Journal of Breast Cancer

J Breast Cancer 2010 December; 13(4): 409-17 DOI: 10.4048/jbc.2010.13.4.409

ORIGINAL ARTICLE

유방암 수술 후 장기 생존의 예측인자로서 Charlson Comorbidity Index: 한국에서 전국적인 후향적 코호트 연구

우혜경 · 박종혁 · 강한성[1] · 김소영 · 이상일[2] · 남병호[3]

국립암센터 국가암관리사업단 암정책지원과, [1]국립암센터 유방암센터, [2]울산대학교 의과대학 예방의학교실, [3]국립암센터 암역학관리부 암통계연구과

Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Long-Term Survival after Surgery for Breast Cancer: A Nationwide Retrospective Cohort Study in South Korea

Hye Kyung Woo, Jong Hyock Park, Han Sung Kang[1], So Young Kim, Sang Il Lee[2], Hyung Ho Nam[3]

Cancer Policy Branch, National Cancer Control Institute, [1]Center for Breast Cancer, National Cancer Center, Goyang; [2]Department of Preventive Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; [3]Cancer Biostatistics Branch, Division of Cancer Epidemiology & Management, National Cancer Center, Goyang, Korea

Purpose: The aim of this article was to evaluate the impact of the Charlson Comorbidity Index (CCI) on long-term survival after surgery for breast cancer in South Korea. **Methods**: The study subjects were 29,562 women patients aged 20 years and older that underwent surgery for breast cancer between 2002 and 2005. The data were obtained from claims submitted to the National Health Insurance. All patients were censored at the follow-up cutoff date of June 30, 2006. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method. Cox proportional hazards models were used to explore the impact of CCI on all-cause mortality. **Results**: After a follow-up time of 47 months, higher all-cause mortality was associated with an increasing CCI. In terms of the 4-year survival rate, among patients with CCI=1, it was 91.1%, among patients with CCI=2 it was 87.8%, and those patients with CCI≥3 it was 80.2%. Multivariate Cox proportional hazard analysis showed that CCI=1 (hazard ratios [HR], 1.10; 95% confidence interval [CI], 0.97-1.25), CCI=2 (HR, 1.61; 95% CI, 1.31-1.97) and CCI≥3 (HR, 2.27; 95% CI, 1.59-3.24), were associated with long-term survival. **Conclusion**: CCI is a strong predictor of long-term survival after surgery for breast cancer. We recommend the use of a validated comorbidity index in the selection of patients for breast surgery.

Key Words: *Breast neoplasms, Comorbidity, Surgery, Survival*
중심단어: 유방암, 동반상병, 수술, 생존

서 론

동반상병은 환자의 치료결과에 상당한 영향을 주기 때문에 결과 연구에서 주요하게 고려되어야 하는 위험요인이다. 암환자에게 동반상병은 치료 및 예후에 직접적으로 연관되어 있어 진단, 치료 및 추후관리(follow-up) 등 암 관리의 모든 과정에서 임상적 의사결정에 중요한 의미를 갖는다.*(1-5)* 동반상병을 가진 암환자들은 수술 및 항암치료 과정상에 많은 합병증 위험이 있어 치료 선택에 제한을 받는 경우가 많고,*(1-3,6)* 동반상병이 회복기간, 치료결과 및 재발에 영향을 미쳐 생존율을 떨어뜨리는 부정적인 결과를 초래하기도 한다.*(4,5)* 따라서 암환자의 건강결과를 향상시키기 위해서는 동반상병의 적절한 평가가 선행될 필요가 있다.

책임저자: 박종혁
410-769 경기도 고양시 일산동구 마두동 809, 국립암센터 국가암관리사업단 암정책지원과
Tel: 031-920-2941, Fax: 031-920-2036
E-mail: whitemiso@ncc.re.kr
접수일: 2010년 7월 20일 **게재승인일:** 2010년 10월 22일

본 논문은 국립암센터 기관고유연구사업 지원으로 이루어진 것임(과제고유번호: 0910191).

환자의 동반상병을 종합적으로 평가하기 위해 최근까지 여러 종류의 지표가 개발 및 적용되고 있으며,(7-9) 위암,(7,8) 유방암,(10-15), 폐암,(11,16,17) 대장암,(6,11,18) 전립선암,(11) 방광암,(19) 및 신장암(20) 등 일부 암 질환에서도 이 지표들의 중요성이 검토되고 있다. 환자의 동반상병을 측정하기 위한 지표 중에 하나인 Charlson Comorbidity Index (CCI)는 역학 및 결과평가 연구에서 가장 일반적으로 활용되고 있다.(11) CCI는 19개의 질환에 대하여 1년 이내 사망률의 상대위험도를 근거로 가중치를 부여한 뒤, 이 가중치들의 합으로 환자의 동반상병에 대한 중증도를 반영한다.(12,21,22) 이 지표는 재원일수, 합병증 발생률, 장·단기 사망률 및 질병부담 등을 예측하는 도구로서 결과평가 영역에서 활용도를 점차 넓혀 가고 있으며, 의무기록뿐만 아니라 행정자료를 통해서도 점수를 산출하는 것이 가능하여 행정자료를 사용한 다수의 연구에서 동반상병의 수준을 평가하기 위한 유용한 지표로 사용되고 있다.(7,11,13,23)

