

유방암 환자에서 화학요법관련 인지기능저하의 발생률과 발생양상

박진희¹ · 배선형² · 정용식³ · 정영미¹

¹아주대학교 간호대학, ²동아대학교 간호학과, ³아주대학교 의과대학

Prevalence and Characteristics of Chemotherapy-related Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer

Park, Jin-Hee¹ · Bae, Sun Hyoung² · Jung, Yong-Sik³ · Jung, Young-Mi¹

¹College of Nursing, Ajou University, Suwon

²Department of Nursing, College of Medicine, Dong-A University, Busan

³Department of Surgery, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

Purpose: Evidence suggests that some patients with breast cancer experience cognitive difficulties following chemotherapy. This longitudinal study was done to examine the prevalence of cognitive impairment and trajectory of cognitive function over time in women with breast cancer, who received adjuvant chemotherapy. **Methods:** Participants were 137 patients with breast cancer. They completed neuropsychological tests and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function before adjuvant therapy (pretest), toward the end of adjuvant therapy (posttest), and 6 months after the completion of adjuvant therapy (follow-up test). Of the patients, 91 were treated with adjuvant chemotherapy and 46 patients who did not receive chemotherapy made up the comparison group. A reliable-change index and repeated-measure ANOVA were used for statistical analyses. **Results:** At the posttest point, over 30% of patients showed complex cognitive impairment and reported greater difficulty in subjective cognitive function. At the follow-up test point, 22.0% of patients exhibited complex cognitive impairment and 30.8% of patients complained of subjective cognitive impairment. Repeated-measure ANOVA showed significant decreases after receiving chemotherapy followed by small improvements 6 months after the completion of chemotherapy in cognitive domains of change for attention and concentration, memory, executive function, and subjective cognitive function. **Conclusion:** These results suggest that chemotherapy in patients with breast cancer may be associated with objective and subjective cognitive impairments. Further studies are needed to explore the potential risk factors and predictor of chemotherapy-related cognitive changes. Also nursing interventions for prevention and intervention of cognitive impairments should be developed and tested.

Key words: Breast neoplasms, Adjuvant chemotherapy, Attention, Memory, Executive function

서 론

유방암은 우리나라 여성암의 2위를 차지하며, 최근 조기진단과 적극적인 보조요법으로 유방암 환자의 생존율은 눈에 띄게 증가하고 있다[1]. 치료로 인한 유방암 환자의 신체적이고 심리적인 영향

은 일반적으로 진단과 치료시기에 초점이 맞춰지지만 과거보다 더욱 복잡하고 다양한 치료를 받기 때문에 치료가 종료된 후에도 이로 인한 고통은 계속된다. 그러므로 치료로 인한 장기간의 부작용이 유방암 환자의 삶의 질과 적응에 미치는 영향을 규명하고 최소화하는 것이 요구된다[2].

주요어: 유방암, 항암화학요법, 주의집중력, 기억력, 집행기능

*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

Department of Nursing, College of Medicine, Dong-A University, 32 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-714, Korea
Tel: +82-51-240-2877 Fax: +82-51-240-2920 E-mail: shyoung@dau.ac.kr

Received: September 12, 2014 Revised: October 7, 2014 Accepted: January 13, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NoDerivs License. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0>)

If the original work is properly cited and retained without any modification or reproduction, it can be used and re-distributed in any format and medium.

화학요법은 대부분 유방암 환자에게 적용되는 보조요법으로 유방암 환자의 재발률을 감소시키고 생존율을 높일 정도로 증가시켜왔다. 그러나 화학요법을 받은 환자들은 갑작스러운 폐경이나, 성기능저하, 인지장애, 골다공증과 같은 이차적인 건강문제에 노출된다[3,4]. 이 중 화학요법관련 인지기능장애(chemotherapy-related cognitive impairment [CRCI])는 기억력과 주의집중력 저하를 주호소로 하는 증상으로 일반적으로 'chemo-brain' 혹은 'chemofog'라고도 불린다. CRCI는 암 환자에게 유발되는 인지장애 중 대표적인 문제로 특히 유방암 환자에게 빈번하게 나타나는 것으로 알려져 있다[5-7].

CRCI의 발생률은 화학요법을 받는 유방암 환자의 16~61%에서 발생하는 것으로 보고되며[8-14], 이 가운데 17~35% 정도가 장기간 지속되는 중증 이상의 인지장애를 경험한다[5,14]. 주로 영향을 받는 인지기능 영역은 언어적 활동기억(verbal working memory), 정신운동처리속도(psychomotor processing speed) 및 시공간 기억(visual-spatial memory)으로 화학요법 종료 후 시작되어 어떤 경우 10년 이상 지속되기 때문에 치료종료 후 다시 예전의 삶에 적응해야 하는 유방암 환자들은 이로 인해 만성적인 기능저하와 심리적인 고통을 경험한다[6,15]. 유방암 환자의 건강문제에 대한 선행 연구를 보면 [2,7,9,14], 유방암 환자들은 인지기능의 변화로 인해 가족, 지역사회 및 직장활동에서 역할을 수행하는 능력이 저하되고 심리적 위축으로 사회생활을 유지하기가 어렵거나 직장 복귀 후 적응하지 못하고 그만두는 등 CRCI가 유방암 생존자의 적응과 삶의 질에 악영향을 미치는 것으로 보고된다.

화학요법 후 인지기능의 변화를 경험하는 환자를 사정, 진단하고 중재를 제공하기 위해서는 CRCI의 발생률과 발생양상을 파악하는 것이 필수이다[15]. 이에 따라 1990년도부터 국외에서는 CRCI에 대한 연구들이 많이 수행되고 있는데 각 연구마다 인지장애에 대한 정의와 신경심리검사 측정법의 차이로 인해 인지장애 발생률과 발생시기가 다양하게 보고되고 있다[6]. 또한, 기능적 자기공명검사 실시 및 동물연구를 통해서 화학요법이 어떠한 기전으로 인지기능을 저하시키는지 몇몇 가설이 제공되고 있지만 정확한 기전은 밝혀지지 않고 있다[15-17]. 그러나 CRCI의 발생률과 발생양상에 대한 연구들이 지속적으로 실시되면서 연구마다 다소 차이가 있기는 하지만 주로 기억, 주의/집중, 실행능력, 처리속도 및 시공간 능력의 장애가 있는 것으로 알려져 있으며, 발생양상은 화학요법 종료 후 시작되어 1년 안에 서서히 향상되기도 하고 일부 환자에서는 중등도 이상의 인지장애가 10년 이상 지속되는 것으로 보고되고 있다[3,5,6,15,18].

이렇게 CRCI 관련 연구가 국외에서 꾸준히 실시되고 있는 것에 반해 국내에서는 최근 암 환자에서 발생하는 인지장애에 대한 관심이 증가하고는 있으나 CRCI로 인해 유방암 환자가 경험하는 신체적, 심리적인 문제나 삶의 질, 적응에 대한 연구는 물론 CRCI의 발

생률이나 발생양상을 파악한 연구가 미비한 실정이다. 이에 본 연구는 유방암 환자를 대상으로 보조적 화학요법 전부터 화학요법이 종료된 이후까지 유방암 환자의 CRCI의 발생률과 발생양상을 파악하고자 한다. 이러한 전향적 연구를 통해 얻어진 결과는 CRCI에 대한 경험적 근거를 축적할 것이며 이러한 근거의 축적은 적절한 중재 시기를 결정하고 현실적인 중재프로그램 개발을 위한 길잡이로 활용될 수 있을 것이다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 유방암 환자를 대상으로 보조적 화학요법 전부터 화학요법 종료 후 6개월까지 CRCI의 발생률과 발생양상을 파악하는 전향적 연구이다.

