

중국 여성의 유방암 검진 지침

박은희 · 문우경

서울대학교병원 영상의학과

서론

유방암은 중국 여성에서 발생률이 1위인 악성 종양으로써 매년 증가하는 추세이다. 중국 여성의 생명과 건강을 심각하게 위협하고 있다는 인식이 확산되어 유방암의 인구 기반(population-based) 또는 집단 검진 지침 제정과 이에 따른 검진 실시에 대한 필요성이 중국내에서 대두되어 왔다. 하지만 중국에서 유방암 검진 지침에 대한 합의가 어려운 이유는 중국 여성의 유방암 발생 특징이 우리나라와 비슷하게 유방촬영 민감도가 낮은 40-50대에 최고를 이루고 있는 점과 도시와 농촌 지역간에 경제 수준의 격차가 크고 농촌 지역에선 자궁암 및 유방암 검진사업으로 유방초음파 우선의 유방암 검진을 오랫동안 시행해 온 점 등이다. 최근 중국 여성의 특성에 맞는 유방암 검진 지침을 마련하는 것을 목표로 중국항암협회와 국가중양임상 의학연구센터(텐진 의과대학 종양병원) 전문가들이 중국 여성의 유방암 검진 데이터를 기초로 유럽, 미국, 동아시아 등 국가의 최신 유방암 검진 지침 또는 컨센서스를 참고하여, 검진 시작 연령, 검진 방법 및 검진 주기의 세가지 측면에서 유방암 평균 위험군과 고위험군 여성을 위한 인구 기반의 “중국 여성의 유방암 검진 지침(guideline for breast cancer screening in Chinese women)”을 작성하였다. 본 종설에서는 중국중양임상(Chin J Clin Oncol) 2019년 9호에 중국어로 발표된 “중국 여성의 유방암 검진 지침”과 이의 설명서인 “검진 지침의 해독판” 두 편의 논문을 정리해서 소개하고자 한다.

1. 중국 여성의 유방암 발생 현황

중국 암 등록보고서에 의하면 1989년부터 2008년까지 도시와 농촌의 여성 모두에서 유방암 발생률이 증가하였는데, 특히 농촌 지역에서의 증가 추세가 더욱 뚜렷했다(1). 또한 2009년부터 2014년까지도 유방암 발생률의 증가 추세가 여전히 뚜렷했다(2-8). 유방암은 중국 도시 여성에서의 1위, 농촌 여성에서의 2위로 가장 흔히 발생하는 악성 종양이 되었다(7). 하지만 중국 여성에서 유방암 발생률이 증가하는 것에 비해, 2010년부터 2014년까지 도시 및 농촌지역 유방암 사망률은 안정된 추세를 보였다. 그럼에도 불구하고, 중국 여성 유방암의 5년 생존율은 75%, 농촌지역은 55.9%로써 미국 여성 유방암 5년 생존율 89%와 비교하면 낮은 편이다(8-10).

2. 중국 여성의 유방암 검진 현황

중국 여성의 유방암 검진은 많은 인구, 불균형한 지역분포, 유방촬영 장비 부족, 지역에 따른 의료보험 비적용 등 원인으로 인해 여전히 탐색 단계에 있다. 이에 중국항암협회와 국가중양임상 의학연구센터(텐진) 전문가들은 중국 여성의 유방암 집단 검진 데이터를 확보함과 동시에 중국 정황과 중국 여성의 특성에 적합한 유방암 검진 지침을 탐색하고자 전국적으로 다양한 유방암 검진 프로젝트를 진행하였다. 구체적인 프로젝트를 보면 다음과 같다. 2008년부터 2009년까지 39.8만명의 도시 여성을 대상으로 진행한 중앙재정지원 유방암 검진 프로젝트(Chinese National Breast Cancer Screening Program), 2009년부터 2011년까지 82.9만명의 농촌 여성을 대상으로 진행한 국가공공위생 “양암” 검진 프로젝트 중 유방암 검진 프로젝트(CNBCSP-Rural), 2008년부터 2010년까지 5개 지역 4.3만명의 여성을 대상으로 진행한 유방암 최적화

통신저자: 문우경
(03080) 서울시 종로구 대학로 101
서울대학교병원 영상의학과
Tel. (02) 2072-2584, Fax. (02) 743-6385
E-mail: moonwk@snu.ac.kr

검진방안 연구 프로젝트(Multi-modality Independent Screening Trial, MIST) 등이 있다. 특히, MIST는 중국에서 유일하게 대규모 인구집단을 대상으로 3가지 유방암 검진 방법(유방촉진, 유방초음파, 유방촬영)과 검진효과를 이중맹검법으로 평가를 진행한 다기관 검진 코호트 연구였다. 또한 이 프로젝트는 중국의 인구 기반 유방암 검진 기초 데이터를 마련함과 동시에 검진 지침을 작성할 수 있는 기초를 만들었다.

3. 중국 여성의 유방암 검진 지침 권고안

(1) 평균 위험도 여성 유방암 검진

1) 검진 연령

- 45~69세의 평균 위험도 여성은 정기적인 검진을 권고한다(A등급).
- 40~44세의 평균 위험도 여성은 검진을 시작할 기회가 있어야 한다. 검진 전에, 유방 검진의 잠재적인 이익, 위험과 제한점을 충분히 이해하고 의료진과 함께 개별적인 평가를 한 후 검진을 고려할 수 있다(B등급).
- 40세 미만의 평균 위험도 여성은 정기적인 검진을 권고하지 않는다(C등급).
- 69세 이상의 평균 위험도 여성은 신체적으로 건강하고 기대수명이 10년 이상이면, 원하는 경우 검진 받을 기회가 있어야 한다(B등급).

중국 여성의 연령별 유방암 발생률 추이를 보면 25세 미만에서는 상대적으로 낮았고, 35~45세에서 증가속도가 빨라졌으며, 45~69세에서는 유방암 발생이 절정에 달했고, 70세부터는 감소하는 추세다(1-7). 2018년 GLOBOCAN 보고서에 따르면, 한국, 북한, 일본 등 동아시아국가 여성들의 유방암 발생의 최고점은 모두 45~60세 이고, 60세 이후부터는 점차 감소하는 것으로 나타났다(11, 12). 이는 중국 여성 유방암 발생률과 비슷한 추세를 보였다. 반면 영국, 스웨덴, 미국 및 캐나다 등 서양 여성의 유방암 발생률은 나이에 따라 지속적으로 상승하는 추세를 보였고, 또한 평균 발생 연령은 55세 이후로써 중국 및 기타 동아시아국가 여성보다 10년이상 늦게 나타났다. 이와 같은 동서양 여성의 연령별 유방암 발생 차이는 동서양의 지역적 환경 차이 및 유전적 위험인자의 노출과 연관이 있을 수 있고, 또 미국, 영국 등 서양 여성이 폐경 후 에스트로겐 대체치료를 받는 것과 연관이 있을 수 있다

(11-12). 이런 차이로부터 알 수 있듯이 중국 여성 유방암 검진의 시작과 종료 연령, 특히 검진 시작 연령을 서양의 유방암 검진 지침 권고를 그대로 따를 필요가 없다는 것을 보여준다.

