

미국암학회(American Cancer Society)의 유방암 검진 가이드라인 변화와 그 의미

문 우 경

서울대학교 의과대학 영상의학교실

서론

미국암학회(American Cancer Society, ACS)가 유방암 위험도가 평균인 여성들에게 유방암 첫 검진 유방촬영 시기를 40세에서 45세로 5년 늦추고, 55세부터는 2년에 한번만 유방암 검진 유방촬영을 받아도 된다는 새로운 가이드라인을 2015년 10월에 발표했다(표1)(1). ACS의 이와 같은 결정은 2003년 발표했던 유방암 검진 가이드라인의 중대한 변화로 45세 미만 여성은 유방조직이 치밀해 유방촬영으로 종양을 찾아내기 어렵고, 사망률 감소효과는 낮은 반면 재소환 및 조직검사 등에 의한 위양성률이 높은 것이 그 이유이다(2, 3).

유방암은 세계 대부분의 국가에서 가장 흔한 여성암이며 조기 사망의 주요원인이다. 미국의 경우 2015년에 231,840명이 유방암으로 진단되고 40,290명이 사망할 것으로 예상된다(4). ACS가 유방암 검진 가이드라인을 개정하게 된 이유는 2003년 ACS의 유방암검진 가이드라인 발표 이후 유방암 검진에 관한 무작위대조군연구의 장기추적 결과와 국가검진 프로그램의 관찰연구에 대한 새로운 결과가 축적되었기 때문이다. 이와 더불어 검진 프로그램의 이익(benefits)과 위해(harms)간의 균형을 평가할 때 위해에 대한 비중이 높아졌고 권장여부를 결정하는데 개인의 검진에 대한 가치(value), 선호도(preference)와 정보에 근거한 의사결정(informed decision making) 간의 상호작용을 존중하는 새로운 경향성이 등장하였기 때문이다(5, 6). 이 종설에서는

ACS에서 발표된 새로운 유방암 검진 지침을 소개하고 변화된 내용의 과학적 근거와 의미를 살펴보고자 한다.

1. 유방암 검진 권장 기준에 관한 ACS의 분석 방법과 결과

ACS는 임상 의사(n=4), 통계학자(n=2), 예방의학자(n=2), 경제학자(n=1)와 환자대표(n=2)로 가이드라인 제정을 위한 다학제 가이드라인개발그룹(Guideline Development Group, GDG)을 만들고 유방암 검진에 관한 중요한 3가지 질문, 1) 유방암 위험도가 평균인 40세 이상의 여성에서 검진 유방촬영의 이익, 한계와 위해는 무엇이며 나이, 검진주기와 과거 검진여부에 따라 어떻게 다른가? 2) 40세 이상의 여성에서 매년, 격년 또는 삼년에 한번 시행하는 검진 유방촬영의 상대적 이익, 한계와 위해는 무엇이며 연령별로 어떻게 다른가? 3) 20세 이상의 여성에서 임상유방검사(clinical breast examination)의 이익, 한계와 위해는 무엇이며 연령, 주기와 참여율별로 어떻게 다른가? 에 대한 체계적 근거 중심의 문헌고찰과 유방촬영 및 암 등록 자료의 추가 분석을 시행하였다. 평균 유방암 위험도란 유방암의 과거력이 없거나 유방암 위험도를 높이는 것으로 알려진 BRCA 등 유전자변이가 없고 젊었을 때 흉부에 방사선 치료를 받은 과거력이 없는 여성으로 정의하였다. 미국 여성의 약 5%가 고위험군에 해당되므로 95%는 평균 유방암 위험 여성으로 이번 가이드라인의 대상이 된다.

