

연구보고서 2016-20-028

www.nhimc.or.kr

유방암 경험자들의 이차원발암 발생 분석 및 우울증이 치료에 미치는 영향 분석

■ 허호 · 홍정화 · 신동교 · 최종남 · 최문영 · 황기태 · 김유석 · 이지현 · 정홍규

NHIS

2016 NHIS Ilsan Hospital
National Health Insurance Service Ilsan Hospital

 국민건강보험 일산병원 연구소

연구보고서
2016-20-028

유방암 경험자들의 이차원발암 발생 분석 및 우울증이 치료에 미치는 영향 분석

허 호 · 홍정화 · 신동교 · 최종남
최문영 · 황기태 · 김유석 · 이지현 · 정홍규



국민건강보험 일산병원 연구소

본 연구보고서에 실린 내용은 국민건강보험 일산병원의 공식적인 견해와 다를 수 있음을 밝혀드립니다.

머리말

암은 한 때 불치병으로 여겨졌으나 조기에 발견되는 암들이 증가하고 치료 방법이 향상됨에 따라 암 진단 및 치료 후 장기 생존하는 환자들이 증가하고 있다. 이에 따라 암 경험자 또는 암 생존자라는 새로운 용어가 생겨나게 되었고, 급성기 치료 방법 및 재발 평가에만 집중되었던 암 환자 치료에 대한 관점이 점차 후기 합병증이나 생활습관 관리, 더 나아가 사회심리적 문제 관리 등 삶의 질과 관련된 부분으로 넓혀지고 있다.

2013년 국가 암통계에 따르면 유방암은 여성암 중 갑상선암에 이어 두 번째, 남녀 전체에서는 갑상선암, 위암, 대장암, 폐암에 이어 다섯 번째로 높은 유병률을 보이는 암으로 급증하는 발생률과 향상되고 있는 5년 생존율을 고려할 때 유방암 경험자의 수는 더욱 빠른 속도로 증가할 것으로 생각되고 있다.

유방암 경험자들은 다른 암 경험자들과 같이 우울, 불안 증상, 암성 피로 등을 호소하며 치료에 의한 후유증으로 림프부종, 말초신경병증, 심장 질환, 골다공증 등을 종종 경험하게 되고 자궁내막암을 포함해 이차 원발암의 가능성이 높아지는 것으로 보고되고 있다.

그러나 유방암 경험자에 대한 연구는 대부분 외국의 연구로 국내에서는 아직 유방암 경험자에 대한 연구는 부족한 실정이다. 인종, 문화 등에 따라 유방암 경험자의 문제점도 달라질 수 있다는 점에서 볼 때 국내 환자들을 대상으로 한 연구는 반드시 필요하다고 할 수 있다.

본 연구에서는 유방암 경험자들의 현황을 파악하기 위해 국민건강보험공단 빅데이터 맞춤형 자료를 이용하였다. 국민건강보험공단 빅데이터는 거의 전 국민을 포함하고 있는 자료로 이 자료를 이용한 연구는 한 기관에서 진행될 때 생길 수 있는 선택 편향의 가능성을 줄일 수 있는 방법이라 할 수 있다.

본 연구를 통해 연구대상자가 비교적 작았던 국내 연구들의 한계를 넘어서 좀 더 정확한 국내 유방암 경험자들의 현황을 확인하고 서구 유방암 경험자들과의 차이점을 확인할 수 있을 것으로 기대하며 국내 유방암 경험자 지지를 위한 자료로 활용될 것으로 기대한다.

끝으로 본 보고서의 내용은 저자들의 의견이며 보고서 내용상의 하자 역시 저자들의 책임이며 국민건강보험공단 일산병원 연구소의 공식적인 견해는 아님을 밝혀둔다.

2017년 6월

국민건강보험공단 일산병원장 **강 중 구**
일산병원 연구소 소 장 **장 호 별**

목 차

요 약	3
제1장 연구의 배경 및 목적	13
제1절 연구 배경 및 필요성	13
1. 유방암 환자의 이차원발암 발생	14
2. 유방암과 우울증	18
제2절 연구 목적	19
제2장 연구 방법	23
제1절 연구 자료	23
제2절 연구 방법	23
제3절 연구 대상	25
제3장 문헌 고찰	29
제1절 암생존자에서 이차원발암 발생	29
1. SEER 데이터 결과 요약	29
2. 내분비치료와 이차원발암과의 관계	31
제2절 유방암 환자와 우울증	33
1. 암 환자에서의 우울증 유병율	33
2. 우울증과 암 환자의 생존율 관계	34
3. 우울증과 약물복용이행	37

제4장 결 과	41
제1절 연도별 유방암 발생자수 및 치료변화 분석	41
제2절 유방암 환자에서의 이차원발암 발생	47
제3절 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자들의 타목시펜 약물복용이행에 미치는 영향 분석	53
 제5장 고찰	 57
 제6장 결론 및 제언	 65
 참고문헌	 69

표목차

〈표 3-1〉 최초 암 진단 이후 발생하는 이차원발암의 위험	29
〈표 3-2〉 이차원발암의 위험과 담배, 알콜과의 관련성	30
〈표 3-3〉 유방암 진단 후 이차원발암의 위험, 여성	32
〈표 3-4〉 폐경 후 유방암 환자에서 내분비치료에 의한 자궁내막암의 발생 위험	33
〈표 3-5〉 우울증과 암사망률과의 관계	36
〈표 3-6〉 우울증이 유방암 환자 내분비치료 순응도에 미치는 영향에 대한 메타 연구에 포함된 연구들	38
〈표 4-1〉 침윤성 유방암(C50 & V193) 연간 발생자 수에 대한 공단 자료와 암등록자료의 비교	43
〈표 4-2〉 상피내암(D05 & V193) 연간 발생자수	44
〈표 4-3〉 유방암 환자의 이차원발암 표준화 발생비(성별, 연령별)	48
〈표 4-4〉 여성 유방암 환자의 이차원발암 표준화 발생비(암종별)	49
〈표 4-5〉 이차원발암 연구 대상 환자의 특성(남녀 비교)	50
〈표 4-6〉 이차원발암 연구 대상 환자의 특성(이차원발암 발생 여부에 따른 비교)	51
〈표 4-7〉 유방암 진단 후 이차원발암 발생에 영향을 미치는 요인들	52
〈표 4-8〉 유방암 진단 전, 후 우울증 발병률	53
〈표 4-9〉 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행률	54
〈표 4-10〉 유방암 진단 전 우울증이 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향(치료 1년째)	54
〈표 4-11〉 유방암 진단 전 우울증이 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향(치료 2년째)	54

그림목차

[그림 1-1] 2013년도 성별 주요 암종 발생분율	14
[그림 1-2] 1999-2013 주요 암종 연령표준화 발생률 추이	15
[그림 1-3] 여성 주요암종 5년 생존율 추이	15
[그림 1-4] 이차암의누적발생율과 사망의 누적 발생률(좌), 유방암 진단 후 이차암의 누적 발생률(우)(SEER 1973-2000)	16
[그림 1-5] BRCA1(좌), BRCA2(우) 유전자 변이의 70세까지의 유방암과 자궁암의 누적 위험도	17
[그림 3-1] 유방암 환자에서 우울 증상과 불안 증상의 유병률	35
[그림 3-2] 우울 증상이 사망률에 미치는 영향	35
[그림 3-3] 유방암 환자에서 우울증의 이론적 모델	37
[그림 3-4] 내분비치료의 복용순응도와 우울증의 관계에 대한 효과 크기	38
[그림 4-1] 공단 자료로 확인되는 침윤성 유방암 환자 수	42
[그림 4-2] 2013년 건강보험공단 자료와 국가암통계에 따른 침윤성 유방암 발생자 수 비교	43
[그림 4-3] 연도별 유방암 발생자 수 추이	44
[그림 4-4] 유방암 환자의 치료 방법의 적용 변화 추이	45
[그림 4-5] Doxorubicin, Docetaxel, Paclitaxel 연간 사용량 추이	45
[그림 4-6] 내분비치료 약제의 연간 사용 변화 추이	46
[그림 4-7] Herceptin 사용의 연간 변화 추이	47
[그림 4-8] 이차원발암 발생 연구의 연구 대상자 선택	47
[그림 4-9] 환자 선택 - 유방암 진단 전 우울증이 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향	54

요약



I. 연구의 배경 및 목적

1. 연구의 배경

- 암경험자라는 개념은 그 전부터 존재했으나 ‘Cancer survivor’라는 표현은 1985년 이후에 사용되기 시작했다.
- 최근 발표된 2013년 암등록통계를 담은 국가암등록사업 연례 보고서에 따르면 1999년 1월 1일부터 2013년 12월 31일 사이에 암 진단 후 2014년 1월 1일까지 생존해 있는 전체 암환자는 1,370,049명(10만 명 당 2,709.8명)으로 2012년의 1,234,879명(10만 명 당 2,454.8명)보다 여전히 증가하고 있어 이 환자들에 대한 관심 및 의료 수요 충족을 위한 노력이 요구되고 있음.
- 2013년 국가암등록통계에 따르면 유방암은 여성에서 갑상선암에 이어 두 번째, 남녀 전체에서는 갑상선암, 위암, 대장암, 폐암에 이어 다섯 번째로 높은 유병률을 보이고 있고, 급증하는 발생률과 향상되고 있는 5년 생존율을 고려할 때 유방암 경험자의 수는 더욱 빠른 속도로 증가할 것으로 생각되고 있음.
- 국외에서는 암생존자에 대한 인식이 일찍 자리잡힌 만큼 그와 관련된 많은 연구들이 진행되었으나 국내에서는 아직 암생존자와 관련된 연구가 부족한 실정이며 유방암 생존자에 대한 연구 역시 부족한 실정임.
- 본 연구는 거의 전 국민을 포함하는 국민건강보험공단 빅데이터 맞춤형 자료를 이용함으로써 국내 유방암생존자의 현황을 보다 정확하게 파악할 수 있을 것으로 기대하며 이는 유방암생존자의 삶의 질과 생존율을 높이는 데 기여할 것임.

1) 유방암 환자의 이차원발암 발생

- 서구의 연구 결과에 따르면, 암 발생의 과거력이 있는 경우 이차원발암의 발생 위험은 1.21배 증가하는 것으로 보고되어 있음.
- 또한 이차원발암 발생이 증가함에 따라 사망률이 증가하는 경향이 관찰됨.
- 유방암 진단 후 가장 호발하는 암은 유방암이며, 대장암, 자궁암, 난소암 등이 증가된다고 알려져 있음.
- 따라서 이차원발암에 대한 적절한 검진 방법과 시기에 대한 고찰이 필요함.
- 이차원발암의 발생에 영향을 미치는 유방암의 초기 치료에 따른 관련성의 고찰도 필요함.
- 국내의 유방암 환자에서 발병하고 있는 이차원발암에 대한 연구는 많지 않음.
- 국내의 암 발생현황은 외국과 다르며 유방암 환자에서의 이차 암 발병의 특성도 외국과 다를 것으로 생각됨.

2) 유방암과 우울증

- 현재까지 유방암 환자에서 우울증상 및 우울증의 유병율과 연관 인자 규명에 대한 많은 연구가 이루어져 오고 있으나 대규모 환자를 대상으로 하는 연구는 거의 없는 상태이며 특히 한국인을 대상으로 한 연구는 많지 않은 실정임.
- 또한 연구별로 유병율은 큰 차이를 보이고 있음.
- 이러한 우울증상은 유방암을 비롯한 여러 암종의 치료에 있어 부정적인 영향을 미치고 있음이 연구되어 오고 있는바 우리나라의 환자들 실정에 맞춰 유방암 치료 결과의 향상 및 효과적인 조기 치료를 위해 한국인만을 대상으로 정확한 우울증상 및 우울증의 유병율을 파악하고 관련인자를 규명하는 것이 필요함.
- 한편, 내분비치료는 수술, 항암화학요법, 방사선치료, 표적치료와 더불어 유방암의 대표적인 치료 방법임.
- 유방암의 약 70%는 호르몬 수용체 양성 유방암으로 내분비치료의 대상이며 내분비

치료는 유방암 환자의 재발률과 사망률을 감소시켜주는 것으로 보고되었음.

- 그러나 최근 연구에 따르면 여러 가지 이유로 많은 환자들이 내분비치료의 표준 복용 기간을 채우지 못하는 것으로 보고되고 있음.
- 우울증은 여러 연구에서 약물복용이행과 관련이 있는 것으로 보고되고 있음.
- 국내 유방암 환자들에 있어 우울증이 내분비치료 약물복용이행에 영향을 주는 요인 인지를 확인이 필요함.

2. 연구의 목적

- 유방암 진단 이후 발생한 이차원발암의 standardized incidence ratio를 성별, 연령 별, 암종별로 확인하고 유방암 환자의 이차원발암 발생과 관련이 있는 요인을 분석 한다.
- 유방암 환자의 진단 전·후 우울증 발병률을 확인한다.
- 폐경 전(45세 미만) 유방암 환자의 타목시펜에 대한 약물복용이행 정도를 확인하고 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향을 확인한다.

II. 연구 방법

1. 질환의 정의

1) 유방암의 정의

- 침윤성 유방암(C50)
 - C50 진단 코드가 있는 동시에 V193 산정 특례 코드가 있는 환자
- 상피 내암(D05)
 - D05 진단 코드가 있는 동시에 V193 산정 특례 코드가 있는 환자
 - D05로 초진을 받은 날로부터 3개월 이내에 C50 진단 코드로 초진을 본 경우 제외

2) 우울증 환자의 정의

- F32, 33, 34, 38, 39를 주상병 또는 부상병 진단 코드로 국민건강보험공단에서 1회 이상 요양급여를 받은 환자

3) 유방암 진단 전 우울증 진단 환자의 정의

- 유방암 진단 3개월 전까지 한 번이라도 F32, 33, 34, 38, 39를 주상병 또는 부상병 진단 코드로 국민건강보험공단에서 1회 이상 요양급여를 받은 환자

2. 유방암 경험자의 이차원발암 발생

1) 경과 관찰(person-years)

- 시작일 : C50 초진일
- 종료일 : 아래의 사건 중 가장 먼저 발생한 날
 - 이차원발암 진단일(첫 진단 암), 사망일, 2015년 12월 31일, 건강보험 탈퇴일

2) 이차원발암 발생과의 연관성 분석

- 표준화 암 발생비(Standardized incidence ratio, SIR)
 - C50 환자에서 실제 암이 발생한 수 / 전 국민 암 발생률에 따른 기대 암 발생 수(일반적 특성(연령별, 성별, 암종별))

3) 국가암등록통계 자료에서 제시하는 24개 암종 중 유방암과 기타암을 제외한 나머지 22개 암종에 대해 이차원발암 발생을 확인

4) 성별, 나이, 동반질환, 내분비치료 약제, 항암제, 방사선치료 여부, 수술 여부, 표적치료 시행 여부가 이차원발암 발생에 미치는 영향 확인.

3. 우울증이 치료에 미치는 영향 분석

1) 폐경전 유방암 환자의 내분비 보조 치료(adjuvant endocrine therapy) 순응도

- adherence 정의 : MPR 80%이상으로 각각 정의(이하면 non adherence)
 - MPR (medication possession ratio, 전체 대상 기간에 대한 약 복용 기간의 비)
- 2) 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향
- 1년째, 2년째 타목시펜에 대한 약물복용이행(adherence)에 미치는 영향 확인
 - adherence (MPR \geq 80%)에 영향을 미치는 인자 확인
 - Covariates : 나이, 거주 지역, 소득 수준, 진단 해, 항암화학요법 시행 여부, 동반 질환, Charlson comorbidity index, 우울증

III. 결과

1. 연도별 유방암 발생자수 및 치료 변화 분석

- 본 연구에서 사용한 유방암 진단 정의를 바탕으로 한 유방암 발병자 수는 2006년 12,521명에서 2015년 21,408명으로 매년 발병자 수가 증가한 것으로 확인되었다. 이것은 유방암의 발병자 수가 매년 증가하고 있다는 암등록자료의 보고와 일치함.
- 그러나, 암등록자료의 연간 유방암 발병자 수는 C50 유방암 진단코드와 V193 암산 정특레코드로 정의한 본 연구의 연간 유방암 발병자 수 보다 매년 더 적은 것으로 보고하고 있고 그 차이는 한 해에 약 2천명 정도였음.
- 공단 자료와 암등록자료의 유방암 발생자 수를 연령별로 비교하기 위해 2013년 공단 자료와 2013년 암등록자료를 비교함.
- 40세 미만에서는 두 자료간의 차이가 거의 없는 것으로 확인되었으나 40세 이상에서는 공단 자료가 암등록자료에 비해 유방암 발생자 수를 더 높게 보고하고 있고 고령으로 가면서 그 차이가 좁혀짐.
- 유방암 환자의 항암화학요법 약제들 중 대표적인 약제인 doxorubicin과 docetaxel, paclitaxel의 연간 사용량 추이를 확인한 결과 모두 사용량이 증가했으며 특히 doxorubicin의 사용량이 급격히 증가하고 있음.

- 가장 많이 사용되는 내분비치료 약제는 전체 연령에서는 타목시펜이었으나 폐경 이후라고 할 수 있는 50세 이상의 환자들에서는 letrozole가 가장 많이 사용되는 약제였음.

2. 유방암 환자에서의 이차원발암 발생

- 유방암 환자들의 이차원발암 표준화 발생비를 구한 결과 SIR이 1.27로 일반인들에 비해 약 27% 더 암이 잘 발생하는 것으로 확인됨.
- 연령별로 봤을 때 50세 미만에서는 SIR이 1이상으로 일반인에 비해 암 발생이 높았으며 젊은 연령일수록 SIR 값이 높았음. 20대 환자에서는 SIR이 8.38로 가장 높았음.
- 50세 이상에서는 일반인에 비해 암 발생 위험이 높지 않았고 70대에는 SIR이 0.44로 오히려 일반인에 비해 암 발생 위험이 낮았음.
- 성별로 나눠서 봤을 때 남성 유방암 환자와 여성 유방암 환자 모두 일반인에 비해 암 발생 위험이 높았으며 남성에서 SIR이 더 높았음(남성 2.26, 여성 1.55)
- 암종별 SIR을 확인한 결과 입술. 구강 및 인두, 폐, 자궁 경부, 자궁체부, 난소, 뇌 및 중추신경계, 갑상선, 백혈병의 발생은 일반인에 비해 높았음.
- 식도, 위, 대장, 간, 담낭 및 기타 담도, 후두, 전립선, 방광, 호치킨, 비호치킨 림프종의 발생은 오히려 일반인에 비해 낮았음.
- 유방암 진단 후 이차원발암 발생에 영향을 미치는 요인들에 대해 분석 결과 남성, 고령인 경우, 당뇨, 간경화를 동반한 경우, 항암화학요법을 시행받은 경우 이차원발암 발생이 많았고 타목시펜, letrozole을 처방받은 환자에서 이차원발암의 발생이 낮았음. 수술, 방사선치료, 표적치료 여부는 이차원발암 발생과 관련이 없었음.

