



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](#)

유방암 경험자에서의 이차원발암 발생

특성 및 사망위험요인 연구

: 국민건강보험공단 검진 코호트 자료를 이용하여

연세대학교 보건대학원

보건통계학과 보건통계전공

정 가 희

유방암 경험자에서의 이차원발암 발생

특성 및 사망위험요인 연구

: 국민건강보험공단 검진 코호트 자료를 이용하여

지도 박 소 희 교수

이 논문을 보건학 석사 학위 논문으로 제출함

2017년 6월 일

연세대학교 보건대학원
보건통계학과 보건통계전공
정 가 희

정가희의 보건학 석사 학위논문을 인준함

심사위원 박 소 희 (인)

심사위원 남 정 모 (인)

심사위원 김 건 민 (인)

연세대학교 보건대학원

2017년 6월 일

감사의 글

기대 반 걱정 반으로 새로운 배움의 길에 들어 선지 벌써 2년여의 시간이 흘렀습니다. 회사, 학업, 육아 병행이라는 쉽지 않은 길을 걸으며, 이 순간을 맞이하기까지 흔들리는 시간도 있었지만, 많은 분들의 도움과 배려로 석사 논문을 완성 할 수 있었기에 감사의 마음을 전하려 합니다.

먼저, 대학원 생활동안 항상 해낼 수 있다는 믿음과 용기를 주시고, 아낌없는 지도와 격려를 해주신 박소희 지도 교수님께 진심으로 감사합니다. 배움에 대한 즐거움을 일깨워 주신 남정모 교수님과 세심한 지도로 부족한 부분을 채워 주신 김건민 교수님께도 감사드립니다.

학문적 길을 열어주신 서울아산병원 이무송 교수님, 김화정 교수님과 한 걸음 나아갈 수 있도록 배려해 주시고 응원해 주신 조진희 차장님, 박선영 과장님을 비롯한 서울아산병원 의료정보관리팀 선생님들께도 감사함을 전합니다.

같은 길을 걸으며 버팀목이 되어 준 보건통계학과 동기 김성희, 김수나, 김진휘, 김현정, 성정아, 정재한 선생님과 바쁘신 와중에도 많은 도움 주신 통계상담실에 선지유, 한민경 선생님께도 고마운 마음을 전하며 항상 좋은 일만 가득하길 희망합니다.

언제나 제 편이 되어 응원해주시고 필요한 순간마다 손잡아주셨던 존경하는 부모님과 시부모님, 친구 같은 동생 진영이, 항상 보고 싶은 할머니, 할아버지

까지 가족들 모두 사랑하고 감사합니다.

마지막으로 늦은 시간까지 바쁜 아내, 바쁜 엄마를 묵묵히 기다리며 고생 많았을 사랑하는 남편 최원희와 예쁜 딸 지유에게 이 논문을 바칩니다.

항상 겸손하고 성실한 사람이 되겠습니다. 감사합니다.

2017년 6월

정가희 올림

차 례

국문요약	v
I. 서론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	3
II. 이론적 배경	4
1. 유방암	4
2. 다중원발암	4
III. 연구방법	6
1. 연구모형	6
2. 연구대상 및 자료원	7
3. 변수의 선정 및 정의	9
4. 분석방법	11
IV. 연구결과	13
1. 연구대상자의 일반적 특성	13
2. 이차암의 암종별 분류 및 발생 건수	16
3. 이차암 발생시기	16
4. 유방암만 있는 환자군과 유방암 진단 후 이차암이 발생한 환자군의	

주요사인 비교	19
5. 유방암만 있는 환자군과 유방암 진단 후 이차암이 발생한 환자군의 생존 기간 비교	20
6. 이차암 암종별 분류에 따른 생존 기간 비교	23
7. 동시성 이차암과 이시성 이차암의 생존율 비교	24
8. 유방암 진단 후 이차암 발생여부에 따른 환자의 사망위험도와 연관된 요인에 대한 분석결과	25
 V. 고 찰	 33
 VI. 결 론	 37
 참고문헌	 39
 Abstract	 43

표 차례

Table 1. Characteristics of breast cancer patients with and without a second primary cancer	14
Table 2. Site distribution of second primary cancer in breast cancer	17
Table 3. Incidence period of second primary cancer in breast cancer patients	18
Table 4. Cause of death in breast cancer patients with and without second primary cancer	19
Table 5. Hazard ratio for overall survival in breast cancer patients with and without second primary cancer	27
Table 6. Hazard ratio for overall survival by second primary cancer site in breast cancer patients	29
Table 7. Hazard ratio for overall survival in breast cancer patients at landmark points	31

그림 차례

Fig 1. 연구의 틀	6
Fig 2. Research target selection	8
Fig 3. Survival curves in breast cancer patients with and without a second primary cancer	20
Fig 4. Survival curves in breast cancer patients with and without a second primary cancer using landmark analysis	22
Fig 5. Survival curves in breast cancer patients with good-prognosis and poor-prognosis second primary cancer	23
Fig 6. Survival curves in breast cancer patients with synchronous second primary cancer and metachronous second primary cancer	24

국 문 요 약

유방암 경험자에서의 이차원발암 발생 특성 및 사망위험요인 연구

: 국민건강보험공단 검진 코호트 자료를 이용하여

연구 배경

서구화된 생활 습관으로 국내 여성암 발병률 2위를 차지하는 유방암은 조기 진단과 치료 성적 향상으로 암 경험자 수가 지속적인 증가추세를 보이고 있다. 장기 암환자가 늘어남에 따라 암 경험자들이 겪을 수 있는 여러 건강문제에 대한 관리가 필요한데, 이들이 겪을 수 있는 문제 중 가장 좋지 않은 문제인 ‘이차암’은 재발이나 전이와 의미를 혼동하는 탓에 크게 주목받지 못하고 있는 실정이다. 이에 본 연구는 유방암 환자를 대상으로 이차암의 규모와 특성, 그에 따른 위험을 파악하고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 국민건강보험공단 검진코호트를 구축한 시작점(2002년)으로부터 2년의 wash-out period를 거쳐, 이전에 다른 암병력 없이 2004년 이후에 유방암을 최초로 진단받은 여성 환자 2,612명을 대상으로 이차원발암 발생 특성 및 사망위험요인을 분석하였다. 유방암만 있는 환자와 유방암 진단 이후 이차암을 진단받은 환자들의 생존기간 비교와 동시성·이시성 이차암에 따른 생존기간의 차이는 log-rank test로 검정하였고, 5년 생존율은 Kaplan-Meier 생존

분석을 통해 추정·비교하였다. 이 때, 이차암 발생 전에 일찍 사망해버린 환자로 인해 발생할 수 있는 bias를 배제하기 위해 랜드마크 분석(Landmark analysis)를 사용하였고, 유방암 진단 후 이차암 발생여부에 따른 환자의 사망 위험 요인 분석은 Cox proportional hazard model 을 적용하였다.

연구 결과

유방암 진단 후 발생하는 이차암의 호발 부위는 갑상선, 대장·직장, 폐, 위, 여성생식기 순이었으며, 동시성 이차암은 20.4%, 이시성 이차암은 79.6%로 이차암 발생까지의 평균 시간은 31.6개월로 파악되었다. 또한, 5년 이내에 발생하는 이차암이 85.3% 정도인 것으로 확인되었다.

유방암만 걸린 환자과 유방암 진단 후 이차암이 발견된 환자의 생존기간의 차이는 5년 생존율을 보았을 때, 각각 93.5%, 84.7%로 이차암 발생군에서 더 낮은 생존율을 보였으나, 이차암이 생기기 전에 일찍 사망한 유방암 환자들이 이차암이 없는 군으로 분류되는 바이어스가 생길 수 있어 랜드마크 분석방법을 이용하여 이차암 발생이 높은 시점인 5년 이내에서 3개월, 2년, 3년, 4년 시점의 생존자를 대상으로 추가 분석을 실시하였다. 그 결과, 각 시점에서 모두 이차암이 있는 군의 생존율이 더 낮은 것으로 나타났다. 사망위험도 또한 3개월 시점에 생존해 있는 환자 중에서는 이차암이 발생한 유방암군이 발생하지 않은 군에 비해 2.7배, 2년 시점 생존자 중 3.5배, 4년 시점 생존자 중 3.6배 높은 사망위험도를 보여 기간이 길어짐에 따라 이차암으로 인한 사망위험도는 높아졌고 이는 통계적으로도 매우 유의한 것으로 나타났다.

동시성과 이시성 이차암에 대한 비교에서는 동시성 이차암의 생존율이 이시성 이차암의 생존율보다 더 높았으나 유의한 차이는 아닌 것으로 분석되었으며, 암에 대한 소득 계층 간의 생존율 연구에서는 고소득층 환자군에서 저소

특층에 비해 낮은 사망위험도를 나타낸 것을 볼 수 있었다.

이차암의 암종에 따른 사망위험도는 이차암이 대장암일 경우 2.86배, 위암일 경우 2.91배, 폐암일 경우 4.67배까지 높아지는 것을 확인할 수 있었고, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 기타암에는 발생은 적으나 예후가 좋지 않은 혈액암이나 림프종 등이 포함되어 유의하게 사망위험을 높인 것으로 생각되며, 부인암일 경우에도 통계적으로 유의하진 않았지만 사망위험도가 1.72배 상승하는 것으로 확인되었다. 갑상선암일 경우 유의하진 않았으나 오히려 사망위험도가 낮아진다고 확인되었는데, 이는 갑상선암의 경우 생존율이 높고, 암 진단이후 적극적인 검진행태가 영향을 미치는 것으로 생각된다.

결론

이차암이 발생한 유방암 환자에서는 이차암이 없는 환자에 비해 시점별로 유의하게 낮은 생존율을 보였으며, 사인 분석 결과 이차암 환자군에서 발생한 사망의 44.4%가 이차암에 의한 직접적인 사망이 원인인 것으로 나타났다. 사망위험도 분석에서도 이차암이 발생한 군에서 발생하지 않은 군에 비해 사망위험이 2.53배 높았고, 폐암일 경우 최대 4.67배까지 사망위험도가 높아져 이차암에 대한 관리가 장기 유방암 경험자의 건강관리에 필수적이라는 것을 확인하였다.