GDG는 무작위대조군연구의 분석과 최근의 관찰연구 특히 일정 지역의 모든 주민을 포함하는 국가 서비스검진의 결과 데이터를 대상으로 체계적 근거분석을 시행했다. 모델링과 시뮬레이션 연구도 근거분석에 포함시켰다. 대상 항목은 임상결과(유방암 사망률, 삶의 질, 기대

통신저자: 문우경
(110-744) 서울시 종로구 연건동 28번지,
서울대학교 의과대학 영상의학교실
Tel. (02)2072-3928, Fax. (02) 743-6358
E-mail: moonwk@snu.ac.kr

수명, 위양성률, 과잉진단, 과잉치료)와 비임상중요결과(유방암 병기 및 장단기 정서적 영향)로 구성되었다. 근거분석에 추가하여 미국의 유방촬영등록 자료인 Breast Cancer Surveillance Consortium(BCSC)과 암등록자료인 Surveillance, Epidemiology, and End Results(SEER) 데이터를 이용하여 검진 유방촬영의 주기, 나이, 폐경, 호르몬제 사용에 따른 진단시점의 종양 특성과 연령별 유방암 발생, 사망률 등의 부담에 관한 분석을 시행하였다. 연령별 분석은 기존의 10년 구간이 아닌 5년 구간별로 시행했다. 권장기준은 개인의 가치와 선호도에 따라 검진의 시작연령, 중단연령과 검진주기 결정이 다를 수 있다는 인식하에 일부 권장 사항은 등급을 조건부 권고(qualified recommendation)로 하여 선택사항으로 정보에 근거한 의사결정을 하도록 작성하였다.

그 결과는 1) 유방암 위험도가 평균인 여성은 45세부터 정기적인 검진 유방촬영을 받아야 한다(강력권고). 45-54세 여성은 매년 유방촬영을 권고하고 55세부터는 격년 유방촬영을 권고한다(조건부권고). 40-44세 사이에 검진 유방촬영을 시작할 수 있다(조건부권고). 2) 건강하고 10년 이상 수명을 기대하는 나이까지 검진 유방촬영을 지속해야 한다(조건부권고). 3) 어떤 연령에서도 평균위험의 여성에서 유방암 검진목적의 임상유방검사를 권고하지 않는다(조건부권고)(표1).

ACS는 이 결과는 증상이 없는 일반 여성에 대한 예방 정책에 대한 권고를 의미하며 예방 정책에 대한 이익과 위해에 대한 분석과 그 결과 나타난 순수한 이익만을 평가하여 권고안을 마련했으며 임상적인 판단이나 정책 결정이 이러한 근거만을 가지고 내리는 것이 아니라는 것을 인정하지만 임상 의사나 정책입안자들은 이러한 근거를 이해해야 하며, 검진에 대한 결정은 최종적으로 여성의 개별적 판단에 따라야 된다고 발표하였다(7).

2. ACS 가이드라인 변화의 근거와 USPSTF 권고안과의 비교

GDG는 미국 암등록 SEER 자료를 이용하여 연령별 유방암 발생 및 사망률 등의 부담 분석을 5년 구간별로 시행했고 45-49세 여성의 유방암 발생 및 사망률은 50-54세 여성과 비슷하므로 젊은 여성에서 위양성률이 높다 하더라도 45-49세 여성의 이익과 위해의 비율은 50-54세 여성과 비슷하다는 것이다. BCSC의 검진 유방촬영의 주기와 나이, 폐경, 호르몬제 사용에 따른 진단시점의 종양 특성 분석 결과는 격년으로 유방촬영한 그룹에서 2병기 이상, 15 mm 크기 이상의 종양이 폐경전 여성에서 유의하게 높았으며 이러한 소견이 45-54세 여성에서 매년 유방촬영을 권고하는 데 영향을 주었다(8). 하지만 매년 유방촬영 검사가 폐경전 여성에서 유방암 사망률을 줄이는 지에 대한 근거는 제시하지 못했다(9). 핀란드에서 40대 여성에서 매년과 삼년주기의 유방촬영 검진군의 13년 후 사망률을 비교 분석한 연구는 검진 기간에 따른 유의한 차이를 발견하지 못했다(10). 55세 이상 여성에서 검진 주기를 1년이 아닌 2년으로 권고한 이유는 2년 주기의 검진 방법이 이익은 큰 차이가 없는 반면 위양성률은 유의하게 낮기 때문이다(11). 건강하고 10년 이상 수명을 기대하는 나이까지 검진 유방촬영을 지속해야 한다는 결정은 단순한 연령보다 기능적 나이의 중요성을 강조하는 최근 노인학의 경향을 반영한 것이다. 마지막으로 ACS는 어떤 연령에서도 유방암 검진목적의 임상유방검사를 권고하지 않았는데 임상유방검사를 지지하는 연구의 질적 수준이 낮고 유방촬영에 임상유방검사를 추가하는 경우 위양성률이 유의하게 높아지기 때문이다(12).

