 나이: 자격 DB에서 폐암진단 시점에서의 만 나이를 기준으로 하여 65세이상 과 65세 미만의 두개의 범주로 분류하였다.
- 2) 성별: 자격 DB에서 폐암진단 시점을 기준으로 하여 남자 와 여자의 범주로 분류하였다.
- 3) 동반질환: 진료 DB의 상병내역을 통해 폐암 진단 전 동반질환을 확인하였고 동반질환의 질환명과 질병코드는 Table 7과 같다.
- 4) 흡연여부: 건강검진 DB를 통하여 폐암 진단 시점에서의 흡연상태에 따라 흡연자, 과거 흡연자, 비흡연자의 세개의 범주로 분류하였다. 폐암진단 시점에서 흡연여부가 결측인 경우 가장 가까운 시점의 데이터를 사용하였다.

- 5) 가구소득: 자격 DB의 보험료 분위를 통하여 폐암 진단시점에서의 소득분위에 따라 의료급여수급자 (0분위), 하위 20% (1-2분위), 중위 60% (3-8분위), 상위 20% (9-10분위)의 네 개의 범주로 분류하였다.
- 6) 항암요법의 종류: 진료 DB의 진료내역과 처방전 교부상세내역에서 주성분코드와 제품코드를 통해 표적항암제, 면역항암제, 백금기반항암제, 기타 세포독성항암제로 분류하였다. 여러 치료 차수를 거쳐서 여러 종류의 항암요법 치료를 받은 대상자의 경우는 표적항암제, 면역항암제, 백금기반항암제, 기타항암제 순서로 우선 분류하였다.
- 7) 의료기관의 100 병상 당 의사 수: 첫 항암요법을 받은 의료기관의 정보를 기준으로 하였으며, 요양기관 DB를 통하여 60 이상, 60 미만 40 이상, 40 미만 20 이상, 20 미만의 네 개의 범주로 분류하였다.
- 8) 의료기관의 지역: 첫 항암요법을 받은 의료기관의 정보를 기준으로 하였으며, 요양기관 DB의 정보를 바탕으로 서울/경기도/광역시/기타의 네 개의 범주로 분류하였다.

Table 7. 동반질환의 분류코드 및 분류명

동반질환 분류코드	분류명
J44	만성폐쇄성폐질환
E11.0 ~E11.8	만성합병증을 동반한 당뇨
N18	만성신부전
K70-77	간질환
I20-I25	허혈성심장질환
I60-I69	뇌혈관질환

3-4. 통계분석방법

연구대상자의 일반적인 특성은 두 그룹의 차이를 확인하기 위하여 t-test 와 chi-square test 를 사용하였다. 세 그룹의 차이를 확인하기 위하여 ANOVA 와 chi-square test 를 사용하였다. 생존분석에는 Kaplan-Meier method 를 사용하였고, log-rank test 를 사용하며 통계적 유의성을 확인하였다. Cox proportional hazard model 을 사용하여 사망에 대한 위험비를 제시하였다. 각 변수들이 1 년 사망률에 미치는 영향을 확인하기 위해서 multivariable logistic regression 을 통해서 오즈비를 제시하였다. 모든 분석은 두 그룹간 비교 (High vs. Medium+Low)와 세 그룹간 비교 (High vs. Medium vs. Low) 를 진행하여 그 결과를 제시하였다. 본 연구의 통계분석은 SAS version 9.4 (SAS

Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하였으며, 모든 분석의 유의수준은 5%로 설정하여, p-value<0.05 를 통계적으로 유의한 것으로 정의한다.

4. 연구결과

4-1. 연구대상자의 일반적 특성

연구기간동안 첫 전신항암요법을 받은 연구대상자수가 100 명 이상인 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 High 그룹으로, 30 명 이상 100 명 미만인 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 Medium 그룹으로, 30 명 미만의 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 연구대상자를 Low 그룹으로 하여 연구대상자를 세 그룹으로 분류하였다. High 은 그룹은 6 개 의료기관과 924 명의 연구대상자, Medium 그룹은 17 개 의료기관과 768 명의 연구대상자, Low 그룹은 126 개 의료기관과 919 명의 연구대상자로 분류되었다 (Table8).

Table 8. Case-volume 그룹별 의료기관 수 와 연구대상자 수

그룹	High (Case≥100)	Medium (30≤Case<100)	Low (Case<30)
의료기관 수	6	17	126
연구대상자 수 (%)	924(35.4%)	768(29.4%)	919(35.2%)

4-1-1. 두 그룹 (High vs. Medium+Low)

두 그룹으로 분류한 연구대상자의 일반적인 특성은 Table 9 과 같다. 두 그룹에서 통계적으로 의미있는 차이를 보인 변수들은 나이, 성별, 동반질환 중 만성폐쇄성폐질환, 흡연여부, 소득수준, 의료기관의 100 병상당 의사 수, 의료기관의 지역 이었다. High 그룹에서 65 세 미만, 여성, 소득수준 상위 20%인 환자 비율이 더 높았고 만성폐쇄성폐질환을 동반한 대상자, 흡연자의 비율은 상대적으로 낮았다. 의료기관과 관련된 변수들은 High 그룹에서 100 병상당 의사수가 60 명 이상인 의료기관과 서울지역 의료기관의 비율이 더 높았다.

4-1-2. 세 그룹 (High vs. Medium vs. Low)

세 그룹으로 분류한 연구대상자의 일반적인 특성은 Table 10 과 같다. 세 그룹에서 통계적으로 의미있는 차이를 보인 변수들은 나이, 성별, 동반질환 중 만성폐쇄성폐질환과 간질환, 흡연여부, 소득수준, 의료기관의 100 병상당 의사 수, 의료기관의 지역 이었다.

Table 9. Baseline Characteristics (High vs. Medium+Low)

Parameter		Total (n=2,611)	High (n=924)	Med+Low (n=1687)	p- value
나이 n(%)	Mean [range]	68.37 [46-90]	67.12 [46-88]	69.05 [47-90]	<0.001
	age<65	806(30.87)	331(35.82)	475(28.16)	<0.001
	age≥65	1805(69.13)	593(64.18)	1212(71.84)	
성별 n(%)	Male	2072(79.36)	706(76.41)	1366(80.97)	0.006
	Female	539(20.64)	218(23.59)	321(19.03)	
동반질환 n(%)	만성폐쇄성폐질환	952(36.46)	292(31.60)	660(39.12)	<0.001
	합병증동반당뇨	581(22.25)	200(21.65)	381(22.58)	0.581
	만성신부전	65(2.49)	19(2.06)	46(2.73)	0.293
	간질환	1812(69.40)	632(68.40)	1180(69.95)	0.412
	허혈성심장질환	923(35.35)	329(35.61)	594(35.21)	0.840
	뇌혈관질환	677(25.93)	229(24.78)	448(26.56)	0.323
항암요법 n(%)	표적항암제±백금	946(36.23)	349(37.77)	597(35.39)	0.532
	면역항암제±백금	92(3.52)	28(3.03)	64(3.79)	
	백금기반항암제	1219(46.69)	425(46)	794(47.07)	
	기타항암제	354(13.56)	122(13.2)	232(13.75)	
흡연여부 n(%)	비흡연자	1056(40.44)	404(43.72)	652(38.65)	0.006
	과거흡연자	580(22.21)	216(23.38)	364(21.58)	
	흡연자	937(35.89)	293(31.71)	644(38.17)	
소득수준 n(%)	상위 20%	807(30.91)	340(36.8)	467(27.68)	<0.001
	중위 60%	1381(52.89)	471(50.97)	910(53.94)	
	하위 20%	332(12.72)	91(9.85)	241(14.29)	
	의료수급자	38(1.46)	11(1.19)	27(1.60)	
100 병상당 의사수 n(%)	Mean [range]	41.59 [2-133]	50.75 [19-106]	36.54 [2-133]	<0.001
	60 이상	308(11.80)	244(26.41)	64(3.79)	<0.001
	40 이상 60 미만	866(33.17)	373(40.37)	493(29.22)	
	20 이상 40 미만	1266(48.49)	299(32.36)	967(57.32)	
	20 미만	171(6.55)	8(0.87)	163(9.66)	
지역 n(%)	서울	969(37.11)	618(66.88)	351(20.81)	<0.001
	경기	435(16.66)	148(16.02)	287(17.01)	
	광역시	706(27.04)	0(0)	706(41.85)	
	기타	501(19.19)	158(17.10)	343(20.33)	

Table 10. Baseline Characteristics (High vs. Medium vs. Low)

