



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](#)

폐암의 조직학적 형태 변화

: 연령-기간-코호트 효과 분석 1995-2014



연세대학교 보건대학원

역학전공

박 수 경

폐암의 조직학적 형태 변화
: 연령-기간-코호트 효과 분석 1995-2014

지도 지 선 하 교수

이 논문을 보건학석사 학위논문으로 제출함


2015년 6월 일


연세대학교 보건대학원

역 학 전 공

박 수 경

박수경의 보건학석사 학위논문을 인준함

심사위원 지 선 하 

심사위원 김 희 진 

심사위원 설 재 응 



연세대학교 보건대학원

2015년 6월 일

감사의 말씀

지난 2년간 학문에 대한 열정이 가득한 이곳에서 많이 배우고 성장할 수 있었습니다. 직장과 학업을 병행하는 것이 생각만큼 쉽지 않았지만, 스스로 결정한 무언가를 주체적으로 이뤄낸 값진 시간이었습니다. 작은 결실을 맺기까지 도움 주신 많은 분들께 감사드립니다.

연구의 방향을 제시해주시고 용기를 북돋아 주신 지선하 교수님, 작은 질문에 함께 고민해주시고 지도해주신 덕분에 마지막 학기까지 많이 배울 수 있었습니다. 진심으로 감사드립니다. 논문 작성의 기초부터 세심한 부분까지 도움 주신 김희진 교수님, 부족한 논문 검토해주시고 격려해주신 설재웅 교수님, 마지막까지 정성껏 지도해 주신 많은 도움 주신 조어린 교수님 감사드립니다. 또한 직접 통계 분석 할 수 있도록 보건통계의 이론부터 실습까지 매 학기 많은 가르침 주신 남정모 교수님과 박소희 교수님께도 감사드립니다.

한걸음 더 나아갈 수 있는 기회를 허락해 주신 의무기록팀 서정숙 팀장님, 바쁜 업무 중에도 따뜻한 관심과 격려 보내주신 양지현 과장님, 종양등록자료 관련하여 도움주시고 조언해주신 최수연 과장님 감사드립니다. 함께 고민하며 힘이 되어준 성경, 수경과 학업에 정진할 있도록 배려해주신 의무기록팀 모든 선생님들께 감사의 마음을 전합니다.

입학 후 막연했던 대학원 생활 애정어린 조언과 도움주신 멘토 변경향 선생님, 최보영 선생님, 임소라 선생님, 홍경란 선생님, 이미화 선생님 감사합니다. 소중한 동기 안세나 선생님, 이선영 선생님, 문호정 선생님, 그리고 마지막까지 함께 고생하고 의지했던 슬기에게도 고맙다는 말을 전하고 싶습니다. 좋은 사람들과 함께여서 더욱 값진 시간이었습니다. 걸어가는 길은 조금씩 다르더라도 각자의 위치에서 항상 좋은 일만 가득하기를 바랍니다.

새로운 도전에 늘 격려해주시고 아낌없이 지원해주시는 할아버지, 두 남매
를 항상 믿어주시고 바르게 클 수 있도록 사랑으로 보살펴 주시는 부모님, 지
친 누나를 웃게 하는 병주, 마지막으로 기쁠 때나 힘들 때나 옆에서 큰 힘이
되어 주는 든직한 태균, 고맙고 많이 사랑합니다.

첫 발을 내딛는 단계에 도움을 주신 모든 분들께 감사드리며, 늘 배우는 자
세로 임하고 노력하는 사람이 되겠습니다.

2015년 06월

박 수 경 올림



차 례

I. 서론	1
1. 연구의 배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	4
II. 연구방법	5
1. 연구모형(틀)	5
2. 연구대상	6
3. 변수의 선정 및 정의	6
4. 분석 방법	9
III. 연구결과	10
1. 연구 대상자의 일반적 특성	10
2. 폐암의 조직학적 형태에 따른 차이 분석	12
3. 진단 시기별 폐암의 조직학적 분포	15
4. 연령-기간-코호트 효과 분석	18
IV. 고찰	32
V. 결론	38
참고문헌	40
ABSTRACT	47

표 차 례

Table 1. Characteristics of lung cancer patients over a 20-year-period, 1995-2014	11
Table 2. Comparison of clinical characteristics by histological type of lung cancer	14
Table 3. Comparison of histological type by diagnosed year in men (5-year periods)	16
Table 4. Comparison of histological type by diagnosed year in women (5-year periods)	17
Table 5. Summary statistics of various age-period-cohort models for lung adenocarcinoma proportion between 1995-2014	24
Table 6. Summary statistics of various age-period-cohort models for lung squamous cell carcinoma proportion between 1995-2014	31

그림 차례

Figure 1. Research model(equation).	5
Figure 2. Research model(graph).	5
Figure 3. Age-period effects on the proportion of lung adenocarcinoma in men.	18
Figure 4. Age-cohort effects on the proportion of lung adenocarcinoma in men.	19
Figure 5. Age-period-cohort effects on the proportion of lung adenocarcinoma in men.	20
Figure 6. Age-period effects on the proportion of lung adenocarcinoma in women.	21
Figure 7. Age-cohort effects on the proportion of lung adenocarcinoma in women.	22
Figure 8. Age-period-cohort effects on the proportion of lung adenocarcinoma in women	22
Figure 9. Age-period effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in men.	25
Figure 10. Age-cohort effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in men.	26
Figure 11. Age-period-cohort effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in men.	27
Figure 12. Age-period effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in women.	28

Figure 13. Age-cohort effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in women. 28

Figure 14. Age-period-cohort effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in women. 29



국 문 요 약

폐암의 조직학적 형태 변화

: 연령-기간-코호트 효과 분석 1995-2014

연구 배경

최근 폐암의 조직학적 형태 양상이 지속적으로 변화하고 있다. 선암의 비율이 증가하고, 편평세포암의 비율이 감소하는 요인으로는 흡연율 감소, 담배 종류 변화, 조직학적 진단 기술의 발달 등이 주로 거론되고 있으며, 시대에 따른 외부 환경 요인의 복합적인 변화가 영향을 주었을 것으로 보인다.

본 연구는 한 개의 대학병원에서 20년간 폐암으로 진단받은 환자를 대상으로 진단 시기와 진단 당시 연령을 바탕으로 출생 코호트를 구성하여, 세대 간 폐암의 조직학적 형태 변화 양상을 살펴보고자 한다.

연구대상 및 방법

1995년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 연세대학교 세브란스병원에서 기관, 기관지 및 폐암으로 등록된 30세 이상 환자를 대상으로 후향적 연구를 수행하였다. 연구대상자는 12,106명으로 남성 8,551명(70.6%), 여성 3,555명(29.4%) 이었으며, 폐암 진단 당시 평균 연령은 63.6세이었다. 조직학적 형태는 선암이 5,449명(45.0%)으로 가장 높았고, 편평세포암 3,248명(26.8%), 소세포암 1,383명(11.4%) 순이었다.

폐암의 조직학적 형태 구성 비율에 차이를 미치는 관련 요인은 연령-기간-코호트 모델을 이용하여 분석하였다.

연구결과

진단 시기와 진단 당시 나이를 바탕으로 출생 코호트를 구성하여 폐암의 조직학적 형태 변화에 영향을 미치는 요인을 분석한 결과, 남성의 경우 연령, 기간, 코호트 효과 모두 의미있는 영향을 미치는 것으로 분석되었으며, 여성의 경우 기간 효과만이 유의한 것으로 나타났다.

남성에서 연령 효과는 진단 당시 35세 이상 45세 미만인 경우 선암의 비율이 높고, 60세 이상에서는 편평세포암의 비율이 높은 것으로 나타났다. 코호트 효과는 1950년대와 1960년대 출생 남성 코호트의 경우 선암 비율이 높고, 1935년-1950년 출생 남성 코호트에서는 편평세포암 비율이 높게 나타났다. 기간 효과는 성별, 암종별 분석에서 모두 유의하였으며, 최근으로 올수록 남녀모두 선암의 비율은 증가하고, 편평세포암의 비율은 감소하는 경향을 보였다.

결론

시대에 따라 변화하는 외부 환경을 고려하여 폐암의 조직학적 형태 비율 변화에 영향을 미치는 요인을 연령-기간-코호트 모델을 통해 분석하였으며, 그 결과 기간 변화에 따른 효과가 가장 큰 것으로 나타났다. 본 연구는 한 개의 기관에 국한된 자료로서 국가 전체 폐암 발생 양상을 추정하지는 못하였으나 연령, 기간, 코호트 효과를 고려하여 폐암의 조직학적 형태별 비율 변화에 영향을 미치는 요인을 추정하였다는 것에 의의가 있다. 추후 국가 전체 자료를 이용한 우리나라 폐암 발생의 조직학적 형태 변화에 대한 공신력있는 연구가 필요할 것으로 보인다.

핵심어: 폐암, 조직학적 형태, 연령-기간-코호트효과

I. 서론

1. 연구의 배경 및 필요성

폐암이란 폐에 생긴 악성 종양을 말하며, 암세포의 크기와 형태를 기준으로 소세포암(Small cell carcinoma)과 비소세포암(Non-small cell carcinoma)으로 나누고, 비소세포암은 다시 선암(Adenocarcinoma), 편평세포암(Squamous cell carcinoma), 대세포암(Large cell carcinoma) 등으로 분류한다(국가암정보센터, 2014).

2012년 우리나라 폐암 발생은 인구 10만 명당 43.9명으로 전체 암 발생의 9.9%를 차지하였다. 조직형태학적 비율은 선암이 41.7%로 가장 높았고, 편평세포암(23.6%), 소세포암(11.1%) 순이었다. 조직학적 형태에 따른 발생빈도를 2009년과 비교해 보았을 때, 2012년 선암과 소세포암이 차지하는 비율은 각각 5.7%, 0.2% 증가하였고, 편평세포암의 비율은 -1.7% 감소하였다(중앙암등록본부, 2011-2014).

선암은 젊은 연령층, 모든 세대 여성, 비흡연자에게 가장 흔한 암종으로 주로 말초 폐 조직에 발생하며(Muscat & Wynder, 1995), 발생에 있어 편평세포암과 소세포암에 비해 흡연과의 상관관계가 비교적 약한 것으로 알려져 있다(Lubin & Blot, 1984).

편평세포암은 다른 기관지 암종에 비해 진단 당시 연령이 높고(Teeter, Holmes and McFarlane, 1987), 흡연과의 관련성이 높은 암종으로 현재 또는 과거흡연자의 경우 비흡연자에 비해 발생의 위험이 높다(Morabia & Wynder, 1991; Seki et al., 2013)

소세포암은 빠른 성장 속도로 인해 진단 당시 다른 장기에 전이된 경우가

많아 예후가 나쁜 편에 속하지만 항암 화학요법이나 방사선 치료에 민감하게 반응한다(국가암정보센터, 2014). 소세포암은 과거 남성에게 많이 발생하였으나, 최근 성별 간 발생 격차가 줄어들고 있다(Govindan et al., 2006). 흡연량과 높은 상관관계를 보이며, 다른 암종에 비해 과다흡연자(Heavy smoker)에서 발생의 위험이 높다(Morabia & Wynder, 1991).

1970년대 이후 여러 연구에서는 시대에 따라 폐암의 조직학적 형태 양상이 지속적으로 변화하고 있음을 보고하였다(Valaitis, Warren and Gamble, 1981; Dodds, Davis and Polissar, 1986; Reyes, Chua and Aranha, 1987).

폐암 중 선암의 발생은 1980년대 후반부터 북아메리카, 북유럽, 서유럽, 오세아니아 지역에서 성별, 인종에 관계없이 지속적으로 증가하였으며(Devesa et al., 2005), 국내에서 진행된 병원 기반 코호트 연구에서도 1980년대 후반을 기점으로 폐 선암은 발생이 증가하고, 편평세포암은 발생이 감소하였다(Choi et al., 1994).

