creative commons

COMMONS DEED

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

dCollection

의학박사 학위논문

자궁내막암 선택적 림프절절제술 에 대한 비용 효과 분석

Cost-effectiveness analysis of selective lymphadenectomy for endometrial cancer

2015 년 8 월

서울대학교 대학원

의학과 산부인과학 전공

이 정 윤

자궁내막암 선택적 림프절절제술 에 대한 비용 효과 분석

지도 교수 김 재 원

이 논문을 의학박사 학위논문으로 제출함
2015 년 7 월

서울대학교 대학원
의학과 산부인과학 전공
이 정 윤

이정윤의 의학박사 학위논문을 인준함
2015 년 7 월

위 원 장 박 노 현 (인)

부위원장 김 재 원 (인)

위 원 김 태 유 (인)

위 원 이 태 진 (인)

위 원 김 종 혁 (인)

학위논문 원문 이용에 대한 동의서

본인은 아래의 학위논문이 제3자의 권리를 침해하지 않았음을 서약하며, 서울대학교가 다음과 같이 저작물을 이용하는 것에 동의합니다.

논문 제목	자궁내막암 선택적 림프절 절제술에 대한 비용 효과분석
학위 구분	석사 □ / 박사 ■
학 과	의학과
학 번	2010-30539
연 락 처	02-2228-2237

1. 본인은 서울대학교가 위 저작물을 인터넷 등 정보통신망을 통해 복제 · 전송 · 배포하는 것에 동의합니다.

2. 본인은 서울대학교가 위 저작물에 대해 무료로 온라인 서비스를 제공하는 것에 동의합니다.

3. 서울대학교는 내용을 변경하지 않는 범위 안에서 위 저작물을 다른 파일 형식으로 변경할 수 있습니다.

4. 본인은 위 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 출판을 허락하는 등 동의 내용을 변경하고자 할 경우 소속대학(원)에 공개의 유보 또는 해지를 즉시 통보하겠습니다.

5. 서울대학교는 저작권법 및 도서관법을 준수하며 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않습니다.

제 출 일 : 2015 년 7월 3일

저 작 자 : 이 정 윤 (인)

서울대학교총장 귀하

초록

자궁내막암 선택적 림프절절제술 에 대한 비용 효과 분석

서울대학교 대학원

의학과 산부인과학 전공

이정윤

목적: 자궁내막암은 국내에서 지속적으로 발생률이 증가하고 있고, 이환기간이 길어 사회적인 질병부담이 증가하고 있다. 대한부인종양학회에서는 자궁체부암에 대한 진료권고안을 제시하고 있으나, 현재까지 국내에서 자궁암에서 주요 치료전략 들에 대한 경제성 평가는 많이 수행되지 않았다. 이에 초기자궁암 수술적 치료에서 가장 중요한 주제 중 하나인 림프절 절제술의 범위에

대하여 전략별 비용과 효과를 비교하여 국내 상황에서 치료의 합리적 선택기준을 제시하고자 한다.

방법: 본 연구에서는 초기 자궁내막암에서는 병기설정 수술 중 림프절 절제술의 선택적 림프절 절제술 (selective lymphadenectomy)과 통상적 림프절 절제술 (routine lymphadenectomy)에 대한 비용효과성을 평가하였다. 선택적 림프절 절제술은 수술전 예측 모델에 기반하여 저위험군으로 분류된 환자에서 림프절 절제술을 시행하지 않는 것으로 하였고, 통상적 림프절 절제술은 병기설정수술을 시행하는 모든 환자에서 림프절 절제술을 시행하는 것으로 하였다. 경제성 평가에서는 Markov 모델을 적용하여 시뮬레이션 하였다. 비용항목은 진료권고안을 기준으로 치료법을 고려하여 미시적으로 산출하였고, 효과항목은 체계적 문헌고찰을 실시하여 적합한 값을 추출하였다. 분석관점은 보험자 관점으로 결과에 5%의 할인율을 적용하였다. 추정된 비용과 효과를 적용하여 비용-효과 분석과 주요 변수별로 민감도 분석을 실시하였다.

결과: 자궁내막암의 치료전략에 대한 기본분석 결과, 병기설정수술 시 선택적 림프절절제술이 통상적 림프절 절제술에 비하여 $625의 비용이 적게들고 0.06년의 QALY (Quality Adjusted Life Year)가

증가하는 우월전략임을 알 수 있었다. 이 결과는 림프절 전이확률, 림프절 절제술 이후 림프부종이 생길 확률, 선택적 림프절 절제술 이후 방사선치료의 확률, 림프부종의 치료비용, 예측 모델의 정확도에 대한 광범위 민감도 분석에서 변하지 않았다. 또한 림프부종으로 인한 삶의 질 저하를 0.04 이상을 가정한 경우 선택적 림프절 절제술은 우월 전략이었다.

결론: 이상의 연구 결과를 통하여 국내에서 초기 자궁내막암에서 선택적 림프절 절제술 시행은 비용-효과적인 치료전략으로 결론지을 수 있다. 효과 및 비용의 요소를 선택하여 민감도 분석을 시행하였을 때, 림프부종 발생 후 삶의 질 저하는 결과에 영향을 줄 수 있는 것으로 나타났다. 향후 림프 부종과 관련하여 발생 확률, 치료비용, 건강 상태 효용에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

주요어: 자궁내막암, 림프절절제술, 경제성 평가, 비용 효과 분석

학번: 2010-30539

내용 목차

I. 서론 **10**

1. 연구의 필요성 및 중요성 10

2. 연구목적 17

II. 이론적 고찰 **18**

1. 자궁내막암의 현황 18

2. 자궁내막암의 치료전략 22

3. 경제성 평가 26

4. 선행연구 37

III. 연구방법 **43**

1. 분석대상 연구집단 43

2. 분석모형 45

3. 전이확률의 선정 49

4. 효용성 52

5. 할인율 53

6. 비용 자료 수집 53

7. 효과 자료 수집 55

8. 민감도 분석 55

9. 연구의 가정 56

IV. 연구결과 57

1. 효과의 추정결과 57

2. 비용의 추정결과 69

3. 비용 효과 분석 76

V. 고찰 및 결론 93

VI. 참고문헌 105

영문초록 111

표 목 차

표1. KGOG 에서 제안한 림프절 전이의 저위험그룹 (low risk group)에 대한 criteria 16

표2. 국내 자궁경부암 및 자궁내막암에서 연령표준화 발생률 20

표3. 보건의료 경제성 평가의 종류 27

표4. 분석관점에 따른 비용 항목 33

표5. 자궁내막암 문헌검색전략 (선행연구) 38

표6. 초기 자궁내막암 림프절절제술 전략에 대한 비용-효과 분석의 선행 연구 41

표7. 비교대안의 기본 특성 43

표8. 마콥 상태 46

표9. 전이 확률의 선정 49

표10. 자궁내막암으로 5년시점에서 사망할 확률 58

표11. 본 연구에서 적용한 자궁내막암 환자의 매년 전이확률 59

표12. 독립전 코호트에서 KGOG 모델의 예측도 61

표13. 독립전 코호트에서 raw data를 이용한 sensitivity와 specificity 61

표14. 주요 후향적 연구에서 림프부종 발생 빈도에 대한 요약 65

표15. 본 연구에서 적용된 효용치 66

표16. 임상적 추정치와 범위 67

표17. 비용요약 75

표18. 자궁내막암 치료전략 대안의 점증적 비용 효과 비..... 77

표19. 일원 민감도 분석 86

표20. 중등도 위험 환자에서 림프절 절제술에 따라 생존률 예측..... 99

그 림 목 차

그림1. 국내 자궁체부암으로 인한 연령표준화 사망률 21

그림2. 초기 자궁내막암에서 수술범위에 대한 조사 현황..... 25

그림3. 선행 연구의 검색과정 39

그림4. 마콥 결정수형 모델..... 45

그림5. 마콥 상태..... 47

그림6. 림프부종의 효용가중치에 따른 민감도 변화 85

그림7. Scatter plot (Selective lymphadenectomy vs. Routine lympadenectomy) 90

그림8. Scatter plot (Selective lymphadenectomy vs. No lympadenectomy) 91

그림9. 비용효과 수용곡선..... 92

그림10. 치료선호도 연구에 대한 모식도 101

I. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성

우리나라 인구의 평균 수명이 연장됨에 따라 암 질환의 발생이 꾸준히 증가되고 있으며, 암 종의 발생분포가 바뀌고 있다. 자궁경부암은 현재까지 부인암 중 국내에서 발생률 1위를 차지하고 있으나 자궁내막암의 지속적인 증가로 인하여 향후 이러한 경향이 바뀔 것으로 예상된다.

상대적으로 경제성 평가 연구가 활발히 이루어진 자궁경부암의 경우, 상병코드인 C53에 해당하는 환자 1인당 요양급여비는 2011년 기준 3,482,030원으로 연도별로 유병 환자수는 감소하는데 비해 1인당 요양급여비는 꾸준히 증가하는 것으로 나타났다 [1]. 신해림 등 (2007)은 국립암센터에서 수행한 연구결과를 토대로 2005년 기준 자궁경부암의 사회적 비용을 2,800억원으로 추정하였다 [2]. 연구 결과에 따르면 직접 의료비는 716억원, 비의료비는 391억원, 이환비용은 999억원, 조기사망에 따른 비용은 727억원으로 보고하였다.

자궁내막암은 서구에서 부인암 중 유병률 1위를 차지하고 있고, 국내에서도 발생률 및 유병률이 증가하고 있다. 자궁내막암은 대부

분이 초기에 발견되며 외과적 수술로서 치료가 가능하고 수술 이후 위험인자가 있는 경우 방사선 치료를 시행하고 있다. 특히, 5년 생존률이 86.2%로 다른 암종에 비해 높은 편으로 수술방법이 진화하고, 재발 방지효과가 우수한 약물이 도입됨에 따라 자궁내막암의 5년 생존률은 꾸준히 향상되고 있다. 국내에서 자궁내막암과 관련된 질병부담에 관련한 연구는 활발하지 않았으나, 이와 같이 높은 유병률을 보이는 암의 경우 사회적인 질병부담이 높아 치료에 대한 합리적인 자원 배분에 대한 관심이 집중되며, 예방, 진단법, 치료에 대한 다양한 전략들에 대하여 비용-효과 분석을 그 기준으로 제시할 수 있을 것이다.

경제성 평가란 한정된 자원을 두고 경쟁하는 대안들이 있을 때 주어진 자원을 어떻게 배분하는 것이 가장 효율적인 지를 분석하는 것이다. 보건의료 영역에서는 최근 의료비 지출이 증가함에 따라 다양한 치료법과 관련한 의사 결정의 근거로서 경제성 평가의 중요성이 대두되고 있다. 2009년 기준 국내 GDP 대비 의료비 지출은 6.9%였지만 새로운 치료법의 발전과 인구 고령화로 향후 빠른 속도로 증가할 것으로 생각된다. 암종별로 살펴보면 자궁내막암의 유병률은 서구와 같이 증가할 것으로 생각되어 이로 인한 질병부담은 지속적으로 증가할 것으로 생각된다. 국민의식 수준의 향상 및 다양한 진단기술의 발전으로 암에 대한 선별검사 및 조기진단에 대한 요구가 커지고 의학기술의 발달과 신약의 개발로 인해 암의 치료방

법도 다양해지고, 표준 진료지침도 빠르게 개정되고 있는데, 이로 인해 보험자 및 환자의 재정 부담이 커지고 있는 실정이다. 이러한 상황에서 동일한 자원을 투입하였을 때 가장 큰 산출을 기대할 수 있는 방법으로 효율적 자원배분에 대한 부분이 고려되어야 한다.

현재까지 자궁암 진료에 대한 대한부인종양학회의 국내 진료지침은 존재하지만, 이에 대한 비용효과 분석이 체계적으로 이루어진 적은 없다. 미국 및 유럽을 중심으로 진단 및 치료에 대한 개별 전략들에 대하여 산발적으로 경제성 평가가 이루어지고 있다. 본 연구와 동일한 관심하에 기존에 수행된 외국의 연구들은 무엇보다 대상 인구 집단에 따라 자궁암의 위험도와 비용 자료가 다르므로 각 나라의 정황에 따라 각기 다른 결과를 도출할 수 있다. 자궁내막암과 관련한 비용효과평가에 대한 국내 연구는 부족한 실정으로 향후 증가할 질병부담 및 비용증가에 대비가 필요하다. 특히, 자궁내막암의 진료영역에서 논란이 되고 있는 치료 전략들에 대한 경제성 평가는 복잡한 의사결정을 해야 하는 임상의에게 유용한 도구가 될 것으로 생각된다.

자궁내막암은 대부분의 환자에서 진단당시 초기로 발견이 되고, 수술이 가능한 경우에 수술적 치료가 시행된다. 이전의 NCCN 가이드라인에서는 모든 환자들에게 골반 및 대동맥 림프절 절제술 시행을 권유했던 반면, 2014년도 개정된 가이드라인에서는 병기설정수술의 범위는 경험있는 집도의에 의해 수술전 소견 및 수술 중 소견

에 근거하여 병의 상태를 판단할 필요가 있다는 방향으로 바뀌었다. 즉, 과잉 치료를 피하고 환자 개인별로 선택적이며 맞춤형 림프절 절제술이 시행되는 방향으로 변화를 반영하였다. 현재까지 어떠한 무작위 임상시험도 모든 환자에게 림프절 절제술을 시행하는 통상적 림프절절제술 (routine lymphadenectomy)의 이점에 대해 입증하기 못하였다. 최근 시행된 2가지 대규모 무작위 임상시험에서는 통상적 림프절절제술이 림프절 전이가 있는 환자를 발견할 수는 있지만, 자궁내막암 환자의 재발률이나 생존률을 유의하게 향상시키지 않는다고 하였다 [3,4]. 림프절절제술의 득실을 고려하면, 림프절절제술을 시행하지 않아도 되는 대상, 즉 저위험군을 발견하기 위한 노력이 필요하다. 림프절절제술을 시행할 것인지 말 것인지에 대한 결정과 시행을 해야 한다면 어떠한 범위까지 해야할 지는 수술전 그리고 수술 중 소견에 의하여 결정될 수 있다. 여러 연구자들이 림프절 전이의 가능성이 적은 저위험군을 찾기 위한 노력을 시행하였으나 아직까지 저위험군에 대한 정의에 대해서는 합의가 이루어지지 않았다 [5-7].

Mayo clinic에서는 이러한 저위험군을 찾기 위한 노력 및 검증 작업을 꾸준히 해왔으며 저위험군에 대하여 다음과 같이 정의하고 있다.

수술 중 동결절편 (frozen section) 검사상,

1) 근층 침범이 50% 이내인 경우

2) 종양의 크기가 2cm 이하인 경우

3) 분화도가 well or moderately differentiated histology 인 경우

그러나 위 방법은 최종 병리검사결과가 나오기 전에 정확하게 예측하기 어렵다는 부분에서 비판을 받아왔다. 또한 수술 중 동결절편검사를 이용한 선택적 림프절 절제에 전략들에 대한 비용-효과 분석이 이루어 졌다.

Cohn 등은 grade 1 endometrial cancer에서 routine lymphadenectomy와 단순 자궁절제술 이후 frozen section결과에 기초한 selective lymphadenectomy의 비용-효과 분석을 진행하였다 [8]. Clements 등 역시 routine lymphadenectomy와 frozen section의 결과에 치료한 selective lymphadenectomy 를 비교하였으며, selective lymphadenectomy가 비용-효과적인 전략이 아니라고 하였다 [9]. 하지만, 실제로 Mayo clinic의 prospective study에 따르면 Mayo criteria에 따라 저위험군으로 분류된 환자들에서 림프절 절제를 시행하였을 경우 생존률의 향상은 없으면서 이환률과 비용의 상승만 초래한다고 하였다 [10]. Havrilesky 등은 수술전 영상검사에 의한 림프절절제술 시행 분류 전략이 모든환자에게 림프절절제술을 시행하는 것에 비해 비용효과적일 가능성을 제시하였다 [11].

림프절절제술 (Lymphadenectomy) 에서 가장 중요한 이슈는 이러한 수술 술기 (surgical procedure)가 추가됨으로써 발생하는 림프부종 (lymphedema)일 것이다. 림프절절제술과 관련한 경제성 평가에서는 림프부종으로 인한 영향 및 삶의 질 저하 등을 고려되어야 하지만 선행연구에서는 Clements 등의 연구에서만 림프부종의 비용이 고려되었다.

최근 대한부인종양연구회 (Korean gynecologic oncology group, KGOG)에서는 CA-125 와 MRI를 이용한 수술전 예측 모델을 제안하였고 이를 가지고 저위험군을 정확히 예측할 수 있음을 보여주었다. 이러한 경우 위음성 (false-negative) 그룹에 대한 분석이 중요한데 그 이유는 수술전 저위험군이라고 예측하여 림프절 절제술을 생략하였는데 실제 림프절 전이가 있는 경우 undertreat로 인하여 환자의 outcome이 나빠질 수 있기 때문이다 [6]. 이 연구에서는 림프절 전이 확률을 10%라고 가정하였을 경우 위음성률이 1.3%에 불과하였으며, 이 모델의 높은 정확도는 독립적인 코호트에서도 반복적으로 재현됨을 증명하였다 [12].

표1. KGOG 에서 제안한 림프절 전이의 저위험그룹 (low risk group)에 대한 criteria

Preoperative biopsy
1. Endometrioid subtype
Preoperative serum biomarker
2. CA-125 <35 U/ml
Preoperative MRI image
3. Myometrial invasion < 1/2
4. No enlarged lymph node (<1cm in short axis)
5. No tumor involvement out of uterine corpus

위 기준을 모두 만족하는 환자를 "저위험군"으로 정의한다.

자료원: Kang et al. Gynecol Oncol. 2013;129:33-7

2. 연구의 목적

본 연구에서는 대한부인종양연구회에서 제시한 수술전 예측 모델을 이용한 선택적 림프절절제술과 통상적 림프절절제술의 비용효과분석을 시행하여 국내상황에서 자궁내막암 치료에 있어 가장 적절한 치료전략을 제시하고자 한다. 비교하고자 하는 대안은 다음과 같다.