3. 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자들의 타목시펜 약물복용이행에 미치는 영향 분석

- 유방암 진단 전 우울증의 정의는 유방암 진단 전 3개월까지 F32, 33, 34, 38, 39 진단 코드로 진료를 본 환자로 정의한 바 이에 해당 하는 환자는 전체 유방암 환자의 8.34%였고 유방암 진단 후 새롭게 상기 진단 코드로 진료를 본 환자는 전체 유방암 환자의 5.68%였음.

- 이 환자들의 1년째, 2년째 타목시펜에 대한 약물복용이행률은 각각 83.10%와 74.06%였음.
- 유방암 진단 전 우울증이 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향을 분석한 결과 1년째, 2년째 모두 관련이 없는 것으로 확인되었음.

IV. 결론 및 제언

- 공단 자료를 바탕으로 한 유방암 발생자수는 국가암등록자료보다 약간 더 많았으나 유사한 연도별, 연령별 패턴을 보여주었다. 따라서 C50과 V193 코드를 이용한 유방암 정의는 정확도가 높아 추후 연구에 이용 가능할 것으로 판단된다.
- Doxorubicin가 herceptin의 사용이 증가하고 있어 유방암 경험자들의 심장 질환 발병 및 이에 대한 의료 이용이 증가될 것으로 예상되므로 이에 대한 대비가 필요하다. 또한 폐경 후 내분비치료요법으로 아로마타아제 억제제 사용이 증가하고 있어 골다공증 및 골절에 대한 예방책이 필요하다.
- 유방암 환자에서 이차원발암 발생 위험은 남녀 모두 일반인에 비해 높음. 그러나 이는 젊은 연령(50세 미만)에만 해당된다. 따라서 50세 이상의 유방암 환자들에게는 일반인과 같은 정도의 암 검진으로도 충분할 것으로 보이고 50세 미만의 유방암 환자에게는 이차원발암 발생에 대한 교육 및 관심이 필요하겠으나 암 검진의 강도에 대해서는 추가 연구가 필요하다.
- 당뇨와 간경화 및 암치료방법은 이차원발암 발생에 영향을 주는 요인이다. 당뇨와 간경화에 대한 치료가 이차원발암 발생을 줄일 수 있는지 추가적인 연구가 필요하고 조기 유방암 환자의 치료방법을 선택할 때에는 치료로 인한 효과와 그로 인한 이차원발암 발생 위험에 대한 고려가 필요하다.
- 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜 약물복용이행률은 낮았으나 유방암 진단 전 우울증 유무는 약물복용이행과 관련이 없었다. 내분비치료의 약물복용이행과 관련이 있는, 교정 가능한 요인들을 찾아냄으로써 약물복용이행률을 높이고자 하는 노력이 필요하다.

제1장

연구의 배경 및 목적

제1절 연구의 배경 및 필요성	13
제2절 연구 목적	19

제1장

연구 배경 및 필요성

제1절 연구 배경 및 필요성

암경험자라는 개념은 그 전부터 존재했으나 ‘Cancer survivor’라는 표현은 1985년 이후에 사용되기 시작했다¹. 1986년 미국 National Coalition for Cancer Survivorship (NCCS)에서는 암생존자의 정의를 암 진단 직후부터 적용하는 개념을 제안했고, 1996년 미국 국립 암 연구소(National Cancer Institute)에 의해 암 생존자 관리 사무소(Office of Cancer survivorship)가 설립되었다². 암 경험자 또는 암 생존자(cancer survivor)라는 용어는 사용된 초기에는 그 의미가 암 치료 후 재발 없이 5년 이상 생존한 환자들을 지칭했으나 이후 암 진단 후 5년 이내의 암 환자들도 포함하게 되었고 현재는 암 환자들의 가족 등을 포함하는 개념으로까지 넓어지고 있다².

2006년에는 미국 임상 종양 협회(American Society of Clinical Oncology)가 연간 의제로 ‘환자와 생존자 관리’를 포함시켰다². 국내에서는 약 5년 전부터 상급병원 위주로 암경험자에 대한 진료가 제공되기 시작했다². 2016년 발표된 제3차 국가암관리종합계획에는 암환자의료지원사업 개편과 암생존자 통합지지체계 구축 등을 진단, 치료 및 생존자 지원 분야의 주요 추진과제로 발표했다.

최근 발표된 2013년 암등록통계를 담은 국가암등록사업 연례 보고서에 따르면 1999년 1월 1일부터 2013년 12월 31일 사이에 암 진단 후 2014년 1월 1일까지 생존해 있는 전체 암환자는 1,370,049명(10만 명 당 2,709.8명)으로 2012년의 1,234,879명(10만 명 당 2,454.8명)보다 여전히 증가하고 있어 이 환자들에 대한 관심 및 의료 수요 충족을 위한 노력이 요구되고 있다³.

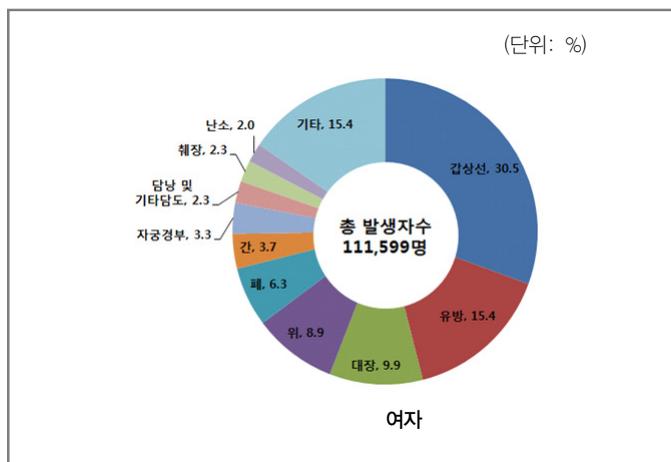
유방암은 미국, 영국, 일본의 경우에는 여성암 발생의 1위를 차지하는 암이며 국내에서는 갑상선암에 이어 두 번째로 발생률이 높은 암으로 보고되고 있다. 2013년 유방암 유병률도 여성에서는 갑상선암에 이어 두 번째, 남녀 전체에서는 갑상선암, 위암, 대장암, 폐암에 이어 다섯 번째로 높은 유병률을 보이고 있고, 급증하는 발생률과 향상되고 있는 5년 생존율을 고려할 때 유방암 경험자의 수는 더욱 빠른 속도로 증가할 것으로

생각되고 있다. 유방암 경험자들은 다른 암 경험자들과 같이 우울, 불안 증상, 암성 피로 등을 호소하며 수술이나 항암화학요법, 방사선 치료, 내분비 치료, 표적 치료 등, 치료에 의한 후유증으로 림프부종, 혈관운동증상, 피부 및 근골격 질환, 말초신경병증, 심장 질환, 고지혈증, 골다공증 등을 종종 경험하게 되고 자궁내막암을 포함해 이차 원발암의 가능성이 높아지는 것으로 보고되고 있다⁴.

국외에서는 암생존자에 대한 인식이 일찍 자리잡힌 만큼 그와 관련된 많은 연구들이 진행되었으나 국내에서는 아직 암생존자와 관련된 연구가 부족한 실정이며 유방암생존자에 대한 연구 역시 부족한 실정이다.

1. 유방암 환자의 이차원발암 발생

국가암정보센터에 의하면 2013년 우리나라의 유방암 환자는 여성에서 발생한 암 중 2위를 기록하고 있으며 전체 암의 4위를 차지하고 있다. 2013년 여성 유방암 발생률은 10만명당 52.1명의 연령표준화발생률로, 1999년의 24.5명에 비해 2배 이상 증가를 보이고 있다³. [그림 1-1, 그림 1-2] 암 환자의 진단 및 치료 기술의 발전으로 인하여 유방암 환자의 생존율도 증가하고 있어, 1993~1995년의 5년 생존율은 78.0%였으나 2009~2013년의 5년 생존율은 91.5%로 증가하였다³. [그림 1-3]



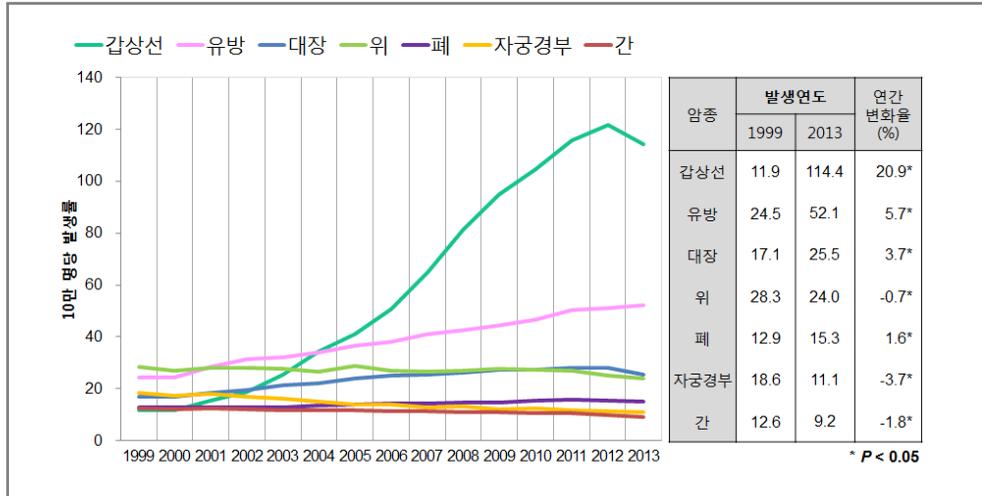
[그림 1-1] 2013년도 성별 주요 암종 발생분율

출처: 국가암등록사업 연례 보고서(2013년 암등록통계)³

이에 따라 유방암 생존자의 수도 증가하고 있으며 2012년 1월 1일 총 여성 암 유병자 605,748명중 19.6% 인 118,726명에 달하고 있다³. 국내 유방암 생존자가 증가함에

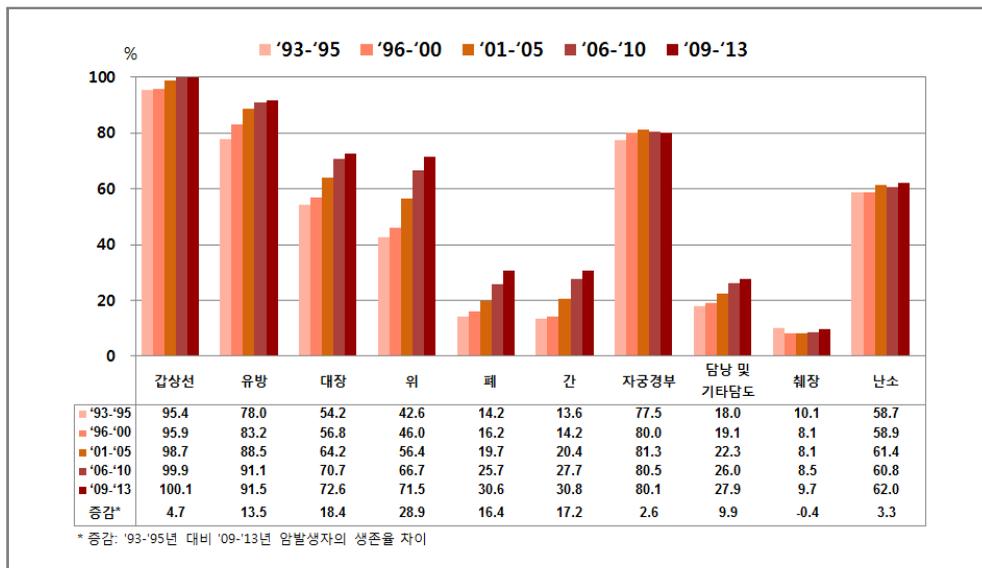
따라 유방암 생존자의 관리에 대한 중요성이 부각되고 있다.

서구의 연구 결과에 따르면, 암 발생의 과거력이 있는 경우 이차암의 발생 위험은 1.21배 증가하는 것으로 보고되어 있다⁵.



[그림 1-2] 1999-2013 주요 암종 연령표준화 발생률 추이

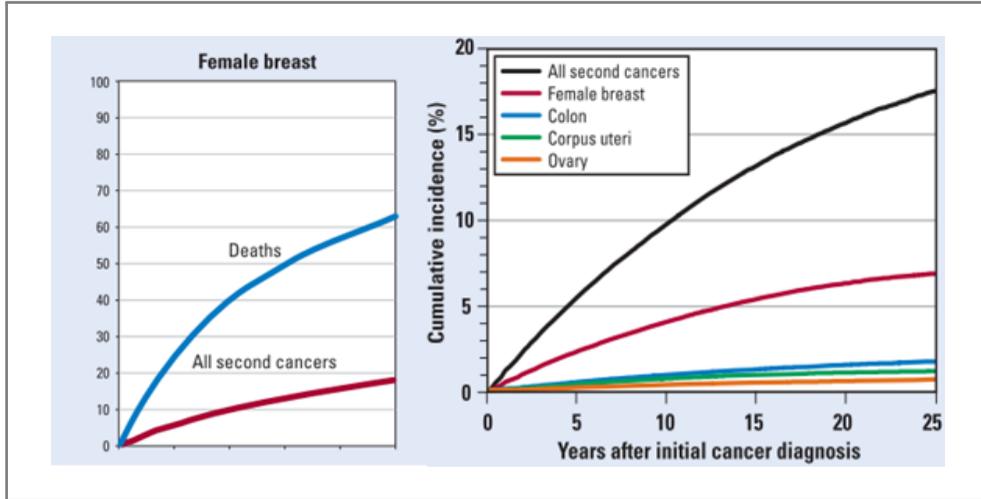
출처: 국가암등록사업 연례 보고서(2013년 암등록통계)³



[그림 1-3] 여성 주요암종 5년 생존율 추이

출처: 국가암등록사업 연례 보고서(2013년 암등록통계)³

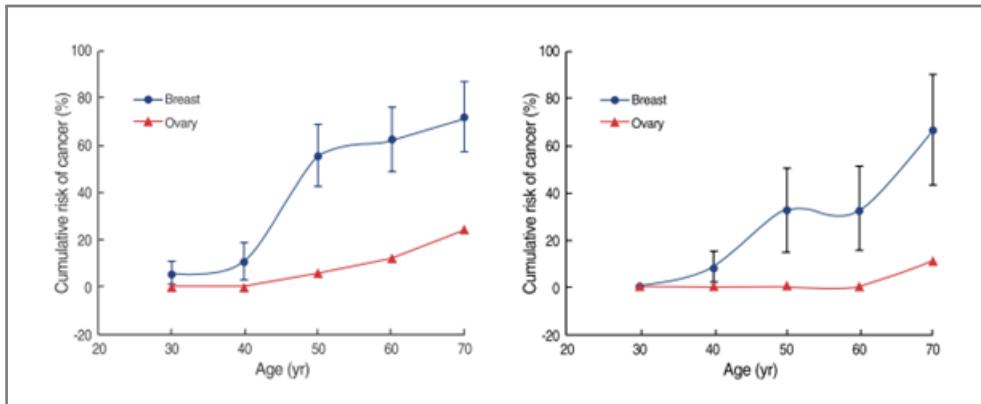
또한 이차암 발생이 증가함에 따라 사망률이 증가하는 경향이 관찰된다. 유방암 진단 후 가장 호발하는 암은 유방암이며, 대장암, 자궁암, 난소암 등이 증가된 빈도를 보여주고 있다. [그림 1-4]



[그림 1-4] 이차암의 누적 발생률과 사망의 누적 발생률(좌), 유방암 진단 후 이차암의 누적 발생률(우)(SEER 1973-2000)

출처: New malignancies among cancer survivors⁵

유방암이 발생한 경우 반대편 유방암이 발생할 위험은 일반인에 비해 증가되어 있으며, 특히 BRCA1/2 유전자 변이가 있는 경우 유방암뿐만 아니라 난소암의 위험도 높아진다⁶. 국내의 연구 결과에 따르면, BRCA1 유전자 변이가 있는 경우 70세까지의 유방암 발병 누적 위험도는 72.1%, 난소암 발병 누적 위험도는 24.6%, BRCA2 유전자 변이의 경우에는 유방암 66.8%, 난소암 11.1%의 빈도를 보여준 바 있다⁷. [그림 1-5] 이러한 유전적 인자뿐만 아니라, 유방암과 자궁내막암의 경우 낮은 분만력, 비만, 호르몬 보충제 치료 등의 위험 요인을 공유하고 있으므로, 증가된 빈도의 원인 중 하나로 고려할 수 있으며, 유방암의 내분비적 치료인 타목시펜의 경우 자궁내막암의 빈도를 높이므로, 관련 인자로 생각할 수 있다⁸⁻¹².



[그림 1-5] BRCA1(좌), BRCA2(우) 유전자 변이의 70세까지의 유방암과 자궁암의 누적 위험도

출처: The breast and ovarian cancer risks in Korea due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a preliminary report⁷

유방암 환자 코호트 연구의 결과에 따르면 유방암 경험이 있는 경우 이차암의 위험도(Risk ratio)가 증가되어 있으며, 연령대별 차이를 나타낸다. 20-49세의 연령에서는 5.5로 나타났고(95% CI=5.0-6.1), 50-64세의 경우 1.3(1.3-1.4), 65세 이상인 경우의 위험도는 1.2(1.1-1.2)를 보고하고 있다. 또한 유방암의 장기 생존자의 경우 방사선 치료가 식도, 연부조직, 골 종양의 발생과 연관이 있을 가능성이 제기되기도 하였다¹³. 유럽의 연구에서도 자궁암, 난소암, 연부조직암이 유의하게 증가되어 있고 <표 1-1>, 유방암 생존자에서의 증가된 암 위험을 시사하고 있다¹⁴⁻¹⁷. 아시아 지역의 연구 결과로는 일본의 경우를 들 수 있다. 단일기관에서 2,786명의 환자를 대상으로 평균 8.6년 추적 검사한 결과, 이차암의 기대발생비(observed-to-expected ratio)는 1.3(95% CI=1.1-1.6)으로 증가된 위험도를 보였다.

난소암과 갑상선암, 비호지킨성림프종의 발생이 통계적으로 유의하게 증가되어 있었다¹⁸. <표 1-2> 이차암 발생은 대부분 유방암 장기 생존자에게서 발견되므로, 이차암에 대한 적절한 검진 방법과 시기에 대한 고찰이 필요하다. 이차암의 발생에 영향을 미치는 유방암의 초기 치료에 따른 관련성의 고찰도 필요하다.

국내의 유방암 환자에서 발병하고 있는 이차원발암에 대한 연구는 많지 않다. 국내의 암 발생현황은 외국과 다르며 유방암 환자에서의 이차 암 발병의 특성도 외국과 다를 것으로 생각된다.