2. 연구 대상

본 연구의 대상자는 수도권 소재 A종합병원에서 유방암 진단을 받은 후 유방절제술을 받고 수술 후 유방암 센터를 첫 내원하는 유방암 환자를 유한모집단으로 하여 다음의 선정기준에 의하여 표집하였다. 대상자 선정기준은 유방암 진단을 받은 만 18~60세 여성, 정신과적 문제가 없는 자, 재발이나 전이가 없는 자, 선행요법을 받지 않은 자, 뇌졸중이나 치매와 같이 인지장애를 초래할 수 있는 건강문제가 없는 자, 중추신경계 관련 약물을 복용하지 않는 자, 의사소통이 가능하고 질문지에 응답할 수 있는 자이다. 대상자 선정을 위하여 병원에 등록된 환자명부를 이용하여, 2011년 7월부터 2012년 2월까지를 기준으로 대상자 선정기준에 부합되며 유방절제술 후 보조적 화학요법으로 doxorubicin과 cyclophosphamide 4 cycle이 예정인 환자 혹은 doxorubicin과 cyclophosphamide 4 cycle 후 taxol 4 cycle 예정인 환자를 화학요법군으로 분류하여 화학요법 시작 전, 화학요법 종료 후, 화학요법 종료 후 6개월까지 총 3회 인지기능을 측정하였다. CRCI의 발생률과 발생양상을 분석하기 위하여 유방절제술 후 보조적 방사선요법만 받을 예정인 환자를 비교군으로 하여 화학요법군과 비슷한 시기에 인지기능 검사를 실시하였다(사전 조사: 보조적 방사선요법 전, 사후 조사: 5~6개월 후, 추후 조사: 11~12개월 후). 유방암 환자의 CRCI에 대한 메타분석에서 화학요법이 각 인지영역에 미치는 영향에 대한 효과를 근거로[4], 본 연구의 표본 크기는 G*Power 3.1프로그램을 활용하여 repeated measure ANOVA에서 효과크기($f^2 = .15$), 유의수준(α) .05, 검정력($1 - \beta$) 80%, 반복측정치 간의 상관관계 .5, 반복측정 3회로 계산한 결과, 총 표본수는 75

명이었으며 6개월 추적조사기간 동안의 탈락률을 고려하여 화학요법군에는 101명 환자를, 비교군인 방사선요법군을 받는 대상자는 보조적 화학요법을 받는 대상자보다 적기 때문에 모수 검증을 위해 최소 30명 이상인 58명의 환자를 대상으로 하였다. 추적조사기간 동안 사후 시점에 화학요법군의 7명, 비교군의 11명, 추후 시점에 화학요법군의 3명, 비교군의 1명이 객관적 인지기능검사를 실시하지 않아 분석에서 제외되었기 때문에 결론적으로 화학요법군 91명, 비교군 46명이 최종분석에 포함되었다.

3. 연구 도구

1) 인지기능

본 연구에서 인지기능은 신경심리검사를 이용한 객관적 인지기능과 자가보고형 도구인 Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function Version 3 (FACT-Cog Version 3)을 이용한 주관적 인지기능으로 나누어 측정하였다. 이는 화학요법 종료 후 유방암 환자에서 나타나는 인지장애는 미묘한 변화로 신경심리검사보다는 주관적 인지기능저하가 민감하며 추후 인지장애의 발생을 예측할 수 있다는 보고[6,15]와 주관적 인지기능저하는 실제적인 인지장애보다는 우울, 불안과 같은 정서적 스트레스에 의해 좌우될 수도 있다는 결과가 있기 때문이다[9,11,13].

(1) 객관적 인지기능

객관적 인지기능은 신경심리검사를 이용하여 인지기능 중 주의집중력(attention & concentration), 기억력(memory) 및 집행기능(executive function)을 측정하였으며, 대상자의 지능수준을 파악하기 위하여 어휘능력을 같이 측정하였다. 각 영역별 검사항목은 신경심리전문가의 자문과 신경심리검사 관련 기준문헌[12,13,19,20]을 참고하여 신뢰도와 타당도가 입증되어 국내외에서 보편적으로 사용되며, CRCI에 대한 메타분석 논문[19]에서 유방암 환자의 인지기능을 측정하기에 민감한 것으로 보고된 표준화된 검사항목으로 선정하였다.

숫자외우기검사(Digit Span [DS])는 주의집중력을 평가하는 숫자 바로 따라 외우기(Digit Span Forward [DSF])와 집행기능의 하나인 작업기억을 평가하는 숫자 거꾸로 따라 외우기(Digit Span Backward [DSB])로 구성되어 있다. 따라서, 본 연구에서는 DS와 DSF를 이용하여 주의집중력을, DSB를 이용하여 집행기능을 측정하였다. DSF는 검사자가 불러주는 숫자들을 그대로 따라 외우는 것으로 3개의 숫자에서부터 시작하여 9개의 숫자까지 7항목으로 이루어져 있다. 각 시행의 점수는 정확한 순서로 회상시 1점, 숫자를 빼먹거나 더하고 또는 다른 숫자로 대체하였을 경우에는 실패로 보고 0점으로 처리

한 뒤 7번 시행의 점수를 합하여 산출하였다. 한편, DS는 DSF와 DSB 시행의 전체 값을 합한 점수로 숫자 외우기 전체 점수이며, DS와 DSF의 점수가 높을수록 주의집중력이 높은 것을 의미한다. 다음으로 A유형 선로잇기검사(Trail making test: Part A [TMTA])는 1부터 25까지 동그라미 안에 숫자가 무작위로 배치되어 있는 것을 가능한 빨리 순차적으로 연결하는 검사이다. 점수는 각 검사를 완료하는데 걸린 시간을 측정하였으며, 점수가 낮을수록 주의집중력이 높은 것을 의미한다.

기억력은 서울언어학습검사(Seoul Verbal Learning Test [SVLT])를 이용하여 측정하였는데, 이는 캘리포니아 언어학습검사(California Verbal Learning Test)의 형식을 기본으로 제작된 것으로, 3가지 의미 범주로부터 각각 4단어씩 총 12개의 단어로 구성된 단어목록에 대한 즉각회상(immediate recalls)능력을 3회에 걸쳐 반복 측정한 후 20분 후에 지연회상(delayed recalls)능력을 평가하고 마지막으로 재인(recognition)능력을 평가한다. 즉각 및 지연 회상능력 점수는 정반응(true positive)의 합이며, 즉각회상능력 총 점수는 3회 즉각회상 정반응의 합이고, 재인점수는 12점에 정반응과 오반응(false positive)의 차이를 합한 것이다. 각 점수가 높을수록 기억력이 좋은 것을 의미한다.

마지막으로 집행기능은 DSB와 B유형 선로잇기검사(Trail making test: Part B [TMTB]), 범주유창성검사(Korean Controlled Oral Word Association Test [K-COWAT]: Category), 단어유창성 검사(K-COWAT: Semantic)로 측정하였다. 먼저, DSB는 검사자가 불러주는 숫자들을 순서를 뒤에서부터 즉, 거꾸로 따라 외우는 것으로 DSB는 2개의 숫자에서부터 8개의 숫자까지 각 7항목으로 이루어져 있으며, 점수는 정확한 순서로 회상시 1점으로, 숫자를 빼먹거나 더하고 또는 다른 숫자로 대체하였을 경우에는 실패로 하여 0점으로 처리한 뒤 7개 시행의 점수를 합한 것이다. DSB의 점수가 높을수록 집행기능이 높은 것을 의미한다. TMTB는 1에서 13까지의 숫자와 '가'에서 '타'까지의 한글이 무작위로 배치되어 있는 검사지에서 숫자와 한글을 "1→가→2→나→3→다..."의 순서로 교대로 배열하는 검사이다. 점수는 각 검사를 완료하는데 걸린 시간을 측정하였으며, 점수가 낮을수록 집행기능이 높은 것을 의미한다. 다음으로 범주 유창성검사는 실행기능의 정보처리과정 영역 중에서 인지적 유창성을 측정하는 검사로, 제한시간 1분 동안 제시된 범주(동물, 기계 혹은 슈퍼마켓에서 살 수 있는 물건)에 해당하는 단어를 말하여 정반응 개수를 합하여 점수를 산출한다. 마지막으로 단어 유창성검사는 'ㄱ', 'ㅇ', 'ㅅ'의 세 철자로 시작하는 단어를 말하는 검사로, 대상자는 예를 들어 'ㅂ'자로 시작하는 낱말을 1분 동안 가능한 빨리 많이 말하라고 하면 바다, 바람, 보람 같은 단어를 말하면 되며, 고유명사나 문장은 제외한다. 'ㄱ', 'ㅇ', 'ㅅ'의 세 철자로 시작하는 단어의 정반응 개수

를 합하여 점수를 산출하며, 범주 유창성검사와 단어 유창성검사 모두 점수가 높을수록 집행기능이 높음을 의미한다.