첫째, 모든 환자에게 routine lymphadenectomy를 시행하는 경우

둘째, 위험도에 따라 selective lymphadenectomy를 시행하는 경우

위 치료 전략들에 대하여 비용과 효과를 추정한 후, 점증적 비용-효과 비 (ICER, Incremental Cost-effectiveness Ratio)를 추정하여 비용-효과 분석을 하고자 한다.

II. 이론적 고찰

1. 자궁내막암의 현황

자궁암은 암의 발생위치에 따라 자궁경부암과 자궁체부암으로 분류된다. 2012년에 발표된 중앙암 등록본부 통계자료에 의하면 2010년 우리나라 여성의 자궁체부암 연령 표준화 유병률은 인구 10만명당 36.1명으로 여성 암유병자수의 2.3%로 보고되었다 [13]. 2010년 기준 연령표준화발생률은 10만 명당 5.4명으로 1999년 2.4명에 비해 증가하는 경향을 보이고 있다. 하지만 국내의 자궁체부암 연령표준화발생률을 서구와 비교해 보았을 때 2008년도에 미국에서 10만 명당 16.5명, 영국에서 13.3 명 발생한 것과 비교하여 매우 낮은 편이다. 또한 자궁내막암만을 고려하였을 경우 연령표준화발생률은 1999년 2.4명에서 2010년 4.6명으로 매년 약 6.9%의 증가추세를 보이고 있다 <표2> [14]. WHO 사망통계자료에 따르면 2010년 암으로 사망한 여성 중 자궁체부암으로 사망한 경우는 249명으로 1993년 이후 매년 약 6.7% 증가추세이다 <그림1> [15]. 2006-2010년 자궁체부암의 5년 상대생존율은 86.2%로 나타났으며, 이는 1993-1995년 대비 4.7% 증가한 수치이다. 자궁체부암 중 자궁내막암이 대다수의

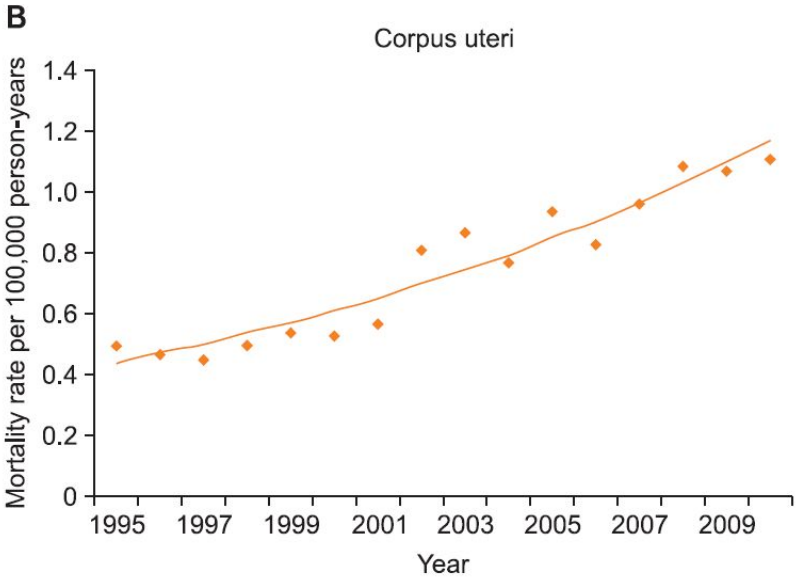
부분을 차지하고 자궁육종은 드문 형태의 암종임을 고려할 때, 서구에서처럼 자궁내막암의 발생율 증가로 인한 질병부담은 국내에서 역시 증가할 것으로 생각된다. 이러한 우리나라 여성에서의 자궁내막암 발생률의 증가 추세는 식생활과 여성의 생활 양상이 서구화됨에 기인한 것으로 보인다. 즉 서구화된 식생활과 비만, 불규칙한 생리, 저출산 등으로 여성 인구에서의 암 발생도 서양의 선진국형으로 변화하고 있는 것이다.

표2. 국내 자궁경부암 및 자궁내막암에서 연령표준화 발생률

Year	Overall	Cervix	Endometrium	Ovary
1999	23.7	16.3	2.4	5.0
2000	22.1	15.0	2.3	4.8
2001	23.2	15.8	2.6	4.8
2002	22.7	14.8	2.8	5.0
2003	22.5	14.1	3.2	5.1
2004	21.3	13.0	3.1	5.1
2005	21.3	12.3	3.5	5.4
2006	21.2	12.1	3.6	5.4
2007	20.8	11.0	3.9	5.9
2008	21.3	11.4	4.3	5.5
2009	20.6	10.5	4.7	5.3
2010	21.0	10.6	4.6	5.7
APC	-1.1	-4.3	6.9	1.5
95% CI	-1.53 to -0.70	-4.92 to -3.63	6.05 to 7.66	0.82 to 2.22
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

자료원 Lim et al. J Gynecol Oncol 2013;24:298-302

그림1. 국내 자궁체부암으로 인한 연령표준화 사망률



자료원 Lee et al. J Gynecol Oncol 2014;25:174-182

2. 자궁내막암의 치료전략

자궁내막암은 병기설정수술을 통해 자궁, 난소, 림프절 절제술을 시행하는 것이 지침으로 현재까지 대다수의 경우에 이와 같이 시행되어 왔다. 초기 자궁내막암에서 림프절 절제술의 시행여부는 현재 자궁내막암의 수술적 치료 분야에서 가장 논란의 여지가 있는 부분 중 하나이다.

2.1 NCCN(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인

수술적 금기증이 없는 경우 모든 자궁내막암 환자에서 병기설정 수술이 원칙으로 되어 있다. 자궁내에 국한되어 보이는 모든 환자들일지라도 골반 및 대동맥 림프절 절제술은 모든 환자들에게 권장되어 왔다. 2014년도에 개정된 가이드라인에서는 수술적 병기설정 술의 정도는 수술 전 혹은 수술 중 상황에 따라 결정될 수 있다고 하였다. 일부의 환자에서는 림프절절제술이 생략될 수 있으나 이 기준에 대해서는 명확히 기술되어 있지 않다. 이는 최근 유럽에서 발표되었던 2개의 무작위 임상시험의 결과 이후 림프절 절제술의 필요성에 대한 논란의 가속화되어 온 것에 대한 반영으로 생각된다. Mayo clinic에서 림프절 절제술의 저위험군으로 제시된 예는 1) 50% 미만의 근층 침범 2) 종양 크기가 2cm미만 3) Grade 1 or 2의 분화도 이다. 하지만 최종 병리검사결과가 나오기 전에 위와 같

은 사항을 정확하게 예측하기가 어렵다.

2.2KSGO (Korean Society of Gynecology Oncology) 가이드라인

국내 가이드라인은 2010년도 version 2.0이 최신판으로서 개정되기 전의 NCCN 가이드라인과 맥락을 같이하면서 모든환자에게 병기설정수술을 시행할 것을 권장하고 있다. 자궁내막암에서 병기 결정을 위한 표준적인 수술적 방법으로는 전자궁절제술, 양측 난관-난소 절제술, 골반/대동맥 림프절 절제술 그리고 골반 및 복부 세척세포검사를 포함한다. 병기결정 수술에 있어서 림프절 절제술자체가 임상적으로 생존률에 이득을 주는지는 아직 이견이 있으나, 림프절 절제술은 병소의 제거라는 치료적 역할 뿐만 아니라, 예후와 관련된 정보를 제공하고 수술 후 보조 치료에 대한 지침을 제공하는 중요한 역할이 있다.

2.3ESMO (European Society of Medical Oncology) 가이드라인

유럽의 가이드라인은 low risk group (IA/ G1-G2)에는 전자궁절제술과 양측 난관-난소 절제술을 시행할 것을 권유하고 있으며, intermediate-high risk group (IAG3와 IB)에서는 전자궁절제술과 양측 난관-난소 절제술 그리고 골반/대동맥 림프절 절제술을 시행할 것을 권유하고 있다.

2.4 SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) 가이드라인

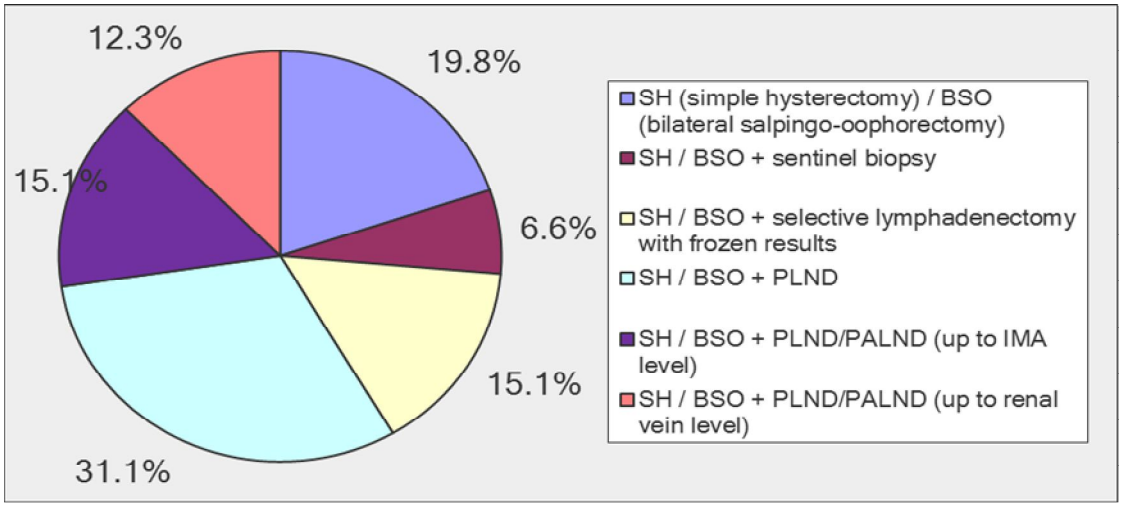
캐나다의 가이드라인은 2014년도에 개정되어 발표되었다. 본 가이드라인에 따르면 수술전 grade의 중요성을 강조하고 조직검사에서 grade 1이 나온 경우는 low-risk disease로 정의하였다. Low-risk disease에서는 림프절절제술이 survival benefit이 없고 이는 최소 1개 이상의 RCT에 의하여 지지되는 수준의 권고안이라고 언급하였다. 하지만, 수술전 조직검사가 underestimate되는 경우가 있기 때문에 일부여성에서 second surgery 혹은 external beam adjuvant radiation이 필요한 경우가 있을 수 있다고 하였다.

2.5 국내 practice pattern에 대한 조사

국내 부인종양의사들에 의한 자궁내막암 수술방법에 대한 조사가 2014년도 후반에 있었고 이에 따르면 국내에서는 low-risk disease의 경우에도 약 60%에서 림프절절제술을 시행하고 있음을 알 수 있었다.

그림2. 초기 자궁내막암에서 수술범위에 대한 조사 현황

Scenario. A 55-year old woman is diagnosed with endometrial cancer by endometrial biopsy performed for evaluation of postmenopausal bleeding. The endometrial biopsy report reveals a grade 1 endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Preoperative MRI suggests less than half myometrial invasion and preoperative CA-125 was within normal range. What is your preference for the extent of surgery in this setting?



총 218명의 KGOG 회원들에게 발송되었고 108명이 응답하였음.

자료원 Lee et al (unpublished data)

3. 경제성 평가

경제성 평가 (economic evaluation)는 자원의 희소성에 의한 선택의 상황에서 희소한 자원의 사용방법을 결정하는 하나의 기준이 되는 것으로 어떤 사업에 투입된 비용과 그 결과 나오는 산출물을 비교 검토함으로써 경제적 효율성을 평가하는 분석방법이다. 경제성 평가의 종류는 두가지 질문에 대해 어떠한 답을 할 수 있는 것인가에 따라 6가지의 종류로 나눌 수 있다. 첫 번째 질문은 '대안의 비용과 결과를 모두 고려하는가?' 이고 두번째 질문은 '2가지 이상의 대안을 비교하는가?' 이다. 이 두 가지 질문에 따라 경제성 평가의 종류를 나타내면 다음과 같다 [16].

표3. 보건의료 경제성 평가의 종류

<table>
<tr><td></td><td colspan="4">대안의 비용과 결과를 모두 고려하는가?</td></tr>
<tr><td rowspan="4">두 가지
이상의
대안을
비교하는가?</td><td rowspan="3">No</td><td colspan="2">No</td><td>Yes</td></tr>
<tr><td>결과만 고려</td><td>비용만 고려</td><td></td></tr>
<tr><td>Outcome
description</td><td>Cost description</td><td>Cost−outcome description</td></tr>
<tr><td>Yes</td><td>Efficacy or
effectiveness
evaluation</td><td>Cost analysis</td><td>Cost−effectiveness analysis
Cost−utility analysis
Cost−benefit analysis</td></tr>
</table>

자료원: Drummond et al. 2005

3.1 경제성평가의 종류

위의 질문에 모두 해당하는 비용−효과, 비용−효용, 비용−편익 분석은 완전한 경제성 평가 (full economic evaluation)라고 하고, 나머지는 모두 부분 경제성 평가 (partial economic evaluation)에 속한다. 경제성 평가를 함에 있어 비용과 결과를 측정하는 단위가 무엇인지에 따라 비용 최소화 분석, 비용효과 분석, 비용 편익 분석 등으로 분석기법을 구분한다.

3.1.1 최소 비용분석

여러 사업대안이 가져다 주는 결과가 동일할 경우 적용할 수 있는 방법으로 사업시행에 소요되는 제반 비용을 추계한 후 최소의 비용이 소요되는 대안을 선택한다. 효과가 동등하다는 가정하에 비교대안인 치료방법들에 대한 비용만을 고려하게 되며 효과가 동등하다는 가정에 충분한 근거가 필요하다.

3.1.2 비용 효과 분석

여러 사업대안이 가지는 효과 (실적이나 결과)는 그 성격이 동일하지만 성취수준이 다른 경우에 적용할 수 있으며, 효과가 동일한 성질이면 비교되는 대안의 성격에 관계없이 광범위하게 적용되는 분석방법이다. 예를 들어 수명연장 (life year gain; LYG)이 측정되는 효과라면 서로 다른 수술 방법에 대하여 비용-효과 분석을 할 수 있다. 비용 한 단위당 최대의 효과를 가지거나 단위 효과당 최소의 비용이 드는 대안을 선택한다. 즉, 임상적 성과로서 자연단위가 한 단위 증가할 때 추가적인 소요비용을 분석한다.

본 연구는 임상현장에서 사용되는 성과이므로 직관적으로 이해가 용이하고 지표의 정의가 연구자 별로 대체로 일관된 장점이 있다. 하지만 동일 약효군 내에서만 비교가 가능하며 동일한 약효군이라도 건강결과 지표가 동일한 의약품만 비교가 가능하다. 또한 여러 임상 효과 중 가장 중요한 임상적 효과 한가지만 고려 가능하다는 단점이 있다.

3.1.3 비용 효용 분석

항암제의 약제사용과 같은 비용 효과 분석에 있어서 효과의 일차 측정단위는 치료로 인하여 획득한 수명연장 (Life year gain)이다. 하지만 단순히 수명연장으로는 삶의 질 (quality)이나 효용 (utility)을 고려할 수 없다. 비용-효용 분석은 효용 가중치를 보정하여 효과를 측정한 것으로 완전한 건강상태를 1로 죽음을 0으로 하여 측정한다. 다만 분석에서 사용되는 효용은 건강일수 혹은 질보정수명 (quality-adjusted life year; QALY)으로 비교를 위하여 동일하게 측정되어야 한다. 비용-효용 분석은 서로 다른 결과를 나타내는 대안 간의 비교가 가능하다.

치료에 있어서 삶의 질이 중요하거나 건강성과가 다양한 지표로 제시되어 하나의 지표로 반영하기 어려운 경우에 사용하지만 사용되는 효용 측정도구에 따라 효용이 다르게 측정될 수 있고 임상가나 의사결정자가 효용의 의미를 이해하기 어려울 수 있으며 효용을 측정하는데 추가비용이 소요되는 단점이 있다.

3.1.4 비용 편익 분석

건강수준의 개선, 생존기간의 연장 같은 편익을 건강 그 자체를 나타내는 지표가 아닌 화폐단위로 계량화하여 평가하고 비교한다. 본 분석은 경제성 분석에서 가장 완벽한 분석기법이기는 하나 편익

이나 비용의 금액화라는 문제가 가장 어려운 점으로 대두된다. 소득수준이 높은 사람의 생존년수 가치가 더 크게 평가된다는 형평성 측면의 문제 등으로 많이 사용되고 있지 않다.

3.2 경제성 평가의 모형 구축

일반적으로 비교대상과 관련한 임상시험과 경제성 평가가 동시에 이루어지지 않기 때문에, 경제성 평가를 수행할 때 비교대상, 비용, 효과와 관련된 모든 자료가 의사결정을 위해 필요한 자료의 조건을 완벽하게 충족시킬 수 없다. 모형은 이처럼 하나의 자료원에서 분석을 위해 필요한 모든 자료를 충분히 얻을 수 없을 때 여러 정보를 통합하여 비용-효과비 같은 의사결정을 위한 정보를 생산하는 역할을 한다. 즉, 다른 환경에서 분석된 결과를 의사결정이 이루어지는 환경에 적합하게 적용하기 위한 과정으로 모형을 구축한다. 모델은 하나의 자료원만으로는 분석에 필요한 충분한 정보를 얻을 수 없을 때, 관찰기간을 넘어 장기적 결과를 예측하고자 할 때, 통제된 환경하에서 측정한 효능으로부터 실제 진료환경에서 기대할 수 있는 효과를 추정하고자 할 때, 다른 환경에서 분석된 결과를 의사결정이 이루어지는 환경에 적용하고자 할 때 사용한다.

경제성 평가에서 사용하는 모형은 일반적으로 결정분석모형과 마콥모형이 있다. 본 연구에서는 결정분석모형과 마콥모형이 결합된 마콥결정모형을 구축하여 경제성 평가를 수행하였다.