2. 유방암과 우울증

현재까지 유방암 환자에서 우울증상 및 우울증의 유병율과 연관 인자 규명에 대한 많은 연구가 이루어져 오고 있으나 대규모 환자를 대상으로 하는 연구는 거의 없는 상태이며 특히 한국인을 대상으로 한 연구는 많지 않은 실정이다. 또한 연구별로 유병율은 큰 차이를 보이고 있다. 이러한 우울증상은 유방암을 비롯한 여러 암종의 치료에 있어 부정적인 영향을 미치고 있음이 연구되어 오고 있는바 우리나라의 환자들 실정에 맞춰 유방암 치료 결과의 향상 및 효과적인 조기 치료를 위해 한국인만을 대상으로 정확한 우울증상 및 우울증의 유병율을 파악하고 관련인자를 규명하는 것이 필요하다.

유방암은 다른 암환자에 비해 심리사회적 스트레스가 더 많다고 알려졌으며 유방암의 발병 자체를 심리적 외상으로 판단하는 의견까지 있지만 임상 현상은 발현된 신체문제에 집중하기 때문에 유방암환자의 잠재된 우울증상을 체계적으로 확인하지 못하고 있다. 연구자에 따라 상관관계에 대한 견해 차이는 있지만 유방암환자의 우울증상 관련요인으로 인구통계학적인 요소(성별, 결혼여부, 연령, 직업) 질병관련요소(만성질환 유무, 일상활동 수준, 폐경, 수술 방법, 종양 크기, 전이여부, 병기, 항암화학약물치료, 재발여부, 흡연상태, 음주습관, 체질량지수, 수면습관) 사회심리학적 요소(교육, 경제수준, 직업) 등이 확인되고 있다.

한편, 내분비치료는 수술, 항암화학요법, 방사선치료, 표적치료와 더불어 유방암의 대표적인 치료 방법이다¹⁹. 유방암의 약 70%는 호르몬 수용체 양성 유방암으로 내분비치료의 대상이며 내분비치료는 유방암 환자의 재발률과 사망률을 감소시켜주는 것으로 보고되었다^{20,21}. 폐경 이후의 유방암 환자에서는 아로마타아제 억제제가 타목시펜 보다 유방암 환자의 예후를 더 향상시켰다²². 타목시펜은 5년 복용 요법이 표준이었으나 최근 연구 결과를 바탕으로 10년을 복용하기도 하며 아로마타아제 억제제는 일반적으로 초기 요법(upfront), 전환요법(switch), 연장요법(extended) 세 가지 형태로 복용한다²². 그러나 최근 연구에 따르면 여러 가지 이유로 많은 환자들이 내분비치료의 표준 복용 기간을 채우지 못하는 것으로 보고되고 있다. 연구 방법에 따라 차이를 보이기는 하나 타목시펜 복용 환자에서는 41-88%의 adherence를, 초기요법 아로마타아제 억제제 복용 환자에서는 50-91%의 adherence를 보이는 것으로 보고되었고 adherence가 낮거나 조기에 약 복용이 중단되는 경우에는 사망률이 높아지는 것으로 보고되었다^{23,24}. 즉, 약물 복용과 관련된 요인들을 확인하여 교정 가능한 인자들을 교정함으로써 유방암 환자들의 삶의 질과 예후를 향상시켜 줄 수 있을 것으로 기대된다.

우울증은 여러 연구에서 약물복용순응도와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다. 국내

유방암 환자들이 있어 우울증이 내분비치료 약물복용이행에 영향을 주는 요인인지를 확인이 필요하다.

2016년 발표된 제3차 국가암관리종합계획에는 암생존자 통합지지체계 구축을 포함하는 등 암생존자 관리의 중요성이 인식되어 지고 있다. 그러나 국내 암생존자에 대한 체계적인 관리를 위해서는 국내 암생존자들과 관련된 문제점에 대한 현황 파악이 우선 되어져야 한다.

본 연구는 거의 전 국민을 포함하는 국민건강보험공단 빅데이터 맞춤형 자료를 이용함으로써 국내 유방암생존자의 현황을 보다 정확하게 파악할 수 있을 것으로 기대하며 이는 유방암생존자의 삶의 질과 생존율을 높이는 데 기여할 것이다.

제2절 연구 목적

본 연구는 국민건강보험공단 빅데이터 맞춤형 자료를 이용함으로써 국내 유방암 경험자의 현황을 보다 정확하게 파악하여 국내 유방암경험자에 대한 체계적인 관리를 위한 기초자료를 제공하고자 한다.

1. 연구의 구체적인 목적

우선 유방암 진단 이후 발생한 이차원발암의 standardized incidence ratio를 성별, 연령별, 암종별로 구한다. 둘째로 유방암 환자의 이차원발암 발생과 관련이 있는 요인을 분석한다. 셋째, 유방암 환자의 진단 전·후 우울증 발병률을 확인하고, 넷째, 폐경 전 (45세 미만) 유방암 환자의 타목시펜에 대한 약물복용이행 정도를 확인한다. 그리고 마지막으로 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향을 확인한다.

제2장

연구 방법

.....
제1절 연구 자료 23

.....
제2절 연구 방법 23

.....
제3절 연구 대상 25

제2장

연구 방법

제1절 연구 자료

국민건강보험공단 청구 전수자료 중 명세서(Table20), 진단(Table40), 암 산정특례 등록자료, 요양기관정보 이용하여 2002년~2015년 사이에 C50 또는 D05을 주상병 또는 부상병 진단 코드로 국민건강보험공단에서 1회 이상 요양급여를 받은 환자의 진료 자료를 추출하여 연구에 사용하였다. 정확한 암 발생과 유병을 확인하고 SIR을 계산하기 위해 국가암등록통계와 통계청 자료를 사용하였다. SIR에 사용되는 기준 인구는 2010년 연앙 인구를 활용하였다.

제2절 연구 방법

I. 질환의 정의

1. 유방암의 정의

유방암은 침윤성 유방과 상피 내암으로 분류하였다. 침윤성 유방암은 C50 진단 코드가 있는 동시에 V193 산정 특례 코드가 있는 환자로 정의하였고, 상피 내암은 D05 진단 코드가 있는 동시에 V193 산정 특례 코드가 있는 환자로 정의하였다. 다만, D05로 초진을 받은 날로부터 3개월 이내에 C50 진단 코드로 초진을 본 경우 제외하기로 하였다.

2. 우울증 환자의 정의

F32, 33, 34, 38, 39를 주상병 또는 부상병 진단 코드로 국민건강보험공단에서 1회 이상 요양급여를 받은 환자를 우울증 환자로 정의하였다.

3. 유방암 진단 전 우울증 진단 환자의 정의

유방암 진단 3개월 전까지 한 번이라도 F32, 33, 34, 38, 39를 주상병 또는 부상병 진단 코드로 국민건강보험공단에서 1회 이상 요양급여를 받은 환자로 정의하였다.

II. 유방암 환자의 치료 행태 변화 분석

유방암 환자의 치료 행태 변화에 대한 분석은 유방암 진단 후 1년 이내에 시행 받은 치료에 대해 분석하였고, 분석 대상 수술 및 약제는 근치적 수술(N7131, N7133, N7135), 항암화학요법(특히 Doxorubicin, Docetaxel, Paclitaxel 등), 내분비치료(Tamoxifen, Toremifen, Letrozole, Anastrozole) 그리고 표적치료(Trastuzumab)로 구분하여 분석하였다.

III. 유방암 경험자의 이차원발암 발생

유방암의 초진일은 2005년~2014년 사이 해당 질병을 주상병 또는 부상병으로 최초로 진료 받은 날짜를 초진일로 정의하였다. 경과 관찰(person-years)은 C50 초진일로부터 이차원발암 진단일(첫 진단 암), 사망일, 2015년 12월 31일, 건강보험 탈퇴일 중 가장 먼저 발생한 날짜까지 경과 관찰일로 하였다.

IV. 이차원발암 발생과의 연관성 분석

표준화 암 발생비(Standardized incidence ratio, SIR)를 이용하여 일반인 암 발생자에 비해 유방암 환자에서 이차원발암 발생의 비율을 계산하였다.

유방암 환자에서 실제 암이 발생한 수 / 전 국민 암 발생률에 따른 기대 암 발생 수 (일반적 특성(연령별, 성별, 암종별))

국가암등록통계 자료에서 제시하는 24개 암종 중 유방암과 기타암을 제외한 나머지 22개 암종에 대해 이차원발암 발생을 확인하고 성별, 나이, 동반질환, 내분비치료 약제, 항암제, 방사선치료 여부, 수술 여부, 표적치료 시행 여부가 이차원발암 발생에 미치는 영향을 확인하고 분석하였다.

IV. 우울증이 치료에 미치는 영향 분석

폐경전 유방암 환자의 내분비 보조 치료(adjuvant endocrine therapy) 순응도를 알

아보기 위해 순응도에 대한 조작적 정의를 다음과 같이 하였다.

adherence 정의: MPR 80%이상으로 각각 정의(이하면 non adherence)
MPR (medication possession ratio, 전체 대상 기간에 대한 약 복용 기간의 비)

유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 영향을 줄 것으로 가정하고 변수간에 관련성을 알아보기 위해 다음과 같은 조작적 정의를 하였다.

1년째, 2년째 타목시펜에 대한 약물복용이행(adherence)에 미치는 영향 확인
adherence (MPR \geq 80%)에 영향을 미치는 인자 확인
- Covariates: 나이, 거주 지역, 소득 수준, 진단 해, 항암화학요법 시행 여부, 동반질환, Charlson comorbidity index, 우울증

제3절 연구 대상

공단 자료를 이용한 연도별 유방암 발생자수와 치료 변화 추이 분석을 위해 2006년에서 2014년 사이에 C50과 V193 코드가 있는 환자를 우선 선정한 후 2005년에서 2014년 사이에 C50 진단코드로 진료를 받고 V193 암산정특레코드가 있는 환자 중 2002년에서 2005년 C50 진단코드로 진료 받은 환자는 제외 하였다.

본 연구에서 알아보고자 하는 유방암 경험자의 이차원발암 발생은 2006년에서 2014년 사이에 C50과 V193 코드가 있는 환자를 우선 선출한 후 유방암 진단 이전과 유방암 진단 후 3개월 이내에 다른 암이 진단되었던 환자와 20세 미만의 환자 그리고 경과 관찰 기간이 3개월 미만인 환자를 연구대상자에서 제외하기로 하였다.

유방암 환자에서 우울증 발생 빈도는 2006년에서 2014년 사이에 C50과 V193 코드가 있는 환자를 우선 추출한 뒤 우울증 코드가 발생한 사람들의 빈도를 분석 하였다. 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 환자의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향을 알아보기 위해 폐경 전(45세 미만) 유방암 환자 중 근치적 수술 후 타목시펜을 한 번이라도 처방받은 환자를 대상으로 선출한 후 유방암 경험자의 이차원발암 발생에 대상으로 선출된 사람 중 46세 이상 환자 제외하였고, 유방암 진단 이후 1년 이내에 유방암 근치수술(N7131, N7133, N7135)을 받지 않은 환자 제외하였다. 그리고 유방암 진단 이후 1년 이내에 타목시펜 처방이 없는 환자 제외 하여 연구대상자를 정의하였다.

제3장

문헌 고찰

.....
제1절 암생존자에서 이차원발암 발생 29

.....
제2절 유방암 환자와 우울증 33

제3장

문헌 고찰

제1절 암생존자에서 이차원발암 발생

I. SEER 데이터 결과 요약

1. 전체 암생존자

한 가지 암을 진단 받은 환자는 이후 다른 암을 진단받을 가능성이 암이 없는 일반인에 비해 높은 것으로 알려져 있다. 1973년부터 2000년 SEER 데이터를 이용한 연구에서는 암 생존자가 일반 인구에서 예상되는 것보다 새로운 악성 종양이 발병 할 위험이 14 % 더 높은 것으로 보고하였다(O/E = 1.14, 95 % CI = 1.14-1.15) <표 3-1>.

<표 3-1> 최초 암 진단 이후 발생하는 이차원발암의 위험, 최초 암 진단 시 나이별

Table 1.A: Risk of subsequent primary cancer after any initial cancer, by age at initial diagnosis, SEER 1973-2000.

Age at initial diagnosis	Total			Males			Females		
	O	O/E	EAR	O	O/E	EAR	O	O/E	EAR
All ages	185,407	1.14*	21	100,428	1.11*	22	84,979	1.17*	21
00-17	351	6.13*	15	176	6.44*	15	175	5.84*	15
18-29	1,401	2.92*	22	562	3.39*	22	839	2.67*	23
30-39	4,909	2.37*	39	1,530	2.88*	40	3,379	2.20*	38
40-49	13,537	1.61*	39	4,466	1.83*	52	9,071	1.52*	34
50-59	34,159	1.27*	32	15,957	1.33*	46	18,202	1.21*	24
60-69	62,286	1.13*	23	35,986	1.11*	25	26,300	1.14*	22
70-79	52,321	1.02*	4	32,419	1.00	0	19,902	1.05*	9
80-115	16,443	0.92*	-19	9,332	0.92*	-26	7,111	0.93*	-14

Notes: All first primary cancers, except for non-melanoma skin, are included in the analysis. Subsequent cancers include 2nd, 3rd, and later primaries and encompass all cancer sites, except for non-melanoma skin and subsequent prostate cancers following first primary prostate cancer. Due to their large impact on subsequent cancer risks for males, O, O/E, and EAR were adjusted by excluding observed and expected numbers of subsequent prostate cancers following an initial prostate cancer (O=44, E=15,185). The population at risk includes 2,036,597 patients who survived 2 or more months after initial diagnosis during 1973 to 2000 (1,038,089 males and 998,508 females, 9 SEER registries). Numbers of patients surviving at least 5, 10, and 20 years were 789,221, 387,436, and 75,859 patients, respectively. The age distribution at initial diagnosis was 3.4%, 14.2%, 44.2%, 25.6%, and 12.6% for age groups <30, 30-49, 50-69, 70-79, and ≥80 years, respectively. The average age at initial cancer diagnosis was 64.6 years for men and 62.5 years for women.

Abbreviations: O=observed number of subsequent (2nd, 3rd, etc.) primary cancers; E=expected numbers of subsequent cancers; O/E=ratio of observed to expected cancers; PYR=person-years at risk; EAR=excess absolute risk (excess cancers per 10,000 person-years, calculated as [(O-E)/PYR]×10,000).

*P <0.05.

출처: New malignancies among cancer survivors⁵

일반 인구에서 보다 암 생존자에서 이차원발암 가능성이 높은 이유로는 담배, 알콜, 식이 등 여러 환경적 요인과 유전적 요인들이 제시되고 있다. 일차암에 대한 치료도 이

차원발암의 발생 원인이 될 수 있고, 흡연과 알코올 섭취는 일반 인구에서 암의 주요 원인이며 또한 암 생존자들 에서 새로운 이차원발암 발생 원인의 상당 부분을 차지하는 것으로 확인되었다. 흡연과 알코올 관련된 초기 암 발생 후 관찰 된 2만 5천 건의 암 중 11,000 건 이상이 이러한 노출과 관련된 신체 부위에서 발생된다. <표 3-2>

<표 3-2> 이차원발암의 위험은 담배 그리고/또는 알콜과 강한 관련이 있다, 성별

Table 1.C: Risk of subsequent primary cancers following first primary cancers that are strongly related to tobacco and/or alcohol exposure (oral cavity and pharynx, esophagus, larynx, lung, and bronchus), by sex, SEER 1973-2000.

Subsequent primary cancer	Total			Males			Females		
	O	O/E	EAR	O	O/E	EAR	O	O/E	EAR
All subsequent cancers	24,688	1.64*	114	17,491	1.58*	120	7,197	1.82*	105
Oral/pharynx, esophagus, larynx, and lung/bronchus	11,593	3.62*	99	8,184	3.20*	105	3,409	5.33*	90
Oral/pharynx	2,510	9.04*	26	1,742	7.78*	28	768	14.29*	23
Larynx, lung/bronchus	8,084	2.95*	63	5,704	2.62*	66	2,380	4.26*	59
Esophagus	999	5.49*	10	738	4.74*	11	261	9.94*	8
Bladder, renal pelvis, ureter, and kidney parenchyma	1,772	1.44*	6	1,449	1.39*	8	323	1.71*	4
Bladder, renal pelvis, ureter	1,325	1.42*	5	1,116	1.38*	6	209	1.68*	3
Kidney parenchyma	447	1.48*	2	333	1.40*	2	114	1.78*	2
Pancreas	531	1.36*	2	346	1.28*	1	185	1.55*	2
Cervix uteri	60	1.16	<1	—	—	—	60	1.16	<1
Stomach	474	1.39*	2	395	1.44*	2	79	1.17	<1
All other cancers	10,258	1.05*	5	7,117	1.03*	4	3,141	1.08*	8

Notes: The population at risk includes 336,929 patients who survived 2 or more months after an initial diagnosis of cancer of the oral cavity/pharynx, esophagus, larynx, or lung/bronchus during 1973 to 2000 (221,000 males and 115,929 females, 9 SEER registries). Cancers of the oral cavity/pharynx are defined to include cancers of the tongue, tonsil, mouth/floor of mouth, oropharynx, and hypopharynx. All subsequent cancers include 2nd, 3rd, and later primaries and encompass all cancer sites, except for non-melanoma skin.

Abbreviations: O=observed number of subsequent (2nd, 3rd, etc.) primary cancers; E=expected numbers of subsequent cancers; O/E=ratio of observed to expected cancers; PYR=person-years at risk; EAR=excess absolute risk (excess cancers per 10,000 person-years, calculated as [(O-E)/PYR]×10,000).

*P <0.05.

출처: New malignancies among cancer survivors⁵

2. 유방암 생존자에서 이차원발암 발생

SEER 데이터를 이용한 연구에 따르면 1973-2000 년 동안 침윤성 유방암으로 진단 된 후 2 개월 이상 생존 한 유방암 생존자를 대상으로 했을 때 새로운 원발성 악성 종양의 위험이 전체적으로 18 % 상승한 것으로 나타났다. (322,863명의 유방암생존자 중 총 34,500 명에서 이차원발성 암 발생, O/E=1.18, 95% CI=1.17-1.20, EAR=23 per 10,000 person-years) 유방암 진단 시 나이가 적을수록 이차원발암 발생 위험은 더 높아진다. 그러나 새로운 원발암에서 유방암을 제외하면 이차원발암의 위험은 일반 인구와 비교 시 별로 차이가 없는 것으로 보였다. 그럼에도 불구하고 40세 미만의 환자에서는 여전히 이차원발암의 위험이 높게 유지된다. 증가된 이차원발암으로는 타액선, 식도, 위, 결장, 유방, 자궁, 난소, 갑상선, 연조직의 암뿐만 아니라 피부의 흑색 종과 급성 비림프 구성 백혈병이 있었다.

반면 비호 지킨 림프종과 만성 림프 성 백혈병 뿐 만 아니라 간, 담낭, 췌장, 폐암 (60세 이상), 자궁 경부, 질, 외음부 및 뇌와 중추 신경계의 다른 부위 및 간세포 암의 위험도가 유의하게 낮았다. SEER가 아닌 다른 레지스트리 데이터를 이용한 연구의 결과는 기대 수치에 대한 관찰 수치의 비율이 1.0에서 2.4로 다양하게 보고되고 있다.