Parameter		High (n=924)	Medium (n=768)	Low (n=919)	p- value
나이 n(%)	Mean [range]	67.12[46-88]	68.61 [47-90]	69.42[47-88]	<0.001
	age<65	331(35.82)	226(29.43)	249(27.09)	0.002
	age≥65	593(64.18)	542(70.57)	670(72.91)	
성별 n(%)	Male	706(76.41)	626(81.51)	740(80.52)	0.020
	Female	218(23.59)	142(18.49)	179(19.48)	
동반질환 n(%)	만성폐쇄성폐질환	292(31.6)	306(39.84)	354(38.52)	0.006
	합병중등반 당뇨	200(21.65)	155(20.18)	226(24.59)	0.082
	만성신부전	19(2.06)	21(2.73)	25(2.72)	0.575
	간질환	632(68.4)	514(66.93)	666(72.47)	0.035
	허혈성심장질환	329(35.61)	261(33.98)	333(36.24)	0.616
	뇌혈관질환	229(24.78)	190(24.41)	258(28.07)	0.183
항암요법 n(%)	표적항암제소백금	349(37.77)	260(33.85)	337(36.67)	0.406
	면역항암제소백금	28(3.03)	25(3.26)	39(4.24)	
	백금기반항암제	425(46)	380(49.48)	414(45.05)	
	기타항암제	122(13.2)	103(13.41)	129(14.04)	
흡연여부 n(%)	비흡연자	404(43.72)	283(36.85)	369(40.15)	0.027
	과거흡연자	216(23.38)	171(22.27)	193(21.00)	
	흡연자	293(31.71)	301(39.19)	343(37.32)	
소득수준 n(%)	상위 20%	340(36.80)	225(29.30)	242(26.33)	<0.001
	중위 60%	471(50.97)	417(54.30)	493(53.65)	
	하위 20%	91(9.85)	100(13.02)	141(15.34)	
	의료수급자	12(1.30)	23(2.99)	34(3.70)	
100 병상당 의사 수 n(%)	Mean [range]	50.75[19-106]	37.34 [10-81]	35.86 [2-133]	<0.001
	60 이상	244(26.41)	40(5.21)	24(2.61)	<0.001
	40 이상 60 미만	373(40.37)	200(26.04)	293(31.88)	
	20 이상 40 미만	299(32.36)	478(62.24)	489(53.21)	
	20 미만	8(0.87)	50(6.51)	113(12.30)	
지역 n(%)	서울	618(66.88)	79(10.29)	272(29.60)	<0.001
	경기	148(16.02)	96(12.50)	191(20.78)	
	광역시	0(0)	484(63.02)	222(24.16)	
	기타	158(17.10)	109(14.19)	234(25.46)	

4-2. 생존분석의 결과

추적관찰기간 (2007년-2019년) 동안 연구대상자들의 의료기관의 case-volume에 따른 생존에 차이가 있는지 살펴보기 위하여 카플란-마이어 생존곡선

(Kaplan-Meier Curve)을 실행하여 그룹간 차이를 검정하였다. 의료기관의 case-volume 에 따른 사망의 위험을 확인하기 위해 콕스비례위험모형 (Cox Proportional Hazard Model) 을 이용하여 위험비 (Hazard Ratio)를 산출하였다. 동반질환의 경우 해당 동반질환이 없는 연구대상자를 reference 로 하여 위험비를 제시하였다.

4-2-1. 두 그룹 (High vs. Medium+Low)

카플란-마이어 생존곡선을 실행하여 두 그룹간의 차이를 검정하였을 때 두 그룹의 차이가 유의한 것을 확인하였다 (Figure8). 전체생존기간의 중앙값(median OS)는 High 그룹에서 18.6 개월, Medium+Low 그룹에서 12.7 개월로 High 그룹에서 약 6 개월의 생존기간 연장의 혜택을 확인하였다.

콕스비례위험 모형 (Cox proportional hazard model) 을 이용하여 사망에 대한 위험비를 확인하였을 때, High 그룹 대비 Medium+Low 그룹에서 사망의 위험이 22.4% 높았다 (HR=1.224, 95% CI: 1.096-1.367, p-value<0.001) (Table8). 통계적으로 의미 있게 사망의 위험을 높이는 다른 변수들로는 나이, 성별, 동반질환 중 만성합병증을 동반한 당뇨, 항암요법의 종류이다.

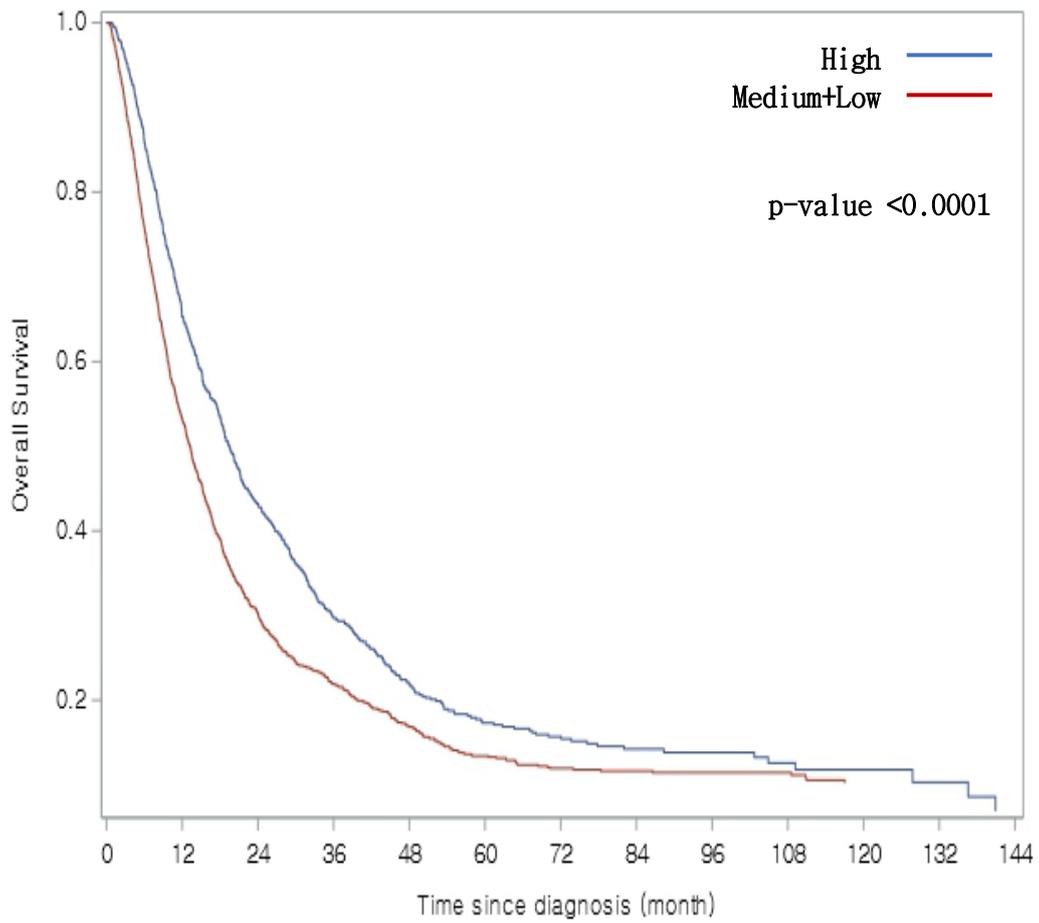


Figure 9. 두 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선

Table 11. 두 그룹의 Cox Proportional Analysis

	Parameter	Adjusted HR (95% CI)	p-value
Case-volume	High	Reference	
	Medium+Low	1.224 (1.096-1.367)	<0.001
나이	age<65	Reference	
	age≥65	1.347 (1.219-1.490)	<0.001
성별	Female	Reference	
	Male	1.357 (1.188-1.549)	0.006
동반질환	만성폐쇄성 폐질환	1.057 (0.961-1.163)	0.255
	만성합병증을 동반한 당뇨	1.157 (1.036-1.293)	0.010
	만성신부전	0.984 (0.739-1.310)	0.912
	간질환	0.942 (0.854-1.039)	0.231
	허혈성심장질환	0.987 (0.896-1.087)	0.790
	뇌혈관질환	1.070 (0.963-1.188)	0.210
항암요법	표적항암제±백금	Reference	
	면역항암제±백금	0.883 (0.677-1.152)	0.360
	백금기반항암제	1.259 (1.136-1.394)	<0.001
	기타항암제	1.585 (1.375-1.827)	<0.001
흡연여부	비흡연자	Reference	
	과거흡연자	0.971 (0.850-1.109)	0.668
	흡연자	1.090 (0.971-1.224)	0.144
소득수준	상위 20%	Reference	
	중위 60%	0.994 (0.856-1.154)	0.939
	하위 20%	1.050 (0.948-1.162)	0.351
	의료급여수급자	1.202 (0.909-1.590)	0.196
100 병상 당 의사 수	60 이상	Reference	
	40 이상 60 미만	1.094 (0.929-1.287)	0.281
	20 이상 40 미만	1.184 (0.997-1.408)	0.055
	20 미만	1.005 (0.794-1.273)	0.964
지역	서울	Reference	
	경기도	0.980 (0.850-1.131)	0.786
	광역시	1.001 (0.871-1.150)	0.988
	기타	0.991 (0.857-1.145)	0.900

4-2-2. 세 그룹 (High vs. Medium vs. Low)

카플란-마이어 생존곡선을 실행하여 세 그룹간의 차이를 검정하였을 때 세 그룹간의 차이가 유의한 것을 확인하였다 (Figure10). 전체생존기간의

중앙값(median OS)는 High 그룹에서 18.5 개월, Medium 그룹에서 12.6 개월, Low 그룹에서 12.8 개월이 었다. 사후 검정을 통하여 확인한 각 그룹간 차이의 통계적 유의성을 보았을 때, Medium 과 Low 사이에는 생존에 유의한 차이가 없었다.