3.2.1 결정수형

경제성 평가에서는 결정분석모형을 많이 이용하는데 결정분석은 불확실한 상황 하에서 이루어지는 의사결정을 위한 체계적 접근법으로 하나 혹은 그 이상의 서로 다른 대안들이 가지는 상대적 가치를 분석하는 방법이다. 결정분석모형에서는 평가대상이 되는 대안으로부터 이어지는 일련의 가능한 결과를 정의하기 위하여 수학적 관계를 이용한다. 결정분석에서는 문제를 구조화하기 위해 결정수형이 흔히 구축되는데, 이는 불확실한 상황 하에서 의사결정이 이루어지는 논리적 구조를 그림으로 나타낸 것으로 관련대안과 각 대안들을 선택했을 때 이어지는 일련의 확률적 사건들, 그리고 그러한 사건이 발생할 확률과 최종결과로 구성된다.

하지만 사건이 반복되고 예후가 복잡한 경우, 결정수형이 지나치게 복잡해지고, 시간한계가 분명히 정의되지 않는다. 따라서 할인을 하거나 생존기간을 보정하는 문제 등에서 어려움을 겪고 할인이나 보정을 위해서는 언제 건강상태의 변화가 일어나는지 알 필요가 있다.

3.2.2 마콥 모형

결정수형이 갖는 한계 때문에 마콥모형이 많이 이용되고 있다. 결정수형은 가능한 예후를 서로 다른 가지로 표현하지만, 마콥모형은 주어진 시간대에 환자가 처할 수 있는 일련의 건강상태에 기초하여

모형을 분석한다. 환자는 시간의 흐름에 따라 일정한 확률로 서로 다른 건강상태로 이동하고 각 상태에 머무는 동안 발생하는 비용과 삶의 질 등이 시간의 경과에 따라 누적된다.

하지만 마콥가정에서 전이확률은 현재의 상태에만 의존할 뿐 과거의 이력을 기억하지 못하므로 서로 다른 이력을 걸어 온 경우 모형상에 서로 다른 건강상태로 설정해야 한다.

3.3분석관점

3.3.1 비용

경제학적 의미에서의 비용은 기회비용을 말한다. 기회비용이라 함은 어떤 특정한 대안을 선택함에 따라 포기하게 된 다른 대안들 중 최상의 대안이 주는 가치, 혹은 편익으로 정의된다. 경제학 개념에 따르면 비용은 직접비용과 간접비용으로 분류하고 있다. 직접비용은 평가 대상 의료서비스 제공에 직접적으로 소요되는 비용과 의료서비스 이용과정에서 발생할 수 있는 합병증 및 부작용을 진단하고 치료하는데 드는 비용으로서 직접의료비 (direct medical cost)와 직접비의료비 (direct non-medical cost)로 분류된다. 직접의료비에는 행위료, 의약품비용, 치료재료비, 간병비 등이 포함되며, 직접비의료비에는 환자나 가족이 치료를 위해 의료 기관에 왕래하는 교통비가 포함된다. 간접비는 파생비용으로 의료기관 방문, 진료, 가족

간병에 따른 시간비용과 질병이환 조기사망에 따른 생산성 손실비용이나 소득상실 비용등이 해단된다.

3.3.2 관점

사회적 관점, 보험자 관점 및 환자의 관점에 따라 포함하는 비용의 항목이 달라진다. 어떤 관점을 취하느냐에 따라 비용과 결과에 포함되는 항목이 달라질 수 있다. 어떠한 관점을 취하든 분석 전반에 걸쳐 일정한 관점을 유지하는 것이 중요하다.

표4. 분석관점에 따른 비용 항목

비용의 구분		분석 관점				
		보험자	환자	의료기관	보건의료체계	사회 전체
직접 의료비	보험급여진료비 (보험자 부담금)	O		O	O	O
	보험급여진료비 (환자본인 부담금)		O	O	O	O
	비급여진료비		O	O	O	O
직접비의료비(교통비, 간병비 등)			O			O
간접비(생산성 손실비용 등)			O			O

3.4 비용-효과성 평가 기준

보건의료분야에서 경제성 평가는 주로 비용-효과 분석이 이루어지며, 결과는 점증적 비용-효과 비 (incremental cost-effectiveness ratio; ICER)로 산출된다. 그러므로 의료기술의 평가

에서 의사결정의 주요 기준으로 ICER가 활용이 되고 있는데, 이러한 비용-효과성의 판단 기준에 대하여 논의가 존재하다. ICER는 비교대안에 비해 증가된 효과 한 단위당 어느 정도의 비용이 추가 소요되었는지를 나타내는 지표로, 아래 식에서 보는 바와 같이 비교대안과 비교한 비용의 증분을 (ΔC)을 효과의 증분(ΔE)으로 나누어 구한다.

$$\text{ICER} = \frac{C_N - C_O}{E_N - E_O} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

현재까지, 비용-효과성을 판단할 수 있는 절대적인 기준은 없는 상태이다. 미국에서는 1 QALY당 US$ 50,000이하를 비용-효과성의 판단기준으로 제시하고 있다. 이 값은 정확한 기준에 의하여 산출된 값이 아니라 만성신부전환자의 의료비용에 근거한 값이다. 영국 NICE의 경제성 평가 가이드라인은 비용-효과성이 결정되는 하나의 ICER 값이 존재하지 않는다고 밝혔으며, 암묵적인 임계값인 US$ 20,000-30,000를 판단기준으로 고려하고 있음을 보여주었다. 국내에서는 공식적으로 ICER의 기준으로 정해진 것은 없다. WHO의 권고사항에 따르면 1인당 GDP의 3배이하인 경우 비용효과적이다라고 제안하였다 [17]. 2011년에 국내 GDP가 US$ 21,539 인 것을 감안하면, 국내의료환경에서 약 $50,000~60,000를 비용효과성을 판단하는 ICER의 기준으로 고려해 볼 수 있겠다.

3.5불확실성 평가

경제성 평가지표를 표본자료에 근거하여 추정할 때 표본변동에 따른 불확실성을 측정하여 추정치를 사용한 비용효과 판정에 따르는 확신의 정도를 제시할 수 있는데, 이는 '관찰된 추정치에 근거하여 실제로 비용효과가 있다고 할 수 있을 가능성이 어느정도인가'를 제시하는 문제와 같다.

이는 경제성 평가를 진행하는 과정에서 자주 부딪히는 문제인 양질의 자료를 구할 수 없는 경우와 연결된다. 경제성 평가를 진행하는 과정에서 파악해야 할 정보의 양은 많은데, 평가시점에 이 모든 자료가 갖추어져 있는 경우는 거의 없다는 것이다. 이와 같이 분석과정 도처에 존재하는 불확실성은 과연 그러한 바탕 위에서 도출된 분석결과를 그대로 수용해도 좋을 것인지 의문을 제기한다. 그리고 이러한 문제 때문에 분석자료의 불확실성, 혹은 분석방법의 불확실성이 결과에 어느 정도 영향을 미치는지 검토하는 것이 경제성 평가의 필수과정으로 되어 있다.

불확실성을 평가하는 가장 대표적인 방법으로 민감도 분석이 있다. 경제성 평가 과정에서 사용한 모든 가정과 기타 불확실성을 초래하는 원천에 대하여 단변량 (일원) 민감도 분석을 실시하고 단변량 민감도 분석결과, 결과지표에 민감한 영향을 미치는 변수에 대하여 다변량 (다원) 민감도 분석을 실시한다. 또한 민감도 분석을 실시

한 모든 변수와 민감도 분석의 결과를 표나 그래프로 제시함으로써 의사결정자가 불확실성의 정도나 양상을 검토할 수 있다.

3.5.1 Deterministic 민감도 분석

모델에 포함된 변수의 수에 비해, 제한된 수의 변수만을 변화시킨다. 변수의 변화에 따른 비용 효과성을 직관적으로 파악할 수 있지만 변수들은 종종 서로 연관 되어 있다. 따라서 변수들을 하나씩 변화시키기 보다 동시에 변화시킬 필요가 있다. 모든 민감도 분석을 종합하는 summary measure를 제시할 수 없다.

3.5.2 Probabilistic 민감도 분석

비용과 효과 모두 어느정도의 불확실성으로 인하여 의사결정에 있어 불완전한 정보를 제공하게 된다. 따라서 비용과 효과의 분포를 가지고 stochastic (예: bootstrapping) 과 probabilistic technique (예: Monte Carlo simulation)을 사용하는 것은 비용과 효과의 추출값 근처의 불확실성에 대한 정량화를 가능케 해준다. 확률적 민감도 분석은 모형에 사용되는 모수의 불확실성을 검토하기 위한 수단으로 기본적으로 베이즈적 접근이다. 즉, 불확실한 모든 모수들의 분포를 가정하고, 이러한 분포로부터 모수 값을 무작위 추출하여 그 결과를 가지고 비용-효과 분석을 실시한다. 모형을 사용하는 이유가 자료의 부족 때문이므로 모형 구축에 사용된 모수 역시 불확실

한 값이라고 보아 확률적 민감도 분석을 실시한다.

비용-효과 수용 곡선 (cost-effectiveness acceptability curve)를 제시할 수 있어 의사결정자의 판단을 용이하게 해줄 수 있다. 비용-효과 수용 곡선은 비용-효과비의 임계값이 x축을 따라 변화함에 따라 새로운 처치 대안이 비용-효과적이 될 확률을 y축을 따라 도시하는 것으로, 앞에서 언급한 ICER의 해석문제를 극복하면서도 임계값 자체가 불확실한 문제까지를 고려하도록 함으로써 의사결정에 유용한 정보를 제공해 준다.

4. 선행연구

본 연구와 동일한 관심하에 기존에 이미 수행된 연구가 있는지를 살펴보는 과정은 매우 중요하다. 이에 자궁경부암에서 치료전략에 대한 경제성 평가 문헌자료를 검색하고자, Pubmed, Embase, Cochrane library를 이용하여 검색하였으며 체계적 문헌 고찰을 수행하였다. 핵심질문 설정을 위해서는 PICO (patient, intervention, comparator, outcome)를 구성하고 그 외에도 time, study, design 등을 고려한다. 본 연구의 선행연구 고찰을 위하여 구성한 PICO는 다음과 같다.

자궁내막암에서 림프절 절제술 치료전략에 대한 경제성 평가 문헌

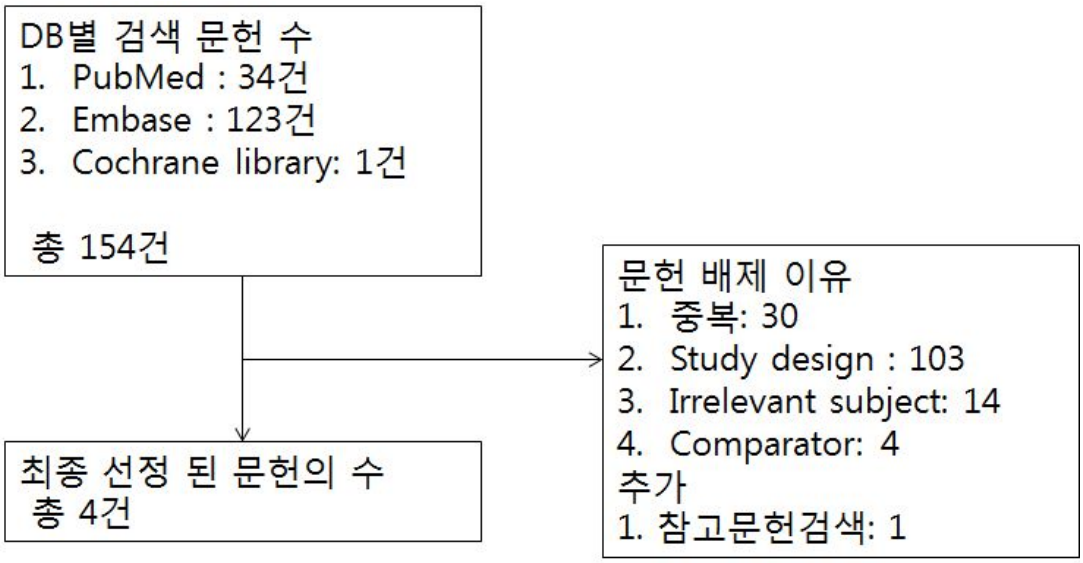
자료를 검색하기 위해 Pubmed, Embase, Cochrane library를 이용하여 체계적 문헌고찰을 수행하였으며, 선행연구 고찰을 위하여 구성한 PICO는 다음과 같다.

표5. 자궁내막암 문헌검색전략 (선행연구)

검색엔진	Pubmed, Embase, Cochrane library
Patient	Endometrial cancer patient
Intervention	Selective lymphadenectomy
Comparator	Routine lymphadenectomy
Outcome	cost, ICER, QALY

위의 검색 전략에 따라 해외 문헌을 검색한 결과 자궁경부암 치료 전략에 대한 경제성 평가 논문을 검색한 결과, Pubmed에서 34건의 문헌을, Embase에서 123건의 논문을, Cochrane library에서 1건의 문헌을 찾을 수 있었다. 국내 문헌 검색 엔진인 학술연구정보서비스 (RISS)에서는 자궁내막암 치료전략에 대한 경제성 평가 문헌은 찾아 볼 수 없었다. 선행 연구의 문헌 검색과정은 다음과 같다.

그림3. 선행 연구의 검색과정



위의 과정에 따라 검색된 총 154건의 문헌 중 30건은 중복 문헌으로 배제되었고 103건은 경제성 평가 논문이 아니어서 제외가 되었다. 14건은 주제와 관련성이 없어 배제되었고 4건은 비교군이 포함되지 않은 논문이어서 결국 4건의 문헌이 최종 선정되었다. 참고문헌 검색을 통하여 1건의 연구가 추가되었다.

최종적으로 선정된 문헌들의 비교 대안과 연구 특징 및 연구결과들을 비교한 결과 4가지 연구모두 비용-효과 연구였다. 연구 국가의 기준은 연구자의 국적이나 연구자의 소속기관의 국가가 아닌 연구 대상 인구집단을 기준으로 하였다. 각 연구의 내용은 다음과 같

다 [8,9,11,18].

표6. 초기 자궁내막암 림프절절제술 전략에 대한 비용-효과 분석의 선행 연구

연구명	비교대안	연구유형, 연구국가, 관점	모델 (종류, 주기, 기간)	결과 (ICER, cost)
Kwon et al. 2007	Routine LND No LND	CEA, 캐나다, societal perspective	Decision tree model	Grade 1, routine LND; dominated Grade 2, routine LND; ICER: $5,216 Grade 3, No LND; dominated
Clements et al. 2012	Routine LND Selective LND	CEA, 미국, payer perspective	Decision tree model	PFS, Routine LND. Dominant
Cohn et al. 2007	Routine LND Selective LND No LND	CEA, 미국, payer perspective	Decision tree model	PFS, Routine LND. Dominant

Havrilesky et al. 2009	Routine LND Selective LND Usual care (30% LND)	CEA, 미국, payer perspective	Decision tree model	LYG Selective LND vs routine LND; ICER: $35,358

CEA, cost-effectiveness analysis; LND, lymphadenectomy; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; PFS, progression-free survival; LYG, life year gain

III. 연구방법

비교 대안의 선정

본 연구에서는 초기 자궁내막암 일차 치료 전략 중 가장 흔히 사용되는 routine lymphadenectomy와 selective lymphadenectomy를 대상으로 하였다. 이들 두가지 전략의 기본적 특성을 요약하면 다음과 같다.

표7. 비교대안의 기본 특성

비교대안 (일차치료전략)	방법
Routine lymphadenectomy	모든 환자에게 림프절 절제술 시행
Selective lymphadenectomy	수술전 예측 모델에 따라 저위험군의 경우 림프절 절제술 생략. 저위험군이 아닌경우 림프절 절제술 시행

Selective lymphadenectomy를 시행하는 경우에는, 모든 환자들은 수술전 MRI와 CA-125 검사를 받는다고 가정하였다. Routine lymphadenectomy를 시행하는 경우에는, 모든 환자에서 신체검사를 하여 명백한 원격전이의 증거가 없는 경우 추가검사 없이 병기

설정수술을 시행한다고 가정하였다. 선행연구에서 저위험군은 다음의 조건을 모두 만족시키는 경우로 정의하였고 본 연구에서도 동일한 기준을 적용하였다. 조건은 다음과 같다: 1) 수술전 MRI 소견상 근층 침윤이 1/2 이하이고 림프절 전이의 증거가 없고 자궁 외부에 종양전이의 증거가 없는 경우 2) CA-125 level이 35 IU/ml 이하인 경우 3) 수술 전 조직검사 소견상 endometrioid type인 경우. 환자들은 수술전 예측모델에 따라 저위험군인 경우 림프절절제술을 생략하고 자궁절제술과 양측부속기 절제술만 시행하기로 하였다. 환자들은 예측모델에 따라 저위험군인 아닌 경우 완전한 병기설정수술을 시행하기로 분류하였다.

Routine lymphadenectomy를 시행하는 경우에는, 모든 환자들이 수술전 소견이나 수술 중 소견에 관계없이 림프절 절제술을 시행받는 다고 가정하였다.

1. 분석대상 연구집단

모형이 적용될 인구집단은 조직학적으로 진단된 초기의 자궁내막암 환자로 하였다. 부인종양 전문의에 의해 수술전 신체검진을 통하여 자궁 외부로의 전이가 의심이 되지 않는 명확한 초기병기를 가정하였다. 또한 기본 모델에서 60세 여성으로 하였다.

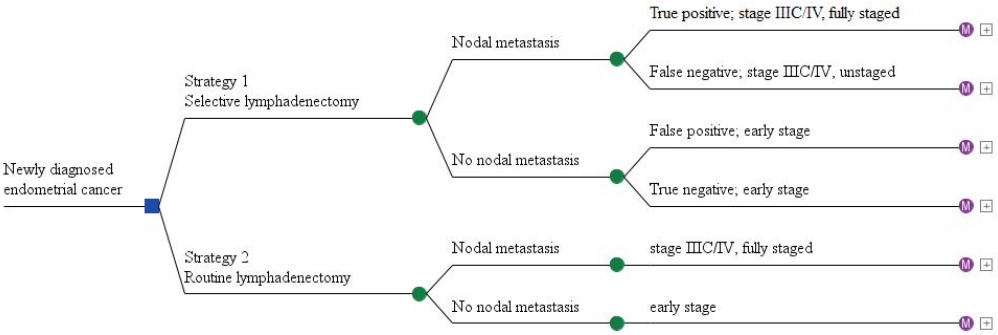
2. 분석모형

경제성 평가 수행을 위해 마콥 모형을 이용하여 비용-효용 분석을 실시 하였다.

