

유방암 환자에서 화학요법이 인지기능에 미치는 영향에 대한 메타분석

박진희¹ · 배선행²

¹아주대학교 간호대학; ²연세대학교 간호대학

A Meta-analysis of Chemotherapy related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer

Park, Jin-Hee¹ · Bae, Sun Hyoung²

¹College of Nursing, Ajou University, Suwon

²College of Nursing, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the cognitive effects of chemotherapy in patients with breast cancer. **Methods:** Using several databases, prospective studies were collected up to August 2011. Of 2,106 publications identified, 12 met the inclusion criteria, and 8 studies were used to estimate the effect size of chemotherapy on cognitive impairment. **Results:** Twelve studies were done since 2005 and most of the research was performed in Europe or North America. Eight studies were used to generate effect size across the cognitive domains of attention/concentration, verbal and visual memory, executive function, visuospatial skill, language, and subjective cognitive function. Each of the cognitive domains showed small effect sizes (-0.02 ~ -0.26), indicating diminished cognitive function for the chemotherapy group compared with non-chemotherapy groups. **Conclusion:** Finding suggests that breast cancer patients who undergo chemotherapy may experience mild cognitive decline. Further study is needed to generate knowledge and guideline for interventions to address chemotherapy related cognitive impairment in these patients.

Key words: Chemotherapy, Mild cognitive impairment, Attention, Memory, Breast neoplasms

서론

1. 연구의 필요성

화학요법은 대부분 유방암 환자에게 적용되는 보조적 요법으로 유방암 환자의 재발률을 감소시키고 생존율을 증가시켜왔다. 그러나 화학요법을 받은 유방암 환자들은 갑작스러운 폐경이나, 성기능 저하, 인지장애, 골다공증과 같은 이차적인 건강문제에 노출된다 (Knobf, 2011; Matsuda et al., 2005). 이 중 화학요법관련 인지장애 (Chemotherapy Related Cognitive Impairment [CRCI])는 기억력과 집행력 저하를 주호소로 하는 증상으로 일반적으로 ‘chemobrain’ 혹은

‘chemofog’ 라고도 불린다(Matsuda et al.). 유방암 환자에서 CRCI의 발생률은 17-75%으로 보고되고 있으며(Myers, 2009), 이 중 17-35% 정도는 장기간 지속되는 중증 이상의 CRCI를 경험하는 것으로 알려져 있다(Ahles & Saykin, 2002; Myers).

인지기능은 인간이 사고나 감지의 대상을 생각하고 느끼고 기억하는 과정을 의미하는 대뇌 피질의 기능으로 정보를 선택, 습득, 분류, 통합하는 수용기능, 정보의 저장과 인출을 나타내는 기억과 학습, 정보의 정신적 조직과 재조직하는 사고, 정보를 의사소통하거나 행위를 하는 표현기능을 의미한다(Lezak, Howieson, & Loring, 2004). 화학요법은 유방암 환자에게 주의집중력, 집행기능, 정보처리속도, 언어 및 시각기억력 및 정신운동 영역 등 전반적인 영역에

주요어: 화학요법, 주의력, 기억력, 경도인지장애, 유방암

* 본 논문은 2011년도 정부의 재원으로 한국연구재단의 지원에 의하여 연구되었음.

* This work was supported by the National Research Foundation of Korea (KRF) funded by the Korea government (MEST) (2011-0012145).

Address reprint requests to : Bae, Sun Hyoung

San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea.

Tel: +82-31-219-7019 Fax: +82-31-219-7020 E-mail: baega7695@hanmail.net

투고일: 2012년 4월 13일 심사완료일: 2012년 4월 25일 게재확정일: 2012년 9월 21일

서 인지기능 저하를 유발하는 것으로 알려져 있으며(Falletti, Sanfilippo, Maruff, Weih, & Phillips, 2005; Stewart, Bielajew, Collins, Parkinson, & Tomiak, 2006), 화학요법 종료부터 주로 언어기억력, 시각기억력 및 정신운동처리속도가 저하되기 시작하며 일부에서는 인지기능의 저하와 장애가 10년 이상 지속되기도 한다(Ahles & Saykin, 2002). 인지기능의 변화가 있는 유방암 환자는 치료요법에 대한 사전 동의나 의사결정을 내리기 어려워지고(Nelson, Nandy, & Roth, 2007), 일상생활에서 역할수행능력이 저하되며 심리적 위축으로 사회생활을 유지하기가 힘들고 직장복귀 후 적응하지 못하는 등 CRCI가 유방암 환자의 적응과 삶의 질에 악영향을 미치는 것으로 보고된다(Matsuda et al., 2005).

CRCI에 대한 관심이 높아지면서 최근에서는 발생기전과 영향요인을 확인하기 위한 연구(Matsuda et al., 2005)와 유방암 환자를 대상으로 신경심리검사를 이용하여 CRCI의 강도와 특성을 파악하는 연구들(Ahles et al., 2010; Bender et al., 2006; Collins, Mackenzie, Stewart, Bielajew, & Verma, 2009; Fan et al., 2005; Ouimet, Stewart, Collins, Schindler, & Bielajew, 2009; Quesnel, Sacard, & Ivers, 2009)이 진행되었다. 그러나 선행연구마다 보고되는 CRCI의 발생률이나 증등도가 다르며(Collins et al.; Fan et al.; Quesnel et al.), 영향을 받는 인지영역도 상이한 것(Ahles et al.; Bender et al.; Ouimet et al.)으로 보고되고 있다. 또한 인지기능을 측정하기 위해 연구마다 다양한 신경심리검사를 사용하고 있어서(Jansen, Miaskowski, Dodd, & Dowling, 2007; Stewart et al., 2006), 화학요법이 인지기능에 미치는 영향에 대한 통합된 결론을 내리기에는 어려운 실정이다.

이렇게 상이한 연구 결과를 제시하는 연구논문들에서 과학적인 근거를 확인하고 수립하기 위하여 개발된 체계적 문헌고찰은 특정 연구질문에 대한 연구문헌들을 체계적이고 포괄적으로 검색하여, 사전에 정해진 포함/배제기준에 따라 문헌을 선택하고, 선정된 문헌에 대한 일련의 엄격하고 객관적인 평가절차를 통해 오류와 비뚤림이 최소화된 신뢰성 있는 정보를 제공한다(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA], 2011). 한편 메타분석은 체계적 문헌고찰의 수행과정에서 2개 이상의 개별연구들의 요약추정치를 합성함으로써 통합된 가중평균 요약추정치를 산출해내는 통계적 기법으로 개별연구들의 표본크기가 매우 작아 효과크기가 작은 경우에 검정력을 증가시키기 위해, 또는 상반된 연구들 사이에서 발생하는 논쟁을 조정하거나 새로운 가설을 만들기 위해 수행된다(NECA).

지금까지 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 영향을 파악하는 3편의 메타분석 연구들(Falletti et al., 2005; Jansen et al., 2007; Stewart et al., 2006)이 보고되었다. Falletti 등은 총 55개의 신경심리검사결과를 이용하여 화학요법을 받은 유방암 환자의 인지기능

을 평가한 6편의 연구를 메타분석하였고, 그 결과 기억력, 집행기능, 언어능력, 공간기술 및 운동기능이 작은 수준부터 중간 수준의 효과크기로 낮아졌다고 보고하였다. Stewart 등은 총 48개의 신경심리검사를 이용한 7편의 연구를 메타분석하여 화학요법군의 단순 집중력, 작업기억력, 단기 기억력, 장기 기억력, 정보처리 속도, 언어능력, 공간기술 및 운동기능이 작은 수준부터 중간 수준의 효과크기로 낮았다고 하였다. 마지막으로 Jansen 등은 32개의 신경심리검사를 이용하여 인지기능을 평가한 13편의 연구를 메타분석한 결과 화학요법을 받은 유방암 환자의 인지기능이 전반적으로 낮았고 특히 언어능력, 운동기능, 시공간 기술, 언어기억력 항목이 저조한 것으로 보고하였다. 그러나 이들 3편의 메타분석논문은 2006년 이전에 출간된 논문을 검색하여 분석한 것으로, Falletti 등과 Stewart 등의 연구는 연구논문 선정시 2-3개의 검색엔진만을 이용하였고, Jansen 등의 연구는 분석시 자가보고형 인지기능 결과와 신경심리검사결과를 구분하여 분석하지 않았다. 또한 Falletti 등과 Stewart 등의 연구에서는 화학요법 종료 후 다양한 시점에 있는 유방암 환자를 대상으로 인지기능을 횡단적으로 비교분석한 연구들의 효과크기를 통합하여 산출하였기에, 화학요법 이외에도 치료요법 후의 시간경과, 학습, 대상자의 연령증가와 같은 잠재적 변수가 유방암 환자의 CRCI에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없었다는 제한점을 가진다. 따라서 화학요법이 인지기능에 미치는 영향을 살펴보기 위해서는 화학요법 전과 후에 인지기능을 측정하여 그 변화량을 화학요법을 받지 않은 유방암 환자 혹은 건강인과 비교한 전향적 조사연구의 효과를 분석하는 것이 요구된다.