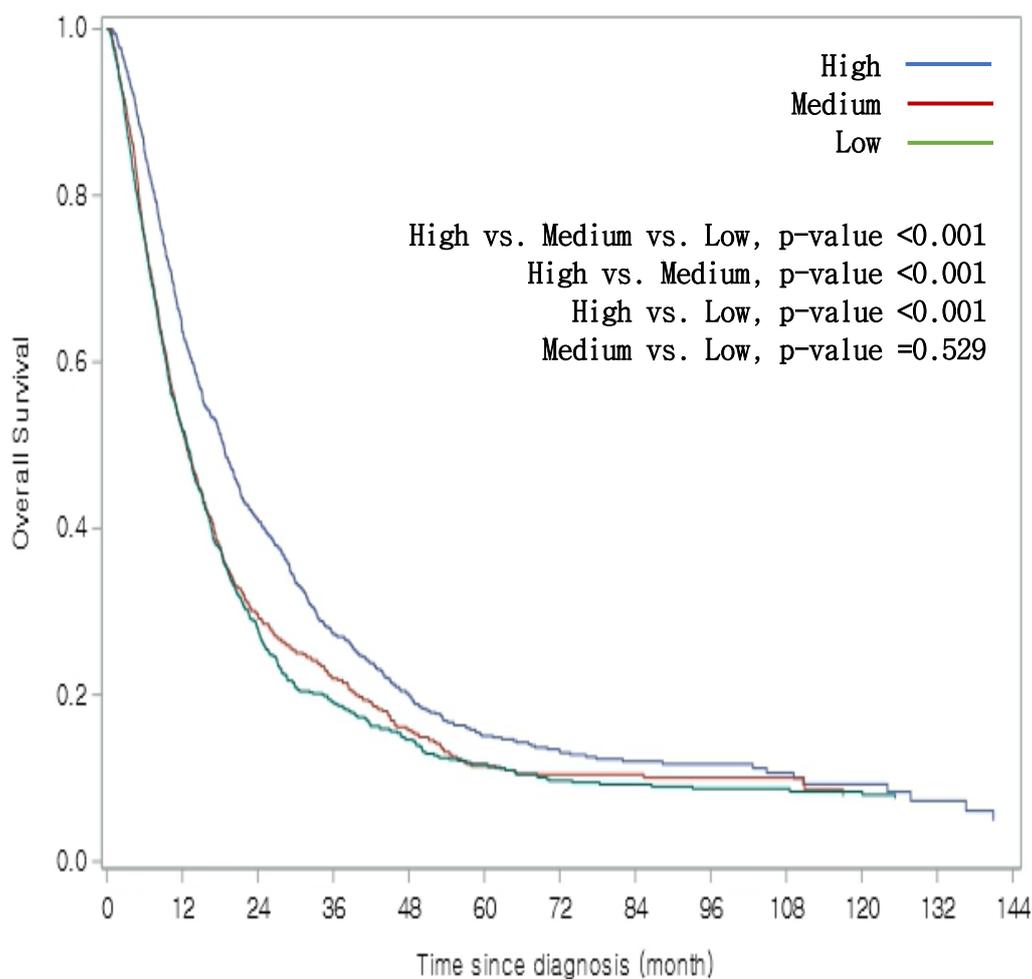


Figure 10. 세 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선

콕스비례위험 모형 (Cox proportional hazard model) 을 이용하여 사망에 대한 위험비를 확인하였을 때, High 그룹 대비 Medium 그룹은 사망의 위험이 15.7% 높고 Low 그룹은 26.1% 높음을 확인하였다 (Table12).

Table 12. 세 그룹의 Cox Proportional Analysis

Case-volume	Adjusted HR (95% CI)	p-value
High	Reference	
Medium	1.157 (1.010-1.324)	0.035
Low	1.261 (1.121-1.417)	<0.001

4-2-3. 폐암으로 인한 사망

총 사망 2,044 명 중 94%인 1,926 명이 폐암으로 인한 사망이었다. Figure 11 은 폐암으로 인한 사망에 대한 카플란-마이어 생존곡선을 실행하여 두 그룹간 (High vs. Medium+Low) 의 차이를 검정하였고, Figure12 는 세 그룹간 (High vs. Medium vs. Low) 의 차이를 검정하였다. 두 그룹간 비교에서 전체생존기간의 중앙값(median OS)는 High 에서 19.4 개월, Medium+Low 에서 13.3 개월로 High 그룹에서 약 6 개월의 생존기간 연장의 혜택을 확인하였다. 세 그룹간 비교에서 전체생존기간의 중앙값(median OS)는 High 에서 19.4 개월, Medium 에서 13.0 개월, Low 에서 13.3 개월이 었다. 사후 검정을 통하여 확인한 각 그룹간 차이의 통계적 유의성을 보았을 때, Medium 과 Low 사이에는 전체 사망과 마찬가지로 유의한 차이가 없었다.

콕스비례위험 모형 (Cox proportional hazard model) 을 이용하여 폐암으로 인한 사망에 대한 위험비를 확인하였을 때, 전체사망과 유사한 결과를 보였다 (Table 13, Table14).

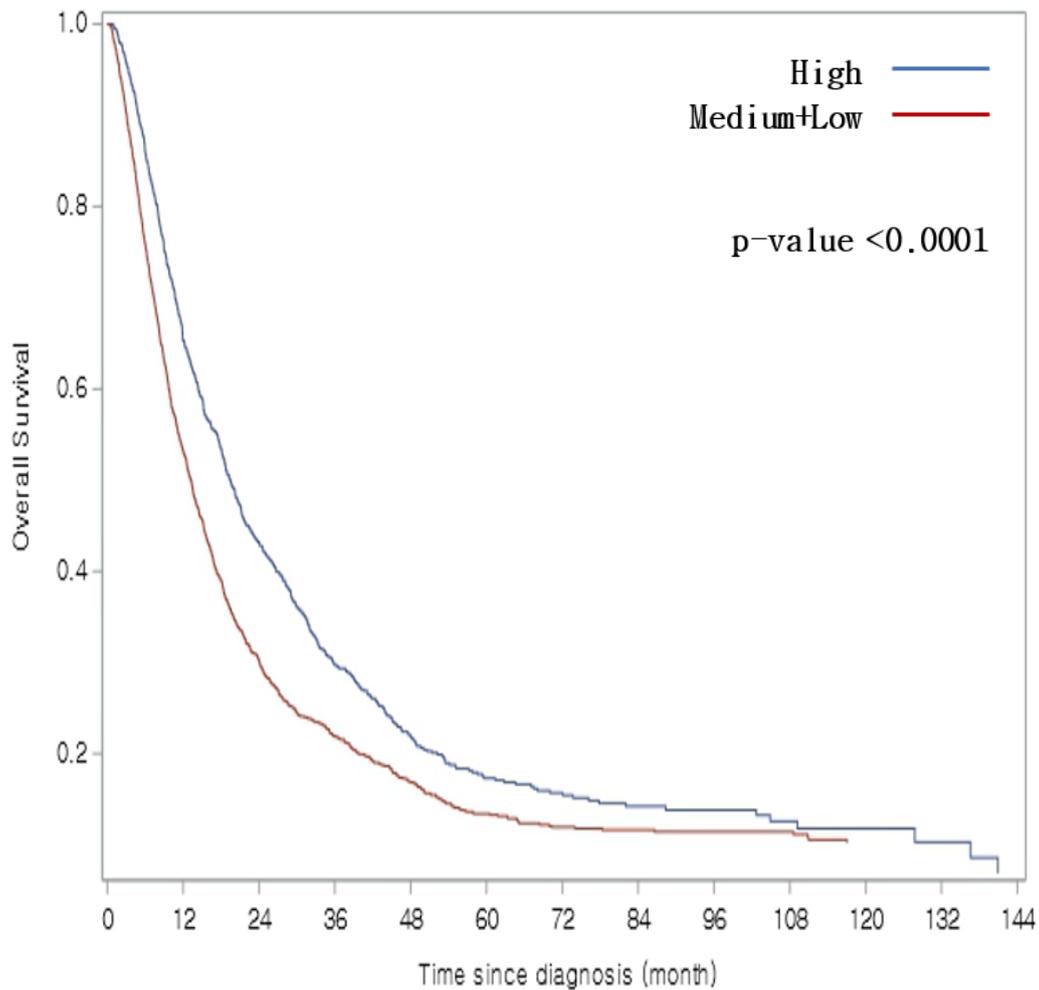


Figure 11. 두 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선 (폐암으로 인한 사망)