유방암 위험도가 평균인 여성의 검진에 관한 ACS와 미국예방정책국특별위원회(United States Preventive Services Task Force, USPSTF)의 2009년 권고안(개

표 1. 평균 위험 여성에서 미국암학회(American Cancer Society, ACS)의 유방암 검진 권고안*

- 1) 유방암 발생의 위험도가 평균인 여성은 45세부터 정기적인 검진 유방촬영을 받아야 한다(강력권고)
 - 1a. 45-54세 여성은 매년 검진을 받아야 한다(조건부권고)
 - 1b. 55세 이상의 여성은 격년 검진으로 바꾸거나 매년 검진을 계속 할 기회가 있어야 한다(조건부권고)
 - 1c. 여성은 40-44세 사이에 매년 검진을 시작할 기회가 있어야 한다(조건부권고)
- 2) 여성들은 건강하고 10년 이상 수명을 기대하는 나이까지 검진 유방촬영을 계속해야 한다(조건부권고)
- 3) ACS는 어떤 연령에서도 평균위험의 여성에서 유방암 검진목적의 임상유방검사를 권고하지 않는다(조건부권고)

* 강력권고(strong recommendation)는 권고를 따를 경우의 이익이 검진으로 부터 생길 수 있는 바람직하지 않은 효과보다 크다는데 합의했음을 의미한다. 조건부권고(qualified recommendation)란 검진의 이익에 대한 분명한 근거가 있지만 위해와 이익간의 균형이나 검진에 대해 다른 결정을 내릴 수도 있는 환자의 가치와 선호도에 대해서는 덜 명확하다는 것을 의미한다.

정초안이 2015년 발표됨)의 차이를 비교해보면 USPSTF는 유방촬영을 50세에 시작하고 간격은 2년으로 하는 것인 반면 ACS는 45세에 시작하고 간격은 45-54세는 매년 그 이후는 2년으로 하는 점이다(표2)(13, 14). 검진의 종료 연령과 임상유방검사에 대한 입장도 중요한 차이가 있다. 검진 종료시점에 대해 USPSTF는 “75세 이상의 여성에 검진 유방촬영의 추가적인 이익이나 위험을 평가하는 증거는 현재 부족하다”고 평가한 반면 ACS는 “건강하고 10년 이상 수명을 기대하는 나이까지 검진 유방촬영을 지속해야 한다”라고 권고했다. 임상유방검사에 대해 USPSTF는 “임상유방검사 이익과 위험을 평가하는 증거가 현재로서는 부족하다”라고 평가한 반면 ACS는 “어떤 연령에서도 임상유방검사를 권고하지 않는다”라고 결정을 내렸다. 두 그룹의 권고안 차이는 검진의 이익과 잠재적 위험의 균형에 대한 이견을 반영하는 것이다(7).

3. 검진 유방촬영의 과잉진단과 낮은 전이암 저감 효과에 대한 새로운 연구

검진 유방촬영의 위해에 대한 ACS GDG의 고찰에는 추가검사와 양성조직검사 등 위양성소견과 그로 인한 장단기의 심리적 악영향뿐 아니라 검진하지 않았으면 임상적으로 발견되지 않았을 암의 발견 즉 과잉진단의 문제도 포함되어 있다. 유방암 검진의 효과에 대한 모델링 연구 등은 과잉진단이 상당히 존재하며 그로 인한 과잉치료도 적지 않음을 보고했다(15, 16). 하지만, 과잉진단의 정도는 연구에 따라 5%에서 50%로 다양하여 연구의 과학적 증거력은 약하며 나이에 따른 분석도 불충분하다는 것이 ACS의 결론이었다. 유방암은 생물학적으로 다양하여 어떤 종양은 빠른 성장속도와 전이를 보이는 반면 어떤 종양은 느린 성장속도로 치료하지 않아도 전이하지 않는다.