따라서, 본 연구를 통해 이차암에 대한 관리의 필요성과 중요성을 인식하고, 이차암 검진에 대한 비용효과 분석과 환자의 삶의 질 측면을 고려하여 유방암 경험자의 이차암 관리 방안을 마련해야 할 것이다.

핵심어: 유방암, 이차암, 생존율, 생존분석, 랜드마크 분석

I. 서 론

1. 연구배경 및 필요성

그동안 ‘서구형 암’ 으로만 인식되었던 유방암은 식생활의 서구화로 빠르게 환자가 늘면서 한국 여성 건강을 위협하고 있다. 중앙암등록본부 「국가 암등록 사업 연례 보고서」에 따르면 2014년 기준 유방암은 국내 여성암 발병률 2위를 차지하고 있으며, 암 발생 통계를 산출하기 시작한 1999년부터 주요 여성암 중 발생률이 유일하게 꾸준한 증가 추세를 보이고 있다. (중앙암등록본부, 2016)

이와 더불어 조기진단 및 치료성적도 향상되어 유방암 환자의 5년 상대생존율 및 10년 상대 생존율은 2013년에 91.5%, 85.4%에 달하였으며, 그 결과 장기 유방암 경험자 수는 크게 증가하였다(이정아 외, 2016).

암 생존자들은 암 치료로 인한 후유증, 암과 관련이 없는 다른 질환의 합병 등 건강이 나빠질 위험이 높는데(Carver et al., 2007), 암 생존자 연구에 대해 문헌 분석을 한 선행 연구에 의하면 이들에게 일어날 수 있는 가장 나쁜 문제는 두 번째 종양의 발생 이라고 하였다(Willkins and Woodgate, 2008). 이 두 번째 종양이 바로 이차암(second primary cancer)이다. 처음 진단받은 암의 치료가 모두 끝난 뒤에 처음 암과는 무관하게 새롭게 발생하는 암으로(조주희 등, 2010), 기존의 암세포가 인접부위에서 자라는 재발과 암세포가 혈관을 타고 다른 부위에서 자라는 전이와 구분되는 의미다. 이차원발암은 기존 암세포와 성격과 조직학적 형태가 다르다고 볼 수 있다.

그러나 암 생존자들이 재발이나 전이와 의미를 혼동하는 까닭에 이차암 관리는 크게 주목 받지 못하고 있는 실정이다. 이러한 이차암에 대한 지식의 부족은 이차암 검진수행을 하는데 주요한 장애요인으로 작용해(신동욱 외,2011) 국민 건강의 질을 떨어뜨린다. 정책 측면에서 보아도 아직까지 암의 조기검진과 예방, 치료에 따른 건강보험 보장성 강화에만 초점이 맞춰져 있을 뿐, 암 생존자의 평생 건강관리 지원에는 소홀한 실정이다. 수명 연장으로 인해 장기 암 환자가 늘어나고 이차암을 경험하는 환자의 비율도 높아지면서, 이차암에 대한 위험도를 인식하고 이를 예방하려는 노력이 필요하나 아직 그에 관한 연구가 많지 않아 이를 뒷받침 할 객관적 근거가 부족하다.

따라서 본 연구에서는 암 발생률과 생존율 상승으로 지속적인 건강관리가 특히 중요할 것으로 생각되는 유방암 환자를 대상으로 이차암의 규모와 특성, 그에 따른 위험을 파악하고자 시도하였다.

2. 연구목적

연구의 목적은 유방암 경험자에서 발생하는 이차암의 특성과 위험성을 파악하고, 이차암에 관련된 위험요인이 무엇인지 파악하여 향후 유방암생존자의 건강관리와 이차암 검진의 정책방향을 설정하기 위한 기초자료를 제공하는 데 있다.

이를 달성하기 위한 구체적인 연구목적은 다음과 같다.

첫째, 연구 대상자인 유방암 경험자의 일반적 특성을 인구사회학적 요인과, 건강행태 요인으로 분류하여 빈도 및 분포를 파악한다.

둘째, 유방암 경험자에서 나타난 이차암의 특성을 확인한다.

셋째, 유방암 경험자에서 이차암 여부에 따른 사망위험을 확인한다.

넷째, 유방암 경험자에서 이차암 여부에 따른 사망위험과 관련된 요인을 확인한다.

II. 이론적 배경

1. 유방암

유방암은 유방에 생기는 악성 종양을 말하며, 일반적으로 유방의 유관과 소엽에서 발생한 암을 말한다.

유방암의 원인은 아직 정확히 밝혀진 바는 없으나 여러 연구를 통해 ‘에스트로젠’ 과 같은 여성호르몬, 연령 및 출산 경험, 수유 요인, 음주, 방사선 노출 등이 알려져 있으며, 유방암 환자의 5~10%는 유전 소인으로 BRCA1과 BRCA2 유전자의 돌연변이가 유전성 유방암의 원인으로 알려져 있다. 유방 종괴가 가장 흔한 증상이고, 유방암이 진행됨에 따라 피부의 궤양, 함몰, 겨드랑이 종괴 등의 증상을 보이기도 한다.

2016년 발표된 중앙암등록본부 국가암등록사업보고에 따르면 2014년에 우리나라에서는 217,057건의 암이 발생하였는데, 그 중 여성 유방암은 18,304건 발생하여 전체 여성암 발생의 17.6%로 갑상선암에 이어 2위를 차지하였고, 인구 10만 명당 조발생률은 72.1건 이었다. 연령대별로는 35-64세 군의 유방암 발생 비율이 64.1%로 가장 많고, 15-34세 군에서도 5.5% 정도 발생하는 것으로 나타났다(보건복지부 중앙암등록본부, 2016).

2. 다중 원발암

다중 원발암(Multiple primary cancers)이란 한 환자에서 여러 가지 이유로 동시 또는 시간차를 두고 처음 발생한 암과는 성격을 달리하여 다른 부위에 발

생하는 암을 가리킨다. 즉, 두 가지 이상의 암이 동시적(Synchronous), 혹은 이시적(Metachronous)으로 생긴 경우로, Billroth가 1889년 최초로 다발성 원발암에 대한 기준을 제시하였고(Billroth,1889)이후 1932년 Warren과 Gates에 의해 발표된 기준이 일반적으로 받아들여지고 있다(Warren · Gates,1932). 첫째, 각각의 병소는 조직학적으로 암이어야 하고, 둘째, 각각은 뚜렷이 구별되어야 하며, 셋째, 서로 전이성 병소가 아니어야 한다는 것이다. Moertel은 다중 원발암이 동일 장기에서 발생한 경우, 다른 장기에서 발생하는 경우, 두 경우가 혼합된 경우 3가지로 분류하였다. 그리고 첫 번째 암이 발견된 후 동시에 또는 6개월 이내에 두 번째 암이 발견되는 경우를 동시성 암이라 하고, 6개월 이후에 발견되는 경우를 이시성 암이라고 정의하였다(Moertel,1997).

다중 원발암의 발생 기전은 명확하게 알려져 있지는 않으나 면역학적 및 유전적 결함, 가족력, 발암 물질에의 장기적 노출, 원발암에 대한 방사선 치료 및 항암제 치료 등의 여러 가지 가설들이 제기되고 있다(Storm,1985). 그러나 아직까지 확립된 것은 없다.

Ⅲ. 연구 방법

1. 연구의 틀

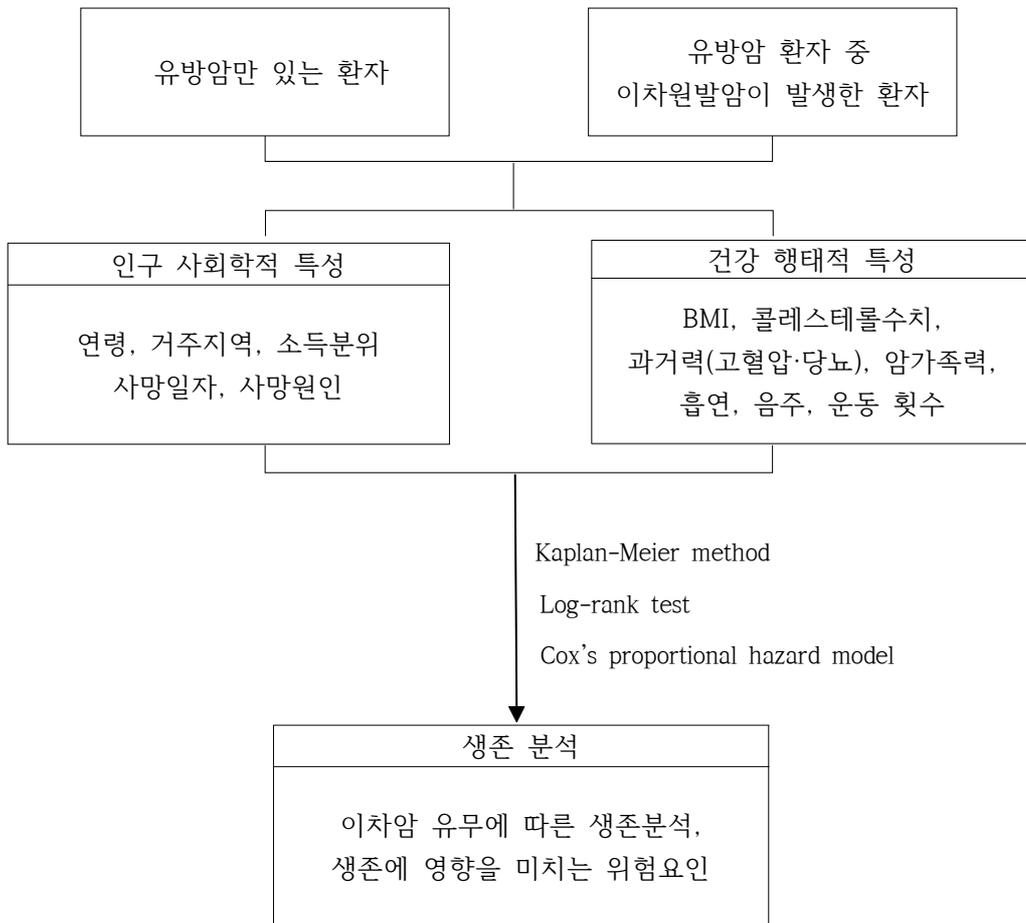


Fig 1. 연구의 틀

2. 연구대상 및 자료원

1) 연구 자료

이 연구는 국민건강보험공단에서 연구를 목적으로 제공하는 표본 코호트 자료를 활용하였다. 우리나라의 건강보험제도는 전 국민을 대상으로 법에 의해 가입이 강제되기 때문에 전 국민의 의료기관 및 약국 사용에 관련된 모든 자료가 국민건강보험공단에 저장 · 관리되고 있다.