암환자의 생존연구에서 CCI를 활용한 동반상병의 영향 및 결과 예측력과 관련된 연구는 유방암 진단을 받은 환자를 대상으로 비교적 많이 이루어지고 있다.(7,10-15) 이들 연구의 대부분은 유방암 진단 시점의 연령이 폐경기 이후인 고연령층을 대상으로 분석되었다는 공통점을 가진다.(10-13,15) 폐경기 이후의 고연령층에서 유방암의 발생위험이 높고, 연령이 높아질수록 만성질환과 같은 동반상병의 유병률과 질병 부담이 높아지기 때문이다.(10,12,13,15) 그러나 이러한 연구들이 유방암 수술환자의 결과 연구에 적용되기는 어려울 것으로 판단된다. 최근의 유방암 수술환자의 연령 분포를 살펴보면, 40-50대의 중년층에서 가장 높은 수술비율을 나타낸다.(24,25) 중·장년층 유방암 환자는 고령층 유방암 환자에 비해 상대적으로 만성질환과 같은 동반상병의 유병률은 높지 않지만, 수술적 치료 그 자체가 합병증 발생 위험과 연관되어 있어 높은 수술적 치료 비율을 보이는 중·장년층 유방암 환자에게도 동반상병의 평가는 수술 전후 치료 결정을 위해 필수적인 정보이다. 또한 동반상병을 가진 고령 환자의 낮은 수술 비율이 반영하는 것처럼, 고령층은 연령 요인 그 자체 하나만으로도 유방암의 수술적 치료 결정에서 제외되기도 한다. 따라서 암수술이 시행되기 전 수술대상 환자의 안전한 선별과 수술환자의 정확한 결과 평가, 효과적인 치료계획 및 합병증 관리를 위해서 유방암 수술환자 전 연령층을 연구대상자로 고찰해 볼 필요가 있다. 또한, 최근까지 동반상병을 측정하기 위한 여러 방법이 개발되었지만, 유방암 수술환자를 대상으로 CCI와 같은 지표를 활용한 동반상병의 영향과 결과 예측력을 검증한 연구는 시도된 바 없다. 이에 유방암 수술환자의 수술 전후 동반상병의 종합적인 측정을 위한 표준지표가 필요하다.

본 연구의 목적은 20세 이상의 유방암 수술환자를 대상으로 동반상병 수준에 따른 수술 후 장기 생존율의 양상을 살펴보고, CCI가 유방암 수술환자에게 수술 후 생존의 예측인자로서 임상적 의의를 가진 지표인지 검증해 보고자 한다.

방 법

연구대상 및 자료

본 연구는 한국에서 2002년 1월부터 2005년 12월까지 4년 동안 유방암 절제술을 받은 20세 이상의 여성 유방암 환자를 대상으로 하였다. 연구의 자료는 암 수술환자의 성, 연령, 주상병명, 부상병명, 시술코드, DRG코드, 진료형태 및 요양기관 기호 등의 자료가 포함된 요양급여 청구자료와 성, 연령, 진료개시일, 자격구분, 보험료, 사망 여부(all-cause death) 및 사망일자 등이 포함된 건강보험 자격 자료를 암호화된 개인식별 ID를 기준으로 병합하여 구축하였다. 환자의 청구자료상에 주진단 International Classification of Disease-10 (ICD-10) 코드가 C50으로 청구된 자료를 바탕으로 악성종양 절제술을 위한 근치 또는 변형 근치 유방절제술(radical or modified radical mastectomy), 단순 유방전절제술(simple mastectomy), 피하유방절제술(subcutaneous mastectomy) 혹은 부분유방절제술(partial mastectomy)을 시행받은 환자를 연구대상으로 하였다. 추가적으로 자료에서 결측치와 이상치를 제거한 표본 총 29,562명의 여성 유방암 환자를 최종 연구대상자로 선정하였다.

동반상병지표

건강보험청구자료는 주상병과 함께 수집된 별도의 부상병 코드가 ICD-10 코드로 구축되어 있다. 본 연구에서는 입원으로 청구된 유방암 환자의 모든 진단명을 사용하여 동반상병을 확인하였고, 기존의 ICD-9CM version의 CCI 알고리즘을 ICD-10 version으로 변환 및 mapping하여 사망률 관련 타당성을 검증한 Sundararajan 등(22)의 New ICD-10 version의 CCI를 동반상병지표로 사용하였다. 동반상병의 가중치를 합산하여 지표를 활용하기에 앞서 청구자료에서 부상병으로 확인된 전이암 코드(C77-C80)는 CCI점수 산정을 위한 알고리즘에서 제외하였다. 이는 청구자료상의 전이(metastasis)코드 발생의 시점이 불명확하여 유방암 원발에 의한 전이인지, 이전에 가지고 있던 동반암(double primary cancer)에 의한 전이인지 시간적 선후관계를 확인하기 불가능하였기 때문이다. 따라서 본 연구는 Sundararajan 등(22)의 CCI에서 전이암을 제외한 16개의 질환군(심근경색증, 울혈성심질환, 말초혈관질환, 뇌혈관질환, 치매, 만성폐질환, 결합조직질환, 궤양, 경미한 간질환, 합병증 없는 당뇨병, 합병증 동반 당뇨병, 마비, 신장질환, 기타 암, 심한 간질환, 에이즈)을 CCI로 구축하였다.