중국에서 진행한 CNBCSP-Urban과 CNBCSP-Rural의 연구결과에 의하면, 40~44세 여성에서의 유방암 발견율이 35~39세 여성에 비해 유의하게 높았다(13). 하지만 CNBCSP-Urban 프로젝트에서 45~49세 여성과 40~44세 여성의 유방암 발견율이 큰 차이가 없었던 것과 달리 CNBCSP-Rural 프로젝트에서는 45~49세 여성이 40~44세 여성에 비해 유방암 발견율이 유의하게 높았다. 상기 연구 결과는 본 지침 작성에 합리적인 근거를 마련해주었다.

중국에서 진행한 연구 결과들을 바탕으로 중국 여성의 유방암 발생 최고 연령이 서양 여성에 비해 빠른 반면 동아시아 여성과는 비슷하다는 특징과 중국의 연구 성과에 근거하여, 중국 여성의 유방암 검진 시작 연령을 적절히 앞당겨 45~69세 사이로 규정하는 것이 중국 여성 유방암 발생 추세에 맞다고 판단되어 이를 A등급으로 추천하였다.

2) 검진 방법

- 유방촬영 검진이 유방암 사망률을 낮추는데 효과가 있는것으로 검증되었다. 이에 평균 위험도 여성의 주요 검진 방법으로 권고한다(A등급).
- 유방촬영 검진 음성 판정을 받은 치밀형 유방 여성에 한해 유방초음파 추가 검진이 유방암의 발견율을 효율적으로 높일 수 있으므로 유방초음파 추가 검진을 권고한다(B등급).
- 현재 유방암 검진에서 유방촉진 단독검사는 증거 불충분으로 권고하지 않는다. 그러나 유방암 검진을 받은 적이 없는 여성의 경우, 유방촉진은 유방암 발견율을 높일 수 있으므로 유방영상 검진 이전의 초기 수단으로 사용할 수 있다(B등급).
- 조발성 유방암 가족력(early-onset familial breast cancer) 또는 유전자 돌연변이가 없는 40~44세의 유방암 중간 위험군 여성에서는 초음파 검진을 권고하고, 45세 이후에는 유방촬영과 초음파의 병용 검진을 권고한다(B등급).

국내외에서 사용하는 유방암 검진 방법에는 유방촬영, 유방초음파, 유방촉진 및 기타 영상검사가 있다. 국외의 모든 지침들에서 유방촬영을 유방암의 주요 검진 방법으

로 주장하고 있으며, 그 증거 등급 또한 매우 높다. 지금까지 8개의 검진 질이 비교적 높은 무작위 대조군 연구가 있었는데 미국의 Health Insurance Plan of Greater New York(HIP), 캐나다의 Canadian national breast cancer screening I기(CNBSS-I) 및 II기(CNBSS-II)(18-22), 영국의 Age 연구(23-25), 스웨덴의 Stockholm 연구(26-29), Malmo 연구(Malmo mammographic screening trial, MMST)(30-35), Gothenburg 연구(36-39), 스웨덴의 two-county 연구(40-45)이다. 이러한 연구들을 진행한 것은 처음이 1963년, 마지막은 1991년이었다. 또한 검진 인원의 최소 연령은 39세, 최고 연령은 70세이었으며, 초기에 포함시킨 검진군 인원은 전부 327,393명, 대조군 인원은 343,953명이었다.

검진 방법의 선별에서, HIP, CNBSS-1 연구는 검진군에 유방촬영과 촉진의 병용 검진을 시행하였고, 대조군은 일반적인 관리를 진행하였다. 그리고 CNBSS-II 연구는 유방촬영과 촉진의 병용 검진효과를 유방촉진 단독 검진 효과와 비교하였다. 기타 연구에서는 유방촬영과 유방촉진의 단독 검진 효과를 비교하였다. 연구들에서 검진 간격은 12~33개월, 검진 횟수는 2~9회로 다양하게 시행하였다. 유방촬영은 보통 1~2개의 자세로 촬영하였고 검진 기간은 4년에서 10년 이상으로 다양하였다. 추적 기간은 모두 10년 이상으로 가장 긴 기간은 25년이다. 상술한 연구 결과에 의하면 유방촬영의 단독 검진은 유방암 사망률을 전반적으로 18~20% 감소시켰는데, 연구시기와 연구팀에 상관없이 그 결과는 상대적으로 일치했다. 50세 미만 여성에서의 유방촬영 검진 이익은 동일하지 않았으며 일부 여성만 그 이익을 취할 수 있었다. 반면 50~69세 여성에서의 유방촬영 검진은 유방암 사망률을 13~34% 감소시킬 수 있었고, 아울러 연령이 높을수록 잠재적인 이익을 취할 수 있는 가능성이 더 컸다. 70~74세 여성에서의 유방촬영 검진 이익도 동일하지 않으며 일부 여성만 그 이익을 취할 수 있었다. 이 연구들의 전반적인 결과로부터 알 수 있듯이 50~69세 여성들이 정기적인 유방촬영 검진을 진행하게 되면 유방암 사망률을 현저히 낮출 수 있다.

중국에는 아직 유방암에 대한 유방촬영 검진의 장기적 효과를 평가하는 대규모 인구 기반 무작위 대조군 연구가 없다. 하지만 위에서 언급했던 3개의 유방암 검진 프로젝트는 단계적 성과를 취득하였을 뿐만 아니라 어느 정도 대표성을 갖고 있다. CNBCSP-Urban, CNBCSP-Rural 및 MIST 프로젝트에서 실질적으로 유효한 총 검진 인원은 1,259,948명으로 그 중 CNBCSP-Urban은 398,184명이고 CNBCSP-Rural은 828,530명이며 MIST는 33,234

명이다. 또한 각 프로젝트의 유방암 발견율은 56.0/10만, 52.0/10만, 306.9/10만이다(13). 이 3가지 프로젝트 결과에 의하면 민족 및 가정상주인구수가 유방암과의 연관성이 불명확한 반면 다음과 같은 요인은 모두 유방암 발견율을 증가시킬 수 있다. 이는 각각 가족력, 비만, 비기혼자(미혼자, 이혼, 별거, 사별 포함), 결혼 연령이 25세 이상인 사람, 교육수준이 초등학교 이하인 사람, 무직업자, 무보험자 등이다. CNBCSP-Urban 와 CNBCSP-Rural 프로젝트는 모두 유방촉진을 초기 유방암 검진 방법으로 사용하여, 유방촉진으로만 발견되면 그 다음 단계로 유방촬영 또는 유방초음파 검진을 시행한 반면 MIST 프로젝트는 3가지 검진 방법을 동시에 사용하여 유방암 검진을 시행했다(13). 따라서 3개의 프로젝트에서 유방암 발견율의 차이는 주로 검진 방법에 의한 것임을 알 수 있었으며, 특히 유방촉진 검사를 주요 방법으로 사용하게 되면 유방암을 놓칠 가능성이 있음을 알 수 있었다. 하지만 3개의 프로젝트 모두에서 검진을 통해 발견된 조기 유방암의 비율은 높았고, 종양의 크기도 더 작았으며, 림프절 전이도 적었고, 관상피내암 비율도 더 높았다(13, 46, 47). 이로써 유방암 검진에 의한 조기 유방암 발견의 가능성을 입증할 수 있었으며, 또 검진의 필요성과 간접적인 예후 개선에 효과가 있음을 알 수 있었다. MIST 연구결과에 의하면 유방암에 대한 유방촬영 검진 민감도(85.86%)는 유방초음파 검진 민감도(62.75%)보다 유의하게 높았고, 후자는 유방촉진 검진 민감도(42.16%)보다 유의하게 높았다. 그 중 유방촬영 검진 민감도가 국외에서 보고된 유방촬영 검진 민감도와 매우 유사하였는데, 이는 중국에서도 인구 기반의 유방암 검진 사업 전개가 가능함을 시사한다. 또한 유방촬영, 유방초음파 및 유방촉진 검진의 유방암 양성 예측값은 각각 4.40%, 13.97%, 21.29%로 유의한 차이가 있었다. 이는 유방촬영 검진이 유방초음파 및 유방촉진 검진과 비교해서 일정한 비율의 위양성을 초래할 수 있음을 의미한다. 이에 국내외 연구 데이터를 종합하여, 본 지침에서는 유방촬영을 유방암 주요 검진 방법으로 정했고 이를 A등급으로 권고한다.