3. 유방암 생존자에서 이차원발암 위험 인자

50세 미만의 젊은 연령과 흑인종은 이차원발암 발생의 강력한 예측 인자로 보고되고 있다. BRCA1/2 돌연변이도 50세 미만의 유방암 환자에서 이차원발암 발생을 높여준다고 알려져 있다. 유방암에 대한 치료 역시 이차원발암 발생과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 방사선치료는 일부 연구에서 이차원발암 발생 위험을 높이지 않는 것으로 보고되었으나 SEER 자료를 이용한 연구 등 여러 연구에서 이차원발암의 발생을 높이는 것으로 보고되었으며, 폐, 식도, 뼈, 연부 조직 암의 위험이 높았다.

타목시펜은 자궁암의 위험을 2-3배 증가시키며 타목시펜 사용의 기간이 길수록 그 위험도도 높아진다. 항암화학요법이 백혈병의 위험을 높인다는 보고가 있으나 CMF 제재로 인한 위험은 거의 무시할 만하다. cyclophosphamide-anthracycline 기반의 항암 화학요법은 백혈병의 위험을 높이는 것으로 보고되었으나 표준 용량이 투여되는 경우에는 그 위험은 낮은 편이다.

4. 남성 유방암 생존자에서 이차원발암 발생

SEER 자료를 이용한 연구 결과 남성 유방암 생존자에서도 이차원발암의 발생 위험이 일반 인구에 비해 약간 높았다(O/E=1.11, O=355, 95% CI=0.99-1.23, EAR=24). 남성 유방암 생존자에서 발생한 이차원발암에 대한 연구는 적었으나 연구 결과 반대편 유방암, 소장암, 직장암, 췌장암, 전립선암, 피부암 등의 위험이 높아지는 것으로 보고된다.

II. 내분비 치료와 이차원발암과의 관계

유방암 환자에서 내분비치료와 이차원발암과의 관계를 확인한 연구들은 대부분 타목시펜과 관련한 연구들이다. 타목시펜이 이차원발암의 발생 위험을 높이지 않으며 자궁 내막암의 발생 위험도 높이지 않았다는 연구들도 있었으나 해당 연구들은 자궁내막암의 발생 수가 아주 작은 연구들이었다^{18,25}. 타목시펜은 자궁암의 위험을 2-3배 증가시키며 타목시펜 사용의 기간이 길수록 그 위험도도 높아진다^{26,27}.

〈표 3-3〉 유방암 진단 후 이차원발암의 위험, 여성

Table 7.1.2: Risk of subsequent primary cancers after cancer of the breast, females, SEER 1973-2000.

Subsequent primary cancer	Years after first primary cancer diagnosis											
	<1 year		1-4 years		5-9 years		≥10 years		Total			
	O	O/E	O	O/E	O	O/E	O	O/E	O	E		
All subsequent cancers	3,054	1.13*	12,656	1.22*	9,859	1.19*	8,931	1.15*	34,500	29,141.37	1.18*	22.54
All excluding same site	1,788	0.94*	7,396	1.00	6,071	1.03*	5,817	1.04*	21,072	20,761.09	1.01*	1.31
Buccal cavity, pharynx	49	1.00	189	1.02	171	1.18*	142	1.09	551	510.33	1.08	0.17
Lip	2	0.64	10	0.81	7	0.69	14	1.42	33	35.48	0.93	-0.01
Tongue	14	1.30	43	1.05	35	1.09	29	1.00	121	113.04	1.07	0.03
Salivary gland	12	2.22*	36	1.74*	21	1.30	22	1.45	91	57.44	1.58*	0.14
Mouth	13	0.78	56	0.88	62	1.24	45	0.99	176	176.26	1.00	0.00
Nasopharynx	2	0.96	12	1.55	7	1.21	3	0.59	24	20.69	1.16	0.01
Tonsil	3	0.67	12	0.73	19	1.56	13	1.29	47	43.20	1.09	0.02
Oropharynx	1	0.83	4	0.86	6	1.68	1	0.32	12	12.51	0.96	0.00
Hypopharynx	2	0.60	8	0.63	8	0.84	9	1.09	27	33.83	0.80	-0.03
Digestive system	533	0.88*	2,395	1.02	1,884	0.99	1,864	1.03	6,676	6,676.17	1.00	0.00
Esophagus	18	1.08	68	1.05	71	1.36*	86	1.71*	243	183.56	1.32*	0.25
Stomach	43	0.90	221	1.21*	151	1.05	158	1.20*	573	507.10	1.13*	0.28
Small intestine	2	0.23*	33	0.98	33	1.18	38	1.36	106	98.04	1.08	0.03
Colon	284	0.94	1,265	1.07*	1,016	1.06	918	1.01	3,483	3,351.80	1.04*	0.55
Rectum, rectosigmoid junction	77	0.79*	380	1.02	275	0.94	279	1.05	1,011	1,028.57	0.98	-0.07
Rectum	55	0.86	233	0.95	180	0.94	175	0.99	643	676.99	0.95	-0.14
Anus, anal canal	8	0.97	29	0.91	26	1.01	23	0.95	86	90.12	0.95	-0.02
Liver	9	0.70	30	0.60*	23	0.55*	36	0.85	98	147.46	0.66*	-0.21
Gallbladder	9	0.64	34	0.64*	20	0.48*	40	1.08	103	145.80	0.71*	-0.18
Bile ducts, other biliary	16	1.24	50	0.98	30	0.69*	43	0.97	139	151.85	0.92	-0.05
Pancreas	63	0.80	257	0.84*	221	0.88*	219	0.90	760	880.96	0.86*	-0.51
Respiratory system	281	0.82*	1,228	0.91*	1,043	0.93*	1,168	1.04	3,720	3,949.93	0.94*	-0.97
Nose, nasal cavity, ear	3	0.82	14	1.00	10	0.89	10	0.94	37	39.57	0.94	-0.01
Larynx	12	1.03	41	0.93	23	0.67	31	1.00	107	121.06	0.88	-0.06
Lung, bronchus	263	0.81*	1,171	0.91*	1,007	0.93*	1,122	1.04	3,563	3,779.40	0.94*	-0.91
Female breast	1,266	1.60*	5,260	1.74*	3,788	1.59*	3,114	1.42*	13,428	8,380.29	1.60*	21.24
Female genital system	406	1.13*	1,672	1.25*	1,322	1.31*	1,014	1.14*	4,414	3,603.65	1.22*	3.41
Cervix uteri	37	0.82	142	0.91	71	0.68*	45	0.57*	295	384.43	0.77*	-0.38
Corpus uteri	218	1.20*	934	1.37*	776	1.51*	538	1.18*	2,466	1,830.03	1.35*	2.68
Ovary	131	1.26*	499	1.27*	395	1.29*	349	1.26*	1,374	1,079.84	1.27*	1.24
Vagina	1	0.19	15	0.75	11	0.71	12	0.85	39	54.81	0.71*	-0.07
Vulva	9	0.58	50	0.83	38	0.77	40	0.84	137	172.86	0.79*	-0.15
Urinary system	152	1.22*	475	0.97	440	1.09	412	1.05	1,479	1,409.47	1.05	0.29
Urinary bladder	67	0.91	269	0.93	273	1.15*	266	1.15*	875	831.20	1.05	0.18
Kidney parenchyma	77	1.87*	172	1.07	132	1.00	115	0.89	496	464.18	1.07	0.13
Renal pelvis, other urinary	8	0.78	34	0.85	35	1.07	31	1.00	108	114.09	0.95	-0.03
Ureter	2	0.64	6	0.49	10	1.00	12	1.27	30	34.96	0.86	-0.02
Bone, joints	2	0.77	7	0.72	11	1.49	16	2.42*	36	26.32	1.37	0.04
Soft tissue including heart	6	0.56	51	1.23	58	1.77*	47	1.51*	162	116.16	1.39*	0.19
Kaposi sarcoma	0	0.00	1	0.26	1	0.31	4	1.31	6	11.16	0.54	-0.02
Melanoma of skin	74	1.32*	251	1.17*	196	1.16*	179	1.14	700	595.34	1.18*	0.44
Eye, orbit	1	0.25	20	1.30	14	1.20	12	1.14	47	41.66	1.13	0.02
Brain, central nervous system	21	0.74	110	1.02	68	0.81	55	0.72*	254	296.76	0.86*	-0.18
Thyroid	56	2.01*	127	1.25*	97	1.33*	65	1.07	345	262.84	1.31*	0.35
Lymphatic, hematopoietic	176	0.88	735	0.94	625	0.97	649	1.05	2,185	2,246.18	0.97	-0.26
Hodgkin lymphoma	11	1.61	14	0.57*	17	0.94	20	1.31	62	64.78	0.96	-0.01
Non-Hodgkin lymphoma	81	0.85	278	0.74*	272	0.87*	330	1.06	961	1,097.39	0.88*	-0.57
Myeloma	33	0.96	134	1.00	98	0.90	99	0.95	364	382.33	0.95	-0.08
Leukemia	51	0.80	309	1.25*	238	1.19*	200	1.05	798	701.68	1.14*	0.41
Acute lymphocytic	3	1.53	10	1.34	7	1.18	2	0.37	22	20.80	1.06	0.01
Chronic lymphocytic	11	0.45*	45	0.47*	53	0.69*	69	0.94	178	269.96	0.66*	-0.39
Acute non-lymphocytic	25	1.11	206	2.35*	127	1.79*	84	1.22	442	249.80	1.77*	0.81
Chronic myeloid	8	0.90	31	0.90	30	1.09	29	1.12	98	96.91	1.01	0.00

*P < 0.05. Notes: See Appendices for definitions of cancer sites and "all excluding same site." Abbreviations: O = observed number of subsequent (2nd, 3rd, etc.) primary cancers; E = expected number of subsequent primary cancers; O/E = ratio of observed to expected cancers; PYR = person-years at risk; EAR = excess absolute risk per 10,000 person-years = [(O-E)/PYR] × 10,000.

출처: New malignancies among cancer survivors⁵

최근 Aromatase inhibitor의 사용이 유방암 환자의 endometrial cancer 발생에 미치는 영향을 확인한 연구가 있었다²⁸. <표 3-4> 내분비치료를 받지 않은 유방암 환자와 비교 시 타목시펜과 아로마타아제 억제제를 사용한 환자에서 자궁내막암의 발생 위험 증가는 통계적 의미는 없었다. 그러나 아로마타아제 억제제를 사용한 환자군과 타목시펜을 사용한 환자군을 비교한 결과 아로마타아제 억제제를 사용한 환자군에서 자궁내막암의 발생 위험이 감소하였다.

<표 3-4> 폐경후 유방암 환자에서 내분비치료에 의한 자궁내막암의 발생 위험

TABLE 4. Endometrial Cancer Risk by Endocrine Adjuvant Therapy in Postmenopausal Women With Breast Cancer

Comparison	Adjusted HR ^a	95% CI	Chi-Square P
All women			
Tam vs no hormones	1.36	0.84-2.22	.22
AI only vs no hormones	0.71	0.38-1.35	.30
AI only vs Tam only	0.52	0.31-0.87	.01
Tam → AI vs Tam only	0.67	0.42-1.06	.08
MPR ≥80%			
AI only vs Tam only	0.41	0.21-0.8	.008
Tam → AI vs Tam only	0.59	0.34-1.01	.055

Abbreviations: AI, aromatase inhibitor; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; MPR, medication possession ratio; Tam, tamoxifen.

^aThe HR was adjusted for race/ethnicity, age at diagnosis, income, diabetes, hypertension, and chemotherapy.

출처: Aromatase inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors²⁸

제2절 유방암 환자와 우울증

I. 암 환자에서의 우울증 유병율

1. 전체 암환자에서의 우울증 유병율

암 환자에서 발생하는 우울증의 유병율은 연구 대상 및 연구 방법에 따라 다양하게 보고되고 있다. 한 리뷰 저널에서는 2%에서 43.5%로 보고하였다²⁹. 2012년 *Annals of oncology*에 발표된 체계적 문헌 고찰 연구에서는 외래 환자의 경우 5% ~ 16%, 입원 환자의 경우 4% ~ 14%, 완화 치료에 있는 환자의 경우 7% ~ 49%인 것으로 보고하였다³⁰. 구조화된 인터뷰 방법을 이용한 연구에서는 상대적으로 낮은 유병율을 보고하였고 선별 도구를 이용한 연구에서는 우울증 유병율을 더 높게 보고하였다.

암종에 따라서도 우울증 유병율이 달라 폐암과 췌장암에서 유병율이 높고 피부암에

서는 낮았다²⁹. 여성의 경우, 일부 암종에서, 남성 보다 약 2~3배 더 높게 우울증을 호소하였다²⁹.

국내의 연구는 국민건강영양조사를 이용한 연구 결과 약 16.7%정도의 암 환자에서 우울 증상을 호소하는 것으로 조사되었다³¹. 국민건강보험공단 자료를 이용한 연구에서는 연구 대상 환자 중 2.45%의 환자가 암 진단 후 우울 질환으로 진료를 받은 것으로 조사되었다³².

2. 유방암 환자에서의 우울증 유병률

유방암에서의 우울증 유병률도 연구에 따라 보고가 다양하여 1.5% ~ 46%로 그 폭이 넓다. 한 리뷰 저널에 의하면 유방암 환자에서의 우울증 유병률은 약 10%에서 25%되는 것으로 보고하였다³³. 초기 유방암과 진행성 유방암의 정신 질환 이환율을 조사 및 비교한 연구에서는 초기 유방암에서 45%, 진행성 유방암에서 42%의 정신 질환 이환율을 보고하였다³⁴. 같은 연구에서 초기 유방암 환자의 우울증은 36.7%이며 이 중 주요 우울증은 9.6%였다. 전이성 유방암 환자의 우울증은 31%였고 그 중 6.5%가 주요 우울증을 겪었다. 초기 유방암과 진행성 유방암 환자 사이에 정신 질환 이환율의 차이는 없었다. 222명의 유방암 환자에 대해 5년간 또는 재발이 나타났을 때까지 추적 관찰하며 인터뷰한 연구에서는 유방암 진단 후 1년 동안 거의 50%에 해당하는 환자가 우울증, 불안 증 등 정신 질환이 있었고 시간이 지나면서 줄어들어 유방암 진단 후 5년째에는 15%에서만 정신 질환을 호소했다³⁵ [그림 3-1].

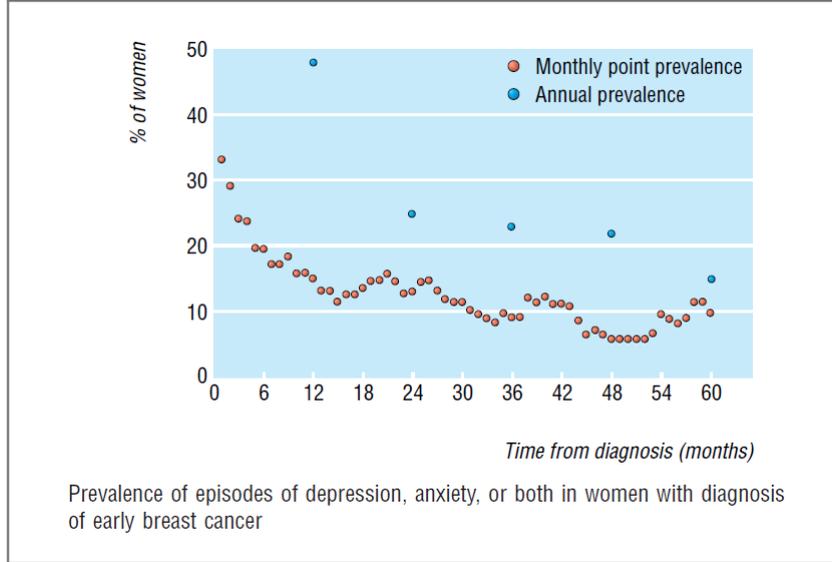
우리나라에서 유방암 환자들을 대상으로 했던 연구에서는 24.9%의 환자가 중등도에서 중증 우울증을 호소하는 것으로 조사되었다³⁶. 국민건강보험공단 자료를 이용한 연구에서는 연구 대상 환자 중 4.94%의 환자가 암 진단 후 우울 질환으로 진료를 받은 것으로 조사되었다³⁷.

II. 우울증과 암 환자의 생존율 관계

우울증은 암 환자의 삶의 질뿐만 아니라 암의 진행과 암 환자의 생존에도 안 좋은 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 25개의 연구를 메타 분석한 연구 결과에서는 우울 증상이 있는 환자에서 사망률이 25%까지 더 높았고 우울증이 있는 환자에서는 39%까지 사망률이 높아진다고 보고하였다³⁸ [그림 3-2].

우울증과 암환자의 사망과의 메카니즘은 다음과 같다³⁹. 우울증이 암 환자의 사망률을 높이는 이유로 제시되는 것에는 다음과 같은 것들이 있다. 우울증이 시상하부-뇌하수체

-부신 축의 조절에 장애를 일으키는 신경내분비 및 면역학적인 작용을 통해 사망률을 높일 수 있다.



[그림 3-1] 유방암 환자에서 우울 증상과 불안 증상의 유병률

출처: Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study³⁵

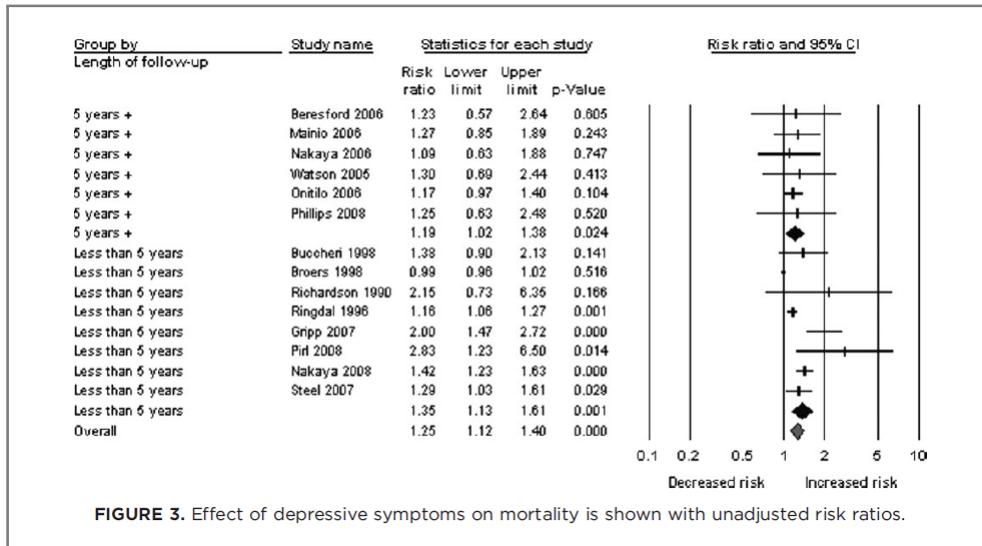


FIGURE 3. Effect of depressive symptoms on mortality is shown with unadjusted risk ratios.

