

유방암 환자의 수술 후 보조적 항암 치료가 심혈관질환 위험에 미치는 영향

유미선¹, 이태용^{2*}

¹충남대학교병원 약제부, ²충남대학교 의학전문대학원 예방의학교실

Effects on the Risk of Cardiovascular Disease in Breast Cancer Patients Received Postoperative Adjuvant Anticancer Therapy

Mi-Seon Yu¹ and Tae-Yong Lee^{2*}

¹Department of Pharmacy, Chungnam National University Hospital

²Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Chungnam National
University

요약 유방암 환자에서 항암 치료가 심혈관질환의 위험에 미치는 영향을 파악하고자 2003년 1월부터 2006년 12월까지 1개 대학병원 유방암센터에서 유방암으로 진단 후 수술을 받은 환자 432명을 대상으로 혈청지질과 10년 내 허혈성 심질환 발생에 즉위험도의 변화를 보조적 항암 치료와 관련하여 조사하였다. 연구결과 총콜레스테롤과 중성지방은 수술 후 2년 및 5년 측정 시점에서 증가했으며 총콜레스테롤은 내분비요법 비시행군이 시행군보다 2년 및 5년경과 후 증가폭이 컸고 중성지방은 내분비요법 치료 유무에 따라 차이가 없었다. 항암 치료 방법에 따른 총콜레스테롤과 중성지방의 변화는 차이가 없었다. 10년 내 허혈성 심질환 발생에 즉위험도는 기저치보다 치료 5년 후에 0.44%p 위험도가 증가하였다. 유방암 수술 후 항암화학요법, 방사선 및 내분비요법 치료 시 심혈관질환 위험은 심각한 부작용을 발현하고 있지 않은 것으로 나타났으나 내분비요법 약물 사용 유무에 의한 혈청 지질 성분 변화에 대해 정기적인 관련 검사 시행되어야 하며, 운동과 영양 관리 등의 다각적인 고려가 이루어져야 할 것이다.

Abstract To find the risk of cardiovascular disease for breast cancer patients received postoperative adjuvant anticancer therapy, this study was investigated the change of serum lipid profile (total cholesterol and triglyceride) and the 10 year risk score of ischemic heart disease. Medical data of 432 breast cancer patients diagnosed at the breast cancer center in an university hospital from January, 2003 to December, 2006 were collected and analysed. The results showed that the levels of total cholesterol and triglyceride were increased at the points of 2 and 5 years after operation. The margin of increase of total cholesterol was higher in the patients without endocrine therapy compared to them with endocrine therapy, however there were no changes in the level of triglyceride regardless of endocrine therapy. There were also no significant changes in total cholesterol and triglyceride levels between chemotherapy, radiotherapy and endocrine therapy. 10 year-risk score of ischemic heart disease was increased by 0.44%p in the final observation compared to that of a baseline.

Key Words : Adjuvant anticancer therapy, Breast cancer, Cardiovascular disease, Risk

1. 서론

전 세계적으로 유방암은 여성에서 가장 흔한 암으로

발생률은 약 10만 명당 20명에서 90명으로 지역에 따라 차이가 크며, 사망률은 10만 명 당 6~19명으로 발생률에 비하여 상대적으로 생존율이 높다[1]. 우리나라 유방암

*본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임 (과제고유번호: 0720560)

*Corresponding Author : Tae-Yong Lee(Chungnam National Univ.)

Tel: +82-42-580-8263 email: ttylee@cnu.ac.kr

Received January 17, 2014

Revised (1st February 12, 2014, 2nd February 14, 2014)

Accepted May 8, 2014

환자의 발생률은 1996년 16.7명에서 2006년 46.8명, 2011년 50.0명으로 지속적인 증가 추세이며[2], 전체 여성암의 14.4%로 여성에서 중요한 건강문제로 대두되고 있다[3]. 미국의 경우 유방암의 발병이 1997년부터 2000년까지 매년 0.2%씩 상승했음에도 불구하고, 새로운 치료법이 개발되면서 1990년부터 2000년에는 사망률이 24%까지 급감했다[4]. 이와 같이 다양한 치료방법의 발달로 유방암 생존율은 점차 높아지고 있으나, 치료 부작용으로 인해 심장과 혈관 등에 손상을 줄 수 있다.

항암치료는 직접적인 심혈관계 독성 이외에도 다른 기전으로 심혈관계 질환의 위험성을 증가시킬 수 있다. 아로마타제 억제제에 의한 내분비요법을 장기간 실시하면 에스트로겐 수치가 낮아져서 혈청내 지질 성분이 변화될 수 있다[5]. 유방암 치료에서 내분비요법에 의한 혈청 지질성분의 변화는 허혈성심질환의 위험을 예측하는 요인이 될 수 있다. 왜냐하면 이상지질혈증은 미국의 National Cholesterol Education Program(NECP)에서 발표한 허혈성심질환의 위험인자 중 하나이기 때문이다[6]. 고지혈증은 혈중 지질농도의 증가를 의미하지만 보다 넓은 의미로는 지질대사의 이상에 의해 발생하는 이상지질혈증이며, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 낮은 고밀도지단백혈증, 높은 저밀도지단백혈증 등의 형태로 나타난다. 이런 지질성분들은 오래 전부터 관상동맥 질환의 위험인자로 알려져 있다[7-9]. 유방암의 치료과정에서 발생하는 지질성분의 변화는 유방암 환자의 허혈성심질환 위험 가능성을 높여 예후를 나쁘게 할 수 있으므로 허혈성심질환의 발생 가능성을 정기적으로 측정할 필요가 있다.