더욱이 국내의 경우 최근 의학기술의 발전과 적극적인 보조요법으로 유방암 환자의 생존율이 매우 높아져 유방암 생존자의 수는 유방암 발생률과 함께 급증하고 있으며 국내의 유방암 환자들이 서구와는 달리 40대 이전에서의 발생률이 높기 때문에(Korean National Statistical Office, 2009), 유방암생존자가 안녕과 삶의 질을 누릴 수 있도록 치료로 인한 장기간의 부작용이 유방암 환자의 삶의 질과 적응에 미치는 영향을 규명하고 최소화하는 간호가 요구된다(Knobl, 2011). 이러한 점을 고려할 때, 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 유방암 환자에서 화학요법이 인지기능에 미치는 영향을 파악하는 것은 추후 유방암 환자의 적응과 삶의 질 향상을 위한 중재 프로그램을 제공하는데 기초자료로 활용될 수 있을 것이다.

2. 연구 목적

본 연구는 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 선행연구를 체계적으로 검토하고 이에 대하여 메타분석을 실시한 것으로, 구체적 목적은 다음과 같다.

첫째, 체계적 문헌고찰을 통해 선별된 연구의 일반적 특성을 확인한다.

둘째, 메타분석에 포함된 연구를 중심으로 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 효과크기를 산출한다.

셋째, 메타분석에 포함된 연구의 비뚤림 검정을 실시한다.

넷째, 메타분석으로 산출된 효과크기에 대한 신뢰도를 검정한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 유방암 환자의 인지기능에 대한 화학요법의 영향을 분석한 메타분석을 이용한 분석연구이다.

2. 자료의 선정기준 및 배제기준

본 연구는 체계적 문헌고찰을 위하여 PICO-SD (participants, intervention, comparison, outcome, study design) 형식에 따라 핵심질문을 유방암 환자에서(participants) 화학요법(intervention) 인지기능에 미치는 영향은 어떠한가(outcome)로 질문을 구성한 뒤 전향적 조사연구(study design)만을 중심으로 체계적 고찰하였다.

1) 선정기준

(1) 연구참여자 유형(types of participants)

유방암이란 유방조직에 기인한 암세포로 이루어진 종괴를 의미하며, 본 연구에서는 국제질병분류(International Classification of Disease, ICD-10)에 따른 유방의 악성신생물(C50), 상피내 암종(D05), 또는 양성신생물(D24)로 진단받은 성인 환자들을 대상으로 한 연구를 선정하였다.

(2) 중재 유형(types of interventions)

화학요법이란 암세포의 각종 대사경로에 작용하여 암세포에 대하여 세포독성이나 성장억제효과를 나타내는 약제를 이용하여 암을 치료하는 방법으로, 본 연구에서는 수술 전 시행하는 신보조화학요법(neoadjuvant chemotherapy)과 수술 후 시행하는 보조화학요법(adjuvant chemotherapy)을 독립변수로 한 연구를 선정하였다.

(3) 결과 유형(types of outcome measures)

인지기능이란 집중력, 기억력, 기획력, 체계화시키는 능력, 문제해결능력, 추상화능력 등의 고위수준을 포함하는 것으로 감각이나 언어, 시지각의 통합이 기초가 되는 능력을 말하며(Glogoski, Milli-

gan, & Wheatley, 2006), 본 연구에서는 자가보고식 설문지뿐만 아니라 표준화된 신경심리검사를 이용하여 주의집중력(attention and concentration), 언어 및 시각기억력(verbal and visual memory), 집행기능(executive function), 운동기능(motor function), 시공간 기술(visuospatial skill) 또는 언어능력(language)을 평가한 연구를 선정하였다.

(4) 연구 유형(types of studies)

본 연구에서는 화학요법을 받는 유방암 환자의 인지기능의 변화를 화학요법을 받지 않는 유방암 환자 혹은 건강인과 종적으로 비교조사한 전향적 조사연구만을 선정하여 체계적 문헌고찰을 실시하였다.

2) 배제기준

자료분석을 위한 연구의 배제기준은 다음과 같다. 1) 유방의 악성신생물, 상피내 암종, 또는 양성신생물로 진단받은 성인 환자를 대상으로 하지 않은 연구, 2) 화학요법 이외의 변수(예, 암 진단, 호르몬요법, 방사선요법, 유전적 유방암 관련인자 등)만을 독립변수로 측정된 연구, 3) 자가보고식 설문지와 표준화된 신경심리검사를 이용하여 측정된 인지기능 이외의 변수(예, 화학요법의 부작용, 삶의 질, 우울, 불안, 피로 등)만을 종속변수로 측정된 연구, 4) 질적 연구(사례연구, 면담에 의한 서술연구), 메타분석, 종설, 단일군 사전-사후 조사연구, 횡단적 연구, 동물실험연구 및 임상시험연구.

3. 자료 검색, 수집과 선별 및 분석절차

1) 자료 검색

자료검색과 분석은 2011년 8월 10일부터 2012년 2월 20일까지 이루어졌다. 자료검색은 1900년 1월 1일부터 2011년 8월 31일까지 간호학, 의학, 보건학 등의 분야에서 발표된 국내외 논문을 대상으로 하였으며, 검색에 활용된 database는 국내논문의 경우 한국의학 논문 데이터베이스(<http://kmbase.medic.or.kr>), KoreaMed (<http://www.koreamed.org>), 한국교육학술정보원(<http://www.riss4u.net>) 및 한국학술정보(<http://kiss.kstudy.com>)이었고, 국외 논문은 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), CINAHL with Full Text (<http://www.ebscohost.com/public/cinahl-with-full-text>), PsycARTICLES (<http://search.proquest.com/psycarticles>), Ovid Medline (<http://gateway.ovid.com>) 및 EmBase (<http://www.embase.com>)이었다. 일부문헌은 hand search를 통해 추가하였다. 검색을 위해 사용된 주요 핵심어는 '유방암', '화학요법', '인지기능', '인지손상', '인지장애', 'breast neoplasms', 'breast cancer', 'antineoplastic agents', 'chemotherapy', 'cognition', 'cognitive function', 'cognit*', 'attent*', 'concentrat*', 'memory*', 'execut*', 'spatial*', 'mo-

tor*, 'language' 등이며, 영어와 한국어로 발표된 연구로 제한하였다.

2) 자료 수집과 선별

자료수집과 선별의 전 과정은 2명의 연구자가 분석에 포함된 모든 연구를 독립적으로 검토하였고, 평가결과에 대한 평가자간 일치도를 Cohen's κ 로 확인하였다. 만약 의견이 불일치할 경우 합의점을 찾을 때까지 자료선정 또는 제외기준에 따라 해당 연구를 함께 검토하였다. 또한 자료추출의 전 과정과 선정된 연구에 대한 체계적 확인, 승인, 합성, 통계적 병합 및 결과보고는 NECA (2011)의 체계적 고찰과 메타분석을 근거로 하여 실시하였다. 먼저 자료검색을 통하여 총 2,286편의 연구논문이 검색되었고, 검색된 자료 중 중복된 180편을 제외한 총 2,106편을 대상으로 자료선정 및 제외기준에 따라 2명의 연구자가 제목과 초록을 중심으로 검토하였다. 그 결과, 검색된 2,106편 중 연구 대상자가 유방암 환자가 아닌 연구 70편, 독립변수가 화학요법이 아닌 연구 514편, 종속변수가 자가보고식 설문지나 신경심리검사를 이용하여 인지기능을 측정된 결과가 아닌 연구 1,272편, 연구설계가 선정기준에 부합되지 않는 연구 95편을 제외하고 총 155편을 1차 선별하였다(Cohen's $\kappa = .93$, SE = .02). 1차 선별된 논문을 다시 초록을 중심으로 동일한 기준과 과정에 따라 검토한 결과 71편을 제외하여 총 84편을 추출하였다(Cohen's $\kappa = .93$, SE = .03). 총 84편 중 중복게재된 논문 18편을 제외하고 총 66편문의 원문을 검토한 결과, 화학요법이 독립변수가 아닌 연구 13편, 종속변수가 신경심리검사결과가 아닌 연구 5편, 연구설계가 선정기준에 부합되지 않는 연구 34편, 원문검색이 불가능한 연구 2편을 제외한 후 최종적으로 12편을 체계적 문헌고찰을 위한 논문으로 선정하였다(Cohen's $\kappa = .95$, SE = .05).