그 중 검진코호트는 건강보험에 가입되어 있는 지역 세대주, 직장가입자 및 만 40세 이상 세대원과 피부양자를 대상으로 실시한 일반 건강검진(2002-2003년) 수검자 중 2002.12월 말 기준 40세~79세의 건강보험 자격 유지자 515 만 명의 10%인 약 51 만 명에 대한 2002-2013(12년간)까지 동일대상자의 자격 및 소득정보(사회경제적 변수), 병 · 의원 이용 내역 및 건강검진결과, 영양 기관 정보를 포함하고 있다. 또한, 표본 코호트는 개인 식별이 불가능한 자료로 구성하여 개인정보보호 문제로부터 자유로운 데이터베이스이다.

2) 연구 대상자 선정

연구 대상자는 검진 표본코호트 대상자 중 여성에 한하여 한국표준질병·사인분류 기준에 의거한 유방암 상병코드(C50.0~C50.9)을 가지고 있는 환자와 전이암을 제외한 다른 부위의 원발 악성종양 상병코드(C00.0~C49.9, C51.0~C75.9, C81.0~C97.0)를 같이 가지고 있는 환자를 대상으로 하였고, 검진 코호트를 구축한 시작점(2002년)으로부터 2년의 wash-out 기간을 거쳐 2004년 이후 유방암 진단 환자를 선정해, 건강했던 사람들의 유방암 진단 이후를 보고자 하였다.

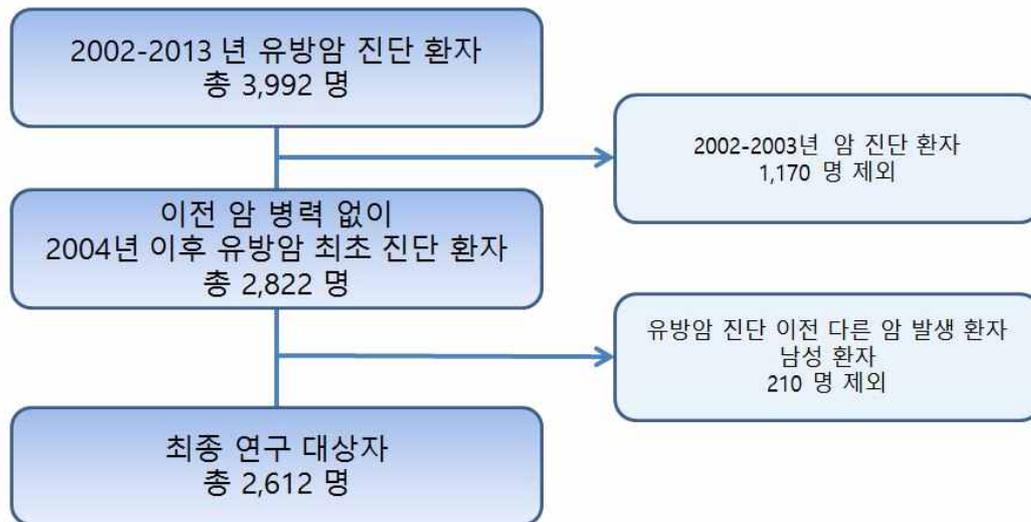


Fig 2. Research target selection

3. 변수의 선정 및 정의

연구에 필요한 인구 사회학적 변수는 건강 보험 공단 검진코호트 시작시점인 2002년을 기준으로 하였고, 검진 수치나 건강 행태적 변수는 2년에 한 번 이루어지는 일반건강검진의 2002-2003년 데이터를 기준으로 하였다.

가. 소득 분위

소득 분위는 직장 및 지역가입자는 각각 10분위로 의료수급권자는 0분위로 분류한 검진 코호트의 2002년 기준 자격 데이터를 참고하여, 의료수급권자와 직장 및 지역가입자 소득3분위 이하는 저소득층으로 분류하였고, 직장 및 지역가입자 소득 7분위 이하는 중산층, 7분위 초과는 고소득층으로 분류하였다.

나. BMI 지수

대한 비만 학회의 분류기준을 참고하여 암 진단 이전(2002-2003년)시점의 BMI를 18.5 미만은 저체중, 18.5이상 23 미만은 정상, 23이상 25미만은 과체중 25 이상은 비만으로 분류하였다.

다. 총 콜레스테롤 수치

대한 지질동맥경화 학회의 분류 기준을 참고하여 암 진단 이전(2002-2003년)시점의 총 콜레스테롤 수치를 참고하여 200mg/dl 미만은 정상, 200mg/dl 이상 240mg/dl 미만은 경계성, 240mg/dl 이상은 위험 수치로 분류하였다.

라. 이차원발암의 진단 시기에 따른 분류

이차암 진단 시점은 공단 검진 코호트 자료에서 해당 암으로 진료를 받은 건의 요양개시일자를 진단일로 설정하였다. 6개월로 구분되는 Moetel의 이차암 기준과 연구 자료가 청구 자료인 점을 감안하여, 이차암 진단시점을 기준으로 같은 시기에 진단되었거나 3개월 이내에 진단된 경우는 동시성 암으로 분류하고, 유방암 진단 후 3개월 이후에 다른 부위의 암이 발생한 경우는 이시성 암으로 분류 하였다.

마. 생존 기간

유방암 최초 진단일은 공단 검진 코호트에서 주상병이나 부상병으로 유방암 진단 코드(C50.0~C50.9)가 생성된 건의 요양개시일자를 암으로 진단받은 날짜로 정하였고, 사망일은 통계청 연계자료를 활용하여 수집하였다. 사망한 환자의 생존기간은 암 진단 요양개시일로부터 사망일까지로, 생존한 환자인 경우에는 마지막 추적일인 2013년 12월 31일까지 생존한 것으로 고려하여 분석 하였다.

라. 사망 원인

사망 자료는 통계청 연계자료로 한국표준질병사인분류(KCD)에 따라 사망원인 코드를 부여하였다. 일반적으로 소분류 코드(ex. C34)로 기재되어 있으며, 민감 사안인 경우 중분류 코드(ex. A15-A19)로 제시하였다. 사망자 중 사망원인이 없는 경우는 행정자치부 자료에 사망으로 등록되어 있으나 주민등록번호 오류 또는 정정, 사망일자 변경 등 기타의 사유로 통계청의 사망 원인 자료와 연계되지 않은 자료이다.

3. 분석 방법

유방암만 발생한 환자와 유방암 진단 이후 이차성 원발암이 발생한 환자들의 인구사회학적 특성과 건강 행태적 특성은 기술통계량으로 알아보았다.

유방암만 있는 환자와 유방암 진단 이후 이차암을 진단받은 환자들의 생존기간 비교와 동시성·이시성 이차암에 따른 생존기간의 차이는 log-rank test로 검정하였고, 5년 생존율은 Kaplan-Meier 생존 분석을 통해 추정·비교하였다.

이 때, 이차암 발생 전에 일찍 사망해버린 환자로 인해 발생할 수 있는 bias를 배제하기 위해 특정시점 이전의 사망 환자는 제외한 후 분석하는 방법인 랜드마크 분석(Landmark analysis)을 이용하여 이차암 발생 여부에 따른 사망 위험도를 비교, 분석하였다. 랜드마크 분석방법은 비교군 간의 시간, 사건의 결과 비교 분석에서 주로 발생하는 바이어스를 보정하기 위해 의학연구에서 널리 사용되어 온 분석 방법이다(양지현,2012). 이차암이 발생한 군과 발생하지 않은 군의 생존율을 비교할 때, 일반적인 생존분석 방법으로 생존기간을 비교하면 이차암이 발생한 군에 유리한 바이어스가 발생하여 이차암이 발생한 군의 생존기간이 더 긴 것처럼 잘못 해석되는 결과가 발생할 수 있다는 것이다(Anderson, 1983; Dafni,2011). 즉, 특정 시점 이전에 사망한 환자는 분석에서 제외한 후 이차암 발생 여부에 따른 생존기간의 차이를 분석함으로써 이차암 발생 이전에 사망해버린 환자가 이차암이 발생하지 않은 군에 포함되어 분석되는 bias를 배제하여 보다 정확한 생존 분석을 할 수 있는 통계 방법이다. 본 연구에서는 이차암의 발생에 따른 유방암 환자에서의 생존율을 랜드마크 분석법을 사용하여 분석하였다.

유방암 진단 후 이차암 발생에 따른 환자의 사망 위험 요인 분석은 Cox proportional hazards model 을 적용하여 사망위험도에 대한 상대위험도를 추

정하였다.

통계분석은 SAS 9.4 통계 프로그램을 이용하여 분석하였으며 통계적 유의성은 $P < 0.05$ 인 경우를 유의한 것으로 정의하였다.

IV. 연구 결과

1. 연구 대상자의 일반적 특성

2004년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 등록된 전체 여성 유방암 환자는 2,612명이고 이 중 유방암 진단 후 이차원발암이 발생한 환자는 188명으로 전체 여성 유방암 환자의 7.2%를 차지했다. Table 1은 유방암만 진단된 환자 2,424명과 이차암이 발생한 환자 188명에 대한 인구 사회학적 특성, 질병 과거력과 검진수치, 건강 행태적 특성을 빈도 분석한 결과이다.