2.1 모형의 종류

경제성 평가에서 사용하는 모형은 일반적으로 결정분석모형과 마콥모형이 있다. 본 연구에서는 결정분석모형과 마콥모형이 결합된 마콥결정모형을 구축하여 경제성 평가를 수행하였다. 최종 결과 지표인 점증적 비용-효과비를 산출하기 위한 분석 모형으로, routine lymphadenectomy와 selective lymphadenectomy로 출발하는 마콥 결정수형 모델을 이용하였다.

그림4. 마콥 결정수형 모델



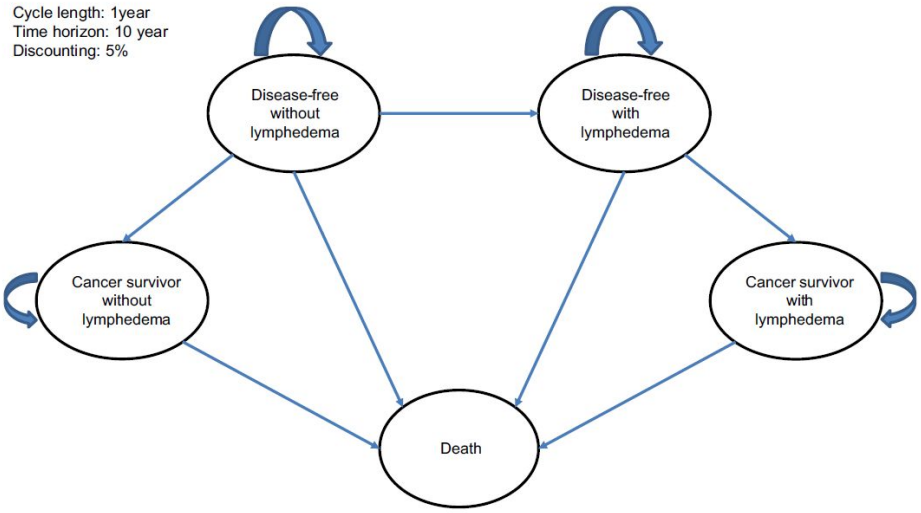
2.2 모형의 구조

- 건강 상태: 무병 상태, 사망상태, 생존자 상태, 무병 상태이지만 합병증이 발생상태, 생존자 이지만 합병증이 발생상태로 분류하였다. 이렇게 질병이 특정한 상태를 거쳐 진행한다고 보고, 5가지의 마콥 상태를 표와 같이 가정하였고, 이들 상태간에 이동이 일어나는 방향을 정하여 bubble diagram으로써 표시하였다. 본 연구에서는 합병증으로 림프부종만을 고려하였다.

표8. 마콥 상태

마콥상태	정의
Disease free state	치료 종료 후, 재발이 없는 무병 상태
Disease free state with complication	치료 종료 후, 재발이 없는 무병 상태 이나 치료로 인한 합병증 발생
Death	자궁암 재발로 인한 사망
Cancer survivor	치료 종료 후 5 년이 지난 상태
Cancer survivor with complication	치료 종료 후 5 년이 지난 상태이나 치료로 인한 합병증 발생

그림5. 마콥 상태



마콥 건강상태에서 보면 5가지의 건강상태와 각 상태와의 연관성을 알 수 있다. 본 연구에서는 time horizon을 10년으로 하였는데, 첫 일년에서 5년까지는 “disease-free” 상태에 있는 환자들이 각각의 전이확률을 가지고 동일한 마콥상태에 남아있던지 재발로 인하여 사망하는 상태로 재분류되었다. 5년이 지나면 생존해 있는 모든 환자들은 “cancer survivor” 상태로 바뀌게 되는데, 이러한 환자들 역시 각각의 전이확률을 가지고 동일한 마콥상태에 남아있던지 사망하는 상태로 재분류 되었다.

본 연구의 마콥결정모형은 분석모형의 Havrilesky (2009) 등의 분석모형의 흐름을 참고하였으며 [11], 최종적으로 전문가의 자문

을 통해 확정하였다.

이 모형에 대한 기본적인 가정은 다음과 같다. 림프절절제술을 시행한 환자에서만 림프부종이 발생한다고 가정하였다. 또한 림프절절제술은 림프전이를 발견하는데 100% 민감하고 특이적인 방법이라고 가정하였다.

분석기간은 10년으로 하였는데 자궁내막암이 대부분 5년이내 재발하고 림프부종의 합병증은 치료 후 1년 이내에 발생하여 발생 후 지속되므로 10년의 기간이면 주요 성과 변수인 사망과 합병증으로 인한 삶의 질 저하를 확인하는데 충분할 것으로 사료되었다.

각각의 이동확률과 변수에는 국내외 논문과 통계자료를 참조했으며 이후 마콥모델을 이용한 모의시험 (simulation)을 통해 점증적 비용효과 분석을 시행하였다. 마콥모델의 구축은 TreeAge사의 TreeAge Pro Suite 프로그램을 사용하였다.

2.3 건강 결과 값의 설정

선행 연구에서는 초기 자궁내막암 환자들의 최종 건강 결과 값으로 무재발 기간, 생존년수, QALY 등이 사용된 바 있다. 마콥 건강상태에서 보면 5가지의 건강상태 및 각 상태와의 연관성을 알 수

있다. 본 연구에서는 건강 결과 값으로 QALY를 선정하여 비교 대안에 비해 이들의 증가분이 얼마나 되는지를 평가하였고, 대안 별 총 비용의 증가분과도 비교하여 비용-효과 비를 추정하였다.

2.4분석의 관점

본 연구는 보험자 관점에서 분석이 이루어졌다.

3. 전이 확률의 선정

마콥 결정 수형에서 각 가지마다 전이 확률이 할당 되는데, 이들 전이 확률이 마콥 주기에 따라 시간 의존적으로 입력될 단계와 동일한 확률로 입력될 단계를 먼저 구분하였다.

표9. 전이 확률의 선정

Time dependent	Time non-dependent
무병상태에서	수술 전 예측 모델의 정확도
암의 재발로 사망할 확률	수술 후 방사선치료를 시행할 확률
암생존자가	수술 후 항암치료를 시행할 확률
사망할 확률	림프부종이 발생할 확률

시간 의존적으로 입력될 전이확률은 마콥 주기인 1년 동안의 확

률 값을 적용하였다. 각각의 대안별로, initial states에서 다음 단계로 전이하는 확률을 문헌고찰을 통해 추정하였다. 무병상태에서 암의 재발로 사망할 확률은 국내의 자궁내막암 병기별 생존확률에 대한 자료가 불충분하므로 SEER database로부터 값을 추출하였다 [19,20]. 본 연구에서는 결과를 도출하기 위하여 3가지 코호트로 분류하였다. 1) Cohort 1은 전이된 림프절이 있고 이에 대한 full lymphadenectomy가 시행된 병기 III, IV인 환자들 2) Cohort 2는 림프절 전이가 있으나 lymphadenectomy가 시행되지 않은 병기 III, IV인 환자들 3) Cohort 3은 병기 I, II로 하였다. 전이확률을 계산하기 위하여 각 코호트에 따른 survival curve를 분석하였다. 각 시간시점에서의 정확한 생존률 계산을 위하여 Digitizer software (http://digitizer.sourceforge.net)를 이용하여 분석하였다. Weibull 생존모델에 기초하여 각 시간시점 t에서 암으로 인한 사망률 m(t)를 다음과 같이 계산하였다.

$$m(t) = \frac{p(t \le T \le t+1)}{p(T \ge t)} = \frac{(OS(t) - OS(t-1))}{OS(t)}$$

또한, 5년째의 생존률로 분석주기인 1년 동안의 전이확률 및 사망률을 Briggs and Sculpher (1988) 의 공식을 이용하여 구하였다.

$$Tp_1 = 1 - (1 - tp_t)^{\frac{1}{t}}$$

Tp_1: *yearly transition probablity*

tp_t: *overall probability over time t*

암생존자의 사망률 값으로 통계청에서 발표한 나이/성명 사망률 자료를 사용하였다 [21].

예측모델의 민감도, 특이도, 위양성률, 위음성률에 대한 값으로 독립적인 코호트에서 external validation 된 값들을 사용했다. Selective lymphadenecotmy 전략에 있어서 수술전 예측 모델은 다음 4가지의 가능한 시나리오를 발생시켰다: true positive, true negative, false positive, and false negative. 생존률은 다음과 같이 모델링 되었다: true positive, cohort 1; false negative, cohort 2; true negative and false positive, cohort 3. Routine lymphadenectomy 전략에 있어서는 림프절 전이가 있는 경우에는 cohort 1로 림프절 전이가 없는 경우에는 cohort 3으로 분류되었다.

수술 후 추가치료로 항암치료나 방사선치료를 시행할 확률은 병기에 따라 틀려지며 진료권고안에 따라서도 다소 다를 수 있다. 이에 대한 혼란을 피하기 위하여 자궁내막암의 경제성 평가의 선행연구에서 병기에 따라 추가치료를 시행할 확률로 제시된 것과 동일한 값을 사용하였다 [11].

4. 효용성

정확한 건강상태의 측정을 위하여 수명연장만을 고려하는 것은 충분하지 못하며, 건강관련 삶의 질이 고려되어야 한다. 본 연구에서는 자궁내막암 치료전략의 비용-효용 분석의 성과지표로 QALY를 선정하였다. 조기 자궁내막암 치료의 목표는 병에 대한 완치뿐만 아니라 삶의 질을 향상시키는 것이다. 하지 림프부종으로 인한 삶의 질 저하에 대한 연구는 상지와 달리 활발히 이루어지지 않은 상태이다. 게다가 자궁내막암 환자의 삶의 질과 관련한 국내 연구는 미비하여 제한적이다. 선행연구에 따르면 하지 림프부종으로 인한 암 생존자의 경우 삶의 효용성은 0.8로 추정된다고 하였다 [22]. 본 연구에서는 이 값을 림프부종으로 인한 baseline utility score로 정하였으며 이에 대하여 민감도 분석을 시행하였다. 또한 초기 자궁내막암으로 모든 치료가 끝난 경우, 림프부종이 없는 환자의 경우 utility score를 1로 설정하였다 [23]. 이 값은 부인종양전문의와 방사선종양의사들로부터 자궁내막암에 대한 가능한 건강상태에 대한 utility 값에 대한 추정치에 대한 설문에 기초하였다.

특히 선행연구들에 따르면 lymphedema는 대부분의 경우 수술이후 12개월 이내에 발생하여 완치되지 않고 호천과 악화를 반복하는 상태가 지속되므로 효용성에 대한 상태는 첫해부터 적용하였고 변

화하지 않는 것으로 가정하였다 [24,25].

5. 할인율

기본 분석에서는 의약품경제성 평가 지침서에 권고된 대로 할인률 5%를 비용과 효과 모두에 적용하였다. 이후 민감도 분석에서 할인율을 변화시킬 때 총 비용과 총 효과가 얼마나 달라지는지를 확인하였다.

6. 비용 자료 수집

본 연구에서는 비용을 직접 의료비용만을 고려하는 보험자 관점을 적용하여 산출하였다. 자궁내막암의 치료과정 중 직접 소요되는 자원이 비용과 이들 치료과정에서 발생할 수 있는 부작용 치료비용 및 재발 후 사망에 소요되는 비용을 계산하였다. 비용 자료는 심사평가원 (Health Insurance Review and Assessment Service of Korea)의 2012년 자료원에 제시된 보험수가로 하였다. 연구 대상 환자군은 이미 자궁내막암으로 진단받은 환자로 진단을 위한 검사 비용은 제외하였다. 또한 본 연구의 항암화학 방사선 요법 중 paclitaxel, carboplatin은 2박3일 입원하여 치료받는 것으로 가정하였고, 방사선치료는 외래로 방문하여 치료를 받는 환자를 대상으로

하였다. 또한 환자는 상급종합병원에서 치료를 받는 것으로 가정하였다. 각각의 대안과 질병상태에 따른 비용의 세부적인 항목은 부인종양학회에서 발간한 부인암 진료권고안을 근거로 하였다.

거시적 (macro-) 및 미시적 비용 산출법 (micro-costing)을 비용의 종류에 따라 달리 적용하여 산출하였다. 합병증을 제외한 모든 비용 목록은 각 단위별 해당 비용을 추정하고 이를 합산하여 계산하는 미시적 비용 산출법을 사용하여 추정하였다. 림프부종의 경우 한 환자당 1년간의 평균비용으로 계산되었다. 자궁내막암의 상병명을 가진 환자와 자궁내막암과 림프부종의 상병명을 가진 환자들 간의 평균 비용차이를 계산하여 연간 림프부종으로 인한 직접의료비용을 추정하였다. 심평원 표본자료에서 질병코드를 이용하여 조사하였다. 즉, 자궁내막암 코드는 C54이고 림프부종 코드는 I890, I898, I899 인데, C54와 림프부종 코드가 있는 환자 (any of I890, I898, I899)의 1년간 평균의료비용과 C54의 진단코드만 있는 환자의 1년간 평균의료비용의 차를 다음과 같이 계산하였다.

Cost of lymphedema care = Average medical cost/year (진단코드 C54 + any of I890, I898, I899) - Average medical cost/year (진단코드 C54)

모든 환자들에서 림프부종과 완화의료로 인한 비용을 제외한 암

으로 인한 모든 치료비용은 첫 마콥 주기에서 사용된다고 가정하였다. 사망 전 마지막 해에 사용되는 직접 의료비용은 자궁체부암으로 사망전 마지막 해에 의료비용에 대한 후향적 연구자료에서 획득하였다 [26]. 본 연구에서는 재발의 상태를 고려하지 않았으므로 이 비용이 자궁내막암으로 인한 재발과 사망에 소요되는 일반적인 비용을 대변할 것으로 생각된다.

7. 효과 자료의 수집

효과 자료의 수집을 위해서 체계적 문헌 고찰이 이루어졌다. 본 연구에서는 림프절 절제술 이후 림프부종 발생의 전이확률이 중요한 변수이다. 이에 대해서 후향적 연구들에서 다양한 확률로 보고하고 있다. 최근 두개의 무작위 연구를 이용한 코크란 리뷰에 따르면 림프부종의 확률은 6.7%이다. 하지만 위 2가지 연구들에서 획득한 림프절의 숫자가 적은 것을 고려하면, 실제 림프부종의 확률은 이보다 높을 것으로 생각된다. 다양한 연구들을 종합하여 볼 때, 기초모형의 값으로 10%의 비율로 설정하고 이에 대한 민감도 분석을 하기로 하였다.

8. 민감도 분석

파라미터의 불확실성을 모형에 포함시키기 위해 본 연구에서는 다음의 변수들에 대하여 일원 민감도 분석 및 확률적 민감도 분석을 시행하였다.

1) 역학적 자료: 림프절 전이 확률, 림프절 절제수술 이후 림프부종이 생길 확률, 보조적 방사선치료를 시행할 확률
2) 경제적 자료: 림프부종 치료 비용
3) KGOG 예측 모델의 정확도: 림프절 전이를 예측하는데 KGOG 예측 모형의 민감도와 특이도
4) 효용성: 림프부종이 생긴 환자에서 삶의 질

9. 연구의 가정

1) 림프부종은 림프절 절제술을 시행받은 환자에서만 발생한다고 가정하였다.

2) 림프절 절제술은 림프절 전이를 발견하는데 있어 100% 민감도와 특이도를 가진다고 가정하였다.

3) 수술전 MRI와 CA-125에 의하여 저위험군으로 결정이 되어 림프절 절제술을 생략하기로 하였다면, 수술을 시행할 때 육안적으로 커진 림프절 전이는 발견되지 않는다고 가정하였다.

IV. 연구결과

1. 효과의 추정결과

1.1 무병상태에서 암의 재발로 사망할 확률

국내 병기별로 자궁내막암의 생존률에 대한 대규모 자료가 불충분하므로 이에 대한 자료원으로 SEER database를 이용하였다. Chan 등이 두차례에 걸쳐 보고한 SEER database에 의하면 39,396명의 자궁내막암 환자를 대상으로 하여 생존률을 분석하였다. 이중 12,333 (31.3%)가 림프절절제술을 포함한 병기설정수술을 시행하였고 나머지는 림프절 절제술을 시행하지 않았다 [20]. 이 중 병기 IIIC 및 IV 환자 중 림프절 전이가 있으며 fully staged 된 경우의 생존률에 관련한 data를 추출하였다. 또한 림프절 절제술을 시행하지 않은 27,063 명의 outcome에 대한 분석을 통하여 병기 III 및 IV 환자의 생존률에 대한 값을 추정하였다. 병기 I-II 의 경우 림프절 절제술 시행여부에 따라 관계없이 생존률은 차이가 없으므로 병기설정수술을 시행한 경우의 생존률의 값을 추출하였다.

표10. 자궁내막암으로 5년시점에서 사망할 확률

Probability of death of endometrial cancer by 5year	estimate
Stages IIIC-IV fully staged, with nodal metastasis	0.398
Stage III-IV not fully staged	0.64
Stage I-II fully staged	0.075

1.2 암생존자가 사망할 확률

암으로 진단 및 치료 후 무병상태로 5년이 경과하면 cancer survivor의 상태로 가정하였다. 암생존자는 암으로 재발할 확률이 사라지고 각 연령 및 성별에 해당하는 사망률을 따른다고 가정하였다. 기본 모형에서 60세의 자궁내막암 환자를 가정하였으므로 cancer survivor의 사망률은 65세-70세의 연령 및 성별의 일반사망률을 모형에 적용하였다. 위 자료는 2012년도 통계청 자료로부터 추출하였다 [21].