기타보정변수

유방암 수술환자의 인구사회학적 예후인자로 알려진 연령 및 소득수준을 보정변수로써 활용하였다. 우선 직장 및 지역건강보험 가입자의 보험료가 1-100등급으로 산정된 청구자료의 보험료 등급을 환자의 소득수준 proxy로 선정하고, 건강보험료를 부과하지 않는 의료급여환자들은 0등급으로 별도 산정하여 소득수준의 범위에 포함하였다. 소득수준이 0등급에 해당되는 의료급여환자를 가장 낮은 소득계층으로 구분하였고, 건강보험 가입자의 소득등급을 기준으로 다시 2분위로 나누어 소득등급이 1-26등급에 해당되는 환자를 중간소득계층, 27등급 이상에 해당되는 환자를 고소득계층으로 재분류하였다. 또한 암환자의 강력한 예후인자로 알려진 암 병기(cancer stage) 정보가 행정자료인 건강보험청구자료에 포함되어 있지 않았기 때문에 본 연구에서는 시술범위와 전이 여부를 병기의 대리변수로 사용하였다. 시술범위는 시행된 수술적 종양적출범위에 따라 대수술(major surgery)과 소수술(minor surgery)로 나누었다. 근치 또는 변형근치 유방절제술은 대수술로 구분하고, 단순 유방전절제술, 피하유방절제술 및 부분유방절제술은 소수술로 분류하였다. 전이 여부는 CCI 점수 산정 시 알고리즘에서 제외된 부상병의 전이암 코드를 활용하였다. 부상병의 전이코드만으로 암의 지역적 침범(regional involvement)과 원격전이(distant metastasis)를 상세히 구분하기 어렵기 때문에, 본 연구에서는 부상병의 전이암 코드가 없는 경우 종양이 국소부위에 한정(localized only tumor)된 것으로 간주하여 이들을 전이되지 않은 환자로 정의하였다. 또한 암 수술의 경우 병원의 시술량(hospital volume)이 사망률이나 합병증과 같은 진료결과에 영향을 주어 시술량이 많은 병원의 진료결과(outcome)가 그렇지 않은 병원에 비해 좋다는 선행연구의 이론적 근거를 바탕으로 의료의 질을 간접적으로 보정할 수 있는 대리지표로서 병원 시술량을 추가적으로 고려하였다.*(26,27)* 시술량은 4년간 시행된 병원의 시술건수를 기준으로 4분위로 나누어 매우 높음(3,454건 이상), 높음(1,614-3,453건), 낮음(870-1,613건) 그리고 매우 낮음(870건 미만)으로 구분하였다.

통계 분석

2002-2005년도 유방암수술 환자들의 생존기간은 진료개시일로부터 사망일 또는 연구 종료기간인 2006년 6월 30일까지 생존한 것으로 간주하여 계산하였다. 이에 따라 CCI에 따른 1-4년 생존율을 각각 산출하였다. 생존곡선은 Kaplan-Meier 분석을 사용하여 생성하였고, Log-rank test를 활용하여 CCI의 생존율 차이를 검정하였다. 또한 유방암 수술환자의 연령, 수술연도, 소득수준, 수술범위, 전이 여부 및 수술병원의 시술량을 보정하고, CCI에 따른 장기생존양상을 비교해 보기 위하여 Cox proportional hazard regression model을 분석에 적용하여 hazard ratios (HRs)와 95% confidence interval (CI)를 산출하였다. 생존율에 영향을 미치는 변수들의 보정효과를 확인하기 위해 모델을 나누어 분석하였는데, 모델 I은 변수를 보정하지 않은 것이고, 모델 II는 연령, 수술연도, 소득수준을 보정하여 분석된 것이다. 그리고 모델 III는 여기에 수술범위, 전이 여부 및 수술병원의 시술량을 추가하여 보정하였다. 각 모델에 사용된 변수는 우선 단변량 분석을 시행하여 사망과 연관된 변수를 1차적으로 선별하였고, 사망과 유의하게 연관된 변수들을 다변량 회귀분석의 단계적(stepwise) 변수 선정 방법을 활용하여 2차적으로 선별하여 보정 사망위험 예측모형을 사전에 구축한 것이다. 각 모델의 사망위험 예측모형의 타당도는 c-statisitics로 평가하였고, 적합도는 Hosmer and Lemeshow statistics로 평가하였다. 본 연구의 모든 분석은 SAS 9.1 package (SAS Inc., Cary, USA)를 사용하였다.

결 과

일반적 특성과 동반상병 분포

2002년에서 2005년까지 유방암 수술을 받은 20세 이상 여성환자 29,562명의 일반적인 특성은 연령, 수술연도, 소득수준, 수술범위, 전이 여부, 병원 시술량 및 대상자의 사망 여부로 총 7개의 항목으로 구성하여 파악하였으며 그 결과는 다음과 같다. 연구대상자의 평균연령은 48.5세이며, 유방암 수술환자의 상당수가 35-49세(52.0%)에 속하는 것으로 나타났다. 소득수준에서 가장 낮은 소득계층의 의료급여환자는 전체의 4.2%를 차지하고 있었다. 수술범위에서 대수술로 구분된 근치 또는 변형 근치유방절제술의 비율이 전체의 85.3%로 큰 비중을 차지하였고, 67.7%가 전이가 이루어지지 않은 유방암 환자인 것으로 나타났다. 연구종료시점인 2006년 6월 30일까지 사망한 유방암 수술환자는 연구대상자 총 29,562명 중 1,395명으로 전체의 4.7%가 사망하였다 (Table 1).

유방암 환자가 많이 가지고 있는 동반상병은 궤양성질환(peptic ulcer, 19.7%), 만성폐질환(chronic pulmonary disease, 4.3%), 합병증 없는 당뇨병(diabetes without complication, 4.3%), 기타 암(any cancer, 1.71%) 및 경미한 간 질환(mild liver disease, 1.27%) 순으로 나타났다(Table 2).

연구대상자의 CCI는 0점(동반상병 없음)이 전체의 70.5%였고, 1점 23.9%, 2점 4.7%, 그리고 3점 이상의 유방암 환자의 비율이 전체의 0.9% 수준이었다. 연구대상자의 연령이 높아질수록, 소득수준이 낮을수록 CCI 점수가 2점 이상인 유방암 환자의 비율이 상대적으로 많았다(p<0.001). 또한 수술범위가 대수술이고, 전이암일 경우에도 CCI가 1점 이상인 유방암 환자의 비율이 많은

것으로 분석되었다(p<0.001). 병원 시술량에 따라서도 CCI 평균 점수에 유의한 차이를 보였는데, 병원 시술량이 낮을수록 CCI가 2점 이상인 유방암 환자의 비율이 상대적으로 많았다(p<0.001) (Table 3).