유방암에 대한 유방초음파 검진의 정확성은 검사자의 기술 및 진단 수준에 따라 크게 달라지며, 검사과정의 실시간 특성은 유방촬영과 달리 검사 후 이중 판독을 할 수 없다는 제한점이 있으며 미세석회화를 보이는 조기 유방암과 비종괴형 유방암의 진단에 어려움을 겪을 수 있다(48). 때문에 대부분의 국가 혹은 기관의 유방암 검진 지침에서 일반 위험도 여성에 대한 정기적인 검진 방법으로 유방초음파를 사용하는 것을 권장하지 않는다. 유방

초음파를 사용하여 유방암 검진을 진행한 외국의 16개 연구를 정리해보면, 9개는 유방촬영 음성 판정 하에 유방초음파를 추가 실행하여 그 효과를 평가하였고(49-57), 7개는 유방촬영과 유방초음파를 병용한 경우의 검진 효과를 평가한 연구이다(58-64). 그 연구 결과들을 정리하면 다음과 같다. 유방촬영 음성 판정 하에 유방초음파 추가 실행의 민감도는 62~100%, 특이도는 69~100%, 양성 예측값은 1~26%, 음성 예측값은 100%이다. 유방촬영과 유방초음파 병용 검진의 민감도는 76~100%, 특이도는 84~100%, 양성 예측값은 3~81%, 음성 예측값은 100%이다. 유방초음파 단독 검진의 민감도는 14~100%, 특이도는 82~100%, 양성 예측값은 1~71%, 음성 예측값은 99~100%이다. 유방촬영 음성 판정 후 유방초음파 추가 검진에 의해 얻어진 유방암의 발견율은 0.4~22.4/1,000명, 소환율은 0.4~31.1%, 생검률은 0.4~5.5%이다(49-57). 유방촬영과 유방초음파 병용 검진의 유방암 발견율은 2.0~12.2/1,000명, 소환율은 0.4~28.5%, 생검률은 0.3~7.4%이다. 유방초음파 단독 검진의 발견율은 1.9~8.6/1,000명, 소환율은 0.3~18.0%, 생검률은 0.2~5.5%이다(58-64). 중국 MIST 연구 결과에 따르면 유방촬영 음성 판정후에 실시한 유방초음파 추가 검진으로 10명의 유방암 환자를 더 발견할 수 있었고 유방암 발견율도 11.9% 증가시켰다. 유방촬영 음성 판정 후 유방초음파 추가 검진은 유방암의 발견율을 유의하게 증가시키는데, 이는 유방촬영 검사 결과가 BI-RADS 카테고리 0~2인 여성에 한해서 적합하다고 제기하고 있다(65). 유방촬영 단독 검진과 비교하여 유방촬영과 유방초음파 병용 검진의 민감도는 85%에서 95%로 증가하며, 이는 외국의 연구 결과와 유사하다. 또한 MIST 연구 결과에 의하면 6개의 유방암 위험요소(12세 미만의 이른 초경, 55세 이상의 늦은 폐경, 30세 이상의 늦은 첫 출산, 피임약 복용, 체질량지수 28 kg/m² 이상의 비만, 유방암 가족력) 중 1개 또는 1개 이상을 보유하고 있는 여성의 유방암 발견율은 위험요소가 없는 여성보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(4.34% vs. 2.23%, P=0.001). 이처럼 유방암 위험군으로 초보적 정의를 내린 여성들에 대한 추가 분석에 의하면 유방초음파 검진의 유방암 발견율은 3.09%로 유방축진 검진 발견율 1.73%보다 유의하게 높았지만(P=0.002), 유방촬영 검진 발견율 3.18%과의 비교에서는 유의한 차이가 없었다(P=0.663). 따라서 유방초음파와 유방촬영을 비교해보면 전자는 후자에 비해 특이도(98.6% vs. 98.1%, P=0.001)에서 높을 뿐, 이를 제외한 민감도(68.8% vs. 73.9%, P=0.663), 양성 예측값(18.5% vs. 14.1%, P=0.221) 및 음성 예측값(99.9%

vs. 99.9%, P=0.574)에서는 모두 유의한 차이가 없었다. MIST 연구는 국내외 유사 연구의 결과와 일치한다. 미국과 유럽 등 국가에서 진행되는 여러 유방암 검진 유사 연구에 따르면, 유방촬영 단독 검진의 유방암 발견율과 민감도는 모두 유방초음파 단독 검진보다 높은 것으로 나타났다(58, 60, 61). 하지만 Ohuchi 등의 연구에서는, 유방초음파 단독 검진의 발견율과 민감도가 유방촬영 단독 검진보다 높다는 상반된 결과를 내놓기도 하였다(58). 중국에서 진행한 전향적인 다기관 무작위 대조군 연구결과에 의하면, 유방암 고위험군에서 유방초음파 단독 검진 민감도는 유방촬영 단독 검진 민감도보다 유의하게 높지만(100% vs. 57.1%, P=0.04), 이 둘의 특이도(100% vs. 99.9%, P=0.51)와 양성 예측값(72.7% vs. 70.0%, P=0.87)에서는 유의한 차이가 없었다. 이에 유방암 위험군에서는 유방초음파 검진이 유방촬영 검진보다 우수하다고 결론을 내렸다(66). 이러한 상반된 결과를 얻게 된 이유는 검진방법의 차이 또는 대상 집단의 유방밀도 특성의 차이에서 비롯 되었을 수 있다. 위에서 서술한 검진 연구들에서 공통적인 부분은 유방촬영 음성 판정 하에서의 유방초음파 검진이다. 유방촬영과 유방초음파 병용 검진이다. 모두 유방암의 발견율과 정확도를 향상시킬 수 있다는 것이다. 그와 동시에 위양성률과 소환율을 증가시킬 수 있는 잠재적인 위험도 존재한다. 이상의 검진 연구결과들을 종합하여, 본 지침에서는 유방촬영 검진에서 음성 판정을 받은 여성중 치밀형 유방을 가진 여성에는 유방초음파 추가 검진을 권고하고, 조발성 유방암 가족력 또는 유방암 돌연변이 유전자가 없는 40~44세 유방암 중간 위험군 여성의 검진에는 유방초음파 검진을 권고하며, 45세 이상 고위험군 여성에는 유방촬영과 유방초음파 검진의 이익과 위험 그리고 서로의 보완점을 고려하여 유방촬영과 유방초음파 병용 검진을 권고하며 이를 B등급으로 한다.