흡연은 폐암 발생 위험을 증가시키는 주요 인자로 흡연율의 변화는 폐암 발생률 변화와 밀접한 관련이 있다(Jemal, Chu and Tarone, 2001). 폐암 환자의 흡연력을 분석한 박무석 등(2003)의 연구 결과, 선암에 비해 편평세포암과 소세포암 환자에서 현재 흡연 및 과거 흡연의 비율이 높은 것으로 보고된 바 있어, 시대 별 흡연율 변화는 폐암의 발생뿐만 아니라 조직학적 형태 변화에도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

1980년 79.3%에 이르던 대한민국 성인 남성 흡연율은 1995년 국민건강증진법 제정 이후 10년간 약 20% 감소하였고, 2004년 담뱃값 인상과 지속적인 금연구역 확대, 보건소 금연클리닉 등 다양한 금연정책으로 꾸준히 감소하였다(송태민, 2011). 국민건강영양조사 자료에 따르면 19세 이상 성인 남성 흡연율은 1998년 66.3%에서 2013년 42.1%로 30% 이상 감소하였고, 성인 전체 흡연율은 같은 기간 35.1%에서 24.1%로 감소하였다(질병관리본부, 2014).

흡연율의 감소 이외에도 담배 종류의 변화, 조직학적 진단 기술 발달, 간접 흡연, 공기 중 미세먼지 농도의 변화 등 급격히 변하는 외부 환경은 폐암의 조직학적 형태 변화에 영향을 미치는 요인이 될 수 있으므로, 분석 시 연령과 진단 시점을 모두 고려한 방법이 필요할 것으로 생각된다.

1960년부터 30년간 폐암 발생의 연령, 기간, 코호트 효과를 모두 고려한 Zheng 등(1994)의 선행연구에서는 세대 간 폐암 발생에 유의한 차이가 있다고 보았다. 발생 시점만 고려하였을 때, 과거에서 최근으로 오면서 폐 선암 발생이 증가하였지만, 진단 시점과 진단 당시 나이를 바탕으로 출생 코호트를 구성하여 분석한 결과 젊은 세대의 선암 발생은 오히려 감소하여 세대 간 폐암 발생에 차이가 있음을 시사하였다.

국내에서 진행된 기존 폐암 관련 연구로는 폐암의 임상적 특성 분석(류정선 등, 2006; 임정환 등, 2006; 문경민 등, 2009), 치료결과 분석(박기룡, 2003; 윤원섭, 양대식, 김철용, 2007; 허길자, 2013), 생존율 분석(유재은, 2009; 조정아, 2010; 정금숙, 2014)과 관련된 연구는 많았지만, 폐암의 조직학적 형태 변화 양상에 대한 연구는 드문 실정이다. Choi 등(1993)의 연구에서 1981년-1990년 사이 진단 된 폐암환자의 조직학적 형태 변화를 논의한 바 있으나, 최근 기간을 포함한 연구와 성별과 세대 간 차이를 모두 고려한 연구는 찾기 어려웠다. 따라서 본 연구에서는 폐암 환자의 진단 시기와 진단 당시 연령을 바탕으로 출생 코호트를 구성하여 세대 간 폐암의 조직학적 형태 변화 양상을 살펴보고자 한다.

2. 연구 목적

서울 소재 한 개의 대학병원에서 1995년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 폐암으로 진단 받은 30세 이상 환자들의 자료를 분석하여 성별, 진단 시기별 폐암의 조직학적 형태 변화 양상을 살펴보고, 조직학적 형태 구성 비율 변화에 영향을 미치는 요인을 알아보려고 한다. 본 연구의 구체적인 연구 목적은 다음과 같다.

첫째, 서울 소재 한 개의 대학병원에서 20년간 폐암으로 등록된 환자들의 성별에 따른 연령 분포와 조직학적 형태 비율의 차이를 알아본다.

둘째, 조직학적 형태에 따라 종양의 위치, 흡연력, 최초 병기, 생존기간에 차이가 있는지 알아본다.

셋째, 진단 시기를 5년 단위로 나누어 성별과 진단 시기에 따라 폐암의 조직학적 형태 변화 추이를 알아본다.

넷째, 연령-기간-코호트 분석을 시행하여, 폐암의 조직학적 형태 구성 비율 변화에 영향을 미치는 관련 요인을 추정한다.

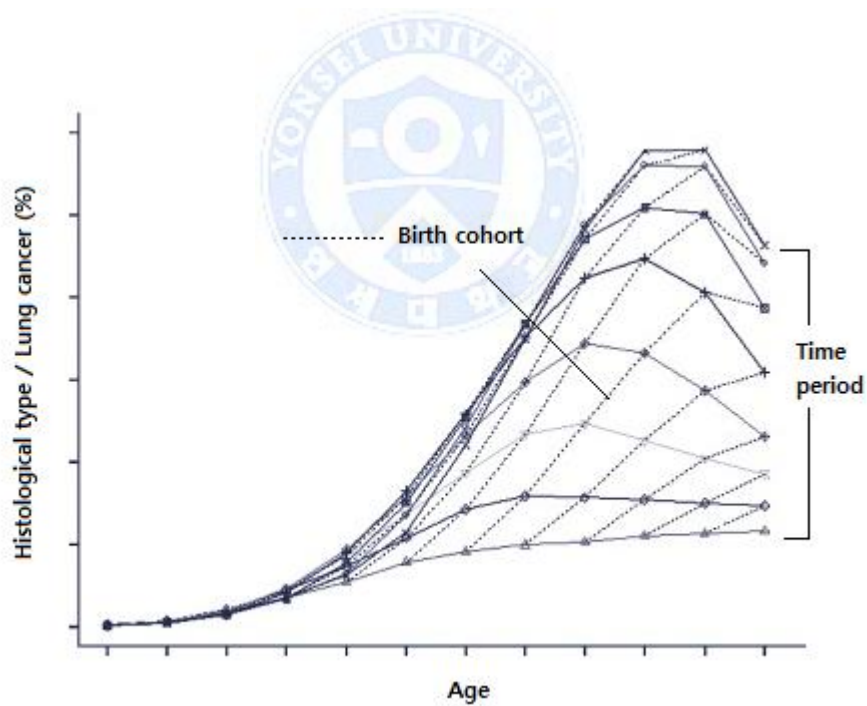
II. 연구방법

1. 연구모형(틀)

$$M_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \varepsilon_{ij}$$

M_{ij} : i 연령이 j 시기 일 때 특정 조직학적 형태의 비율
 μ : 평균
 α_i : age group
 β_j : time period
 γ_k : birth cohort
 ε_{ij} : 오차항

Figure 1. Research model(equation).



< 그림 출처: Yang & Land, Age-Period-Cohort Analysis, 2013 >

Figure 2. Research model(graph).

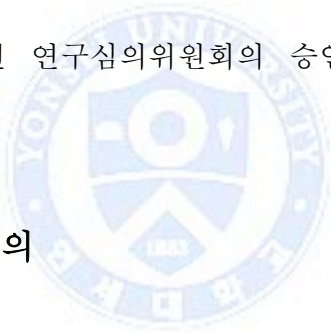
2. 연구대상

1995년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 연세대학교 세브란스병원에서 기관, 기관지 및 폐암(국제질병사인분류 ICD-10 상병코드 C33-34, 이하 폐암)으로 등록된 30세 이상 환자를 대상으로 후향적 연구를 수행하였다.

상기 기간 동안 폐암으로 등록된 환자는 12,158명 이었고, 30세 미만 환자 52명을 제외 후 12,106명을 최종 연구 대상자로 하였다.

최종 대상자의 성별, 폐암 최초 진단일, 진단 당시 나이, 원발 부위, 조직학적 형태분류, 최초 병기, 흡연력, 생존기간은 의무기록에 기재된 내용을 바탕으로 수집하였다.

본 연구는 세브란스병원 연구심의위원회의 승인을 받았다(과제승인번호: 4-2015-0162).



3. 변수의 선정 및 정의

가. 최초 진단일

폐암이 발생한 연도, 월, 일로 본원에서 처음 진단된 경우 폐암 때문에 본원에 처음 방문한 날을 최초 진단일로 하였다. 타 의료기관 첫 진단인 경우 서류형식의 진단기록 중 가장 빠른 날짜 또는 폐암 진단 과거력 및 진단일이 명확히 기재된 경우 그 날짜를 최초 진단일로 하였다. 타 의료기관에서의 분명한 진단, 치료 기록이 없거나 사실만 확인되고 해당 정보가 없는 경우 본원 진료를 첫 진료로 간주하였다.

나. 진단 당시 나이

폐암으로 처음 진단 받았을 당시의 만 나이를 기준으로 하였다. 연령별 그룹 분석 시에는 5세 단위로 30-34세부터 75-79세 까지 10개 그룹으로 나누고, 80세 이상의 경우 연령에 상관없이 하나의 그룹으로 보아 총 11개의 그룹으로 분류하였다.

다. 원발 부위

세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 국제질병사인분류 (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD) 10차 개정판(ICD-10)을 기준으로 C33(기관의 악성 신생물)과 C34(기관지 및 폐의 악성 신생물) 코드를 폐암으로 분류하였고, C34는 4단위 세분류에 따라 C34.0(주기관지), C34.1(폐 상엽), C34.2(폐 중엽), C34.3(폐 하엽), C34.8(기관지 및 폐의 중복병변), C34.9(상세불명의 기관지 또는 폐)로 분류하였다.

라. 조직학적 형태분류

폐암의 조직학적 형태분류는 세계보건기구(WHO)의 종양학 국제질병분류(The International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O) 기준으로 분류하였다. 선암(Adenocarcinoma)에는 ICD-O code 8140, 8210-11, 8230-8231, 8250-8260, 8323, 8480-8490, 8550을 포함하고, 편평세포암(Squamous cell carcinoma)에는 ICD-O code 8052, 8070-8074, 8083을 포함하였다. 소세포암(Small cell carcinoma)은 8041-8045, 대세포암(Large cell

carcioma)은 8012-8013을 대상으로 하였다. 위의 분류에 해당되지 않는 다른 암종은 기타(Others)로 분류하였으며, 기타에는 카르시노이드종양(Carcinoid tumor), 선편평세포암(Adenosquamous carcinoma), 아데노이드낭성암(Adenoid cystic carcinoma), 신경내분비암(Neuroendocrine carcinoma) 등이 포함되었다. 달리 분류되지 않은 암종(Carcinoma, NOS)은 Unspecified carcinoma로 분류하고, 영상학적으로만 진단되어 조직병리 확진이 없는 경우 No information으로 분류하였다.

마. 최초 병기

최초 병기는 처음 진단 당시 의무기록상에 기재된 내용을 참고하여 입력된 자료로 분석하였다. AJCC(American Joint Committee on Cancer) staging에 의한 TNM 분류를 시행하여 종합병기 I, II, III, IV기로 구분하였고, 의무기록을 통하여 진단 당시 병기를 알 수 없는 경우 No information으로 분류하였다.

바. 흡연력

의무기록에 기재된 내용을 바탕으로 현재 흡연자이거나 과거 흡연 경험이 있는 경우 흡연자로 분류하고, 흡연 경험이 없는 경우 비흡연자로 분류하여 분석하였다.

사. 생존 기간

환자의 사망여부는 의무기록에 사망으로 기재되거나, 원무정보에 사망으로 등록된 경우를 사망으로 보았고, 폐암을 최초로 진단받은 날로부터 사망일까지

지를 생존 기간으로 계산하였다. 사망의 내용을 확인할 수 없는 경우 2015년 5월 31일까지 생존한 것으로 간주하였다.

4. 분석 방법

폐암 환자의 성별에 따른 연령 분포와 조직학적 형태 비율의 차이를 알아보기 위해 t 검정과 카이제곱 검정을 시행하였고, 선암과 편평세포암의 임상학적 특성을 비교하기 위하여 카이제곱 검정과 비모수 일원분산분석(Kruskal-Wallis test)을 시행하였다. 진단 시기를 5년 단위로 나누어 성별과 진단 시기에 따른 연령 변화를 알아보기 위해 ANOVA 검정을 시행하였고, 진단 시기에 따른 조직학적 형태 비율 차이는 카이제곱 검정으로 알아보았다.