표11. 본 연구에서 적용한 자궁내막암 환자의 매년 전이확률

Year since entering state	Korea		
	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3
1	0.903482	0.815193	0.984529
2	0.903482	0.815193	0.984529
3	0.903482	0.815193	0.984529
4	0.903482	0.815193	0.984529
5	0.903482	0.815193	0.984529
6	0.99531	0.99531	0.99531
7	0.99479	0.99479	0.99479
8	0.99408	0.99408	0.99408
9	0.99318	0.99318	0.99318
10	0.99207	0.99207	0.99207

1.3 수술 전 예측 모델의 정확도

예측 모델의 정확도는 selective lymphadenectomy의 비용-효과성에 있어 중요한 역할을 하는 변수이다. 특히 그동안 영상검사를 이용한 분류전략 들에서 sensitivity가 충분하지 않아 false negative rate가 높은 경우가 많았다. 이는 lymph node metastasis

가 있음에도 불구하고 lymph node dissection을 시행하지 않는 false-negative result를 초래하게 되어 outcome에 심각한 문제를 야기하게 된다. 즉, 모델의 효과 부분을 결정하는 중요한 지표가 된다. 또한 specificity가 충분하지 않은 경우에는 false-positive rate가 높게 되는데, 이는 lymph node metastasis가 없음에도 불구하고 있을 것으로 예측하여 불필요한 lymph node dissection을 시행하게 되는 결과를 초래한다. 이는 모델의 분류전략에 문제이며 불필요한 lymph node dissection으로 인한 비용 및 lymphedema 초래 등의 문제를 야기하게 된다. 즉, 모델의 비용적인 부분을 결정하는 중요한 지표가 된다.

따라서 예측 모델의 정확성은 selective lymphadenectomy의 비용-효과성을 확보하기 위하여 중요하다. KGOG 예측 모델은 독립적인 cohort에서 훌륭한 performance를 보였다. 특히 1.3%의 낮은 false-negative rate를 보여주었으며 다른 clinical setting에서도 저위험군의 기준이 충분히 적용될 수 있음을 증명하였다.

표12. 독립적 코호트에서 KGOG 모델의 예측도

	Original study		Current study		
	Training cohort ($n=360$)	Validation cohort ($n=180$)	Institution A ($n=137$)	Institution B ($n=182$)	Institution A+B ($n=319$)
Prevalence of node metastasis	12.5%	12.8%	18.2%	8.8%	12.9%
Negative predictive value	98.3%	98.6%	96.5%	99.0%	98.1%
False negative rate	1.7%	1.4%	3.5%	1.0%	1.9%
Negative likelihood ratio	.11	.09	.16	.10	.13
Adjusted false negative rate[a]	1.3%	1.0%	1.8%	1.1%	1.4%

Institution A=Hokkaido university; Institution B=Hokkaido cancer center.
[a] Negative posttest probability at a given prevalence of 10%.

자료원 Kang et al. J Clin Oncol 2012;30:1329-34.

표13. 독립적 코호트에서 raw data를 이용한 sensitivity와 specificity

	Low risk		
Node mets	Positive	Negative	Total
Abnormal	38	3	41
Normal	119	158	277
Total	157	161	318

Sensitivity, 92.7% ; Specificity, 57.0%

1.4 수술 후 추가 치료를 시행할 확률

수술 후 추가치료에는 방사선 치료와 항암치료가 있다. 진행성 자궁내막암에서 이러한 추가치료 사용에 대해서는 아직까지 optimal therapy에 대한 guideline이 불충분한 상태이다. 따라서 이전경제성 평가 연구에서 림프절전이가 fully staged 된 경우, unstaged 된 경우, 림프절 전이가 없을 경우로 나누어 방사선치료와 항암치료의 확률을 산정한 값을 사용하였다 [11].

즉, 림프절 전이가 있는데 fully staged된 경우, 100%의 항암치료와 90%의 방사선 치료를 가정하였다. 또한 림프절 전이가 없는 경우에는 항암치료는 시행하지 않는다고 가정하였다. 방사선치료의 경우에는 림프절 전이가 있는데, unstaged된 경우 50%, 림프절 전이가 없는 경우 25%의 확률로 적용된다고 가정하였다.

하지만 미국에서 병기설정수술이 임상에서 흔하게 적용되기 시작한 1999년 이후로 보조적 방사선치료의 비율이 현저히 줄었다는 보고가 있다 [27]. 따라서, selective lymphadenectomy에서 보조적 방사선치료 사용 비율이 routine lymphadenectomy보다 높을 수 있다는 우려가 있다. 따라서 본 연구에서는 selective lymphadenectomy 시행 군에서 림프절 전이가 없는 경우에 보조적 방사선치료의 비율을 25%에서 45%까지 변화시키며 광범위 민감도 분석을 시행하였다.

1.5 림프 부종이 발생할 확률

림프절절제술은 lymphedema 발생의 가장 중요한 원인 중 하나이다. 림프절 절제술을 시행하지 않은 환자에서도 확률은 낮지만 lymphedema가 발생할 수 있다는 보고는 있다. 하지만, 모델의 단순화를 위해서 본 연구에서는 림프절절제술을 시행한 환자에서만 lymphedema가 발생한다고 가정하였다. Lymphedema의 발생확률은 data가 어떻게 수집되었는지 그리고 lymphadenectomy의 시행 정도 등에 따라 달라지게 된다. 무작위 임상시험을 대상으로 한 Cochrane review에 따르면 약 1000명의 환자에서 6.7%의 확률로 발생하고 medium risk population에서는 9.2%의 확률로 발생한다고 하였다 [28]. 이는 잘 알려진 두 개의 대규모 임상시험 결과에서 추출한 값이다.

하지만 그동안 보고된 lymphedema의 발생확률은 이보다 높다. 또한 대규모 임상시험에서 시행된 lymph node 개수가 적고 저위험군을 대상으로 하여 추가적인 방사선치료 시행확률이 낮은 것을 고려하면 실제 clinical stage I에서 lymph node dissection 시행 후 lymphedema의 발생확률은 이보다 높을 것으로 예상된다. Medium risk population에서 산출된 값인 9.2%를 가량을 본 연구의 baseline estimate로 더 적절할 것으로 생각된다.

후향적 연구들에서는 자궁내막암 단독보다는 주요 부인암인 자궁

경부암, 자궁내막암, 난소암에서 림프절절제술 이후 lower extremity에 발생하는 림프부종의 발생비율에 대한 조사를 하였으며 연구에 따르면 2.4%에서 41%까지 매우 다양한 비율로 보고하고 있으며 이는 일반인에서보다 월등히 높은 확률이었다 [24,25,29-32]. Todo 등의 연구에 따르면 림프부종 발생의 위험인자로는 수술 후 방사선 치료 시행, 절제된 림프절의 수가 많은 경우, circumflex iliac nodes to the distal external iliac nodes 를 제거한 경우였다 [31]. Tada 등의 연구에 따르면 수술 후 방사선 치료만이 lymphedema 발생의 주요 위험인자라 하였다 [32].

특히, 일본 그룹의 연구에서 lymphedema의 비율이 유럽 그룹의 연구에서보다 높은 것은 lymphadenectomy의 범위와 정도에 기인하는 것으로 생각된다. 유럽에서 시행된 두개의 RCT에서 제거된 림프절의 숫자가 ASTEC의 경우 median 12개 이었던 점과 국내에서도 lymphadenectomy의 정도를 일본과 유사하게 하는 것으로 미루어 볼 때, lymphedema의 비율은 6.7%보다 높을 것으로 생각된다. 따라서 baseline estimates를 10%로 하고 wide range의 sensitivity analysis를 시행하였다.

표14. 주요 후향적 연구에서 림프부종 발생 빈도에 대한 요약

연구	국가	암종	Number of patients	lymphedema 의 빈도	Adjuvant RT 의 빈도	Mean number of lymph node removed
Kim et al.	Korea	Cervical cancer	596	12.6%	25.5%	52
Beesley et al.	Austrailia	Uterine cancer	243	8.2%	23.3%	47%*
Lim et al	Korea	Ovarian cancer	96	40.8%	0.0%	22
Tada et al	Japan	Endometrial cancer	301	27.8%	9.6%	NA
Achouri et al	France	All	88	11.4%	22.7%	12
Todo et al	Japan	Uterine corpus cancer	286	37.8%	9.8%	43.6

*림프절 제거술을 시행한 환자의 비율

1.6 효용값 추정

본 연구에서는 하지 림프부종으로 인한 효용성에 대한 연구 결과는

부족하므로 제한된 선행연구의 자료를 이용하여 baseline estimate를 0.8로 하고 이에 대하여 광범위 민감도 분석을 시행하였다.

표15. 본 연구에서 적용된 효용치

Health State	QOL weight
Alive with cancer	1
Cancer survivor	1
Lymphedema	0.8
Dead	0

표16. 임상적 추정치와 범위

Parameter	Baseline estimate	Range for sensitivity analysis	References
Sensitivity of preoperative prediction model for detection of retroperitoneal node metastasis	0.927	0.70–0.95	Kang et al. 2013
Specificity of preoperative prediction model for detection of retroperitoneal node metastasis	0.57	0.4–0.7	Kang et al. 2013
Proportion of women with endometrial cancer who have metastatic disease in retroperitoneal lymph nodes	0.1	0.05–0.15	Creasman et al. 1987
Probability of adjuvant radiotherapy			Havrilesky et al. 2009
when nodal metastasis is diagnosed	0.9		
when nodal meastasis is undiagnosed	0.5		
when node negative (routine LND)	0.25		
when node negative (selective LND)	0.25	0.25–0.45	
Probability of adjuvant chemotherapy			Havrilesky et al. 2009
when nodal metastasis is diagnosed	1		
when nodal metastasis is undiagnosed	0		
nodes negative	0		
Probability of death of endometrial cancer by 5 years			

Stage IIIC–IV fully staged, with nodal metastasis	0.398		Chan et al. 2006
Stage III–IV fully staged, with or without nodal metastasis	0.349		Chan et al. 2007
Stage III–IV not fully staged	0.64		Chan et al. 2007
Stage I–II fully staged	0.075		Chan et al. 2007
Prevalence of lymphedema	0.1	0.05–0.15	May et al. 2010

2. 비용의 추정결과

표에 포함되는 비용 중 급여비용은 2012년 의치과 한방수가의 급여 비용을 기준으로 비용을 산출하였다.

2.1 각 전략에 따른 비용

입원환자의 기본진료로에는 입원료와 입원환자 의약품 관리료가 포함되며, 병기설정수술을 시행하는 경우 7박8일의 입원료를 적용하였고 병기설정수술을 시행하지 않고 자궁 및 부속기절제술만 시행하는 경우 3박4일의 입원료를 산정하였다. 외래환자의 기본진료로에는 외래 재진진찰료와 외래환자 의약품관리료가 포함되었다.

2.1.1 병기설정수술을 시행한 경우

수술료, 마취료, 병리검사비용, 입원비용, 수술전 검사료를 항목별로 micro-costing을 시행하였다. 병기설정수술을 한 경우 마취시간은 4시간을 기준으로 하였고 병리검사료는 파라핀 블록 21개 이상으로 산정하였다. 입원 중 약제의 투약은 서울대병원 자궁내막암 수술환자의 투약목록을 기준으로 하였다.

2.1.2 병기설정수술을 시행하지 않은 경우

수술료, 마취료, 병리검사비용, 입원비용, 수술전 검사료를 항목별

로 micro-costing을 시행하였다. 병기설정수술을 시행하지 않은 경우 마취시간은 2시간을 기준으로 하였고 병리검사료는 파라핀 블록 21개 이하로 산정하였다. 입원 중 약제의 투약은 서울대병원 자궁내막암 수술환자의 투약목록을 기준으로 하였다.

2.1.3 항암치료

항암치료의 regimen은 paclitaxel과 carboplatin으로 하였다. Paclitaxel은 175mg/m2으로 carboplatin은 AUC 5로 하였으며 2박3일의 입원비용을 함께 포함하였다. 보조 약제 투약 등은 서울대병원에서 자궁내막암으로 위의 항암치료를 시행하는 경우의 투약목록을 기준으로 하였다.

2.1.4 방사선치료

방사선치료는 external beam pelvic radiotherapy 만을 고려하였으며 Brachytherapy는 포함하지 않았다. 1회 치료당 1.8Gy를 기준으로 28회의 치료를 가정하였으며 총 용량 50.4 Gy의 치료에 해당하는 비용을 계산하였다.

2.1.5 사망 1년전 의료비용

자궁내막암에서 사망전 1년간의 의료비용은 암환자에서 암발생부위와 생존기간에 따른 사망전 1년간의 의료비용에 대한 자료를 활

용하였다. 사망통계자료와 한국중앙암등록자료, 건강보험심사평가원의 심사결정자료를 이용하여 우리나라 2002년 사망자에서 한국 중앙암등록자료에 등록된 암발생 부위와 암진단 후 사망까지 생존기간에 따라 사망전 1년간의 암환자의 의료비용의 규모와 추이를 살펴보고자 한 자료를 이용하였다. 사망전 1년간의 총 진료비용이 암의 재발 및 진행으로 인한 의료이용 비용을 대략적으로 포함한다고 가정하였다.

2.1.6 림프부종으로 인한 의료비용

림프부종은 수술 후 1년내에 발생하여 지속되는 경향이 있으며 만성병과 같이 진행된다. 림프부종의 치료로는 International Society of Lymphology 의 치료 가이드라인에 따르면 환자교육, manual lymphatic drainage, compression therapy, exercise, skin care, complex decongestive physical therapy, medication 등의 supportive care가 주를 이룬다. 수술적 치료도 시도해 볼 수 있지만 아직까지 치료적 효과에 대해서는 결과가 불충분하다.

231명의 부인암 수술 이후 림프부종이 발생한 환자들에 대한 설문조사에 따르면 33%의 환자에서 림프부종의 발생으로 인한 치료비용으로 인하여 unmet need가 발생한다고 하였다 [25].

하지 림프부종으로 인한 비용에 대한 연구는 유방암에서 발생한 상지 림프부종과 달리 활발히 이루어지지 않았다. 참고적으로 미국

에서 시행한 유방암과 관련한 림프부종에 대한 경제적 부담에 대한 전향적 연구를 살펴보면 약 10%의 환자에서 lymphedema로 인한 치료를 시행하였다 [33]. Claims data를 이용하였으며 상병코드를 이용하여 유방암 환자 중 림프부종 (ICD-9 에서 457과 457.1)의 유무에 따른 의료비용을 계산하였다. 이에 따르면 2년간 발생한 의료비용에 있어 두군간의 차이는 약 $ 23,167에 해당하며 암치료와 관련없는 비용만 산정한 경우에는 $ 14,877의 차이를 보였다. 위 연구는 림프부종 발생 후 2년동안의 비용차이가 아닌 유방암 치료 시작 후 첫 2년내에 림프부종 유무에 따른 비용의 차이이다. 따라서 비용이 underestimate 되었을 가능성이 있다.

국내에서 1년간 림프부종으로 인한 의료비용 부담을 예측하기 위하여 위 연구와 유사한 방법으로 심평원 표본자료를 이용하여 질병코드를 이용한 조사를 시행하였다. 자궁내막암의 질병코드를 C54로 하고 림프부종 관련해서는 I890, I898, I899로 하였다.

자궁내막암이 주상병으로 있으면서 림프부종이 부상병으로 있는 경우 와 자궁내막암이 주상병으로 있으면서 부상병에 림프부종이 없는 경우 의 차이를 계산하여 급여비에 대한 비용을 산출하였다. 환자 1명당 1년에 소요되는 평균비용은 2,367,183 원 가량으로 추정되어 이 값을 림프부종에 대한 1년 소요비용의 baseline estimate로 하였다.

또한 림프부종은 수술 후 1년내에 대부분 발생하여 만성적으로 지

속되는 질환으로 림프부종으로 인한 비용은 time horizon인 10년간 매년 발생한다고 가정하였다.

하지만 심평원 자료의 특성상 일정 기간 동안의 비용을 계산하였는데 이렇게 되면 림프부종으로 인한 economic burden이 overestimate될 수 있다. 왜냐하면 초기에 림프부종 발생과 관련한 다른 치료비용이 포함될 수 있기 때문이다. 환자 군의 characteristics를 보정하지 못함으로 인해 정확한 비용계산 예측이 어려운 부분이 있다. 따라서 림프부종 비용에 대한 광범위 민감도 분석을 시행하였다.

실제 재활의학과 전문의 자문을 받아 림프부종 환자가 방문하였을 때 시행하는 진료 항목들에 대하여 다음과 같이 microcosting을 시행하여 비용계산을 해보았다. 연간 비용이 발생하는 항목은 다음과 같다.

-Outpatient clinic visit 5-6회/ year

-Complex Physical Therapy (lymphatic massage, special exercises)

-Ultrasonography, Lymphangiography

-Pneumatic pump

-Medication

-기타 비용 (compression bandage, intervention, surgery, admission from complication, other care)

위 비용 들에 대한 항목들을 계산하여 환자 1명당 1년에 소요되는 평균비용은 996,501 원 가량으로 추정된다.

따라서 심평원 자료로 추산한 비용과 micro-costing을 통하여 산출한 두가지 값을 모두 포함하여 분석을 시행하였다.

표17. 비용요약

	Cost (US$)	
CA125	18	
MRI	375	
Hysterectomy w/o LN Dissection		
Gynecologist fee	389	
Anesthesia fee	139	for 2hr
Pathology fee	48	
Admission fee	137	4 days
Labs-Pre-op	46	
Total	758	
Hysterectomy w LN Dissection		
Gynecologist fee	592	
Anesthesia fee	226	for 4hr
Pathology fee	79	
Admission fee	320	8 days
Labs-Pre-op	46	
Total	1264	
Chemo(1 cycle Paclitaxel-Carboplatin)		
MD chemotherapy encounter	12	
Admission fee	91	3 days
Chemotherapy drugs/infusion fees	591	
Labs	37	
Total — 1 cycle	731	
Total — 6 cycles	4386	
External beam pelvic radiotherapy		
Radiation treatment	6236	Total dose 50.4Gy
Radiation films, planning, management	496	
Total	6733	
Lymphedema cost		
Medical cost for 1 year	2112	
Palliative care		
Medical cost for last 1 year	9465	

3. 비용 효과 분석

두가지 치료전략의 대안에 따라 60세 여성의 시뮬레이션을 시행하였다. 비용효과 분석을 통해 평균 비용-효과비와 점증적 비용-효과비를 산출하였다. 점증적 비용-효과비는 분석에서 평가하고자 하는 한 대안을 대체 관계에 있는 다른 대안과 비교할 때, 한 단위의 효과를 얻기 위해 추가적으로 투입되는 비용을 나타낸다.