유방암 검진에서 유방축진의 사용 가치는 여전히 불명확하다. WHO에 의하면 경제적으로 발전하지 못한 지역에서의 유방축진은 50~69세 여성들에게 혜택을 줄 수 있다고 한다. 미국 NCCN(National Cancer Comprehensive Network) 지침에서도 평균 위험도 여성은 25세부터 자발적으로 유방 축진검사를 받을 수 있도록 권고하는데, 이 또한 내원하여 진료를 받든지 기회성 검진(opportunistic screening)을 받든지 하는 사람들에게 한에서만 적합하다. 그러나 대부분의 국가 또는 기관의 유방암 검진 지침에서 유방암의 검진으로 유방 축진 단독 검사를 권고하지 않음에도 불구하고 실제로 유방축진과 유방촬영을 병용한 검사는 일부 유방암 검진 지침에서 여전히

히 반영되고 있다. 중국항암협회와 일본 유방암 검진 지침에서는 유방촉진을 유방촬영의 보완검진 방법으로 여기고 있지만(67-68), 한국 유방암 검진 지침에서는 유방촉진 단독 검진 또는 유방촉진과 유방촬영 병용검진은 근거가 불충분하다고 지적하였다. 유방촉진과 유방촬영 병용 여부에 따른 유방암 검진 무작위 대조군 비교 연구와 3개의 관찰 연구에서, 유방촬영에 기초한 유방촉진 병용은 뚜렷한 이익이 없었다. 즉 유방촬영과 유방촉진을 병용한 검진과 유방촬영 단독 검진의 비교에서 정확도와 조기 유방암 발견율에는 뚜렷한 변화가 없었다(69). MIST 연구 결과에 따르면, 유방촉진 검진의 민감도는 42.16%, 특이도는 99.52%, 양성 예측값은 21.29%, 음성 예측값은 99.82%로, 유방촉진 검진의 민감도는 유방촬영 검진의 민감도(85.86%)와 유방초음파 검진 민감도(62.75%)에 비하여 현저히 낮았다. 이는 유방촉진을 유방암의 단독 검진방법으로 사용할 수 없음을 말해준다. 그러나 유방촉진 단독 검진은 검진을 전혀 시행하지 않은 군에 비해서는 조기 유방암 발견율이 높을 수 있다. 또한 유방촬영과 유방촉진의 병용 검진이 검진의 실질적인 이익을 크게 향상시킬 수 있는지에 대한 증거는 아직 충분하지 않다. 따라서 유방촉진은 유방영상 검진 전의 초기 수단으로만 권고한다.

전통적인 유방암 검진 방법에는 일정한 한계가 존재하는데, 유방촬영은 치밀형 유방에 대한 민감도가 낮고, 유방촉진과 유방초음파 검진은 검사자의 기술 의존도가 높다는 것이다. 국내외 학자들은 기존 검진 기술에 대한 지속적인 개선 이외에, 유방암 검진에서의 기타 영상의학 검진 방법 적용가능성도 꾸준히 탐색하고 있다. 기타 영상의학 검진 방법에는 디지털 유방 단층촬영(DBT), 유방 MRI, 자동 유방초음파(ABUS) 검진 등이 있다. 디지털 유방촬영과의 비교에서, 디지털 유방촬영과 디지털 유방 단층촬영의 병용 또는 단독 디지털 유방 단층촬영은 유방암의 발견율을 증가시키고 소환율은 감소시킬 수 있다. 이탈리아의 연구에 따르면 추가 디지털 유방 단층촬영의 유방암 검진은 위양성률을 17.2% 감소시킬 수 있으며 또 불필요한 생검을 피할 수 있었다(70). 향후 디지털 유방 단층촬영 사용 확대 전망이 있는 것은 사실이지만 아직까지 그 한계는 매우 뚜렷하다. 예를 들면 촬영과 판독시간이 길고, 방사선량이 높으며, 비용이 비싸다. 3개의 전향적인 연구에 의하면 유방촬영 또는 유방초음파 검진에서 음성 판정을 받은 치밀형 유방 여성들에 대해 MRI 추가 검진을 시행한 결과 유방암 발견율은 3.5~28.6/1,000명, 소환율은 8.6~23.4%, 양성 예측값은 3.0~33.3%이었다(71-73). 이는 유방촬영과 유방초음파 검진에서 음성 판정을 받은

치밀형 유방 여성에 대한 MRI 추가 검진이 유방촬영과 유방초음파에서 놓친 유방암을 발견할 수는 있지만 동시에 소환율과 위양성률 또한 높아질 수 있다는 것을 말한다. 아직 중국에서 디지털 유방 단층촬영 또는 유방 MRI를 사용하여 평균 위험도 여성을 상대로 유방암 검진을 시행한 연구 보고서는 없다. 위에서 언급한 새로운 검진 방법들을 평균 위험도 여성 검진에서 사용한 사례가 없고 또 그 이익과 한계도 공존한다는 사실을 고려하여, 본 지침에서는 아직 명확한 권고를 하지 않을 것이며, 추후 그 근거가 확실해질 때 다시 보완 할 예정이다.

3) 검진의 주기

- 평균 위험도 여성에 한해서는 유방촬영 검진을 2년 주기로 받을 것을 권고한다(A등급).
- 조발성 유방암 가족력 또는 유방암 돌연변이 유전자가 없는 유방암 중간 위험군인 40~44세의 여성은 1년 주기로 유방초음파 검진을 받을 것을 권고한다. 유방초음파 검진에서 음성판정시 매년 1회의 유방 MRI 추가 검사를 권고한다(C등급). 45세 이상의 유방암 중간 위험군 여성은 1년 주기로 유방촬영과 유방초음파 병용 검진을 받을 것을 권고한다. 유방촬영 및 유방초음파 검진에서 모두 음성 판정시 매년 1회의 유방MRI 추가 검사를 권고한다(C등급).

국내의 다양한 지침 또는 컨센서스에 따라 검진 주기에 대한 권고사항도 서로 다르다. 미국예방정책국특별위원회(USPSTF)는 50~74세의 여성들에게는 2년 주기의 검진을 권고하고 있고, 미국암학회(ACS)는 45~54세의 여성에 대해 1년 주기로 검진을 권고하고 있으며 55세 이상의 여성은 2년 주기 또는 매년 1회의 유방촬영 검진을 권고한다. 미국 NCCN과 한국 국립암센터는 40세 이상의 여성들에게 매년 1회의 지속적인 검진을 권고하고 있고, 국제암연구기구(IARC)는 이에 대한 증거가 충분하지 않다고 판단하여 명확한 검진 주기를 내놓지 않았다. <중국항암협회 유방암진단치료지침>에 의하면 유방암 평균 위험도인 여성에서 40~49세와 70세 이상의 여성에게는 매년 1회의 기회성 검진을 권고하고 있고, 50~69세의 여성에 대해서는 1~2년을 주기로 1회의 기회성 검진 또는 집단 검진을 권고한다(68). 따라서 이와 같은 국내외의 평균 위험도 여성에 대한 유방암 검진 주기 권고방안을 종합하여 본 지침에서는 2년 주기로 1회의 유방촬영 검진을 권고하며, 이를 A등급으로 한다. 그리고 중간 위험군 여성의 경우 매년 1회 검진을 권고하고, 구체적인 검진 방법은 다를 수 있는

며, 이를 C등급으로 한다.