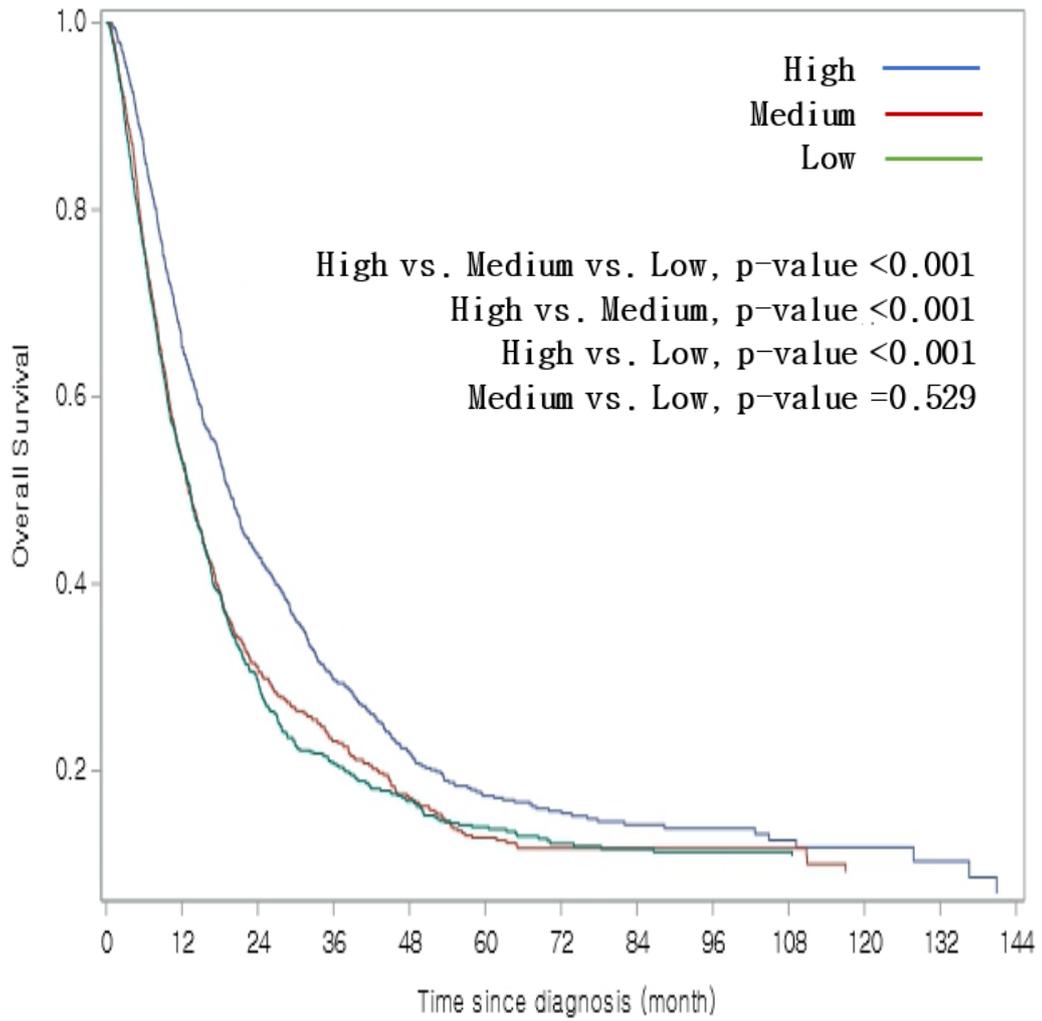


Figure 12. 세 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선 (폐암으로 인한 사망)

Table 13. 두 그룹의 Cox Proportional Analysis (폐암으로 인한 사망)

Case-volume	Adjusted HR (95% CI)	p-value
High	Reference	
Medium+Low	1.252 (1.118-1.404)	<0.001

Table 14. 세 그룹의 Cox Proportional Analysis (폐암으로 인한 사망)

Case-volume	Adjusted HR (95% CI)	p-value
High	Reference	
Medium	1.197 (1.041-1.376)	0.012
Low	1.282 (1.136-1.447)	<0.001

4-3. 1년 사망률과 오즈비

1년 추적관찰이 가능한 연구대상자만을 대상으로 전이성 폐암환자의 예후에 중요한 지표가 되는 진단으로부터의 1년 시점에서의 사망률을 그룹별로 비교하고, 각 변수들과 1년 사망에 대한 연관성을 다변수 로지스틱 회귀분석 (multivariable logistic regression)을 통해 확인하였다.

4-3-1. 두 그룹 (High vs. Medium+Low)

2007년부터 2018년에 폐암으로 진단받은 연구대상자 중 1년 이상의 추적관찰 데이터가 있는 2,416명을 대상으로 진단으로부터 1년시점에서의

사망률을 분석하였다. 총 2,416 명 중 진단으로부터 1 년 시점에 사망한 연구대상자는 총 1,101 명으로 전체 연구대상자의 1년 사망률은 45.6% 였고 High 그룹에서는 37.8%, Medium+Low 그룹에서는 49.8% 였다. Multivariable logistic regression 을 통해서 각 변수들과 1년 사망과의 연관성을 오즈비로 제시하였다 (Table15). 동반질환의 경우 해당 동반질환이 없는 대상자를 reference 로 하여 오즈비를 제시하였다. High 그룹 대비 Medium+Low 그룹에서 1년 사망률이 1.43 배 높았다. 1년 사망률과 의미있는 연관성을 보여준 다른 변수들은 나이, 성별, 동반질환 중 만성합병증을 동반한 당뇨, 항암요법의 종류이다.

Table 15. 두 그룹의 1년 사망률과 오즈비 (전체기간)

Parameter		1년 사망률	Adjusted OR (95%CI)	p-value
Case-volume	High	37.8%(321/850)	Reference	
	Medium+Low	49.8%(780/1566)	1.430(1.148-1.780)	0.001
나이	age<65	36.9%(282/764)	Reference	
	age≥65	49.6%(819/1652)	1.552 (1.267-1.889)	<0.001
성별	Female	32.4%(159/491)	Reference	
	Male	48.9%(942/1925)	1.528 (1.181-1.978)	0.001
동반질환	만성폐쇄성 폐질환	51.5%(454/882)	1.132(0.942-1.360)	0.188
	만성합병증을 동반한 당뇨	50.3%(265/527)	1.253(1.013-1.550)	0.038
	만성신부전	53.3%(32/60)	1.092(0.629-1.896)	0.754
	간질환	46.1%(763/1656)	0.946(0.782-1.145)	0.570
	허혈성심장질환	46.6%(393/843)	1.012(0.839-1.221)	0.900
	뇌혈관질환	48.1%(299/621)	1.028(0.837-1.261)	0.794
항암요법	표적치료제±백금기반	30.6%(274/895)	Reference	
	면역항암제±백금기반	33.3%(28/84)	1.041(0.633-1.712)	0.006
	백금기반항암요법	53.0%(592/1118)	2.318(1.900-2.826)	<0.001
	기타항암요법	64.9%(207/319)	3.711(2.796-4.925)	<0.001
흡연여부	비흡연자	41.3%(401/972)	Reference	
	과거흡연자	44.4%(228/513)	0.860(0.666-1.110)	0.208
	흡연자	49.9%(447/895)	0.977(0.782-1.221)	0.586
소득수준	상위 20%	42.1%(308/732)	Reference	
	중위 60%	46.7%(602/1289)	1.184(0.970-1.445)	0.699
	하위 20%	49.0%(152/310)	1.207(0.908-1.606)	0.641
	의료급여수급자	50.0%(33/66)	1.200(0.695-2.073)	0.817
100 병상 당 의사 수	60 이상	37.6%(106/282)	Reference	
	40 이상 60 미만	42.9%(335/780)	1.072(0.786-1.460)	0.846
	20 이상 40 미만	48.7%(579/1189)	1.160(0.833-1.614)	0.429
	20 미만	49.1%(81/165)	1.132(0.718-1.785)	0.779
지역	서울	40.8%(361/885)	Reference	
	경기도	41.5%(166/400)	0.834(0.631-1.102)	0.099
	광역시	51.5%(337/655)	1.024(0.781-1.344)	0.495
	기타	49.8%(237/476)	1.029(0.775-1.367)	0.488