허혈성심질환의 발생 가능성을 측정하는 지표로 많이 사용하는 것은 미국의 프래밍햄 연구에서 개발된 허혈성심질환의 수학적 예측발생 모형[10-12]이다. 이 모형은 개인별 심장질환 발생 추정치를 계산하여 고위험군에서 위험인자들을 조절함으로써 심장질환의 발생을 예방하고 관리하는데 유용하게 사용되었다. 그러나 프래밍햄 위험도 추정 모형은 그 결과를 유전적 배경과 식습관 등 생활환경이 다른 타 민족이나 인종에게 적용하는 것은 문제가 있었다. 따라서 우리나라도 지선하 등이 개발한 허혈성심질환 위험도 추정 모델[13]이 개발되었다. 이에 본 연구는 우리나라 유방암 환자에서 수술 후 보조적 항암 치료가 심혈관질환 위험에 미치는 영향을 파악하고, 유방암 환자의 예후 및 치료를 결정하는데 필요한 기초

자료를 제공하고자 하였다.

2. 연구대상 및 방법

2.1 연구대상 및 기간

조사대상자는 2003년 1월부터 2006년 12월까지 충남 대학교병원 유방암센터에서 유방암으로 진단 후 수술을 받은 환자 446명을 대상으로 하였다. 조사 당시 이미 허혈성심질환(I20~I25) 및 기타 심장질환이 있는 환자 14명은 연구대상에서 제외하여 최종 분석대상은 432명이었다. 조사기간은 2011년 5월부터 7월까지 약 3개월에 걸쳐서 실시하였다. 본 연구는 해당 의료기관 임상시험심사위원회 승인 후 대상 환자들의 의무기록을 조사하였으며 유방암 환자 사망 여부는 대전지역암등록본부의 등록 자료에서 확인하였다.

2.2 연구방법

조사대상자의 인구사회학적, 건강 관련 특성과 내분비요법 약물의 특성을 조사하였고, 허혈성심질환 평가 변수로 혈청지질 성분과 허혈성심질환 발생 위험도를 계산하였다. 각 변수의 구체적인 측정 항목 및 평가는 다음과 같이 하였다.

2.2.1 인구사회학적 및 건강 관련 특성

인구사회학적 특성으로 연령, 건강 관련 특성으로 체중과 신장을 조사하였다. 체질량지수는 대한비만학회에서 제시한 ‘체질량지수=체중(kg)/신장(m²)’의 공식으로 계산하였다. 계산된 값에서 23 kg/m²미만은 정상체중, 23 kg/m²이상은 과체중으로 이분하였다. 생식관련 특성으로는 폐경여부를 의무기록에서 조사하였으며, 일부 결측 자료는 한국유방암학회에서 제시한 기준으로 50세 이상의 환자는 폐경이 된 것으로 간주하였다.

2.2.2 유방암 병기

유방암의 병기는 유방암 진단 시의 기록을 기준하였으며 그 판정 기준은 American Joint Committee on Cancer 기준[13]에 따라 1~4기의 4단계로 구분하였다.

2.2.3 혈압분류

혈압분류는 JNC 7 보고서의 분류[14]에 의해 측정한다

혈압수준으로 고혈압 1단계 이상과 현재 고혈압으로 진단받고 약제를 복용하고 있는 환자를 고혈압군으로 분류하였다.

2.2.4 내분비요법 약물

내분비요법에 사용한 약물의 종류에 따른 혈청 지질 성분의 변화를 파악하였다. 본 연구에서는 타목시펜과 토레미펜, 아로마타제 억제제의 단독 사용, 타목시펜 또는 토레미펜 사용 후 아로마타제 억제제로 약물의 전환, 그리고 기타 조합으로 약물을 전환한 경우로 나누어 환자들의 총콜레스테롤과 중성지방 변화를 조사하였다. 또한 호르몬제를 복용하지 않은 호르몬 수용체 음성 환자군의 지질 수치도 조사하여 호르몬제 사용군과 비교하였다.

2.2.5 허혈성심질환 평가

허혈성심질환의 평가는 혈청 지질과 심장질환 발생위험도를 이용하였다.