대상은 모두 여성이며, 이차원발암에 걸린 환자군의 중앙나이는 50세로 유방암만 걸린 환자군의 중앙나이 47세에 비해 높았다. 유방암만 걸린 환자군과 이차원발암에 걸린 환자군 모두에서 정상체중($BMI < 23 \text{kg/m}^2$)군이 918명 (37.9%)과 71명 (38.6%)으로 가장 많았지만 그에 뒤이어 비만($BMI \geq 25 \text{kg/m}^2$)군이 833명(34.4%)과 63명(34.2%)으로 높았다.

고혈압을 진단 받은 환자는 유방암만 걸린 환자군에서는 287명(11.8%)이었고, 이차암에 걸린 환자군에서는 24명(13.0%)으로 나타났다.

유방암만 걸린 환자군에서 비흡연자는 2260명(96.8%), 현재 흡연하고 있거나 과거에 흡연했던 사람들은 76명(3.3%)이었고, 이차원발암에 걸린 환자군에서 비흡연자는 168명(96.6%), 흡연 이력이 있는 사람은 6명(3.5%)로 나타났다.

이렇게 유방암만 걸린 환자군과 이차원발암에 걸린 환자군의 일반적 특성은 거의 비슷한 분포를 보였으나, 이차암에 걸린 환자군에서 사망한 환자의 비율은 17.6%로 유방암만 있는 환자군(5.9%)에 비해 약 3배 정도 많았다.

Table 1. Characteristics of breast cancer patients with and without a second primary cancer

Variables	Breast cancer only (n=2,424) count (%)	second primary cancer (n=188) count (%)
Age (years)		
Median(years)	47(40-79)	50(40-77)
<50	1386(57.2)	88(46.8)
≥50	1038(42.8)	100(53.2)
Place of residence		
City	1206(49.8)	92(48.94)
Country	1218(50.3)	96(51.06)
income range		
low-income	587(24.2)	36(19.2)
middle-income	720(29.7)	58(30.9)
high-income	1117(46.1)	94(50.0)
Hypertension		
Yes	287(11.8)	24(13.0)
No	2135(88.2)	160(87.0)
Diabetes mellitus		
Yes	119(4.9)	7(3.8)
No	2302(95.1)	117(96.2)
Family history of cancer		
Yes	359(14.8)	22(11.7)
No	2065(85.2)	166(88.3)
Body mass index (kg/m ²)		
<18.5	39(1.6)	6(3.3)
<23	918(37.9)	71(38.6)
<25	632(26.1)	44(23.9)
≥25	833(34.4)	63(34.2)
Total cholesterol		
<200	1297(53.6)	95(51.6)
<240	774(32.0)	60(32.6)
≥240	350(14.5)	29(7.1)

Table 1. Characteristics of breast cancer patients with and without a second primary cancer (Continued)

Variables	Breast cancer only (n=2,424) count (%)	second primary cancer (n=188) count (%)
Smoking status		
Non-smoker	2260(96.8)	168(96.6)
Ex-smoker	34(1.5)	1(0.6)
Current-smoker	42(1.8)	5(2.9)
Drinking status		
Non-drinker	1910(80.5)	151(83.4)
Current-drinker	290(12.2)	21(6.8)
Survival		
Yes	2280(94.1)	155(82.4)
No	144(5.9)	33(17.6)

2. 이차암의 암종별 분류 및 발생 건수

이차암의 암종별 분포를 파악하였으며 각 군 내에서는 동시성과 이시성 이차암의 건수와 비율을 분석하였다(Table 2).

유방암 진단 후 가장 많이 발생하는 이차암은 갑상선암으로 전체의 23.7%를 차지하였고, 두 번째는 대장직장암(12.3%), 세 번째는 폐암(11.8%), 네 번째는 위암(11.4%) 순으로 많이 발생하였다. 모두 동시성 보다는 이시성암으로 발생하는 경우가 더 많았다.

3. 이차암 발생 시기

전체 이차암 중에서 동시성 이차암은 20.4%를 차지하였고, 이시성 이차암은 79.6% 발생한 것으로 분석되었다(Table 3). 유방암 진단 후 이차암 발생까지의 평균 시간은 31.6개월(± 28.54 month)로 확인되었고, 최단 기간은 '0' 으로 동시에 발생한 경우였고, 최대 기간은 114개월로 분석되었다. 이차암 발생 기간별로 이시성 이차암을 구분하였을 경우 전체의 79.6%를 차지하는 이시성 이차암 중에서 3개월 이후부터 1년 이내까지 19.0% 발생, 1년 이후부터 2년 이내는 17.1%, 2년 이후부터 3년 이내는 19.0%, 3년 이후부터 4년 이내는 7.6%, 4년 이후부터 5년 이내는 8.5%, 5년 이후는 14.7% 발생을 보였다.

Table 2. Site distribution of second primary cancer in breast cancer

Location	Synchronous	Metachronous	total (%)
Thyroid	9	41	50 (23.7)
Colorectal	3	23	26 (12.3)
Lung	5	20	25 (11.8)
Stomach	2	22	24 (11.4)
female genital organs	5	13	18 (8.5)
oral cavity	1	11	12 (5.7)
Liver		10	10 (4.7)
skin	3	7	10 (4.7)
brain		8	8 (3.8)
urinary		7	7 (3.3)
bone · soft tissue		6	6 (2.8)
pancreas · bile duct		5	5 (2.4)
others	1	3	4 (1.9)
leukemia		3	3 (1.4)
lymphoma	1	2	3 (1.4)
total	30	181	211 (100)

Table 3. Incidence period of second primary cancer in breast cancer patients

Time from the diagnosis of breast cancer		No of cases (%)
Synchronous	≤ 3 months	30 (14.2)
Metachronous	> 3 months	
	3 months < period ≤ 1year	40 (19.0)
	1 year < period ≤ 2years	36 (17.1)
	2 years < period ≤ 3years	40 (19.0)
	3 years < period ≤ 4years	16 (7.6)
	4 years < period ≤ 5years	18 (8.5)
	5 years < period	31 (14.7)

4. 유방암만 있는 환자군과 유방암 진단 후 이차암이 발생한 환자군의 주요 사인 비교

2004년 1월 1일부터 2013년 12월 31일까지 등록된 전체 여성 유방암 환자 2,612명 중 사망한 환자는 177명(6.7%)로 파악되었다. Table 4 에서는 사망자 177명 중 사인을 알 수 없는 환자 3명을 제외한 174명의 사인을 분석한 결과를 제시하였다. 유방암만 걸린 환자 2,424명 중 138명(5.7%)이 사망하였고, 유방암 진단 후 이차암이 발생한 환자군 188명 중 19.1% 에 해당하는 36명이 사망해 이차암 발생군에서 사망률이 더 높은 것으로 확인되었다. 또한, 유방암만 발생한 군에서는 유방암으로 인한 사망 다음으로 자살로 인한 사망(6.5%)이 높았으나 이차암 발생군에서 자살로 인한 사망은 없었다. 다만, 이차암 발생군에서 암에 의한 사망은 88.8%였고, 그 중 절반은 이차암으로 인한 사망이어서 이차암이 사망에 미치는 영향이 큰 것으로 나타났다.

Table 4. Cause of death in breast cancer patients with and without second primary cancer

Cause of death	Breast cancer only	second primary cancer
	count (%)	count (%)
Breast cancer	118 (85.5%)	16 (44.4%)
second primary cancer	0	16 (44.4%)
cardiovascular disease	7 (5.1%)	0
pulmonary disease	0	2 (5.6%)
digestive disease	0	2 (5.6%)
suicide/ accident	9 (6.5%)	0
others	4 (2.9%)	0
total	138	36

5. 유방암만 있는 환자군과 유방암 진단 후 이차암이 발생한 환자군의 생존 기간 비교

유방암만 있는 환자군의 중앙 생존 시간(median survival time)은 3140일, 이차암 발생 군은 2475일 이었고, 5년 생존율은 각각 93.5%, 84.7%로 유방암 진단 후 이차암 발생한 군의 생존율이 더 낮았으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다(log-rank test, $p < 0.0001$). 그러나 이 결과는 이차암이 생기기 전에 일찍 사망한 유방암 환자들이 이차암이 발생하지 않은 군으로 분류되는 bias가 생길 수 있으므로 해석에 주의가 필요하다.

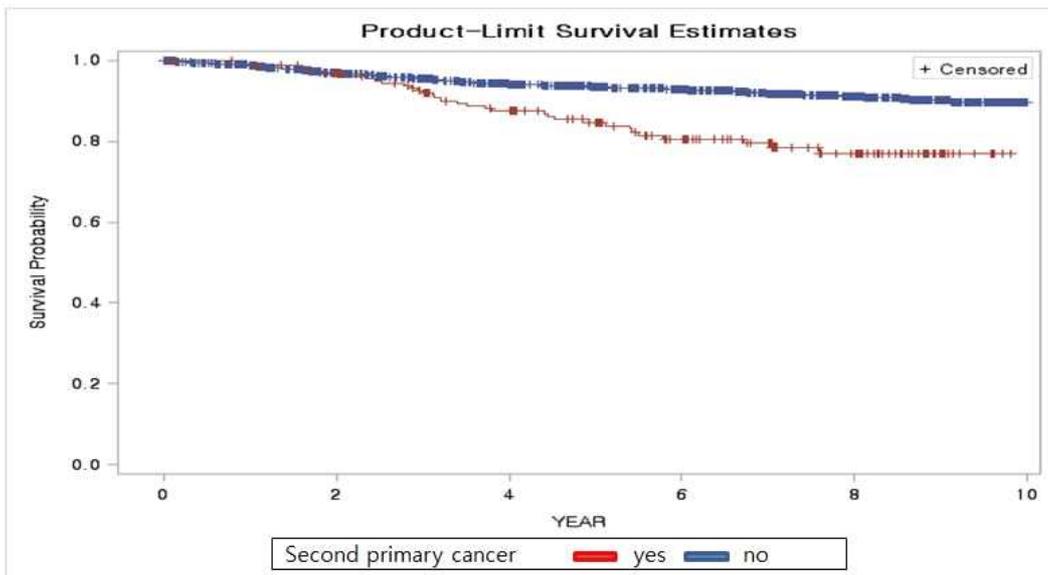
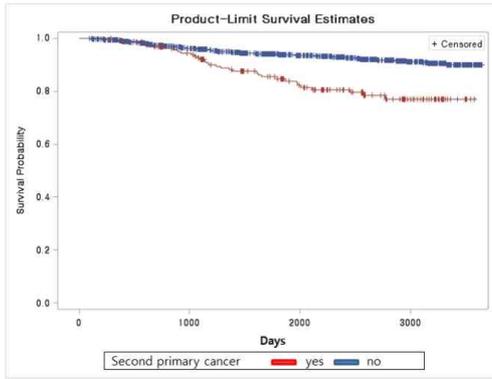