최근 검진 유방촬영의 효과에 의문을 제기하는 두 가지 연구가 유력 학술지에 발표되어 매스컴의 주목과 학계의 논쟁을 초래하고 있다. 하나는 미국의학협회저널(JAMA-Oncology)에 실린 상피내암(DCIS)의 사망률에 관한 원저이며 다른 하나는 유방암 검진과 전이암 비율의 변화에 관한 NEJM의 관점(perspective) 논문이다(17, 18). Narod 등은 지난 20년(1988-2011)동안 유방암 0기 즉 상피내암 진단을 받은 108,196명 환자의 사망률을 SEER 데이터를 통해 분석한 결과 총 사망률은 3.3%였으며 35세 이하의 여성과 흑인에서 유의하게 높았다(17). 사망위험은 동측유방의 이차 침윤암 진단 후 증가했지만 수술 및 방사선 등 치료여부 및 방법에 따른 생명연장 효과에는 차이가 없었다. 즉, 동측유방의 이차 침윤암 재발을 방사선치료로 예방한다고 해도 10년 사망률은 감소하지 않는다는 것이다. 상피내암은 검진 유방촬영 도입이후 30년간 10배 증가했으며 50대 이후 여성과 비교하여 40대 여성에서 전체암중 상피내암의 비율이 유의하게 높다(19). Welch 등은 유방암과 전립선암의 검진과 전이암 비율의 30년(1975-2012)간 변화를 SEER 데이터로 분석한 결과 전이 전립선암의 비율은 혈액의 전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA) 검진이후 현저히 줄어든 반면, 유방암의 경우는 유방촬영 검진으로 인한 초기 유방암 발견은 증가하였지만 전이암의 비율은 변화가 없었다(18). 이는 검진 유방촬영이 공격적인 유방암을 발견하지 못하거나 홀스타인 패러다임인 암의 지속적 성장설이 유방암에서는 맞지 않는 것이며 유방촬영중심의 검진이 전이암 및 사망률 감소에 효과가 낮다는 증거라고 주장하고 유방암의 이질성과 역동학을 이해하는 것의 중요성을 강조하였다.

유방암의 과잉진단과 이질성에 대한 이해는 40대 여성에서 검진의 이익과 위험을 평가하는데 특히 필요하고 향후 유방촬영의 효과 판정 및 가이드라인 개정에 중요한 영향을 미칠 것이다. 검진주기와 진단당시 종양의 특

표 2. 미국예방정책국특별위원회(United States Preventive Services Task Force, USPSTF)의 유방암 검진 권고안*

- 1) 40-49세 여성에 대해 정기적인 검진 유방촬영을 권하는 것에 반대한다. 50세 이전의 여성에서 2년에 한 번씩의 정기적인 검진 유방촬영을 시작할 지의 여부는 구체적인 이익과 위해에 관해 개별적인 평가를 한 후 고려해야 한다(C등급)
- 2) 50-74세 여성은 2년에 한 번씩 검진 유방촬영을 받도록 권고한다(B등급)
- 3) 75세 이상의 여성에 검진 유방촬영의 추가적인 이익이나 위험을 평가하는 증거는 현재 부족하다(I statement)
- 4) 40세 이상의 여성에서 검진 유방촬영이외에 임상유방검사의 이익과 위험을 평가하는 증거가 현재로서는 부족하다(I statement)
- 5) 의사들이 여성들에게 유방암 자가진단법을 교육하는 것에 반대한다(D등급)
- 6) 필름유방촬영 대신 디지털 유방촬영 또는 MRI의 추가적인 이익이나 위험을 평가하는 증거가 현재로서는 부족하다(I statement)

* 권고안은 검사로 인한 순이익의 과학적 근거의 정도를 A(확실 substantial), B(분명 moderate), C(작음, 이익이 작아 정기적 검사에 반대하며 개인차원에서는 고려 가능함), D(근거 없으므로 반대함), I(증거불충분, 득과 실에 대한 근거가 모두 불충분함)로 나누었다.