최종적으로 선정된 논문의 질평가는 두 명의 연구자가 각각 독립적으로 실시하였으며, 평가결과에 대한 평가자간의 일치도를 비교하였다(Cohen's $\kappa = 1.00$, SE = .00). 질 평가 도구는 Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN] (2011)의 질평가 도구 중 전향적 조사 연구를 위한 내적타당도 평가척도를 사용하였다. 본 척도는 연구목적 1항목, 대상자 선정관련 5항목, 측정관련 6항목, 혼동변수 1항목, 분석 1항목 등 총 14문항으로 구성되어있으며 각 평가항목은 SIGN의 평가지침에 따라 '잘 수행됨', '적절하게 수행됨', '빈약하게 수행됨', '다루어지지 않음', '보고되지 않음', '적용 불가능함'으로 평가하였다. 평가항목 중 NECA (2011)가 제시한 지침에 따라 전향적 조사연구의 질평가를 위한 필수항목이 모두 잘 또는 적절하게 수행되었을 경우에는 '+' (일부 미충족된 부분으로 인해 결론이 바뀌지 않을 것이라고 확신한다)으로, 일부항목이 불충할 경우는 '+' (부적절하거나 미충족된 기준에 의해 결론이 바뀔 것 같지 않다)으로, 대부분 충족되지 않았을 경우는 '-' (연구의 결론이 바뀔 가능성이 매

우 높다)로 판정하였다. 질 평가 결과 5편이 '+' + '+'으로, 5편이 '+', 2편이 '-'으로 판정되었다(Table 1).

4. 자료 분석

1) 체계적 문헌고찰 선정논문의 일반적 특성 확인

체계적 문헌고찰에 포함된 총 12편 연구논문의 특성을 분석한 후 코드화하여 정리하였다(Table 1). 코딩표는 일련번호, 저자, 출판연도, 출판국가, 표본수, 연령, 교육수준, 압단계 및 치료요법, 신경심리검사항목 및 측정도구, 추후조사기간, 통계치, 기타 변수와 측정도구 등으로 구성하였다. 유방암 환자의 인지기능을 측정하기 위하여 사용된 도구는 형태, 빈도, 도구명 그리고 개발자를 분류하여 확인하였으며, 영역별 인지기능 평가를 위해 사용된 신경심리검사는 신경심리전문가의 자문과 신경심리검사 관련 주요 지침서(Lezak et al., 2004) 및 이전의 유방암 환자의 인지기능을 평가한 메타분석 논문들(Falleti et al., 2005; Jansen et al., 2007; Stewart et al., 2006)을 근거로 하여 선정된 후 인지기능 영역별로 분류하였다.

2) 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 효과크기 산출

총 12편 중 효과크기 산출을 위한 통계치가 제시되지 않은 논문 4편(Debess, Riis, Engebjerg, & Ewertz, 2010; Fan et al., 2005; Noal et al., 2011; Tager et al., 2010)을 제외한 8편을 대상으로 Comprehensive Meta-Analysis[®] software (Biostat, Englewood, NJ, USA)를 사용하여 화학요법을 받은 유방암 환자와 비교군간의 사전-사후 인지기능변화 정도에 대한 효과크기를 산출하였다. 8편 중 신경심리검사결과를 이용한 객관적 인지기능의 효과크기 산출에 포함된 연구는 7편이었으며, 자가보고식 설문지를 이용한 주관적 인지기능의 효과크기 산출에 포함된 연구는 4편이었다.

효과크기 분석에 포함된 논문 중 2개의 비교군(화학요법을 받지 않은 유방암 환자와 건강인)의 결과를 제시한 논문(Ahles et al., 2010; Bender et al., 2006; Ouimet et al., 2009)의 경우에는 각각 개별 연구로 구분하여 분석을 실시하였다. 연구에 따라 인지기능 영역을 측정된 신경심리검사들이 다양하였기 때문에, 신경심리전문가의 자문과 신경심리검사 관련 주요 지침서(Lezak et al., 2004)을 통해 신뢰도와 타당도가 입증되어 국내외에서 보편적으로 사용되며, 선행 메타분석 논문(Jansen et al., 2007)에서 유방암 환자의 인지기능을 측정하기에 민감한 것으로 보고된 표준화된 검사항목을 분류하였다. 그리고 각 인지기능 영역별로 해당검사항목별 표준화 산술평균차를 이용하여 효과크기를 추정하였고, 이후 각 검사항목별 효과크기를 통합하여 통합적 효과크기를 산출하였다. 효과 측정을 위한 통계치로는 화학요법의 전후에 측정된 주관적인 인지기능 및 신

Table 1 . Characteristics of Studies Included in the Systematic Review

Study ID	Country	Sample	Age (year), M ± SD	Education level	Staging and treatment*	Measurement	Type of neuropsychological test [†]	Other variables and tools [‡]	Quality assessment [§]	Included in meta-analysis
Ahles et al. (2010)	U.S.A.	BC, CTx (n=60)	51.7 ± 7.1	No differences among groups	Staging: Stage 0, I, II, III (Exact percentages were not reported) Standard-dose chemotherapy: 30% AC, 36.7% AC plus paclitaxel, 3.3% AC plus taxotere, 1.8% CAF, 11.7% CMF, 16.7% FEC Local treatment: 81% RTx HRTx: 80% tamoxifen or anastrozole	T1: Baseline (before CTx) T2: 1 month T3: 6 months T4: 18 months after CTx	CVLT; Color-word interference test (DKEFS); Digit-symbol-coding; Distractibility, reaction time (CPT); Faces I & II; Grooved pegboard; Logical memory I & II; PASAT; Sorting test; Trail making test; Verbal fluency test; Vocabulary (WAIS)	Anxiety (STA) Depression (GES-D) Fatigue (FS) Subjective cognitive ability (MASRQ)	+	Subjective cognitive function
		BC, nonCTx (n=72)	56.6 ± 8.3		Staging: Stage 0, I, II, III (Exact percentages were not reported) Local treatment: 72% RTx HRTx: 66% tamoxifen or anastrozole					
		Comparison (n=45)	52.9 ± 10.0		Healthy women					
Bender et al. (2006)	U.S.A.	BC, CTx (n=19)	40.1 ± 6.5	No differences among groups	Staging: 32% Stage I, 68% Stage II Standard-dose chemotherapy: 40% AC, 40% AC plus a taxane, 20% CMF Staging: 40% Stage I, 60% Stage II Standard-dose chemotherapy: 33% AC, 42% AC plus a taxane, 25% doxorubicin and a taxane HRTx: 100% tamoxifen Staging: 100% DCIS	T1: Baseline T2: 1 week T3: 12 months after CTx	Digit vigilance test; Four word short memory test; RAVL; RCFT; Trail making test-B	Anxiety (POMS) Depression (BDI-II) Fatigue (POMS) Subjective cognitive ability (PAOF)	-	Objective & subjective cognitive function
		BC, nonCTx (n=15)	44.1 ± 3.5							
Collins et al. (2009)	Canada	BC, CTx (n=53)	57.9 ± 3.7	No differences between groups	Staging: 28.3% Stage I, 67.9% Stage II, 3.8% Stage III Standard-dose chemotherapy: 24.5% AC, 5.7% AC plus taxol, 9.4% CEF, 3.7% EC plus taxol, 5.7% FAC, 49.1% FEC, 1.9% Adriamycin and cisplatin HRTx: 11% tamoxifen, 4% arimidex, 2% letrozole Staging: 87.5% Stage I, 12.5% Stage II HRTx: 63% tamoxifen, 27% arimidex, 10% switched (tamoxifen to arimidex)	T1: Baseline (before CTx) T2: 1 month T3: 12 months after CTx	Arithmetic; Block design; Boston naming test; CVLT; Consonant trigrams; Phonemic word fluency(COWAT); Digit span-forward + backward; Digit symbol, Coding; Family pictures li; Grooved pegboard; Letter-number sequencing; PASAT; RVL; Spatial span; Trail making test A or B; Wisconsin card sorting test	Anxiety (POMS) Depression (POMS) Fatigue (POMS)	++	Objective cognitive function
		BC, nonCTx (n=40)	57.6 ± 4.0							

Table 1. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review (Continued)