동반상병에 따른 유방암 수술환자의 생존양상

Table 4는 동반상병의 CCI에 따른 유방암 환자의 수술 후 1–4년간 생존율을 분석한 것이다. 우선 수술 후 1년 생존율은 CCI가 0인 경우 98.9% (95% CI, 98.8–99.1), 1인 경우 98.7% (95% CI, 98.4–98.9), 2인 경우 97.3% (95% CI, 96.2–98.1), 그리고 3 이상인 경우 96.4% (95% CI, 93.2–98.1)로 산출되어 CCI가 높아질수록 수술 후 1년 생존율이 감소하는 것으로 나타났다. CCI에 따른 수술 후 2년, 3년 및 4년 생존율도 이와 같은 양상을 보였고, 사망추적기간이 장기적으로 경과될수록 CCI 점수에 따른 생존율의 차이가 더욱 두드러지는 것을 확인하였다. 즉, 수술 후 4년 생존율은 CCI가 0인 경우 92.1% (95% CI, 91.5–92.7), 1인 경우 91.1% (95% CI, 90.0–92.1), 2인 경우 87.8% (95% CI, 85.1–90.0), 그리고 3 이상인 경우 80.2% (95% CI, 71.8–86.3)로 산출되어 CCI에 따른 1년 생존율의 최저점(CCI=0)과 최고점(CCI≥3)의 차이가 2.5%였던 것에 비하여 4년 생존율의 최저점과 최고점의 차이가 11.9%였다(Table 4). Figure 1은 유방암 수술을 시행받은 환자의 CCI에 따른 Kaplan–Meier 생존곡선이다. 유방암 수술환자의 CCI 점수가 높을수록 시간의 경과에 따라 생존율이 더 크게 떨어지는 것을 확인하였다(Logrank p<0.001) (Figure 1).

Table 1. Patients characteristic and dependant variables

Characteristic	Mean±SD	No. of overall sample, (%)
Total		29,562 (100.0)
Age (yr)	48.51±10.67	
20-34		2,281 (7.7)
35-49		15,540 (52.6)
50-64		9,149 (30.9)
≥65		2,592 (8.8)
Year of operation		
2002		6,500 (22.0)
2003		7,558 (25.6)
2004		8,119 (27.4)
2005		7,385 (25.0)
Income level*		
I (highest)		14,145 (47.8)
II		14,177 (48.0)
III (lowest)		1,240 (4.2)
Range of operation†		
Minor		4,340 (14.7)
Major		25,222 (85.3)
Metastasis‡		
No		20,024 (67.7)
Yes		9,538 (32.3)
Hospital volume§		
Very high		7,832 (26.5)
High		7,286 (24.7)
Low		7,116 (24.1)
Very low		7,328 (24.8)
Mortality		
Death		1,395 (4.7)
Survival during follow-up		28,167 (95.3)

*Income level: division by insurance level (0-100), I: 26< (1Q), II: 1-26 (2Q), III: 0 (National Medical Aid beneficiaries); †Type of operation: Major (radical or modified radical mastectomy), Minor (simple mastectomy, subcutaneous mastectomy, partial mastectomy); ‡Metastasis were included regional or (and) distant site(s)/lymph node(s) involved. (C77-C80); §Hospital volume: very high, 3,454≤; high, 1,614-3,453; low, 870-1,613; very low, <870.

동반상병수준에 따른 유방암 수술환자의 상대 사망위험률

유방암 수술 후 환자의 예후에 영향을 미치는 요인들을 보정하고, CCI에 따른 장기생존양상을 비교해 보기 위하여 HRs와 95% CI를 산출한 결과는 Table 5와 같다. 연구종료 시점인 2006년 6월 30일까지 총 사망 여부(all–cause mortality)를 추적한 결과, 유방암 수술환자 중에서 CCI가 0이었던 환자는 913명(4.38%), CCI가 1이었던 환자는 345명(4.87%), CCI가 2였던 환자는 105명(7.64%), 그리고 CCI가 3 이상이었던 환자는 32명(12.4%)이 사망한 것으로 최종 분석되었다. 우선 수술 후 환자의 예후에 영향을 미치는 요인을 보정하지 않은 모델 I에서는 CCI=0을 기준(reference)으로 CCI=1의 HR는 1.10 (95% CI, 0.97–1.25), CCI=2의 HR는 1.74 (95% CI, 1.42–2.12), 그리고 CCI≥3의

Table 2. Charlson comorbidity index scoring and prevalence of comorbid condition

Weights/Comorbidity clinical conditions		No. (%)
1	Myocardial infarct	55 (0.19)
1	Congestive heart failure	85 (0.29)
1	Peripheral vascular disease	27 (0.09)
1	Cerebrovascular disease	188 (0.64)
1	Dementia	9 (0.03)
1	Chronic pulmonary disease	1,272 (4.30)
1	Connective tissue disease	66 (0.23)
1	Peptic ulcer	5,827 (19.71)
1	Mild liver disease	374 (1.27)
1	Diabetes without complication	1,277 (4.32)
2	Diabetes with complications	139 (0.47)
2	Paraplegia or Hemiplegia	28 (0.09)
2	Renal disease	57 (0.19)
2	Any cancer	505 (1.71)
3	Moderate or severe liver disease	6 (0.02)
6	AIDS	1 (0.00)

AIDS=acquired immune deficiency syndrome.