한편, 대상자의 지능수준을 파악하기 위해서 미국 원판인 WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale-IV; Wechsler, 2008)를 한국판으로 번안하여 표준화한 개인용 지능검사인 한국판 웨슬러지능검사 (Korean Wechsler Adult Intelligence Scale [KWAIS])의 소검사 중 하나인 어휘능력을 측정하였다. 본 검사는 학습능력과 일반개념의 정도를 측정하는 검사로서 검사자가 총 35개의 단어의 뜻을 물어보면 피검사자는 이에 답하도록 되어있다. 채점기준에 따라 단어의 뜻이 정확하면 2점으로, 다소 미흡하면 1점, 전혀 다른 뜻을 답하였을 때는 0점으로 처리한 뒤 전체 점수의 총합을 산출한다. 점수가 높을수록 지능수준이 높음을 의미한다.

(2) 주관적 인지기능

주관적 인지기능은 Wagner 등[21]이 개발한 FACT-Cog Version 3을 원저자의 동의를 얻어 본 연구자가 번역-역번역한 한국어판 FACT-Cog Version 3을 이용하여 측정하였다. FACT-Cog Version 3는 암 환자에서 나타나는 인지적 결핍의 양상과 증등도 및 인지적 결핍이 삶의 질에 미치는 영향을 파악하는 자가보고형 도구이다[21]. 본 도구는 지각된 인지장애(CogPCI) 20문항, 지각된 인지기능(Cog-PCA) 9문항, 인지적 결핍에 대한 타인의 견해(CogOth) 4문항, 삶의 질에 미치는 영향(CogQOL) 4문항의 하위영역으로 구성되어 있으며 각 하위영역의 점수를 합하여 전반적 인지기능을 산출하고, 점수가 높을수록 인지기능상태가 양호함을 의미한다. 본 도구의 개발 당시 신뢰도 Cronbach's alpha는 .96이었으며, 본 연구에서 신뢰도 Cronbach's alpha는 .85였다.

4. 자료 수집 방법

본 연구의 자료 수집 기간은 2011년 7월부터 2013년 5월까지였으며, 본 연구를 위해 해당연구병원의 기관윤리심의위원회로부터 연구계획에 대한 승인(IRB No. AJIRB-MED-SUR-11-112)을 받은 후 실시하였다. 유방절제술을 받은 후 보조적 항암요법을 위해 내원한 유방암 환자에게 연구자가 직접 연구 목적과 참여자의 익명성 보장, 개인의 윤리적 측면 보호를 설명한 후에 자발적으로 연구 참여에 서면 동의한 환자 중 대상자 선정기준에 부합된 환자를 대상으로 자가보고식 설문지와 신경심리검사를 실시하였다. 객관적 인지기능을 측정하는 신경심리검사는 간호학 박사과정생인 연구 보조원이 임상심리학 전공의 신경심리전문가로부터 검사방법을 면대면 훈련을 받고 검사방법의 일관성을 검증받아 동일한 절차로 수행하였다. 화학요법을 받을 예정인 유방암 환자의 경우 보조적 화학요법

시작 전(사전 조사)에 신경심리검사, 자가보고식 설문지와 의무기록지를 이용하여 대상자의 일반적 특성, 객관적 인지기능 및 주관적 인지기능을 측정하였으며, 보조적 화학요법 종료 후(사후 조사)와 화학요법 종료 후 6개월(추후 조사)에는 대상자가 외래 방문 시 유방암 센터 내 회의실에서 훈련 받은 연구 보조원에 의해 자가보고식 설문지와 신경심리검사를 실시하였다. 한편, 비교군에 배정된 환자의 경우 방사선요법을 받기 전에 신경심리검사와 자가보고식 설문지를 이용해 인지기능을 측정하였으며 사후 조사와 추후 조사는 화학요법군과 비슷한 시기에 자가보고식 설문지와 신경심리검사를 이용하여 주관적, 객관적 인지기능을 측정하였다.

5. 자료 분석 방법

수집된 자료는 IBM SPSS 21.0 program을 이용하여 분석하였다.

첫째, 화학요법을 받은 유방암 환자와 방사선요법만을 받은 유방암 환자의 일반적 특성 및 지능수준의 동질성 검증은 기술통계, t-검정, Chi-square test 및 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다.

둘째, 사전과 사후, 사전과 추후 시점 간의 유의미한 인지기능 점수변화를 토대로 인지기능저하의 발생률을 파악하기 위하여 신뢰 변화지수(Reliable change index with practice [RCIp])를 산출하였다. 이는 전후 검사수치의 절대변화량을 비교하는 것과는 달리 인지기능 검사의 반복측정에 따른 연습효과를 보정하기 위한 것으로 본 연구에서는 Chelune 등[22]이 제시한 공식에 따라 RCIp를 계산하였다. RCIp는 먼저 비교군의 점수변화의 평균값에 검사-재검사 신뢰도를 이용하여 계산한 뒤 사전점수와 사후 및 추후 검사점수 차이의 표준오차를 빼거나 더한 값에서 비교군의 점수변화의 평균값을 이용한 연습효과를 더하여 산출한다. 그리고 인지기능저하는 점수 차이의 표준오차가 하위 90%의 신뢰구간보다 낮은 경우로 판단한다[22]. 본 연구에서는 주의집중력, 기억력, 집행기능 영역 중 두개 이상의 영역에서 의미있는 인지기능변화가 나타난 경우를 복합적 인지기능저하로 구분하여 각각의 발생률을 기술통계로 분석하였다.

셋째, 화학요법군의 사전, 사후, 추후 시점별 인지기능 점수의 변화 양상을 분석하기 위하여 비교군의 점수를 이용하여 화학요법군의 인지기능 원자료를 표준화 점수로 환산한 z score로 반복측정분산분석을 실시하였다. 이는 CRCI로 인한 인지기능 점수의 변화가 미묘하여 두드러지지 않기 때문에[4,6] 화학요법을 받지 않는 유방암 환자의 점수를 이용하여 화학요법을 받은 유방암 환자의 인지기능 점수를 표준화한 후 그 변화양상을 살펴보았다. z score 점수는 각 측정시점별 화학요법군의 점수에서 각 측정시점별 비교군의 평균을 빼 뒤 각 측정시점별 비교군의 표준편차로 나누어 산출하며, 점수가 0보다 크면 화학요법군의 인지기능 점수가 비교군보다 좋은

것을 의미하고 점수가 0보다 작으면 화학요법군의 인지기능 점수가 비교군보다 나쁜 것을 의미한다. 반복측정분산분석에서 사후 검증은 Bonferroni 방법을 이용하여 분석하였다.

연구 결과

1. 대상자의 일반적 특성

본 연구 대상자의 일반적 특성은 Table 1과 같다. 연구에 참여한 전체 대상자 137명의 평균 연령은 46.41세(범위 26~59세)로 교육수준은 고졸이 48.9%였으며, 77.4%가 기혼자였다. 한달 평균수입이

200~399만원이라고 응답한 대상자가 51.1%였고, 41.6%는 직업이 없었으며, 수술 전 월경상태가 규칙적이라고 응답한 대상자가 66.4%였다. 대상자의 평균 체질량지수는 23.07kg/m²이며 19.0%가 과체중이었다. 한편, 질병의 병기는 1기가 43.9%, 2기는 29.9%였으며 3기는 5.8%였다. 수술부위는 우측이 47.4%, 좌측이 52.6%였고, 수술 방법은 부분절제술을 받은 대상자가 83.2%로 가장 많았다. 86.9%가 방사선요법을 추가적으로 받았고, 호르몬요법을 받은 대상자는 70.8%였다. 한편, 화학요법을 받은 91명 중 68.1%는 doxorubicin과 cyclophosphamide 4회를, 31.9%는 doxorubicin과 cyclophosphamide 4회 후 taxol 4회를 받았다. 마지막으로 전체 대상자의 어휘능력 점수는 평균 36.22점이었다.