성 중 분자아형(subtype)과의 상관성에 관한 연구도 필요하다(20).

4. 전망과 결론

ACS의 유방암 위험도가 평균인 여성의 유방암 검진에 대한 새로운 가이드라인은 1) 45세부터 정기적인 검진 유방촬영을 받아야 한다. 2) 여성은 건강하고 10년 이상의 수명을 기대하는 나이까지 검진 유방촬영을 지속해야 한다. 3) 유방암 검진을 위한 임상유방검사를 권고하지 않는다는 것이다. 고위험군 여성에 대한 ACS 유방암 검진 가이드라인 업데이트도 곧 발표될 예정이다.

새로운 유방암 검진 가이드라인의 핵심사항은 모든 결정은 개인화되어야 한다는 것이며 그 여성의 유방암 위험도에 따라 검진의 이익과 위해간의 균형을 평가해야 하며 개인의 검진에 대한 가치와 선호도가 존중되어야 한다는 것이다(1, 2). 암 검진의 지향점이 표준화(standardization: one size fits all)에서 개별화와 정밀화로 바뀌면서 개인의 유방암 위험도의 정확한 평가방법 및 정보에 근거한 의사결정 과정을 지원하는 수단 개발이 중요해졌다(21). 유방암 검진의 수행 주체인 영상의학과 의사들은 이러한 시대적 변화에 맞추어 개인별 위험평가에 근거한 검진 방법과 위양성률 저감 방법 개발에 노력해야 할 것이다.

참 고 문 헌

- Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, et al. Breast cancer screening for women at average risk. *JAMA* 2015;314(15):1599-1614
- Keating NL, Pace LE. New guidelines for breast cancer screening in US women. *JAMA* 2015;314(15):1569-1571
- Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and harms of breast cancer screening. *JAMA* 2015;314(15):1615-1634
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29
- Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2015;311(13):1327-1335
- Ubel PA. Medical facts versus value judgments-toward preference-sensitive guidelines. *N Engl J Med* 2015;372(26):2475-2477
- Jin J. JAMA Patient Page. Breast cancer screening guidelines in the United States. *JAMA* 2015;314(15):1658
- Miglioretti D, Zhu W, Kerlikowske K, et al. Breast tumor prognostic characteristics and biennial vs annual mammography, age, and menopausal status. *JAMA Oncol* 2015;1(8):1069-1077
- Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, et al. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. *JAMA Intern Med* 2013;173(9):807-816
- Parvinen I, Chiu S, Pylkkänen L, et al. Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40-49 in Finland. *Br J Cancer* 2011;105(9):1388-1391
- Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography. *Ann Intern Med* 2011;155(8):481-492
- Oestreich N, Lehman CD, Seger DJ, Buist DS, White E. The incremental contribution of clinical breast examination to invasive cancer detection in a mammography screening program. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(2):428-432
- US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: US Preventive Services Task Force statement. *Ann Intern Med* 2009;151:716-726
- Draft recommendation statement: breast cancer screening. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/breast-cancer-screening>. Accessed November 18, 2015
- Duffy SW, Agbaje O, Tabar L, et al. Overdiagnosis and overtreatment of breast cancer: estimates of overdiagnosis from two trials of mammographic screening for breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005;7(6):258-265
- Harding C, Pompei F, Burmistrov D, Welch HG, Abebe R, Wilson R. Breast cancer screening, incidence, and mortality across US counties. *JAMA Intern Med* 2015;175(9):1483-1489
- Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol* 2015;1(7):888-896
- Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in metastatic breast and prostate cancer-lessons in cancer dynamics. *N Engl J Med* 2015;373(18):1685-1687
- Virnig BA, Shamlivan T, Tuttle TM, Kane RL, Wilt TJ. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009
- Chen WY. Measuring the effectiveness of mammography. *JAMA Oncol* 2015;1(8):1037-1038
- Hersch J, Barratt A, Jansen J, et al. Use of a decision aid including information on overdiagnosis to support informed choice about breast cancer screening. *Lancet* 2015;385(9978):1642-1652