(2) 고위험군 여성의 유방암 검진

유방암 고위험군 여성에 대해 국내외 조직과 기관이 정한 범위가 서로 다르므로 본 지침에서 중국 여성의 생리적 특성을 고려하여 채택한 유방암 고위험군 여성의 정의는 아래와 같다.

- 1) 최소 2명의 일등친 또는 이등친 여성 친인척이 유방암 과거력을 갖고 있는 경우
- 2) 최소 1명의 일등친이 BRCA1/2 유전자 변이를 갖고 있는 경우
- 3) 최소 1명이 아래의 1개 조건에 부합하는 유방암 일등친인 경우
 - ① 발병 연령이 45세 미만인 경우
 - ② 발병 연령이 45~50세이며 동시에 최소 1명의 일등친 가족이 연령에 상관없이 상피성 난소암, 난관암, 원발성 복막암이 있는 경우
 - ③ 2개의 원발성 유방암이 있으며 동시에 첫 발병 연령이 50세 미만인 경우
 - ④ 발병 연령과 상관없이 최소 2명의 일등친 가족이 상피성 난소암, 난관암, 원발성 복막암이 있는 경우
 - ⑤ 남성 유방암이 있는 경우
- 4) 자신이 유방암 유전자 돌연변이 보인자인 경우
- 5) 일등친 중 유전성 암 증후군이 있는 경우(예, 유전성 유방·난소 증후군, Cowden 증후군, Li-Fraumeni 증후군, Peutz-Jeghers 증후군, Lynch 증후군 등)
- 6) 유관이나 소엽의 비정형 증식증 또는 소엽상피내암 과거력이 있는 경우
- 7) 흉부 방사선치료 과거력이 있는 경우

1) 검진 권고

- 조발성 유방암 가족력과 유방암 돌연변이 유전자를 보유하고 있는 고위험군 여성에 한해서는 검진 시작 연령을 35세로 앞당기도록 권고하고, 유방암 중간 위험군 여성의 검진 시작 연령은 40세로 앞당기도록 권고한다(C등급).
- 유방 MRI를 조발성의 유방암 가족력과 유방암 돌연변이 유전자를 보유하고 있는 고위험군 여성에 대한 지속적인 검진 또는 유방촬영 및 유방초음파 검진에서 음성 판정을 받은 유방암 중간 위험군 여성들에 대한 보충성 검진에 사용할 것을 권고한다(C등급).
- 조발성 유방암 가족력과 유방암 돌연변이 유전자를

보유하고 있는 고위험군 여성은 매년 1회의 유방암 MRI를 받을 것을 권고한다(B등급).

외국의 유방암 검진 지침은 모두 유방암 가족력 또는 명확한 유전적 위험이 있는 고위험군 여성에 대한 검진 시작 연령과 검진 방법을 제시하고 있다. 미국암학회(ACS)에서는 매년 1회 MRI를 시행해야 한다고 제시하였지만 미국예방정책국특별위원회(USPSTF) 및 국제암연구기구(IARC)에서는 검진이 잠재적으로 이익이 될 수 있다고만 하고 명확한 검진 권고를 제시하지 않았다. <중국항암협회 유방암진단치료지침>에서는 유방암 고위험군 여성이 앞당겨 검진(20~40세)을 받을 것을 권고하고, 검진 주기는 매년 1회로 하며, 검진 방법은 일반인들에서 보편적으로 사용되는 유방촬영, 유방초음파, 유방축진 이외에 MRI 등 새로운 영상의학 검진 방법을 사용할 것을 권고하고 있다(68). 본 지침에서는 국내외 고위험군 여성에 대한 검진 전략을 참고하여, 검진 연령을 35세로 앞당기는 것을 권고하고 아울러 유방 MRI 검사의 중요성을 제기하였다.

2) 유전자 검사

유방암 BRCA 유전자는 중요한 암 감수성 유전자 및 억제 유전자로 BRCA1 및 BRCA2를 포함하고 있으며, 그 변이는 병원성 생식계열 돌연변이에 의한 유방암의 80%를 설명할 수 있다(74). 생식계열 BRCA1/2 돌연변이는 여성의 유방암, 난소암 및 기타 암의 발생 위험을 유의하게 높인다. 중국에서 진행한 3가지 연구 데이터에 의하면, 건강한 일반여성, 산발성 유방암 환자, 가족성 유방암 환자, 40세 미만 가족성 유방암 환자 및 유방암 가족력이 있는 양측성 유방암 환자에서 BRCA1/2 돌연변이의 확률은 각각 0.4%, 3.5%, 12.7%, 27.0%, 30.0%이다(75-77). BRCA1과 BRCA2 돌연변이가 있는 여성의 70세까지의 유방암 발생 위험도는 37.9%와 36.5%이지만 일반 여성의 유방암 발생률은 3.6%에 불과하다(77). 그러므로 유방암 고위험군 여성에서는 분자 진단 기술을 사용하여 유방암 감수성 유전자 돌연변이 검사를 진행하는 것이 매우 중요하다. 국제암연구기구(IARC), 미국의학유전학·유전체학학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG), 배아돌연변이유전자해석실증언맹(Evidence-based Network for the Interpretation of Germline Mutant Alleles, ENIGMA)의 분류 시스템에 근거하여 BRCA 유전자 돌연변이를 위험 정도에 따라 5가지로 나눈다. 2017년 발표한 <BRCA 데이터 해석에 대한 중국 전문가 컨센서스>는 중국에서 BRCA 검사의 임상적

응용에 촉진작용을 하였다(78).

현재, 유전자 검사가 유방암 사망률을 낮출 수 있다는 증거는 충분하지 않지만 유전자 검사를 원하는 유방암 고위험군 여성들은 BRCA1/2 유전자 검사를 할 수 있으며, NCCN 지침을 참고하여 필요할 경우 동시에 CDH1, PTEN, STK11, TP53, ATM, CHEK2, PALB2, NF1, NBN 등 유방암 감수성 유전자 검사도 시행할 것을 권고한다. 그리고 유전자 검사 전후에 필히 전문의와의 상담을 진행할 것을 강력히 권고하는데, 이는 유전자 검사의 잠재적 이익, 위험과 한계를 충분히 이해할 필요가 있으며 유전자 검사 결과의 전문적인 해석이 필요하기 때문이다. 유방암의 유전적 발병 위험이 이미 알고 있는 감수성 유전자에 의해 설명될 수 없는 경우, 다중 유전자 검사는 단일 유전자 검사보다 더 효과적이고 비용편익성이 높을 수 있다.

3) 예방적 개입

WHO에서 제시한 인류 건강 “4대 초석”인 합리적인 식사, 적당량의 운동, 금연과 절주, 심리적 평형 등은 유방암 고위험군 여성의 생활방식 교육에 관한 기본 원칙이기도 하다.