Table 3. Level of comorbidity according to CCI for study patients

Characteristic	CCI=0 No. (%)	CCI=1 No. (%)	CCI=2 No. (%)	CCI≥3 No. (%)	*p*-value*
Total	20,844 (70.5)	7,086 (23.9)	1,374 (4.7)	258 (0.9)	
Age					
20-34	1,727 (75.7)	469 (20.6)	75 (3.3)	10 (0.4)	<0.001
35-49	11,390 (73.3)	3,512 (22.6)	567 (3.7)	71 (0.5)	
50-64	6,211 (67.9)	2,315 (25.3)	519 (5.7)	104 (1.1)	
≥65	1,516 (58.5)	790 (30.5)	213 (8.2)	73 (2.8)	
Year of operation					
2002	4,462 (68.7)	1,662 (25.6)	298 (4.6)	78 (1.2)	<0.001
2003	5,448 (72.1)	1,658 (21.9)	388 (5.1)	64 (0.9)	
2004	5,676 (69.9)	1,998 (24.6)	384 (4.7)	61 (0.8)	
2005	5,258 (71.2)	1,768 (23.9)	304 (4.1)	55 (0.7)	
Income level†					
I (highest)	9,967 (70.5)	3,456 (24.4)	602 (4.3)	120 (0.9)	<0.001
II	10,090 (71.2)	3,300 (23.3)	678 (4.8)	109 (0.8)	
III (lowest)	787 (63.5)	330 (26.6)	94 (7.6)	29 (2.3)	
Range of operation‡					
Minor	17,513 (69.4)	6,324 (25.1)	1,173 (4.7)	212 (0.8)	<0.001
Major	3,331 (76.8)	762 (17.6)	201 (4.6)	46 (1.1)	
Metastasis§					
No	14,387 (71.9)	4,517 (22.6)	945 (4.7)	175 (0.9)	<0.001
Yes	6,457 (67.7)	2,569 (26.9)	429 (4.5)	83 (0.9)	
Hospital volume‖					
Very high	5,048 (64.5)	2,473 (31.6)	250 (3.2)	61 (0.8)	<0.001
High	4,957 (68.0)	1,960 (26.9)	324 (4.5)	45 (0.6)	
Low	5,289 (74.3)	1,340 (18.8)	421 (5.9)	66 (0.9)	
Very low	5,550 (75.7)	1,313 (17.9)	379 (5.2)	86 (1.2)	
Mortality					
Death	913 (65.5)	345 (24.7)	105 (7.5)	32 (2.3)	<0.001
Survival during follow-up	19,931 (70.8)	6,741 (23.9)	1,269 (4.5)	226 (0.8)	

CCI=Charlson Comorbidity Index.
**p*-value: statistical analysis was performed using the chi-squared test; †Income level: division by insurance level (0-100), I: 26< (1Q), II: 1-26 (2Q), III: 0 (National Medical Aid beneficiaries); ‡Type of operation: major (radical or modified radical mastectomy), minor (simple mastectomy, subcutaneous mastectomy, partial mastectomy); §Metastasis were included regional or (and) distant site(s)/lymph node(s) involved. (C77-C80); ‖Hospital volume: very high, 3,454≤; high, 1,614-3,453; low, 870-1,613; very low, <870.

Table 4. Overall survival after surgery for breast cancer according to CCI

CCI	Overall survival							
	1-yr		2-yr		3-yr		4-yr	
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
0	98.9	98.8-99.1	96.6	96.4-96.9	94.3	93.9-94.7	92.1	91.5-92.7
1	98.7	98.4-98.9	96.3	95.7-96.7	93.9	93.1-94.6	91.1	90.0-92.1
2	97.3	96.2-98.1	94.5	93.0-95.7	87.9	87.9-91.9	87.8	85.1-90.0
≥3	96.4	93.2-98.1	91.0	86.3-94.1	84.4	78.0-89.1	80.2	71.8-86.3

CCI=Charlson Comorbidity Index; CI=confidence interval.

HR는 2.76 (95% CI, 1.94-3.92)으로 나타났다. 또한 본 연구에서 유방암 환자의 인구사회학적 예후요인으로서 고려된 연령과 소득수준을 보정한 모델 II에서는 CCI=0을 기준으로 CCI=1의 HR는 1.07 (95% CI, 0.94-1.21), CCI=2의 HR는 1.59 (95% CI, 1.29-1.94), 그리고 CCI≥3의 HR는 2.36 (95% CI, 1.65-3.36)으로 나타나 모델 I에 비하여 연령과 소득수준을 보정 후 HRs 값

Table 5. Hazard ratio estimates of death and 95% confidence intervals from Cox's Proportional Hazards Model for CCI after surgery for breast cancer

CCI	Deaths/Patients (%)	Model I*		Model II†		Model III‡	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
0	913/20,844 (4.38)	1.00		1.00		1.00	
1	345/7,086 (4.87)	1.10	0.97-1.25	1.07	0.94-1.21	1.10	0.97-1.25
2	105/1,374 (7.64)	1.74	1.42-2.12	1.59	1.29-1.94	1.61	1.31-1.97
≥3	32/258 (12.40)	2.76	1.94-3.92	2.36	1.65-3.36	2.27	1.59-3.24
p-value for trend§		<0.001		<0.001		<0.001	
c-statistics		0.632		0.700		0.745	
Hosmer-Lemeshow *p*-value‖		<0.001		0.141		0.166	

CCI=Charlson Comorbidity Index; HR=hazard ratio; CI=confidence interval.
*Model I: none-adjusted; †Model II: adjusted for age, year of operation, income level; ‡Model III: adjusted for age, year of operation, income level, range of operation, metastasis, and procedure volume of hospital; §*p*-value for trend from the Wald statistic; ‖*p*-value from the Hosmer-Lemeshow type chi-square statistic.