진단 시기에 따라 연구대상자를 나누어 1년 사망률과 오즈비에 대한 분석을 시행하였다. Period 1 은 2007 년부터 2012 년까지 폐암으로 진단 받은 연구대상자 중 1년 이상의 추적관찰 데이터가 있는 1,152 명을 대상으로 하였고, Period 2 는 2013 년부터 2017 년까지 폐암으로 진단 받은 연구대상자 중 1년 이상의 추적관찰 데이터가 있는 1,264 명을 대상으로 하였다. Multivariable logistic regression 을 통해서 변수들과 1년 사망률과의 연관성을 오즈비로 제시하였다 (Table16). 전체 연구대상자의 1년 사망률은 Period 1 과 Period 2 에 모두에서 약 45.5%로 기간 별 차이는 보이지 않았다. Period 1 대비 Period 2 에서 High 그룹의 1년 사망률이 증가하여 Period 2 에서 그룹 간 오즈비의 통계적 유의성이 없었다. 이는 High 그룹 연구대상자의 수가 너무 작았기 때문인 것으로 생각되며 결과해석에 주의가 요구된다.

Table 16. 두 그룹의 1년 사망률과 오즈비 (기간 별)

Parameter		Period 1 (2007-2012년 진단)			Period 2 (2013-2017년 진단)		
		1년 사망률	Adjusted OR	p-value	1년 사망률	Adjusted OR	p-value
Case-volume	High	35.3(141/400)	Reference		40.0(180/450)	Reference	
	Medium+Low	50.9(383/752)	1.719 (1.245-2.372)	0.001	48.8(397/814)	1.131 (0.827-1.552)	0.438
나이	65 세미만	35.8(149/416)	Reference		38.2(133/348)	Reference	
	65 세이상	51.0(375/736)	1.709 (1.283-2.277)	<0.001	48.5(444/916)	1.428 (1.083-1.884)	0.012
성별	Female	29.7(68/229)	Reference		34.7(91/262)	Reference	
	Male	49.4(456/923)	1.742 (1.192-2.544)	0.004	48.5(486/1002)	1.482 (1.028-2.137)	0.036
동반질환	만성폐쇄성 폐질환	53.0(214/404)	1.203 (0.912-1.586)	0.188	50.2(240/478)	1.086 (0.846-1.395)	0.515
	합병증을 동반한 당뇨	52.3(103/197)	1.491 (1.051-2.116)	0.038	49.1(162/330)	1.124 (0.856-1.476)	0.401
	만성신부전	35.7(5/14)	0.400 (0.115-1.398)	0.151	58.7(27/46)	1.511 (0.805-2.834)	0.199
	간질환	46.9(338/720)	1.056 (0.803-1.390)	0.696	45.4(425/936)	0.833 (0.632-1.097)	0.193
	허혈성 심장질환	45.6(165/362)	0.958 (0.718-1.279)	0.772	47.4(228/481)	1.082 (0.842-1.392)	0.537
	뇌혈관질환	50.0(122/244)	1.118 (0.804-1.554)	0.794	47.0(177/377)	0.962 (0.738-1.254)	0.776
항암 요법	표적치료제 ±백금기반	27.5(130/472)	Reference		34.0(144/423)	Reference	
	면역항암제 ±백금기반	0(0/2)	<0.001	0.969	34.2(28/82)	0.910 (0.537-1.544)	0.014
	백금기반 항암요법	54.2(283/522)	2.799 (2.099-3.733)	0.968	51.9(309/596)	1.931 (1.457-2.561)	0.005
	기타 항암요법	71.2(111/156)	5.424 (3.554-8.276)	0.961	58.9(96/163)	2.523 (1.702-3.741)	<0.001
흡연 여부	비흡연자	40.2(196/488)	Reference		42.4(205/484)	Reference	
	과거흡연자	41.5(73/176)	0.884 (0.587-1.133)	0.426	46.0(155/337)	0.831 (0.590-1.173)	0.396
	흡연자	51.2(235/459)	1.051 (0.768-1.440)	0.444	48.6(212/436)	0.879 (0.635-1.218)	0.786
소득 수준	상위 20%	41.0(135/329)	Reference		42.9(173/403)	Reference	
	중위 60%	45.9(296/645)	1.206 (0.888-1.638)	0.598	47.5(306/644)	1.171 (0.897-1.528)	0.404
	하위 20%	51.4(75/146)	1.373 (0.887-2.126)	0.735	47.0(77/164)	1.069 (0.729-1.569)	0.945
	의료급여 수급자	56.3(18/32)	1.692 (0.734-3.903)	0.387	44.1(15/34)	1.001 (0.476-2.108)	0.843
100 병상 당 의사 수	60 이상	38.2(26/68)	Reference		37.4(80/214)	Reference	
	40 이상 60 미만	42.7(112/262)	1.183 (0.644-2.174)	0.745	43.1(223/518)	1.060 (0.723-1.552)	0.238
	20 이상 40 미만	46.8(326/696)	1.230 (0.677-2.232)	0.472	51.3(253/493)	1.341 (0.862-2.088)	0.472
	20 미만	47.6(60/126)	1.107 (0.549-2.231)	0.922	53.9(21/39)	1.574 (0.722-3.435)	0.338
	지역	서울	42.3(165/390)	Reference		39.6(196/495)	Reference
	경기도	35.0(71/203)	0.617 (0.395-0.963)	0.019	48.2(95/197)	1.147 (0.783-1.680)	0.670
	광역시	54.5(169/310)	1.018 (0.680-1.524)	0.165	49.0(169/345)	1.039 (0.707-1.527)	0.696
	기타	48.2(120/249)	0.860 (0.562-1.315)	0.980	51.5(117/227)	1.171 (0.780-1.757)	0.550

4-3-2. 세 그룹 (High vs. Medium vs. Low)

세 그룹의 1년 사망률과 오즈비는 Table 17 과 같다. 진단 시기에 따라 연구대상자를 나누어 분석한 기간 별 1년 사망률과 오즈비는 Table 18 과 같다.

Table 17. 세그룹의 1년 사망률과 오즈비 (전체기간)

Case-volume	1년 사망률	Adjusted OR (95%CI)	p-value
High	37.8% (321/850)	Reference	
Medium	49.9% (357/715)	1.398 (1.064-1.837)	0.188
Low	49.7% (423/851)	1.443 (1.147-1.817)	0.036

Table 18. 세 그룹의 1년 사망률과 오즈비 (기간 별)

Case-volume	Period 1 (2007-2012년 진단)			Period 2 (2013-2017년 진단)		
	1년 사망률	Adjusted OR (95%CI)	p-value	1년 사망률	Adjusted OR (95%CI)	p-value
High	35.3% (141/400)	Reference		40.0% (180/450)	Reference	
Medium	55.2% (187/339)	2.136 (1.414-3.227)	0.003	45.2% (170/376)	0.894 (0.606-1.318)	0.164
Low	47.5% (196/413)	1.578 (1.125-2.213)	0.590	51.8% (227/438)	1.251 (0.900-1.738)	0.035

4-4. Case-volume cut-off 의 평가

4-4.1. Low 그룹의 cut-off 가 20 미만의 경우

Low 그룹의 cut-off 를 20 미만으로 설정하는 경우의 case-volume 그룹별 의료기관 수 와 연구대상자 수는 Table 19 와 같다.

Table 19. Case-volume 그룹별 의료기관 수 와 연구대상자 수 (Low<20)

그룹	High (100≤case)	Medium (20≤case<100)	Low (case<20)
의료기관 수	6	34	109
연구대상자 수 (%)	924(35.4%)	1197(45.8%)	490(18.8%)

카플란-마이어 생존곡선을 실행하여 세 그룹간의 차이를 검정하였을 때 세 그룹간의 차이가 유의한 것을 확인하였다 (Figure13). 사후 검정을 통하여 확인한 각 그룹간 차이의 통계적 유의성을 보았을 때, Medium 그룹과 Low 그룹 사이에도 생존곡선에 유의한 차이가 있는 것으로 보였는데 이는 Low 그룹의 연구대상자 수가 적었기 때문인 것으로 생각된다.