Study ID	Country	Sample	Age (year), M ± SD	Education level	Staging and treatment*	Measurement	Type of neuropsychological test†	Other variables and tools‡	Quality assessment§	Included in meta-analysis
Debes et al. (2010)	Denmark	BC, CTx (n=75)	47.2 (Range: 29-59)	No differences among groups	Staging was not reported	T1: Baseline (before CTx) T2: 1 month after CTx	Visual verbal learning test; Concept shifting test; Stroop color word interference test; Letter-digit coding test	Anger (POMS) Confusion (POMS) Coping capacity (GFS) Depression (POMS) Fatigue (POMS) Quality of life (EORTC QLQ-C30) Subjective cognitive ability (SCF) Tension (POMS)	++	No
					Standard-dose chemotherapy: 100% CEF					
					Local treatment: 69% RTx					
Fan et al. (2005)	Canada	BC, nonCTx (n=26)	56.2 (Range: 44-59)	No differences between groups	Staging was not reported	T1: Baseline (before CTx) T2: 1 year T3: 2 years after CTx	Conner's continuous performance test; Trail making test	Fatigue (FACT-F) Menopausal symptoms (FACT-ES) Quality of life (FACT-G) Subjective cognitive ability (HSCS)	+	No
					Local treatment: 65% RTx					
					HRTx: tamoxifen 100%					
Mehlsen et al. (2009)	Denmark	BC, CTx (n=36)	48.6 ± 8.0	Significant differences between groups (p=.001)	Staging was not reported	T1: Baseline (before CTx) T2: 4-6 weeks after CTx (Comparison: 3-4 months)	Arithmetic; Coding & symbol search; Digit span, Forward or Backward; Letter-number sequencing; Logical memory; RAVLT; RCT; Stroop test; Trail making test A & B; Word fluency test	Confusion (POMS) Depression (BDI-II) Life satisfaction (LS) Sleep quality (PS) Social support (SSQT) Stress (PSS)	++	Objective cognitive function
					Local treatment: 100% CEF					
					Healthy people (6 males, 11 females)					
Noel et al. (2011)	France	BC, nonCTx (n=141)	Median=58 (Range: 36-84)	No differences between groups	Staging was not reported	T1: Baseline T2: 3 weeks after baseline T3: End of RTx T4: 4 months T5: 12 months after RTx	Digit span - forward or backward; RAVLT; Trail making test	Quality of life (FACT-G) Fatigue (FACT-F) Anxiety (HADS) Depression (HADS)	++	No
					Local treatment: 100% RTx					
					HRTx: 81% tamoxifen, anastrozole, or tamo + LH-RH analogue					

Table 1. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review (Continued)

Study ID	Country	Sample	Age (year), M ± SD	Education level	Staging and treatment*	Measurement	Type of neuropsychological test†	Other variables and tools‡	Quality assessment§	Included in meta-analysis
Quimet et al. (2009)	Canada	BC, CTx (n=49)	57.5 ± 3.9	Significant differences among groups (p= .014)	Staging: Stage I, II (Exact percentages were not reported) Standard-dose chemotherapy: CEF, FAC, FEC (Exact percentages were not reported) Staging: Stage I, II (Exact percentages were not reported) HRTx: not reported Healthy women	T1: Baseline (before CTx) T2: End of CTx (approximately within 6 months)	Arithmetic; Block design; Boston naming test; CVLT; Consonant trigrams; COWAT; Digit span, forward + backward; Digit symbol-coding & symbol coding; Family pictures; Grooved pegboard; Letter-number sequencing; Logical memory; PASAT; RVL; Spatial span; Trail making test A & B	Psychological distress (POMS)	-	Objective cognitive function
Quesnel et al. (2009)	Canada	BC, CTx (n=41) Comparison (n=28)	50.3 ± 7.2 57.7 ± 4.9	No differences among groups	Staging: 34.1% Stage I, 48.8% Stage II, 17.1% Stage III Standard-dose chemotherapy: 56.1% AC, 14.6% FEC, 29.3% TAC Local treatment: 100% RTx HRTx: 75.6% Staging: 90.0% Stage I, 10.0% Stage II HRTx: 77.5% Healthy women	T1: Baseline (before CTx or RTx) T2: Post CTx or RTx T3: 3 months after CTx or RTx	Digit span; RAVLT; RCFT; Ruff 2 & 7 test; Symbol digit modalities test; Trail making test A & B; Verbal fluency test; Visual memory span (WMS-R)	Quality of life (EORTC QLQ-C30) Subjective cognitive ability (CFQ)	++	Objective subjective cognitive function
Shilling et al. (2005)	U.K.	BC, CTx (n=50) Comparison (n=43)	51.1 ± 8.6 52.3 ± 5.8	No differences between groups	Staging was not reported Standard-dose chemotherapy: 2% AC, 2% CMF, 84% FEC, 12% FEC plus docetaxel HRTx: 28.0% Healthy women HRTx: 51.2%	T1: Baseline (before CTx) T2: 1 month after CTx	Digit span; Letter cancellation; Letter-number sequencing; Logical memory; RAVLT; RCFT; Spatial span; Stroop test	Fatigue (FACT-F) General health (GHQ12) Menopausal symptoms (FACT-ES) Quality of life (FACT-B) Subjective cognitive ability (CFQ)	+	Objective & subjective cognitive function

Table 1. Characteristics of Studies Included in the Systematic Review (Continued)

Study ID	Country	Sample	Age (year), M ± SD	Education level	Staging and treatment*	Measurement	Type of neuropsychological test†	Other variables and tools‡	Quality assessment§	Included in meta-analysis
Tager et al. (2010)	U.S.A.	BC, CTx (n=30)	60.3 ± 5.6	No differences between groups	Staging: 30% Stage I, 70% Stage II Standard-dose chemotherapy: 23.3% AC, 46.7% ACT, 30.0% CMF Local treatment: 56.7% RTx HRTx: 40%	T1: Baseline (before CTx) T2: 1 month T3: 6 months after CTx	Arithmetic; Benton visual retention test; Boston naming test; Busckle selective reminding test; COWAT; Digit span; Digit symbol; Finger tapping test; Grooved pegboard; Letter-number sequencing; RCFT; Trail making test	Depression (BDI-II) Anxiety (ZAS) Subjective cognitive ability (interview)	+	No
Yearmore et al. (2009)	Australia	BC, CTx (n=136)	49.4 ± 7.9	No differences between groups	Staging: 27.2% Stage I, 72.8% Stage II Standard-dose chemotherapy: 5.1% AC, 19.7% AC plus taxol/taxotere, 8.9% CAF, 3.2% CEA, 0.6% CMF, 44.6% FEC, 3.2% FEC plus taxotere, 0.6% FEA, 0.6% Cyclophosphamide plus taxotere	T1: Baseline (before CTx) T2: 1 month after CTx	AVLT; COWAT; Digit Span-backward; Card sorting task (DKFES); Matrix reasoning (WAIS-III); Purdue pegboard; Stroop test; Symbol digit modalities test; Test of everyday attention-visual elevator & telephone search; Visual reproduction (WMS-III)	Anxiety and depression (HADS) Fatigue (FACT-F) Quality of life (FACT-B)	+	Objective cognitive function
		BC, nonCTx (n=21)	54.0 ± 8.2		Staging: 81% Stage I, 19% Stage II Local treatment: not reported HRTx: not reported					

* AC = Doxorubicin and cyclophosphamide; ACT = Doxorubicin, cyclophosphamide, and taxane; CAF = Cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-fluorouracil; CEA = Cyclophosphamide, epirubicin, and adriamycin; CEF = Cyclophosphamide, epirubicin, and 5-fluorouracil; CMF = Cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil; EC = Epirubicin and cyclophosphamide; FAC = 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide; FEA = 5-fluorouracil, epirubicin, and adriamycin; FEC = 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; LH-RH = Luteinizing hormone-releasing hormone; TAC = Taxotere, adriamycin, and cyclophosphamide.
 † AVRT = Auditory verbal learning test; COWAT = Controlled oral word association test; CPT = Continuous performance test; CVLT = California verbal learning test; DKFES = Delis-Kaplan executive function system; PASAT = Paced auditory serial addition test; RAULT = Rey auditory verbal learning test; RCFT = Rey complex figure test; RVL = Rey visual learning test; WAIS = Wechsler adult intelligence scale; WMS-III = Wechsler memory scale-version 3; WMS-R = Wechsler memory scale-revised.
 ‡ BDI-II = Beck depression inventory-version 2; CES-D = Center for epidemiological study-depression; CFQ = Cognitive failures questionnaire; EORTC QLQ-C30 = European organization for the research and treatment of cancer quality of life questionnaire; FACT-B = Functional assessment of cancer therapy scale - breast cancer; FACT-ES = Functional assessment of cancer therapy scale - endocrine symptom; FACT-F = Functional assessment of cancer therapy scale - fatigue; FACT-G = Functional assessment of cancer therapy scale - general; FSI = Fatigue symptom inventory; GHQ12 = General health questionnaire 12; GPS = General perceived self-efficacy; HADS = Hospital anxiety and depression scale; HSOS = High sensitivity cognitive screen; MASRQ = Multiple ability self-report questionnaire; PAOF = Patient's assessment of own functioning; POMS = Profile of mood states; PSI = Pittsburg sleep inventory; PSS = Perceived stress scale; SCF = Subjective cognitive functioning; SLS = Satisfaction with life scale; SSGT = Social support questionnaire of transactions; STAI = State trait anxiety inventory; ZAS = Zung anxiety scale.
 § Quality assessment of literature by Scottish Intercollegiate Guidelines Network checklist. '++' indicates that all or most of the criteria have been fulfilled. '+' indicates that some of the criteria have been fulfilled. '-' indicates few or no criteria fulfilled.
 Abbreviation: BC = Breast cancer; CCTx = Comparison group who matched with breast cancer treated with chemotherapy; CononCTx = Comparison group who matched with breast cancer not treated with chemotherapy; CTx = Treated with chemotherapy; DCIS = Ductal carcinoma in situ; HRTx = Treated with hormone therapy; M = mean; nonCTx = Not treated with chemotherapy; RTx = Treated with radiotherapy; SD = Standard deviation; U.K. = United Kingdom; U.S.A. = United States of America.