[그림 3-2] 우울 증상이 사망률에 미치는 영향

출처: Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients^{38,38}

우울증이 선별 검사, 치료 및 건강 유지를 위한 권고 사항에 대한 순응도를 떨어뜨리는 방법으로 사망률을 높일 수 있다. 암의 증상이나 치료에 의한 부작용이 우울증의 증상과 비슷하므로 우울증의 증상은 질환의 중등 정도를 반영한 것일 수 있다.

1. 우울증과 유방암 환자의 생존율 관계

우울증은 유방암 환자의 사망률도 높이는 것으로 보고되고 있다. 한 메타 분석의 연구 결과 유방암 환자에서 우울증이 있는 경우 사망률이 더 높으며 상대 위험 정도는 1.18(1.07-1.29)로 보고하였다³⁹ <표 3-5>.

2003년 발표된 덴마크의 연구에서는 유방암 진단 전 우울증은 진행성 유방암에서는 사망률을 높였으나 조기 유방암에서는 영향이 없었으며 유방암 진단 후 우울증은 조기 유방암에서 사망률을 높였으나 진행성 유방암에서는 영향이 없었다⁴⁰. 덴마크 연구에서 유방암 진단 전 우울증의 정의는 유방암 진단 전 3개월 이내를 제외한 유방암 진단 이전 전 기간으로 하였다.

<표 3-5> 우울증과 암사망률과의 관계

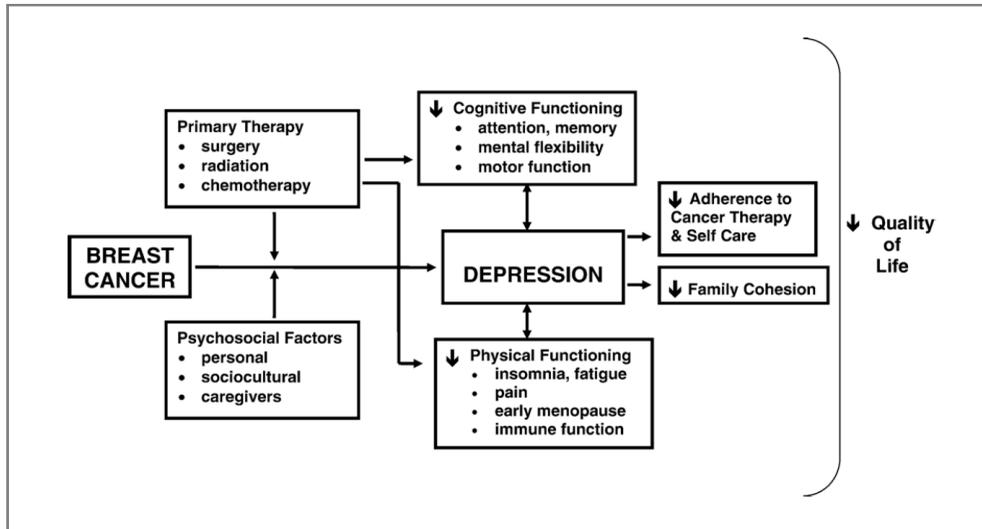
Study characteristic	k	N	RR	95% CI	Z	Q
Uncontrolled effect sizes	86	70 160	1.19	1.13-1.25	6.48***	101.94
Controlled effect sizes	43	126 869	1.22	1.14-1.30	5.88***	62.31
Averaged effect size	105	176 863	1.17	1.12-1.22	7.23***	94.58
Time of collection of depression data/sample composition						0.15
Prior to cancer diagnosis	37	150 213	1.14	1.06-1.23	3.52***	29.76
Following diagnosis	68	26 694	1.18	1.12-1.24	6.45***	86.74
Cancer stage						1.84
Early (I, II)	6	11 828	1.31	1.10-1.57	2.97**	12.58
mixed/not specified	85	153 026	1.16	1.10-1.21	6.25***	89.38
Late (III, IV)	14	12 052	1.16	1.04-1.29	2.79**	15.02
Cancer site						1.19
leukemia/lymphoma	16	2507	1.13	1.03-1.24	2.53*	23.13
breast	18	74 278	1.18	1.07-1.29	3.52***	29.27*
brain	6	7118	1.23	1.04-1.47	2.36*	10.02
lung	12	24 116	1.17	1.03-1.34	2.36*	10.63
other sites (e.g. esophagus)	22	29 984	1.14	1.04-1.24	2.90**	10.88
mixed sites	31	38 904	1.16	1.08-1.24	4.24***	40.78

출처: depression and cancer mortality – a meta analysis³⁹

다른 연구에서는 유방암 진단 전 우울증의 정의를 약간 다르게 한다. SEER 자료를 이용하여 67세 이상의 노인 유방암 환자들을 대상으로 한 연구에서는 유방암 진단 전 우울증을 유방암 진단 전 2년 이내에 진단받은 경우로 정의하였으며 연구 결과 7.5%의 환자가 유방암 진단 전 우울증 진단을 받았으며 우울증이 있는 환자들은 치료에 대한

순응도가 낮았고 사망률은 높았다⁴¹.

영국의 연구에서는 유방암 진단 전 3년 이내에 진단받은 경우를 유방암 진단 전 우울증으로 정의하여 연구를 진행하였고 유방암 진단 전 우울증은 유방암 환자의 사망률을 높이는 것으로 보되고 있다⁴². (adjusted HR= 1.33, 95% CI: 1.20-1.48, p<0.001)



[그림 3-3] 유방암 환자에서 우울증의 이론적 모델

출처: Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment³³

III. 우울증과 약물복용복용이행

우울증으로 인해 medication adherence가 낮아지고 이것이 우울증이 있는 암 환자의 사망률이 높일 것이라는 가능성이 제시되고 있다³⁹. 많은 연구들이 우울증이 있는 경우 medication adherence가 낮아지는 것으로 보고하고 있으나 연구 결과들이 항상 일치하는 것은 아니다⁴³.

유방암 환자들의 endocrine therapy adherence에 우울증이 미치는 영향에 대해서는 연구가 충분하지는 않다. 최근 9개의 연구를 메타 분석한 연구에서는 우울증이 유방암 환자의 내분비 치료 adherence를 낮추는 것으로 보고하였다⁴⁴. <표 3-6>

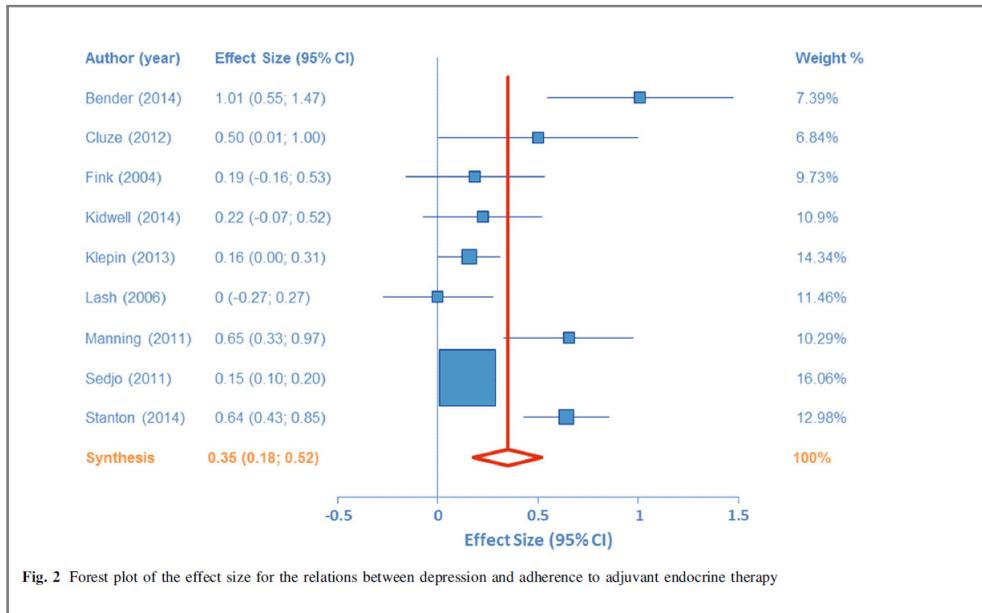
특히 젊은 환자와 18개월 미만의 기간 동안 그 효과가 큰 것으로 확인하였다.

〈표 3-6〉 우울증이 유방암 환자 내분비치료 순응도에 미치는 영향에 대한 메타 연구에 포함된 연구들

Author (year)	N	Age (years) Mean (SD) [Median]	Study duration (months)	Endocrine therapy	Adherence method	Depression measure	Depression severity
Bender et al. [39]	91	56.7 (9.7)	18	Mix	Objective (MEMS)	BDI-II	Mean = 5.7 ± 5.0
Cluze et al. [40]	154	37.0 (3.3)	28	Tamoxifen	Objective (Pharm Refill)	CESD	14.9 % > 23
Fink et al. [41]	287	>65]	24	Tamoxifen	Self-report	MHI-5	44.6 % ≤ 71.9
Kidwell et al. [42]	448	[59]	12	Aromatase Inhibitors	Objective (discontinue from clinical trial)	CESD	15 % ≥ 16
Klepin et al. [43]	1328	67.2 (4.3)	60	SERMs	Objective (pill count; drop from trial)	GDS	Mean = 1.3 ± 1.9
Lash et al. [44]	253	>65]	60	Tamoxifen	Self-report	MHI-5	38.7 % ≤ 71.4
Manning and Bettencourt [45]	165	-	13	Mix	Self-report	CESD	Mean = 1.95 ± 0.30
Sedjo and Devine [46]	13,593	55.5 (5.7)	12	Aromatase Inhibitors	Objective (MPR)	ICD-9	1.4 % depressed
Stanton et al. [47]	1416	56.0 (8.7)	12	Mix	Self-report	HADS	Mean = 12.6 ± 3.3

Abbreviations for endocrine therapy SERM selective estrogen receptor modulator
Abbreviations for adherence method MEMS medication event monitoring system; MPR medication possession ratio. *Abbreviations for depression measure* BDI-II Beck Depression Inventory-II; CESD Center for Epidemiologic Studies Depression scale; MHI-5 Mental Health Inventory-5; GDS Geriatric Depression Scale; ICD-9 International Classification of Diseases-9; HADS Hospital Anxiety and Depression Scale

출처: Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis⁴⁴



〈그림 3-4〉 내분비치료의 복약순응도와 우울증의 관계에 대한 효과 크기

출처: Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis⁴⁴

제4장

결과

제1절 연도별 유방암 발생자수 및 치료변화 분석	41
제2절 유방암 환자에서의 이차원발암 발생	47
제3절 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자의 타목시펜 약물복용이행에 미치는 영향 분석	53

제4장 결과

제1절 연도별 유방암 발생자수 및 치료 변화 분석

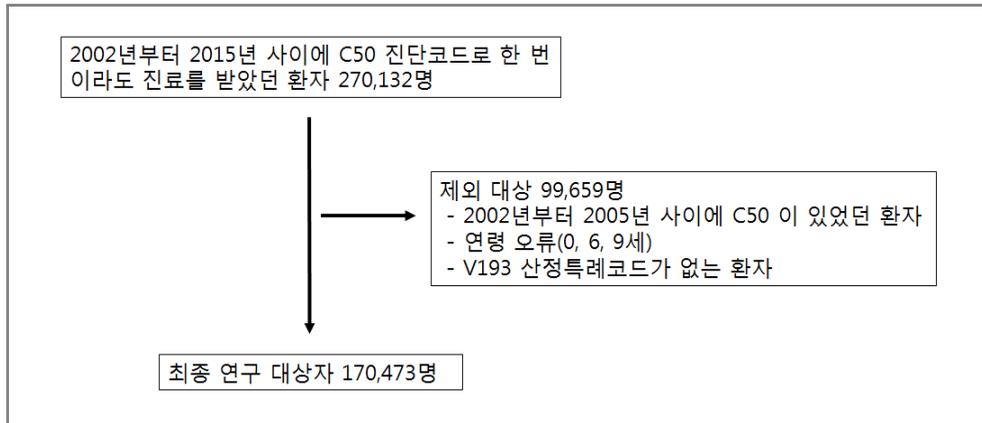
2002년부터 2015년 사이에 C50 진단 코드로 한 번이라도 진료를 받은 환자 수는 270,132명이었음. 유방암의 진단일은 C50 진단코드로 처음 진단을 받은 초진일로 정의하였다. 이런 경우 2002년 등, 초기에 해당하는 자료들은 자료상의 초진일이 실제 유방암 초진일이 아닐 수 있다. 따라서 자료상의 초진일이 진단일이 아닐 가능성이 높은 환자들을 제외시키기 위해 2002년부터 2005년에까지 4년간 C50으로 진료를 받은 87,602명은 연구 대상에서 제외시키고 2006년부터 2015년 사이의 C50 환자들만을 선택하였다.

2006년부터 2015년 C50 환자 중 0 - 9세 구간에 5명이 있는 것으로 확인되었다. 국가 암등록통계자료에는 10세 - 14세 구간에는 유방암 환자가 있으나 0세 - 9세 구간에는 유방암 환자가 없다. 0세 - 9세 구간의 C50 환자는 진단 또는 나이의 입력 오류가 있었을 것으로 판단되어 이 환자들은 제외시켰다.

진단 코드 입력 오류 등을 감안해 유방암 진단의 정의를 C50 진단코드와 더불어 V193 암산정특레코드가 동시에 있는 환자로 정하였다. V193코드가 없었던 환자는 12,052명으로 최종 2006년부터 2015년 사이에 유방암으로 진단받은 환자는 170,473명이었다.

본 연구에서 사용한 유방암 진단 정의를 바탕으로 한 유방암 발병자 수는 2006년 12,521명에서 2015년 21,408명으로 매년 발병자 수가 증가한 것으로 확인되었다. 이것은 유방암의 발병자 수가 매년 증가하고 있다는 암등록자료의 보고와 일치한다. 그러나, 암등록자료의 연간 유방암 발병자 수는 C50 유방암 진단코드와 V193 암산정특레코드로 정의한 본 연구의 연간 유방암 발병자 수 보다 매년 더 적은 것으로 보고하고 있고 그 차이는 한 해에 약 2천명 정도였다. 공단 자료와 암등록자료의 유방암 발생자 수를 연령별로 비교하기 위해 2013년 공단 자료와 2013년 암등록자료를 비교하였다. 40세 미만에서는 두 자료간의 차이가 거의 없는 것으로 확인되었으나 40세 이상에서는 공단 자료가 암등록자료에 비해 유방암 발생자 수를 더 높게 보고하고 있고 고령으로 가면서 그 차이가

좁혀진다.



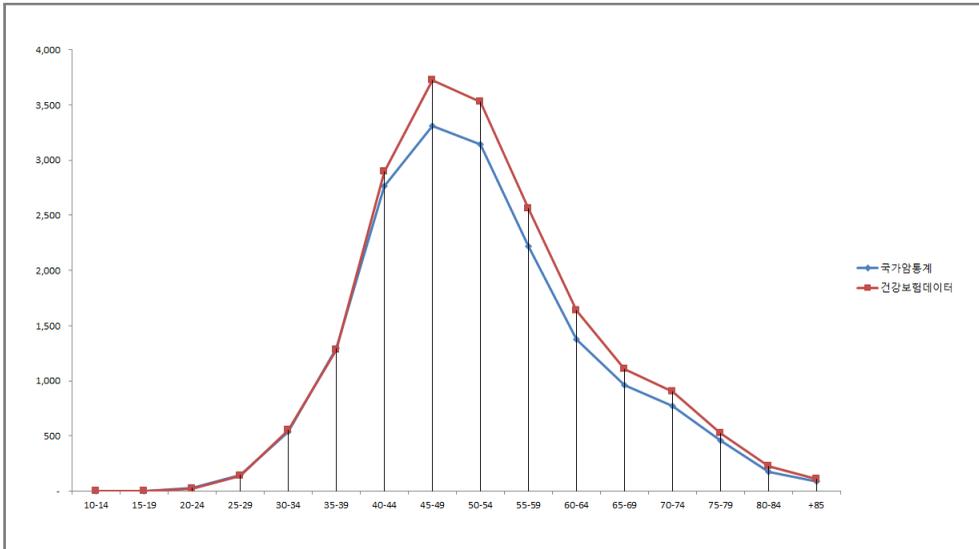
[그림 4-1] 공단 자료로 확인되는 침윤성 유방암 환자 수

상피내암(D05) 환자는 암등록자료에서는 보고하고 있지 않다. 공단 자료를 이용하여 C50 환자와 동일한 방법으로 D05와 V193코드가 동시에 있는 환자들을 확인한 결과 2006년에서 2015년 사이에 D05와 V193코드가 동시에 있는 환자는 13,005명 이었다. 그러나, 조직 검사상 상피내암(D05)으로 진단된 환자가 수술 후 침윤성 유방암(C50)으로 최종 진단명이 바뀌는 경우가 있다. 따라서 D05 진단 코드로 진료 후 3개월 이내에 C50 진단 코드로 진료를 본 환자는 최종 진단이 D05가 아닌 C50인 것으로 판단하기로 한다. 결국, 2006년부터 2015년 사이에 최종 진단이 D05인 환자들은 11,947명으로 확인 되었다.

연도별 유방암 발생 추이를 봤을 때 침윤성 유방암(C50)과 상피내암(D05) 모두 증가 추세에 있다. <표 4-1> 침윤성 유방암(C50 & V193) 연간 발생자 수에 대한 공단 자료와 암등록자료의 비교 결과이다.

