

Epidemiologic Aspect of Screening Detected Breast Cancer

임 현 우

가톨릭대학교 의과대학

Natural History

질병의 자연사(사실은 질병의 임상사)를 보면 DNA변화와 같은 질병의 biologic onset 이 subclinical하게 나타난 후, 이것이 점차 진행되어 검사를 하였을 때 질병의 병리학적 증거를 밝혀낼 수 있는 시기가 된다. 질병이 진행되어 증상과 징후가 일어나고, 이 시점 이후에 환자는 의료기관을 찾게 되어, 진단을 받고, 치료를 받은 후 완치 혹은 조절, 휴유장해를 남기고 조절되거나, 혹은 사망하게 된다. 증상이 발생되기 전에 검사상으로 질병을 확인할 수 있는 시기가 DPCP(detectable pre-clinical phase)라고 하고, 이 시간을 Sojourn time이라고 한다. 실제 검사가 이루어져 질병이 진단되었을 때부터 치료하지 않고 그냥 놔두어서 증상이 나타날 때까지의 시간은 lead time이라고 한다.

Principle of Screening

Screening은 질병 중에서 DPCP가 비교적 긴 시간을 가지는 질환에 적합하다. 자궁경부암 혹은 대장암 같은 암에서는 screening 목적이 histologic precursors of carcinoma 혹은 early(asymptomatic) cancer를 발견하는 것이다. 그러나, 유방암에 대한 screening의 목적은 early stage에서, 전이가 이루어지기 전의 invasive cancer를 발견하는데 목적이 있다. Precursor를 발견하는 screening의 경우 효과적으로 screening이 수행되었다면, invasive cancer의 발생률 감소와 사망률 감소를 가져올 것이다. Early(asymptomatic) cancer가 목적인 경우에는 screening이 시작되었을 때 질병의 발생률은 처음에 증가하게 된다. 발생률이 증가하는 이유는 진단시점이 앞으로 당겨지기 때문(lead time effect)이고, 조기 암으로 진단되었으나 실제로는 screening이 없었다면 생애 동안에 진단되지 않았을 병변도 진단되기 때문(over-

diagnosis effect)이다. 이 경우 발생률은 지속적으로 screening이 진행하는 동안은 baseline level 밑으로 내려가지 않으며 안정하게 유지하게 된다. screening이 중단되면 lead time effect와 overdiagnosis effect가 없어질 때까지 일시적으로 떨어졌다가 baseline level로 복귀하게 된다.

최초로 어느 지역에 screening(1st round of screening)이 이루어지면 그 지역에서 기존에 발생되었으나 아직 진단되지 않은 prevalence case들이 모두 진단되게 된다. 따라서 1st screening을 prevalence screening이라고도 한다. 2nd screening부터는 새로이 발생한 case를 찾아 내기 때문에 incidence screening이라고 한다. 1st round of screening은 평소 발생하는 breast cancer 기대치에 비해 3배 이상 증가하여야 효과적인 screening이 이루어진 것을 의미한다.

증상이 발현된 후 임상적으로 유방암을 진단하는 경우 좋은 예후를 가지는 category에 속하는 구성비가 19%이나 breast cancer screening을 실시한 경우에는 50%나 된다. 즉, breast cancer screening을 실시하면 진단시 breast cancer의 stage가 shift 된다. 암의 자연사에서 빨리 자라는 암은 전임상시기(preclinical phase)와 임상시기(clinical pahse)가 짧고, 서서히 자라는 암은 전임상시기와 임상시기가 길다. 정기적인 screening을 하는 경우에는 전임상시기가 긴 암이 더 잘 발견될 가능성이 높기 때문에 대체적으로 screening detected case는 같은 조직학적, 병리학적 단계를 보여도 예후가 좋은 것이 특징이다.

Screening Detected Breast Cancer: DCIS

유방암의 screening의 목적은 early stage에서, 전이가 이루어지기 전의 invasive cancer를 발견하는데 목적이 있다. 그런데 breast cancer에 대한 mammography