경심리검사 결과의 평균 및 표준편차를 사용하였으며, 논문에서 표준오차를 제시한 경우에는 표준편차로 변환하여 사용하였다. 통계 분석에 필요한 각 집단의 사전-사후변화의 통계량 t 값은 본 연구자가 직접 계산하여 입력하였으며, 화학요법 후 인지기능 측정을 1회 이상 실시한 논문에서는 화학요법 종료 후 가장 최근에 실시한 점수를 사후점수로 이용하였다. 본 연구에서는 분석에 포함된 연구의 표준편차의 변화를 산출하기 위한 사전-사후 상관관계 계수는 .50로 가정하였는데, 상관관계 계수를 .25와 .75로 하여 효과크기 분석을 실시하였을 때와 결과의 차이가 없어 최종적으로 상관관계 .50가 사용되었다. 앞서 언급한 바와 같이 인지기능 영역을 측정할 신경심리검사의 종류가 다양하였으므로 본 연구에서는 각 연구의 효과크기들을 통합한 종합적 효과크기의 추정시 각 연구의 이질성(heterogeneity)이 높다고 가정하여, DerSimonian과 Laird (1986)의 랜덤효과모형(random effect model)에 의한 유효 크기와 95% 신뢰구간(confidence interval, 이하 CI)을 제시하였다. 산출된 효과크기가 양의 값을 가지는 것은 화학요법을 받는 유방암 환자의 인지기능이 비교군에 비해 좋은 것을 의미한다.

3) 메타분석에 포함된 연구의 비뚤림 검정

검색된 연구논문들의 출판 편견과 민감도를 검정하기 위하여 Comprehensive Meta-Analysis® software (Biostat, Englewood, NJ, USA)를 이용하여 깔때기 도표(funnel plot)를 그리고 Egger's linear regression asymmetry test를 이용하여 검정하였다(Egger, Davey Smith, Schneider, & Minder, 1997).

4) 산출된 효과크기에 대한 신뢰도 검정

검정결과에 대한 신뢰도는 안전계수(Fail-safe N, 이하 Nfs)으로 판단하였다(Rosenthal, 1991). 이는 현재까지 출판된 연구의 결과들로 산출된 효과크기가 출판되지 않은 결과들에 의해 효과크기가 유의하지 않게 나타나는지를 살펴보기 한 것으로, 추가되는 논문 수(Nfs)가 큰 경우에는 숨겨진 논문수가 많지 않으므로 메타분석에 의해 산출된 효과가 신뢰도를 가진 것으로 판정한다. 따라서 Nfs가 클수록 산출된 효과크기의 신뢰도가 높은 것으로 메타분석 결과를 판정하며, 본 연구에서는 Nfs를 Comprehensive Meta-Analysis® software (Biostat, Englewood, NJ, USA)를 이용하여 확인하였다.

연구 결과

1. 체계적 문헌고찰 대상논문의 일반적 특성

체계적 문헌고찰에 포함된 연구는 총 12편으로, 자료선정과정은

Figure 1과 같다. 총 12편 모두 2005년 이후에 게재되었으며 출판년도에 따라 2009년도가 5편(41.7%)으로 가장 많았다. 지역별로는 북미대륙 7편(58.4%), 유럽 4편(33.3%), 오스트레일리아 1편(8.3%)이었다. 연구 대상자 특성을 살펴보면 대상자수는 평균 146.8명으로 100명이상이 7편(58.4%)로 가장 많았다. 연구 대상자의 연령을 중간값으로 제시한 2편(Fan et al., 2005; Noal et al., 2011)을 제외한 10편 중 6편(60.0%)에서 대상자의 평균연령이 50-60세에 속하였고, 50세 미만인 3편(30.0%)이었다. 총 12편의 논문 중 5편(41.7%)이 자가보고식 설문지를 이용하여 주관적 인지기능을 평가하였으며, 그 중 Cognitive failures questionnaire 만이 2편의 논문에서 사용되었다. 추후조사시간을 보면 화학요법 후 최저 1주에서 최대 2년까지로 대부분의 연구가 화학요법 후 1년 이내에 추후조사를 실시하였다(Table 2). 한편 체계적 문헌고찰에 포함된 12편의 논문에서 2번 이상 사용된 신경심리검사항목은 모두 22개로 전체 연구에서 92회 사용되었다. 인지기능 영역에서는 집행기능(33.7%)이 가장 많이 측정되었으며, 다음으로 주의집중력(31.5%), 언어기억력(15.2%), 시각기억력(10.9%), 시공간 기술(5.4%), 언어능력(3.3%) 순이었다.

2. 효과크기의 추정

체계적 문헌고찰에 포함된 총 12편 중 효과크기 분석이 가능한 논문 8편을 대상으로 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 효과의 크기를 분석하였다(Table 3). 8편 중 신경심리검사결과를 이용한 객관적 인지기능의 효과크기 산출에 포함된 연구는 7편이었으며, 자가보고식 설문지를 이용한 주관적 인지기능의 효과크기 산출에 포함된 연구는 4편이었다. 주의집중력을 측정할 각 검사항목의 표준화 산술평균차를 통합한 효과크기는 -0.14 (95% CI: $-0.24 \sim -0.03$, $Z=2.57$, $p=.010$)로 화학요법을 받은 유방암 환자가 비교군에 비해 전반적인 주의집중력이 유의하게 낮은 것으로 나타났으며, 검사항목별로는 Letter-number sequencing test만이 유의한 효과크기를 가졌다(effect size = -0.28 , 95% CI: $-0.48 \sim -0.08$, $Z=2.78$, $p=.005$).

전반적 기억력의 효과크기는 -0.17 (95% CI: $-0.25 \sim -0.08$, $Z=3.66$, $p<.001$)로 화학요법군이 비교군에 비해 전반적 기억력이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 전반적 기억력을 다시 언어기억력과 시각기억력으로 구분하여 각각의 통합적 효과크기를 산출한 결과, 언어기억력의 효과크기는 -0.17 (95% CI: $-0.28 \sim -0.07$, $Z=3.19$, $p=.001$)로 화학요법 군이 비교군보다 언어기억력이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났으며, 검사항목별로는 California verbal learning test short delay free recall의 효과크기가 -0.39 (95% CI: $-0.64 \sim -0.14$, $Z=3.11$, $p=.002$)으로 통계적으로 유의하였다. 시각기억력

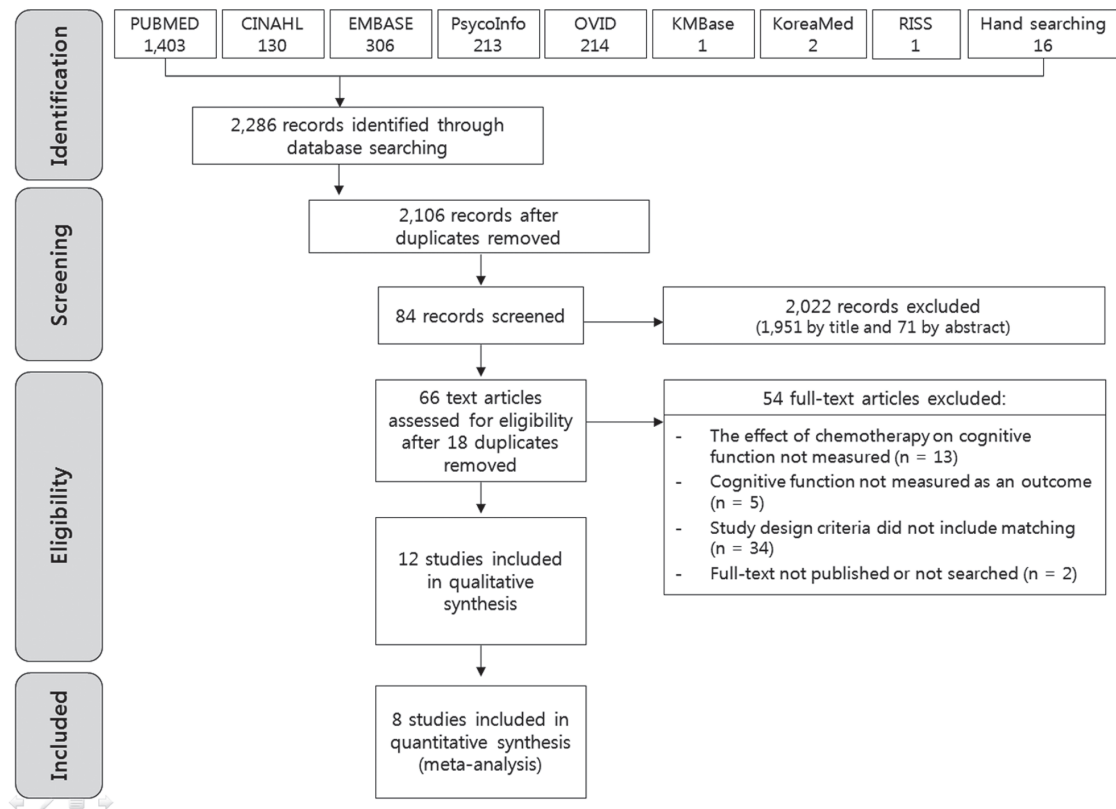


Figure 1. Flow diagram of study screening.

