

유방암의 역학 및 검진

이수현 · 문우경

서울대학교병원 영상의학과

서론

유방암은 전 세계적으로 발생률이 빠르게 증가하는 질환으로 2020년 국제암 보고서에 따르면 약 226만 명의 여성에서 유방암이 발생하였으며 전체 여성암의 24.5%를 차지하여 전 세계 여성에서 가장 많이 발생한 암이었다. 한편 같은 기간 동안 약 68만명의 여성이 유방암으로 사망하여 전 세계 여성 암 사망원인의 15.5%를 차지하였으며, 유방암은 발생 빈도와 암사망원인 모두 1위를 차지하였다 (1). 유방암 발생률은 선진국에서 높으나 사망률은 선진국의 국가에서 상대적으로 높게 나타난다. 이는 유방암 검진을 통한 조기 진단과 치료의 발전으로 인해 유방암 생존율이 증가하고 있기 때문이다. 유방암 검진은 유방암에 대한 증상이나 징후가 없는 여성을 대상으로 유방암을 조기에 발견하기 위해 검사를 하는 것을 말하며, 다수의 건강한 여성을 대상으로 하므로 검사방법이 간단하고 안전하며 최소한의 부작용을 가져야 한다. 유방촬영술은 무작위대조군 임상연구 및 대규모 관찰연구를 통해 사망률 감소가 입증된 표준 유방암 선별검사방법이다. 우리나라의 유방암은 서구 유럽이나 미국과 비교하여 독특한 역학적 특성을 보인다. 따라서 우리나라 유방암의 역학적 특성을 이해하는 것은 검진 계획을 수립하고 질병을 효율적으로 관리하는 데 있어서 중요하다. 본 종설에서는 우리나라 유방암의 역학적 특성과 유방촬영술 검진의 쟁점에 대해 정리하고자 한다.

1. 우리나라 유방암의 역학적 특성

(1) 유방암 발생률

중앙암등록본부 암등록통계에 따르면 2018년 한 해 동안 우리나라 여성에서 침윤성 유방암 발생자수는 23,547명, 상피내암 4,426명으로 전체 유방암 발생자수는 27,973명이었다 (2). 이는 침윤성 유방암 기준으로 전체 여성암의 20.5%를 차지하여 여성의 암 중에서 발생빈도 1위였다. 연도별 유방암 발생률 추이를 보면 침윤성 유방암의 경우 연령표준화발생률(age standardized rate; ASR)이 2000년 여성인구 10만명 당 25.0명이었으나 지속적으로 증가하여 2018년에는 65.6명으로 2.6배 가량 증가했으며, 상피내암의 경우 2000년에는 연령표준화발생률이 여성인구 10만명 당 1.6명에서 2018년에는 13.4명으로 8배 이상 증가하였다. 연령별 유방암 발생 추이를 보면 2000년부터 2017년까지 40-49세에서 가장 높은 발생빈도를 보이고 있으나, 2010년 이후부터 50대 이후 유방암 환자가 늘어나는 현상을 보이고 있다. 이에 따라 유방암 진단 시 중앙 나이도 2000년에는 46.9세였으나 2011년에 50.2세로 처음 50세를 초과하였으며 2017년에는 51.9세로 점차 증가하는 추세이다 (3). 폐경 전후를 기준으로 비교할 때, 2010년까지는 폐경 전 여성의 유방암 비율이 폐경 후 여성보다 높았으나, 2011년부터 폐경 후 여성 유방암이 51.3%로 절반을 넘기 시작하여 이후 폐경 후 여성의 비율이 점차 증가하는 양상을 보인다.