〈표 4-1〉 침윤성 유방암(C50 & V193) 연간 발생자 수에 대한 공단 자료와 암등록자료의 비교

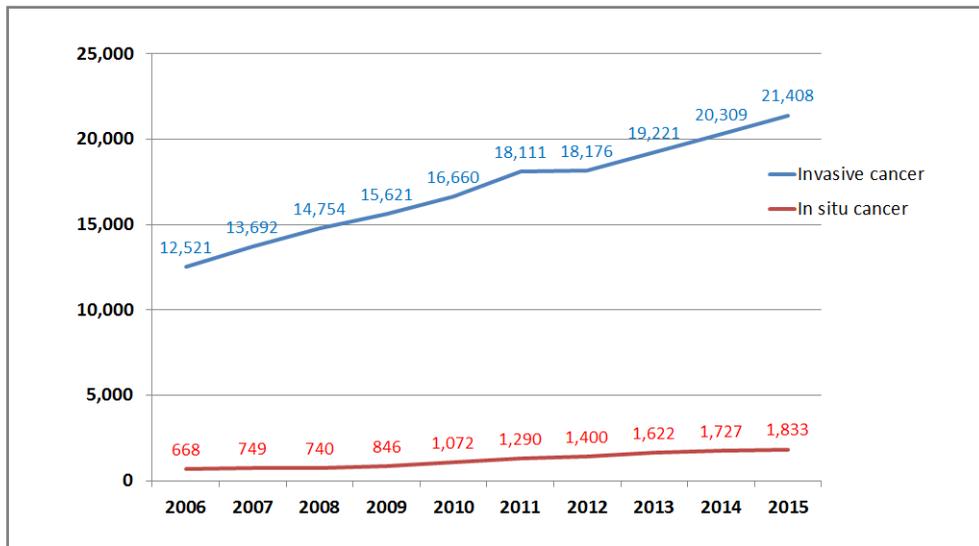
년도	침윤성 유방암(C50&V193) 발생자수	암등록	차이
2006	12,521	10,805	1,716
2007	13,692	11,639	2,053
2008	14,754	12,659	2,095
2009	15,621	13,460	2,161
2010	16,660	14,277	2,383
2011	18,111	16,015	2,096
2012	18,176	16,589	1,587
2013	19,221	17,292	1,929
2014	20,309	Not available	
2015	21,408	Not available	
Total	170,473		



[그림 4-2] 2013년 건강보험공단 자료와 국가암통계에 따른 침윤성 유방암 발생자 수 비교

〈표 4-2〉 상피내암(D05 & V193) 연간 발생자 수

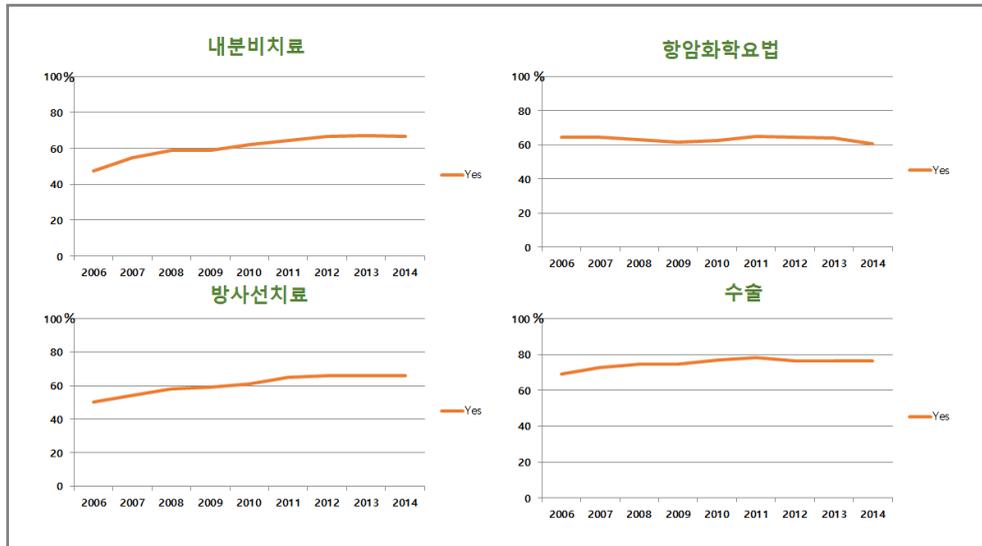
년도	D05&V193 환자 수	D05진단 후 3개월 이내에 C50 진단 환자 수	상피내암(D05&V193) 발생자수
2006	717	49	668
2007	827	78	749
2008	796	56	740
2009	922	76	846
2010	1,174	102	1,072
2011	1,420	130	1,290
2012	1,523	123	1,400
2013	1,752	130	1,622
2014	1,857	130	1,727
2015	2,017	184	1,833
Total	13,005	1,058	11,947



[그림 4-3] 연도별 유방암 발생자 수 추이

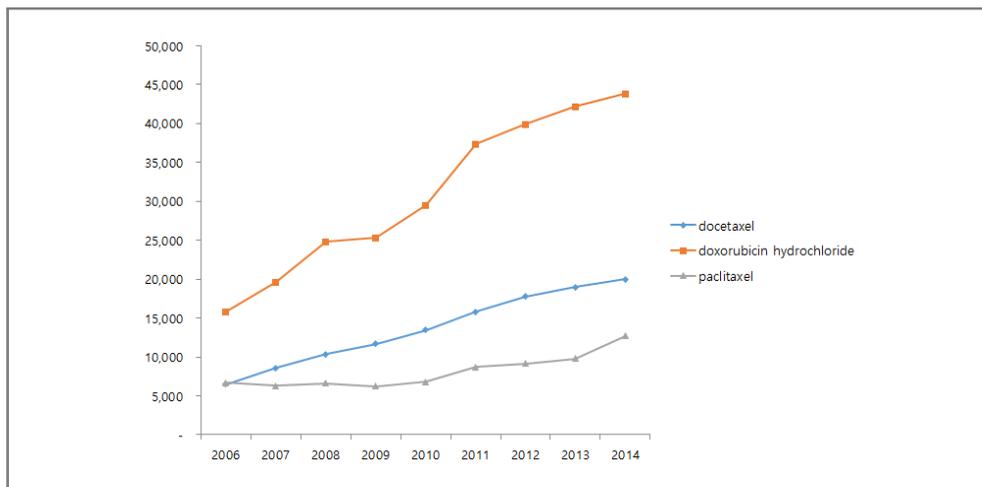
다음으로 연도별 유방암 치료 방법의 적용 추이를 확인하였다. 2006년과 비교 시 2014년에 더 많은 환자들이 내분비치료를 받았고 거의 70%에 이르는 환자들이 2014년에 내분비치료를 받았다. 항암화학요법은 연도별 사용에 있어 큰 변화는 없으며 약 60%의 유방암 환자들이 항암화학요법을 받고 있는 것으로 확인되었다. 방사선치료는 해마다 점차 증가해서 2014년에는 60%이상의 유방암 환자들이 방사선치료를 받는 것으로 확인

되었다. 수술 역시 2006년에 비해 2014년에 증가했으며 약 80%의 유방암 환자들이 수술을 받은 것으로 확인되었다.



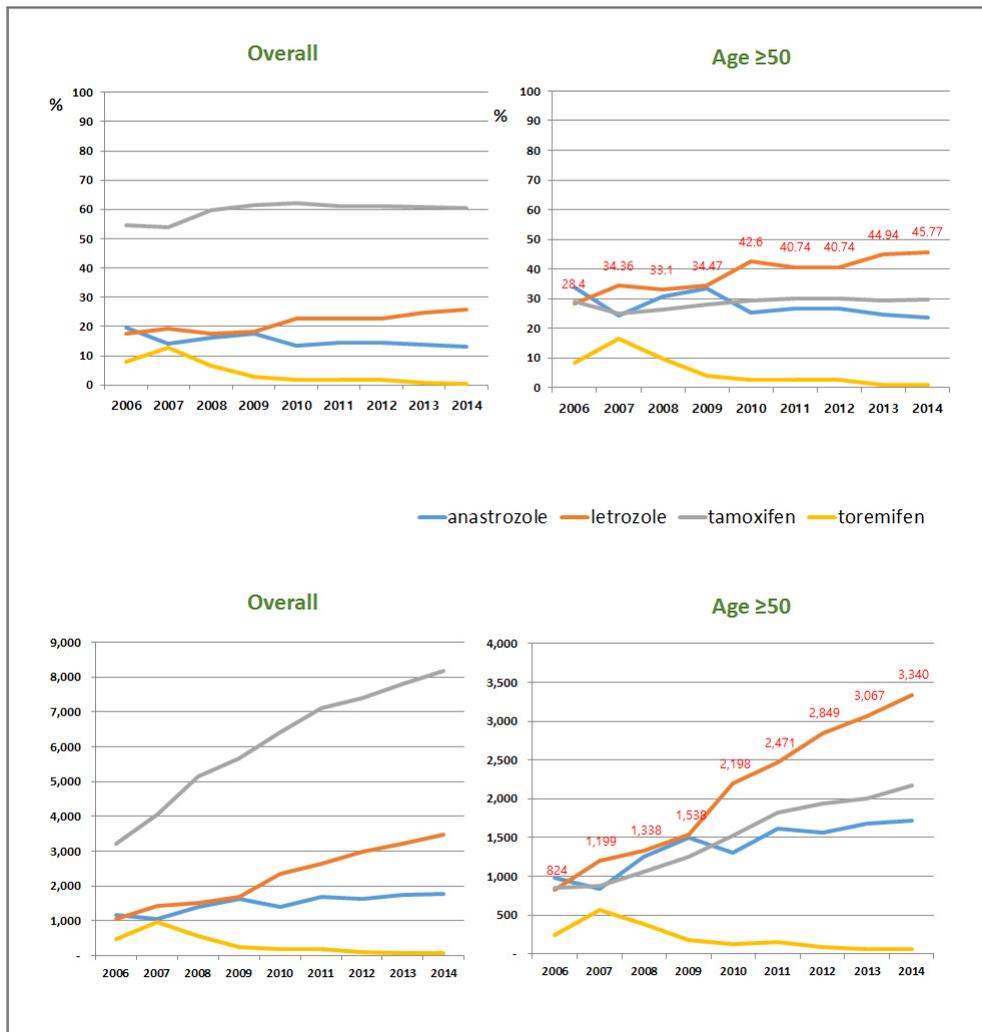
[그림 4-4] 유방암 환자의 치료 방법의 적용 변화 추이

유방암 환자의 항암화학요법 약제들 중 대표적인 약제인 doxorubicin과 docetaxel, paclitaxel의 연간 사용량 추이를 확인한 결과 모두 사용량이 증가했으며 특히 doxorubicin의 사용량이 급격히 증가하고 있다.

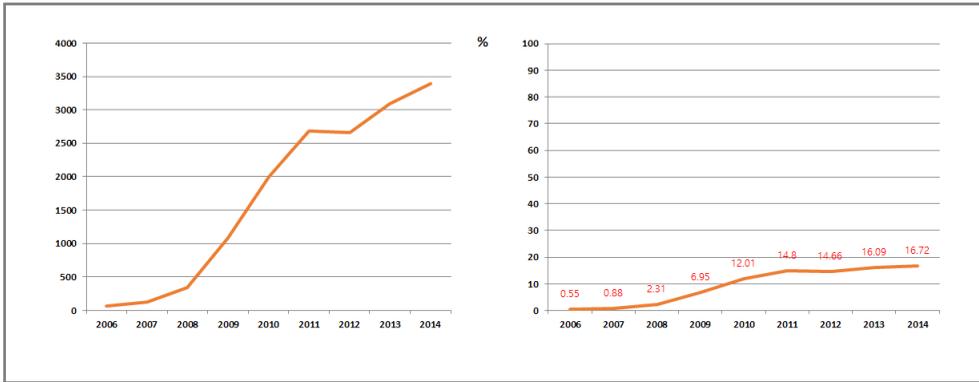


[그림 4-5] Doxorubicin, Docetaxel, Paclitaxel 연간 사용량 추이

가장 많이 사용되는 내분비치료 약제는 전체 연령에서는 타목시펜이었으나 폐경 이후라고 할 수 있는 50세 이상의 환자들에서는 letrozole가 가장 많이 사용되는 약제였다. 폐경기 이후 유방암 환자들에 사용되던 toremifen은 최근에는 거의 사용량이 없는 것으로 확인되고 있다. 타목시펜은 전체 연령에서는 내분비치료로 사용되는 약제의 약 60%를 차지했으나 50세 이상에서는 30%에서만 타목시펜을 사용하고 나머지 70%의 환자들은 aromatase inhibitor (letrozole, anastrozole)를 사용하고 있다. 표적치료제인 Herceptin은 점차 사용량이 증가하고 2014년에는 약 17%의 유방암 환자에서 herceptin이 사용되어지고 있었다.



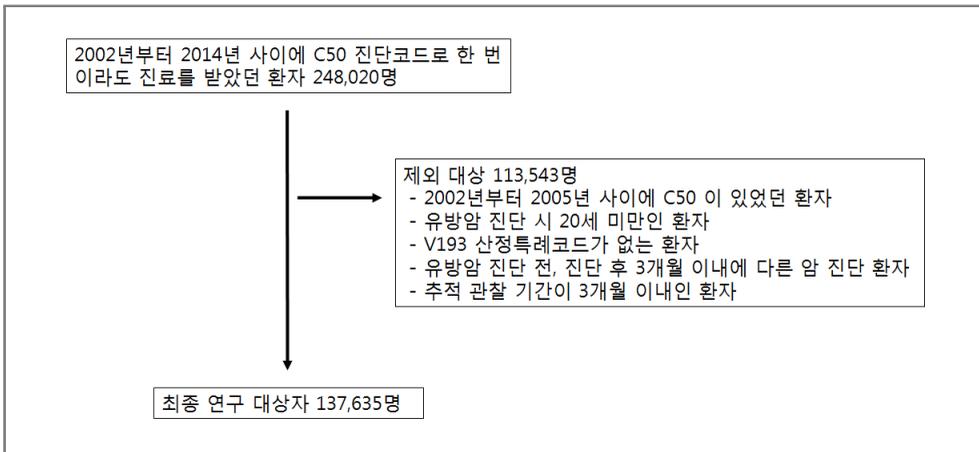
[그림 4-6] 내분비치료 약제의 연간 사용 변화 추이



[그림 4-7] Herceptin 사용의 연간 변화 추이

제2절 유방암 환자에서의 이차원발암 발생

유방암 환자에서의 이차원발암 발생에 대한 분석은 2006년부터 2015년 사이에 침윤성 유방암(C50)으로 진단된 환자 중 20세 이상인 환자들을 대상으로 했으며 유방암 진단 전 또는 유방암 진단 후 3개월 이내에 다른 암이 진단된 환자들은 제외했으며 유방암 진단 후 경과 관찰 기간이 3개월이 되지 못 하는 환자들은 제외하여 최종 분석 대상은 137,635명이었다.



[그림 4-8] 이차원발암 발생 연구의 연구 대상자 선택

분석을 위한 이차원발암은 국가암등록통계에서 사용되는 24개 암종 중 유방암과 기타 암을 제외한 22개의 암을 대상으로 하였다. 유방암의 경우 재발암과 구분이 어려울 수

있고 기타암에는 전이암이 포함될 수 있어 제외하였다. 유방암 환자들의 이차원발암 표준화 발생비를 구한 결과 SIR이 1.26로 일반인들에 비해 약 26% 더 암이 잘 발생하는 것으로 확인되었다.

연령별로 봤을 때 50세 미만에서는 SIR이 1이상으로 일반인에 비해 암 발생이 높았으며 젊은 연령일수록 SIR 값이 높았다. 20대 환자에서는 SIR이 8.30로 가장 높았다. 50세 이상에서는 일반인에 비해 암 발생 위험이 높지 않았고 70대에는 SIR이 0.44로 오히려 일반인에 비해 암 발생 위험이 낮았다.

성별로 나눠서 봤을 때 남성 유방암 환자와 여성 유방암 환자 모두 일반인에 비해 암 발생 위험이 높았으며 남성에서 SIR이 더 높았다(남성 1.98, 여성 1.44).

〈표 4-3〉 유방암 환자의 이차원발암 표준화 발생비(성별, 연령별)

	06'~14' 유방암 환자수	기대 발생자수	관찰 암 발생자수	SIR	lc	uc
Total	137,635	5,568	7,014	1.26	1.07	1.45
성별						
남자	520	24	47	1.98	—	5.79
여자	137,115	4,841	6,967	1.44	1.24	1.64
전체						
20-29	1,745	7	58	8.30	4.04	12.56
30-39	17,013	206	708	3.44	2.56	4.32
40-49	51,158	1,282	2,408	1.88	1.50	2.25
50-59	39,347	2,003	2,026	1.01	0.70	1.33
60-69	18,604	1,720	1,245	0.72	0.34	1.11
70-79	8,071	1,114	488	0.44	-0.02	0.89
≥80	1,697	242	81	0.34	-0.54	1.21
남자						
20-29	6	0	—	—	—	—
30-39	18	0	1	7.56	-32.45	47.57
40-49	72	1	2	1.38	-7.19	9.94
50-59	123	7	7	1.02	-4.61	6.64
60-69	133	17	14	0.82	-4.04	5.67
70-79	120	27	18	0.68	-3.98	5.33
≥80	48	12	5	0.40	-5.28	6.08
여자						
20-29	1,739	10	58	5.68	2.15	9.21
30-39	16,995	290	707	2.44	1.70	3.18
40-49	51,086	1,537	2,406	1.56	1.22	1.91
50-59	39,224	1,793	2,019	1.13	0.79	1.46
60-69	18,471	1,099	1,231	1.12	0.64	1.60
70-79	7,951	645	470	0.73	0.14	1.32
≥80	1,649	158	76	0.48	-0.58	1.54

여성 유방암 환자에서 암종별 SIR을 확인한 결과 입술, 구강 및 인두, 식도, 후두, 폐, 자궁체부, 난소, 신장, 방광, 뇌 및 중추신경계, 갑상선, 백혈병의 발생은 일반인에 비해 높았다. 대장, 담낭 및 기타 담도, 호치킨, 비호치킨 림프종, 다발성 골수종의 발생은 오히려 일반인에 비해 낮았다.

〈표 4-4〉 여성 유방암 환자의 이차원발암 표준화 발생비(암종별)

	06'~14' 유방암 환자수	기대 발생자수	관찰 암 발생자수	SIR	lc	uc
여자						
입술, 구강 및 인두(C00-C14)	137,115	47	101	2.14	1.90	2.39
식도(C15)	137,115	12	17	1.37	1.18	1.57
위(C16)	137,115	617	633	1.03	0.86	1.19
대장(C18-C20)	137,115	649	499	0.77	0.62	0.92
간(C22)	137,115	259	287	1.11	0.93	1.28
담낭 및 기타 담도(C23-C24)	137,115	154	88	0.57	0.45	0.70
췌장(C25)	137,115	140	150	1.07	0.90	1.25
후두(C32)	137,115	4	6	1.33	1.14	1.53
폐(C33-C34)	137,115	396	782	1.98	1.74	2.21
자궁경부(C53)	137,115	242	218	0.90	0.74	1.06
자궁체부(C54)	137,115	115	222	1.93	1.70	2.17
난소(C56)	137,115	125	255	2.04	1.80	2.27
전립선(C61)	137,115	-	-	-	-	-
고환(C62)	137,115	-	-	-	-	-
신장(C64)	137,115	72	86	1.20	1.02	1.38
방광(C67)	137,115	44	67	1.53	1.32	1.73
뇌 및 중추신경계(C70-C72)	137,115	45	340	7.56	7.10	8.02
갑상선(C73)	137,115	1,706	2,916	1.71	1.49	1.93
호치킨 림프종(C81)	137,115	5	3	0.63	0.50	0.77
비호치킨 림프종(C82-C85,C96)	137,115	112	91	0.81	0.66	0.96
다발성 골수종(C90)	137,115	32	26	0.81	0.66	0.96
백혈병(C91-C95)	137,115	65	180	2.77	2.50	3.05

남성 유방암 환자와 여성 유방암 환자를 비교한 분석에서는 남성에서 이차원발암 발생이 더 많았다(남성 9.04%, 여성 5.08%). 남성 유방암 환자의 나이가 더 많았으며 당뇨와 COPD등의 동반 질환은 남성 환자에서 더 많았다. 남성 환자의 약 79%에서 내분비치료를 받고 70%에서 타목시펜을 처방받은 반면 여성 환자의 약 63%에서 내분비

치료를 받고 38%에서 타목시펜 처방을 받았다. 항암화학요법, 방사선치료, 표적치료를 시행 받은 비율은 여성 환자에서 더 높았고 수술에서는 차이가 없었다.