Table 1. Homogeneity Tests between Chemotherapy Group and Comparison Group (N= 137)

| Characteristics | Categories | Total (N= 137) | CTx group (n=91) | Comparison group (n=46) | χ^2 or t (p) |
|---|-----------------|-------------------|---------------------|----------------------------|-------------------|
| | | n (%) or M ± SD | n (%) or M ± SD | n (%) or M ± SD | |
| Age (yr) | < 40 | 29 (21.2) | 21 (23.0) | 8 (17.4) | 1.62 (.446) |
| | 40~49 | 70 (51.1) | 43 (47.3) | 27 (58.7) | |
| | ≥ 50 | 38 (27.7) | 27 (29.7) | 11 (23.9) | |
| | | 46.41 ± 7.24 | 46.37 ± 7.70 | 46.48 ± 6.31 | |
| Educational level | ≤ Middle school | 26 (19.0) | 20 (22.0) | 6 (13.0) | 1.81 (.405) |
| | High school | 67 (48.9) | 44 (48.3) | 23 (50.0) | |
| | ≥ College | 44 (32.1) | 27 (29.7) | 17 (37.0) | |
| Marital status | Single | 31 (22.6) | 25 (27.5) | 6 (13.0) | 2.86 (.091) |
| | Married | 106 (77.4) | 66 (72.5) | 40 (87.0) | |
| Income (KRW, unit = 10,000) | < 200 | 35 (25.5) | 28 (30.7) | 7 (15.2) | 3.90 (.143) |
| | 200~399 | 70 (51.1) | 43 (47.3) | 27 (58.7) | |
| | ≥ 400 | 32 (23.4) | 20 (22.0) | 12 (26.1) | |
| Occupation | No | 80 (58.4) | 52 (57.1) | 28 (60.9) | 0.06 (.815) |
| | Yes | 57 (41.6) | 39 (42.9) | 18 (39.1) | |
| Menstruations | Regular | 91 (66.4) | 60 (65.9) | 31 (67.4) | 3.15 (.207) |
| | Irregular | 11 (8.0) | 5 (5.5) | 6 (13.0) | |
| | Menopause | 35 (25.6) | 26 (28.6) | 9 (19.6) | |
| Body mass index [†] (Kg/m ²) | < 23.0 | 80 (58.4) | 48 (52.7) | 32 (69.5) | 4.17 (.125) |
| | 23.0~24.9 | 31 (22.6) | 22 (24.2) | 9 (19.6) | |
| | ≥ 25 | 26 (19.0) | 21 (23.1) | 5 (10.9) | |
| Stage* | DCIS | 28 (20.4) | 0 (0.0) | 28 (60.9) | 91.37 (< .001) |
| | I | 60 (43.9) | 42 (46.2) | 18 (39.1) | |
| | II | 41 (29.9) | 41 (45.1) | 0 (0.0) | |
| | III | 8 (5.8) | 8 (8.7) | 0 (0.0) | |
| Operation site | Right | 65 (47.4) | 42 (46.2) | 23 (50.0) | 0.06 (.807) |
| | Left | 72 (52.6) | 49 (53.8) | 23 (50.0) | |
| Operation type | PM | 114 (83.2) | 68 (74.7) | 46 (100.0) | 13.97 (.001) |
| | TM | 8 (5.8) | 8 (8.8) | 0 (0.0) | |
| | MRM | 15 (11.0) | 15 (16.5) | 0 (0.0) | |
| Plan for RTx | No | 18 (13.1) | 18 (19.8) | 0 (0.0) | 8.81 (< .001) |
| | Yes | 119 (86.9) | 73 (80.2) | 46 (100.0) | |
| Plan for HRTx | No | 40 (29.2) | 31 (34.1) | 9 (19.6) | 2.45 (.111) |
| | Yes | 97 (70.8) | 60 (65.9) | 37 (80.4) | |
| Vocabulary test | | 36.22 ± 10.07 | 35.60 ± 10.63 | 37.43 ± 8.86 | -1.00 (.317) |

*Fishers exact test; [†]Body mass index classified according to World Health Organization Western Pacific Region, International Association for the Study of Obesity, & International Obesity Task Force (2000); CTx=Chemotherapy; DCIS=Ductal carcinoma in situ; HRTx=Hormone therapy; KRW=Korean Won; M=Mean; MRM=Modified radical mastectomy; PM=Partial mastectomy; RTx=Radiotherapy; SD=Standard deviation; TM=Total mastectomy.

한편, 화학요법을 받은 유방암 환자(화학요법군)과 방사선요법만을 받은 유방암 환자(비교군)의 일반적 특성에 대한 동질성을 검증한 결과, 병기, 수술요법 및 보조적 치료요법을 제외한 연령, 교육수준, 결혼상태, 직업유무, 수술 전 월경상태, 체질량지수 및 어휘능력에서 두 집단 간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 1).

2. 화학요법을 받는 유방암 환자에서 인지기능저하의 발생률

RCIp를 이용하여 화학요법을 받는 유방암 환자의 인지기능저하 발생률을 분석한 결과는 Table 2와 같다. 화학요법을 시작하기 전과 화학요법이 종료한 사후 조사 간 인지기능 점수변화에서 신뢰구간 90% 이하인 경우를 인지기능저하로 구분하였을 때[12,22], 주의집중력 영역에서의 인지기능저하의 발생률은 20.9%였고, 기억력은 33.0%, 집행기능은 56.0%였으며, 객관적 인지기능 중 2개 이상의 복합적 인지장애가 발생한 경우는 34.1%였다. 한편, 주관적 인지기능에서 인지기능저하의 발생률은 38.5%였다.

다음으로 화학요법을 시작하기 전과 화학요법종료 후 6개월이 경과한 추후 조사 시점간 인지기능 점수변화를 이용하여 인지기능저하의 발생률을 파악한 결과를 보면, 주의집중력에서 인지기능저하의 발생률은 13.2%였고, 기억력은 24.2%, 집행기능은 59.3%였으며, 객관적 인지기능 중 2개 이상의 복합적 인지기능저하가 발생한 경우는 22.0%였다. 그리고 주관적 인지기능영역에서 인지기능저하의 발생률은 30.8%였다.

3. 화학요법을 받는 유방암 환자의 측정시점에 따른 인지기능의 변화

화학요법을 받는 유방암 환자의 측정시점에 따른 표준화된 z score의 점수변화를 분석한 결과는 Table 3과 같다. 먼저, 객관적 인지기능에서 주의집중력을 살펴보면, DSF에서 측정시점에 따른 점수의 변화가 통계적으로 유의하였는데(F=7.95, p<.001), 사후 분석 결과 사전 조사 점수보다 사후 조사의 점수가 유의하게 감소하였고(mean

difference=0.18, p=.036, 95% confidence interval [95% CI]: 0.01~0.36), 사후 조사 점수보다 추후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 높았으나 (mean difference = -0.26, p=.001, 95% CI: -0.42~-0.09) 사전 조사와 추후 조사 간 점수차이는 통계적으로 유의하지 않았다. DS와 TMTA 검사의 경우 측정시점에 따른 점수의 변화는 통계적으로 유의하지 않았다.

기억력의 경우, 단어 즉각회상 총점(SVLT immediate recalls, Total) (F=7.10, p=.001)과 즉각회상 1차(SVLT immediate recalls, Trial 1) (F=5.70, p=.004), 즉각회상 3차(SVLT immediate recalls, Trial 3) (F=3.82, p=.027), 지연회상(SVLT delayed recalls) (F=7.69, p=.001)에서 측정시점에 따른 점수의 변화양상이 통계적으로 유의하였다. 사후 분석 결과, 단어 즉각회상 총점의 경우 사전 조사 점수보다 사후 조사 점수가 유의하게 낮았으며(mean difference=0.28, p=.002, 95% CI: 0.03~0.54), 사후 조사 점수보다 추후 조사 점수가 유의하게 높았으나(mean difference= -0.35, p=.001, 95% CI: -0.59~-0.13) 사전 조사와 추후 조사 간의 점수차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 즉각회상 1차와 3차의 경우에는 사후 조사 점수보다 추후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 높았으나(mean difference = -0.36, p=.009, 95% CI: -0.64~-0.07; mean difference = -0.26, p=.045, 95% CI: -0.52~0.00) 사전 조사와 사후 조사 간, 사전 조사와 추후 조사 간의 점수차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 마지막으로 지연회상은 사전 조사와 사후 조사 간의 점수차이는 통계적으로 유의하지 않았으나, 사후 조사보다 추후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 높았으며(mean difference = -0.41, p=.002, 95% CI: -0.69~-0.13), 사전 조사보다 추후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 높았다(mean difference = -0.32, p=.006, 95% CI: -0.56~-0.08).