폐암의 조직학적 형태 구성 비율에 차이를 미치는 요인은 연령-기간-코호트(Age-period-cohort, 이하 APC) 분석을 하여 추정하였다. 연령과 코호트의 합이 기간 변수가 되는 공선성 때문에 3가지 효과를 동시에 추정할 수 없는 APC 분석의 식별(identification) 문제는 Intrinsic estimator(IE) 방법으로 해결하였으며, IE는 Stata 13.1의 apc_ie 패키지를 이용하였다.

모든 통계적 분석은 SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)과 Stata 13.1 (StataCorp LP, TX, USA)을 사용하였고, 통계적인 유의수준은 P-value 값 0.05 미만으로 설정하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

전체 연구대상자 12,106명 중 남성 8,551명(70.6%), 여성 3,555명(29.4%)으로 남성이 여성보다 2.4배 많았다. 대상자들의 폐암 진단 당시 평균 연령은 63.6세였으며, 남성 64.5세, 여성 61.6세로 남성이 여성보다 3세 높았다. 남녀 간 평균 진단 연령 차이는 통계학적으로 유의하였다($p < 0.001$).

5세 단위로 구간을 나눈 집단별 분포로는 남녀 모두 65세 이상 69세 미만 집단이 차지하는 비율이 가장 높았다.

조직학적 형태로는 전체 연구 대상자 12,106명 중 비소세포암이 9,468명(77.4%), 소세포암이 1,383명(11.4%)로 비소세포암의 비율이 높았다.

전체 기간동안 남성 폐암의 선암(34.3%)과 편평세포암(34.6%)의 진단 비율에는 큰 차이가 없었으나, 여성 폐암에서는 선암(70.7%)의 빈도가 편평세포암(8.2%)에 비해 높았다.

소세포암은 전체 11.4%로 선암, 편평세포암에 이어 3번째로 많았고, 남성 14.1%, 여성 5.0%로 남성에게 더 많았다. 대세포암 진단 환자는 전체 암종의 1.0%를 차지하였고, 남성에게 더 많았다. 달리 분류되지 않은 암종, 기타 암종, 조직학적 병리 정보가 없는 폐암 환자는 전체 암종의 11.2%를 차지하였다(Table 1).

Table 1. Characteristics of lung cancer patients over a 20-year-period,
1995-2014

	Men	Women	Overall	p value
No. of patients (%)	8,551 (70.6)	3,555 (29.4)	12,106 (100.0)	
Age (Mean \pm S.D.)	64.5 \pm 10.2	61.6 \pm 11.6	63.6 \pm 10.7	<0.001
Age (years)				
30-34	52 (0.6)	46 (1.3)	98 (0.8)	
35-39	93 (1.1)	92 (2.6)	185 (1.5)	
40-44	204 (2.4)	160 (4.5)	364 (3.0)	
45-49	355 (4.2)	266 (7.5)	621 (5.1)	
50-54	647 (7.6)	403 (11.3)	1,050 (8.7)	
55-59	1,067 (12.5)	509 (14.3)	1,576 (13.0)	
60-64	1,538 (18.0)	532 (15.0)	2,070 (17.1)	
65-69	1,747 (20.4)	582 (16.4)	2,329 (19.2)	
70-74	1,559 (18.2)	486 (13.7)	2,045 (16.9)	
75-79	899 (10.5)	311 (8.7)	1,210 (10.0)	
80세이상	390 (4.5)	168 (4.7)	558 (4.6)	
Histologic type (%)				<0.001
Non-small cell carcinoma	6,420 (75.1)	2,948 (82.9)	9,368 (77.4)	
Adenocarcinoma	2,936 (34.3)	2,513 (70.7)	5,449 (45.0)	
Squamous cell carcinoma	2,955 (34.6)	293 (8.2)	3,248 (26.8)	
Large cell carcinoma	99 (1.2)	16 (0.5)	115 (1.0)	
NSCLC, NOS	430 (5.0)	126 (3.5)	556 (4.6)	
Small cell carcinoma	1,205 (14.1)	178 (5.0)	1,383 (11.4)	
Carcinoma, NOS	252 (2.9)	79 (2.2)	331 (2.7)	
Others	221 (2.6)	126 (3.6)	347 (2.9)	
No information	453 (5.3)	224 (6.3)	677 (5.6)	

S.D: Standard deviation, NSCLC: Non-small cell carcinoma, NOS: Not otherwise specified

2. 폐암의 조직학적 형태에 따른 차이 분석

전체 폐암 중 가장 높은 비율을 차지하는 선암과 편평세포암의 임상적 특성을 비교한 결과는 다음과 같다.

선암 환자 5,449명 중 남성 환자는 2,936명(53.9%)으로 여성 환자 2,513명(46.1%)보다 많았고, 편평세포암 환자 3,248명 중 남성 환자는 2,955명(91.0%)으로, 여성 환자는 293명(9.0%)보다 많았다. 성별 간 비율 차이는 선암에 비해 편평세포암에서 더 크게 나타났다($p < 0.001$).

종양이 발생한 위치를 비교하였을 때 선암과 편평세포암 발생 부위에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p < 0.001$). 편평세포암의 경우 6.3%가 주기관지에 발생한 것에 비해 선암은 2.3%만이 주기관지에 발생하였다. 기관과 주기관지를 제외한 다른 부위에서는 두 암종 간 발생 비율에 큰 차이는 없었다.

진단 당시 최초 병기는 편평세포암의 경우 진단 당시 3기인 환자의 비율이 33.8%로 가장 많았으며, 선암의 경우 진단 당시 4기인 환자의 비율이 46.5%로 가장 많은 것으로 나타나 두 암종 간 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$).

흡연 경험의 유무로 흡연력을 분석한 결과 선암 환자의 36.0%, 편평세포암 환자의 69.6%가 흡연 경험이 있었고, 두 암종 간 흡연력 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$). 편평세포암에서 여성 환자 비율이 적은 것을 고려하여 암종별, 성별에 따른 흡연 과거력을 추가로 분석한 결과 남성은 선암 환자 중 63.0%, 편평세포암 환자 중 73.9%가 흡연의 경험이 있어 두 집단 간 차이가 약 10%였으나, 여성의 경우 선암 환자 중 4.5%, 편평세포암 환자 중 26.6%가 흡연 경험이 있는 것으로 나타나 남성보다 두 암종 간 흡연 과거력에 더 큰 차이를 보였다.

폐암을 진단 받은 날짜부터 사망일까지의 기간을 계산한 생존기간의 중앙값

은 선암이 편평세포암 보다 높았고($p < 0.001$), 같은 암종 내에서는 남성보다 여성의 생존기간 중앙값이 더 높은 것으로 나타났다(Table 2).



Table 2. Comparison of clinical characteristics by histological type of lung cancer

	Adenocarcinoma			Squamous cell carcinoma			p value
	Men	Women	Overall	Men	Women	Overall	
No. of patients (%)	2,936 (53.9)	2,513 (46.1)	5,449 (100.0)	2,955 (91.0)	293 (9.0)	3,248 (100.0)	<0.001
Site of Tumor (%)							<0.001
Trachea	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.3)	4 (1.4)	12 (0.4)	
Main bronchus	73 (2.5)	53 (2.1)	126 (2.3)	188 (6.4)	17 (5.8)	205 (6.3)	
Upper lobe(LUL,RUL)	1,198 (40.8)	922 (36.7)	2,120 (38.9)	1,224 (41.4)	96 (32.8)	1,320 (40.6)	
Middel lobe (RML)	170 (5.8)	188 (7.5)	358 (6.6)	104 (3.5)	20 (6.8)	124 (3.8)	
Lower lobe (LLL,RLL)	811 (27.6)	818 (32.6)	1,629 (29.9)	857 (29.0)	92 (31.4)	949 (29.2)	
Overapping lesion	48 (1.6)	36 (1.4)	84 (1.5)	56 (1.9)	3 (1.0)	59 (1.8)	
Site unspecified	636 (21.7)	495 (19.7)	1,131 (20.8)	518 (17.5)	61 (20.8)	579 (17.8)	
Initial Stage (%)							<0.001
I, II	744 (25.3)	777 (30.9)	1,521 (27.9)	792 (26.8)	56 (19.1)	848 (26.1)	
III	537 (18.3)	386 (15.4)	923 (16.9)	1,018 (34.5)	79 (27.0)	1,097 (33.8)	
IV	1,404 (47.8)	1,127 (44.9)	2,531 (46.5)	798 (27.0)	111 (37.9)	909 (28.0)	
No information	251 (8.6)	223 (8.9)	474 (8.7)	347 (11.7)	47 (16.0)	394 (12.1)	
Smoking (%)							<0.001
Ever-smoker	1,849 (63.0)	114 (4.5)	1,963 (36.0)	2,184 (73.9)	78 (26.6)	2,262 (69.6)	
Never-smoker	1,087 (37.0)	2,399 (95.5)	3,486 (64.0)	771 (26.1)	215 (73.4)	986 (30.4)	
Overall survival (Median/IQR, months)	14 / 28	22 / 34	18 / 32	13 / 31	14 / 29	13 /28	<0.001

LUL: Left upper lobe, RUL: Right upper lobe, RML: Right middle lobe, LLL: Left lower lobe, RLL: Right lower lobe, IQR: Interquartile range

3. 진단 시기별 폐암의 조직학적 분포

1995년에서 2014년까지 20년의 기간을 5년 단위로 나누어 성별과 진단 시기별 폐암의 조직학적 형태 변화 추이를 살펴보면, 남성 폐암은 1995-1999년 1,650명, 2000-2004년 1,655명, 2005-2009년 2,484명, 2010-2014년 2,762명으로 점차 증가하였다. 진단 당시 평균 연령은 62.2세, 63.6세, 64.9세, 65.9세로 최근으로 올수록 유의하게 고령화 되었다($p < 0.001$). 남성 폐암 중 선암의 비율은 25.6%, 27.2%, 34.6%, 43.6%로 증가한 반면, 편평세포암의 비율은 43.0%, 38.4%, 31.1%, 30.3%로 시간이 지남에 따라 감소하였다. 소세포암과 대세포암은 꾸준한 경향을 보이지는 않았으나, 1995-1999년에 비해 2010-2014년 각각 16.2%에서 13.7%, 1.3%에서 0.9%로 감소하였다. 기타 암종은 시기별 진단 비율에 큰 차이가 없었으며, 달리 분류되지 않은 암종, 조직학적 병리 정보가 없는 폐암 환자의 비율은 점차 감소하였다(Table 3).

여성 폐암은 1995-1999년 578명, 2000-2004년 591명, 2005-2009년 1,062명, 2010-2014년 1,324명으로 지속적인 증가 추세를 보였고, 앞선 10년보다 최근 10년간의 진단이 많았다. 진단 당시 평균 연령은 60.9세에서 61.1세, 62.6세로 점차 증가하였다($p = 0.008$). 여성 폐암 중 선암이 차지하는 비율은 59.0%, 62.6%, 68.6%, 81.0%로 증가하여 최근 5년간 진단된 여성 폐암 중 80% 이상이 선암 이었다. 반면, 편평세포암은 같은 기간 15.9%, 7.1%, 8.1%, 5.5%로 줄어 선암과의 비율 격차가 점차 벌어졌다. 소세포암은 8.8%, 6.6%, 3.8%, 3.6%로 지속적인 감소 추세를 보였고, 대세포암은 전체 기간 동안 여성 진단 환자가 16명밖에 되지 않아 변화 양상을 파악하기 어려웠다. 달리 분류 되지 않은 암종, 조직학적 병리 정보가 없는 환자의 비율은 과거보다 감소한 것으로 나타났다(Table 4).