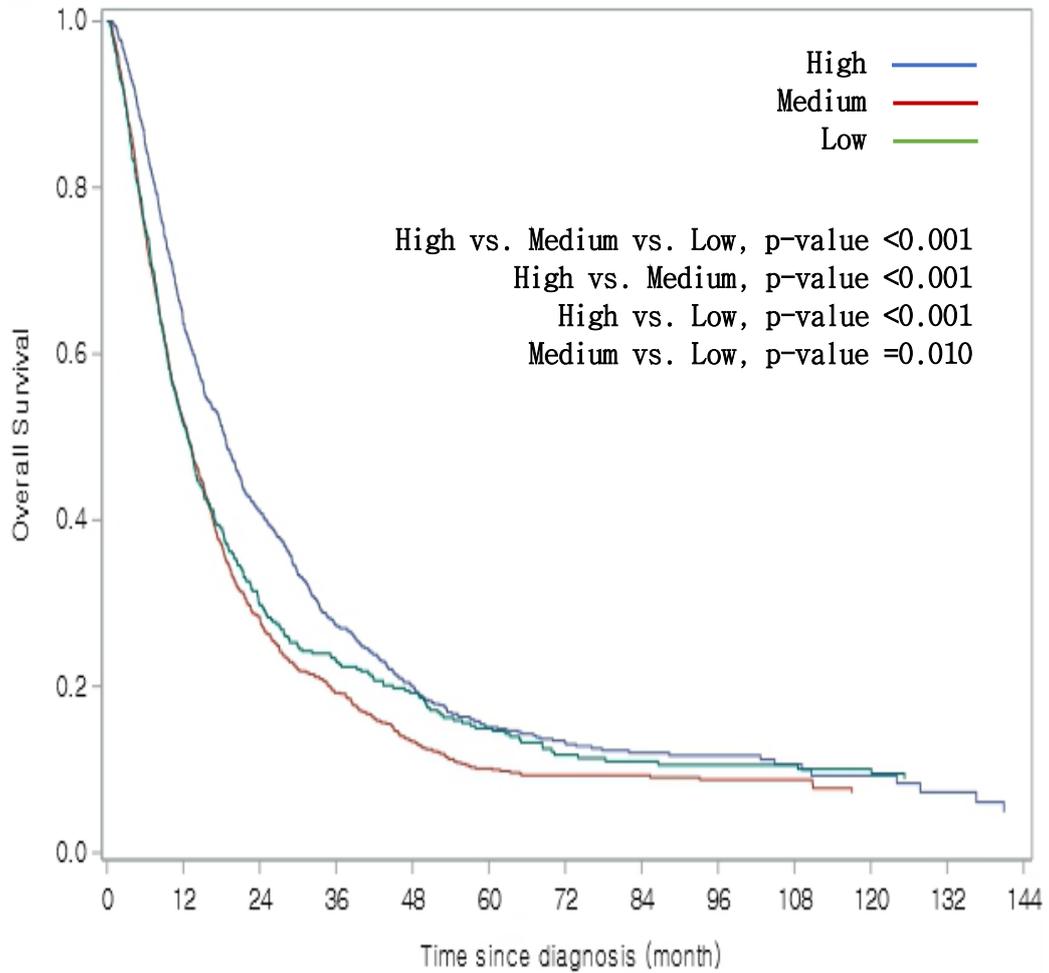


Figure 13. 세 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선 (Low<20)

콕스비례위험 모형 (Cox proportional hazard model) 을 이용하여 사망에 대한 위험비를 확인하였을 때, High 그룹 대비 Medium 그룹은 사망의 위험이 23.8% 높고 Low 그룹은 20.0% 높았다 (Table20).

Table 20. 세 그룹의 Cox Proportional Analysis (Low<20)

Case-volume	Adjusted HR (95% CI)	p-value
High	Reference	
Medium	1.238 (1.098-1.397)	<0.001
Low	1.200 (1.045-1.378)	0.010

4-4.2. Low 그룹의 cut-off 가 40 미만의 경우

Low 그룹의 cut-off 를 40 미만으로 설정하는 경우의 case-volume 그룹별 의료기관 수 와 연구대상자 수는 Table 21 과 같다.

Table 21. Case-volume 그룹별 의료기관 수 와 연구대상자 수 (Low<40)

그룹	High (100≤case)	Medium (40≤case<100)	Low (case<40)
의료기관 수	6	10	133
연구대상자 수 (%)	924(35.4%)	521(20.0%)	1166(44.7%)

카플란-마이어 생존곡선을 실행하여 세 그룹간의 차이를 검정하였을 때 세 그룹간의 차이가 유의한 것을 확인하였다 (Figure11). 사후 검정을 통하여

확인한 각 그룹간 차이의 통계적 유의성을 보았을 때, Medium 과 Low-volume 사이에는 유의한 차이가 없었다.

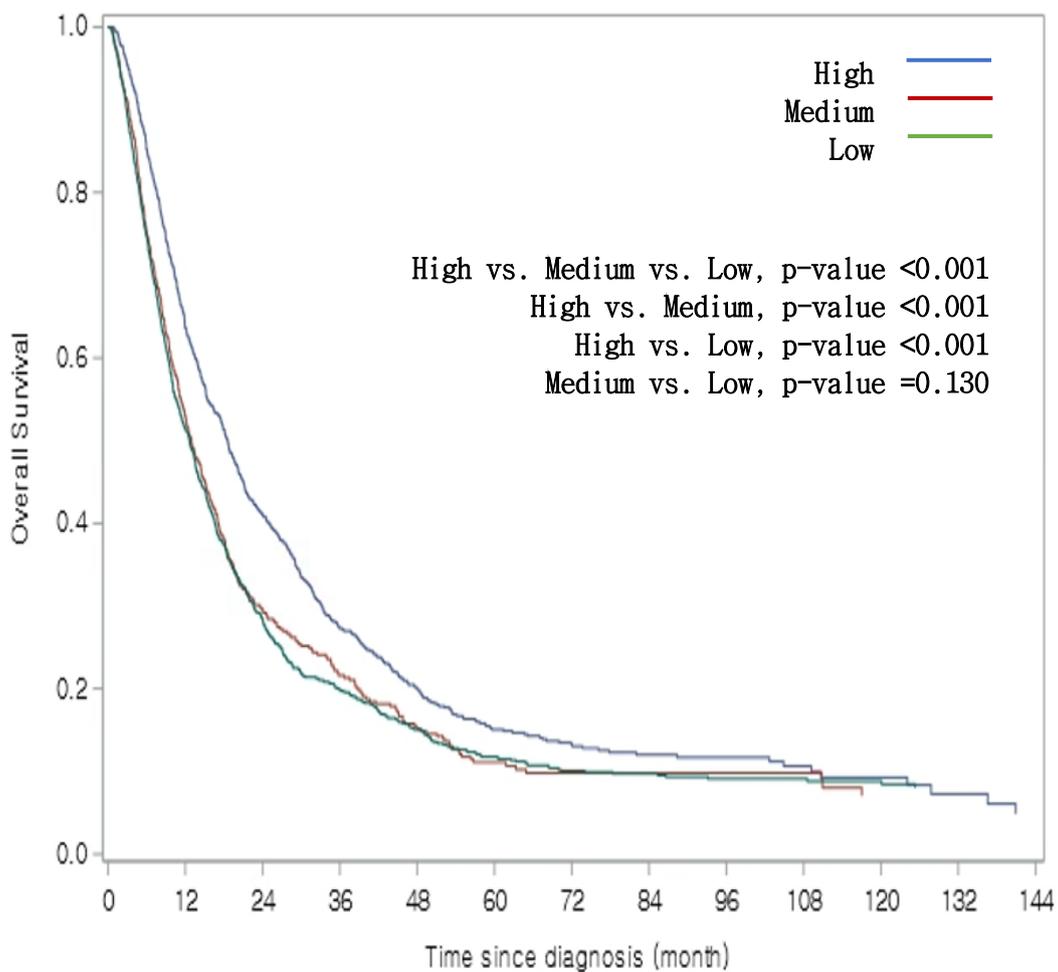


Figure 14. 세 그룹의 Kaplan-Meier 생존곡선 (Low<40)

콕스비례위험 모형 (Cox proportional hazard model) 을 이용하여 사망에 대한 위험비를 확인하였을 때, High 그룹 대비 Medium 그룹은 사망의 위험이 16.4% 높고 Low 그룹은 23.6% 높음을 확인하였다 (Table22).

Table 22. 세 그룹의 Cox Proportional Analysis (Low<40)

Case-volume	Adjusted HR (95% CI)	p-value
High	Reference	
Medium	1.164 (1.000-1.356)	0.051
Low	1.236 (1.105-1.383)	<0.001

Low 그룹의 cut-off 에 따른 세 그룹의 전체생존기간의 중앙값 (mOS)과 사망에 대한 위험비를 비교해보면 Table 23 과 같다. 세 그룹의 연구대상자 비율 및 위험비를 살펴보았을 때 Low 그룹의 cut-off 를 30 미만으로 설정한 것은 적절했다고 판단할 수 있다.