집행기능에서는 DSB (F=8.84, p<.001)와 동물범주유창성 검사 (K-COWAT Category: Animal) (F=3.43, p=.035)의 점수가 치료경과에 따른 점수의 변화가 통계적으로 유의하였다. 사후 분석 결과, DSB 경우 사전 조사와 사후 조사 간, 사전 조사와 추후 조사 간의 점수차이는 통계적으로 유의하지 않았으나 사후 조사 점수보다 추후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 낮았다(mean difference = 0.35, p<.001,

Table 2. Prevalence of Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Chemotherapy Group (N=91)

| Domains | Posttest | | Follow-up test | |
|-------------------------------|--------------|-----------|----------------|-----------|
| | Not impaired | Impaired | Not impaired | Impaired |
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| Objective cognitive function | | | | |
| Attention & concentration | 72 (79.1) | 19 (20.9) | 79 (86.8) | 12 (13.2) |
| Memory | 61 (67.0) | 30 (33.0) | 69 (75.8) | 22 (24.2) |
| Executive function | 40 (44.0) | 51 (56.0) | 37 (40.7) | 54 (59.3) |
| Complex impairment | 60 (65.9) | 31 (34.1) | 71 (78.0) | 20 (22.0) |
| Subjective cognitive function | 56 (61.5) | 35 (38.5) | 63 (69.2) | 28 (30.8) |

(N = 91)

Table 3. Changes of Cognitive Function in Chemotherapy Group

| Domains | Test items | Standardized Z score | | | | F (p) | Standardized Z score | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------|----------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------|
| | | Pretest | | Follow-up test | | | Pretest-posttest | | Posttest-follow-up test | | |
| | | M ± SD | M ± SD | M ± SD | M ± SD | | MD ± SE | 95% CI | MD ± SE | 95% CI | |
| Objective cognitive function | | | | | | | | | | | |
| Attention / concentration | Digit Span: Forward + backward | 0.06 ± 1.12 | 0.05 ± 1.28 | 0.02 ± 1.22 | 0.28 (.758) | 0.01 ± 0.06 | -0.14~0.17 | 0.03 ± 0.06 | -0.11~0.18 | 0.05 ± 0.06 | -0.09~0.19 |
| | Digit Span: Forward | -0.01 ± 1.08 | -0.19 ± 1.21 | 0.07 ± 1.18 | 7.95 (<.001) | 0.18 ± 0.07 | 0.01~0.36 | -0.26 ± 0.07 | -0.42~-0.09 | -0.07 ± 0.06 | -0.21~0.07 |
| | TMT Part A, time (sec) | -0.16 ± 1.60 | -0.09 ± 1.15 | -0.07 ± 1.43 | 0.36 (.696) | -0.07 ± 0.10 | -0.31~0.17 | -0.02 ± 0.10 | -0.27~-0.24 | -0.09 ± 0.12 | -0.38~-0.21 |
| Memory | SVLT Immediate recalls, Total | -0.22 ± 0.98 | -0.50 ± 1.27 | -0.15 ± 1.04 | 7.10 (.001) | 0.28 ± 0.10 | 0.03~0.54 | -0.35 ± 0.09 | -0.59~-0.13 | -0.07 ± 0.10 | -0.32~0.18 |
| | SVLT Immediate recall, Trial 1 | -0.21 ± 0.99 | -0.47 ± 1.23 | -0.11 ± 0.98 | 5.70 (.004) | 0.26 ± 0.11 | -0.01~0.52 | -0.36 ± 0.11 | -0.64~-0.07 | -0.10 ± 0.10 | -0.34~0.14 |
| | SVLT Immediate recall, Trial 2 | -0.25 ± 0.95 | -0.45 ± 1.27 | -0.19 ± 1.15 | 2.49 (.085) | 0.20 ± 0.12 | -0.08~0.49 | -0.26 ± 0.12 | -0.55~-0.03 | -0.06 ± 0.13 | -0.36~0.25 |
| | SVLT Immediate recall, Trial 3 | -0.09 ± 0.84 | -0.33 ± 1.19 | -0.07 ± 0.81 | 3.82 (.027) | 0.24 ± 0.12 | -0.05~0.53 | -0.26 ± 0.11 | -0.52~0.00 | -0.02 ± 0.09 | -0.25~0.21 |
| | SVLT Delayed recalls | -0.34 ± 1.17 | -0.43 ± 1.39 | -0.02 ± 1.03 | 7.69 (.001) | 0.09 ± 0.11 | -0.18~0.36 | -0.41 ± 0.11 | -0.69~-0.13 | -0.32 ± 0.10 | -0.56~-0.08 |
| SVLT Recognition | -0.55 ± 1.82 | -0.39 ± 1.48 | -0.44 ± 1.43 | 0.37 (.690) | -0.16 ± 0.18 | -0.59~0.28 | 0.04 ± 0.16 | -0.36~-0.44 | -0.11 ± 0.21 | -0.62~0.39 | |
| Executive function | Digit Span: Backward | 0.14 ± 1.17 | 0.30 ± 1.23 | -0.05 ± 1.16 | 8.84 (<.001) | -0.17 ± 0.08 | -0.37~0.04 | 0.35 ± 0.08 | 0.16~0.54 | 0.18 ± 0.08 | -0.02~0.39 |
| | TMT Part B, time (sec) | -0.24 ± 1.80 | -0.59 ± 4.55 | -0.06 ± 1.41 | 1.05 (.313) | 0.35 ± 0.46 | -0.76~1.46 | -0.54 ± 0.45 | -1.63~-0.56 | -0.19 ± 0.09 | -0.41~0.04 |
| | K-COWAT category: Animal | 0.03 ± 1.06 | -0.18 ± 0.99 | -0.09 ± 0.87 | 3.43 (.036) | 0.21 ± 0.08 | 0.03~0.41 | -0.09 ± 0.08 | -0.30~0.11 | 0.12 ± 0.09 | -0.09~0.34 |
| | K-COWAT category: Supermarket | 0.01 ± 0.91 | -0.11 ± 1.01 | -0.12 ± 1.12 | 0.84 (.433) | 0.11 ± 0.10 | -0.12~0.35 | 0.01 ± 0.11 | -0.27~-0.29 | 0.12 ± 0.11 | -0.14~0.38 |
| | K-COWAT semantic: Letter, total | -0.27 ± 1.04 | -0.11 ± 1.19 | -0.21 ± 1.04 | 2.86 (.097) | -0.16 ± 0.08 | -0.35~0.03 | 0.10 ± 0.07 | -0.08~0.27 | -0.06 ± 0.07 | -0.23~0.11 |
| | K-COWAT semantic: Letter 1 | -0.17 ± 1.02 | 0.00 ± 1.09 | -0.18 ± 1.11 | 2.21 (.113) | -0.17 ± 0.10 | -0.41~0.07 | 0.18 ± 0.10 | -0.06~0.42 | 0.01 ± 0.09 | -0.21~0.23 |
| Subjective cognitive function | K-COWAT semantic: Letter 0 | -0.26 ± 0.97 | -0.19 ± 1.05 | -0.26 ± 1.00 | 0.39 (.680) | -0.07 ± 0.09 | -0.28~0.15 | 0.06 ± 0.09 | -0.15~0.28 | 0.00 ± 0.08 | -0.21~0.20 |
| | K-COWAT semantic: Letter 2 | -0.30 ± 1.06 | -0.12 ± 1.59 | -0.14 ± 1.04 | 1.47 (.234) | -0.18 ± 0.13 | -0.50~0.14 | 0.01 ± 0.12 | -0.28~0.31 | -0.17 ± 0.09 | -0.39~0.06 |
| | Total FACT-Cog | 0.19 ± 1.07 | -0.27 ± 0.93 | -0.13 ± 0.99 | 9.99 (<.001) | 0.46 ± 0.11 | 0.18~0.73 | -0.14 ± 0.10 | -0.37~0.10 | 0.32 ± 0.11 | 0.06~0.59 |
| | CogPCI | 0.10 ± 1.03 | -0.30 ± 0.98 | -0.16 ± 0.98 | 8.20 (<.001) | 0.40 ± 0.11 | 0.14~0.65 | -0.14 ± 0.10 | -0.38~0.10 | 0.26 ± 0.10 | 0.02~0.50 |
| CogOth | CogQOL | 0.07 ± 1.06 | -0.22 ± 1.04 | -0.34 ± 1.18 | 4.11 (.018) | 0.28 ± 0.15 | -0.08~0.65 | 0.12 ± 0.13 | -0.20~0.44 | 0.41 ± 0.15 | 0.04~0.77 |
| | CogOth | 0.21 ± 0.74 | 0.03 ± 0.89 | -0.02 ± 0.83 | 2.46 (.088) | 0.18 ± 0.10 | -0.06~0.41 | 0.05 ± 0.11 | -0.22~0.32 | 0.23 ± 0.12 | -0.06~0.51 |
| CogPCA | 0.29 ± 0.97 | -0.17 ± 0.95 | 0.11 ± 0.99 | 7.60 (.001) | 0.46 ± 0.13 | 0.15~0.77 | -0.28 ± 0.11 | -0.53~-0.02 | 0.18 ± 0.12 | -0.12~0.48 | |