〈표 4-5〉 이차원발암 연구 대상 환자의 특성(남녀 비교)

	Total		Male		Female		p-value
Number of patients	137,635		520	0.38	137,115	99.62	
이차원발암							<.0001
미발생	130,621	94.9	473	90.96	130,148	94.92	
발생	7,014	5.1	47	9.04	6,967	5.08	
Age at diagnosis, years							<.0001
20-29	1,745	1.27	6	1.15	1,739	1.27	
30-39	17,013	12.36	18	3.46	16,995	12.39	
40-49	51,158	37.17	72	13.85	51,086	37.26	
50-59	39,347	28.59	123	23.65	39,224	28.61	
60-69	18,604	13.52	133	25.58	18,471	13.47	
70-79	8,071	5.86	120	23.08	7,951	5.8	
≥80	1,697	1.23	48	9.23	1,649	1.2	
Comorbidities							
DM	16,325	12.14	102	20.69	16,223	12.11	<.0001
COPD	4,746	3.53	54	10.95	4,692	3.5	<.0001
LC	224	0.17	3	0.61	221	0.16	0.0501
내분비치료							<.0001
NO	51,286	37.26	110	21.15	51,176	37.32	
anastrozole	12,585	9.14	13	2.5	12,572	9.17	
letrozole	18,733	13.61	14	2.69	18,719	13.65	
tamoxifen	52,278	37.98	365	70.19	51,913	37.86	
toremifen	2,753	2	18	3.46	2,735	1.99	
항암제							<.0001
NO	49,150	35.71	250	48.08	48,900	35.66	
docetaxel	1,452	1.05	2	0.38	1,450	1.06	
doxorubicin hydrochloride	30,243	21.97	78	15	30,165	22	
paclitaxel	811	0.59	3	0.58	808	0.59	
other	55,979	40.67	187	35.96	55,792	40.69	
방사선							<.0001
N	51,806	37.64	407	78.27	51,399	37.49	
Y	85,829	62.36	113	21.73	85,716	62.51	
수술							0.3203
N	31,368	22.79	128	24.62	31,240	22.78	
Y	106,267	77.21	392	75.38	105,875	77.22	
표적치료							<.0001
N	123,212	89.52	497	95.58	122,715	89.5	
Y	14,423	10.48	23	4.42	14,400	10.5	

이차원발암 발생 여부에 따라 환자를 나눈 경우 이차원발암 발생 군에서 남성 환자가 더 많았고 나이가 더 많았으며 동반 질환을 동반한 경우가 더 많았다. 치료 방법에 있어서는 이차원발암 발생 군에서 방사선치료와 표적치료를 받은 환자가 더 많았고 수술을 받지 않은 환자가 더 많았으며 내분비치료와 항암화학요법의 약제에 차이가 있었다.

〈표. 4-6〉 이차원발암 연구 대상 환자의 특성(이차원발암 발생 여부에 따른 비교)

	Total		이차원발암 미발생		이차원발암 발생		p-value	
Number of patients	137,635		130,621	94.90	7,014	5.10		
Sex								<.0001
Male	520	0.38	473	0.36	47	0.67		
Female	137,115	99.62	130,148	99.64	6,967	99.33		
Age at diagnosis, years								<.0001
20-29	1,745	1.27	1,687	1.29	58	0.83		
30-39	17,013	12.36	16,305	12.48	708	10.09		
40-49	51,158	37.17	48,750	37.32	2,408	34.33		
50-59	39,347	28.59	37,321	28.57	2,026	28.89		
60-69	18,604	13.52	17,359	13.29	1,245	17.75		
70-79	8,071	5.86	7,583	5.81	488	6.96		
≥80	1,697	1.23	1,616	1.24	81	1.15		
Comorbidities								
DM	16,325	12.14	15,413	12.06	912	13.67	<.0001	
COPD	4,746	3.53	4,464	3.49	282	4.23	0.0016	
LC	224	0.17	206	0.16	18	0.27	0.034	
내분비치료								<.0001
NO	51,286	37.26	48,456	37.1	2,830	40.35		
anastrozole	12,585	9.14	11,840	9.06	745	10.62		
letrozole	18,733	13.61	17,772	13.61	961	13.7		
tamoxifen	52,278	37.98	50,025	38.3	2,253	32.12		
toremifen	2,753	2	2,528	1.94	225	3.21		
항암제								<.0001
NO	49,150	35.71	46,838	35.86	2,312	32.96		
docetaxel	1,452	1.05	1,378	1.05	74	1.06		
doxorubicin hydrochloride	30,243	21.97	28,758	22.02	1,485	21.17		
paclitaxel	811	0.59	766	0.59	45	0.64		
other	55,979	40.67	52,881	40.48	3,098	44.17		
방사선								<.0001
N	51,806	37.64	49,010	37.52	2,796	39.86		
Y	85,829	62.36	81,611	62.48	4,218	60.14		
수술								0.0294
N	31,368	22.79	29,844	22.85	1,524	21.73		
Y	106,267	77.21	100,777	77.15	5,490	78.27		
표적치료								<.0001
N	123,212	89.52	116,830	89.44	6,382	90.99		
Y	14,423	10.48	13,791	10.56	632	9.01		

유방암 진단 후 이차원발암 발생에 영향을 미치는 요인들에 대해 단변량, 다변량 분석을 시행하였다. 다변량 분석 결과 남성, 고령인 경우, 당뇨, 간경화를 동반한 경우, 항암화학요법을 시행받은 경우 이차원발암 발생이 많았고 타목시펜, letrozole을 처방 받은 환자에서 이차원발암의 발생이 낮았음. 수술, 방사선치료, 표적치료 여부는 이차원 발암 발생과 관련이 없었다.

〈표 4-7〉 유방암 진단 후 이차원발암 발생에 영향을 미치는 요인들

	Uni			Multi		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
SEX						
Male		1(reference)			1(reference)	
Female	0.531	0.399-0.707	<.0001	0.591	0.438-0.797	0.0006
Age at diagnosis, years						
20-29		1(reference)			1(reference)	
30-39	1.278	0.978-1.67	0.0725	1.267	0.967-1.661	0.0855
40-49	1.47	1.133-1.907	0.0038	1.457	1.12-1.895	0.0051
50-59	1.709	1.317-2.219	<.0001	1.647	1.264-2.146	0.0002
60-69	2.199	1.69-2.862	<.0001	2.087	1.595-2.731	<.0001
70-79	2.172	1.654-2.852	<.0001	2.241	1.694-2.963	<.0001
≥80	2.186	1.56-3.062	<.0001	2.425	1.713-3.432	<.0001
Comorbidities						
DM	1.27	1.184-1.362	<.0001	1.102	1.025-1.184	0.0088
COPD	1.154	1.024-1.3	0.0186	0.993	0.88-1.121	0.9101
LC	2.137	1.346-3.393	0.0013	1.993	1.255-3.165	0.0035
내분비치료						
N		1(reference)			1(reference)	
anastrozole	1.082	0.998-1.173	0.0548	0.957	0.878-1.044	0.3232
letrozole	1.028	0.955-1.106	0.4583	0.912	0.843-0.988	0.0234
tamoxifen	0.81	0.766-0.856	<.0001	0.892	0.84-0.947	0.0002
toremifen	1.136	0.991-1.301	0.0667	1.106	0.962-1.27	0.1559
항암제						
N		1(reference)			1(reference)	
docetaxel	1.316	1.044-1.659	0.02	1.451	1.145-1.84	0.0021
doxorubicin hydrochloride	1.084	1.016-1.157	0.0154	1.187	1.103-1.276	<.0001
paclitaxel	1.775	1.321-2.384	0.0001	1.849	1.363-2.507	<.0001
other	1.157	1.097-1.222	<.0001	1.23	1.158-1.307	<.0001
방사선						
N		1(reference)			1(reference)	
Y	0.96	0.915-1.007	0.0951	0.995	0.945-1.049	0.861
수술						
N		1(reference)			1(reference)	
Y	1.051	0.993-1.112	0.0858	1.034	0.971-1.101	0.2943
표적치료						
N		1(reference)			1(reference)	
Y	1.134	1.044-1.231	0.0028	1.042	0.955-1.138	0.3514

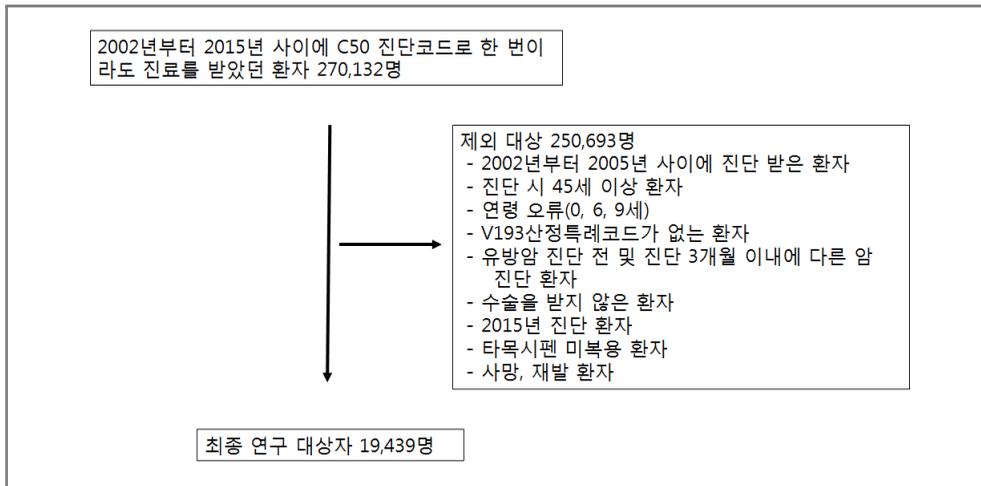
제3절 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자들의 타목시펜 약물복용이행에 미치는 영향 분석

우선 F32, 33, 34, 38, 39 진단 코드를 이용하여 유방암 진단 전 후 우울증 발병률을 확인하였다. 유방암 진단 전 우울증의 정의는 유방암 진단 전 3개월까지 F32, 33, 34, 38, 39 진단 코드로 진료를 본 환자로 정의한 바 이에 해당 하는 환자는 전체 유방암 환자의 8.34%였고 유방암 진단 후 새롭게 상기 진단 코드로 진료를 본 환자는 전체 유방암 환자의 5.68%였다.

〈표 4-8〉 유방암 진단 전 후 우울증 발병률

	전체	
	N(명)	%
우울증 없음	156,985	85.99
3년 이전	10,909	5.98
진단 전 3개월 ~ 3년	4,301	2.36
진단 전 3개월 ~ 진단일	542	0.3
진단 후	9,830	5.38
유방암 진단 전 우울증(~ 유방암 진단 전 3개월)	15,210	8.34

45세 미만, 유방암 수술 후 타목시펜을 복용한 환자들의 약물복용이행도를 확인하기 위해 그림 4-9와 같이 대상 환자를 선택하였다. 최종 연구 대상자는 19,439명 이었다. 이 환자들의 1년째, 2년째 타목시펜에 대한 약물복용이행률은 각각 83.10%와 74.06% 였다. 유방암 진단 전 우울증이 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용 이행에 미치는 영향을 분석한 결과 1년째, 2년째 모두 관련이 없는 것으로 확인되었다.



[그림 4-9] 환자 선택 - 유방암 진단 전 우울증이 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향

<표 4-9> 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행률

치료 기간	타목시펜에 대한 약물복용이행률(45세 미만)
1년	83.10%
2년	74.06%

<표 4-10> 유방암 진단 전 우울증이 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향(치료 1년째)

	Nonadherent n=3285 No.(%)	Adherent n=16154 No.(%)	p-value
유방암 진단전 우울증			0.9167
무	3057 (16.89)	15041 (83.11)	
유	228 (17.00)	1113 (83.00)	

<표 4-11> 유방암 진단 전 우울증이 45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜에 대한 약물복용이행에 미치는 영향(치료 2년째)

	Nonadherent n=4427 No.(%)	Adherent n=12641 No.(%)	p-value
유방암 진단전 우울증			0.9616
무	4134 (25.96)	11807 (74.07)	
유	293 (26.00)	834 (74.00)	

제5장

고찰

제1절 연도별 유방암 발생자수 및 치료 변화 분석	57
제2절 유방암 환자에서의 이차원발암 발생	58
제3절 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자의 타목시펜 약물복용이행에 미치는 영향 분석	60
제4절 연구의 제한점	61

제5장

고찰

제1절 연도별 유방암 발생자수 및 치료 변화 분석

본 연구에서 침윤성 유방암 환자의 정의는 C50 진단 코드와 V193 산정특레코드가 모두 있는 환자로 하였다. 그 결과 침윤성 유방암 환자의 수는 국가암등록통계 자료와 비교할 때 매년 더 높게 잡혔으며 국민건강보험공단 자료를 기준으로 했을 때 국가암등록 통계의 C50 환자 수는 10% 안팎의 차이로 더 적게 확인되었다. 국가건강보험공단 자료는 진료비 청구를 위한 자료이기 때문에 실제 유방암 환자가 아니면서 C50과 V193 코드가 적용되었을 가능성이 있다.

그러나 국가암등록통계 자료를 모으기 위한 조사 방법의 한계로 국내의 모든 암 환자를 확인하지 못한다는 충실도의 문제가 이러한 차이를 가져왔을 가능성도 있다. 2002년 한국중앙암등록사업 연례보고서에 따르면 국내에서 연간 발생하는 암 발생 건수의 90%정도를 등록받고 있는 것으로 설명하고 있다. 최근에는 국민건강보험공단의 중증질환(암)등록자료 및 암 수진자료를 바탕으로 의무기록을 조사하는 암발생통계조사를 시행하고 있으나 조사 인력의 문제와 조사 대상 병·의원의 비협조에 대한 문제가 남아있다.

건강보험공단 자료에서 2013년 침윤성 유방암 환자는 19,221명이었고 진단 후 1년 이내에 수술, 항암화학요법, 방사선치료, 내분비치료, 표적치료 중 어느 하나라도 받은 환자는 18,105명으로 이는 2013년 국가암등록통계 자료의 유방암 환자수 17,292보다 많다. 유방암의 치료는 관련 전문의에 의해 진행될 가능성이 높기 때문에 이를 감안하면 국가암등록통계 자료의 유방암 환자수는 실제 보다 적게 잡히고 있을 가능성이 높다. 상피내암의 경우는 2016년 유방암 백서의 자료와 비교했을 때 본 연구에서 확인되는 수가 더 적다. 이는 조직 검사 상 상피내암으로 나왔으나 수술 후 침윤성 유방암으로 최종 진단이 변경되는 경우가 어떻게 처리되었느냐에 따라 영향을 받을 수 있는 문제라고 생각된다.

본 연구에서는 조직 검사 상 상피내암으로 나왔으나 3개월 이내에 침윤성 유방암으로

나온 경우의 최종 진단은 상피내암이 아니라 침윤성 유방암으로 처리했다. 적어도 이런 방법을 통해 침윤성 유방암이 포함되지 않은 순수한 상피내암 환자들만을 찾아낼 수 있을 것으로 생각된다. 연도별 치료 방법의 적용 추이를 확인한 결과 수술, 방사선치료, 내분비치료를 받는 환자는 증가하였다. 수술은 조기에 발견되는 유방암이 증가하고 첫 진단 시 수술이 불가능한 유방암의 비율이 낮아지는 것이 그 이유라고 생각되고, 방사선치료의 증가는 부분절제술의 증가로 인한 결과라고 생각된다.

내분비치료의 경우 2014년에는 전체 유방암 환자의 거의 70%에 가까운 환자들이 처방받고 있는 것으로 확인된다. 여성호르몬 수용체가 있는 유방암의 전체 유방암의 약 70%를 차지한다고 알려져 있으므로 여성호르몬 수용체가 발현되는 거의 모든 환자가 내분비치료를 받고 있는 것으로 생각된다.

항암제 중에서는 doxorubicin의 사용이 급증하고 있고 표적치료제인 herceptin의 사용도 증가하고 있다. doxorubicin과 herceptin의 대표적인 부작용은 심장관련 부작용으로 추후 심장질환에 대한 의료 수요가 증가할 것으로 예상된다. 또한 폐경 후 내분비치료는 아로마타아제 억제제가 약 70%에서 사용되고 있다. 따라서 골다공증 및 골절에 대한 예방책이 필요할 것으로 생각된다.

제2절 유방암 환자에서의 이차원발암 발생

일반 인구에서 보다 암 생존자에서 이차원발암 가능성이 높은 이유로는 담배, 알콜, 식이 등 여러 환경적 요인과 유전적 요인들이 제시되고 있다. 일차암에 대한 치료도 이차원발암의 발생 원인이 될 수 있다. 본 연구에서는 이차원발암의 발생과 관련하여 유방암과 기타암을 제외하였다.

SEER 데이터를 이용한 연구에서는 새로운 원발암으로 유방암을 포함한 경우 여성 유방암 환자의 SIR이 1.18이었으나 새로운 원발암에서 유방암을 제외하면 이차원발암의 위험은 일반 인구와 비교 시 별로 차이가 없는 것으로 보고되었다⁵.

본 연구에서는 새로운 원발암으로 유방암을 제외했음에도 여성 유방암 환자의 SIR이 1.44로 일반인에 비해 새로운 원발암 발생의 위험이 높은 것으로 확인된다. 전체 환자에 대한 연령별 SIR을 확인한 결과 50세 미만에서는 SIR이 1이상이었으며 젊은 연령일수록 SIR이 더 높았다. 그러나 50세 이상에서는 일반인에 비해 새로운 원발암의 발생 위험이 높지 않았으며 70대에서는 일반인보다 새로운 원발암의 발생 위험이 낮았다. SEER 데이터를 이용한 연구에서도 젊은 연령일수록 SIR이 더 높았으며 70세 이상에서는 SIR이

0.98이었다.

남성 유방암 환자를 대상으로 SIR을 구한 결과 본 연구에서는 SIR이 1.98로 여성 환자에서보다 높았으나 SEER 연구에서는 1.11로 여성보다 낮았다. 그러나 대만의 연구에서는 여성에서 SIR이 1.50, 남성에서 SIR이 2.17로 본 연구와 비슷하게 확인되었다⁴⁵. 여성 유방암 환자에서 암종별 SIR을 확인한 결과 입술, 구강 및 인두, 식도, 후두, 폐, 자궁체부, 난소, 신장, 방광, 뇌 및 중추신경계, 갑상선, 백혈병의 발생은 일반인에 비해 높았고 대장, 담낭 및 기타 담도, 호치킨, 비호치킨 림프종, 다발성 골수종의 발생은 오히려 일반인에 비해 낮았다.