혈청 지질인 총콜레스테롤과 중성지방의 측정은 효소법으로 측정(Hitachi 747과 TOSIBA 200FR NEO, Japan)하였다. 총콜레스테롤과 중성지방의 수준은 NCEP 지침과 한국지질·동맥경화학회의 이상지질혈증 치료지침을 참고하여 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만, 중성지방 150 mg/dL 미만을 정상군으로, 그 이상인 경우를 고콜레스테롤과 고중성지방으로 이분하였다. 총콜레스테롤과 중성지방의 측정값은 유방암 진단후 최초 측정값을 기저치로 하여, 이후 2년 및 5년 경과후의 측정값으로 변화량과 변화 양상을 비교 조사하였으며, 이상지질혈증 조절 약제를 복용하고 있는 대상자는 분석에서 제외하였다.

허혈성심질환 발생위험도는 지선하 등[15]이 개발한 발생예측 모형 공식을 이용하여 암 진단 직후와 5년 후에서 발생확률을 계산하였다. 이 공식에서 S(t)는 지선하 등의 연구에서 우리나라 사람에게 적용할 수 있도록 계산된 평균생존율인 0.99247을 이용하였다.

2.3 자료처리 및 통계분석

유방암 치료과정 중 혈청 지질의 변화는 유방암 진단 시기의 기저치, 진단 후 2년과 5년의 검사치 변화에 대하여 반복측정 분산분석을 실시하였다. 내분비요법 시행 유무 및 유방암 치료 방법 등에 따른 총콜레스테롤과 중성지방의 변화도 반복측정 분산분석으로 군간의 차이를 비교하였다.

허혈성심질환의 발생위험도는 발생예측모형을 이용하여 계산하였으며, 수술 당시의 연령을 넣어 계산된 값을 기저치로 하고, 조사대상 환자의 생존이 관찰된 최종 시기까지의 계산값을 최종값으로 하였다. 각 독립변수에 따른 발생위험도의 차이는 최종값에서 기저값을 뺀 차이로 하였으며, 측정시기별로 t-test와 분산분석로 검정하였으나, 기저치에 차이가 있는 경우는 ANCOVA를 실시하였다. 모든 통계적인 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

3. 결 과

3.1 조사 대상자의 특성과 측정시기별 총콜레스테롤의 평균 농도 변화

전체 조사대상자 432명의 연령별 분포는 40대가 41.9%로 가장 많았고, 체질량지수는 과체중 63.4%, 폐경은 사전이 56.9%로 많았다. 병기는 대부분 1기와 2기(87.1%), 혈압은 정상 70.8%, 치료는 화학요법 68.8%, 방사선요법 60.0%, 내분비요법 68.3%에서 실시하였다. 내분비요법에 사용된 약물은 타목시펜 단독 사용이 46.1%로 가장 높았다.

전체 총콜레스테롤은 기저치가 166.8 mg/dL, 2년 후 173.6 mg/dL, 5년 후 186.3 mg/dL로 측정시기가 늦을수록 증가하였으며($p < 0.001$), 진단시 연령, 체질량지수, 폐경, 암의 병기, 혈압 수준, 약물 및 방사선 치료, 내분비요법 약물에 따른 총콜레스테롤은 측정시기가 늦을수록 증가하였다.

집단별 총콜레스테롤은 연령이 많을수록, 폐경군에서 상대적으로 높았다($p < 0.05$) [Table 1].

3.2 조사 대상자의 특성과 측정시기별 중성지방의 평균 농도 변화

중성지방은 기저치가 111.5 mg/dL, 2년 후 154.7 mg/dL, 5년 후 151.6 mg/dL로 측정시기가 늦을수록 증가하였으며($p < 0.001$), 진단시 연령, 체질량지수, 폐경, 암의 병기, 혈압 수준, 약물 및 방사선 치료, 내분비요법 약물에 따른 중성지방은 측정시기가 늦을수록 증가하였다.

집단별 중성지방은 연령이 많을수록($p < 0.05$), 체질량지수가 높을수록($p < 0.05$), 폐경군에서($p = 0.022$), 암의 병기가 낮을수록($p = 0.048$), 약물 비치료군에서($p = 0.039$) 상대적으로 높았다($p < 0.05$) [Table 2].

[Table 1] Total cholesterol concentration according to time interval for measurement and general characteristics of study subjects. Unit: mg/dL