CI=Confidence interval; CogOth=Comments from others; CogPCA=Perceived cognitive impairments; CogQOL=Impact on quality of life; FACT-Cog=Functional assessment of cancer therapy-cognitive function; K-COWAT=Korean Controlled Oral Word Association Test; M=Mean; MD=Mean difference; SE=Standard deviation; SD=Standard error; SVLT=Seoul Verbal Learning Test; TMT=Trail making test.

95% CI: 0.16~0.54). 동물범주유창성 검사에서는 사전보다 사후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 낮았으나(mean difference = 0.21, $p = .021$, 95% CI: 0.03~0.41) 사후 조사와 추후 조사간, 사전 조사와 추후 조사간의 점수 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

마지막으로 주관적 인지기능을 보면 전반적 주관적 인지기능 점수인 Total FACT-Cog는 측정시점에 따른 점수의 변화양상이 통계적으로 유의하였다($F = 9.99$, $p < .001$). 하부영역별로는 지각된 인지장애($F = 8.20$, $p < .001$), 삶의 질에 미치는 영향($F = 4.11$, $p = .018$), 지각된 인지기능($F = 7.60$, $p = .001$)에서 측정시점에 따른 점수변화가 통계적으로 유의하게 나타났다. 사후 분석 결과, 전반적 주관적 인지기능과 지각된 인지장애는 사전보다 사후 조사(mean difference = 0.46, $p < .001$, 95% CI: 0.18~0.73; mean difference = 0.40, $p = .001$, 95% CI: 0.14~0.65)과 추후 조사(mean difference = 0.32, $p = .011$, 95% CI: 0.06~0.59; mean difference = 0.26, $p = .010$, 95% CI: 0.02~0.50)의 점수가 통계적으로 유의하게 낮았으며 사후 조사와 추후 조사 간 점수 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 삶의 질에 미치는 영향에서는 사전 조사보다 추후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 낮았으나(mean difference = 0.41, $p = .026$, 95% CI: 0.04~0.77) 사전 조사와 사후 조사간, 사후 조사와 추후 조사 간의 점수 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 마지막으로 지각된 인지기능은 사전보다 사후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 낮았고(mean difference = 0.46, $p = .002$, 95% CI: 0.15~0.77), 사후보다 추후 조사 점수가 통계적으로 유의하게 높았으나(mean difference = -0.28, $p = .027$, 95% CI: -0.53~-0.02) 사전과 추후 조사간 점수 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.

논 의

본 연구는 자가보고식 설문지와 신경심리검사를 이용하여 화학요법을 받은 유방암 환자의 인지기능을 화학요법 전부터 종료 후 6개월까지 추적 조사를 실시하여 인지기능저하의 발생률과 발생양상을 파악하였다. CRCI는 기억력, 주의집중력과 집행기능의 저하를 야기하는 것으로 알려져 있기 때문에[14,15,20], 본 연구에서는 화학요법을 받은 유방암 환자의 객관적 인지기능을 주의집중력과 기억력, 집행기능으로 구분하여 측정하였다. 그 결과, 주의집중력, 기억력, 집행기능 중 2개 이상 영역의 객관적 인지기능이 저하된 복합적인 인지기능저하의 발생률이 화학요법 종료 후에는 34.1%, 치료종료 후 6개월에는 22.0%로 나타났다. 이는 Vearncombe 등[13], Collins 등[8]과 Hermelink 등[11]이 화학요법 1개월 이후의 CRCI 발생률을 16.4%, 21%, 27%로 보고한 것보다는 약간 높으나 Wefel 등[14]과 Jansen 등[9]의 연구에서 화학요법 종료 후 CRCI의 발생률을 각각 61%, 52%로 보고한 결과와 비교시 낮은 수치이다. 한편, 인지기능

저하가 호발한 영역으로는 화학요법이 종료한 시점과 종료 후 6개월이 경과한 시점 모두 집행기능에서 인지기능저하의 발생률이 가장 높았으며, 다음으로 기억력과 주의집중력 순으로 나타났다. 이는 유방암 환자에서 화학요법 후 기억력과 주의집중력 저하가 가장 빈번하게 나타난다고 보고한 선행 연구[10,11,13]와는 일치하지 않은 결과로, 이러한 차이는 각 연구마다 인지영역을 측정하는 검사 항목이 상이하였기 때문으로 사료된다.

본 연구에서는 신경심리전문가의 자문과 신경심리검사 관련 기준문헌[12,13,19,20]을 토대로 DS, DSF, TMTA 검사를 이용하여 주의집중력을 검사하였고, 단어 즉각회상, 지연회상, 재인검사항목으로 기억력을, DSB, TMTB, 동물 및 사물 범주유창성 검사, 단어유창성 검사로 집행기능을 측정하였다. Jim 등[10]은 화학요법을 받은 유방암 환자와 건강한 간의 인지기능을 비교하는 횡단적 연구에서 TMTB와 범주유창성 검사, 단어유창성 검사를 측정하여 분석한 결과 TMTB는 집단 간 차이가 없었으나 범주유창성 검사, 단어유창성 검사는 화학요법군에서 유의하게 낮았다고 하였다. 이와 유사하게 Hermelink 등[11]은 DSF로 주의집중력을, DSB로 작업기억력을, TMTA, TMTB로 심리운동기능을 측정하였고, 분석 결과, 화학요법 후에 DSB만 감소하였다고 보고하였다. 한편, Vearncombe 등[13]은 DSB 검사로 작업기억력을, 단어유창성 검사로 집행기능을 측정하였으며 화학요법 후 두 검사점수가 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다고 보고하였다. 이렇게 유방암 환자의 다양한 인지영역을 객관적으로 측정하기 위해 신경심리검사를 일반적으로 사용하지만[6], 연구마다 사용하는 검사항목이 다양하고, 동일한 검사로 측정하는 인지영역이 다르기 때문에 연구 결과를 비교하는데 제한적이었다. 유방암 환자에서 CRCI에 대한 중재프로그램 개발을 위해서는 화학요법이 인지기능에 미치는 영향 정도와 특히 어떤 영역에 문제를 유발하는지를 파악하는 것이 필수적이다. 그러므로 유방암 환자의 CRCI를 민감하고 특이성 높게 선별해낼 수 있는 검사항목이 임상연구자들의 합의를 통해 도출되어야 할 것이다.