SEER 연구에서는 타액선, 식도, 위, 결장, 유방, 자궁, 난소, 갑상선, 연조직의 암, 피부의 흑색 종과 급성 비 림프구성 백혈병의 발생이 증가하였고 비호 지킨 림프종과 만성 림프성 백혈병, 담낭, 췌장, 폐암(60세 이상), 자궁 경부, 질, 외음부 및 뇌와 중추 신경계의 다른 부위 및 간세포 암의 위험도가 유의하게 낮았다 대만의 연구에서는 식도, 피부, 자궁경부, 전립선, 방광암은 통계적 의미가 없었으나 두경부암, 소화기계암, 폐암, 자궁체부, 난소, 폐와 연부조직, 갑상선, 혈액암 등 나머지 다른 암종의 위험도는 유의하게 높았다.

공통적으로 자궁체부, 난소, 갑상선암의 발생이 증가하고 비 림프구성 백혈병의 발생이 증가함. 유방암, 자궁체부암 그리고 난소암은 모두 여성호르몬의 자극에 의해 영향을 받는 암으로 유방암 환자에서 자궁체부암과 난소암의 발생이 증가하는 이유는 공통된 환경에 기인하는 것으로 설명 가능하다. 그러나 갑상선암에 대해서는 아직 정확한 생리학적 기전을 설명하기는 어려우며 흔히 유방초음파 검사와 더불어 갑상선 초음파를 시행하는 것이 그 이유가 될 수도 있다.

또한 본 연구에서는 남성, 고령인 경우, 당뇨, 간경화를 동반한 경우, 항암화학요법을 시행 받은 경우 이차원발암 발생이 많았고 타목시펜, letrozole을 처방받은 환자에서 이차원발암의 발생이 낮았음. 수술, 방사선치료, 표적치료 여부는 이차원발암 발생과 관련이 없었다. 대만의 연구에서도 남성, 고령, 당뇨, 간경화, 폐쇄성 폐질환, 항암화학요법 시행이 이차원발암 발생을 높이는 것으로 보고하였고 내분비치료는 이차원발암 발생에 영향을 주지 않는 것으로 보고하였으나 약제별로 세분화하지는 않았다.

타목시펜이 이차원발암에 미치는 영향을 확인한 연구에서는 자궁내막암을 포함해 이차원발암 발생의 위험을 높이지 않는다는 보고도 있으나 자궁내막암의 발생 위험을 높인다는 보고들이 있으며 본 연구와 같이 이차원발암의 발생을 낮춘다고 보고한 경우는 찾을 수 없었다. letrozole과 이차원발암과의 관련성에 대한 연구는 거의 없으며 타목시펜과의 비교에서 상대적으로 자궁내막암의 발생을 낮춘다는 보고가 있다. 타목시펜과

letrozole이 이차원발암 발생에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 당노가 암 발생의 위험을 높인다는 연구는 많이 있었으나 간경화가 암 발생에 미치는 영향에 대한 연구는 찾기 힘들며 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

국내에서 이차원발암에 대한 연구는 많지도 않지만 주로 한 병원의 환자들을 대상으로 진행된 연구들이었다. 그러나 최초의 원발암 진단 및 치료 후 이차원발암이 새로 발생한 경우 서로 다른 병원에서 진단 및 치료가 진행될 가능성이 꽤 많다. 따라서 한 병원의 환자들만을 대상으로 한 연구는 실제 이차원발암의 발생을 정확히 찾아내기 어렵다는 문제가 있다. 본 연구는 국민건강보험공단 자료를 이용한 연구로 최초의 원발암 발생 후 다른 병원에서 이차원발암을 진단받았어도 확인 가능하다는 장점이 있다.

제3절 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자들의 타목시펜 약물복용이행에 미치는 영향 분석

약은 복용을 했을 때 의미가 있으며 복용하지 않으면 그 효과는 얻을 수 없다. 내분비치료의 약물복용이행률이 낮은 경우 환자의 예후가 나빠진다는 보고들이 있으므로 내분비치료의 약물복용이행률을 높이기 위한 노력은 중요하다. 연구 방법에 따라 차이를 보이기는 하나 타목시펜 복용 환자에서는 41-88%의 약물복용이행률을 보고하고 있다²³. 본 연구에서도 1년째 83.10%, 2년째 74.06%로 약을 충분히 복용하지 못 하는 환자들이 많음을 알 수 있다.

우울증은 암 환자의 삶의 질뿐만 아니라 암의 진행과 암 환자의 생존에도 안 좋은 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다. 우울증으로 인해 medication adherence가 낮아지고 이것이 우울증이 있는 암 환자의 사망률이 높일 것이라는 가능성이 제시되고 있다³⁹. 많은 연구들이 우울증이 있는 경우 medication adherence가 낮아지는 것으로 보고하고 있으나 연구 결과들이 항상 일치하는 것은 아니다⁴³.

최근 9개의 연구를 메타 분석한 연구에서는 우울증이 유방암 환자의 내분비 치료 adherence를 낮추는 것으로 보고되었다⁴⁴. 특히 젊은 환자와 18개월 미만의 기간 동안 그 효과가 큰 것으로 확인되었다. 따라서 본 연구에서도 45세 미만의 젊은 유방암 환자에서 1년째, 2년째 약물복용이행에 유방암 진단 전 우울증이 어떤 영향을 미치는 지 확인하였다. 그러나 아쉽게도 본 연구에서는 유방암 진단 전 우울증 유무가 1년째, 2년째

약물복용이행에는 아무런 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다. 추후 유방암 진단 후 우울증과 내분비치료 약물복용이행에 대한 분석도 필요할 것으로 생각된다.

제4절 연구의 제한점

본 연구는 국민건강보험공단 자료를 이용한 것으로 청구 자료를 이용한 연구는 진단 또는 치료 코드의 입력 오류 문제가 있을 수 있다. 그러나 유방암 진단 정의와 관련하여 국가암등록통계 자료와 비교한 결과는 연도별, 연령별 발생의 패턴이 거의 유사하여 본 연구의 유방암 정의가 크게 문제가 되지 않을 것으로 보인다. 또한 치료와 관련해서도 내분비치료가 전체 유방암 환자의 약 70%에서 시행되고 있는 등 일반적으로 추정되는 치료의 패턴과 크게 다르지 않아 치료 코드의 입력도 큰 문제는 없는 것으로 판단된다. 그러나 유방암 환자들의 의료이용행태 변화를 전반적으로 살펴보기 위해서는 검사의 변화 등에 대한 조사가 필요하겠으나 본 연구에서는 그에 대한 조사가 진행되지 못했다. 추후 추가적인 연구가 필요하겠다.

이차원발암 발생 연구와 관련해서는 SIR을 구하는 데 있어 분모와 분자에 사용되는 자료가 서로 다른 데에서 오는 문제가 있을 수 있다. 하지만 젊은 연령에서 SIR이 높고 고령으로 갈수록 SIR이 낮아진다는 결과는 다른 연구와 비슷한 결과이다.

국가암통계와 국민건강보험공단 청구자료를 이용한 암발생률 비교 연구에서는 일부 암에서는 두 자료가 거의 일치하고 유방암을 포함한 몇 개의 암종에서 공단 자료가 더 많은 것으로 확인되나 주로 고령에서 차이가 나고 본 연구의 결과에서처럼 40세 이하에서는 두 자료가 거의 일치한다. 따라서 50세 미만 유방암 환자에서 일반인보다 새로운 암발생의 위험이 높다고 결론을 내리는 것에는 무리가 없을 것으로 보인다.

본 연구에서 우울증의 정의는 진료를 본 경우로 국한했다. 실제로는 우울증이 있으나 적절한 진료를 받지 못 하는 환자들이 적지 않은 것으로 생각된다. 심층 인터뷰 등, 다른 방법으로 우울증을 정의하는 방법의 연구들이 필요할 것으로 생각된다. 또한 치료 전 우울증 외에 타목시펜 복용 이행에 영향을 줄 수 있는 다른 질환이나 다른 요인들에 대한 연구가 추가적으로 필요하겠다.

제6장

결론 및 정책제언

제1절 연도별 유방암 발생자수 및 치료 변화 분석	65
제2절 유방암 환자에서의 이차원발암 발생	65
제3절 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자 들의 타목시펜 약물복용이행에 미치는 영향 분석	66

제6장

결론 및 정책제언

제1절 연도별 유방암 발생자수 및 치료 변화 분석

공단 자료를 바탕으로 한 유방암 발생자수는 국가암등록자료보다 약간 더 많았으나 유사한 연도별, 연령별 패턴을 보여주었다. 따라서 C50과 V193 코드를 이용한 유방암 정의는 정확도가 높아 추후 연구에 이용 가능할 것으로 판단된다.

Doxorubicin가 herceptin의 사용이 증가하고 있어 유방암 경험자들의 심장 질환 발병 및 이에 대한 의료 이용이 증가될 것으로 예상되므로 이에 대한 대비가 필요하다. 또한 폐경 후 내분비치료요법으로 아로마타아제 억제제 사용이 증가하고 있어 골다공증 및 골절에 대한 예방책이 필요하다.

제2절 유방암 환자에서의 이차원발암 발생

유방암 환자에서 이차원발암 발생 위험은 남녀 모두 일반인에 비해 높다. 그러나 이는 젊은 연령(50세 미만)에만 해당된다. 따라서 50세 이상의 유방암 환자들에게는 일반인과 같은 정도의 암 검진으로도 충분할 것으로 보이고 50세 미만의 유방암 환자에게는 이차원발암 발생에 대한 교육 및 관심이 필요하겠으나 암 검진의 강도에 대해서는 추가 연구가 필요하다.

당뇨와 간경화 및 암치료방법은 이차원발암 발생에 영향을 주는 요인이다. 당뇨와 간경화에 대한 치료가 이차원발암 발생을 줄일 수 있는지 추가적인 연구가 필요하고 조기 유방암 환자의 치료방법을 선택할 때에는 치료로 인한 효과와 그로 인한 이차원발암 발생 위험에 대한 고려가 필요하다.

제3절 유방암 진단 전 우울증이 폐경 전 유방암 환자들의 타목시펜 약물복용이행에 미치는 영향 분석

45세 미만 유방암 환자들의 타목시펜 약물복용이행률은 낮았으나 유방암 진단 전 우울증 유무는 약물복용이행과 관련이 없었다. 내분비치료의 약물복용이행과 관련이 있는, 교정 가능한 요인들을 찾아냄으로써 약물복용이행률을 높이고자 하는 노력이 필요하다.

참고문헌

참고문헌

1. Shin DW, Sunwoo S, Lee J. Management of cancer survivors in Korea. *Journal of the Korean Medical Association* 2015;58(3):216-26.
2. Lee JE, Shin DW, Cho BL. The current status of cancer survivorship care and a consideration of appropriate care model in Korea. *Korean J Clin Oncol* 2014;10(2): 58-62.
3. Korea Central Cancer Registry. Korean national cancer registration 2013 [Internet]. . 2015.
4. Lee JA, Yu JH, Song Y. Management of long-term breast cancer survivors in Korea. *Journal of the Korean Medical Association* 2016;59(4):266-75.
5. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LA, Hacker DG, Edwards BK, et al. New malignancies among cancer survivors. *SEER cancer registries 1973;2000*.
6. Antoniou AC, Sinilnikova OM, Simard J, Léoné M, Dumont M, Neuhausen SL, et al. RAD51 135G → C modifies breast cancer risk among BRCA2 mutation carriers: results from a combined analysis of 19 studies. *The American Journal of Human Genetics* 2007;81(6):1186-200.
7. Han SA, Park SK, Ahn S, Son BH, Lee MH, Choi DH, et al. The breast and ovarian cancer risks in Korea due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a preliminary report. *Journal of Breast Cancer* 2009;12(2):92-9.
8. Hulka BS, Brinton LA. Hormones and breast and endometrial cancers: preventive strategies and future research. *Environ Health Perspect* 1995;103 Suppl 8:185-9 .
9. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. Cancer risk in menopausal women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2002;16(3):293-307.
10. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhoff CL, Lamb EJ. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril* 2005;83(2):261-74.
11. Druesne-Pecollo N, Touvier M, Barrandon E, Chan DS, Norat T, Zelek L, et al. Excess body weight and second primary cancer risk after breast cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(3):647-54.
12. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *Journal of general internal medicine* 2003;18(11):937-47.
13. Yu G, Schantz SP, Neugut AI, Zhang Z. Incidences and trends of second cancers in female breast cancer patients: a fixed inception cohort-based analysis(United States). *Cancer Causes & Control* 2006;17(4):411-20.

14. Andersson M, Jensen M, Engholm G, Henrik Storm H. Risk of second primary cancer among patients with early operable breast cancer registered or randomised in Danish Breast Cancer cooperative Group(DBCG) protocols of the 77, 82 and 89 programmes during 1977-2001. *Acta Oncol* 2008;47(4):755-64.
15. Munhoz AM, Aldrighi CM, Montag E, Arruda EG, Aldrighi JM, Gemperli R, et al. Clinical outcomes following nipple-areola-sparing mastectomy with immediate implant-based breast reconstruction: a 12-year experience with an analysis of patient and breast-related factors for complications. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(3):545-55.
16. Mellekjær L, Friis S, Olsen JH, Scélo G, Hemminki K, Tracey E, et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *International journal of cancer* 2006;118(9):2285-92.
17. Volk N, Pompe-Kirn V. Second primary cancers in breast cancer patients in Slovenia. *Cancer Causes & Control* 1997;8(5):764-70.
18. Tanaka H, Tsukuma H, Koyama H, Kinoshita Y, Kinoshita N, Oshima A. Second primary cancers following breast cancer in the Japanese female population. *Jap J Cancer Res* 2001;92(1):1-8.
19. Chavez-MacGregor M, Valero V. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women: Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al(Gartnavel Royal Hosp, Glasgow, UK; Western Infirmary, Glasgow, UK; et al) *BMJ* 344: e2718, 2012 §. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly* 2012;23(4):324-5.
20. Kim Z, Min SY, Yoon CS, Jung K, Ko BS, Kang E, et al. The basic facts of Korean breast cancer in 2012: results from a nationwide survey and breast cancer registry database. *Journal of breast cancer* 2015;18(2):103-11.
21. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The lancet* 2011;378(9793):771-84.
22. Freedman OC, Fletcher GG, Gandhi S, Mates M, Dent SF, Trudeau ME, et al. Adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: a systematic review of the evidence for the 2014 Cancer Care Ontario systemic therapy guideline. *Curr Oncol* 2015;22(Suppl 1): S95-S113.
23. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY, Bluethmann SM, Vernon SW. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(2):459-78.
24. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*

- 2011;126(2):529-37.
25. Vrščaj MU, Kovačič J, Bebar S, Djurišič A, Fras P, Robič V. Endometrial and other primary cancers after tamoxifen treatment of breast cancer—results of retrospective cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001;95(1):105-10.
 26. Swerdlow AJ, Jones ME, British Tamoxifen Second Cancer Study Group. Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case- control study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):375-84.
 27. Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, Avital I, Stojadinovic A, Man YG, et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *J Cancer* 2014;5(2):151-5.
 28. Chlebowski RT, Schottinger JE, Shi J, Chung J, Haque R. Aromatase inhibitors, tamoxifen, and endometrial cancer in breast cancer survivors. *Cancer* 2015;121(13):2147-55.
 29. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncology letters* 2015;9(4):1509-14.
 30. Walker J, Holm Hansen C, Martin P, Sawhney A, Thekkumpurath P, Beale C, et al. Prevalence of depression in adults with cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2013;24(4):895-900.
 31. Choi K, Park SM. Psychological Status and Associated Factors among Korean Cancer Survivors: a Cross-Sectional Analysis of the Fourth & Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *J Korean Med Sci* 2016;31(7):1105-13.
 32. Lee BO, Choi W, Sung NY, Lee S, Lee CG, Kang JI. Incidence and risk factors for psychiatric comorbidity among people newly diagnosed with cancer based on Korean national registry data. *Psycho-Oncology* 2015;24(12):1808-14.
 33. Fann JR, Thomas-Rich AM, Katon WJ, Cowley D, Pepping M, McGregor BA, et al. Major depression after breast cancer: a review of epidemiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2008;30(2):112-26.
 34. Kissane DW, Grabsch B, Love A, Clarke DM, Bloch S, Smith GC. Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38(5):320-6.
 35. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005;330(7493):702.
 36. Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang J, Lee S, et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(6):644-55.
 37. Kang JI, Sung NY, Park SJ, Lee CG, Lee BO. The epidemiology of psychiatric

- disorders among women with breast cancer in South Korea: analysis of national registry data. *Psycho-Oncology* 2014;23(1):35-9.
38. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients. *Cancer* 2009;115(22):5349-61.
 39. Pinquart M, Duberstein P. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010;40(11):1797-810.
 40. Hjerl K, Andersen EW, Keiding N, Mouridsen HT, Mortensen PB, Jørgensen T. Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. *Psychosomatics* 2003; 44(1):24-30.
 41. Goodwin JS, Zhang DD, Ostir GV. Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(1): 106-11.
 42. Kanani R, Davies E, Hanchett N, Jack R. The association of mood disorders with breast cancer survival: an investigation of linked cancer registration and hospital admission data for South East England. *Psycho-Oncology* 2016;25(1):19-27.
 43. Cahir C, Guinan E, Dombrowski SU, Sharp L, Bennett K. Identifying the determinants of adjuvant hormonal therapy medication taking behaviour in women with stages I-III breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Patient Educ Couns* 2015;98(12):1524-39.
 44. Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy(AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152(2):239-46.
 45. Hung M-H, Liu C-J, Teng C-J, Hu Y-W, Yeh C-M, Chen S-C, et al. Risk of second non-breast primary cancer in male and female breast cancer patients: a population based cohort study *PLoS ONE* 11(2): e0148597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148597>.
 46. Seo H-J. A comparison of the cancer incidence rates between KCCR's registered cancer statistics and NHIC's data of Insurance Claims 2011.

연구보고서 2016-20-028

유방암 경험자들의 이차원발암 발생 분석 및 우울증이 치료에 미치는 영향 분석

발행일 2017년 6월 30일

발행인 강중구

편집인 장호열

발행처 국민건강보험공단 일산병원 연구소

주소 경기도 고양시 일산동구 일산로 100

전화 031) 900-6982 ~ 6987

팩스 031) 900-6999

인쇄처 지성프린팅 (02-2278-2493)

〈비매품〉



국민건강보험 일산병원 연구소



(우)10444 경기도 고양시 일산동구 일산로 100 (백석1동 1232번지)
대표전화 031-900-0114 / 팩스 031-900-6999
www.nhimc.or.kr

2016 NHIS Ilsan Hospital Institute of Health Insurance & Clinical Research

N a t i o n a l H e a l t h I n s u r a n c e S e r v i c e I l s a n H o s p i t a l