3.1 점증적 비용-효과 비

60대 여성의 코호트를 전이확률에 따라서 마콥상태에 할당하여 코호트 시뮬레이션을 시행하였다. 각각의 건강 상태마다 주기별로 머물 확률이 정해지고 그에 따른 주기별 비용과 효과 (QALY)가 구해지며, 총 비용과 총 효과가 산출되었다. 5%의 할인율이 비용과 효과에 적용되었으며, 반주기 보정이 이루어 졌다.

TreeAge Pro 2013으로 치료전략의 두가지 경쟁 대안을 마콥 코호트 분석하여 비용-효과 분석을 하였다. 분석과정을 살펴보면 다음과 같다. 두가지 치료효과의 대안을 살펴보면 routine lymphadenectomy가 selective lymphadenectomy에 비하여 비용이 $625 더 많이 들지만 효과 (LYG)는 0.0117 YLS (years life saved)가 증가하여 약 $53,328 의 ICER가 발생한다. 하지만 효과를 QALY를 하는 비용-효용분석을 시행한 경우 routine

lymphadenectomy는 selective lymphadenectomy에 비하여 비용이 $625 더 많이 들지만 효과는 0.0629 QALY 떨어지는 열등대안(strong dominance)가 된다. 즉, 림프부종으로 인한 삶의 질을 고려하는 경우에는 selective lymphadenectomy가 우등전략(dominant strategy)이 된다.

표18. 자궁내막암 치료전략 대안의 점증적 비용-효과 비

Strategy	Cost	Incremental cost (US$)	Effectiveness (LYG)	Incremental effectiveness (LYG)	Effectiveness (QALY)	Incremental effectiveness (QALY)	Incremental C/E ratio (ICER)
Selective LND	$6,454	-$625	6.9743	-0.0117	6.9092	0.0629	dominant
Routine LND	$7,079		6.9860		6.8463		

3.2 민감도 분석

자궁내막암의 치료전략의 비용-효과성에 영향을 미칠 것이라고 여겨지는 요인들을 선별하여 민감도 분석을 하였다. 림프절 전이확률, 림프절 절제수술 이후 림프부종이 생길 확률, 보조적 방사선치료 비율 등의 역학적 자료와 사망전 의료비용과 림프부종 치료 비

용, 예측 모델의 정확도, 효용 가중치 등은 각각의 치료전략의 대안에 따른 차이를 야기하게 되는 변수로 결과에 영향을 줄 것이라고 여겨지므로 민감도 분석을 실시하였다.

3.2.1 일원 민감도 분석결과

3.2.1.1 림프절 전이확률에 따른 변화

초기 자궁내막암에서 림프절 전이확률이 어느 정도 인지에 따라 림프절 절제술의 필요성 및 비용효과성은 달라지게 된다. 본 연구에서는 Clinical stage I이면서 수술 전 신체검진을 통하여 자궁외부로의 전이가 의심이 되지 않는 경우로 가정하였다. 이러한 경우 여러 논문에서 림프절 전이의 확률을 10%로 하고 있어 위 값을 baseline estimate로 하고 5%에서 15%까지 민감도 분석을 넓게 시행하였다.

림프절 전이확률이 낮아질수록 림프절절제술로 인한 이득이 적어지게 되므로 selective lymphadenectomy가 더욱 우월한 전략이 된다. 특히, 불필요한 림프절 절제술로 인한 비용발생 및 삶의 질 저하가 routine lymphadenectomy에서 더욱 명확하게 나타난다. 하지만 림프절 전이확률이 15%로 증가한 경우에서도 selective lymphadenectomy가 우월 전략이라는 것이 변하지 않았다. 림프절 전이가 약 40%이상되어야 selective lymphadenectomy가 더 이상

우월전략이 아니었으며 45%이상일 때 routine lymphadenectomy가 selective lymphadenectomy에 비하여 ICER가 약 $ 96,000 이었다. 이러한 비율은 임상적으로 발생하기 어려운 확률로 생각된다.

3.2.1.2 림프절 절제수술 이후 림프부종이 생길 확률에 따른 변화

림프절 절제수술 이후 림프부종이 생길 확률은 본 연구에서 가장 중요한 변수 중 하나이다. 본 연구에서는 이에 대한 문헌고찰을 통하여 10%를 baseline estimate로 정하였으며 이에 대하여 민감도의 범위는 5%에서 15%로 정하였다.

림프절 절제수술 이후 림프부종이 생길 확률이 감소할수록 이로 인한 비용이 감소하므로 routine lymphadenectomy와 selective lymphadenectomy의 총 비용이 감소하였으며 두 비교대안 간의 비용차이도 감소하였다. 또한 두 전략모두에서 효과의 감소가 나타났는데, 역시 두 비교대안 간의 효과차이도 감소하였다. 림프부종의 생길 확률이 증가할수록 두 비교대안간의 비용차이와 효과차이도 두드러지게 나타났으며, 민감도 분석 범위내에서 selective lymphadenectomy가 우월 전략이라는 것이 변하지 않았다. 수술 후 림프부종이 약 3%이상 발생하면 selective lymphadenectomy가 우월전략이었으며 선행연구들을 고려해 보았을 때, 병기설정 수술 후 림프부종이 3%이하로 발생하는 경우는 임상적으로 기대하기 어려울 것으로 생각된다.

3.2.1.3 선택적 림프절 절제술에서 보조 방사선치료의 비율에 따른 변화

본 연구에서 림프절 전이가 없는 경우 보조 방사선 치료의 확률은 선행연구와 동일하게 25%로 가정하였다. 하지만 2007년 발표된 SGO survey에 따르면 surgical staging이 보편적으로 도입된 이후 보조 방사선 치료의 비율이 현저히 감소되었으며, 이는 선택적 림프절 절제술을 시행할 경우 보조 방사선 치료의 비율이 높아질 수 있음을 시사한다. 또한 Panici 등의 보고에 따르면 림프절 절제술을 시행하지 않은 group에서 림프절 절제술을 시행한 group에 비하여 보조 방사선 치료의 비율이 높았다. 이에 대하여 민감도 분석의 범위를 25%에서 45%로 정하였다.

선택적 림프절 절제술 시행 후 보조 방사선 치료의 비율이 45%까지 증가한다고 가정한 경우 선택적 림프절 절제술에서 총 비용이 통상적 림프절 절제술보다 더 많이 발생하였다. 따라서 선택적 림프절절제술은 통상적 림프절 절제술보다 더 효과적이면서 비싼 방법이 되어 ICER가 발생하였고 이 값은 $9,275 였다. 이는 ICER의 한계값인 $20,000~60,000 이내로서 민감도 분석 범위내에서 선택적 림프절 절제술은 비용-효과적인 방법으로 생각된다.

3.2.1.4 예측 모델의 민감도에 따른 변화

본 연구에서 예측모델의 높은 민감도는 위음성으로 인한 생존률 저하를 줄이는데 중요한 역할을 한다. 연구에서 적용한 예측모델의 민감도는 92%로 KGOG 모델을 일본 cohort에 적용하여 증명된 값으로 민감도의 범위는 70%에서 95%로 넓게 정하였다.

routine lymphadenectomy의 경우 예측모델의 민감도에 따라 비용 및 효과가 영향을 받지는 않으나 selective lymphadenectomy 대안의 경우 예측모델의 민감도가 감소함에 따라 위음성으로 인한 생존률의 변화로 인한 효과의 감소가 발생하였다. 또한 위음성으로 인한 lymphadenectomy 무시행과 이로인한 lymphedema 발생감소로 약간의 비용의 감소도 발생하였다. 그러나 민감도 분석 결과 selective lymphadenectomy가 예측모델의 민감도 분석 범위내에서 우월 전략 이라는 것이 변하지 않았다. 민감도가 약 55%이상이 되는 경우 selective lymphadenectomy가 우월전략임이 변하지 않았다. 본 연구에서는 SEER database에 기반하여 위음성이 발생한 경우 즉 림프절 전이가 있는데에도 불구하고 림프절 절제술을 시행하지 않은 경우는 림프절 절제술을 시행한 경우에 비해 약 24% 가량의 5년 생존률의 감소가 있을 것으로 추정하였다 [20]. 이는 위음성으로 인한 생존률 감소를 충분히 고려한 보수적인 설정이라고 생각된다. 그럼에도 불구하고 임상적으로 달성가능한 비율의 민감도 범위내에서 selective lymphadenectomy의 비용-효과성을 보여주고 있다.

3.2.1.5 예측 모델의 특이도에 따른 변화

본 연구에서 특이도는 치료전략의 위양성률을 결정짓는 요인으로 불필요한 lymphadenectomy로 인한 비용발생 및 lymphedema로 인한 비용 및 삶의 질 저하를 초래하게 된다. 즉, 높은 특이도는 selective lymphadenectomy의 비용-효과성에서 위양성 발생으로 lymphedema로 인한 비용을 줄이는 측면과 lymphedema로 인한 삶의 질 감소를 줄이는 면이 있다. 연구에서 적용한 예측모델의 특이도는 57%로 KGOG 모델을 일본 cohort에 적용하여 증명된 값으로 특이도의 범위는 0.4-0.7로 넓게 정하였다.

routine lymphadenectomy의 경우 예측모델의 특이도에 따라 비용 및 효과가 영향을 받지는 않으나 selective lymphadenectomy의 경우 예측모델의 특이도가 감소함에 따라 위양성으로 인한 불필요한 lymphadenectomy의 증가로 인하여 비용증가와 lymphedema 발생으로 인한 효용성 감소로 인해 약간의 효과의 감소가 발생하였다. 그러나 민감도 분석결과 selective lymphadenectomy가 예측 모델의 특이도 분석 범위내에서 우월 전략이라는 것이 변하지 않았다. 또한 민감도가 비용을 결정하는데 결정적인 영향을 미치게 된다. 약 23%이상의 특이도에서 selective lymphadenectomy가 우월전략임이 바뀌지 않았다.

3.2.1.6 림프부종 치료 비용에 따른 변화

림프부종 치료 비용의 추정을 위하여 본 연구에서는 상병코드를 이용하여 자궁내막암 환자 중 림프부종의 유무에 따른 의료비용을 계산하였다. 환자 1명당 1년에 소요되는 평균비용을 $2,112 로하여 이 값을 baseline estimate로 하였으며 민감도 분석을 $500에서 $3,000의 범위로 하여 넓게 시행하였다.

림프부종 치료비용이 감소할수록 두 대안간 모두에서 총 비용이 감소하였으며 대안간의 총 비용의 차이가 감소함을 확인 할 수 있었다. 효과는 치료비용의 증감과는 무관하게 두 대안 모두에서 일정하였다. 민감도 분석을 시행한 모든 범위에서 selective lymphadenectomy가 우월한 대안임을 확인할 수 있었다. 림프부종으로 인한 연간 발생비용이 약 $450이상의 경우 selective lympahdenectomy가 우월 전략이었다.

3.2.1.7 효용 가중치에 따른 변화

본 연구의 효과에 영향을 미치는 변수 중 중요한 요인 중 한가지는 효용가중치를 들 수 있다. 본 연구에서 치료 후 림프부종이 없는 상태의 효용 가중치는 1.0으로 설정하였으며, 림프부종이 생긴 상태를 0.8로 설정하였다. 민감도 분석을 위하여 림프부종이 생긴 상태의 효용가중치의 baseline을 0.8로 높고, 치료 후 림프부종이 없는 상태의 효용가중치와 동일한 1.0을 최대치로 하여 분석했다. 즉 림

프부종이 생긴 상태의 효용가중치가 1.0이 되는 경우는 효과분석시 삶의 질을 고려하지 않은 LYG과 같은 의미가 되었다.

림프부종으로 생긴 삶의 질 저하가 림프부종이 생기지 않은 경우와 비교하여 0.2의 효용치 감소가 있다고 가정한 경우 routine lymphadenectomy의 전략에서 selective lymphadenectomy보다 총 효과의 감소가 있었다. 이는 selective lymphadenectomy에서 위음성으로 인한 생존률 감소보다 routine lymphadenectomy의 전략에서 발생하는 림프부종으로 인한 삶의 질 저하가 더 큰 비중을 차지하기 때문이다. 하지만 림프부종으로 생긴 삶의 질 저하를 고려하지 않은 경우 routine lymphadenectomy의 전략이 selective lymphadenectomy보다 총 효과가 더 컸으며 이는 selective lymphadenectomy에서 위음성으로 인한 생존률 감소 때문이다 (YLS; selective lymphadenectomy 6.9743 vs. routine lymphadenectomy 6.9860). 즉, LYG 만을 고려한 비용-효과 분석을 시행한 경우 ICER는 $53,328/QALY 였다. 즉, 효용치가 감소할수록, selective lymphadenectomy의 우월성이 증가하였다. 림프부종으로 인한 삶의 질 저하가 림프부종이 생기지 않은 경우와 비교하여 약 0.04이상의 효용치감소를 가정한 경우 selective lymphadenectomy가 우월전략이 되었다.

그림6. 림프부종의 효용가중치에 따른 민감도 변화

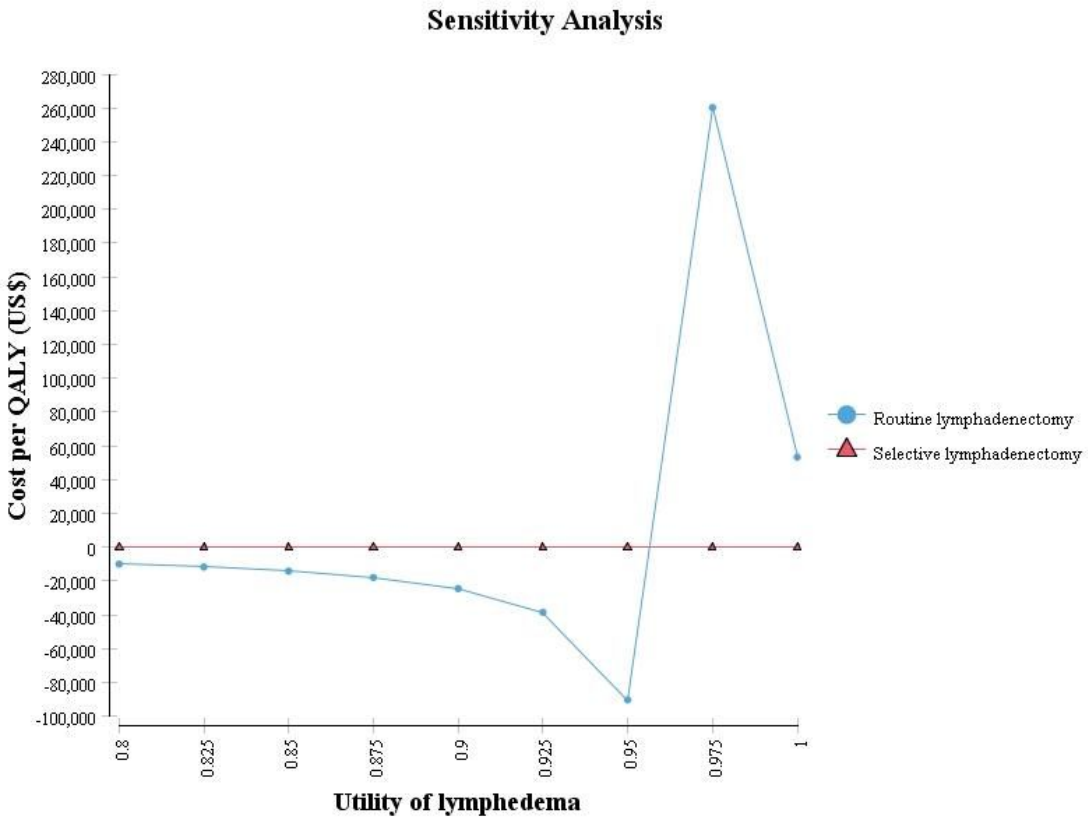


표19. 일원 민감도 분석

	Selective LND		Routine LND		
	Cost (US$)	Effectiveness (QALYs)	Cost (US$)	Effectiveness (QALYs)	ICER (US$/QALY)
Utility of lymphedema					
0.8	6,454	6.91	7,079	6.85	Dominant[a]
0.85	6,454	6.93	7,079	6.88	Dominant[a]
0.9	6,454	6.94	7,079	6.92	Dominant[a]
0.95	6,454	6.96	7,079	6.95	Dominant[a]
1	6,454	6.97	7,079	6.99	53,328[b]
Prevalence of nodal metastasis (%)					
0.05	5,832	7.02	6,489	6.95	Dominant[a]
0.15	7,076	6.80	7,669	6.74	Dominant[a]
Rate of lymphedema after lymphadenectomy (%)					

0.05	6,109	6.94	6,339	6.92	Dominant[a]
0.15	6,799	6.88	7,819	6.78	Dominant[a]
Probability of adjuvant radiotherapy when nodes negative under selective LND					
0.25	6,454	6.91	7,079	6.85	Dominant[a]
0.35	7,058	6.91	7,079	6.85	Dominant[a]
0.45	7,662	6.91	7,079	6.85	9,275[c]
Sensitivity of preoperative prediction model					
0.7	6,317	6.88	7,079	6.85	Dominant[a]
0.95	6,467	6.91	7,079	6.85	Dominant[a]
Specificity of preoperative prediction model					
0.4	6,744	6.89	7,079	6.85	Dominant[a]
0.7	6,232	6.93	7,079	6.85	Dominant[a]
Cost of lymphedema care/year (US$)					
500	5,927	6.91	5,918	6.85	Dominant[a]

3,000	6,741	6.91	7,695	6.85	Dominant[a]
Medical cost for final year (US$)					
5,000	5,691	6.91	6,326	6.85	Dominant[a]
15,000	6,909	6.91	7,528	6.85	Dominant[a]
Annual discount rate (%)					
0	6,939	8.89	7,791	8.81	Dominant[a]
5	6,454	6.91	7,079	6.85	Dominant[a]

Abbreviations: LND, lymphadenectomy; QALY, quality-adjusted life year; ICER, incremental cost-effectiveness ratio

[a] Selective LND is more effective and less costly than routine LND

[b] Selective LND is less effective and less expensive than routine LND, generating ICER

[c] Selective LND is more effective and more expensive than routine LND, generating ICER

3.2.2 확률적 민감도 분석 결과

변수들의 불확실성을 분석모델에 포함시키기 위하여 비용과 효용에 분표를 가정하였다. 이상의 가정된 분포에서 모수들의 반복적인 무작위 추출을 10,000회 시행하여 확률적 민감도 분석을 실시하였다. 앞선 다양한 연구 및 진료권고안에서 림프절절제술을 시행하지 않는 것을 지지하기도 하여 본 연구에서 “림프절 미시행” 전략의 비교대안으로 포함이 되지 않은 데에 대한 우려가 있었다. 따라서 이 전략을 포함하여 “림프절 미시행” “선택적 림프절 절제술 시행” 통상적 림프절 절제술 시행” 의 세가지 대안에 대한 분석을 시행하였으며 이러한 확률적 분석에 근거하여 지불용의가격(willingness to pay)에 따라 각 대안이 효과적일 확률을 표현할 비용효과 수용곡석을 도출하였다. 그 결과 지불용의 가격이 약 $30,000 이상인 경우에는 약 90%의 샘플에서 선택적 림프절 절제술을 지지하여 비용효과적일 확률이 가장 높은 것으로 나타났다.