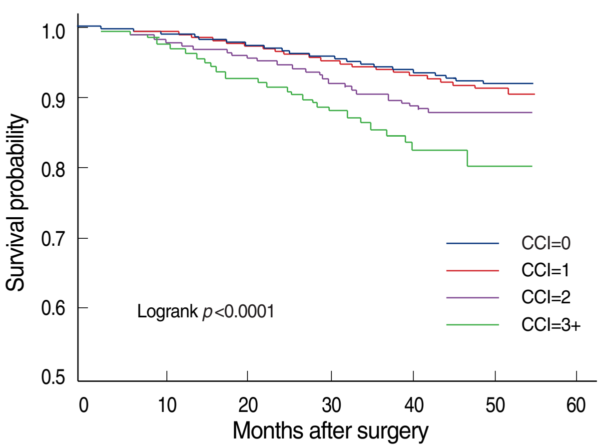

Figure 1. Kaplan-Meier overall survival curve after surgery for breast cancer according to the Charlson Comorbidity Index (CCI).

이 더 작아지는 양상을 볼 수 있었다. 또한 모델 II에 수술범위, 전이 여부 및 병원 시술량을 추가 보정한 모델 III에서는 CCI=0을 기준으로 CCI=1의 HR는 1.10 (95% CI, 0.97–1.25), CCI=2의 HR는 1.61 (95% CI, 1.31–1.97), 그리고 CCI≥3의 HR는 2.27 (95% CI, 1.59–3.24)로 나타났고, 이는 모델 II에 비해 더욱 HRs 값이 작아진 양상이었다. 각 모델의 사망위험 예측모형의 타당도를 살펴보기 위해 분석한 c–통계량 값은 모델 I 0.632, 모델 II 0.700, 그리고 모델 III 0.745로 나타나 모든 보정변수들을 포함한 모델 III가 비교적 가장 양호한 c–통계량 값을 가진 것을 확인하였다. 아울러 사망 예측모형의 Hosmer–Lemeshow의 적합도 검정에서의 p값이 모델 I $p<0.001$, 모델 II $p=0.141$, 그리고 모델 III $p=0.166$으로 나타나 모델 I을 제외한 모델 II와 모델 III가 통계적으로 적합한 모형임을 알 수 있었다(Table 5). 유방암 수술 후 환자의 예후에 영향을 미치는 요인들을 보정한 경우 CCI에 따른 HRs가 다소 작아지는 경향을 보였지만, CCI값이 2 이상으로 높아질수록 추적기간 동안 사망한 사망자 수의 비율은 상대적으로 높았고, 통계적으로 유의하게 사망에 대한 HRs가 높아지는 것을 확인할 수 있었다.

고 찰

본 연구는 CCI를 활용하여 20세 이상의 유방암 수술환자를 대상으로 동반상병 수준에 따른 수술 후 장기 생존율의 양상을 살펴보고, CCI가 유방암 수술환자에게 결과 예측력을 가지는지 검증해보았다. CCI점수가 높을수록 유방암 수술환자의 생존율이 더 큰 규모로 감소하였고, 시간이 경과함에 따라 이러한 양상은 더욱 두드러졌다. 또한 유방암 수술 후 환자의 예후에 영향을 미치는 연령, 소득, 수술범위, 전이 여부 및 병원 시술량을 보정한 후에도 CCI 점수가 2 이상으로 높아질수록 추적기간 동안 사망한 사망자 수의 비율은 상대적으로 많았고, 통계적으로 유의하게 사망위험률이 높아지는 것을 확인하였다. 즉, 동반상병수준을 종합적으로 평가하기 위한 CCI가 유방암 수술환자의 장기 사망률에 대하여 결과 예측력을 가지고 있는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 유방암 진단을 받은 폐경기 이후의 환자를 대상으로 분석된 이전 연구들의 결과와 비슷한 양상이었다. 이전 연구에서 유방암 환자의 동반상병수준을 CCI로 평가하였을 때, CCI가 높을수록 통계적으로 유의하게 수술 후 생존율에 부정적인 영향을 미쳤다.*(10, 11,13–15)* 연구대상자의 연령 범위가 다르고, 수술환자만을 대상으로 분석되었음에도 불구하고 이전 연구의 결과와 일치하는 이유는 동반상병이 암 병기와 같이 유방암 환자의 생존율에 독립적인 예후요인으로 작용한다는 사실을 설명한다. 그러나 유방암 진

단을 받은 폐경기 이후의 여성과 본 연구의 대상자는 동반상병이 일정부분은 다른 경로에서 영향을 미칠 것이라 판단된다. 유방암 환자의 위험요인은 폐경기 전후 연령에서 다르게 나타나고,(10) 수술환자는 수술적 특성에 의해 파생되는 위험요인이 추가되기 때문이다. 폐경기 이후의 유방암 환자에게 연령의 증가는 종양의 특성을 더욱 잘 발현시킨다.(10,28) 또한 동반상병의 수준에 따라 항암요법, 방사선요법, 호르몬요법 및 수술 등의 적극적 치료에 제한을 받기도 하지만, 동반상병과는 독립적으로 연령요인에 의해서도 치료 선택 및 결정에 많은 제약을 받아 생존율에 영향을 미친다.(3) 평균연령층이 40-50대의 수술환자는 수술에 의한 합병증의 위험이 상대적으로 증가하여 생존율을 떨어뜨리는 요인으로 작용할 수 있다. 실제 만성질환과 같은 동반상병을 가진 수술환자는 수술 후 합병증 발생률이 상대적으로 높다. 예를 들어, 수술 마취에 기인한 합병증 및 수술 후에 발생되는 폐렴(postoperative pneumonia) 등은 심장질환 및 폐질환을 가진 환자에게 높은 발생빈도를 보이고,(3) 고혈압 관리를 위해 장기간 아스피린을 투약한 환자는 수술 후 출혈의 위험이 증가한다. 또한 동반상병 관리를 위한 복합약물제제(polymedication)는 치료를 더욱 복잡하게 만들어 수술 결과 및 생존율에 영향을 주고,(1,3,10) 만성질환이 수술부위 감염(wound infection)을 더 쉽게 발생시킨다는 보고도 있다.(25)