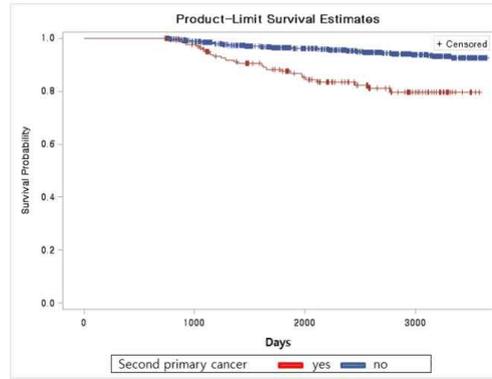
Fig 3. Survival curves in breast cancer patients with and without a second primary cancer

따라서, 위와 같은 경우에 생길 수 있는 바이어스를 보정하고자 랜드마크 분석을 시행하였고-유방암 진단 후 동시성과 이시성 이차암을 구분하는 시점인 3개월과 2년, 3년, 4년 시점에서 생존한 환자들의 이차암 여부에 따른 생존시간을 비교, 분석하였다. 그 결과, 3개월 시점에 생존해 있는 환자 중에서 유방암만 있는 군의 5년 생존율은 93.8%, 이차암이 있는 군 84.7%(log-rank test, $p < 0.0001$)이었고, 2년 시점 생존자들의 5년 생존율은 유방암만 있는 군 96.4%, 이차암이 있는 군 87.6% 이었다(log-rank test, $p < 0.0001$). 3년, 4년 시점에서 생존해있는 환자들의 5년 생존율은 유방암만 있는 군에서는 99.3%, 이차암 발생군에서는 96.8% (log-rank test, $p < 0.0001$)로 모두 이차암이 있는 군에서 생존율이 더 낮은 것으로 나타났다.

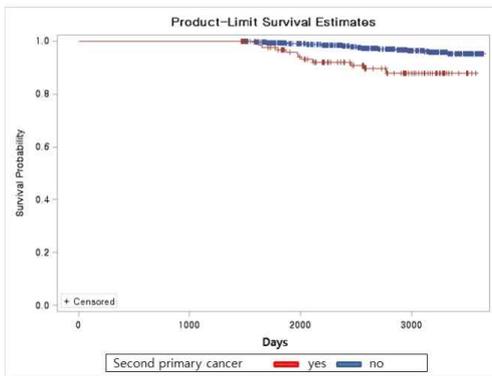
landmark point: 3months



landmark point: 2 years



landmark point: 3 years



landmark point: 4years

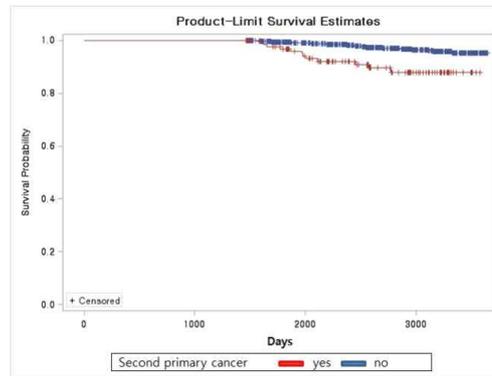


Fig 4. Survival curves in breast cancer patients with and without a second primary cancer using landmark analysis

6. 이차암 암종별 분류에 따른 생존 기간 비교

이차암의 암종에 따른 생존 기간을 비교하기 위해, 이차암의 암종별 분류 (table 2) 중 주요 이차암 5종을 예후가 비교적 좋다고 알려진 site와 좋지 않은 site로 분류하여, 이차암의 특성에 따라 유방암만 있는 환자군과 생존 기간의 차이를 보이는지 비교해 보았다. 예후가 좋은 site에는 갑상선과 대장이 포함되었고, 폐, 위, 여성생식기는 예후가 비교적 좋지 않은 site로 분류하였다.

그 결과, 이차암으로 갑상선암이나 대장암이 발생하였을 경우에는 유방암만 가지고 있는 환자군과 생존기간에 유의한 차이를 보이지 않았으나(log-rank test, $p=0.8603$), 이차암이 폐암, 위암, 부인암일 경우 5년 생존율은 80.6%로 유방암만 가지고 있는 환자군의 5년 생존율 93.5%에 비해 현저히 낮았고, 이는 통계학적으로 유의하였다 (log-rank test, $p<0.0001$).

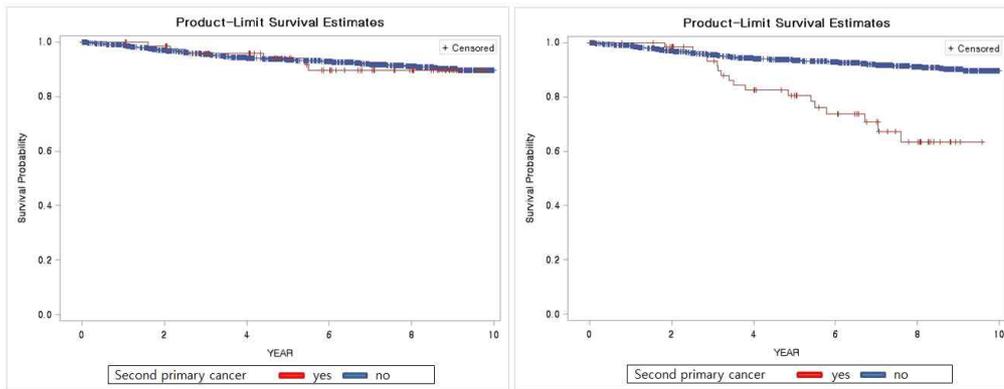


Fig 5. Survival curves in breast cancer patients with good-prognosis and poor-prognosis second primary cancer

7. 동시성 이차암과 이시성 이차암의 생존율 비교

동시성 이차암을 가진 유방암 환자들의 중앙 생존기간은 1038일이었고 이시성 이차암을 가진 유방암 환자들의 중앙 생존기간은 2465일 이었다. 또한 5년 생존율은 동시성 이차암은 89.7%, 이시성 이차암은 84.9%로 동시성 이차암이 조금 더 높았으나 이는 통계적으로 유의하지 않았다.(log-rank test, $p=0.3175$)

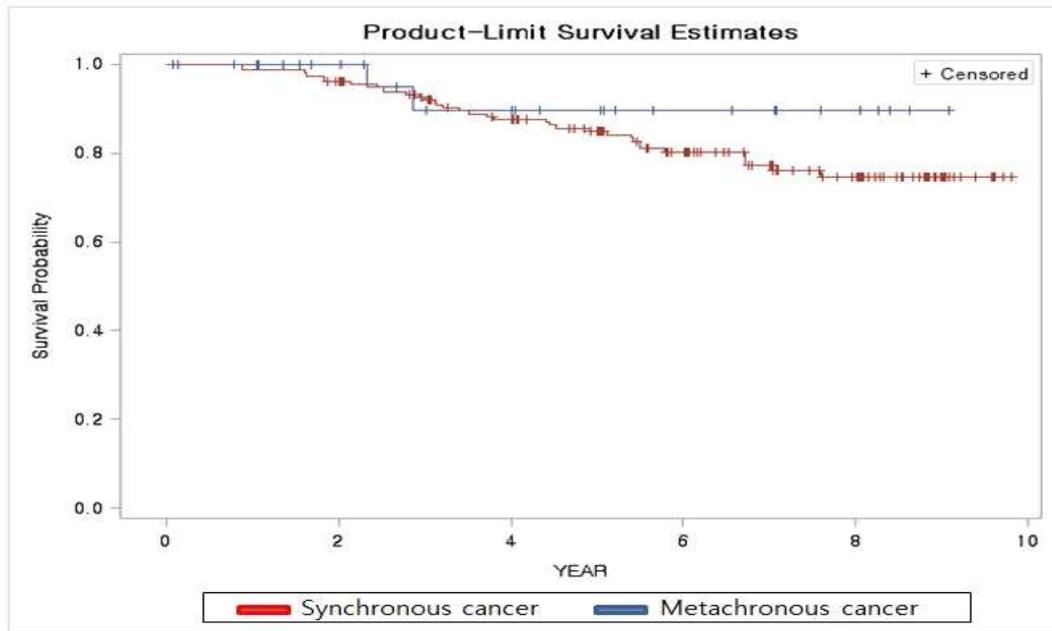


Fig 6. Survival curves in breast cancer patients with synchronous second primary cancer and metachronous second primary cancer

8. 유방암 진단 후 이차암 발생 여부에 따른 환자의 사망위험도와 연관된 요인에 대한 분석결과

이차암이 발생한 188명의 유방암 환자와 이차암이 없는 2,424명의 유방암 환자에서 연령, 거주지역, 소득수준, 고혈압, 당뇨, 암가족력, BMI지수, 총콜레스테롤 수치, 흡연, 음주, 주 운동횟수에 따른 사망위험도를 콕스의 비례위험 모형을 통해 분석한 결과를 연령만 보정한 모형과 모든 변수를 통제한 모형의 두 가지 결과로 제시하였다(Table 5).

이차암이 있는 환자에서의 사망 위험은 이차암이 없는 환자에 비해 연령만 통제했을 때 2.38배, 모든 변수를 통제하였을 때는 2.53배 높았으며 이는 매우 유의하였다($p < 0.0001$).

이차암이 있는 환자에서의 사망위험은 연령을 50세 미만과 50세 이상으로 구분하여 비교 하였을 때, 50세 미만에 비해 50세 이상에서 사망위험이 1.62배 높았지만($p = 0.0015$) 모든 변수를 통제한 상태에서는 유의한 차이를 보이지 않았다($p = 0.0506$).