유방암 예방에 사용되는 주요 약물에는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제와 아로마타제 억제제가 있다. 타목시펜은 가장 먼저 미국식품의약국(FDA)의 승인을 받아 유방암 예방에 사용된 선택적 에스트로겐 수용체 조절제이다. 무작위 대조군 연구에 의하면 30~70세의 유방암 고위험군 여성에서 타목시펜은 유방암 발생률을 38% 감소시켰는데 그 중 ER 양성 유방암의 발생률은 48% 감소시켰다(79-82). 아로마타제 억제제 또한 유방암 예방 분야에서는 차세대 유방암 내분비 약물로서 유용하다. 2011년 북미와 유럽이 주관하여 진행한 전향적 이중맹검 위약 대조 임상연구에서, 35세 이상 난소 절제 또는 폐경 후 여성 총 4,560명에게 엑스메스탄(exemestane, Aromasin) 또는 위약을 5년동안 복용하게 하고, 그 결과를 살펴보니 엑스메스탄은 집단에서 침윤성 유방암 발생률(0.19% vs. 0.55%, $P=0.002$)과 관상피내암을 포함한 전체 유방암 발생률(0.35% vs. 0.77%, $P=0.004$)을 감소시켰다. 결론적으로 이 연구는 엑스메스탄이 35세 이상 고위험군 여성의 유방암 발생률을 감소시킬 수 있음을 보여주었다(83). 다른 연구결과에 의하면, 5년동안 아나스트로졸(anastrozole)을 복용했더니 위약에 비해 최소 1개 위험요소를 갖고 있는 40~70세 여성들의 유방암 발생률(2% vs. 4%, $P<0.0001$)을 현저히 감소시켰고 동시에 유방암의 7년 누적 예측 발생률(2.8% vs. 5.6%)도 감소시켰다(84).

약물 반응 및 피험자 순응도 등 면에서 논쟁이 존재하는 것은 사실이지만, 위에서 언급된 연구 기준을 충족시키는 위험 인자를 갖는 해당 연령 여성에서의 아로마타제 억제제 사용은 여전히 현실적인 의미가 있다고 판단되므로 중국 국내 임상에서 참고할 가치가 있다.

NCCN는 유방암 고위험군 여성이 아래의 기준에 부합하고 유방암 위험도를 줄이려는 의지가 강한 경우 예방적 수술을 고려할 수 있다고 권고한다(85). 1) 명확히 유방암과 (또는) 난소암 가족력이 있는 경우(일등친이 양측성 유방암이 있는 경우, 50세미만 다수의 일등친이 유방암 또는 난소암이 있는 경우); 2) 유방암 감수성 유전자 또는 고위험 유전자 병원성 돌연변이 보유자; 3) 소엽상피내암이 있고 더불어 유방암 가족력도 있는 경우; 4) 30세 이전 흉부 방사선치료를 받은 과거력이 있는 경우, 예를 들면, 호지킨 림프종으로 방사선치료를 받은 환자 등이다. 유방암 위험도를 줄이기 위한 예방적 수술에는 주로 양측 유방절제술과 난관-난소 절제술이 있다. 양측 유방절제술은 BRCA1/2 돌연변이 보인자의 유방암 발생 위험을 90% 줄일 수 있다(86). 양측 난관-난소 절제술은 BRCA1/2 돌연변이 보인자의 유방암 발생 위험을 약 50% 줄일 수 있다(87). 예방적 양측 난소 절제술의 적용은 아직 연구 단계에 있으며 수술 시행을 지지할 수 있는 결정적 데이터가 없기 때문에 환자 스스로가 수술의 이익과 위험, 환자의 유전적 배경, 개인의 의지 및 신체조건, 경제수준 등 여러 면의 요소들을 고려하여 결정하기를 권고한다. 중국 국내에는 아직 예방적 수술이 주는 이익에 대한 증거가 확인되지 않았다.

4. 유방암 검진의 보건경제학적 평가

암검진, 특히 인구 기반의 암검진은 사회 자원을 전반적으로 조정하여 각계 각층의 의료 및 보건 자원들을 명확히 나누고 동시에 상호 협력할 수 있도록 하는 사회적 동원 과정이다. 개발도상국이며 지역 경제 발전이 불균형적인 중국에서는 비용편익을 포함한 종합적인 판단이 중요하다. 때문에, 유방암 검진 지침을 제정하는 것과 동시에 중국에서 인구 기반 유방암 검진의 보건경제학적 평가를 수행하는 것이 특히 중요하다.

CNBCSP-Urban 프로젝트에서 얻은 검진군의 병기별 유방암 구성 결과와 MIST 프로젝트에서 얻은 검진 방법별 민감도와 특이도 등의 정보 및 같은 병기 유방암과 연관이 있는 임상 변수, 그리고 CNBCSP-Urban 프로젝트에서 얻은 유방암 검진 비용, 진단 비용, 프로젝트 관리 비

용 및 같은 시기에 보고된 다른 병기의 유방암 치료 비용 등의 정보에 근거하고 유방암 질병 진행 모델을 이용해서 유방암 검진의 비용효과 분석 마르코프(Markov) 모델을 구축하였다(88). 기본 모델의 상대적 합리성에 대한 초보적인 검증을 기반으로, 검진을 하지 않는 것에 대한 검진의 상대적인 증분비용(incremental cost), 질보정수명(QALY) 및 그 차이를 분석하였다. 또한 검진 시작 연령(시작 연령이 40세 또는 45세, 종료 연령이 64세, 69세 또는 74세)과 검진 주기(매 2년 또는 매 3년) 및 검진 방법(유방촬영, 유방초음파 및 유방촉진의 단독 또는 병용, 병렬 또는 직렬)으로 구성된 132가지 유방암 검진 전략의 증분비용효과(ICER)를 체계적으로 평가하였다.

2010년 중국 1인당 평균 국내총생산(GDP)(30,876 위안) 및 WHO 권장 표준(1인당 평균 GDP<3배, 즉 <93,628위안)에 근거하여 132가지 유방암 검진 전략과 검진을 하지 않은 증분비용효과를 비교분석한 결과에 의하면, 40~64세 여성에 대해 2년마다 1회의 유방촉진과 유방초음파의 병용 검진 전략은 검진을 하지 않은 것에 비해 당시 “비용효과” 평가 기준에 부합하고 가장 효과적인 검진 전략이었다. 중국 의료수준이 향상되고 유방암 발생률이 증가함에 따라, 상승한 중국 여성의 연령별 사망률과 유방암 발생률을 현재 수준으로 조정하는 것이 필요하다. 2016년 중국 1인당 평균 GDP(53,935위안) 및 WHO의 권장 표준(1인당 GDP <3배, 즉 161,805위안)에 따르면, 해당 매개 변수를 조정 한후 “비용효과” 평가 기준에 부합하고, 또한 가장 효과적인 검진 전략은 40~64세 여성에 대해 유방촉진과 유방촬영 검진을 2년마다 1회 진행하는 것이다. 앞으로 더 많고, 더 정확한 의학적 증거 자료를 얻기 위해서는 더 큰 규모의, 더 완벽한 구상의 장기적인 유방암 검진 무작위 대조군 연구가 필요하다.

5. 요약 및 전망

유방암의 집단 검진, 조기 진단과 조기 치료는 유방암 치유율을 높이는데 가장 효과적인 방법임이 국내외에서 입증되었다. 중국 여성의 특성에 맞는 유방암 검진 지침을 마련하는 것이 급선무이다. 이에 지난 20년동안 중국항암 협회와 국가중양임상의학연구센터(텐진)가 협동하여 중국의 도시와 농촌 여성 집단을 대상으로 3개의 유방암 검진 프로젝트를 설계하고 완성하였다. 그리고 이 프로젝트들의 결과 분석을 기반으로, 유럽, 미국, 일본 등 국가에 현존하는 보다 성숙한 유방암 검진지침을 참고하고 또 중국 국내 전문가들이 발표 한 관련 문헌을 채택하여 지금의

“중국 여성의 유방암 검진 지침”을 제정하였다.