이전 연구에서 수술환자를 대상으로 CCI를 활용하여 동반상병의 생존율에 대한 결과 예측력을 검증해 보았던 암종은 위암,(7) 폐암,(16,17,23) 대장암,(6,18) 및 방광암,(19) 등이 있다. 연구 자료, 보정변수 및 분석방법은 일치하지 않았지만, 분석된 암종 모두 동반상병 수준이 결과 및 생존율에 영향을 미쳤으며, CCI가 높을수록 통계적으로 유의하게 사망위험률이 높아지는 것을 확인하였다. 이는 유방암 수술환자를 대상으로 CCI의 결과예측력을 검증했던 본 연구의 결과와도 일치하는 내용이다. 선행연구의 대부분은 동반상병 수준을 종합적으로 평가하는 데 널리 활용되는 CCI가 수술환자의 결과에 대하여 충분히 예측력을 가지고 있다고 설명한다.(6,7,16-18,23)

최초에 CCI는 연령보정 1년 사망률에 영향을 미치는 것에 기초하여 개발된 지표이다. 최근 CCI는 30일 사망률 및 장·단기 사망률뿐만 아니라, 재원일수, 합병증 발생률, 질병부담 등을 예측하는 지표로서도 그 역할을 확대해 가고 있으며, 여러 연구에서 타당성을 증명하고 있다. 본 연구에서는 유방암 수술환자의 단기간 내 사망자 수가 적고, 시간이 경과될수록 CCI 수준에 따른 사망위험에 대한 예측력이 증가됨을 확인함에 따라 수술 후 4년 이상의 장기 생존율을 결과 평가 변수로 고려하였다. 또한 이전 연구에서 자료원에 대한 CCI의 예측력 연구도 진행된 바 있다.(7,11,13,23) 유방암 환자에서 의무기록 자료와 행정자료의 CCI의 예측력을 검증 및 비교한 결과 CCI는 의무기록 자료와 행정자료 모두에서 예측력을 가지고 있었다.(11) 일부 암종에서 CCI가 의무기록 자료와 달리 행정자료 결과의 예측력을 갖지 못하는 것으로 나타났지만,(7) 청구자료를 활용한 본 연구에서 CCI는 결과의 예측력을 충분히 가지고 있는 것으로 나타났다.

본 연구가 가지는 제한점은 다음과 같다. 첫째, 암환자의 치료를 설계하는 데 있어서 CCI의 사용은 잠재적인 제한점을 가진다. 암환자에게 있어서 조혈장애(hematopoietic disorders), 말초신경병증(polyneuropathy) 및 중증신부전(moderate renal dysfunction)과 같은 질환은 치료에 반드시 고려되어야 하는 질환이지만, 동반상병 항목의 질병구조 반영이 낮아 암환자의 동반상병을 민감하게 반영했다고 보기 어렵다. 또한 1986년 CCI가 최초 개발된 이후 20년 이상이 된 지금까지도 거의 항목의 변화가 없어 시대의 흐름에 따른 질병구조의 변화가 반영되지 못하고 있다.

둘째, 이전 연구에서 청구자료 등의 행정자료를 이용하여 CCI의 결과예측력에 대한 타당성이 여러 차례 검증된 바 있으나, 행정자료는 연구 목적이 아닌 진료비 심사를 목적으로 구축된 자료로서 진단명의 부정확성의 문제를 가지고 있고, 질환 발생에 대한 시간적 선후관계를 알 수 없어 동반질환을 합병증과 구분할 수 없다는 제한점이 있다. 특히, 전이 발생의 시점을 알 수 없어 유방 원발암에 의한 전이인지, 동반암에 의한 전이인지 확인이 불가능하였기 때문에, 청구자료에서 부상병으로 확인된 전이암 코드는 CCI 점수 산정을 위한 알고리즘에 포함할 수 없었다. 또한 본 연구에서 사용된 건강보험 자격 자료의 사망자료는 사망의 주요 사인이 별도로 구분되어 있지 않았다. 따라서 유방암에 의한 사망률(breast cancer cause specific mortality)을 대신하여 사망 여부만을 활용한 전사인 사망률(all-cause mortality)을 결과변수로 활용하였다는 제한점이 있다. 향후 통계청 사망원인 자료의 연계를 통하여 유방암으로 인한 사망률과 전사인 사망률을 모두 포함하여 비교 및 분석하는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

셋째, 유방암 생존의 예측인자로 알려진 암 병기, 호르몬수용체 및 조직분화도 등의 임상자료가 본 연구의 자료로 활용된 청구자료에 부재하여 분석에 활용될 수 없었다. 특히, 암환자의 생존율에 강력한 예후인자로 알려진 암 병기가 연구 자료에 존재하지 않아 수술 범위와 전이 여부를 대리지표로 활용하여 보완하였지만, 암 병기를 보정한 명확한 결과를 얻지 못했다는 데에 제한점을 가진다.