Table 3. Comparison of histological type by diagnosed year in men (5-year periods)

	Men				p value
	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	
No. of patients	1,650	1,655	2,484	2,762	
Age (Mean ± S.D.)	62.2 ± 9.5	63.6 ± 9.7	64.9 ± 10.3	65.9 ± 10.3	<0.001
Histologic type (%)					<0.001
Non-small cell carcinoma	1,154 (69.9)	1,187 (71.7)	1,912 (77.0)	2,167 (78.5)	
Adenocarcinoma	422 (25.6)	450 (27.2)	860 (34.6)	1,204 (43.6)	
Squamous cell carcinoma	710 (43.0)	635 (38.4)	773 (31.1)	837 (30.3)	
Large cell carcinoma	22 (1.3)	19 (1.2)	34 (1.4)	24 (0.9)	
NSCLC, NOS	0 (0.0)	83 (5.0)	245 (9.9)	102 (3.7)	
Small cell carcinoma	267 (16.2)	232 (14.0)	327 (13.2)	379 (13.7)	
Carcinoma, NOS	85 (5.2)	77 (4.7)	39 (1.6)	51 (1.9)	
Others	43 (2.6)	53 (3.2)	49 (2.0)	76 (2.8)	
No information	101 (6.1)	106 (6.4)	157 (6.3)	89 (3.2)	

S.D: Standard deviation, NSCLC: Non-small cell carcinoma, NOS: Not otherwise specified

Table 4. Comparison of histological type by diagnosed year in women (5-year periods)

	Women				p value
	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	
No. of patients	578	591	1,062	1,324	
Age (Mean ± S.D.)	60.9 ± 12.1	60.9±10.9	61.1 ± 11.6	62.6 ± 11.6	0.008
Histologic type (%)					<0.001
Non-small cell carcinoma	437 (75.6)	438 (74.1)	899 (84.7)	1174 (88.7)	
Adenocarcinoma	341 (59.0)	370 (62.6)	729 (68.6)	1073 (81.0)	
Squamous cell carcinoma	92 (15.9)	42 (7.1)	86 (8.1)	73 (5.5)	
Large cell carcinoma	3 (0.5)	5 (0.9)	7 (0.7)	1 (0.1)	
NSCLC, NOS	1 (0.2)	21 (3.6)	77 (7.3)	27 (2.0)	
Small cell carcinoma	51 (8.8)	39 (6.6)	40 (3.8)	48 (3.6)	
Carcinoma, NOS	23 (4.0)	31 (5.3)	11 (1.0)	14 (1.1)	
Others	15 (2.6)	33 (5.6)	26 (2.5)	52 (3.9)	
No information	52 (9.0)	50 (8.5)	86 (8.1)	36 (2.7)	

S.D: Standard deviation, NSCLC: Non-small cell carcinoma, NOS: Not otherwise specified

4. 연령-기간-코호트 효과 분석

폐암의 조직학적 형태 구성 비율 차이에 영향을 미치는 요인을 추정하기 위하여 성별, 조직학적 형태별 연령-기간-코호트 효과를 분석한 결과는 다음과 같다.

가. 남성, 선암(Men, Adenocarcinoma)

남성 선암 비율 변화의 연령-기간 효과를 그래프로 살펴보면 60세 이상의 경우 젊은 연령층에 비하여 폐암 중 선암이 차지하는 비율이 낮고, 최근으로 올수록 선암의 비율이 증가하는 것으로 나타났다. 1995-1999년과 2010-2014년 진단된 남성 폐암환자를 비교해 보면 최근으로 오면서 모든 연령층에서 선암 환자 비율이 증가하였음을 알 수 있다(Figure 3).

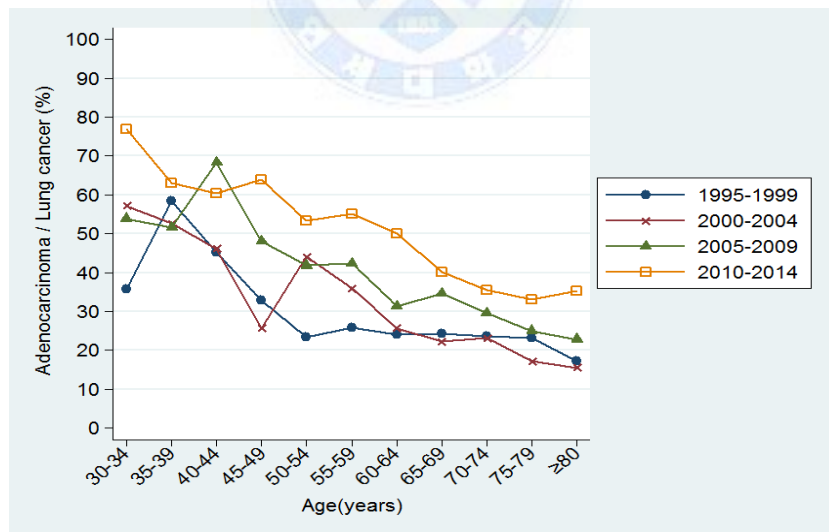


Figure 3. Age-period effects on the proportion of lung adenocarcinoma in men.

남성 선암 연령-코호트 효과 그래프에서는 진단 연령이 45세에서 64세 사이인 경우 같은 나이에 진단을 받았더라도 최근 출생 코호트일수록 선암 비율이 높은 것으로 나타났다. 55-59세에 폐암을 진단 받은 환자 중 1940-1944년 출생 코호트의 선암 비율은 30% 미만이었으나, 같은 나이에 폐암을 진단 받은 1955년-1959년 출생 코호트의 선암 비율은 50% 이상으로 최근 코호트에서 선암의 비율이 높다(Figure 4).

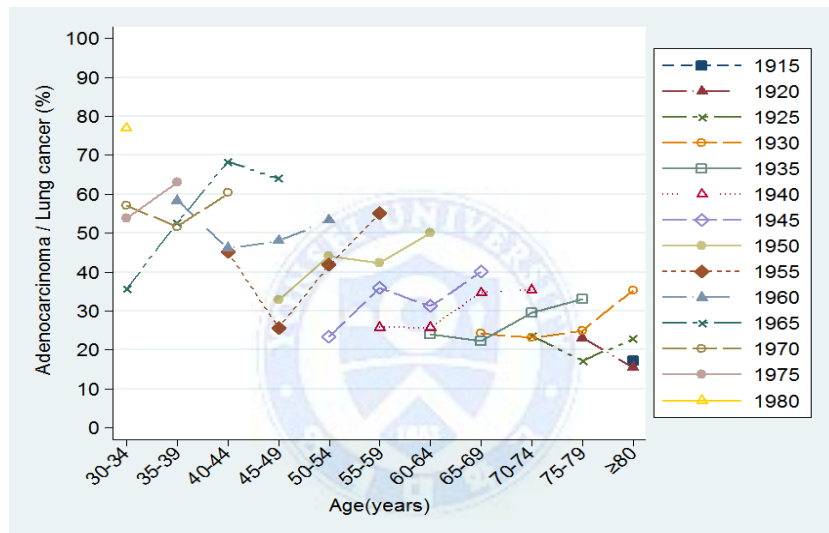


Figure 4. Age-cohort effects on the proportion of lung adenocarcinoma in men.

남성 선암의 연령-기간-코호트 효과 분석 결과 폐암 진단 당시 35세 이상 45세 미만인 경우 선암이 차지하는 비율이 유의하게 높았고, 70세 이상 진단 환자 경우 선암의 비율이 유의하게 낮았다. 중간 연령에서는 통계적으로 유의한 연령 효과를 찾아볼 수 없었다. 진단 시기에 따른 기간 효과를 분석한 결과 최근 20년간 선암 비율의 증가는 통계적으로 유의한 것으로 나타났다. 코호트 효과는 1950년대 초반과 1960년대 출생 코호트에서 유의하게 선암의 비

율이 높았지만, 이외의 출생 코호트에서는 유의하지 않았다. 남성 선암 비율 변화에 영향을 준 요인으로는 기간 효과가 가장 뚜렷하였고, 연령과 코호트 효과는 특정 연령과 특정 코호트에서만 통계적으로 유의하였다(Figure 5).

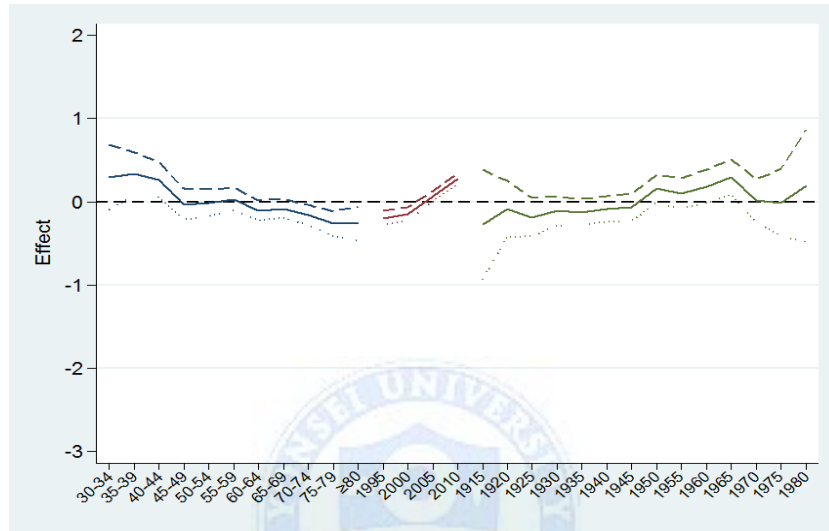


Figure 5. Age-period-cohort effects on the proportion of lung adenocarcinoma in men.

나. 여성, 선암(Women, Adenocarcinoma)

여성 선암 비율 변화의 연령-기간 효과 그래프에서는 폐암 진단 당시 연령이 55세 이상 80세 미만인 경우 최근으로 올수록 폐암 중 선암이 차지하는 비율이 꾸준히 증가한 것으로 나타났다. 남성 선암과 마찬가지로 1995-1999년과 2010-2014년을 비교하였을 때 여성 또한 모든 연령층에서 선암의 비율이 증가하였다(Figure 6).

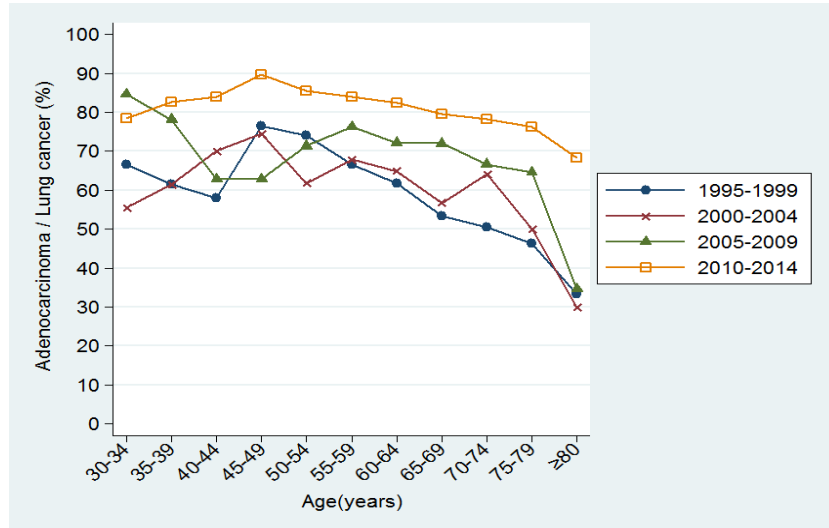


Figure 6. Age-period effects on the proportion of lung adenocarcinoma in women.

여성 선암의 연령-코호트 그래프에서는 진단 당시 55세 이상인 경우 최근 출생 코호트로 올수록 선암의 비율이 높게 나타났다. 60-64세에 폐암을 진단 받은 환자 중 1935-1939년 출생 코호트의 선암 비율은 약 60% 이었으나, 같은 나이에 폐암을 진단 받은 1950년-1954년 출생 코호트의 선암 비율은 80%이상이므로 최근 코호트에서 선암의 비율이 높았다. 55세 미만에서는 코호트별 뚜렷한 차이가 없었다(Figure 7).

기간 변수를 추가하여 분석한 여성 선암의 연령-기간-코호트 효과 분석 결과 3가지 요인 중 기간 효과만이 통계적으로 유의하였고, 연령 효과와 출생 코호트 효과는 통계적으로 유의하지 않았다(Figure 8).