또한, 연구마다 보고한 인지장애 발생률이 다양한 이유는 각 연구마다 사용한 인지장애 판별법이 다르기 때문일 것이다. 본 연구에서는 화학요법을 받지 않고 방사선요법만을 받은 유방암 환자를 비교군으로 하여 그들의 점수를 기초로 연습효과를 보정한 RCIp를 계산하여 인지기능저하의 발생률을 산출하였다[22]. 그러나 Wefel 등[14]과 Jansen 등[9]은 연습효과의 보정 없이 출판된 정상인의 자료로 유방암 환자의 점수를 표준화한 점수가 표준편차보다 1.5배 혹은 2.0배보다 낮은 경우를 인지기능저하로 분석하였고, Collins 등[8]은 RCI를 계산하였으나 점수범위가 2.0보다 작은 경우를 인지기능저하로 분류하였으며, Hermelink 등[11]과 Vearncombe 등[13]은 본 연구에서와 같이 RCIp를 계산하였지만 각 신경심리검사

에서 제시한 출판된 정상인의 자료를 비교 기준으로 인지기능저하의 발생률을 파악하였다. 정상인을 비교군으로 할 경우 유방암 진단 및 치료요법에 따른 특성을 반영할 수 없으므로 미비하게 변화한 경우를 감별해내지 못한다는 점을 고려할 때[8], 본 연구에서는 방사선요법을 받는 유방암 환자를 비교군으로 하여 RCIP를 산출하였기 때문에 인지기능저하의 발생을 확인하는데 특이성을 높였다는 점이 강점이다.

이렇게 선행 연구마다 다소 발생률의 차이가 있지만, 본 연구 결과는 화학요법이 유방암 환자에서 인지장애를 유발한다고 보고한 선행 연구[14,15,20]와 일관성 있는 것으로 나타났다. 주의집중력과 기억력은 고도의 인지기능을 수행하는데 선행되어야 하는 인지기능이며 집행기능은 다른 인지적 기능들을 통제하는 심리적 기능으로 계획하고 행동의 개시와 종료로 통제하며, 추상적 및 개념적 사고, 적절한 감각 정보의 선택 등을 수행한다[23]. 이러한 인지기능이 저하되면 환자가 유방암관련 치료결정에 필요한 정보를 제대로 이해하지 못하거나 기억하지 못할 수 있으며, 필요한 자기관리정보를 습득하고 기억하는데 제한을 받을 수 있다. 또한, 순차적인 계획에 따라서 과제를 수행하고 상황에 맞게 행동을 수정하고 유연하게 생각하는 것이 제한되면 장보기, 음식하기, 운전하기 등의 일상생활 뿐만 아니라 직장 내 업무 및 사회적 역할을 원활하게 수행하지 못하여 직장과 지역사회로의 복귀가 지연될 수 있다[2,7]. 또한, 본 연구에서 화학요법 종료 후 6개월이 경과한 추후 조사 시점에서도 복합적인 인지기능저하의 발생률이 여전히 높게 유지된 점을 고려할 때, 화학요법을 받는 유방암 환자를 대상으로 CRCI를 예방하고 경감시키기 위해서는 중요한 일정이나 관련정보를 기억수첩 또는 달력에 메모하기, 하루의 일과를 되돌아보며 일기쓰기, 주변정리하기와 시간을 정해서 업무하기 등과 같은 일상생활의 보상적 전략과 인지훈련 중재가 요구된다[4].

다음으로 주관적 인지기능을 보면 화학요법이 종료한 시점에는 38.5%의 대상자에서, 치료종료 후 6개월에는 30.8%의 대상자에서 주관적 인지기능저하가 나타났다. 이는 Tager 등[20]의 연구에서 화학요법 6개월 후 유방암 환자의 43%가 기억력 저하에 대한 불편감을 호소하였다고 보고한 연구 결과보다 낮으며, Von Ah 등[24]이 화학요법을 받은 유방암생존자의 인지기능저하 발생률이 14%이라고 보고한 것보다는 높다. 이러한 차이는 Tager 등[20]과 Von Ah 등[24]은 주관적 인지기능을 기억력이라는 단일 인지영역의 장애를 측정하는 것에 반해 본 연구에서는 정신적 유연성, 주의/집중, 기억, 단어유창성, 기능적 변화, 타인에 의해 인지된 인지적 결핍 이전 기능과의 차이, 삶의 질에 미치는 영향을 평가하기 위해 개발된 자기보고형 도구인 FACT-Cog를 사용하였기 때문으로 사료된다. 한편, 주관적 인지기능저하의 발생률을 보고하지는 않았지만 Cheung 등[25]

의 연구에서 화학요법을 받은 유방암 환자의 FACT-Cog 총점이 화학요법을 받지 않은 유방암 환자보다 14점이나 낮았다는 보고 역시 본 연구 결과와 일관성 있는 것으로 생각된다.

신경심리검사로 측정하는 객관적 인지기능은 순간촬영과 같은 것이지만 자기보고에 따른 주관적 인지기능은 일정기간 동안 경험하는 인지기능저하에 대한 보고이다[15]. 유방암 환자가 화학요법 이후 주의집중력과 기억력이 이전에 비해 저하되었고 멀티태스킹이나 의사결정 시 어려움이 있다고 지각하게 되면 일상생활에서 타인의 의존도가 높아질 수 있고 이로 인해 삶의 질이 저하될 수 있다[6]. 따라서, 주관적 인지기능을 측정하는 것은 유방암 환자가 CRCI로 고통 받는 정도를 확인하고 삶의 질에 미치는 영향을 파악하는데 도움이 된다. 그러나 주관적 인지기능은 정서 상태에 영향을 많이 받으며[26], 신체적 증상경험이나 우울, 불안, 피로와 같은 정서적 고통으로 인해 신경심리검사결과와 달리 발생률이 높을 수도 있다[3,9,11,15]. 하지만 최근의 연구에서 주관적 인지기능저하와 뇌기능영상간의 밀접한 관련이 있는 것으로 보고된 점[27]과 주관적 인지기능저하가 객관적인 신경심리검사보다 삶의 질에 미치는 악영향이 크다는 점을 고려할 때[6,15], 주관적인 인지기능에 영향을 미칠 수 있는 요인에 대한 추후 연구들이 요구되며 이러한 연구들을 토대로 상담을 통한 지지, 명상이나 이완요법과 같이 주관적 인지기능 향상을 위한 전략이 병행되어야 할 것이다.

유방암 환자의 인지기능 변화 양상은 객관적 인지기능 검사항목 중 주의집중력의 DSF, 기억력의 즉각회상 총점, 즉각회상 1차, 즉각회상 3차, 지연회상 및 집행기능의 DSB, 동물범주유창성 검사에서 치료경과에 따라 점수의 변화가 유의하였다. 전반적으로 DSB 검사 항목을 제외하고는 주의집중력, 기억력, 집행기능 점수는 화학요법 전보다 화학요법이 종료한 시점에 감소하였다가 종료 후 6개월 시점에는 개선되는 양상을 보였다. 이러한 변화양상은 화학요법이 예정된 암 환자를 대상으로 화학요법 전후로 인지기능의 변화를 종적으로 살펴본 선행 연구[9,14,20,28]에서 기억력, 주의집중력, 학습 및 처리속도 등과 같은 집행기능이 화학요법 종료 후 감소하였지만 종료 후 6개월에서 1년이 경과한 시점에는 일부 증가하였다고 보고한 결과와 유사하다. 그러나 본 연구 결과에서 유방암 환자의 인지기능 점수는 사후 조사 시점보다 추후 조사에 향상되기는 하나 사전 조사 점수에 미치지 못하였고, 더욱이 대부분의 사후 조사와 추후 조사의 인지기능 점수는 비교군보다 낮은 것으로 나타났다. 이러한 결과를 토대로, 화학요법은 유방암 환자의 인지기능에 부정적 영향을 미치며 이러한 악영향은 치료가 종료된 이후에 점차 감소하기는 하나 화학요법 전으로 회복되기에 좀 더 많은 시간이 필요함을 알 수 있다.