Variables	No(%)	Total cholesterol			<i>p-value</i>
		Baseline	2 nd year	5 th year	
Age at diagnosis(years)					
≤ 39	65(15.0)	153.1±27.8	161.1±33.4	178.6±34.4	<0.001
40 ~ 49	181(41.9)	162.7±31.9	173.9±33.9	186.3±38.2	0.012 [†]
50 ~ 59	111(25.7)	175.0±32.2	178.6±32.6	190.0±35.9	
≥ 60	75(17.4)	187.0±36.7	181.4±38.0	190.3±37.8	
Body mass index					
Normal and below	158(36.6)	158.6±32.7	171.5±35.2	185.2±37.0	<0.001
Overweight	274(63.4)	172.0±32.5	175.0±33.7	187.0±36.8	0.133 [†]
Menopause					
Premenopausal	246(56.9)	159.9±31.0	170.1±34.1	184.1±37.1	<0.001
Postmenopausal	186(43.1)	178.3±33.7	179.4±33.9	190.1±36.2	0.007 [†]
Cancer stage at diagnosis					
Stage I	196(45.4)	165.1±32.5	173.1±32.3	187.4±38.4	0.001
Stage II	180(41.7)	166.1±34.5	172.4±36.0	183.0±36.1	0.373 [†]
Stage III	52(12.0)	178.1±29.6	178.6±34.4	194.9±32.1	
Stage IV	4(0.9)	174.0±28.3	206.5±43.1	218.0±11.3	
Blood pressure category					
Normal	306(70.8)	164.6±33.5	172.5±35.0	186.5±38.4	<0.001
Hypertension	126(29.2)	171.7±32.0	176.0±32.5	185.9±33.0	0.453 [†]
Chemotherapy					
Yes	297(68.8)	166.2±32.8	173.5±35.0	185.0±35.3	<0.001
No	135(31.2)	168.4±34.3	173.9±32.4	190.2±40.8	0.575 [†]
Radiotherapy					
Yes	216(50.0)	167.0±31.3	170.8±33.6	184.3±38.7	<0.001
No	216(50.0)	166.4±35.3	176.6±34.9	188.5±34.6	0.443 [†]
Endocrine therapeutic agents (n=295)					
Tamoxifen	136(46.1)	160.3±34.2	168.4±33.2	180.8±34.9	<0.001
Toremifen	35(11.9)	180.0±33.6	174.3±21.8	185.2±39.2	0.070 [†]
Aromatase Inhibitors	20(6.8)	170.5±32.5	200.6±40.6	189.8±34.1	
Tamoxifen → AI ^{#1}	53(18.0)	173.5±29.5	175.2±33.6	197.0±39.1	
Toremifen → AI ^{#2}	25(8.4)	174.9±35.8	183.3±38.4	195.1±34.3	
Other combinations	26(8.8)	160.8±26.8	168.9±38.0	182.8±40.7	
Total	432(100.0)	166.8±33.2	173.6±34.2	186.3±36.8	<0.001

[†]: *p-value* within groups

[#] AI : Aromatase inhibitors

^{#1} Switch Tamoxifen to Aromatase inhibitors

^{#2} Switch Toremifen to Aromatase inhibitors

[Table 2] Serum triglyceride concentration according to time interval for measurement and general characteristics of study subjects. Unit: mg/dL

Variables	Serum triglyceride			<i>p</i> -value
	Baseline	2 nd year	5 th year	
Age at diagnosis(years)				
≤ 39	81.3± 65.1	97.6± 52.7	117.1± 70.2	<0.001
40 ~ 49	107.7± 80.3	162.2±101.7	160.9± 84.5	0.001 [†]
50 ~ 59	128.6± 72.8	179.2± 97.1	164.9± 98.4	
≥ 60	141.9± 44.9	162.0±120.6	137.1± 45.5	
Body mass index				
Normal and below	87.8± 57.2	123.8± 86.0	136.3± 78.6	<0.001
Overweight	126.1± 80.7	173.7±101.7	161.0± 86.8	<0.001 [†]
Menopause				
Premenopausal	100.3± 77.0	144.1± 95.0	148.6± 82.9	<0.001
Postmenopausal	132.3± 66.2	174.4±103.4	157.2± 87.6	0.022 [†]
Cancer stage at diagnosis				
Stage I	123.3± 73.0	171.1±109.9	168.6± 96.1	0.027
Stage II	100.0± 75.5	139.5± 89.0	138.2± 74.7	0.048 [†]
Stage III	115.3± 78.4	154.3± 86.0	140.7± 58.1	
Stage IV	81.5± 40.3	129.0± 12.7	113.5± 58.7	
Blood pressure category				
Normal	105.2± 72.5	145.0± 94.9	149.4± 83.8	<0.001
Hypertension	125.2± 78.6	175.7±104.7	156.5± 86.3	0.070 [†]
Chemotherapy				
Yes	106.9± 75.8	148.9± 98.0	144.4± 78.4	<0.001
No	125.4± 70.8	172.3±100.2	173.3± 98.2	0.039 [†]
Radiotherapy				
Yes	109.2± 74.7	155.9±101.2	149.4± 75.3	<0.001
No	114.0± 75.3	153.4± 96.7	154.0± 93.8	0.820 [†]
Endocrine therapeutic agents (n=295)				
Tamoxifen	102.8± 77.7	144.4±111.5	145.0± 76.2	<0.001
Toremifen	107.4± 46.4	159.7± 65.7	153.2± 70.7	0.303 [†]
Aromatase Inhibitors	145.9± 86.5	179.4±118.8	137.0± 72.3	
Tamoxifen → AI ^{#1}	129.0± 88.5	180.9± 96.6	169.7±112.2	
Toremifen → AI ^{#2}	107.5± 44.5	145.7± 60.7	146.6± 55.5	
Other combinations	101.4± 53.4	131.0± 61.8	154.9± 95.2	
Total	111.5± 74.8	154.7± 98.8	151.6± 84.4	<0.001

[†] : *p*-value within groups

AI : Aromatase inhibitors

^{#1} Switch Tamoxifen to Aromatase inhibitors ^{#2} Switch Toremifen to Aromatase inhibitors

3.3 내분비요법 치료와 항암요법 종류에 따른 총콜레스테롤의 평균 농도 변화

연령을 보정한 상태에서 내분비요법에 따른 총콜레스테롤은 비치료군이 치료군에 비하여 높았으며($p=0.039$), 항암요법 종류에 따른 총콜레스테롤은 약물요법만 단독으로 사용했을 때가 내분비요법 및 방사선요법을 병행했을 때보다 상대적으로 높았으나 통계적인 유의성은 없었다[Table 3].