그림7. Scatter plot (Selective lymphadenectomy vs. Routine lympadenectomy)

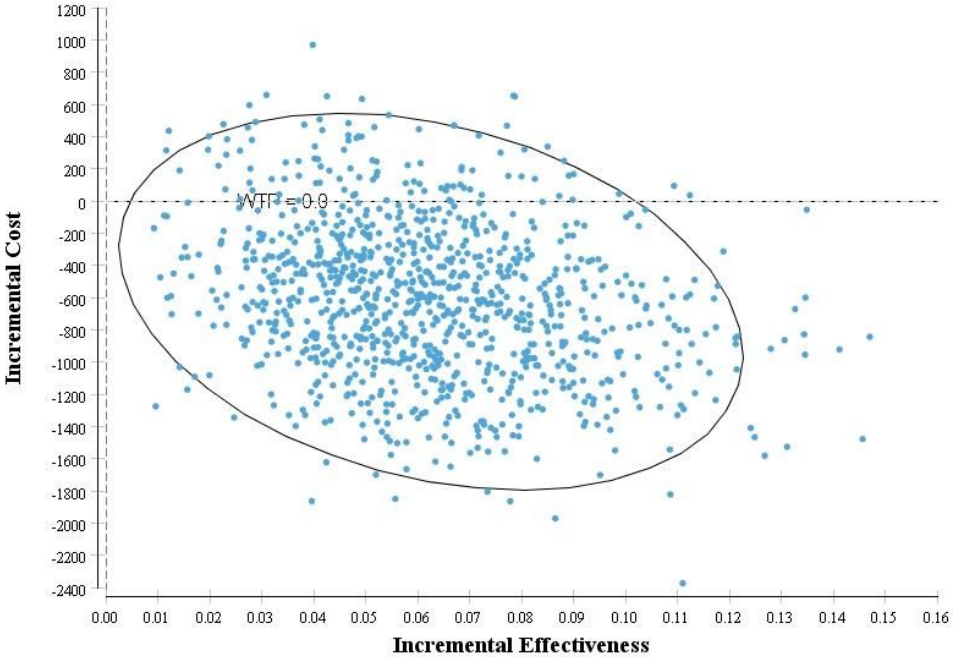


그림8. Scatter plot (Selective lymphadenectomy vs. No lymphadenectomy)

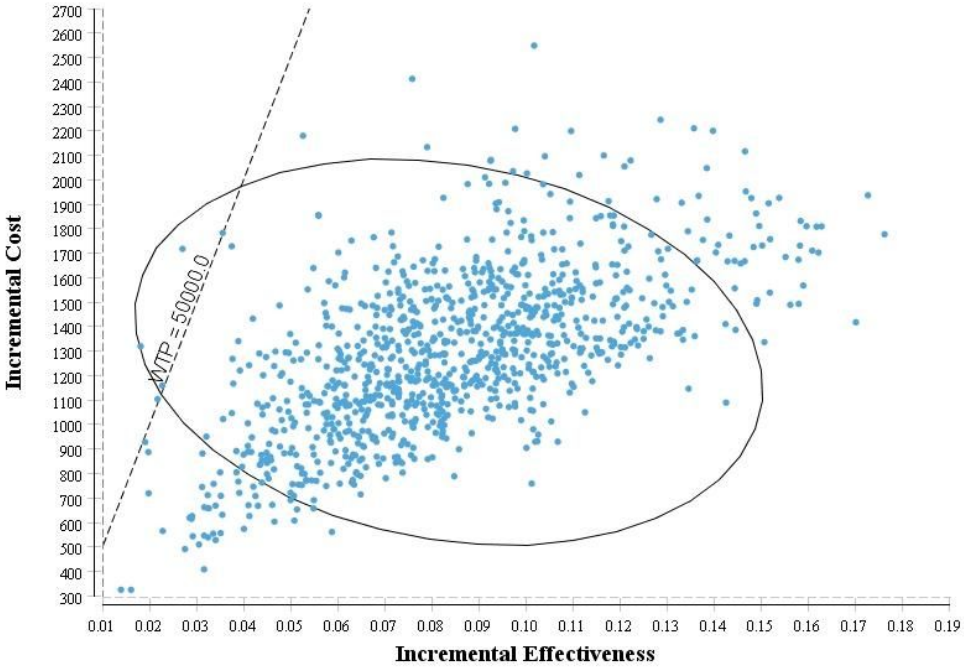
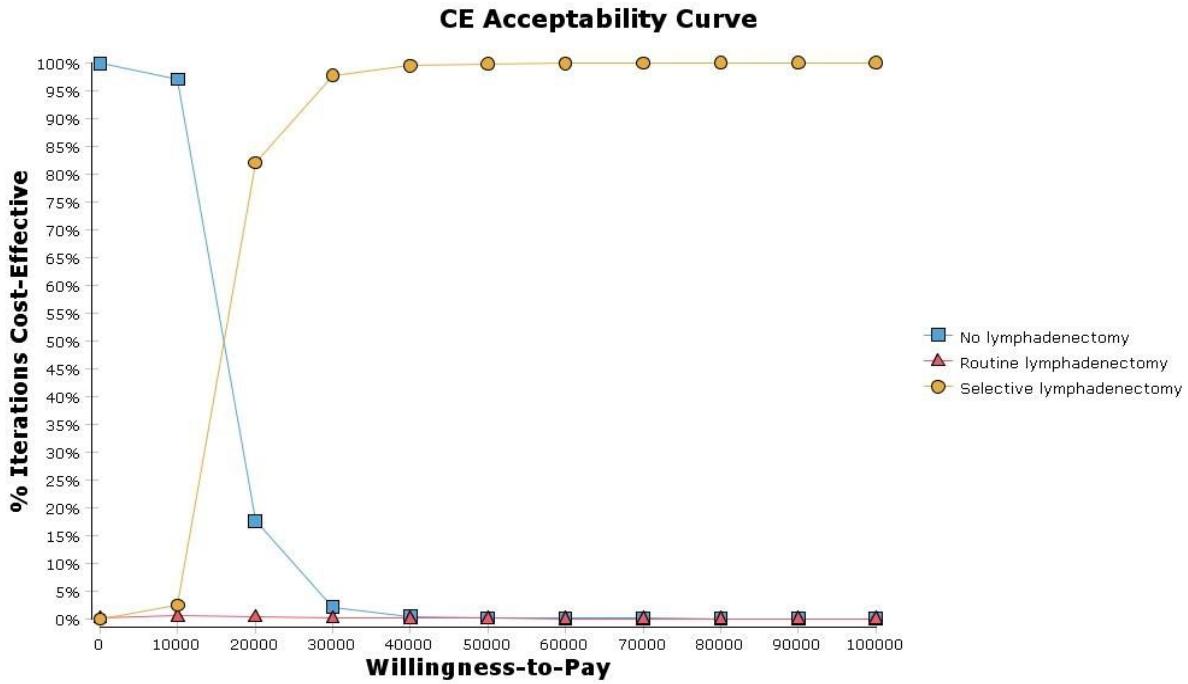


그림9. 비용효과 수용곡선



V. 고찰 및 결론

본 연구는 초기 자궁내막암 환자에서 자궁내막암 치료전략인 routine lymphadenectomy와 selective lymphadenectomy를 시행하였을 경우의 경제성 평가를 수행하였다.

연구의 가장 큰 특징은 우리나라의 현황을 반영한 연구라는 점이다. 연구대상을 60세의 한국 여성으로 하였고 그로 인하여 연구 모형구축을 위한 변수 값을 가능하면 우리나라의 현황을 반영한 값들을 추출해서 적용했다. 마콥결정모형에 입력된 생존확률과 관련된 전이확률의 값은 SEER database의 결과를 토대로 입력하였으나, 자궁내막암으로 인한 질병상태와 각 상태별 치료과정을 고려하여 모델을 구축하기 위해서 우리나라의 진료권고안을 참고하였다. 또한 selective lymphadenectomy 전략에서 림프절 절제술 시행여부의 분류의 기준으로 MRI와 CA-125를 이용한 수술전 위험도 평가를 이용하였으며, 민감도와 특이도는 일본 코호트 에서 validation한 결과를 이용하였다.

비용-효과 분석을 한 결과, selective lymphadenectomy 전략은 routine lymphadenectomy 보다 비용은 적게 들고 효과는 좋은 우월 전략으로 판단된다. 다만, 림프부종으로 인한 삶의 질 저하를 고려하지 않는 경우 routine lymphadenectomy는 selective lymphadenectomy를 기준으로 ICER는 $53,328/LYG 이다. 이 경

우, 우리나라의 2010년 1인당 국민소득을 약 $21,539인 것을 감안하였을 때, routine lymphadenectomy는 비용-효과적인 대안인지 판단하기 어렵다. OECD 국가의 1인당 GDP 수준에서 1인당 GDP 수준의 3배로 제시하는 WHO 권고사항에 따라 $60,000을 threshold로 하더라도, 삶의 질을 고려하면 routine lymphadenectomy가 비용-효과적일 확률은 낮다.

본 연구에서 selective lymphadenectomy 전략이 모든 환자에게 림프절 절제술을 시행하는 routine lymphadenectomy 전략에 비하여 광범위 민감도 분석에도 비용은 감소하고 효과는 증가하는 우등 대안으로 확인되는 이유는 크게 세 가지이다.

첫번째는 KGOG 예측 모델의 정확성이다. KGOG 모델은 이미 높은 민감도를 검증받았기 때문에 위음성률을 낮출 수 있고 이로인한 생존률 감소를 최소화 할 수 있었다. 예측 모델의 위음성으로 인하여 림프절 전이가 있는 경우에도 병기설정수술을 시행하지 않은 경우에는 확인되지 않은 전이로 인하여 사망확률이 높게 된다. 그동안의 영상검사를 이용한 분류 전략들은 민감도가 높지 않았으므로 위음성으로 인한 unstaged 비율이 늘어나는 것으로 인하여 관심을 끌지 못하였다. Havrilesky 등이 PET/CT 등을 이용한 모델에서는 전이된 림프절을 발견하는데 90%의 민감도를 baseline estimate로 설정하였으나, meta분석에 의하면 PET/CT의 전이된 림프절을 발견할 민감도는 약 63%에 미치는 것으로 밝혀졌다 [34]. KGOG 예

측 모델은 internal과 external validation을 통하여 높은 민감도와 낮은 위음성률을 검증받았다. 수술전 예측 모델에 의한 선택적 림프절 절제술의 전략의 경우 unstaged IIIC/IV로 인한 사망률 증가를 최소화 하기 위하여 검사의 높은 민감도는 필수적이다.

두번째는 비용의 측면에서 살펴보았을 때, selective lymphadenectomy의 전략은 총 비용을 줄일 수 있었다. selective lymphadenectomy의 경우 수술전 MRI와 CA-125를 모든 환자에서 시행하므로 이로 인한 비용이 추가 된다. 하지만 수술전 예측 모델에 의한 분류전략은 불필요한 lymphadenectomy의 비용과 이로 인한 합병증으로 인한 비용을 줄여준다. Baseline estimate에서 결과적으로 전체 환자 중 약 51%에서 lymphadenecotmy가 생략되게 된다. 이전 frozen section에 기초하여 림프절 절제술 시행의 분류전략에 대한 선형연구에서는 전체 환자의 약 22%에서만 lymphadenectomy의 생략으로 인한 이득을 볼 수 있었기 때문에 비용-효과성을 입증하는데 실패하였던 것에 비하면 51%에서 lymphadenectomy가 생략되는 것은 높은 비율이다. 즉, 예측모델의 특이도가 중요하다.

세번째는 lymphedema로 인한 삶의 질 저하이다. Lymphedema로 인한 영향은 lymphadenectomy 분류전략의 연구에서 반드시 포함되어야 한다. 대부분의 lymphedema는 수술 후 1년이내에 발생하며, 기능적, 미적 손실을 유발하는 만성적이며 치료가 가능하지 않

는 상태이다. 부인암 생존자에서 이와 같이 가장 중요한 문제 중에 하나이지만 lymphedema로 인한 삶의 질에 얼마나 영향을 미치는지에 대한 연구는 거의 이루어 지지 않았다. 본 연구에서는 lymphedema로 인한 삶의 질 저하를 0.2, 즉 lymphedema가 생긴 환자의 경우 효용성을 0.8로 가정하였다. Lymphedema로 인한 삶의 질 저하를 0.04로 아주 적게 가정하더라도, selective lymphadenectomy 전략을 통하여 lymphedema로 인한 삶의 질 저하를 피하는 것이 false-negative results로 인한 사망률 증가로 인한 위험성을 뛰어넘는다.

현재 부인암 수술 후 lymphedema 발생빈도, 이로 인한 삶의 질 저하, 의료비용에 대한 연구 및 자료는 거의 없는 상태이다. 따라서 향후 lymphadenectomy로 인한 lymphedema의 발생빈도, 이로인한 의료비용, 또한 삶의 질 평가에 대한 심층적인 연구가 필요하다.

이러한 세 가지 요인이 비용-효과 지표의 크기에 영향을 주어 치료 전략의 비용-효과 평가 결과, 모든 환자에게 림프절 절제술을 시행하는 routine lymphadenectomy전략이 수술전 예측모델에 근거하여 선별적으로 림프절 절제술을 시행하는 selective lymphadenectomy 전략에 비하여 비용-효과적이지 않다는 결과를 가져왔다.

민감도 분석의 결과, 림프절 전이의 확률, 림프절 절제술 이후 lymphedema가 발생할 확률, lymphedema로 인한 비용, 수술전 예

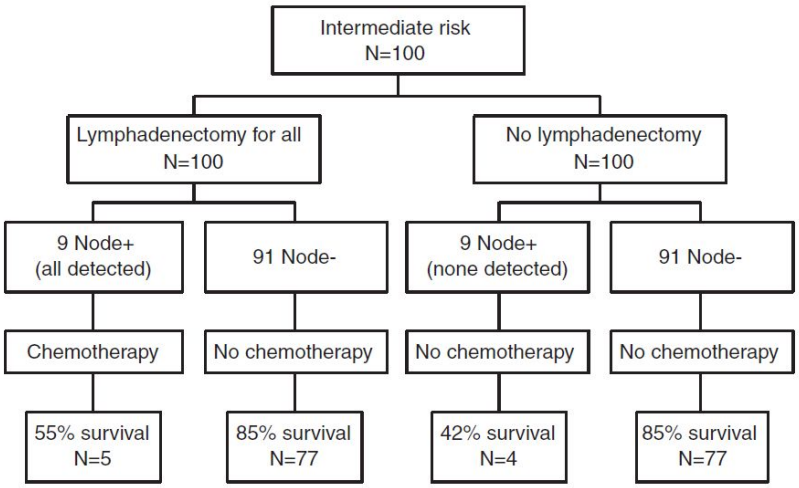
측 모델의 민감도 특이도의 광범위 변화에도 불구하고 최종 경제성 평가 결과에 미치는 영향력이 미미하였다. lymphedema로 인한 삶의 질 저하는 비용-효과성을 결정하는 주요 변수임을 확인할 수 있었다. 실제 감지할 수 있는 disutility의 최소 차이가 0.03인 것을 감안하면 lymphedema로 인한 삶의 질 저하가 최소 0.04 이상 될 것으로 생각되며 따라서 selective lymphadenectomy가 우월전략임을 확인할 수 있었다 [35].

선택적 림프절 절제술을 임상에서 적용시키면서 걱정되는 부분은 림프절 전이가 있는 데에도 불구하고 림프절 절제술을 시행하지 않음으로써 발생할 수 있는 재발률 증가에 대한 것이다. 하지만 위와 같이 예측모델의 위음성에 해당하는 subgroup의 outcome을 예측하기란 매우 어렵다. 실제 lymphadenectomy를 시행한 후에야 위음성률이 몇 %인지를 알 수 있을 뿐 아니라, lymphadenectomy를 생략한 경우 실제로 isolated nodal recur를 할지 disseminated recur를 할 지 등의 fate를 알 수가 없다. 이와 같이 estimate를 구하기 어려운 경우에는, 선행 경제성 평가 연구에서 사용한 방법을 참고하거나 대규모 자료원을 선택하게 된다. 본 연구에서는 SEER database를 이용한 연구에서 Stage III에서 lymphadenectomy 시행 여부에 따라 outcome의 차이를 보고한 선행연구의 survival 값을 이용하여 transitional probability를 계산하였다. 병기 III/IV의 값을 사용하였을 때, lymphadenectomy 여부에 따라 5년 생존률에

약 24%의 차이를 estimate하였다 [20].