대상자의 주관적 인지기능의 변화양상은 전반적 주관적 인지

능과 지각된 인지장애, 지각된 인지기능은 객관적 인지기능과 유사하게 화학요법 종료 후에 감소되었다가 화학요법 종료 후 6개월에 개선되는 경향을 보였다. 이는 Jansen 등[9]의 연구에서 주관적 인지 기능이 화학요법기간 동안 지속적으로 감소하였지만 화학요법 종료 후 6개월 시점에는 치료요법 이전의 수준으로 회복되었다고 보고한 것과 일치한다. 하지만 인지기능저하가 삶의 질에 미치는 영향에 대한 영역의 점수는 화학요법 전보다 화학요법 종료 후에 증가하고 이는 화학요법 종료 후 6개월까지 지속되는 것으로 나타났다. 즉, 유방암 환자는 화학요법 종료 후 인지기능과 기억력 정도가 개선되었다고 인지하더라도 저하된 인지기능은 화학요법 종료 후 6개월까지 지속적으로 삶의 질에 악영향을 미치게 된다. 이렇게 CRCI가 삶의 질에 미치는 악영향이 크에도 불구하고 임상현장에 있는 의료진들은 잠재적인 인지기능 변화의 위험성에 대한 인식이 부족하여 환자와 가족 교육이 적절히 이루어지지 않고 있다[7,29]. 그러므로 화학요법으로 나타날 수 있는 부작용 중 하나인 인지기능 저하에 관심을 가지고, 인지기능을 유지하고 향상시킬 수 있는 중재프로그램 개발이 요구된다. 더욱이 CRCI는 환자 스스로가 지각할 수도 있지만 가족이나 가까운 주변사람에 의해 문제가 확인되는 경우가 있기 때문에[6], 인지기능관련 중재 제공시 환자의 가족이나 가까운 주변사람을 포함하는 전략이 요구된다.

본 연구는 화학요법이 유방암 환자의 인지기능에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 중단적으로 조사를 실시한 연구이나 연구가 단일기관을 내원하는 유방암 환자만을 대상으로 시행되었기 때문에 국내 유방암 환자의 일반적 특성과 치료관련 특성에서 대표성의 제한점이 있다. 또한, 본 연구에서 포함된 대상자 수는 인지기능변화를 살펴보기에 적절한 수이지만, 대단위 연구가 아니라는 제한점이 있으므로 본 연구 결과를 해석하는데 주의가 필요하다. 그러나 국외에서는 지속적으로 유방암 환자에서 CRCI에 대한 관심이 대두되었던 것에 비해 국내에서는 유방암 환자에서 화학요법이 인지기능에 미치는 영향을 메타분석을 한 연구[4]와 단순히 환자가 지각한 인지기능의 변화를 횡단적으로 조사한 연구[26,30]만이 이루어졌다는 제한점을 가지므로 신경심리검사와 자가보고형 도구를 이용하여 CRCI의 발생률과 발생양상을 중단적으로 파악했다는 점에 본 연구의 의의가 높다고 할 수 있다.

결 론

본 연구는 유방암 환자를 중심으로 CRCI의 발생률과 발생양상을 중단적으로 조사하였다. 그 결과, 화학요법 종료 후 대상자의 30% 정도에서 집행기능, 기억력 및 주의집중력 저하와 같은 인지기능저하가 나타났다. 유방암 환자의 인지기능은 화학요법 종료 후에

저하되었다가 치료종료 후 6개월에 향상되기는 하지만 화학요법 전만큼 회복되지는 않는 것으로 나타났다. 이러한 연구 결과를 토대로 볼 때 화학요법은 유방암 환자의 인지기능을 저하시키며 이는 치료종료 후에도 일상생활이나 삶의 질에 부정적 영향을 미칠 수 있으므로 CRCI의 발생률과 관련요인에 대한 지속적인 연구를 통해 CRCI의 고위험군을 밝히고 이를 예방하기 위한 인지기능관리 프로그램의 개발이 요구된다.

REFERENCES

- Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer statistics in Korea: Incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Research and Treatment*. 2014;46(2):109-123. <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2014.46.2.109>
- Munir F, Burrows J, Yarker J, Kalawsky K, Bains M. Women's perceptions of chemotherapy-induced cognitive side effects on work ability: A focus group study. *Journal of Clinical Nursing*. 2010;19(9-10):1362-1370. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.03006.x>
- Matsuda T, Takayama T, Tashiro M, Nakamura Y, Ohashi Y, Shimozuma K. Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients-evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms. *Breast Cancer*. 2005;12(4):279-287.
- Park JH, Bae SH. A meta-analysis of chemotherapy related cognitive impairment in patients with breast cancer. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2012;42(5):644-658. <http://dx.doi.org/10.4040/jkan.2012.42.5.644>
- Ahles TA, Saykin AJ. Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Clinical Breast Cancer*. 2002;3(Suppl 3):S84-S90.
- Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*. 2012;38(7):926-934. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.002>
- Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: The breast cancer experience. *Oncology Nursing Forum*. 2012;39(1):E31-E40. <http://dx.doi.org/10.1188/12.onf.e31-e40>
- Collins B, Mackenzie J, Kyeremanteng C. Study of the cognitive effects of chemotherapy: Considerations in selection of a control group. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2013;35(4):435-444. <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2013.781995>
- Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(10):1647-1656. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-010-0997-4>
- Jim HS, Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Munster PN, Jacobsen PB. Cognitive functioning in breast cancer survivors: A controlled comparison. *Cancer*. 2009;115(8):1776-1783. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.24192>
- Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I, et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: Results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer*. 2007;109(9):1905-1913. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22610>

12. Ouimet LA, Stewart A, Collins B, Schindler D, Bielajew C. Measuring neuropsychological change following breast cancer treatment: An analysis of statistical models. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2009;31(1):73-89. <http://dx.doi.org/10.1080/13803390801992725>
13. Vearncombe KJ, Rolfe M, Wright M, Pachana NA, Andrew B, Beadle G. Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2009;15(6):951-962. <http://dx.doi.org/10.1017/s1355617709990567>
14. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*. 2004;100(11):2292-2299. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20272>
15. Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*. 2014;26(1):102-113. <http://dx.doi.org/10.3109/09540261.2013.864260>
16. Avisar A, River Y, Schiff E, Bar-Sela G, Steiner M, Ben-Arye E. Chemotherapy-related cognitive impairment: Does integrating complementary medicine have something to add? Review of the literature. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;136(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2211-5>
17. Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ, Ahles TA. Brain structure and function differences in monozygotic twins: Possible effects of breast cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3866-3870. <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2007.10.8639>
18. Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *The Clinical Neuropsychologist*. 2006;20(1):76-89. <http://dx.doi.org/10.1080/138540491005875>
19. Jansen CE, Miaskowski CA, Dodd MJ, Dowling GA. 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*. 2007;34(5):997-1005. <http://dx.doi.org/10.1188/07.onf.997-1005>
20. Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, El-Tamer M, Cheung YK, Fang Y, et al. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: A controlled longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010;123(1):25-34. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-009-0606-8>
21. Wagner LI, Sweet J, Butt Z, Lai JS, Cella D. Measuring patient self-reported cognitive function: Development of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function instrument. *The Journal of Supportive Oncology*. 2009;7(6):W32-W39.
22. Chelune GJ, Naugle RI, Lüders H, Sedlak J, Awad IA. Individual change after epilepsy surgery: Practice effects and base-rate information. *Neuropsychology*. 1993;7(1):41-52. <http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.7.1.41>
23. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW, Hannay J, Fischer JS. *Neuropsychological assessment*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
24. Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL. Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing*. 2013;17(2):236-241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2012.06.002>
25. Cheung YT, Tan EH, Chan A. An evaluation on the neuropsychological tests used in the assessment of postchemotherapy cognitive changes in breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20(7):1361-1375. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-012-1445-4>
26. Moon S, Kim SH, Kim MJ. Perceived cognitive function and related factors in Korean women with breast cancer. *Asian Nursing Research*. 2011;5(2):141-150. [http://dx.doi.org/10.1016/s1976-1317\(11\)60022-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1976-1317(11)60022-4)
27. Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment. *Cortex*. 2014;54:33-50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2014.01.010>
28. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology*. 2009;18(2):134-143. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.1379>
29. Myers JS, Teel C. Oncology nurses' awareness of cognitive impairment secondary to chemotherapy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2008;12(5):725-729. <http://dx.doi.org/10.1188/08.cjon.725-729>
30. Chung BY, Cho EJ. Correlates influencing cognitive impairment in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Asian Oncology Nursing*. 2012;12(3):221-229. <http://dx.doi.org/10.5388/aon.2012.12.3.221>