3.4 내분비요법 치료와 항암요법 종류에 따른 중성지방의 평균 농도 변화

연령을 보정한 상태에서 내분비요법에 따른 중성지방은 치료 여부에 따라 차이가 없었으며, 항암요법 종류에 따른 중성지방도 항암요법의 종류에 따라 차이가 없었다[Table 4].

3.5 허혈성심질환의 10년 발생위험도 변화

유방암 환자에서 수술후 보조적 항암치료에 따른 허혈성심질환의 10년 발생위험도는 암 진단 직후 1.12%에서 5년 후에 1.55%로 0.43%p 증가하였다. 암 진단 직후의 10년 발생위험도는 연령이 많을수록($p<0.001$), 과체중군에서($p<0.001$), 폐경군에서($p<0.001$), 고혈압군에서($p<0.001$), 총콜레스테롤이 높은 군에서($p<0.001$), 중성지방이 높은 군에서($p<0.001$), 토레미펜과 아로마타제 억제제를 사용하는 군($p<0.001$)에서 상대적으로 높았다. 5년 후에도 연령, 체지방지수, 폐경, 혈압, 총콜레스테롤, 중성지방, 내분비요법 약물의 종류에 따라 차이가 있었다. 5년의 관찰기간동안 허혈성심질환의 10년 발생위험도는 모든 변수에서 증가하였으나, 증가량은 집단간에 통계적인 차이를 볼 수는 없었다[Table 5].

[Table 3] Total cholesterol concentration according to time interval for measurement and method of anticancer therapy. Unit: mg/dL

Variables	Total cholesterol concentration [#]			p-value
	Baseline	2 nd year	5 th year	
Endocrine therapy				
Yes	166.8±33.2	173.6±34.2	186.3±36.8	<0.001
No	168.2±40.7	181.7±29.1	206.3±37.7	0.039 [*]
Type of anticancer therapy				
ChT	166.9±38.7	179.6± 28.1	205.5±35.9	<0.001
ChT and EnT	168.2±33.3	177.1± 34.3	187.4±33.7	0.378 [*]
ChT, EnT, and RaT	164.5±32.6	170.3± 35.5	182.8±36.7	

* : p-value within groups, #: Adjusted for age and BMI
ChT: Chemotherapy, EnT: Endocrine therapy, RaT: Radiotherapy

[Table 4] Serum triglyceride concentration according to time interval for measurement and method of anticancer therapy. Unit: mg/dL

Variables	Serum triglyceride concentration [#]			p-value
	Baseline	2 nd year	5 th year	
Endocrine therapy				
Yes	111.8±74.7	155.2±99.0	152.4±84.7	0.007
No	121.6±75.5	151.2±93.3	170.4±96.0	0.923 [*]
Type of anticancer therapy				
ChT	115.1±69.2	148.3±102.2	170.9±96.3	0.310
ChT and EnT	105.9±69.6	148.2± 95.5	144.6±79.2	0.904 [*]
ChT, EnT, and RaT	107.8±81.3	149.5±100.8	144.2±78.1	

* : p-value within groups, #: Adjusted for age and BMI
ChT: Chemotherapy, EnT: Endocrine therapy, RaT: Radiotherapy

[Table 5] Estimation of 10 year risk score of ischemic heart disease according to general characteristics.