우리나라 여성의 유방암은 다른 나라 여성의 유방암과 비교할 때 몇 가지 역학적 특징을 가지고 있다. 첫째, 유방암의 발생이 지속적으로 증가하는 추세이나 아직까지 유럽과 미국의 유방암 발생률보다 낮은 발생빈도를 보인다. 2018년 세계 유방암 연령표준화 발생률은 10만명 당 영국 93.6명, 미국 84.9명, 우리나라 59.8명, 일본 57.6명,

통신저자: 이수현
(03080) 서울시 종로구 대학로 101,
서울대학교병원 영상의학과
Tel. (02) 2072-2584 Fax. (02) 743-6385
E-mail: suhyune82@gmail.com

중국 36.1명이었으며 우리나라는 아시아 국가 중 발생률 최상위 그룹에 속한다 (3). 둘째, 구미 여성의 경우 65-69 세까지 지속적으로 유방암 발생률이 증가하다가 그 이후 75-79세부터는 발생률이 감소되는 반면, 우리나라 여성의 경우 50대 초반까지 발생률이 증가하다가 그 이후로는 점차 감소하는 양상을 보인다. 우리나라 여성의 연령별 유방암 발생률이 서구 유럽이나 북미 여성들처럼 폐경기 이후 여성에서 증가하는 양상으로 변해가고는 있으나 뒤집어진 V자형의 연령별 유방암 발생률 양상은 아직도 유지되고 있다. 셋째, 폐경 전 여성 유방암 환자의 비율이 매우 낮은 서구에 비해 우리나라에서는 30-40대 젊은 환자의 비율이 높고, 연령별 연령표준화발생률을 비교하였을 때 우리나라의 30-44세 여성에서 유방암 발생률은 10만명당 98.8명으로 미국이나 일본에 비해 높았다 (3). 결론적으로 우리나라 여성의 유방암 발생률은 구미보다는 낮고 젊은 여성의 유방암은 상대적으로 발생률이 높은 특성을 갖고 있다고 볼 수 있다.

(2) 유방암 사망률 및 생존율

통계청 사망원인 통계에 따르면 유방암으로 인한 여성 사망자수는 2020년 2,725명으로 전체 여성 암사망자 31,387명 중 8.7%를 차지하여, 가장 많은 사망자수를 보인 폐암(15.4%), 대장암(12.4%), 췌장암(10.6%), 간암(8.8%)에 이어 5위였다 (4). 우리나라 여성의 유방암으로 인한 사망률은 1990년 여성인구 10만명 당 2.8명이었으며, 2000년에는 4.8명, 2010년에는 7.5명, 2020년에는 10.6명으로 지속적으로 증가하는 양상을 보이고 있다. 그러나 유방암은 발생률 대비 사망률은 낮은 편이며, 유방암의 사망률은 유방암 발생 증가에 따라 함께 증가하고 있다고 추정된다. 2018년 기준 우리나라의 유방암 연령표준화 사망률은 10만명 당 6.0명으로 영국 14.4명, 미국 12.7명, 일본 9.3명, 중국 8.8명에 비해 가장 낮았다 (3). 이는 의료기술의 발전과 유방 검진에 의한 유방암의 조기 진단의 효과로 생각된다.

한국유방암학회의 유방암등록자료에 따르면 우리나라 유방암 환자의 연도별 병기(stage) 분포는 0기 또는 1기 환자의 비율이 2002년 38.1%에서 점차 증가하여 2010년에 51.9%로 절반을 넘었으며, 2018년에는 62.4%까지 증가하였다 (3). 2001년부터 2012년까지 수술환자의 5년 전체생존율은 91.2%, 10년 전체생존율은 84.8%로 높게 관찰되었으며 조기 유방암으로 분류되는 0, 1, 2기 환자에서는 90% 이상의 높은 생존율을 보이지만, 전신전

이가 있는 4기 환자에서는 34%로 낮은 생존율을 보여 병기에 따라 생존율에 차이가 있었다 (3). 유방암의 5년 순생존율(net survival) 국제비교에 따르면 한국은 2000-2004년 79.5%였으나 2005-2009년 84.0%, 2010-2014년 86.6%로 지속적인 증가세를 보였으며 미국 90.2% (2010-2014년), 일본 89.4% (2010-2014년) 보다 낮았지만 영국 85.6% (2010-2014년)보다 앞선 수치를 보여 세계적인 수준의 생존율을 기록했다 (5).