Table 23. Low 그룹의 cut-off 에 따른 mOS 와 사망에 대한 위험비

Case-volume	Low<20		Low<30		Low<40	
	mOS(m)	Adjusted HR	mOS(m)	Adjusted HR	mOS(m)	Adjusted HR
High	18.5	Reference	18.5	Reference	18.5	Reference
Medium	12.7	1.238	12.6	1.157	13.0	1.164
Low	12.7	1.200	12.8	1.261	12.6	1.236

5. 연구고찰

5-1. 연구방법에 대한 고찰

본 연구의 연구방법 측면에서의 제한점은 첫번째, 표본 코호트 데이터베이스를 분석한 연구로 volume-outcome 연관성에 대한 연구를 수행하기에는 환자 수가 충분하지 않았다. 두번째, 치료 중 환자의 의료기관 이동은 반영하지 못하였다. 암환자의 여정에 있어서 의료기관의 이동은 진단 후 시점에서부터 1차 항암요법을 시행하기 전 시점에 가장 많이 이루어질 것으로 생각된다. 전이성 폐암환자의 경우, 세 명 중 한 명은 1차 치료 이후 2차 치료까지 이행하지 못하며 환자 예후를 결정하는데 있어서 1차 치료가 가지는 중요성이 가장 크다. 그렇기 때문에 본 연구에서는 1차 항암요법을 기준으로 하여 1차 항암요법을 받은 의료기관을 환자의 의료기관으로 지정함으로써 이러한 제한점을 극복하고자 하였다. 세번째 제한점으로는 본 연구의 자료원에서는 환자의 병기를 파악할 수 없기 때문에 wash-out 기간 이전에 폐절제술을 받고 재발한 환자나 수술이 불가능하거나 수술을 거부한 조기 폐암환자가 일부 포함되었을 가능성이 있다. 하지만 생존곡선에서 본 5년 시점의 생존률을 보면 High 그룹이 17.3%, Medium+Low 그룹이 13.4%로 전이성 폐암의 5년 생존률이 11.5%인 것을 고려하면 조기폐암환자의 포함이 많지 않은 것으로 생각된다. 네번째 제한점은 폐암의 예후에 있어서 가장 중요한 인자인 진단 시 병기 및 조직학적 분류에 대한 정보가 없기 때문에 이에 대한 통제가 이루어지지 못했다는 점이다. 다섯번째 제한점은 연구기간이 2007년부터 2019년까지로 현재의 표준치료인 면역항암제의 1차 치료는 반영하지 못하고 있으며, 폐암의 진단시점에 따라 표준치료가 달라졌지만 이러한 치료 패러다임의 변화가 결과에 미치는 영향에 대한 고려가 이루어지지 못했다는 점이다. 진단 시기별로 환자를 나누어 시기별 변화를 분석하고자 하였으나 환자 수가 충분하지 못하여 연구결과의 해석에는 주의가 요구된다. 마지막

제한점으로 의료기관이 가지는 특성 중 병상 당 의사수 와 의료기관의 지역을 통제변수로 포함하였지만 이 외 의료기관의 종별분류나 각각의 의료기관이 갖는 개별적 특성은 통제하지 못하였다는 점이다.

5-2. 연구결과에 대한 고찰

연구방법에 있어서 여러 제한점에도 불구하고, 본 연구에서는 두 가지 분석방법을 통하여 의료기관의 환자 수와 환자 예후의 연관성에 대한 분석을 진행하였고 두 가지 분석에서 일관된 분석결과를 보여주었다. 두 분석 결과 모두에서 의료기관의 case-volume 이 가장 많은 상위 6 개 의료기관에서 첫 전신항암요법을 받은 국소진행성 또는 전이성 폐암 환자(High 그룹)가 나머지 143 개 의료기관에서 첫 전신항암요법을 받은 환자(Medium+Low 그룹)에 비해 더 좋은 예후를 보여주었으며, 두 그룹 간 상당한 예후의 차이가 있음을 확인하였다. 이러한 예후의 차이는 폐암환자의 예후에 영향을 미칠 수 있는 다른 변수들인 나이, 성별, 항암요법의 종류, 동반질환, 흡연여부, 소득수준, 의료기관의 병상 당 의사 수와 의료기관의 지역을 모두 통제하였을 때도 유의하였다. 반면 상위 6 개 의료기관을 제외한 17 개 의료기관에서 전신항암요법을 받은 환자(Medium 그룹)와 나머지 126 개 의료기관에서 첫 전신항암요법을 받은 환자(Low 그룹)사이에서는 유의미한 예후의 차이는 없었다. 이는 Medium 그룹과 Low 그룹을 분류하는 cut-off 를 다르게 설정하였을 때도 유사한 결과를 보여 case-volume 으로 인한 예후의 차이는 case-volume 의 격차가 뚜렷한 상위 6 개의 의료기관과 나머지 의료기관 사이에서 더욱 유의미한 것으로 생각된다.

국소진행성 혹은 전이성 폐암환자에서도 의료기관의 case-volume 이 환자예후와 연관성이 있다는 것은 비수술적인 치료에 있어서도 전문의의 축적된 환자 경험과 전문성이 환자의 예후에 상당한 영향을 줄 수 있다는 것의 의미한다. 치료의 옵션이 다양해지고 복잡해질 수록 다양한 분야의 전문의의

축적된 경험과 질 높은 다학제시스템이 환자의 예후에 미치는 영향은 더욱 심화될 수 있으며, 이러한 case-volume 과 예후와의 연관성은 의료기관 별 의료서비스의 질 차이를 더욱 증가시키는 악순환을 낳게 된다.

본 연구의 연구자료원에서 확인은 어렵지만 환자예후에 대한 이점이 명확한 항암제의 비급여사용이 이러한 예후의 차이를 더욱 증가시켰을 것으로 생각된다. 환자의 경제적 부담을 야기시키는 고가 항암제의 비급여 사용을 위해서는 환자의 임상적, 분자 유전학적 특성과 함께 나이, 소득수준과 같은 사회경제적 특성도 함께 고려되어야 한다. 본 연구결과에서도 확인된 바와 같이 대형 의료기관의 환자가 상대적으로 나이가 젊고, 소득수준이 높기 때문에 대형 의료기관에서 비급여 항암제의 사용이 더 빠르고 적극적으로 이루어지고 있을 가능성이 높다. Case-volume 이 높은 대형의료기관 전문의의 축적된 환자경험은 이러한 비급여 항암제 사용을 증가시키는 또 다른 요인이 될 수 있다. 한국에서는 고가의 표적항암제나 면역항암제의 경우 급여의 적용을 받기 까지 상당한 시간이 소요되고 있다. 선별등재가 도입된 2007년부터 위험분담제 도입 이전인 2013년까지 허가 이후 1년 이내 등재 된 항암제의 비율은 17.9%에 불과하였다. 위험분담제 도입 이후부터 2019년까지 허가 이후 1년 이내 등재 된 항암제 비율은 28.6%로 위험분담제의 도입 전 보다 증가하고는 있지만 여전히 낮은 수준이다.²⁴ 본 연구에서 진단시기별로 환자를 나누어 분석한 결과에서 case-volume 에 따른 1년 사망률의 오즈비는 2007년~2012년에 매우 높은 반면, 2013년~2018년에는 그 통계적 유의성을 보이지 못했다. 2013년 이후 폐암에 급여적용된 표적항암제와 면역항암제가 급격하게 증가한 점을 고려했을 때 환자 예후에 있어서 그 이점이 명확한 항암제의 빠른 급여적용은 의료기관 별 환자 예후의 차이를 줄이는 요인으로 작용할 수 있을 것으로 생각된다.