Unit: %, Mean±SD

Variables	10 year risk score		
	Baseline	5 th year	Difference ^{#3}
Age at diagnosis(years)			
≤ 39	0.18±0.13	0.39±0.29	0.21±0.20
40 ~ 49	0.65±0.29	1.11±0.59	0.46±0.44
50 ~ 59	1.45±0.90	2.05±1.25	0.60±0.95
≥ 60	2.45±1.13	2.76±1.34	0.31±0.87
<i>p-value</i>	<0.001	<0.001	0.077
Body mass index			
Normal and below	0.73±0.60	1.12±0.91	0.39±0.51
Overweight	1.34±1.15	1.80±1.31	0.46±0.77
<i>p-value</i>	<0.001	<0.001	0.514
Menopause			
Premenopausal	0.52±0.33	0.92±0.62	0.40±0.40
Postmenopausal	1.86±1.11	2.34±1.33	0.48±0.92
<i>p-value</i>	<0.001	<0.001	0.450
Blood pressure classification			
Normal	0.80±0.78	1.34±1.15	0.46±0.67
Hypertension	1.84±1.35	2.06±1.24	0.38±0.72
<i>p-value</i>	<0.001	<0.001	0.505
Total cholesterol(mg/dL)			
< 200	0.95±0.91	1.42±1.12	0.42±0.63
≥ 200	1.79±1.47	2.32±1.48	0.54±0.95
<i>p-value</i>	<0.001	0.005	0.511
Serum triglyceride(mg/dL)			
< 150	0.88±0.84	1.32±0.96	0.39±0.52
≥ 150	1.81±1.42	2.29±1.63	0.59±1.04
<i>p-value</i>	<0.001	0.001	0.216
Endocrine therapeutic agents			
Tamoxifen	0.53±0.45	0.83±0.54	0.30±0.30
Toremifen	2.16±1.27	2.30±0.89	0.14±0.72
Aromatase Inhibitors	1.88±1.18	2.53±1.27	0.65±0.59
Tamoxifen → AI ^{#1}	0.91±0.89	1.36±1.12	0.45±0.67
Toremifen → AI ^{#2}	1.60±1.04	2.14±1.05	0.54±0.86
Other combinations	1.46±1.00	1.94±1.20	0.48±0.76
<i>p-value</i>	<0.001	<0.001	0.237
Total	1.12±1.02	1.55±1.22	0.43±0.68

[#] AI : Aromatase inhibitors

^{#1} Switch Tamoxifen to Aromatase inhibitors

^{#2} Switch Toremifen to Aromatase inhibitors

p-value^{#3} : Comparison of subgroup with control of baseline results by ANCOVA

4. 고 찰

2006년 미국심장협회의 설문조사 결과 여성 응답자의 30%가 그들의 심혈관질환 위험성을 과소평가하고 있고 많은 여성들이 관련 검사를 받지 않고 있었다[16]. 더구나 유방암 생존자들에게는 심혈관질환의 위험성보다 암의 재발 위험성에 관심이 집중될 수밖에 없어서 그들의 심혈관질환 위험이 과소평가되는 이유가 되고 있다.

연구방법론상 본 연구는 1개 병원의 유방암 환자를 대상으로 연구하였지만 조사대상자의 특성 중 유방암 진단 시의 연령별 분포와 폐경전 유방암 환자의 비율 및 유방암 병기 분포가 한국유방암학회 등록 유방암 환자군과 거의 일치하여 본 연구의 결과를 다른 유방암 환자에 적용하여도 연구의 타당성에 크게 영향을 주지는 않는다고 본다. 유방암 환자의 심혈관질환 발생 위험에 대한 예측 인자로 혈청 지질성분을 직접 사용하는 것은 한계가 있지만 지질성분이 심혈관질환의 중요한 위험요인이며, 총콜레스테롤이 한국인의 허혈성심질환에 미치는 기여위험도는 11%가 된다는 것을 감안한다면[17] 간접적인 지표의 의미로 볼 수 있다. 물론 고혈압과 흡연의 기여도가 더 크지만 이는 암환자 관리에 중요 관심 내용이지만 지질성분에 대해서는 상대적으로 관심이 적다.

총콜레스테롤과 중성지방으로 측정된 결과 내분비요법 치료 유무에 따라 변화 양상이 달라짐을 알 수 있었다. 내분비요법 치료군과 비치료 모두 기저치보다 2년 및 5년 경과후 총콜레스테롤과 중성지방이 유의하게 증가했다. 총콜레스테롤은 내분비요법 치료 유무에 상관없이 기저치는 비슷한 수준이었으나 2년과 5년 경과 후에는 내분비요법 비치료군의 증가 폭이 치료군에 비해 유의하게 컸다($p=0.039$). 중성지방은 내분비요법 치료군의 기저치가 비치료군에 비해 낮았으나 2년 경과후에는 비치료군을 상회하였고 5년후에는 2년후보다 감소하는 경향을 보였다. 반면, 내분비요법 비치료군은 기저치보다 2년, 5년 시간이 경과함에 따라 중성지방이 지속적으로 증가하는 양상을 보여주었다. 기존 선행 연구[18, 19]에서 내분비요법 약물의 종류에 따라 지질수준에 미치는 영향은 단기적으로 총콜레스테롤은 감소시키고 중성지방은 증가시키는 것으로 결과가 도출되었으며, 이는 타목시펜 치료가 중성지방 수준을 증가시킨다는 다른 연구[20-22]와 같은 맥락이다.

본 연구에서 연령을 보정한 상태로 내분비요법 약물

이 총콜레스테롤과 중성지방에 미치는 영향을 파악해 본 결과 내분비요법 약물을 사용하지 않았을 때보다 총콜레스테롤의 2년과 5년후 농도 증가폭의 둔화를 가져왔다. 중성지방 역시 5년후에는 전체적으로 중성지방의 수준이 상승하였으나 내분비 약물 비사용군에 비해 사용군의 증가폭이 작았다. 기존에 연구된[23] 폐경후 유방암 환자에게 투여된 내분비요법 치료 약물에 기인한 지질 성분의 변화 양상을 살펴보면, 타목시펜은 심장 보호 효과로의 전환은 아니지만 유용한 효과를 나타내며, 아나스트로졸과 같은 3세대 아로마타제 저해제는 일관적이지 않고 유동적이며 심혈관질환과의 연관성은 현재로서는 잘 알려져 있지 않다. 본 연구에서 타목시펜은 총콜레스테롤의 감소를 가져오고, 중성지방은 증가시키는 것으로 나타나 유용한 변화를 초래하는 것으로 조사되었지만 연구기간이 3개월 동안의 단기간으로 장기적인 지질특성에 대한 기여 여부를 판단하기 어려웠다. 이와 같은 결과는 다른 연구[24]에서도 찾아볼 수 있었다.