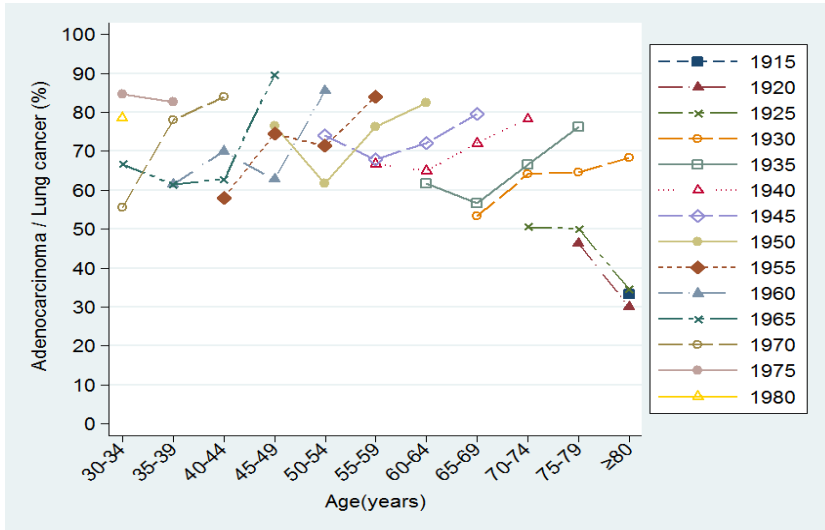


Figure 7. Age-cohort effects on the proportion of lung adenocarcinoma in women.

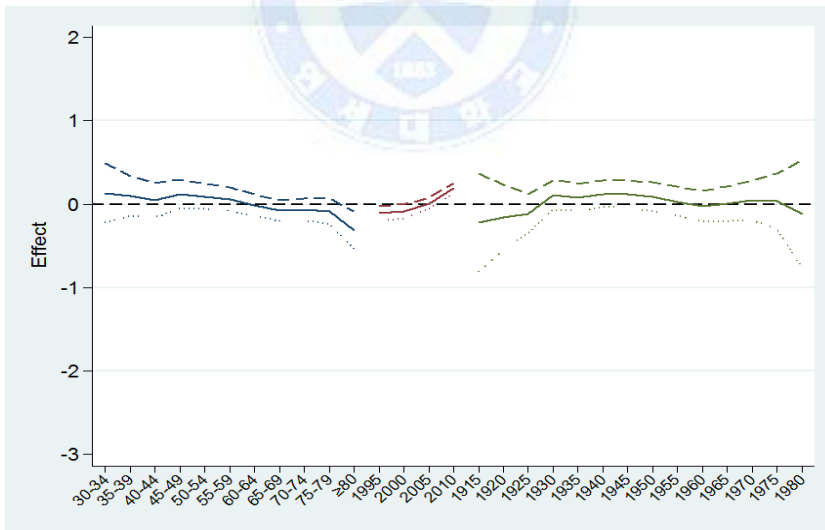


Figure 8. Age-period-cohort effects on the proportion of lung adenocarcinoma in women.

남성과 여성 선암의 연령-기간-코호트 모델(Age-period-cohort model, APC model)의 적합성 검정 결과는 다음과 같다.

남성 선암의 경우 연령만 변수로 넣은 모델의 residual deviance는 187.8, 연령과 기간을 포함하는 경우 28.9, 연령과 코호트를 포함하는 경우 20.9, 연령, 기간, 코호트를 모두 포함하는 경우 17.1로 변수가 추가될수록 residual deviance가 감소하여 설명력이 높아지는 것을 확인할 수 있었다. 1요인 모델에 비해 2요인 모델의 설명력은 통계적으로 유의하였으나($p < 0.01$), 2요인 모델과 3요인 모델 간 설명력에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

여성 선암의 경우 연령만 변수로 넣은 모델의 residual deviation은 54.4, 연령과 기간을 포함하는 경우 13.9, 연령과 코호트를 포함하는 경우 10.3, 연령, 기간, 코호트를 모두 포함하는 경우 6.8로 변수가 추가 될수록 residual deviance가 감소하여 높은 설명력을 보였다. 단, 남성 선암 APC 분석과 마찬가지로 1요인 모델에 비해 2요인 모델의 설명력은 통계적으로 유의하였으나($p < 0.01$), 2요인 모델과 3요인 모델 간 설명력에는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(Table 5).

Table 5. Summary statistics of various age-period-cohort models for lung adenocarcinoma proportion between 1995–2014

Terms in model	Men, Adenocarcinoma				Women, Adenocarcinoma			
	Deviance ^a (df ^b)	ΔD (Δdf)	P-value ^c	Effect	Deviance ^a (df ^b)	ΔD (Δdf)	P-value ^c	Effect
Age	187.8 (33)				54.4 (33)			
Age-Period(AP)	28.9 (30)	158.9 (3)	<0.001	P A [†]	13.9 (30)	40.5 (3)	<0.001	P A [†]
Age-Cohort(AC)	20.9 (20)	166.9 (13)	<0.001	C A [†]	10.3 (20)	44.1 (13)	<0.001	C A [†]
Age-Period-Cohort (APC)	17.1 (18)	3.8 (2)	0.15	P A,C [‡]	6.8 (18)	3.5 (2)	0.17	P A,C [‡]
		11.8 (12)	0.46	C A,P [§]		7.1 (12)	0.85	C A,P [§]

^aDeviance: residual deviance, ^bdf: residual degree of freedom, ^cP-value: P values based on chi-square test

[†]Effect adjusted by age, [‡]Period effect adjusted by age and cohort, [§]Cohort effect adjusted by age and period

다. 남성, 편평세포암(Men, Squamous cell carcinoma)

남성 편평세포암 비율 변화의 연령-기간 효과를 그래프로 살펴보면 50세 이상 환자의 경우 젊은 연령층에 비하여 폐암 중 편평세포암의 비율이 높고, 최근으로 올수록 편평세포암의 비율이 감소하는 것으로 나타났다. 1995-1999년과 2010-2014년 진단된 남성 편평세포암 환자를 비교해 보면 최근으로 오면서 모든 연령층에서 남성 편평세포암 환자 비율이 감소하였다(Figure 9).

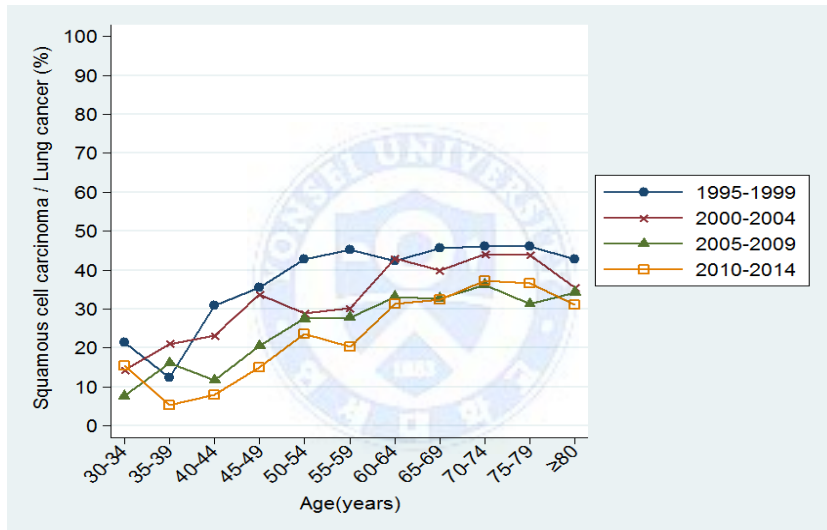


Figure 9. Age-period effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in men.

남성 편평세포암 연령-코호트 그래프에서는 진단 연령이 40세 이상인 경우 같은 나이에 진단 받았더라도 최근 출생 코호트에서의 편평세포암 환자 비율이 더 낮은 것으로 나타났다(Figure 10).

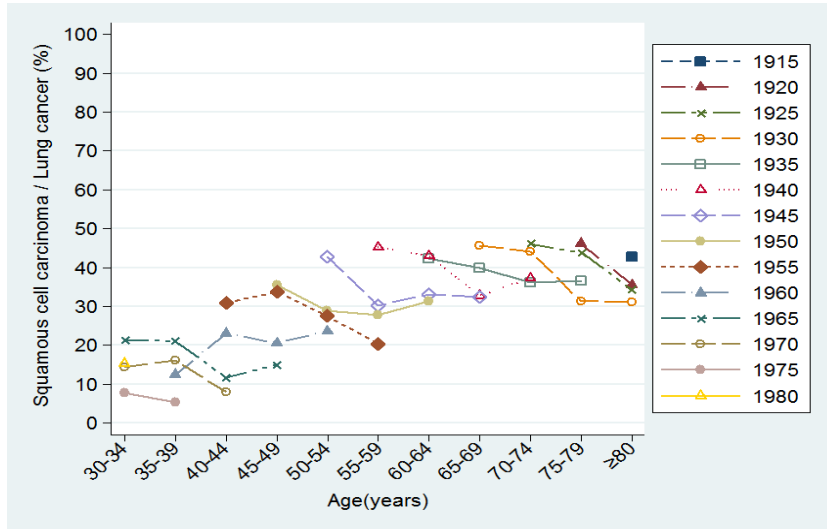


Figure 10. Age-cohort effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in men.

남성 편평세포암의 연령-기간-코호트 효과 분석 결과 진단 당시 60세 이상인 집단에서 편평세포암의 비율이 높았고, 이는 통계적으로 유의하였다. 60세 미만에서는 통계적으로 유의한 연령 효과가 나타나지 않았다. 진단 시기에 따른 기간 효과를 분석한 결과 최근으로 올수록 편평세포암의 비율은 통계적으로 유의한 감소 추세를 보였다. 출생 코호트별 분석에서는 1930년부터 1960년 사이에 출생한 코호트의 편평세포암 비율이 높은 것으로 나타났지만, 통계적으로 유의한 것은 1935년부터 1950년 사이 출생 코호트 뿐이었다. 남성 편평세포암 비율 변화에 영향을 준 요인으로는 기간 효과가 가장 뚜렷하였고, 연령과 코호트 효과는 특정 연령과 특정 코호트에서만 확인할 수 있었다 (Figure 11).

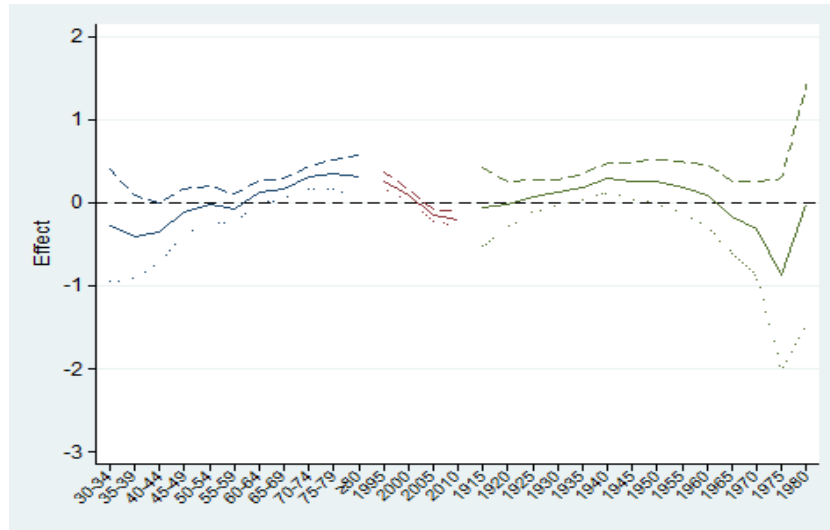


Figure 11. Age-period-cohort effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in men.

라. 여성, 편평세포암(Women, Squamous cell carcinoma)

여성 편평세포암 비율 변화의 연령-기간 효과 그래프를 살펴보면 2000년 이후 진단된 여성 폐암 중 편평세포암의 비율은 10% 미만 이었다. 50세 미만 환자에서는 기간에 따른 연령 효과를 거의 찾아볼 수 없었고, 65세 이상에서는 1995-1999년에 비해 2000년 이후 들어 편평세포암 비율이 낮아진 것으로 나타났다(Table 12).