Table 2. Characteristics of 12 Research Studies

(N=12)

Characteristics	Categories	n (%)	Range
Publication year	2005	2 (16.7)	
	2006	1 (8.3)	
	2009	5 (41.7)	
	2010	3 (25.0)	
	2011	1 (8.3)	
Region	North America	7 (58.4)	
	Europe	4 (33.3)	
	Other	1 (8.3)	
Sample size	< 50	1 (8.3)	46-328
	50-100	4 (33.3)	
	≥ 101	7 (58.4)	
Mean age of study participants (year)	< 50	3 (30.0)	
	50-60	6 (60.0)	
	≥ 61	1 (10.0)	
	Not reported	2	
Instrument of subjective cognitive ability	Cognitive failures questionnaire	2 (33.3)	
	Multiple ability self-report questionnaire	1 (16.7)	
	Patient's assessment of own functioning	1 (16.7)	
	Subjective cognitive functioning	1 (16.7)	
	Interview	1 (16.7)	
	Not measured	6	
Post-test period after treatment (months)	< 1	3 (25.0)	0.25-12
	1-3	7 (58.4)	
	≥ 4	2 (16.7)	
Follow up period after treatment (months)	< 6	5 (41.7)	1-24
	6-12	4 (33.3)	
	≥ 13	3 (25.0)	

Table 3. Effect Sizes for Chemotherapy on Cognitive Function

Test	No. of studies*	n [†]	Effect size [‡]	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Z	p	Nfs
Attention/concentration	19	1,515	-0.14	-0.24	-0.03	2.57	.010	15
Digit span-forward and backward	3	265	-0.08	-0.32	0.16	0.64	.524	
Digit span-forward	2	127	-0.24	-0.73	0.25	0.96	.337	
Trails making test-part A	5	392	-0.06	-0.27	0.14	0.61	.538	
Arithmetic	4	311	-0.06	-0.29	0.17	0.49	.626	
Letter-number sequencing	5	420	-0.28	-0.48	-0.08	2.78	.005	
Memory	30	2,204	-0.17	-0.25	-0.08	3.66	<.001	73
Verbal memory	20	1,602	-0.17	-0.28	-0.07	3.19	.001	32
CVLT short delay free recall	3	265	-0.39	-0.64	-0.14	3.11	.002	
CVLT long delay free recall	3	265	-0.08	-0.33	0.16	0.68	.500	
CVLT long delay recognition	3	265	-0.06	-0.30	0.19	0.47	.636	
RAVLT immediate recall	6	458	-0.21	-0.41	0.00	1.94	.052	
RAVLT long delay recall	5	349	-0.11	-0.36	0.14	0.86	.392	
Visual memory	10	602	-0.15	-0.32	0.01	1.85	.063	0
RCFT immediate recall	5	301	-0.19	-0.42	0.04	1.59	.113	
RCFT long delay recall	5	301	-0.12	-0.35	0.11	1.04	.297	
Executive function	17	1,407	-0.08	-0.18	0.03	1.35	.176	0
Digit symbol-coding subset	4	311	-0.09	-0.32	0.14	0.76	.444	
Digit symbol-symbol search subset	4	311	-0.09	-0.32	0.14	0.80	.421	
Trails making test-part B	5	392	-0.09	-0.30	0.11	0.90	.366	
Digit span-backward	4	393	-0.03	-0.24	0.19	0.24	.812	
Visuospatial skill	2	127	-0.11	-0.47	0.26	0.58	.562	-
RCFT copy	2	127	-0.11	-0.47	0.26	0.58	.562	
Language	3	265	-0.02	-0.26	0.23	0.13	.902	0
Boston naming test	3	265	-0.02	-0.26	0.23	0.13	.902	
Subjective cognitive function	6	474	-0.26	-0.44	-0.07	2.76	.006	6

CI = Confidence interval; CVLT = California verbal learning test; Nfs = Fail-safe N; RAVLT = Rey auditory verbal learning test; RCFT = Rey complex figure test.

*The number of studies included per cognitive domain; [†]Total number of participants per effect size; [‡]Weighted standardized mean difference.

의 효과크기는 -0.15 (95% CI: -0.32~0.01, Z = 1.85, p = .063)로 화학요법군이 비교군에 비해 낮았으나 유의하지 않았고, 시각기억력을 측정한 2개 검사의 효과크기 모두 통계적으로 유의하지 않았다.

그 외 집행기능의 효과크기는 -0.08 (95% CI: -0.18~0.03, Z = 1.35, p = .176)로 화학요법군이 비교군에 비해 낮았으나 유의하지 않았고, 집행기능을 측정한 4개 검사의 효과크기 모두 통계적으로 유의하지 않았다. 시공간 기술 및 언어능력의 효과크기는 각각 -0.11과 -0.02로 화학요법군이 비교군에 비해 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다. 마지막으로 화학요법이 자가보고형 설문지를 이용한 인지기능에 미치는 영향을 표준화 산술평균차를 이용하여 산출한 결과, 주관적 인지기능의 효과크기는 -0.26 (95% CI: -0.44~-0.07, Z = 2.76, p = .006)로 화학요법을 받은 유방암 환자가 비교군에 비해 주관적 인지기능이 유의하게 낮은 것으로 나타났다.

3. 비뒤림 검정 및 산출된 효과크기에 대한 신뢰도 검정

비뒤림 검정을 위하여 funnel plot을 그려 육안적으로 대칭정도를 확인한 후, 비대칭 정도가 통계적으로 유의한지 여부를 판단하기 위하여 Egger's test를 실시하였다. 그 결과 주의집중력(p = .540), 기억력(p = .758), 집행기능(p = .202), 언어능력(p = .755), 주관적 인지기능(p = .988)은 비대칭정도가 유의하지 않아 출판 편견이 없는 것으로 분석되었으며, 시공간 기술은 2편의 연구만이 분석에 포함되어 Egger's test를 실시할 수 없었다. 한편 메타분석 결과를 시각하기 위해 필요한 논문의 수인 Nfs는 주의집중력의 경우 15편, 기억력의 경우 73편, 주관적 인지기능의 경우 6편이었고, 집행기능과 언어능력은 각 0편이었으며, 시공간 기술은 2편의 연구만이 분석에 포함되어 Nfs가 산출되지 않았다. 즉, 기억력의 경우 앞으로 화학요법이 유방

암 환자의 기억력에 영향을 미치는 않는다고 보고하는 73편의 연구가 추가되었을 때 기억력에 대한 화학요법의 효과가 유의하지 않다고 볼 수 있는 반면, 주의집중력의 경우에는 단지 15편의 연구가, 주관적 인지기능의 경우 6편의 연구가 추가되면 주의집중력과 주관적 인지기능에 대한 화학요법의 효과가 유의하지 않다고 할 수 있다.

논 의

본 연구는 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 영향을 규명하기 위해 화학요법을 받은 유방암 환자와 비교군에서 치료요법 전후의 인지기능을 평가하여 전향적으로 조사한 연구를 대상으로 체계적 문헌고찰과 메타분석을 실시하였다. 그 결과를 보면 체계적 문헌고찰에 포함된 총 12편 모두 2005년 이후 논문으로 2009년도와 2010년도에 각각 5편과 3편의 연구가 수행되었다. 이는 CRCI의 발생에 대한 관심이 고조됨에 따라 전향적 조사연구가 최근 활발히 진행되고 있음을 보여준다. 지역별로는 12편 연구 모두 북미와 유럽, 오스트레일리아에서 시행된 것으로, 국내를 비롯한 아시아에서 실시된 연구는 없었다. 유방암이 국내 여성암의 2위로 발생율이 높고(Korean National Statistical Office, 2009), CRCI가 유방암 환자의 17-75%에서 발생한다는 선행연구 결과(Myers, 2009)를 고려할 때, 국내에서도 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 영향과 CRCI가 삶의 질 및 일상생활로의 적응에 미치는 영향에 대한 연구가 요구된다.

연구 대상자 수는 최소 46명에서 최대 328명으로 평균 146.8명을 대상으로 수행되었고 이 중 100명 이상을 대상으로 한 연구는 7편이었다. 아직까지 화학요법을 받은 유방암 환자를 대상으로 한 대단위 연구가 부족하여 CRCI의 발생률에 대한 역학적 근거가 미흡한 실정으므로, 추후 다기관이 참여하는 대단위연구의 필요성이 제기된다. 또한 12편의 추후조사기간은 최장 2년으로, 이 중 화학요법으로 인한 인지기능의 변화를 1년 이상 파악한 연구는 3편뿐이었다. CRCI는 치료종료 후 1년 안에 서서히 향상되기도 하나 일부 환자에서는 중등도 이상의 CRCI가 10년 이상 지속된다는 점(Ahles & Saykin, 2002)을 고려할 때, 지속적이고 장기적인 추적조사를 통하여 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 영향을 살펴보는 종적연구가 요구된다.