폐경후 유방암 여성에 대한 내분비요법 치료 약물로 타목시펜과 토레미펜에 대한 지질특성을 비교한 최근의 연구[25]는 두약물 모두 지질특성을 개선시키는 결과를 가져왔으나 기전에 있어서 차이를 보이는데, 토레미펜은 고밀도지단백콜레스테롤의 강화를 통해서 타목시펜은 저밀도지단백콜레스테롤을 저하시킴으로써 영향을 준다는 점이 비교가 된다. 그렇지만 이와 같은 지질특성의 개선이 심혈관질환에 대한 위험에 있어서 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 추후 확인이 필요한 것으로 나타났다.

본 연구에서는 내분비요법 치료 유무에 따른 총콜레스테롤의 변화가 두 군간에 유의한 변화를 초래한 반면 중성지방은 내분비요법 치료 유무와 상관없이 없었으며, 폐경전 유방암 환자의 총콜레스테롤만이 내분비요법 약물에 의해 영향을 받았을 뿐 폐경전 유방암 여성의 중성지방과 폐경후의 총콜레스테롤, 중성지방은 내분비요법 유무와의 연관성이 없었다. 기존의 선행 연구가 폐경후 유방암 여성을 대상으로 내분비요법 치료 약물에 의한 지질특성의 단기간 비교를 한 반면, 본 연구는 유방암 호발 연령대가 선행 연구와 차이가 있고 폐경 관련 조건이 다른 상태에서 장기간의 지질특성을 조사한 점이 결과 도출에 차이를 갖게 된 이유가 될 수 있다.

유방암 환자의 장기적인 심혈관질환 위험성을 평가하는 척도로 10년 이내에 허혈성심질환이 발생할 확률을 나타내는 10년 위험도(10 years risk score)를 계산한 결

과 유방암으로 진단된 시기에서의 기저치는 1.10%p이었고 치료기간 중 최종적으로 혈압 및 혈청 지질성분을 측정한 시기의 변화량은 0.44%p만큼 위험도가 상승하였다. 위험도를 계산하는 공식 자체에 연령과 총콜레스테롤, 당뇨병 유무가 포함되어 있으므로, 연령이 높을수록, 폐경이 된 경우, 과거 질병력에 당뇨병이 있는 경우, 혈압수준이 높은 경우, 혈청 지질성분 중 총콜레스테롤과 중성지방의 수준이 높은 경우에 기저치의 위험도가 높았으며, 또한 혈압수준과 혈청 지질성분과의 연관성이 높은 과체중군이 정상 이하 체중군에 비해 위험도가 높았다. 내분비요법 치료 약물별로 기저 위험도에 차이를 보인 것은 이들 약물에 기인한 혈청 지질성분의 변화정도에 의한 것이라기보다는 타목시펜의 경우 폐경 이전부터 투여 가능한 약물로, 폐경 이후 유방암 여성에게 적응증이 있는 토레미펜과 아로마타제 억제제에 비해 복용 여성군의 연령이 상대적으로 낮을 수 밖에 없고 이로 인해 위험도가 낮게 계산된 것이라 사료된다.

5. 결 론

이상의 결과를 종합하면 유방암 환자에서 수술 후 항암치료를 받는 동안 유의한 혈청 지질치의 변화는 있었으나 환자의 암 치료를 제한할 만큼 심각한 심혈관질환의 위험은 없었다. 그러나 다른 위험요인들과의 복합적인 작용에 의한 심혈관질환의 발생위험에 대한 지속적인 관심이 필요하다.

References

[1] World Health Organization, "World Cancer Report 2008", pp. 212-213, 2010.
 [2] Korean Breast Cancer Society, "2006-2008 Breast cancer facts & figures", pp. 2-14, 2008.
 [3] National Cancer Center, "Cancer facts & figures", pp. 8, 2012.
 [4] A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, et al, "Cancer statistics, 2006" CA: Cancer Journal for Clinicians, Vol, 56(2), pp. 106-130, 2006.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.56.2.106>
 [5] A. Howell, J. Cuzick, M. Baum, et al, "Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or Combination)