여성 편평세포암 연령-코호트 효과 분석에서는 진단 연령이 같은 경우 최근 코호트에서의 편평세포암 비율이 낮았지만, 여성 폐암 중 편평세포암의 비율이 높지 않고 연령대별 진단 비율에 큰 차이가 없어 뚜렷한 연령-코호트 효과는 관찰되지 않았다(Table 13).

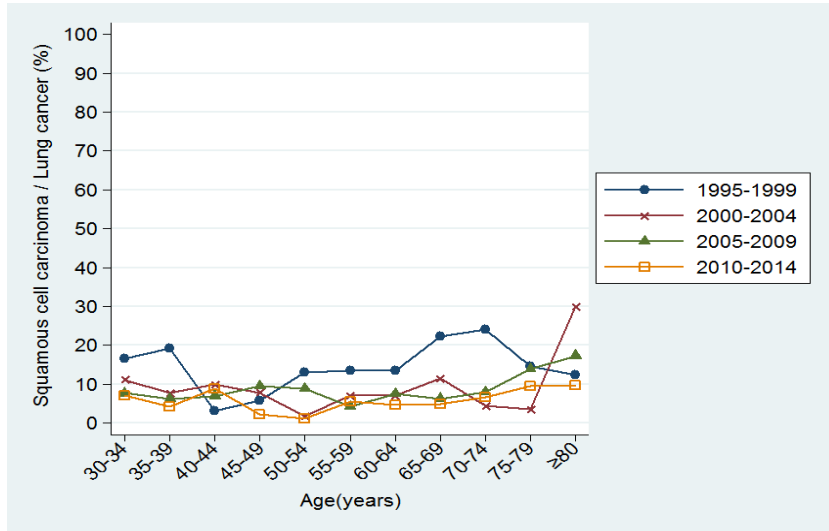


Figure 12. Age-period effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in women.

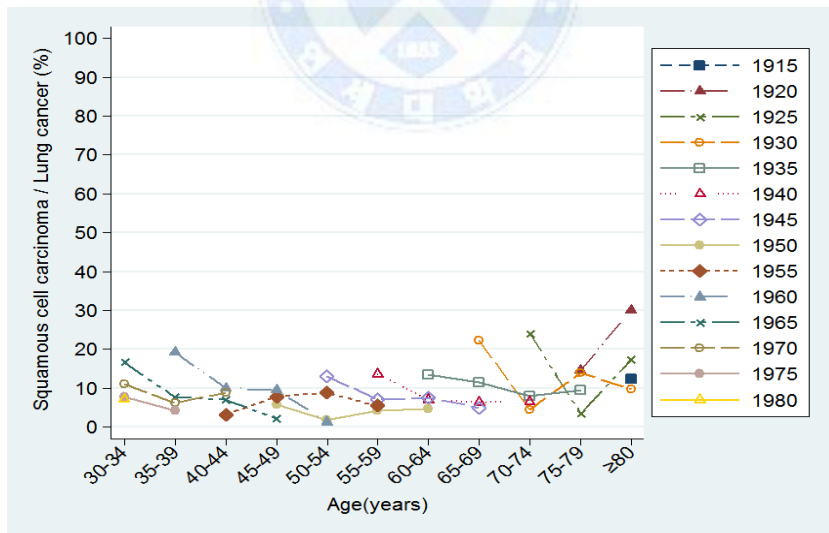


Figure 13. Age-cohort effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in women.

여성 편평세포암 비율 변화의 연령-기간-코호트 효과 분석 결과 연령 효과와 코호트 효과는 통계적으로 유의하지 않았고, 1995-1999년 보다 2010-2014년 시기에 진단된 편평세포암이 환자의 비율이 유의하게 낮은 것으로 나타났다(Figure 14).

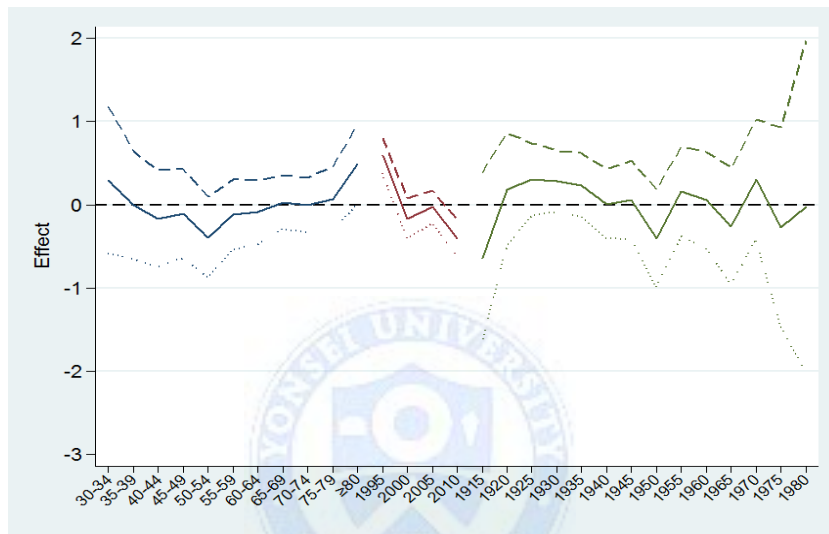


Figure 14. Age-period-cohort effects on the proportion of lung squamous cell carcinoma in women.

편평세포암의 APC 모델 적합성 검정에서는 남성의 경우 연령만 변수로 넣은 모델의 residual deviance는 100.3, 연령과 기간을 포함하는 경우 27.8, 연령과 코호트를 포함하는 경우 18.3, 연령, 기간, 코호트를 모두 포함하는 경우 12.8로 감소하여 변수가 추가될수록 residual deviance가 감소하여 설명력이 높아지는 것을 확인할 수 있었다. 1요인 모델에 비해 2요인 모델의 설명력은 통계적으로 유의하였고($p < 0.01$), 2요인 모델과 3요인 모델의 경우 연령-코호트 모델에 비해 연령-기간-코호트 모델의 설명력이 높았으나 통계적으로

유의하지는 않았다($p=0.06$). 연령-기간 모델과 연령-기간-코호트 모델의 설명력에도 유의한 차이가 없었다($p=0.24$).

여성 편평세포암의 경우에도 연령만 변수로 넣은 모델의 residual deviance가 83.4, 연령과 기간을 포함하는 경우 37.6, 연령과 코호트를 포함하는 경우 35.3, 연령, 기간, 코호트를 모두 포함하는 경우 27.8로 변수가 추가될수록 residual deviance가 감소하였다. 1요인 모델에 비해 2요인 모델의 설명력이 통계적으로 유의하게 높았고($p<0.01$), 2요인 모델과 3요인 모델 간 비교에서는 연령-코호트 모델에 비해 연령-기간-코호트 모델의 설명력이 높았으며, 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.02$). 연령-기간 모델과 연령-기간-코호트 모델의 설명력에는 유의한 차이가 없어($p=0.63$), 코호트 효과 보다 기간효과가 더 크게 작용한 것으로 보인다(Table 6).



Table 6. Summary statistics of various age-period-cohort models for lung squamous cell carcinoma proportion between 1995–2014

Terms in model	Men, Squamous cell carcinoma				Women, Squamous cell carcinoma			
	Deviance ^a (df ^b)	ΔD (Δdf)	P-value ^c	Effect	Deviance ^a (df ^b)	ΔD (Δdf)	P-value ^c	Effect
Age	100.3 (33)				83.4 (33)			
Age-Period(AP)	27.8 (30)	72.5 (3)	<0.001	P A [†]	37.6 (30)	45.8 (3)	<0.001	P A [†]
Age-Cohort(AC)	18.3 (20)	82 (13)	<0.001	C A [†]	35.3 (20)	48.1 (13)	<0.001	C A [†]
Age-Period-Cohort (APC)	12.8 (18)	5.5 (2)	0.06	P A,C [‡]	27.8 (18)	7.5 (2)	0.02	P A,C [‡]
		15 (12)	0.24	C A,P [§]		9.8 (12)	0.63	C A,P [§]

^aDeviance: residual deviance, ^bdf: residual degree of freedom, ^cP-value: P values based on chi-square test

[†]Effect adjusted by age, [‡]Period effect adjusted by age and cohort, [§]Cohort effect adjusted by age and period

IV. 고찰

본 연구는 한 개의 대학병원에서 1995년에서 2014년까지 폐암으로 등록된 30세 이상 환자의 임상-조직학적 특성을 알아보고, 진단 시기를 5년 단위로 나누어 폐암 환자의 진단 시기별 조직학적 형태 변화 추이를 살펴보았으며, 진단 시기와 진단 당시 연령을 바탕으로 출생 코호트를 구성하여 폐암의 조직학적 형태 변화에 영향을 미치는 관련요인을 연령-기간-코호트 분석을 통하여 추정하였다.

중앙 암등록 본부에서 발표한 우리나라 전체 폐암의 조직형태학적 비율과 본 연구 자료의 조직형태학적 비율을 비교해보면 다음과 같다.

2009년 국가 전체 폐암 환자 중 선암과 편평세포암이 차지하는 비율은 각각 36.0%, 25.3%이었다. 본 연구 자료에서는 2009년 폐암환자 771명중 선암이 380명으로 49.2%를 차지하였고, 편평세포암이 184명으로 23.9%의 비율을 차지하였다. 2012년 우리나라 전체 폐암 중 선암의 비율은 41.7%, 편평세포암의 비율은 23.6%로, 2009년에 비해 선암의 비율은 증가하고 편평세포암의 비율은 감소하였다. 같은 시기 본 연구 자료에서는 폐암환자 854명 중 58.1%인 496명이 선암으로 진단되었고, 20.7%인 177명이 편평세포암으로 진단되었다.

본 연구 자료를 국가 전체 자료와 비교 하였을 때 선암 비율의 증가와 편평세포암의 비율 감소 경향은 일치하였고, 편평세포암이 차지하는 비율 또한 1~2% 이내의 차이를 보였으나 선암의 비율은 국가 전체 자료에 비해 10% 이상 높은 것으로 나타났다. 국가 전체 자료의 경우 성별과 연령에 따른 조직학적 형태의 비율 변화는 파악할 수 없어 본 연구 자료와 10% 이상의 비율 차이가 나는 정확한 원인은 추정할 수 없지만, 일개병원 자료의 특성상 인구사회학적 특성, 경제적 특성, 환자 개인의 병원 선호도 등이 연구 결과에 영향을 주었

을 가능성을 배제할 수 없다.

폐암의 조직형태학적 구성 비율에 차이를 미치는 요인을 추정하기 위하여 연령-기간-코호트 효과를 분석한 결과, 본 연구에서는 3가지 요인 중 기간 효과가 가장 뚜렷하게 나타났다. 1995년부터 2014년까지의 기간동안 남녀 모두 과거에서 최근으로 올수록 폐암 중 선암이 차지하는 비율은 증가하였고, 편평세포암이 차지하는 비율은 감소하였다.

폐암의 조직형태학적 형태 변화에 관한 국외 연구를 살펴보면, 1960년부터 1989년까지 30년간 미국 폐암 발생의 연령-기간-코호트 효과를 분석한 Zheng 등(1994)의 연구 결과 최근으로 오면서 남녀모두 선암 발생이 증가하고, 최근 출생 코호트 집단에서 폐 선암과 편평세포암의 발생이 감소하였다. 본 연구의 경우 폐암의 발생 보다 폐암 중 특정 암종이 차지하는 비율변화에 초점을 두었기 때문에 Zheng의 연구와 직접적인 비교를 할 수는 없으나, 성별에 상관없이 선암이 증가하는 경향은 일치하는 것으로 보인다. 1990년에서 2010년까지 아시아계 미국인을 대상으로 폐암의 조직학적 형태 변화를 분석한 Cheng 등(2014)의 연구에서는 지난 20년간 한국계 미국인 여성의 편평세포 폐암 발생이 지속적으로 감소하였고, 폐 선암은 크게 증가하였다(APC=3.0; 95% CI, 1.6-4.4). 여성의 경우 본 연구와 유사한 경향을 보였으나, 한국계 미국인 남성에서는 선암과 편평세포암 모두 감소한 것으로 나타나 본 연구 결과와 차이가 있었다.