소득 수준에 따른 사망위험은 저소득층에 비해 고소득층에서 약 36% 가량 낮은 경향을 보였지만 연령을 통제한 상태에서만 유의한 차이를 보였다.

고혈압이 있는 사람이 그렇지 않은 사람에 비해 1.54배 이상 높고 통계적으로 유의하였으나, 당뇨나 암 가족력이 있는 경우엔 각각 약간 낮은 사망위험을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

흡연상태에 따른 분석에서는 비흡연자에 비해 과거흡연자에서, 과거흡연자에 비해 현재 흡연자에서 높은 사망위험을 보였고, 음주 상태에 따른 분석에서도 음주를 하지 않은 군에 비해 현재 음주한 사람에서 1.27배 높은 사망 위

험을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

주 운동 횟수에서는 운동을 하지 않는 사람에 비해 운동 횟수가 4회 이하인 군에서 사망위험도가 약 30% 감소하였고, 5회 이상인 군에서도 낮은 사망위험도를 보였으나 연령을 통제한 상태의 4회 이하 운동 군에서만 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다.

이차암에 따른 사망위험도를 구체적으로 살펴보기 위해 이차암의 암종에 따른 사망위험도 분석결과를 제시하였다(table 6). 이차암이 대장암일 경우 2.86배, 위암일 경우 2.91배, 폐암일 경우 4.67배까지 높아지는 것을 확인할 수 있었고, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 기타암에는 발생은 적으나 예후가 좋지 않은 혈액암이나 림프종 등이 포함되어 유의하게 사망위험을 높인 것으로 생각되며, 부인암일 경우에도 사망위험도가 1.72배 상승하는 것으로 확인되었지만, 통계적으로 유의하진 않았다. 갑상선암일 경우 오히려 사망위험도가 70%정도 낮아진다고 확인되었지만, 통계적으로 유의하진 않았다.

또한, 생존분석에서 이차암이 발생하기 전 사망한 환자가 이차암이 없는 군으로 분류되어 생길 수 있는 바이어스를 배제하고자 특정시점에서 생존한 환자들만 대상으로 이차암 유무에 따른 사망위험을 비교하는 랜드마크 분석을 실시하였다(Table 7). 유방암 진단 후 이차암 발생이 높은 시점인 5년 이내에 3개월, 2년, 4년 시점을 랜드마크 분석하였으며, 3개월 시점에서 생존한 환자들 중 이차암이 있는 유방암 환자에서는 유방암만 있는 환자에 비해서 사망위험도가 2.7배, 2년 시점 생존자 중에서는 3.5배, 4년 시점 생존자 중에서는 3.6배 높았으며 기간이 길어짐에 따라 이차암으로 인한 사망위험도는 높아졌고 이는 통계적으로도 매우 유의한 것으로 나타났다.

Table 5. Hazard ratio for overall survival in breast cancer patients with and without second primary cancer

(n=2,612)

Variables	Age adjusted		Multivariate	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
SPC (Yes)	2.38(1.63-3.48)	<.0001	2.53(1.72-3.74)	<.0001
Age (years)				
<50	1.00		1.00	
≥50	1.62(1.20-2.17)	0.0015	1.38(1.00-1.90)	0.0506
Place of residence				
City	0.87(0.65-1.17)		0.94(0.69-1.29)	
Country	1.00	0.3594	1.00	0.7165
income range				
low-income	1.00	-	1.00	-
middle-income	1.01(0.70-1.46)	0.9492	1.04(0.71-1.52)	0.8395
high-income	0.64(0.44-0.92)	0.0157	0.68(0.46-1.01)	0.0553
Hypertension (Yes)	1.54(1.04-2.28)	0.0300	1.45(0.96-2.19)	0.0752
Diabetes mellitus (Yes)	0.72(0.34-1.53)	0.3930	0.76(0.35-1.63)	0.4766
Family history of cancer (Yes)	0.63(0.38-1.03)	0.0662	0.61(0.36-1.04)	0.0714
Body mass index (kg/m ²)				
<18.5	1.28(0.46-3.53)	0.6345	1.23(0.44-3.44)	0.6898
<23	1.00	-	1.00	-
<25	1.15(0.78-1.68)	0.4842	1.06(0.76-1.67)	0.5654
≥25	1.14(0.80-1.64)	0.4677	1.06(0.73-1.53)	0.7798
Total cholesterol				
<200	1.00	-	1.00	-
<240	1.48(1.07-2.05)	0.0169	1.34(0.96-1.87)	0.0888
≥240	1.04(0.66-1.64)	0.8637	0.99(0.62-1.58)	0.9686

Table 5. Hazard ratio for overall survival in breast cancer patients with and without second primary cancer (continued)

Variables	Age adjusted		Multivariate	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Smoking status				
Non-smoker	1.00		1.00	-
Ex-smoker	1.27(0.41-3.99)	0.6779	1.40(0.44-4.50)	0.5715
Current	1.88(0.88-4.47)	0.1005	1.58(0.68-3.64)	0.2878
-smoker				
Drinking status				
Non-drinker	1.00		1.00	
Current	1.27(0.88-1.83)	0.2053	1.25(0.86-1.83)	0.2402
-drinker				
Exercise(/1wks)				
No	1.00		1.00	-
<=4 times	0.68(0.48-0.96)	0.0291	0.72(0.50-1.05)	0.0845
>=5 times	0.63(0.33-1.20)	0.1617	0.76(0.40-1.46)	0.4101

* CI = confidence interval; SPC = second primary cancer.

Table 6. Hazard ratio for overall survival by second primary cancer site in breast cancer patients

(n=2,635)			
Variables	HR	95% CI	P-value
Age (years)			
<50	1.00	-	
>=50	1.35	(0.98-1.87)	0.0682
Place of residence			
City	0.94	(0.69-1.27)	
Country	1.00	-	0.6700
income range			
low-income	1.00	-	-
middle-income	1.06	(0.73-1.54)	0.7758
high-income	0.70	(0.48-1.03)	0.0709
Hypertension (Yes)	1.41	(0.97-2.13)	0.1003
Diabetes mellitus (Yes)	0.67	(0.31-1.44)	0.3044
Family history of cancer (Yes)	0.60	(0.35-1.02)	0.0577
Second primary cancer			
No	1.00	-	-
Thyroid	0.31	(0.04-2.23)	0.2456
Colon	2.86	(1.16-7.05)	0.0224
Lung	4.67	(2.30-9.46)	<.0001
Stomach	2.91	(1.17-7.22)	0.0212
Female genital organs	1.72	(0.42-7.00)	0.4484
Others	3.55	(2.05-6.15)	<.0001
Body mass index (kg/m ²)			
<18.5	1.27	(0.45-3.55)	0.6544
<23	1.00	-	-
<25	1.18	(0.80-1.74)	0.4144
>=25	1.12	(0.77-1.63)	0.5423
Total cholesterol			
<200	1.00	-	-
<240	1.32	(0.95-1.84)	0.1000
>=240	1.03	(0.65-1.63)	0.9124

Table 6. Hazard ratio for overall survival by second primary cancer site in breast cancer patients (continued)

Variables	HR	95% CI	P-value
Smoking status			
Non-smoker	1.00	-	-
Ex-smoker	1.44	(0.45-4.64)	0.5392
Current-smoker	1.42	(0.66-3.05)	0.3699
Drinking status			
Non-drinker	1.00	-	-
Current-drinker	1.30	(0.90-1.89)	0.1674
Exercise(/1wks)			
No	1.00	-	-
<=4 times	0.73	(0.51-1.04)	0.0810
>=5 times	0.73	(0.38-1.41)	0.3520

* HR= hazard ratio; CI = confidence interval.

Table 7. Hazard ratio for overall survival in breast cancer patients at land mark points

(n=2,612)

Variables	3 months		2 years		4 years	
	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Second primary cancer (Yes)	2.72 (1.84-4.02)	<.0001	3.45 (2.20-5.43)	<.0001	3.61 (1.83-7.13)	0.0002
Age (years)						
<50	1.00		1.00	0.1252	1.00	0.0522
>=50	1.38(0.99-1.91)	0.0579	1.39(0.91-2.11)		1.91(0.99-1.91)	
Place of residence						
City	0.98(0.72-1.35)	0.9225	0.99(0.67-1.48)	0.9794	0.93(0.51-1.71)	0.8248
Country	1.00		1.00		1.00	
income range						
low-income	1.00	-	1.00	-	1.00	-
middle-income	1.07(0.72-1.58)	0.7542	0.91(0.55-1.52)	0.7263	0.88(0.42-1.85)	0.7265
high-income	0.73(0.49-1.08)	0.1160	0.79(0.48-1.29)	0.3455	0.61(0.29-1.28)	0.1915
HTN (Yes)	1.30(0.84-2.01)	0.2403	1.52(0.91-2.54)	0.1120	1.34(0.60-3.00)	0.4727
DM (Yes)	0.81(0.38-1.74)	0.5901	0.89(0.36-2.22)	0.8088	0.40(0.05-2.95)	0.3698
Family history of cancer (Yes)	0.60(0.34-1.04)	0.0661	0.59(0.29-1.17)	0.1284	0.44(0.14-1.44)	0.1761
Body mass index (kg/m ²)						
<18.5	0.93(0.29-3.02)	0.9087	1.32(0.40-4.35)	0.6509	1.62	0.5311
<23	1.00	-	1.00	-	1.00	-
<25	1.14(0.76-1.71)	0.5147	0.95(0.56-1.60)	0.8364	1.04	0.9079
>=25	1.03(0.70-1.51)	0.2403	1.01(0.62-1.63)	0.9812	0.60	0.1891
Total cholesterol						
<200	1.00	-	1.00	-	1.00	-
<240	1.41(0.99-1.98)	0.0518	1.84(1.18-2.89)	0.0077	1.31(0.65-2.65)	0.4511
>=240	1.03(0.64-1.67)	0.9010	1.77(1.01-3.09)	0.0456	2.10(0.96-4.57)	0.0626
Smoking status						
Non-smoker	1.00	-	1.00	-	1.00	-
Ex-smoker	1.51(0.47-4.85)	0.4937	1.62(0.38-6.91)	0.5181	1.69(0.21-13.62)	0.6235
Current-smoker	1.32(0.53-3.30)	0.5494	2.20(0.85-5.66)	0.1025	1.72(0.39-7.54)	0.4714
Drinking status						
Non-drinker	1.00		1.00	0.5571	1.00	0.4162
Current-drinker	1.31(0.89-1.92)	0.1733	1.16(0.30-1.92)		1.37(0.65-2.89)	
Exercise(/1wks)						
No	1.00	-	1.00	-	1.00	-
<=4 times	0.66(0.45-0.96)	0.0305	0.82(0.52-1.28)	0.3789	0.87(0.45-1.71)	0.6869
>=5 times	0.69(0.35-1.37)	0.2857	0.40(0.13-1.28)	0.1220	0.36(0.05-2.68)	0.3193

* CI = confidence interval

V. 고찰

1. 연구 방법 및 결과에 관한 고찰

중앙암등록본부 「국가 암등록 사업 연례 보고서」에 따르면 2014년 기준 유방암은 국내 여성암 발병률 2위를 차지하고 있으며, 암 발생 통계를 산출하기 시작한 1999년부터 주요 여성암 중 발생률이 유일하게 꾸준한 증가 추세를 보이고 있다. (중앙암등록본부, 2016)

이와 더불어 조기진단 및 치료성적도 향상되어 유방암 환자의 5년 상대생존율 및 10년 상대 생존율은 2013년에 91.5%, 85.4%에 달하였으며, 그 결과 장기 유방암 경험자 수는 크게 증가하였다(이정아 외, 2016).