trial after completion of 5years' adjuvant treatment for breast cancer", Lancet, Vol, 365(9453), pp. 60-62, 2005.
 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17666-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17666-6)
 [6] National Institute of Health. "Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults final report", Circulation, Vol, 17(24), pp. 3145-3421, 2002.
 [7] D. N. Lloyd-Jones, A. R. Dyer, R. Wang, et al. "Risk factor burden in middle age and lifetime risks for cardiovascular and non-cardiovascular death(Chicago Heart Association Detection Project in Industry)", American Journal of Cardiology, Vol, 99(4), pp. 535-540, 2007.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.09.099>
 [8] D. Steinberg, J. L. Witztum, "Lipoproteins and atherogenesis; Current concepts", The Journal of the American Medical Association, Vol, 264(23), pp. 3047-3052, 1990.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.264.23.3047>
 [9] W. B. Kannel, W. P. Castelli, T. Gordon, et al. "Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study", Ann Intern Med, 74(1), pp. 1-12, 1971.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-74-1-1>
 [10] R. J. Glynn, G. J. L'Italien, H. D. Sesso, et al, "Development of predictive models for longterm cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure", Hypertension, Vol, 39(1), pp. 105-110, 2002.
 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hy1201.097199>
 [11] K. M. Anderson, P. M. Odell, P. W. F. Wilson, et al, "Cardiovascular disease risk profiles", American Heart Journal, Vol, 121, pp. 293-298, 1990.
 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90861-B](http://dx.doi.org/10.1016/0002-8703(91)90861-B)
 [12] W. B. Kannel, D. McGee, T. Gordon, "A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study", The American Journal of Cardiology, Vol, 38(1), pp. 46-51, 1976.
 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(76\)90061-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(76)90061-8)
 [13] American Joint Committee on Cancer(AJCC), "Cancer staging manual. Sixth ed", Philadelphia(PA), Lippincott Raven Publishers, 2002.
 [14] National Institute of Health, "The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure", NIH Publication No. 03-5233, 2003.
 [15] S. H. Jee, J. W. Song, H. K. Cho, et al. Development

of the individualized health risk appraisal model of ischemic heart disease risk in Korea“, Journal of Korean Lipid and Atherosclerosis, Vol, 14(2), pp. 153-168, 2004.

[16] L. Mosca, H. Mochari, A. Christina, et al. “National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health“. Circulation, Vol, 113(4), pp. 525-534, 2006.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.588103>

[17] Koran Society of Lipidology and Atherosclerosis. “Dyslipidemia treatment guideline, 2nd edition“, pp. 6, 2009.

[18] S. Moorjani, A. Dupont, F. Labrie, et al. “Changes in plasma lipoproteins during various androgen suppression therapies in men with prostatic carcinoma: effects of orchiectomy, estrogen, and combination treatment with luteinizing hormone-releasing hormone agonist and flutamide“, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol, 66(2), pp. 314-322, 1988.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-66-2-314>

[19] E. J. Schaefer, D. M. Foster, L. A. Zech, et al. “The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females“, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol, 57(2), pp. 262-267, 1983.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-57-2-262>

[20] H. J. Milionis, E. N. Liberopoulos, M. S. Elisaf, “Tamoxifen-induced hypertriglyceridemia in association with diabetes mellitus“, Diabetes and Metabolism, Vol, 27, pp. 160-163, 2001.

[21] M. Elisaf, E. Bairaktari, N. Pavlidis, “The influence of tamoxifen on serum triglycerides“, Breast, Vol, 9(4), pp. 238, 2000.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1054/brst.1999.0129>

[22] Y. Hozumi, M. Kawano, T. Saito, et al. “Effect of tamoxifen on serum lipid metabolism“, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Vol, 83(5), pp. 1633-163, 1998.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.83.5.1633>

[23] S. Lewis, “Do endocrine treatments for breast cancer have a negative impact on lipid profiles and cardiovascular risk in postmenopausal women?“, American Heart Journal, Vol, 153(2), pp. 182-188, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.034>

[24] T. D. Filippatos, E. N. Liberopoulos, N. Pavlidis, et al. “Effects of hormonal treatment on lipids in patients with

cancer“. Cancer Treatment Reviews, Vol, 35(2), pp. 175-84, 2009.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.09.007>

[25] T. Tominaga, I. Kimijima, M. Kimura, et al. “Effects of toremifene and tamoxifen on lipid profiles in post-menopausal patients with early breast cancer : Interim results from a Japanese Phase III trial“, Japan Journal of Clinical Oncology, Vol, 40(7), pp. 627-633, 2010.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyq021>

유 미 선(Mi-Seon Yu)

[정회원]



- 2008년 2월 : 충남대학교 보건대학원 석사
- 2012년 8월 : 충남 대학교 대학원, 보건학 박사
- 1990년 5월 ~ 현재 : 충남대학교 병원 약제부

<관심분야>
약물 역학

이 태 용(Tae-Yong Lee)

[정회원]



- 1981년 2월 : 충남대학교 의과대학 (의학사)
- 1984년 8월 : 연세대학교 대학원 (석사)
- 1990년 8월 : 연세대학교 대학원 (박사)
- 1988년 9월 ~ 현재 : 충남대학교 의학전문대학원 예방의학과 교수

<관심분야>
역학(순환기질환, 암), 보건통계학