국내에서 진행된 임정환 등(2006)의 연구에서는 특정 병원에서 2000-2003년 진단된 폐암 중 선암의 비율이 29.3%이었던 것이 2004-2005년 34.4%로 증가하여 시기별 선암 비율에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다($p=0.046$). 한 개의 병원에서 1981년부터 1990년까지 10년간 폐암으로 진단 받은 환자의 조직학적 형태 변화를 연구한 Choi 등(1994)의 연구에서도 과거에서 최근으로 올수록 편평세포암 환자의 비율은 감소하고 선암 환자의 비율은 증가한 것으로

나타나, 본 연구와 연구 대상 및 기간은 다르지만 조직형태학적 비율 변화 추이는 일치하였다.

시대에 따라 폐암의 조직학적 형태 비율이 변화하는 양상은 여러 선행 연구에서 다양한 원인으로 설명되고 있으며, 특히 폐암의 주요 위험요인인 흡연과 관련된 연구가 많다.

과거 흡연자를 대상으로 폐암의 조직학적 형태별 발생 위험을 비교한 Khunder & Mutgi(2001)의 연구 결과, 흡연 종료 후 과거 흡연자의 폐암 발생 위험이 모든 암종에서 유의하게 감소하였다. 금연의 기간이 길수록 폐암 발생 오즈비(OR)가 낮아졌고, 금연 기간이 10년 이상인 경우 편평세포암 발생 위험이 크게 감소하였다(OR=0.41; 95% CI, 0.28-0.60). Muscat & Wynder(1995)의 연구에서는 금연의 기간이 긴 과거흡연자일수록 폐암 진단 시 선암의 비율이 높고($p < 0.01$), 금연 기간이 25년 이상인 군의 경우 폐암 진단 시 선암이 차지하는 비율이 비흡연군의 선암 진단 비율과 큰 차이가 없다고 보고하였다. 국민건강증진법 제정과 다양한 금연정책의 시행으로 우리나라 성인 남성 흡연율은 1980년 79.3%에서 2013년 41.2%로 크게 감소하였다. 최근으로 올수록 꾸준한 감소 추세를 보이고 있어, 이러한 흡연율의 감소는 폐암의 조직학적 형태 비율 변화에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

흡연율 감소뿐만 아니라 담배 종류 변화가 폐암의 조직학적 형태 변화에 영향을 주었을 것이라는 연구 결과도 있다. Wynder & Muscat(1995)의 연구는 1950년 미국 남성 폐암 환자의 선암 대 편평세포암의 비가 1:18를 이루던 것이 1990년대 들어 1: 1.2-1.4 로 크게 변한 원인을 담배의 니코틴과 타르 함량 감소와 필터 담배의 도입에 있다고 보았다. 저 강도, 저 타르 담배 흡연자에게 니코틴 보상심리가 작용하여 담배를 깊숙이 흡연하는 습관이 생기고, 이로 인해 말초 폐 조직에 주로 발생하는 폐 선암이 증가한다는 것이다 (Stellman et al., 1997). 필터 담배와 저강도 담배가 우리나라에 처음 들어

담배회사의 국내 시장조사 내부 문건에 따르면 1990년 초반 우리나라 흡연자의 대다수인 80%가 저타르 담배를 사용하였던 것을 알 수 있다(이성규, 김재형, 김일순, 2012). 이후 담배회사의 한국시장 내 주력 마케팅 전략은 순환담배, 저타르, 저니코틴 담배가 되었고, 과거에 비해 저 강도 담배에 대한 선호가 더욱 확산 되었을 것으로 생각된다. 따라서 본 연구의 선암 증가 원인도 이와 같은 맥락으로 설명 될 수 있다.

흡연율의 감소와 담배 종류의 변화는 흡연자의 폐암 조직학적 형태 변화를 설명하기에는 적합하나, 흡연율이 낮은 우리나라 여성 폐암 환자의 선암 비율 증가를 설명하는 것에 한계가 있다. 본 연구에서 여성 폐암 환자의 선암 비율은 1995-1999년 59.0%에서 2010-2014년 81.0%로 꾸준히 증가하였으나, 여성 선암 환자의 흡연율은 5% 미만이었다. 흡연율이 낮은 아시아 여성의 폐 선암 위험 요인을 설명하는 선행 연구로는 비흡연자 여성의 흡연 환경 노출에 대한 연구가 있다. 비흡연자이지만 배우자로 인해 간접흡연 과거력이 있는 홍콩 여성 폐암환자의 경우 간접흡연을 하지 않은 군 보다 폐암 발생의 위험이 1.65배 높았으며, 형태학적으로는 특히 폐 선암 발생의 위험이 2.2배 높다고 보고되었다(95% CI, $p < 0.01$)(Lam et al., 1987). 간접흡연으로 인한 일본 비흡연 여성의 폐암 발생 위험을 분석한 Kurahashi 등(2008)의 연구에서도 배우자에 의한 간접흡연력이 있는 여성의 경우 폐암 발생 위험이 1.34배 높은 것으로 나타났으며, 특히 폐 선암 발생의 위험이 2.03배 높았다(95% CI, 1.07-3.86). 간접흡연자에게 특히 선암 발생의 위험이 높은 원인은 간접흡연자가 마시는 부류연(side-stream smoke)의 독성 화학물질 농도가 주류연(main-stream smoke)보다 높고, 연기 형태로 전달되는 작은 입자들이 폐 깊숙이 침착되는 것으로 설명된다. 이로 인해 말초 폐 조직에 주로 발생하는 폐 선암의 위험이 특히 높아지는 것으로 알려져 있다(Wynder & Goodman, 1983).

흡연율 감소에도 불구하고 우리나라의 성인 비흡연자 직장 실내 간접흡연

노출률은 2013년 기준 남성 57.2%, 여성 38.7%로 최근 10년간 증가추세를 보였다. 가정 실내 간접흡연 노출률은 남성 5.5%, 여성 14.1%로 여성이 더 많이 노출되는 것으로 나타났다(질병관리본부, 2014). 직장 내 간접흡연과 달리 가정에서의 간접흡연 노출은 최근 10년간 감소한 것으로 보고되어, 증가하는 여성 비흡연자의 선암의 비율은 간접흡연 이외에도 다른 원인이 복합적으로 작용하였을 것으로 생각된다.

흡연과 관련 요인 이외에도 기관지내시경, 흡인세침 검사 등 조직학적 진단 기술의 발달로 기존에 상세불명 또는 기타 암종으로 분류되던 폐암이 보다 정확히 진단되어 폐암의 조직학적 형태 비율에 변화가 있었음을 지적한 연구도 있다(Gilliland, 1994). 본 연구에서도 상세불명으로 분류되는 폐암 환자의 비율은 최근으로 오면서 점차 줄어들고 있어 과거에 비해 조직학적 검사로 진단되는 폐암 환자의 비율이 높아졌음을 확인할 수 있었다. 다만, 선암 비율의 증가의 원인이 기존 상세불명으로 분류되던 환자들의 조직학적 확진 때문이라고 설명할 수 있는 명확한 근거는 찾을 수 없었다.

최근에는 공기 중 미세먼지와 폐암 발생의 연관성을 규명한 연구도 있다. 대기 오염 효과에 대한 유럽 코호트 연구(European Study of Cohorts for Air Pollution Effects, ESCAPE)는 대기 중 PM_{10} ¹⁾과 $PM_{2.5}$ ²⁾ 증가와 폐암 발생 간 관련성이 있는 것으로 보고하였다. ESCAPE 연구 결과에 따르면 PM_{10} $5\mu g/m^3$ 증가 당 폐암 발생의 위험은 22% 증가하였고, $PM_{2.5}$ $5\mu g/m^3$ 증가 당 폐암 발생의 위험은 18% 증가하였다. 특히 선암의 경우 PM_{10} , $PM_{2.5}$ $5\mu g/m^3$ 증가 당 각각 폐암 발생의 위험이 51%, 55% 증가하는 것으로 보고되어, 공기 중 미세먼지 증가가 특히 폐 선암 발생에 크게 영향을 미치는 것을 알 수 있었다(Raaschou-Nielsen et al., 2013). 본 연구에서는 미세먼지와 관련된 변수는

1) PM_{10} (미세먼지): 입자 지름이 $10\mu m$ 이하인 입자상물질의 질량농도($\mu g/m^3$)를 측정된 오염도
2) $PM_{2.5}$ (초미세먼지): 입자 지름 $2.5\mu m$ 이하인 입자상물질만 별도로 측정된 오염도

측정되지 않았으나, 최근으로 올수록 선암이 증가하는 추세와 관련하여 국내에서도 환경오염과 폐 선암 증가와 관련된 연구가 필요할 것으로 생각된다.

종합하여 볼 때, 진단 시기에 따른 폐암의 조직학적 형태 비율 변화는 흡연을 감소, 담배 종류 변화, 간접흡연, 조직학적 진단 기술의 발달, 미세먼지 증가 등으로 설명할 수 있으며, 최근 20년간 변화하는 외부 환경 요인이 복합적으로 작용하여 조직학적 형태의 추이의 변화를 가져온 것으로 생각된다.

국의 연구의 경우 국가 전체 자료를 이용한 폐암의 조직학적 형태 변화, 조직학적 형태별 발생률, 사망률 증감 등에 관한 연구가 많았으나, 우리나라의 경우 성별, 연령별, 조직학적 형태에 따른 국가 전체 자료를 이용하는 것에 제한이 있어 병원 기반 코호트 연구 위주로 진행되고 있는 실정이다. 본 연구 또한 서울 소재의 한 개의 대학병원 자료를 후향적으로 분석한 연구로 일개 병원에서 폐암으로 진단받은 환자를 분모로 하고, 같은 시기 특정 조직학적 형태로 분류된 환자를 분자로 하여, 시기에 따른 특정 조직학적 환자 비율의 변화를 분석하였기 때문에 정확한 폐암 발생 양상을 추정하지 못하였다는 제한점이 있다. 한 개의 병원 자료를 이용한 연구의 경우 우리나라 전체 폐암 환자를 대표하는 것에 제한점이 있기 때문에 추후 더 큰 표본을 이용한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아울러, 폐암의 조직학적 형태에 따른 임상적 특성을 알아보기 위한 변수로 종양의 위치, 조직학적 형태, 최초 병기, 환자의 흡연력 등은 의무기록에 기재된 내용을 바탕으로 병원에서 입력한 국가 암등록 보고 자료를 이용하여 분석하였고, 표준화된 지침을 기준으로 자료를 입력하였다는 가정 하에 연구를 진행하였으나, 의무기록에 충실히 기재되어있지 않은 정보의 경우 자료에서 누락되었을 수 있다는 점이 본 연구의 제한점으로 생각된다.

V. 결론

최근 폐암의 조직학적 형태 중 편평세포암의 비율은 감소하고 선암의 비율이 증가하고 있으며, 본 연구에서는 1995년 1월 1일부터 2014년 12월 31일까지 연세대학교 세브란스병원에 폐암으로 등록된 30세 이상 환자 12,106명을 대상으로 후향적 연구를 수행하여 폐암의 조직학적 형태에 따른 특성과 시기별 구성 비율의 차이를 알아보고, 조직학적 형태 변화 요인을 연령-기간-코호트 분석을 하여 추정하였다.

폐암 중 선암과 편평세포암 두 암종 간 비율 차이는 남성보다 여성에서 더 크게 나타났다. 발생 부위의 경우 편평세포암의 6.3%가 주기관지에 발생한 것에 비해 선암은 2.3%만이 주기관지에 발생하여 두 암종 간 차이가 있었다. 진단 시 최초 병기는 편평세포암의 경우 3기 환자 비율이 33.8%로 가장 높았으며, 선암의 경우 4기 환자의 비율이 46.5%로 가장 높았다. 흡연력은 선암보다 편평세포암 환자에서 과거 흡연 경험 비율이 더 높은 것으로 나타났다. 생존기간의 중앙값은 선암이 편평세포암 보다 높았고, 같은 암종 내에서는 남성보다 여성의 중앙값이 더 높았다.