하지만 현재까지 발표된 무작위 3상시험에서 lymphadenectomy의 survival gain이 증명되지 못하였다. 따라서 Kwon 등은 Lymphadenectomy의 therapeutic gain을 고려하지 않고 다음과 같이 분석을 하였다. Intermediate risk의 경우 lymph node metastasis 의 확률이 약 9% 이며, 따라서 intermediate risk 환자에서 모두 lymphadenectomy 를 시행하였을 때와 모두 시행하지 않았을 때, outcome의 차이는 결국 9명의 node metastasis가 있는 환자에서 발생하게 된다. 현재까지 무작위 3상시험에서 adjuvant therapy로서 overall survival benefit이 증명된 modality는 chemotherapy 뿐이므로 GOG 122 결과를 적용하면 lymphadenectomy 시행여부에 따라 약 13%의 survival 차이가 나게 된다 [36]. 이 결과에 의하면, 1명의 추가 생존을 위하여 100 case의 lymphadenectomy가 필요하게 된다. 본 연구에서는 unstaged IIIC와 fully staged IIIC 간에 약 24%의 생존률 차이를 가정하였으므로 기존 전략인 routine lymphadenectomy를 지지하는 보수적인 estimate라고 할 수 있다.

표 20. 중등도 위험 환자에서 림프절 절제술에 따른 생존률 예측



자료원 Kwon et al. Gynecol Oncol 2007;106:282-288

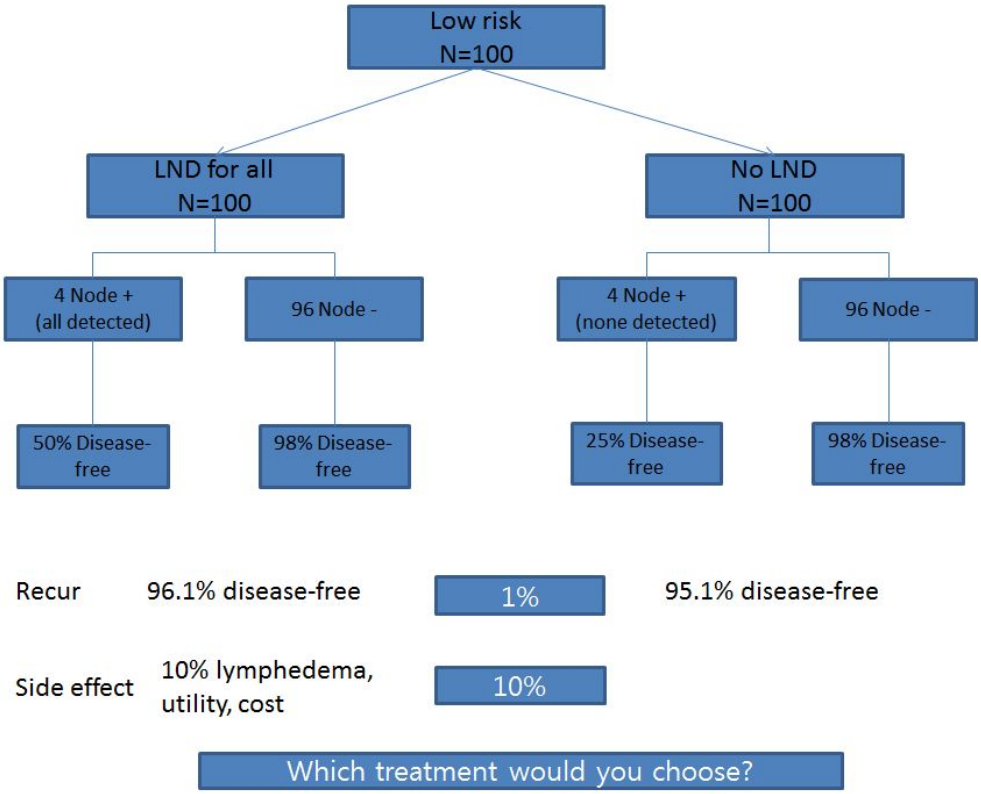
동일한 모델은 아니지만 Mariani 등의 prospective 연구에서 outcome을 관찰한 례가 있다 [10]. 이 연구에 따르면 Mayo criteria에 의해 저위험군에 해당한 385명 중 305명에서 림프절 절제술을 시행하기 않았으며 이에 대한 outcome을 관찰한 결과 5년 무병생존률 및 생존률은 97.3%, 98.6% 였다. 재발은 11 case에서 있었는데 6 case는 vaginal recur, 1case는 inguinal node recur, 2 case는 hematogenous recur, 1 case는 intraperitoneal recur, 1case는 intraperitoneal 와 hematogenous 가 동시에 recur 한 경우였다. Pelvic 과 para-aortic area에 recur가 발생한 경우는 1 case도 없었다.

림프절 전이가 있는데에도 림프절 절제술을 시행하지 않은

unstaged IIIC의 경우 fully staged IIIC에 비하여 recurrence rate 가 높을 것으로 생각이 되나 이 recurrence 가 어느 정도의 survival outcome으로 연결될 지는 추가 연구가 필요하다. 최근 연구발표에 따르면 재발이 발생한 경우라도 국소인 경우 salvage therapy등의 적극적인 치료에 따라 좋은 성적을 보고한 예들이 많다. 자궁내막암에서는 자료가 많지 않지만, 난소암에서는 isolated nodal metastasis 의 경우 적극적인 수술과 항암 방사선 치료 등으로 50% 가량의 5년 무병 생존률을 보고한 바 있다 [37,38].

저위험군에서는 중등도 위험군에서보다 림프절 전이의 확률이 더 낮아지므로 림프절 절제술 여부에 따른 생존률 차이가 Kwon 등의 예측보다 더 적어질 것으로 생각된다. 이러한 practice가 정당화 될 수 있는 가에 대한 것은 치료 선호도에 대한 부분으로서 1%의 생존률 증가에 대한 부분과 100 case 의 futile lymphadenectomy로 인한 합병증으로 인한 비용 부담과 삶의 질 저하 중 어느 부분에 더 가중치를 두는지에 대한 것은 의료진과 개별 환자에 따라 달라질 수 있는 부분이 되겠다. 후속 연구로서 치료선호도에 대하여 트레이드-오프 테크닉을 이용한 연구를 계획하고 있다.

그림10. 치료선호도 연구에 대한 모식도



연구의 제한점

본 연구를 수행하는데 있어서 몇가지 제한점이 있었다.

첫째, 자궁내막암에서 lymphadenectomy에 대한 논란이 지속적으로 일어왔음에도 불구하고 그동안 비용-효과 분석이 활발히 이루어지지 않았던 가장 큰 이유는 자료의 문제이다. 앞에서 지속적으로 언급된 대로 하지의 lymphedema로 인한 삶의 질 저하에 대한 자료는 매우 제한되어 있다. 본 연구에서 자궁내막암의 세부적인 효용

가중치를 외국자료에 근거하여 추출하였기 때문에 그 결과를 우리나라에 그대로 적용하기에는 무리가 있다. 최근, GOG 244 에서는 전향적으로 부인암으로 인한 lymphedema의 발생률, 위험인자, 삶의 질에 대한 평가를 계획하고 있어서 가까운 미래에 이에 대한 중요한 정보를 제공할 것으로 생각된다. 하지만 이 결과 역시 미국인을 중심으로 한 연구이므로 삶의 질과 관련하여 한국인을 대상으로 한 연구는 광범위하게 이루어져야 할 필요가 있다.

둘째, 경제성 평가의 결과를 실제 임상에서 적용시키기에 고려해야 할 중요한 점이 실제로 환자에게 적용 가능한가의 여부이다. 여기에서 말하는 적용 가능성이란, 의학적인 관점과 윤리적인 관점을 포함한다. selective lymphadenectomy에서 위음성률은 매우 낮더라도 림프절전이가 실제 있는데 병기설정술을 시행하지 않게 되는 경우가 생기므로 환자의 인권과 윤리적인 측면의 문제에 있어서 논란의 여지는 존재한다. 또한, 현재 국내의 자궁내막암의 진료 현황상 임상의사들은 routine lymphadenectomy를 선호하는 상태로 위험도에 근거한 selective lymphadenectomy를 받아들일 강한 근거가 필요하다.

결론

본 연구는 초기의 자궁내막암을 지닌 60세 한국여성에서 기존의 routine lymphadenectomy가 selective lymphadenectomy에 비하

여 비용-효과적인 대안이 아니며, 민감도 분석을 통하여 확인하였을 때에도 수술전 예측 모델에 따른 분류전략인 selective lymphadenectomy가 우월전략임을 나타낸다.

이러한 연구 결과는 현재 국내의 자궁내막암 치료지침을 재검토해보고 합리적인 의사결정을 하는 것을 도울 수 있다. 초기의 자궁내막암 환자를 대상으로 모든 환자에게 lymphaenectomy를 시행하는 routine lymphadenectomy 대안을 선택하는 것은 lymphadenectomy로 인한 비용추가뿐만 아니라 향후 lymphedema로 인한 의료비를 증가시키는 비용-효과적이지 않은 전략이다. 그러므로 국내에서 자궁내막암의 치료전략을 선택할 때 림프절 전이의 위험도에 따른 선별전략을 선택하는 행위를 심사숙고 하도록 권고할 필요가 있다.

또한 자궁내막암 환자에서 수술전 검사시, CA-125 와 MRI의 보험급여의 정당성을 입증하는 참고자료로 이용할 수 있다. 궁극적으로 의료비낭비의 감소와 국민보건향상을 위하여 최선의 대안을 선택하기 위한 정책 논의의 근거로 이용할 수 있을 것이다.

본 연구는 앞서 언급한 일부 제한점에도 불구하고, 논란이 지속되던 자궁내막암의 치료전략에 대하여 수술전 예측 모델을 사용하여 경제성 평가를 수행하여 selective lymphadenectomy의 비용-효과성을 확인했다는 자체에 의의가 있다. 근거중심의 의사결정이 필요한 시점에서 본 연구는 자궁내막암의 치료에 있어 의사결정을 시행

해야 하는 정책결정가들과 임상의사들에게 근거를 제공해준다는데서 의의를 찾을 수 있을 것이다.

VI. 참고문헌

[1] Kim YH, Ahn JH et al. Cost-effectiveness analysis of HPV vaccine. National Evidence-based Coolaborating Agency. 2012.

[2] 국립암센터. 암검진의 효과 평가 및 암 비용 연구 보고서. 2006년.

[3] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008;100:1707-16.

[4] Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009;373:125-36.

[5] Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2012;119:286-92.

[6] Kang S, Kang WD, Chung HH, Jeong DH, Seo SS, Lee JM, et al. Preoperative identification of a low-risk group for lymph node metastasis in endometrial cancer: a Korean gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2012;30:1329-34.

[7] Convery PA, Cantrell LA, Di Santo N, Broadwater G, Modesitt SC, Secord AA, et al. Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in

low-grade endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 2011;123:65-70.

[8] Cohn DE, Huh WK, Fowler JM, Straughn JM, Jr. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial adenocarcinoma. Obstet Gynecol. 2007;109:1388-95.

[9] Clements AE, Tierney BJ, Cohn DE, Straughn JM, Jr. Is selective lymphadenectomy more cost-effective than routine lymphadenectomy in patients with endometrial cancer? Gynecol Oncol. 2013;128:166-70.

[10] Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2012;127:5-10.

[11] Havrilesky LJ, Maxwell GL, Chan JK, Myers ER. Cost effectiveness of a test to detect metastases for endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2009;112:526-30.

[12] Kang S, Todo Y, Odagiri T, Mitamura T, Watari H, Kim JW, et al. A low-risk group for lymph node metastasis is accurately identified by Korean gynecologic oncology group criteria in two Japanese cohorts with endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2013;129:33-7.

[13] Ministry of Health and Welfare. 2010 annual report of cancer statistics in Korea. Seoul: Ministry of Health and Welfare; 2012.

[14] Lim MC, Moon EK, Shin A, Jung KW, Won YJ, Seo SS, et al. Incidence of cervical, endometrial, and ovarian cancer in Korea, 1999-2010. J Gynecol Oncol. 2013;24:298-302.

[15] Lee JY, Kim EY, Jung KW, Shin A, Chan KK, Aoki D, et al. Trends in gynecologic cancer mortality in East Asian regions. J Gynecol Oncol. 2014;25:174-82.

[16] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes, 3rd ed. Oxford university press; 2005.

[17] World Health Organization. World Health Report. Geneva: World Health Organization. 2002.

[18] Kwon JS, Carey MS, Goldie SJ, Kim JJ. Cost-effectiveness analysis of treatment strategies for Stage I and II endometrial cancer. J Obstet Gynaecol Can. 2007;29:131-9.

[19] Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer. 2006;107:1823-30.

[20] Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27,063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. Gynecol Oncol. 2007;106:282-8.

[21] Korea National Statistical Office. 2012 annual report on the cause of death statistics. Daejon: Korea National Statistical Office; 2013.

[22] Cheville AL, Almoza M, Courmier JN, Basford JR. A prospective cohort study defining utilities using time trade-offs and the Euroqol-5D to assess the impact of cancer-related lymphedema. Cancer. 2010;116:3722-31.

[23] Lachance JA, Stukenborg GJ, Schneider BF, Rice LW, Jazaeri AA. A cost-effective analysis of adjuvant therapies for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. Gynecol

Oncol. 2008;108:77-83.
[24] Lim MC, Lee JS, Nam BH, Seo SS, Kang S, Park SY. Lower extremity edema in patients with early ovarian cancer. J Ovarian Res. 2014;7:28.
[25] Beesley V, Janda M, Eakin E, Obermair A, Battistutta D. Lymphedema after gynecological cancer treatment : prevalence, correlates, and supportive care needs. Cancer. 2007;109:2607-14.
[26] Yi JJ, Yoo WK, Kim SY, Kim KK, Yi SW. [Medical expenses by site of cancer and survival time among cancer patients in the last one year of life]. J Prev Med Public Health. 2005;38:9-15.
[27] Naumann RW, Coleman RL. The use of adjuvant radiation therapy in early endometrial cancer by members of the Society of Gynecologic Oncologists in 2005. Gynecol Oncol. 2007;105:7-12.
[28] May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD007585.
[29] Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lecuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. Eur J Surg Oncol. 2013;39:81-6.
[30] Kim JH, Choi JH, Ki EY, Lee SJ, Yoon JH, Lee KH, et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage IIA cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012;22:686-91.
[31] Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, Suzuki Y, Takeshi U,

Nakatani M, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. Gynecol Oncol. 2010;119:60-4.

[32] Tada H, Teramukai S, Fukushima M, Sasaki H. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma. BMC Cancer. 2009;9:47.

[33] Shih YC, Xu Y, Cormier JN, Giordano S, Ridner SH, Buchholz TA, et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. J Clin Oncol. 2009;27:2007-14.

[34] Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Radiol. 2012;81:3511-7.

[35] Nichol MB, Epstein JD. Separating gains and losses in health when calculating the minimum important difference for mapped utility measures. Qual Life Res. 2008;17:955-61.

[36] Kwon JS, Mazgani M, Miller DM, Ehlen T, Heywood M, McAlpine JN, et al. The significance of surgical staging in intermediate-risk endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2011;122:50-4.

[37] Ferrero A, Ditto A, Giorda G, Gadducci A, Greggi S, Daniele A, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated lymph node recurrence of epithelial ovarian cancer: a multicenter study. Eur J Surg Oncol. 2014;40:891-8.

[38] Fotiou S, Aliki T, Petros Z, Ioanna S, Konstantinos V, Vasiliki M, et al. Secondary cytoreductive surgery in patients presenting with isolated nodal recurrence of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2009;114:178-82.

Abstract

Cost-effectiveness analysis of selective lymphadenectomy for endometrial cancer

Jung-Yun Lee

Obstetrics & Gynecology

The Graduate School

Seoul National University

Objective: Endometrial cancer is the third most common gynecologic cancer, and its incidence and mortality are increasing in Korea. As such, the burden of this disease can be expected to increase in the near future. The cost-effectiveness of various strategies for lymphadenectomy has not been evaluated in Korea. The aim of our study was to estimate cost

and effectiveness according to the extent of lymphadenectomy, the one of the most important topic for early-stage endometrial cancer. Furthermore, we are trying to suggest the most appropriate strategy for lymphadenectomy in Korea.

Methods: We used a modified Markov model to estimate clinical and economic outcomes for newly diagnosed, apparent early-stage endometrial cancer patients under two different strategies: (1) selective lymphadenectomy, where patients classified as low risk based on the preoperative prediction model did not undergo complete surgical staging, and (2) routine lymphadenectomy, where all patients underwent complete surgical staging. All relevant literatures were identified to extract the probability data. Costs were calculated from the perspective of Korean payers. Costs and outcomes were discounted by 5% each year. Cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis were conducted.

Results: Base-case analysis indicated that selective lymphadenectomy was less costly ($6454 vs $7079) and more effective (6.91 quality-adjusted life years (QALYs) vs. 6.85

QALYs) than routine lymphadenectomy. This result was robust in a deterministic sensitivity analysis, with the exception of when the utility scores for patients with lymphedema were varied. Selective lymphadenectomy remained the dominant strategy across the ranges of all following variables: probability of retroperitoneal lymph node metastasis, rate of lymphedema after lymphadenectomy, probability of adjuvant radiotherapy under the selective lymphadenectomy strategy, cost of lymphedema care, performance of prediction model. So long as a modest preference for avoiding lymphedema (disutility of 0.04) was obtained, selective lymphadenectomy remained the dominant strategy.

Conclusion: A selective lymphadenectomy strategy based on a preoperative prediction model was shown to be more cost-effective than routine lymphadenectomy for endometrial cancer patients. From sensitivity analysis, disutility from lymphedema can affect the results. Further studies are required to identify reliable information on lymphedema incidence, cost, and utility following lymphadenectomy.

Key words: endometrial cancer, selective lymphadenectomy, cost-effectiveness, preoperative prediction

Student number: 2010-30539