결 론

본 연구는 CCI가 유방암 수술환자의 장기생존율에 영향을 미치는 독립된 예후인자임을 확인하였다. 동반상병은 수술 이후 유

방암 환자의 결과 평가, 치료 계획 및 수술 후 관리 측면에서 주요하게 고려해야 할 위험요인이다. 따라서 동반상병 수준이 보정되지 않은 수술 후 생존율 연구는 결과 예측의 정확성을 떨어뜨리는 오류의 발생으로 의미 있는 연구가 될 수 없다. 암 수술 전 수술대상 환자의 안전한 선별과 수술환자의 효과적인 치료 계획 및 합병증 관리를 위해서는 암과 관련된 동반상병의 측정과 계량화가 선행되어야 한다. 본 연구에서 활용된 CCI는 유방암 수술환자의 장기생존율에 영향을 미치는 동반상병을 종합적으로 측정하는 데 결과 예측력을 가진다. 유방암 수술환자의 생존율 향상을 위해 수술 전후 동반상병의 효과적인 관리를 위한 평가지침에서 CCI가 유용하게 활용될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Extermann M. Interaction between comorbidity and cancer. Cancer Control 2007;14:13-22.
2. Soares M, Salluh JI, Ferreira CG, Luiz RR, Spector N. Impact of two different comorbidity measures on the 6-month mortality of critically ill cancer patients. Intensive Care Med 2005;31:408-15.
3. Ogle KS, Swanson GM, Woods N, Azzouz F. Cancer and comorbidity: redefining chronic diseases. Cancer 2000;88:653-63.
4. Read WL, Tierney RM, Page NC, Costas I, Govindan R, Spitznagel EL, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. J Clin Oncol 2004;22:3099-103.
5. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. J Clin Oncol 2001;19:1147-51.
6. Hines RB, Chatla C, Bumpers HL, Waterbor JW, McGwin G Jr, Funkhouser E, et al. Predictive capacity of three comorbidity indices in estimating mortality after surgery for colon cancer. J Clin Oncol 2009;27:4339-45.
7. Kyung MH, Yoon SJ, Ahn HS, Hwang SM, Seo HJ, Kim KH, et al. Prognostic impact of Charlson comorbidity index obtained from medical records and claims data on 1-year mortality and length of stay in gastric cancer patients. J Prev Med Public Health 2009;42:117-22.
8. Hwang SM, Yoon SJ, Ahn HS, An HG, Kim SH, Kyeong MH, et al. Usefulness of comorbidity indices in operative gastric cancer cases. J Prev Med Public Health 2009;42:49-58.
9. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. Eur J Cancer 2000;36:453-71.
10. Nagel G, Wedding U, Röhrig B, Katenkamp D. The impact of comorbidity on the survival of postmenopausal women with breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:664-70.
11. Klabunde CN, Legler JM, Warren JL, Baldwin LM, Schrag D. A refined comorbidity measurement algorithm for claims-based studies of breast, prostate, colorectal, and lung cancer patients. Ann Epidemiol 2007;17:584-90.
12. Mandelblatt JS, Bierman AS, Gold K, Zhang Y, Ng JH, Maserejian N, et al. Constructs of burden of illness in older patients with breast cancer: a comparison of measurement methods. Health Serv Res 2001;36:1085-107.
13. Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LT. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. J Clin Epidemiol 1997;50:725-33.
14. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. Ann Intern Med 1994;120:104-10.
15. Ahern TP, Lash TL, Thwin SS, Silliman RA. Impact of acquired comorbidities on all-cause mortality rates among older breast cancer survivors. Med Care 2009;47:73-9.
16. Birim O, Kappetein AP, Bogers AJ. Charlson comorbidity index as a predictor of long-term outcome after surgery for nonsmall cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2005;28:759-62.
17. Wang CY, Lin YS, Tzao C, Lee HC, Huang MH, Hsu WH, et al. Comparison of Charlson comorbidity index and Kaplan-Feinstein index in patients with stage I lung cancer after surgical resection. Eur J Cardiothorac Surg 2007;32:877-81.
18. Rieker RJ, Hammer E, Eisele R, Schmid E, Högel J. The impact of comorbidity on the overall survival and the cause of death in patients after colorectal cancer resection. Langenbecks Arch Surg 2002;387:72-6.
19. Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of co-morbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. J Urol 2003;169:105-9.
20. Berger DA, Megwalu II, Vlahiotis A, Radwan MH, Serrano MF, Humphrey PA, et al. Impact of comorbidity on overall survival in patients surgically treated for renal cell carcinoma. Urology 2008;72:359-63.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
22. Sundararajan V, Henderson T, Perry C, Muggivan A, Quan H, Ghali WA. New ICD-10 version of the Charlson comorbidity index predicted

in-hospital mortality. J Clin Epidemiol 2004;57:1288-94.

23. Strand TE, Rostad H, Damhuis RA, Norstein J. Risk factors for 30-day mortality after resection of lung cancer and prediction of their magnitude. Thorax 2007;62:991-7.
24. Yoshimoto M, Tada K, Hori H, Morota A, Tanabe M, Nishimura S, et al. Improvement in the prognosis of Japanese breast cancer patients from 1946 to 2001-an institutional review. Jpn J Clin Oncol 2004; 34:457-62.
25. El-Tamer MB, Ward BM, Schifftner T, Neumayer L, Khuri S, Henderson W. Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women: national benchmarks for standards of care. Ann Surg 2007;245:665-71.
26. Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. JAMA 1998;280:1747-51.
27. Hillner BE, Smith TJ, Desch CE. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. J Clin Oncol 2000;18:2327-2340.
28. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. J Natl Cancer Inst 2000;92:550-6.