본 연구에서 12편 중 객관적 인지기능의 효과크기 산출이 가능한 7편 연구의 메타분석 결과, 각 인지영역별 효과크기는 -0.02에서 -0.17로 화학요법을 받은 유방암 환자의 인지기능이 비교군보다 낮게 나타났다. 이는 Falletti 등(2005)이 5편의 횡단적 조사연구를 토대로 산출한 효과크기(Effect size = -0.03~-0.51)와 Stewart 등(2006)이

6편의 횡단적 조사연구와 1편의 전향적 조사연구를 통합하여 산출한 효과크기(Effect size = -0.13~-0.37)와 비교시 다소 차이가 있으나 비교군에 비해 화학요법을 받은 유방암 환자의 인지기능이 낮다는 점에서 일치한다. 기존의 메타분석 연구들은 비교군과 화학요법을 받은 유방암 환자의 인지기능의 차이를 횡단적으로 파악한 조사연구를 포함하여 효과크기를 산출하였기 때문에 치료요법이 종료한 후 10년이 경과한 생존자들의 신경심리검사결과가 일부 포함되어 연령증가, 폐경에 따른 호르몬 변화와 같은 잠재적 혼동변수의 영향을 배제할 수 없다는 제한점을 가진다. 반면에 본 연구에서는 화학요법 시행 전과 종료 후의 인지기능의 변화를 파악한 전향적 조사연구만을 선정하여 인지기능의 변화를 비교군의 변화와 비교분석하였기 때문에 기존의 선행연구에 비해 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 직접적인 영향을 살펴보았다고 할 수 있다.

인지기능영역별로 살펴보면 화학요법을 받은 유방암 환자의 주의집중력은 비교군보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 주의력은 혼란을 야기하는 것이나 무의미한 것을 무시하는 동시에 정보를 입력하고, 사고를 하며, 행동을 분별해낼 수 있는 인지적 뇌의 작용이며(Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2002), 집중력은 주의를 집중하고 유지하는 능력으로(Lezak et al., 2004), 작업 기억, 장기기억, 이해와 추론과 같은 다양한 인지기능이 포함된다(Braver & Barch, 2002). 즉 주의집중력은 고위수준의 기획력과 이를 체계화시키는 능력, 문제해결 능력, 추상화능력과 같은 고도의 인지기능을 수행하는데 선행되어야 할 인지기능이므로 CRCI를 경험하는 유방암 환자를 위한 인지증재프로그램은 우선적으로 주의집중력의 향상과 유지에 초점을 두어야 할 것이다.

한편 기억력은 반복에 의해 개발되고 강화되는 학습의 결과로(Gazzaniga et al., 2002), 정보의 획득, 저장 및 새로운 정보의 사용과 관련되는 능력이다(Lezak et al., 2004). 본 연구에서 화학요법을 받은 유방암 환자의 기억력이 비교군보다 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 이는 Stewart 등(2006)이 화학요법을 받은 군의 단기기억력과 장기기억력이 비교군보다 통계적으로 유의하게 낮다고 한 것과 유사한 결과이다. 본 연구에서는 정보의 속성에 따라 언어기억력과 시각기억력으로 구분하여 효과크기를 산출하였고, 그 결과 화학요법군의 언어기억력이 비교군보다 유의하게 낮게 나타났다. 언어기억력은 구어적으로 제시된 정보를 받아들이고 그 정보를 처리하고, 심상에 저장한 후 들었던 정보를 회상하는 능력으로 기본적으로 주의력, 듣기, 처리, 저장 및 회상 기술이 수반된다(Cusimano, 2001). 그러므로 언어적 자극에 대한 주의집중력을 집중시키는 동시에 다른 것을 무시 또는 억제하여 적절하게 기억력의 용량을 할당하는 것이 원활하게 작용하지 못하는 경우, 언어기억력의 수행이 낮아지고 언어기억폭이 좁아지며 이에 따라 산출되는 문장의 길이도 짧아져 언

어능력까지 저하될 수 있다(Isaki, Spaulding, & Plante, 2008). 이러한 언어기억력의 저하는 화학요법을 받은 유방암 환자가 의료진이 제공하는 치료관련 정보를 기억하여 치료요법을 이행하는 것을 저해할 수 있으며, 일상생활에서 간단한 정보를 기억하거나 직장 등에서 관련 업무에 집중하는 능력을 저하시켜 결과적으로 삶의 질을 저하시킬 수 있으므로 이에 대한 건강관리제공자의 꾸준한 관심과 중재적 노력이 요구된다.

다음으로 화학요법을 받은 유방암 환자는 사물과 사물 사이의 관계를 지각하는 시공간 기술과 언어표현력 및 유창성을 반영하는 언어능력이 낮았으나 비교군과 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. CRCI의 주요 원인으로 고려되고 있는 화학요법제의 독성은 뇌 대사에 관여하여 피로와 졸림 증상을 유발하거나, 뇌세포를 직접적으로 공격하여 연하곤란과 운동이상증을 야기할 수 있고, 시신경과 감각신경계에 영향을 미쳐 신경학적 장애를 유발하는 것으로 여겨지고 있다(Matsuda et al., 2005). 선행연구들(Jansen et al., 2007; Stewart et al., 2006)에서도 화학요법군이 비교군에 비해 시각적 정보를 해석하고 처리하는 능력이 유의하게 저하되었다고 하였다. 이러한 결과의 차이는 Jansen 등과 Stewart 등의 연구가 2-3개의 신경심리검사항목으로 각각 8편과 10편의 시공간 기술을 측정한 연구 결과의 효과크기를 통합한 것과는 달리 본 연구에서는 2편의 전향적 조사연구의 효과크기를 통합하여 산출했기 때문에 화학요법군과 비교군간의 효과크기의 차이가 유의하지 않았을 것으로 사료된다. 그러나 시공간 기술의 저하는 화학요법을 받은 유방암 환자들이 사물에 부딪히거나 제대로 피하지 못하는 등 상해의 위험이 높을 수 있음을 의미하므로, 이 영역에 대한 지속적인 평가가 이루어져야 할 것이다.

마지막으로 메타분석에 포함된 8편 중 자가보고식 설문지를 이용한 주관적 인지기능을 측정한 4편의 효과크기를 산출한 결과, 화학요법을 받은 유방암 환자는 비교군보다 주관적 인지기능이 유의하게 낮은 것으로 나타났다. 선행연구들 중 Falletti 등(2005)과 Stewart 등(2006)은 신경심리검사 결과만을 중심으로 객관적인 인지기능의 효과크기를 살펴보았기 때문에 본 연구 결과와 비교하기에는 제한점이 있다. 그러나 주관적 인지기능의 하위영역을 구분하여 효과크기를 산출한 Jansen 등(2007)의 연구에서 화학요법군이 비교군보다 전반적인 주관적 인지기능이 낮았으며 특히 언어능력과 언어기억력이 유의하게 낮았다는 것과 유사하다. 유방암 환자의 CRCI는 뇌의 기질적인 변화보다는 집중력과 주의력 저하에서 오는 일상생활 장애이므로 노화나 신경계 기능 장애를 측정하기 위해 개발된 객관적인 평가도구만으로는 그 영향을 완전히 확인하기 어렵다는 제한점이 제시되고 있다(Bender et al., 2006; Falletti et al.). 그러므로 신경심리검사를 이용하여 인지기능의 변화를 살펴보는 것뿐만 아니

라 자가보고식 설문지를 이용하여 주관적인 인지기능을 같이 측정하는 것이 요구된다. 그러나 현재까지 주관적 인지기능을 평가하기 위해 개발된 자가보고식 설문지는 인지영역 중 일부만을 측정한다는 제한점을 가지므로(Kim, Chung, Kim, Byun, & Choi, 2011), 신뢰도와 타당도가 높은 도구 개발이 필요하다.