1995년에서 2014년까지의 기간을 5년 단위로 나누어 성별과 진단 시기에 따라 폐암의 조직학적 형태 변화 추이를 분석한 결과 남녀 모두 폐암 중 선암의 비율은 증가하였고, 편평세포암의 비율은 감소하였다. 연령-기간-코호트 효과 분석에서는 연령과 출생 코호트에 따른 효과는 특정 연령과 특정 코호트에서만 나타난 반면, 기간 효과는 성별, 암종별 분석에서 모두 유의한 것으로 나타나 기간 효과가 가장 큰 것으로 분석되었다.

진단 시기에 따른 폐암의 조직학적 형태 비율 변화는 흡연을 감소, 담배 종류 변화, 간접흡연을 변화, 조직학적 진단 기술의 발달, 미세먼지 증가 등 외

부 환경 요인의 복합적인 변화가 영향을 주었을 것으로 생각된다.

본 연구는 일개 대학병원에 국한된 폐암 환자를 대상으로 하였다는 제한점이 있으나 성별과 진단 시기를 근거로 출생 코호트를 구성하여 폐암의 조직학적 형태 변화 양상에 영향을 미치는 요인을 분석한 점에 의의가 있다.

본 연구에서는 선암의 발생 빈도가 증가하고 편평세포암의 발생 빈도가 감소한 것에 기간효과 이외에 연령 효과와 코호트 효과는 미미한 것으로 나타났지만, 국외의 연구 중 국가 전체 자료를 대상으로 분석하는 경우 출생 코호트에 따른 유의미한 발생의 변화도 보고되고 있어, 추후 국가 전체 자료 또는 병원간 자료 연계를 통한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.



참고문헌

국가암정보센터. 폐암 정의 및 종류. 2015. Available from:

URL: <http://www.cancer.go.kr>.

류정선, 이훈재, 임종한, 김루시아, 이경희, 조재화, 윤용한, 곽승민, 이홍렬, 김광호, 노준규, 정수경. 3차 의료기관에서 진단된 원발성 폐암의 임상적 특성. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2006;60(3):321-9

문경민, 한민수, 이성규, 전호석, 이양덕, 조용선, 나동집. 한 대학병원 내과계 중환자실로 입원한 폐암환자들의 임상 특성 및 예후. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2009;66(1):27-32

박기룡. 진행 된 비소세포폐암환자에서 Gemcitabine, Cisplatin 복합화학요법의 치료효과 [master's thesis]. 부산: 고신대학교 대학원; 2003

박무석, 정재호, 정재희, 김영삼, 김세규, 지선하, 장준, 김성규. 흡연 습관에 따른 폐암 발생의 차이. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003;55(3):267-79

송태민. 한국의 성인남성 흡연을 변화와 금연정책 효과. 보건복지포럼 2011;173:55-63

- 유재은. 폐암 환자의 성별에 따른 임상적 특성 및 생존율 분석 [master's thesis]. 서울: 연세대학교 보건대학원; 2009
- 윤원섭, 양대식, 김철용. 고령의 비소세포성폐암 환자의 방사선 및 병용치료에 대한 효과 평가. 대한방사선종양학회지 2007;25(2):101-8
- 이성규, 김재형, 김일순. 담배소송과 다국적 담배회사 내부문건 속 국산 담배 성분 분석. 보건사회연구 2012;32(3):461-484
- 임정환, 반희정, 오인재, 김수옥, 순준광, 정종필, 김규식, 김유일, 임성철, 김영철. 전남대학교 병원에서 2000년 이후 진단된 폐암의 임상 특성. Tuberculosis and Respiratory Diseases 2006;61(5):427-32
- 정금숙. 일개 대학병원에서 고식적 항암화학요법을 받은 비소세포폐암 환자의 생존율과 예후인자: 2002-2011 [master's thesis]. 경기: 아주대학교 보건대학원; 2014
- 조정아. 전이가 있는 원발성 폐암환자의 생존율 [master's thesis]. 서울: 연세대학교 보건대학원; 2009
- 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연례 보고서(2009년, 2012년 암등록 통계), 2011, 2014.
- 질병관리본부. 국민건강영양조사 보고서 제6기 1차년도, 2014.

허길자. 국소진행된 비소세포폐암의 삼차원 입체 방사선 단독 또는 항암화학
병용 치료결과 [master's thesis]. 충남: 충남대학교 대학원; 2013

Cheng I, Le GM, Noone AM, Gali K, Patel M, Haile RW, Wakelee HA, Gomez
SL. Lung cancer incidence trends by histology type among Asian
American, Native Hawaiian, and Pacific Islander populations in
the United States, 1990-2010. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*
2014;23(11):2250-65

Choi JH, Chung HC, Yoo NC, Lee HR, Lee KH, Choi W, Lim HY, Koh EH, Kim
JH, Roh JK, Kim SK, Lee WY, Kim BS. Changing trends in
histologic types of lung cancer during the last decade (1981-
1990) in Korea: a hospital-based study. *Lung Cancer*
1994;10:287-96

Devesa SS, Bray FI, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer
trends by histologic type: male:female differences diminishing
and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer* 2005;117(2):294-9

Dodds L, Davis S, Polissar L. A population-based study of lung cancer
incidence trends by histologic type, 1974-81. *J Natl Cancer Inst*
1986;76(1):21-9

Gilliland FD, Samet JM. Lung cancer. *Cancer Surv* 1994;19-20:175-95

Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, Spitznagel EL, Piccirillo J. Changing Epidemiology of Small-Cell Lung Cancer in the United States Over the Last 30 Years: Analysis of the Surveillance, Epidemiologic, and End Results Database. *JCO* 2006;24(28):4539-44

Jemal A, Chu KC, Tarone RE. Recent trends in lung cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(4):277-83

Khunder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001;120(5):1577-83

Kurahashi N, Inoue M, Liu Y, Iwasaki M, Sasazuki S, Sobue T, Tsugane S, JPHC Study Group. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer* 2008;122(3):653-7

Lam TH, Kung ITM, Wong CM, Lam WK, Kleeven JWL, Saw D, et al. Smoking, passive smoking and histological types in lung cancer in Hong Kong Chinese women. *Br J Cancer* 1987;56:673-8

Lubin JH, Blot WJ. Assessment of Lung Cancer Risk Factors by Histologic Category. *J Natl Cancer Inst* 1984;73(2):383-9

Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer* 1991;68(9):2074-8

Muscat JE, Wynder EL. Lung cancer pathology in smokers, ex-smokers and never smokers. *Cancer Lett* 1995;88(1):1-5

Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, Hoffmann B, Fischer P, Nieuwenhuijsen MJ, Brunekreef B, Xun WW, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Sommar J, Forsberg B, Modig L, Oudin A, Oftedal B, Schwarze PE, Nafstad P, De Faire U, Pedersen NL, Ostenson CG, Fratiglioni L, Penell J, Korek M, Pershagen G, Eriksen KT, Sorensen M, Tjonneland A, Ellermann T, Eeftens M, Peeters PH, Meliefste K, Wang M, Bueno-de-Mesquita B, Key TJ, de Hoogh K, Concin H, Nagel G, Vilier A, Grioni S, Krogh V, Tsai MY, Ricceri F, Sacerdote C, Galassi C, Migliore E, Ranzi A, Cesaroni G, Badaloni C, Forastiere F, Tamayo I, Amiano P, Dorransoro M, Trichopoulou A, Bamia C, Vineis P, Hoek G. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;14(9):813-22

Reyes CV, Chua D, Aranha GV. Changing incidence of adenocarcinoma of the lung: a brief review. *J Surg Oncol* 1987;35(1):50-1

Seki T, Nishino Y, Tanji F, Maemondo M, Takahashi S, Sato I, Kawai M, Minami Y. Cigarette smoking and lung cancer risk according to histologic type in Japanese men and women. *Cancer Sci* 2013;104(11):1515-22

Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. Impact of Filter Cigarette Smoking on Lung Cancer Histology. *Prev Med* 1997;26:451-6

Teeter SM, Holmes FF, McFarlane MJ. Lung carcinoma in the elderly population. *Cancer* 1987;60(6):1331-6

Valaitis J, Warren S, Gamble D. Increasing incidence of adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 1981;47(5):1042-6

Wynder EL, Goodman MT. Smoking and lung cancer: Some unresolved issues. *Epidemiol Rev* 1983;5(1):177-207

Wynder EL, Muscat JE. The Changing Epidemiology of Smoking and Lung Cancer Histology. *Environ Health Perspect* 1995;103(8):143-8

Yang Y, Land KC. *Age-Period-Cohort Analysis: New Models, Methods, and Empirical Applications*. Florida: CRC Press Taylor & Francis Group, 2013.

Zheng T, Holford TR, Boyle P, Chen Y, Ward BA, Flannery J, Mayne ST.
Time trend and the age-period-cohort effect on the incidence
of histologic types of lung cancer in Connecticut, 1960-1989.
Cancer 1994;74(5):1556-7

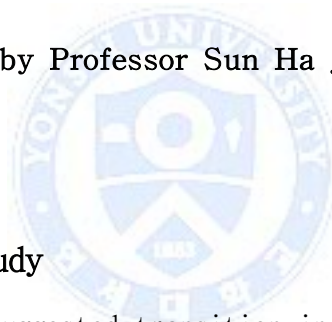


ABSTRACT

A Study on the Histological Changes of the Lung Cancer : Effects of Age-Period-Cohort 1995-2014

Park Su Kyoung
Graduate School of Public Health
Yonsei University, Seoul, Korea

(Directed by Professor Sun Ha Jee, Ph D.)



Background of the Study

Recent studies have suggested transition in histologic types of lung cancer. The proportion of lung adenocarcinoma has risen, while that of squamous cell carcinoma has fallen; complicated changes of the external environmental factors over time could have been affected. Mainly discussed factors are changes of smoking rate and cigarette types and development of diagnostic technology.

The purpose of this study was to review the histological change of lung cancer diagnosed at a single hospital during the past two decades. Birth cohorts were designed by diagnosed year and age to examine the time trend of histological change of lung cancer.

Subjects and Methods of the Study

The medical records of lung cancer patients diagnosed at the age of 30 or older between 1995 and 2014 at Yonsei University Severance Hospital, Seoul, Korea, were reviewed. Of the 12,106 patients with lung cancer, 8551 (70.6%) were males, and 3,555 (29.4%) were females. Their average age when diagnosed as lung cancer was 63.6. In view of the histologic types, adenocarcinoma accounted for most of the patients (5,449, 45.0%), followed by squamous cell carcinoma (3,248, 26.8%) and small-cell carcinoma (1,383, 11.4%).

Age-period-cohort model was used to observe time trends affecting the proportion of histologic types of lung cancer.

Results of the Study

Birth cohorts based on the time and age of diagnosis were grouped to analyze the factors affecting the histological changes of lung cancer. As a result, in case of males, all the effects - age, period and cohort - were found significant, while in case of females, only the period effect was found significant.

In case of males who had been between 35 and 45 years old when diagnosed, the proportion of adenocarcinoma was higher, and among those who had been 65 years or older, that of squamous cell carcinoma was higher. In view of the effects of cohort of males, among those born in 1950s and 1960s, the proportion of adenocarcinoma was higher, while among those born between 1935 and 1950, that of squamous cell carcinoma

was higher. The effects of period were significant as results of the analysis both by gender and cancer type. As the time passes by, the proportion of adenocarcinoma has risen, while that of squamous cell carcinoma has fallen in both gender.

Conclusion

In consideration of the external environments changes over time, this study analyzed the factors affecting the histologic types of lung cancer by using the age-period-cohort model, and as a result, confirmed that the effects of period were most significant. However, this study was limited to a single hospital, which means that it could not cover the incidence rate of lung cancer nation-wide, but it may well be significant in that it estimated the factors affecting the histological proportion changes of lung cancer. Lastly, it is hoped that this study will be followed up by reliable future studies that will review the nation-wide lung cancer incidence time trend by histologic types.

Key words: lung cancer, histology, age-period-cohort effects