본 지침은 유방암 검진 시작 연령, 검진 방법의 선택, 검진 주기와 비용효과 분석 등과 관련해서 중국 여성의 유방암 발생 특성과 중국 경제 발전 수준에 맞는 구체적인 규범으로, 이는 중국의 인구 기반 유방암 검진을 더욱 표준화하고 유방암 환자의 장기 치유율을 효과적으로 향상 시킴에 있어 매우 중요한 의의를 갖는다. 본 지침에서는 기존 연구 데이터에 근거하여 유방암 위험 인구 집단의 개념을 제시함과 동시에 고위험군의 범위를 재정의하고 차별화된 검진 방법을 제정하였으며, 고위험군 유방암 감수성 유전자 검사 및 예방적 조치에 대해서도 초보적인 의견을 제시하였다.

중국은 다민족 개발도상의 대국으로, 지역에 따라 경제, 사회, 문화적 차이가 매우 크고 중국 국내에 참고할 수 있는 관련 연구 결과가 많지 않기에 처음 제정한 “중국 여성 유방암 검진 지침”은 누락과 편파성을 면치 못했다. 향후 유방암 집단 검진 경험이 부단히 축적되고 심화됨에 따라 “중국 여성의 유방암 검진 지침”도 수정하고 보완하는 과정이 필요할 것이다.

결 론

“중국 여성의 유방암 검진 지침”은 중국 여성의 유방암 검진 데이터를 기초로 유럽, 미국, 동아시아 등 국가의 최신 유방암 검진 지침 또는 컨센서스를 참고하여, 유방암 평균 위험군과 고위험군 여성에 대한 검진 권고안을 처음으로 제시하였다는 데 큰 의의가 있다. 평균 위험도인 여성의 검진 시작 연령을 45세로 정한 것이 우리나라와 일본의 유방암 검진 지침과 눈에 띄는 차이이며 이는 중국의 국내 연구 결과와 미국 ACS의 검진 지침 변화를 반영한 것으로 우리나라 유방암 검진 지침에도 시사하는 바가 있다(89, 90). 향후 전개될 중국 여성의 유방암 검진 사업은 보건학적 측면에서 중국뿐만 아니라 전세계적으로 중요하므로 우리도 진행 과정에 관심을 갖을 필요가 있다. 향후 한중일 유방검진학회 및 유방영상의학회간 교류 등을 통해 동아시아 각국의 유방암 검진사업을 상호 지원하고 필요 지식을 공유하는 방법을 모색해 봐야할 것이다.

참 고 문 헌

1. Jia M, Zheng R, Zhang S, et al. Female breast cancer incidence and mortality in 2011, China. J Thorac Dis 2015;7(7):1221-1226

2. Zuo TT, Zheng RS, Zeng HM, et al. Female breast cancer incidence and mortality in China, 2013. *Thorac Cancer* 2017;8(3):214-218
3. 陈万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 1989-2008年中国恶性肿瘤发病趋势分析. *中华肿瘤杂志* 2012;34(7):517-524
4. Zeng H, Zheng R, Zhang S, et al. Incidence and mortality of female breast cancer in China, 2009. *Thorac Cancer* 2013;4(4):400-404
5. Zeng H, Zheng R, Zhang S, et al. Female breast cancer statistics of 2010 in China: estimates based on data from 145 population-based cancer registries. *J Thorac Dis* 2014;6(5):466-470
6. Chen W, Zheng R, Zuo T, et al. National cancer incidence and mortality in China, 2012. *Chin J Cancer Res* 2016;28(1):1-11
7. 李贺, 郑荣寿, 张思维, 等. 2014年中国女性乳腺癌发病与死亡分析. *中华肿瘤杂志* 2018;40(3):166-171
8. 孙可欣, 郑荣寿, 顾秀瑛, 等. 2000-2014年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病趋势及年龄变化情况分析. *中华预防医学杂志* 2018;52(6):567-572
9. Zeng H, Zheng R, Guo Y, et al. Cancer survival in China, 2003-2005: a population-based study. *Int J Cancer* 2015;136(8):1921-1930
10. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(4):271-289
11. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-386
13. Huang Y, Dai H, Song F, et al. Preliminary effectiveness of breast cancer screening among 1.22 million Chinese females and different cancer patterns between urban and rural women. *Sci Rep* 2016;6:39459
14. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: the HIP randomized controlled trial. Health insurance plan. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:27-30
15. Chu KC, Smart CR, Tarone RE. Analysis of breast cancer mortality and stage distribution by age for the health insurance plan clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(14):1125-1132
16. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, et al. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the health insurance plan of greater New York study. *J Natl Cancer Inst* 1986;77(2):317-320
17. Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Ten- to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982;69(2): 349-355
18. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty-five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian national breast screening study: randomised screening trial. *BMJ* 2014;348:g366
19. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. The Canadian national breast screening study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years. *Ann Intern Med* 2002; 137(5 Part 1):305-312
20. Miller AB, To T, Baines CJ, et al. Canadian national breast screening study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *J Natl Cancer Inst* 2000;2(18):1490-1499
21. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian national breast screening study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992;147(10):1459-1476
22. Miller AB, Baines CJ, To T, et al. Canadian national breast screening study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 1992;147(10):1477-1488
23. Moss SM, Wale C, Smith R, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9):1123-1132
24. Johns LE, Moss SM. False-positive results in the randomized controlled trial of mammographic screening from age 40 ("Age" trial). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11):2758-2764
25. Moss SM, Cuckle H, Evans A, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9552):2053-2060
26. Frisell J, Lidbrink E, Hellström L, et al. Follow-up after 11 years-update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45(3):263-270
27. Frisell J, Lidbrink E. The Stockholm mammographic screening trial: risks and benefits in age group 40-49