장기 유방암 경험자 수가 증가함에 따라 이차암의 발생 위험도 높아지게 되었는데, 본 연구에서 유방암 진단 후 이차암 발생 비율을 5년 단위로 비교하였을 때 2003-2008년 2.4%에서 2009-2013년 5.7%로 이차암 발생이 증가하고 있음을 확인하였다.

본 연구의 대상자는 검진 표본코호트 대상자 중 여성에 한하여 한국표준질병·사인분류 기준에 의거한 유방암 상병코드(C50.0~C50.9)를 가지고 있는 환자와 전이암을 제외한 다른 부위의 원발성 악성종양 상병코드 (C00.0~C49.9, C51.0~C75.9, C81.0~ C97.0)를 같이 가지고 있는 환자를 대상으로 하였고, 건강했던 사람들의 유방암 진단 이후를 보고자 검진 코호트를 구축한 시작점(2002년)으로부터 2년의 wash-out 기간을 거쳐 2004년 이후 유방암 진단 환자를 대상으로 선정하였다.

유방암 진단 후 발생하는 이차원발암의 호발암으로는 갑상선암, 대장·직장

암, 폐암, 위암, 부인암 순이었으며, 본 연구에서는 정보의 부족으로 치료에 대한 영향은 판단하기 어려웠으나, 이전 연구에서도 비슷하게 유방암 치료 후 자궁내막암, 위암, 갑상선암 발생이 증가한다고 보고 하였다(정상희 외, 2007; Davies C,2013;).

유방암만 걸린 환자와 유방암 진단 후 이차암이 발견된 환자의 생존기간의 차이는 5년 생존율을 보았을 때, 각각 93.5%, 84.7%로 이차암 발생군에서 더 낮은 생존율을 보였으나, 이차암이 생기기 전에 일찍 사망한 유방암 환자들이 이차암이 없는 군으로 분류되는 바이어스가 생길 수 있어, 본 연구에서는 추가적으로 이차암의 발생 여부에 따른 유방암 환자에서의 생존율을 랜드마크 분석법을 사용하여 분석하였다. 그 결과, 각 시점에서 모두 이차암이 있는 군의 생존율이 더 낮은 것으로 나타났고, 사망위험도 또한 3개월 시점에 생존해 있는 환자 중에서는 이차암이 발생한 유방암군이 발생하지 않은 군에 비해 2.7배, 2년 시점 생존자 중 3.5배, 4년 시점 생존자 중 3.6배 높은 사망위험도를 보여 기간이 길어짐에 따라 이차암으로 인한 사망위험도가 높아졌고 이는 통계적으로도 매우 유의한 것으로 파악되었다.

동시성과 이시성 이차암에 대한 비교에서는 동시성 이차암의 생존율이 이시성 이차암의 생존율보다 더 높았으나 유의한 차이는 아닌 것으로 분석되었다.

또, 소득 계층 간의 암 생존율 차이에 대한 연구에서는 경제적 수준에 따라 고소득층과 저소득층 간의 차이가 존재하며, 저소득층의 경우에 암으로 인한 사망위험도가 더 높게 나타났다는 보고(박지원, 2013; 임준, 2005;)에서와 같이 본 연구에서도 고소득층 환자군에서 저소득층에 비해 낮은 사망위험도를 나타낸 것을 볼 수 있었다.

이차암의 암종에 따른 사망위험도는 이차암이 대장암일 경우 2.86배, 위암일

경우 2.91배, 폐암일 경우 4.67배까지 높아지는 것을 확인할 수 있었고, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로 나타났다. 기타암에는 발생은 적으나 예후가 좋지 않은 혈액암이나 림프종 등이 포함되어 유의하게 사망위험을 높인 것으로 생각되며, 부인암일 경우에도 통계적으로 유의하진 않았지만 사망위험도가 1.72배 상승하는 것으로 확인되었다. 갑상선암일 경우 유의하진 않았으나 오히려 사망위험도가 낮아진다고 확인되었는데, 이는 갑상선암의 경우 생존율이 높고, 암 진단이후 적극적인 검진행태가 영향을 미치는 것으로 생각된다. 선행 연구에서도 유방암 진단 이후에 발견된 갑상선암은 갑상선암이 먼저 발견된 경우에 비하여 크기가 통계적으로 유의하게 작고 원격전이를 동반하지 않는 좋은 예후 인자를 보여 비교적 조기에 발견되는 경향이 있다는 보고가 있다(신현원 외, 2009). 이렇게 갑상선 암을 제외한 나머지 암이 이차암으로 발견되었을 경우 사망위험이 증가함과 동시에 사망 원인 분석에서도 확인했듯, 이차암은 사망에 직접적인 영향을 미치는 것으로 파악되었다. 따라서, 검진 등에 대한 비용효과 분석과 환자의 삶의 질 측면을 고려한 추가 연구를 통해 암경험자의 이차암 관리 방안을 마련해야 할 것이다.

2. 본 연구의 강점과 제한점

본 연구에서는 유방암 경험자에서 이차암이 발생한 환자군의 인구사회학적 특성과 건강행태를 파악하고, 유방암만 걸린 환자군과 이차암이 발생한 환자군에서의 생존율의 차이와 사망위험과 관련된 요인을 분석하였다.

암 장기 생존자가 증가함에 따라 그에 따른 관리의 중요성은 부각되고 있으나, 장기 암환자의 예후에 가장 큰 영향을 미치는 이차암에 대한 연구는 부족한 실정이다.

본 연구는 국민건강보험공단에서 2년에 한 번 실시하는 일반건강검진 수검자 중 2002.12월 말 기준 40-79세 건강보험 자격 유지자 515만명의 10%인 약 50만 명을 추출하여, 2013년까지 동일 대상자에 대한 인구사회학적 변수가 포함된 자격 자료와 진료내역 및 검진 자료를 연결하여 구축한 검진 표본 코호트 자료를 이용하였다. 따라서, 많은 변수를 포함 하지는 못하였으나 일개 병원에 국한된 환자 대상이 아닌 국가 건강검진정보를 바탕으로 이루어진 연구로 우리나라 전체 유방암 환자를 대표하는 데에 이점을 가지고 있다고 생각한다.

단, 자료 수집의 대상이 환자들에 집중된 것이 아니어서 암 발생이 적고 TNM stage나 유방암의 치료 등 임상 변수의 제한으로 이차암 발생 관련 위험요인을 통계적으로 검정하기 어려운 점은 본 연구의 제한점이라고 하겠다.

또한, 이차원발암 진단까지의 시간은 평균적으로 31.6개월(± 28.54 months)로 확인되었다. 그러나 유방암의 추적관찰 간격은 통상 초치료 종료 후 첫 3년간은 매 3-6개월 간격으로, 그 이후 2년간은 매 6-12월 간격으로, 그 이후에는 1년 간격으로 하도록 권고되어있어(이정아 외, 2016) 추적 관찰 기간 내에 이차암 발생이 과다 추정되었을 수가 있다.

3. 연구 결과로 활용 가능한 기대 효과

본 연구에서는 우리나라에서 발생이 빠르게 증가하고 있고, 이전 연구에서 다중 원발암이 흔히 발생하는 부위 중 하나로 보고된 유방암(Gursel B,2011) 경험자에서의 이차암 호발 부위와 빈도, 발생 시기 등 임상적 양상을 파악하고, 그에 따른 생존·사인 분석을 통해 이차암의 위험성을 확인하는 계기가 되었다. 연구를 통해 아직 활발하게 이루어지지 않고 있는 이차암 검진에 대한 필요성과 중요성을 인식하고, 이를 예방과 조기 진단에 기초 자료로 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

VI. 결 론

그동안 ‘서구형 암’ 으로만 인식되었던 유방암은 식생활의 서구화로 빠르게 환자가 늘면서 한국 여성의 건강을 위협하고 있다. 발생율의 증가와 함께 조기 진단과 치료성적 향상으로 장기 유방암 경험자 수가 증가하면서 그에 따른 관리가 필요한 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 유방암 경험자 중 이차암이 발생한 환자들의 인구사회학적 특성과 건강행태적 특성을 분석, 이차암의 발생에 따른 사망위험도와 생존율을 비교, 분석하였다. 연구 대상은 국민건강보험공단 검진 표본 코호트 대상자 중 여성 유방암 환자 2,424명과 유방암 진단 후 이차암이 발생한 188명을 대상으로 후향적 연구를 수행하였다.

유방암 진단 후 발생하는 이차암의 호발 부위는 갑상선, 대장·직장, 폐, 위, 여성생식기 순이었으며, 동시성 이차암은 20.4%, 이시성 이차암은 79.6%로 이차암 발생까지의 평균 시간은 31.6개월로 파악되었고, 5년 이내에 발생하는 이차암이 85.3% 정도 인 것으로 확인되었다.