screening을 실시하면 in situ cancers가 부가적으로 발견된다. DCIS는 1970대에는 3 - 4%이었으나, 최근 screening이 보편화 되면서 전체 발생하는 breast cancer의 20% 차지를 차지하고 있다. 특히 40대에서는 50대 이상에 비해 DCIS 구성비가 높아 screening cancer의 37 - 47%에 이른다. screening에서 발견되는 DCIS가 단지 over diagnosis인지, 아니면 질병이 자연사 과정 중에 있는 것인지를 알아보기 위하여 두 연구방법이 동원되었다. 첫 번째 부검자료를 이용한 연구자료이다. 부검에서 occult DCIS의 유병률은 0.2 - 14%로 일반 인구집단에서 진단되는 breast cancer의 유병률보다 높았다. 이는 DCIS가 invasive cancer로 진행하지 않는 latent disease가 있음을 의미한다. Prevalence screen에서는 전체 DCIS의 0.1%가 진단되기 때문에 부검에서 발견되는 occult DCIS와 mammography에 의해 발견되는 DCIS는 서로 다른 clinical entity 이거나 혹은 부검에서 발견되는 CIS의 매우 작은 subgroup일 것으로 여겨진다. 오진에 의해 자연사가 우연히 관찰된 약 80명을 대상으로 한 역학연구에 의하면 DCIS의 11 - 60%에서 10 - 20년 이내에 invasive cancer가 발생하였다. 임상적으로 혹은 screening에 의해 발견되는 DCIS의 의미는 같은쪽 breast 어딘가에 있는 precursor의 marker, 같은쪽 breast에 이미 존재하는 slowly growing invasive cancer의 marker, 혹은 precursor의 regression과정의 마지막 단계로 해석할 수 있다.

Fisher는 screening시 발견된 10,000례의 DCIS를 보고하면서 같은쪽 breast에서 재발된 DCIS의 40%가 침윤형태로 나타났으나, 그 중 98%가 생존한 것으로 보아 classical ductal carcinoma와는 다른 자연사를 가진 것이 아닌가? 라고 DCIS의 의미를 제안하였다. 이러한 제안은 length bias의 한 예이다.

breast screening program에서 발견된 CIS를 치료하는 것이 어느 정도 효과가 있는지를 알아보기 위하여 영국의 McCann이 Poisson regression modelling을 통하여 screening을 시행하지 않았을 때 예상되는 침윤성 암 발생률을 추정한 후 1988년부터 50 - 64세를 대상으로 breast cancer screening 을 실시후 1996년도에 65 - 69세 연령대에 미치는 영향을 조사한 결과 4.22 invasive cancer per 10,000 women 의 발생을 예방하였으며 그 중 CIS의 기여는 13 - 17%로 추정되었다.

Risk Factor for DCIS

Breast 의 CIS에 대한 위험요인에 대한 연구는 매우

적다. 최근 일반인구집단을 대상으로 한 환자 대조군 연구에서 유방암의 가족력이 있는 사람, 양성유방질환으로 조직검사를 받은 기왕력이 있는 사람에서 2배위험도를 보였다. 첫아이 출생연령이 낮을수록, 자녀가 없을수록, HRT 사용자일수록 위험도는 커지고, BMI와는 음의 상관관계가 있었다. 일반적으로 양성증식성 상피세포질환, CIS, 침윤성암의 위험요인에서 유사성이 있으나, 불일치성도 보였다. 이는 위험요인이 부분적으로 중첩될 수 있으며, breast cancer로 진행하기 위해서는 CIS생성과는 다른 위험요인의 가능성이 상존함을 의미한다.

Interval Cancer

최근까지 이루어진 RCT에서 시행된 breast cancer screening의 간격은 12 - 33개월까지 다양하였다. Screening과 screening 사이에서 증상이 나타나서 새로이 진단된 경우를 interval cancer라고 하며 이 경우는 처음 mammography를 할 당시에는 진단이 될 수 없는 크기이었으나, 보통 빠르게 성장하기 때문에 다음 번 screening이 되기 전에 만져질 정도로 성장하여 임상적으로 진단되는 경우이다. Interval cancer는 screen-detected cancer보다 higher nuclear grade이고, tumor size가 크고, LN에 전이가 높은 것으로 알려져 있다. screening간격이 길어지면 interval cancer가 증가한다. Interval cancer는 true interval cancer와 missed interval cancer로 구분할 수 있으며, missed interval case의 경우 dense parenchyma에 가려지거나, mammography에서는 안 보이는 형태이거나, mammographic technique이 떨어지거나, 진단방사선 의사의 오진 등에 의해 발생할 수 있으며 interval cancer의 20.6%가 missed case 이었다는 보고가 있다. 1980대 후반부터 HRT가 광범위하게 사용되고 있으며 Hofvind(2004, Norway)에 의하면 최근 혹은 현재의 HRT사용은 screen-detected breast cancer와는 연관성이 없고 interval cancer의 위험도를 유의하게 올리는 것으로 보고하였다. 또한 가족력이 있는 사람과 가족력이 없는 사람 사이에 breast cancer screening outcome을 비교한 논문에서 가족력이 있는 사람이 detection rate가 높았으나 HRT를 사용 하는지 여부로 층화하여 분석한 경우 HRT하는 사람들에서는 가족력 유무에 따른 detection rate에 차이를 발견할 수 없었다.