이상에서 CRCI의 효과크기 검정시 연구분석에 포함된 논문의 이질성을 확인하고 랜덤효과 모형의 결과를 해석한 결과 주의집중력, 언어기억력 및 주관적 인지기능이 저하되는 것으로 확인되었다. 인지는 우리의 환경에서 행동하고 알아가는 것, 지나간 경험을 통하여 배우고, 우리의 존재를 향상시키는 새로운 아이디어를 생각하게 되는 일련의 복합적인 사고 과정이며 주의집중력, 기억력 등은 자극이 많은 고위 활동을 동시에 처리하기 위해서 필요한 능력들을 고려할 때(Glogoski et al., 2006), 화학요법을 시작하기 이전에 유방암 환자에게 CRCI의 위험에 대한 정보를 제공하고 이를 예방하기 위한 인지기능 영역별 기능강화를 위한 중재프로그램이 개발되어야 할 것이다. 특히 본 연구에서 화학요법은 유방암 환자의 주의집중력과 기억력에 악영향을 미치는 것으로 나타났는데 이를 위한 중재방안으로는 저하된 인지기능을 반복적으로 수행하는 전통적 인지훈련이나 중요한 일정이나 관련정보를 기억수첩 또는 달력에 메모하기, 하루의 일과를 되돌아보며 기억력저하 상황을 확인하기 위한 일기쓰기, 주의집중력 향상을 위한 주변정리하기와 시간을 정해서 업무하기 등과 같은 일상생활의 보상적 전략을 활용할 수 있을 것이다. 또한 인지기능의 저하는 감정 또는 정서 상태에 영향을 받으므로(Matsuda et al., 2005), 정서적 지지를 위한 상담, 마음의 안정감을 도모하는 명상과 이완요법을 병행함으로써 인지기능의 향상뿐만 아니라 궁극적으로는 삶의 질의 향상에도 기여할 수 있을 것이다.

본 연구는 한정적인 시간동안 출판된 연구논문 중 검색엔진을 이용하여 수집된 연구만을 대상으로 체계적 문헌고찰과 효과크기 계산을 실시하였기 때문에 미발표된 연구논문이 배제되어 발생하는 출판논문의 편견가능성이 있다는 제한점을 가진다. 그러나 깔때기 도표와 Egger's test를 통한 비뮴림 검정시 본 연구의 메타분석에 포함된 연구논문의 출판 편견은 없는 것으로 나타났다. 다음으로 화학요법의 인지기능에 미치는 효과크기를 산출하는 과정에서 표본크기가 작은 연구들이나 질 평가 점수가 낮은 연구논문들이 포함되어 본 연구 결과가 왜곡되었을 가능성이 있다. 현재까지 유방암 환자의 인지기능관련 연구들은 암 관련 다른 연구에 비해 소규모로 진행되고 있는 실정이나 본 연구에서 개별연구의 표본크기에 가중치를 부가되어 효과크기를 산출하였다는 점을 감안하더라도, 소규모 연구는 비뮴림이 있는 효과크기를 산출할 가능성이 높다(NECA, 2011). 또한 본 연구에서 주의집중력과 주관적인 인지기능

의 효과크기는 통계적으로 유의했지만 Nfs 값이 작기 때문에 추후 연구 결과에 의해 그 결과가 쉽게 번복될 수 있으므로 본 연구 결과 해석시 주의가 필요하다. 이상의 제한점에도 불구하고 최근 부각되는 화학요법의 인지기능에 따른 영향을 전향적 조사연구를 중심으로 살펴보았다는 점에서 본 연구의 의의가 있을 것이다.

결론

본 연구는 유방암 환자를 중심으로 화학요법이 인지기능에 미치는 영향을 살펴본 선행 연구들을 체계적으로 고찰하고 화학요법이 인지기능저하에 미치는 영향에 대한 효과크기를 비교분석하였다. 그 결과 화학요법을 받은 유방암 환자는 신경심리검사로 측정된 주의집중력과 기억력, 자가보고식 설문지로 측정된 주관적인 인지 기능이 작은 효과크기이지만 유의하게 저하되는 것으로 나타났다. 그러므로 화학요법관련 유방암 환자를 위한 간호중재를 제공할 때 환자가 주관적으로 인지하는 인지장애의 중요성을 인지하고 주의집중력과 기억력향상을 위한 중재전략이 고려되어야 할 것이다.

REFERENCES

- Ahles, T. A., & Saykin, A. J. (2002). Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Clinical Breast Cancer*, 3(Suppl 3), S84-S90. <http://dx.doi.org/10.3816/CBC.2002.s.018>
- Ahles, T. A., Saykin, A. J., McDonald, B. C., Li, Y., Furstenberg, C. T., Hanscom, B. S., et al. (2010). Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: Impact of age and cognitive reserve. *Journal of Clinical Oncology*, 28, 4434-4440. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0827>
- Bender, C. M., Sereika, S. M., Berga, S. L., Vogel, V. G., Brufsky, A. M., Paraska, K. K., et al. (2006). Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology*, 15, 422-430. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.964>
- Braver, T. S., & Barch, D. M. (2002). A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 809-817. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00067-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00067-2)
- Collins, B., Mackenzie, J., Stewart, A., Bielajew, C., & Verma, S. (2009). Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology*, 18, 134-143. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.1379>
- Cusimano, A. (2001). *Learning disabilities: There is a cure*. Pennsylvania, PA: Achieve Publications.
- Debess, J., Riis, J. Ø., Engebjerg, M. C., & Ewertz, M. (2010). Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: A population-based longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 121, 91-100. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-0756-8>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7, 177-188. [http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](http://dx.doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
- Egger, M., Davey Smith, G. D., Schneider, M., & Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *British Medical Journal*, 315, 629-634. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- Falletti, M. G., Sanfilippo, A., Maruff, P., Weih, L., & Phillips, K. A. (2005). The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain and Cognition*, 59, 60-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bandc.2005.05.001>
- Fan, H. G., Houédé-Tchen, N., Yi, Q. L., Chemerynsky, I., Downie, F. P., Sabate, K., et al. (2005). Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 8025-8032. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.01.6550>
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Mangun, G. R. (2002). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind* (2nd ed.). New York, NY: W.W. Norton & Company.
- Glogoski, C., Milligan, N. V., & Wheatley, C. J. (2006). Evaluation and treatment of cognitive dysfunction. In H. M. Pendleton & W. Schultz-Krohn (Eds.), *Pedretti's occupational therapy: Practice skills for physical dysfunction* (6th ed.) (pp. 589-608). St. Louis, MO: Mosby Elsevier.
- Isaki, E., Spaulding, T. J., & Plante, E. (2008). Contributions of language and memory demands to verbal memory performance in language-learning disabilities. *Journal of Communication Disorders*, 41, 512-530. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcomdis.2008.03.006>
- Jansen, C. E., Miaskowski, C. A., Dodd, M. J., & Dowling, G. A. (2007). A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 34, 997-1005. <http://dx.doi.org/10.1188/07.ONF997-1005>
- Kim, G. D., Chung, B. Y., Kim, K. H., Byun, H. S., & Choi, E. H. (2011). Analysis of a trend of instrument usage to assess cognitive function of breast cancer patients undergoing chemotherapy. *Journal of Korean Oncology Nursing*, 11, 179-185. <http://dx.doi.org/10.5388/jkon.2011.11.3.179>
- Knobf, M. T. (2011). Clinical update: Psychosocial responses in breast cancer survivors. *Seminars in Oncology Nursing*, 27, e1-e14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2011.05.001>
- Korean National Statistical Office. (2009). *Annual report on cause of death statistics*. Seoul: Author.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed.). New York, NY: Oxford University Press.
- Matsuda, T., Takayama, T., Tashiro, M., Nakamura, Y., Ohashi, Y., & Shimozuma, K. (2005). Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients-evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms. *Breast Cancer*, 12, 279-287. <http://dx.doi.org/10.2325/jbcs.12.279>
- Myers, J. S. (2009). Chemotherapy-related cognitive impairment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 13, 413-421. <http://dx.doi.org/10.1188/09.CJON.413-421>
- National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. (2011). *NECA's guidance for systematic review for new health technology assessment*. Seoul: Author.

- Nelson, C. J., Nandy, N., & Roth, A. J. (2007). Chemotherapy and cognitive deficits: Mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliative and Supportive Care*, 5, 273-280. <http://dx.doi.org/10.1017/S1478951507000442>
- Noal, S., Levy, C., Hardouin, A., Rieux, C., Heutte, N., Ségura, C., et al. (2011). One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 81, 795-803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.037>
- Ouimet, L. A., Stewart, A., Collins, B., Schindler, D., & Bielajew, C. (2009). Measuring neuropsychological change following breast cancer treatment: An analysis of statistical models. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 31, 73-89. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390801992725>
- Quesnel, C., Savard, J., & Ivers, H. (2009). Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: Results from a longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 116, 113-123. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-008-0114-2>
- Rosenthal, R. (1991). *Meta-analytic procedures for social research*. Newbury Park, CA: Sage Publications.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2011). *SIGN 50: A guideline developer's handbook*. Retrieved January, 11, 2012, from <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
- Stewart, A., Bielajew, C., Collins, B., Parkinson, M., & Tomiak, E. (2006). A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *The Clinical Neuropsychologist*, 20, 76-89. <http://dx.doi.org/10.1080/138540491005875>
- Tager, F. A., McKinley, P. S., Schnabel, F. R., El-Tamer, M., Cheung, Y. K., Fang, Y., et al. (2010). The cognitive effects of chemotherapy in postmenopausal breast cancer patients: A controlled longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 123, 25-34. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-009-0606-8>