- years. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:49-51
28. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L, et al. Randomized study of mammography screening-preliminary report on mortality in the Stockholm trial. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18(1):49-56
29. Frisell J, Glas U, Hellstrom L, et al. Randomized mammographic screening for breast cancer in Stockholm. Design, first round results and comparisons. *Breast Cancer Res Treat* 1986;8(1):45-54
30. Zackrisson S, Andersson I, Janzon L, et al. Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmö mammographic screening trial: follow-up study. *BMJ* 2006;332(7543):689-692
31. Andersson I, Janzon L. Reduced breast cancer mortality in women under age 50: updated results from the Malmö mammographic screening program. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:63-67
32. Ikeda DM, Andersson I, Wattsgård C, et al. Interval carcinomas in the Malmö mammographic screening trial: radiographic appearance and prognostic considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159(2):287-294
33. Tabár L, Duffy S. Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1989;298(6665):48-49
34. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297(6654):943-948
35. Andersson I, Janzon L, Sigfusson BF. Mammographic breast cancer screening-a randomized trial in Malmö, Sweden. *Maturitas* 1985;7(1):21-29
36. Bjurstram N, Björnelid L, Warwick J, et al. The Gothenburg breast screening trial. *Cancer* 2003;97(10):2387-2396
37. Miller AB, Baines CJ, To T. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1998;83(1):186-190
38. Bjurstram N, Björnelid L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast screening trial: first results on mortality, incidence, and mode of detection for women ages 39-49 years at randomization. *Cancer* 1997;80(11):2091-2099
39. Bjurstram N, Björnelid L, Duffy SW, et al. The Gothenburg breast cancer screening trial: preliminary results on breast cancer mortality for women aged 39-49. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;22:53-55
40. Tabar L, Chen TH, Hsu CY, et al. Evaluation issues in the Swedish two-county trial of breast cancer screening: an historical review. *J Med Screen* 2017;24(1):27-33
41. Yen AM, Duffy SW, Chen TH, et al. Long-term incidence of breast cancer by trial arm in one county of the Swedish two-county trial of mammographic screening. *Cancer* 2012;118(23):5728-5732
42. Tabar L, Vitak B, Chen TH, et al. Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 2011;260(3):658-663
43. Duffy SW, Tabar L, Vitak B, et al. The Swedish two-county trial of mammographic screening: cluster randomisation and end point evaluation. *Ann Oncol* 2003;14(8):1196-1198
44. Nyström L, Andersson I, Bjurstram N, et al. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomized trials. *Lancet* 2002;359(9310):909-919
45. Tabar L, Fagerberg G, Chen HH, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. New results from the Swedish two-county trial. *Cancer* 1995;75(10):2507-2517
46. Wang Q, Li J, Zheng S, et al. Breast cancer stage at diagnosis and area based socioeconomic status: a multicenter 10-year retrospective clinical epidemiological study in China. *BMC Cancer* 2012;12(1):122
47. Zheng S, Bai JQ, Li J, et al. The pathologic characteristics of breast cancer in China and its shift during 1999-2008: a national-wide multicenter cross-sectional image over 10 years. *Int J Cancer* 2012;131(11):2622-2631
48. 李卫芹, 李蓉, 刘佩芳, 等. 中国乳腺癌筛查模式探讨. *中华流行病学杂志* 2016;37(7):1039-1043
49. Corsetti V, Houssami N, Ghirardi M, et al. Evidence of the effect of adjunct ultrasound screening in women with mammography-negative dense breasts: interval breast cancers at 1-year follow-up. *Eur J Cancer* 2011;47(7):1021-1026
50. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, et al. Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts: interim report of a prospective comparative trial. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1882-1888

51. Weigert J, Steenbergen S. The connecticut experiments second year: ultrasound in the screening of women with dense breasts. *Breast J* 2015;21(2):175-180
52. Moon HJ, Jung I, Park SJ, et al. Comparison of cancer yields and diagnostic performance of screening mammography vs. supplemental screening ultrasound in 4394 women with average risk for breast cancer. *Ultraschall Med* 2015;36(3):255-263
53. Parris T, Wakefield D, Frimmer H. Real world performance of screening breast ultrasound following enactment of Connecticut Bill 458. *Breast J* 2013; 19(1):64-70
54. Girardi V, Tonegutti M, Ciatto S, et al. Breast ultrasound in 22,131 asymptomatic women with negative mammography. *Breast* 2013;22(5):806-809
55. Leong LC, Gogna A, Pant R, et al. Supplementary breast ultrasound screening in Asian women with negative but dense mammograms-a pilot study. *Ann Acad Med Singapore* 2012;41(10):432-439
56. Youk JH, Kim EK, Kim MJ, et al. Performance of hand-held whole-breast ultrasound based on BI-RADS in women with mammographically negative dense breast. *Eur Radiol* 2011;21(4):667-675
57. Brancato B, Bonardi R, Catarzi S, et al. Negligible advantages and excess costs of routine addition of breast ultrasonography to mammography in dense breasts. *Tumori* 2007;93(6):562-566
58. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan strategic anti-cancer randomized trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10016):341-348
59. Brem RF, Tabar L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: the SomoInsight study. *Radiology* 2015; 274(3):663-673
60. Berg WA, Bandos AI, Mendelson EB, et al. Ultrasound as the primary screening test for breast cancer: analysis from ACRIN 6666. *J Natl Cancer Inst* 2015; 108(4):pii367
61. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, et al. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol* 2010;20(3):734-742
62. Wilczek B, Wilczek HE, Rasouliyan L, et al. Adding 3D automated breast ultrasound to mammography screening in women with heterogeneously and extremely dense breasts: report from a hospital-based, high-volume, single-center breast cancer screening program. *Eur J Radiol* 2016;85(9):1554-1563
63. Venturini E, Losio C, Panizza P, et al. Tailored breast cancer screening program with microdose mammography, US, and MR imaging: shortterm results of a pilot study in 40-49-year-old women. *Radiology* 2013;268(2):347-355
64. Giuliano V, Giuliano C. Improved breast cancer detection in asymptomatic women using 3D-automated breast ultrasound in mammographically dense breasts. *Clin Imaging* 2013;37(3):480-486
65. Dong H, Huang Y, Song F, et al. Improved performance of adjunctive ultrasonography after mammography screening for breast cancer among Chinese females. *Clin Breast Cancer* 2018;18(3):e353-e361
66. Shen S, Zhou Y, Xu Y, et al. A multi-centre randomised trial comparing ultrasound vs. mammography for screening breast cancer in high-risk Chinese women. *Br J Cancer* 2015;112(6):998-1004
67. Tozaki M, Kuroki Y, Kikuchi M, et al. The Japanese breast cancer society clinical practice guidelines for screening and imaging diagnosis of breast cancer, 2015 edition. *Breast Cancer* 2016;23(3):357-366
68. 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017版). *中国癌症杂志* 2017;27(9): 695-760
69. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Thara S, et al. Clinical breast examination: preliminary results from a cluster randomized controlled trial in India. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1476-1480
70. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14(7): 583-589
71. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012;307(13): 1394-1404
72. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, et al. Abbreviated

- breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection—a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol* 2014;32(22):2304-2310
73. Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with an inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(1):109-119
74. Li JY, Jing R, Wei H, et al. Germline mutations in 40 cancer susceptibility genes among Chinese patients with high hereditary risk breast cancer. *Int J Cancer* 2019; 144(2):281-289
75. Zhang J, Sun J, Chen J, et al. Comprehensive analysis of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in a large cohort of 5931 Chinese women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;158(3):455-462
76. Lang GT, Shi JX, Hu X, et al. The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in China: screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing. *Int J Cancer* 2017;141(1):129-142
77. Yao L, Sun J, Zhang J, et al. Breast cancer risk in Chinese women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2016;56(3):441-445
78. BRCA数据解读中国专家共识编写组. BRCA数据解读中国专家共识. *中华病理学杂志* 2017;46(5):293-297
79. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the international breast cancer intervention study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360(9336):817-824
80. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the national surgical adjuvant breast and bowel project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-1388
81. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352(9122):98-101
82. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian tamoxifen prevention study. *Lancet* 1998;352(9122):93-97
83. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2011;364(25):2381-2391
84. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383 (9922):1041-1048
85. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer, version 4. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16(3):310-320
86. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(21):1633-1637
87. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):80-87
88. Wong IO, Kuntz KM, Cowling BJ, et al. Cost effectiveness of mammography screening for Chinese women. *Cancer* 2007;110(4):885-895
89. 이은혜, 박보영, 김남순, 등. 유방암 검진 권고안 개정안. *대한의사협회지* 2015;58(5):408-419
90. 문우경. 유방암의 검진. 문우경편저. 유방초음파진단학, 2판. 서울: 일조각 2019;613-625