또한, 이차암이 발생한 유방암 환자에서는 이차암이 없는 환자에 비해 모든 시점에서 통계적으로 유의하게 낮은 생존율을 보였으며, 사인 분석 결과 이차암 환자군에서 발생한 사망의 44.4%가 이차암에 의한 직접적인 사망이 원인인 것으로 나타났다.

이차암의 암종별 분류에 따른 생존기간은 이차암이 비교적 예후가 좋다고 알려진 갑성선암이나 대장암일 경우에는 유방암만 가지고 있는 환자의 생존기간과 유의한 차이가 없었으나, 폐암, 위암, 부인암일 경우에는 생존기간에 유의한 차이를 보여 이차암이 생존에 영향을 미치는 것으로 파악됐다.

사망위험도 분석에서도 이차암이 있을 경우 사망위험이 2.53배 높은 것으로 확인 되었고, 폐암일 경우 최대 4.67배까지 사망위험도가 높아지는 것을 보아 이차암에 대한 관리가 장기 유방암 경험자의 건강관리에 필수적이라는 것을 확인하였다.

본 연구는 많은 변수를 포함 하지는 못하였으나 일개 병원에 국한된 환자 대상이 아닌 우리나라 전체 유방암 환자를 대표할 수 있는 자료로 분석을 시도한 점에 의의가 있고, 유방암 경험자에서 발생하는 이차암의 호발 부위와 빈도, 사망 위험을 높이는 이차암의 암종 등 임상적 양상을 확인할 수 있어 이차원발암의 예방과 조기 진단에 기초 자료로 활용할 수 있을 것으로 보인다. 또한 이차암에 대한 위험을 확인함으로써, 이를 통해 아직 활발하게 이루어지지 않고 있는 이차암 검진의 필요성과 중요성을 재인식하는 계기가 될 것으로 기대한다.

참고 문헌

국가암정보센터. 국가 암등록 연례 보고서(2014년), 2016

국가암정보센터. 유방암 정의 및 종류, 2016. Available at:

URL:http://www.cancer.go.kr/mbs/cancer/jsp/cancer/cancer.jsp?cancerSeq=4757&menuSeq=4758&viewType=all&id=cancer_020115000000

국민건강보험공단 빅데이터 운영실. 건강검진코호트DB 사용자 매뉴얼. 2016

김지영, 송홍석, 유방암 치료 후 이시성 이차암에 관한 연구. Cancer Res 2014;47:64-71

박지원. 일개 암 전문 의료기관의 사회경제적 수준별 암환자의 진단시 병기와 사망과의 관련성. 서울; 고려대학교; 2013

보건 복지부 중암암등록본부. 암 발생 통계, 2016

서울대학교병원. 서울대학교병원의학정보. 서울대학교병원; 2012.

신동욱, 선우성, 이정권, 암경험자의 관리. 대한의사협회지 2015 Mar; 58(3):216-226

신현원, 장혜원, 박지영, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원, 김선욱, 유방암 환자에서 원발암으로 진단된 갑상선암의 특징. 대한내분비학회지 2009 Dec; 24(4): 240-246

양지현, 대장암 환자에서 이차성 원발암 발생 관련 요인과 생존율 연구. 서울; 연세대학교; 2012

양영희, 암 생존자의 이차암 검진 영향요인에 대한 경로분석: 위암, 대장암, 유방암 생존자대상으로, 대한간호학회지 2014 Apr, 44(2): 139-148

이정아, 유종한, 송윤미, 장기 유방암 경험자의 관리, 대한의사협회지 2016 Apr; 59(4): 266-275

임준. 주요 암의 소득계층간 생존율의 차이, 서울대학교 대학원 박사학위 논문. 2005

정상희, 광승수, 김성철, 박문기, 이건설, 김희정, 이정선, 안세현, 손병호, 유방암 환자에서 타장기에 발생한 원발성 악성종양의 임상적 특성. Journal of breast cancer 2007;Dec 10(4):263-8

Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. J Clin Oncol 1983;2:710-19

Billroth T. Die allogemeline chirurgische pathologie and therapie. Zweite Anflage 1889;2:133-42

Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the

ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3991-4008.
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.10.9777> 4.

Wilkins KL, Woodgate RL. Preventing second cancers in cancer survivors. *Oncology Nursing Forum*. 2008;35(2):E12-E22.
<http://dx.doi.org/10.1188/08.onf.e12-e22> 5.

Cho J, Guallar E, Hsu YJ, Shin DW, Lee WC. A comparison of cancer screening practices in cancer survivors and in the general population: The Korean national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2001-2007. *Cancer Causes and Control*. 2010;21(12):2203-2212.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10552-010-9640-4>

Dafni U. Landmark analysis at the 25-year landmark point. *Circ Cardiovasc Qual Outcome*. 2011;4:363-71

Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):805-16.

Gursel B, Meydan D, Özbek N, Ozdemir O, Odabas E. Multiple primary malignant neoplasms from the black sea region of Turkey. *J Int Med Res*. 2011;39(2):667-74

Liu Y, Dong C, Chen L. The clinicopathological features of second primary cancer in patients with prior breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;

96(16): e6675.

Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms historical perspectives. *Cancer* 1997;40:1786-92

Shin DW, Baik YJ, Kim YW, Oh JH, Chung KW, Kim SW, et al. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: A qualitative study. *Patient Education and Counseling*. 2011;85(1):74-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2010.09.015>

Storm HH, Lynge E, Osterlind A, et al. Multiple primary cancers in Denmark, 1943-80. *Natl cancer Inst Monogr* 1985;68:411-430

Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-1414

ABSTRACT

Clinical features of the second primary cancer and
Hazard ratio for overall survival in breast cancer patients
: Using National Health Insurance Service–National Sample Cohort (NHIS–NSC)

Gahee Jeong
Graduate School of Public Health
Yonsei university

(Directed by professor Sohee Park, Ph.D.)

Background

Due to the Westernized life style, the incident rate of the breast cancer has been ranked the second among women's cancers, and owing to the earlier diagnoses and better treatment, the number of the breast cancer patients has continued to increase. As the long-term breast cancer patients increase, it is deemed necessary to manage their possible health problems. The worst problem among them is 'second primary cancer', but as it is confused with recurrence or metastasis, it has not much drawn attention. The purpose of this study is to examine the scales and characteristics of breast cancer patients' second primary cancers as well as their hazard ratios for overall survival.

Subjects and Methods

This study sampled 2,612 breast cancer patients who had been diagnosed as breast cancer for the first time since 2004; National Health Insurance Service(NHIS) began to construct the health examinee cohort database since 2002, and the database underwent 2-year wash-out period before 2004. And then, this study analyzed the characteristics of their second primary cancers and their hazard ratios for overall survival. This study used the long-rank test to compare the survival periods between the breast cancer patients with and without a second primary cancer and analyze the differences between synchronous secondary cancer patients and metachronous secondary cancer ones, while using the Kaplan–Meier method to comparatively estimate the 5-year survival rate. Here, in order to exclude the possible bias caused by those patients who were dead earlier before they contracted a second primary cancer, Landmark Analysis was used. Furthermore, this study used Cox Proportional Hazard Model to analyze the hazard ratio for the overall survival depending on a second primary cancer.

Results

The hotspots of the second primary cancers after the diagnosis of the breast cancer were thyroid, large intestine/rectum, lung, stomach and female genital organ in their order, and the synchronous secondary cancers accounted for 20.4%, while metachronous secondary cancers accounted for 79.6%. The average period until the incidence of the second primary cancers was 31.6 months. 85.3% of the second primary cancers were caused within 5 years after the diagnosis of the breast cancer.

For 5 years after the diagnosis of the breast cancer, the survival rate of those without a second primary cancer was 93.5%, while that of those with a second primary cancer was a little lower or 84.7%. Considering the possibility that some patients of the former group could die before the incidence of a second primary cancer, this study used the Landmark Analysis to additionally analyzed the differences of survival rates between two groups at the time of 3 months, 2 years and 4 years after the diagnosis of the breast cancer. As a result, the survival rates of the latter group were lower at each time. The survival rate of the former group was 2.7 times that of the latter group at the time of 3 months after the diagnosis, 3.5 times at the time of 2 years after, and 3.6 times at the time of 4 years after. As the time went on, the hazard ratio for the survival of the latter group was higher, which was very significant statistically.

When the synchronous secondary cancers were compared with the metachronous ones, it was found that the former group patients' survival rate was higher than the latter group patients,' but such difference was not significant statistically. On the other hand, as a result of analyzing the survival rates depending on the income levels, the high-income patients' survival rate was higher than the low-income ones.

The hazard ratio for overall survival depending on the types of the second primary cancers was 2.86 times that of those without the second primary cancer in case of the large intestine cancer, 2.91 times in case of the stomach cancer, and 4.67 times in case of the lung cancer, which were significant statistically. In case of other cancers, such cancers with the worse

prognosis as malignancy or lymphoma were included, and therefore, the hazard ratios for overall survival were high. In case of gynecologic cancer, the hazard ratio rose 1.72 times, which was not significant statistically. In case of thyroid, the hazard ratio was lower, which was not significant statistically. Such finding may suggest that the breast cancer patients with the thyroid would be more likely to survive, and that the breast cancer patients would be more likely to have their other cancer conditions checked after the diagnosis.

Conclusion

The breast cancer patients with a second primary cancer showed a significantly lower survival rate than those without a second primary cancer at each time after the diagnosis. As a result of analyzing the causes of death, it was found that 44.4% of the deaths in the former group were attributable to the second primary cancer. On the other hand, as a result of analyzing the hazard ratio for overall survival, the former group's ratio was 2.53 times the latter group's, and in case of lung cancer, the ratio rose 4.67 times, which suggests that the management of the second primary cancers would be essential for the long-term breast cancer patients' health maintenance.

As the need and importance of managing the second primary cancers are ascertained through this study, it is hoped that cost-effect analysis would be performed for the diagnosis of the second primary cancers, while in consideration of patients' life quality, it is deemed essential to arrange some ways to manage the breast cancer patients' second primary cancers.