6. 연구결론

본 연구는 국민건강보험공단 건강검진코호트 데이터베이스를 이용하여 폐절제술을 받지 않은 국소진행성, 전이성 폐암환자에서 의료기관의 case-volume 에 따른 환자 예후의 차이를 알아보고자 하였다. 2007 년부터 2019 년까지 폐암으로 진단받은 환자 중 폐암 이전에 다른 암을 진단 받은 적이 없고, 폐절제술을 받지 않았으며 한 번 이상의 전신항암요법을 받은 총 2,611 명을 연구대상자로 하였다. 상위 6 개 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 환자 대비 나머지 143 개 의료기관에서 첫 항암요법을 받은 환자의 사망에 대한 위험비는 1.224 (95% CI: 1.096-1.367, p-value<0.001)였다. 본 연구는 근치적 목적의 수술적인 치료 뿐 아니라 생명연장을 목적으로 하는 고식적 치료에서도 의료기관의 case-volume 와 환자 예후사이의 상당한 연관성을 입증하였다는데 그 의미가 있으며, 이는 비수술적인 치료에 있어서도 전문의의 축적된 환자 경험과 전문성이 환자의 예후에 상당한 영향을 줄 수 있다는 것을 의미한다. 치료패러다임의 발전으로 치료의 옵션이 다양해지고 복잡해 질수록 전문의의 축적된 경험이 환자의 예후에 미치는 영향은 더욱 심화될 수 있기 때문에 추후 보다 많은 환자와 최신의 치료를 포함하는 추가적인 코호트 연구를 통하여 이러한 연관성의 명확한 이해가 필요하겠다. 최근 10 년간 국소진행성, 전이성 폐암에 다수의 표적항암제와 면역항암제가 급여적용 되었기 때문에 새로운 항암제의 급여적용과 치료 패러다임의 발전이 환자예후와 case-volume 과 예후의 연관성에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 정확한 검토를 바탕으로 의료기관에 따른 환자예후의 차이는 줄어들면서 전체 환자예후를 개선할 수 있는 정책적인 방안에 대한 고민이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 국립암센터. Annual report of cancer statistics in Korea in 2020. 2020.
2. 국립암센터. 국가암정보센터. Available at: <https://www.cancer.go.kr/main2.do>
3. Kim HC, Jung CY, Cho DG, Jeon JH, Lee JE, Ahn JS, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Lung Cancer in Korea: A Pilot Study of Data from the Korean Nationwide Lung Cancer Registry. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2019;82:118-25.
4. 대한폐암학회. 폐암진료지침 3 판. 대한폐암학회; 2023.
5. Kim HC, Jung CY, Cho DG, Jeon JH, Lee JE, Ahn JS, et al. Clinical Characteristics and Prognostic Factors of Lung Cancer in Korea: A Pilot Study of Data from the Korean Nationwide Lung Cancer Registry. *Tuberc Respir Dis* 2019;82:118-25.
6. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:2895-902.
7. Bonanno L, Favaretto A, Rugge M, Taron M, Rosell R. Role of genotyping in non-small cell lung cancer treatment: current status. *Drugs* 2011;71:2231-46.
8. 김정선, 강은주. 비소세포폐암의 표적 치료. *대한내과학회지* 2020;95:78-88.
9. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2017;378:113-25.
10. Lee G-W. Current advances in the treatment of lung cancer with immune checkpoint inhibitors. *J Korean Med Assoc* 2021;64:333-41.

11. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2078-92.
12. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol* 2023;41:1992-8.
13. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51.
14. Horn L, Mansfield AS, Szcześna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;379:2220-9.
15. Kim BR, Sohn JY, Jang EJ, Jo J, Lee H, Ryu HG. Hospital case-volume and mortality after lung cancer surgery: A population-based retrospective cohort study. *Lung Cancer* 2022;169:61-6.
16. Pollock C, Soder S, Ezer N, Ferraro P, Lafontaine E, Martin J, et al. Impact of Volume on Mortality and Hospital Stay After Lung Cancer Surgery in a Single-Payer System. *Ann Thorac Surg* 2022;114:1834-41.
17. von Meyenfeldt EM, Gooiker GA, van Gijn W, Post PN, van de Velde CJH, Tollenaar RAEM, et al. The Relationship Between Volume or Surgeon Specialty and Outcome in the Surgical Treatment of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Thoracic Oncology* 2012;7:1170-8.
18. Møller H, Riaz SP, Holmberg L, Jakobsen E, Lagergren J, Page R, et al. High lung cancer surgical procedure volume is associated with shorter length of stay and lower risks of re-admission and death: National cohort analysis in England. *European Journal of Cancer* 2016;64:32-43.

19. Sato Y, Kaneko R, Yano Y, Kamada K, Kishimoto Y, Ikehara T, et al. Volume–Outcome Relationship in Cancer Survival Rates: Analysis of a Regional Population-Based Cancer Registry in Japan. *Healthcare* 2023;11:16.
20. Goyal G, Kommalapati A, Bartley AC, Gunderson TM, Adjei AA, Go RS. Association between hospital volume and mortality of patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2018;122:214-9.
21. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer: A Decade of Progress. *Chest* 2002;122:1037-57.
22. Islam KMM, Jiang X, Anggondowati T, Lin G, Ganti AK. Comorbidity and Survival in Lung Cancer Patients. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2015;24:1079-85.
23. Wang Q, Gümüş ZH, Colarossi C, Memeo L, Wang X, Kong CY, et al. SCLC: Epidemiology, Risk Factors, Genetic Susceptibility, Molecular Pathology, Screening, and Early Detection. *Journal of Thoracic Oncology* 2023;18:31-46.
24. 이태진 서산. 위험분담제도의 성과평가 및 발전 방향 연구. 한국바이오횰약품협회 2023.

ABSTRACT

Volume-outcome relationship in locally advanced or metastatic lung cancer patients: Analysis of National Health Insurance Service Physical Health Examination Cohort (NHIS-PHEC) in Korea

Cho, HyunJi
Dept of Pharmaceutical Medicine and Regulatory Science
The Graduate School
Yonsei University

Background and objective: Previous studies showed significant volume-outcome relationship in early lung cancer patients who underwent the lung cancer surgery. However there is no study investigated the volume-outcome relationship in locally advanced or metastatic lung cancer patients in Korea. Because the proportion of lung cancer patients diagnosed as advanced stage is quite high (22.9% are diagnosed as locally advanced and 42% are diagnosed as metastatic stage), it is important to understand the difference between the disease stage. Since the early 2000s, there have been significant advances in the treatment of locally advanced or metastatic lung cancer. The treatment has become more complex and fragmented as several targeted therapies and immunotherapies were applied in the practice. Accordingly the accumulated patient experience of specialists and the provision of optimized treatment through multidisciplinary approach will have had a greater impact on the patient outcome and it is necessary to understand the relationship between the case-volume and the patient outcome. This study aim to investigate the patient outcome according to the case-volume of medical institutions in local advanced or metastatic lung cancer patients who have not received

pulmonary resection using the National Health Insurance Service Physical Health Examination Cohort (NHIS-PHEC) in Korea.

Subject and Method: This study is retrospective cohort study analyzing the NHIS-PHEC database from 2002 to 2019. Among the patients diagnosed as lung cancer between 2007 to 2019, patients who underwent lung resection, who were diagnosed with other cancers, who never received systemic anticancer therapy were excluded from the analysis, and a total of 2,611 study subjects were selected. The institution where the study subject received the first-line systemic therapy was designated as the institution of each study subject, and the number of study subjects who received systemic therapy at each institution during the entire study period was defined as the case-volume of the medical institution. The study subjects were divided into three groups (High, Medium, Low) according to the case volume of the institution. The variables that may affect patient outcome including age, gender, comorbidities, smoking status, household income, type of anticancer therapy, the number of specialists per 100 hospital bed, and the region of the institution were included as control variables. The Kaplan-Meier Method was used for survival analysis, and the statistical significance was verified using the log-rank test. The hazard ratio for death was presented using the cox proportional hazard model. To confirm the effect of case-volume on 1-year mortality, the odds ratio was presented through multivariable logistic regression. The statistical analysis of this study used SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results: Kaplan-Meier survival curve was performed to test the difference in survival between the two groups (High vs. Medium+Low), it was confirmed

that the difference between the two groups was significant. The median overall survival was 18.5 months in High and 12.7 months in Medium+Low, confirming the benefit of approximately 6 months survival time in the High group compared to the Medium+Low group. The risk of death was significantly higher in the Medium+Low group compared to the High group (HR=1.224, 95% CI: 1.096-1.367, p-value<0.001). The difference in survival between the three groups (High vs. Medium vs. Low) was significant and the median overall survival was 18.5 months in High, 12.6 months in Medium, and 12.8 in Low. There was no significant difference in survival between the Medium and Low groups. It was confirmed that the risk of death was significantly increased in both the Medium group (HR=1.157, 95% CI: 1.010-1.324, p-value=0.035) and the Low group (HR=1.261, 95% CI: 1.121-1.417, p-value<0.001) compared to the High group. Among the study subjects diagnosed with lung cancer from 2007 to 2018, mortality rate at 1 year was analyzed for 2,416 subjects with follow-up data for more than 1 year. The one-year mortality rate for all subjects was 45.6%, the High group was 37.8%, and the Medium+Low group was 49.8%. The odds ratio for one year mortality in the Medium+Low group compared to the High group using multivariable logistic regression was 1.430 (95% CI: 1.148-1.780, pvalue=0.001).

Key Words : lung cancer, locally advanced or metastatic lung cancer, volume-outcome relationship, Kaplan-Meier survival curve, Cox proportional hazard model