(3) 위험요인

유방암의 발생 원인이 명확하게 규명된 것은 아니지만 유방암의 위험 요인으로 인정받고 있는 것들에는 이른 초경, 늦은 폐경, 임신 경험이 없는 것과 늦은 연령의 첫 만삭 임신, 폐경 후 비만 등 여성들의 내부 환경요인 외에도, 음주와 흡연 등의 생활습관, 유방암 가족력과 BRCA1/2 유전자 돌연변이 등 개인적 소인과 관련된 요인, 치밀유방, 유방 증식 병변의 과거력 등 유방의 구조적 이상과 관련된 요인, 경구피임약 또는 호르몬 대체요법과 같은 외인성 호르몬이나 유년기의 흉부 방사선 치료력 등 외부 환경인자를 들 수 있다. 우리나라는 지난 20년간 세계에서 유방암 환자 발생이 빠르게 증가한 국가 중 하나로, 서구화된 식생활과 그로 인한 비만, 늦은 결혼과 출산율 저하, 수유 감소, 이른 초경과 늦은 폐경 등으로 에스트로겐에 노출되는 총 기간이 증가한 점 등이 주된 요인으로 생각된다. 개별 여성의 향후 유방암 발생 위험도를 정확히 평가하는 것은 유방 검진 계획 수립에 있어서 중요하다. 여성의 유방암 위험인자를 평가하여 유전성 유방암 위험도와 일반 유방암 위험도를 예측하는 모델로 Claus, BRCAPRO, BOADICEA, Tyrer-Cuzick, Gail, BCSC 모델 등이 있다 (6). 이러한 모델들은 서구 여성의 유방암 역학 자료를 근거로 만들어져 있으며, 이를 그대로 한국 여성들에게 적용하면 발생 확률이 과장될 우려가 있다. 한국인 유방암의 역학적 특징에 기반한 모델로는 유전적 소인인 없는 일반 인구집단을 대상으로 한 변형된 계일모델 KoBCRAT (<https://brl.snu.ac.kr/prediction/>)과 유방암 환자를 대상으로 BRCA 유전자 돌연변이 확률을 예측하는 KoHCalc 모델(<http://www.kohbra.kr/>)이 있으나, 대상군 적용이 제한적이며 다양한 집단에 적용할 수 있는 종합적인 모델의 개발이 필요하다.

2. 유방촬영술을 이용한 유방암 검진

(1) 우리나라의 유방암 검진 권고안

우리나라의 유방암검진 권고안은 2001년 국립암센터와 한국유방암학회 주관으로 제정되었으며, 30세 이상 여성은 매월 유방자가검진, 35세 이상 여성은 2년 주기로 의사에 의한 임상유방진찰, 40세 이상 여성은 1-2년 주기로 임상유방진찰 및 유방촬영술을 받고, 고위험군의 경우 전문가와 상의할 것을 권고하였다. 2015년 개정된 권고안은 국립암센터와 한국유방암학회, 대한영상의학학회, 대한예방의학학회, 대한가정의학회 등의 관련 학회의 다학제 전문가로 위원회를 구성하여 관련권고안을 검토하고, 체계적인 문헌고찰을 통해 유방암 검진의 효과에 대한 의과학적인 근거를 평가하여 발표되었다 (7). 개정된 권고안은 40-69세 일반인구집단여성을 대상으로 유방촬영술을 이용한 유방암 검진을 2년마다 시행할 것을 권고하였으며, 이전 권고안과 비교하여 40세 이상 연령대에서 유방촬영술과 함께 권고됐던 임상유방진찰이 권고항목에서 빠졌고 기존에는 없던 검진종료 연령이 추가됐다. 우리나라 유방암 검진 수검률은 지속적으로 증가하고 있으며 2018년 유방암 검진 총 대상인원 6,371,080명 중 4,069,694명이 검진을 받아 63.8%의 수검률을 보였다 (3).

(2) 외국의 유방암 검진 권고안

유방암 위험도에 따라 고위험군 여성과 평균위험도 여성에 대한 검진 가이드라인을 구분하여 제시하고 있다. 유방암이나 비정형 증식증 병변의 과거력이 없고 BRCA1이나 BRCA2 등의 유전자 변이가 없으며 흉부에 방사선 치료를 받은 과거력이 없는 평균 위험도를 가진 여성에 대해서는 유방촬영술의 시작시기와 검진 주기에 대해서 다양한 권고안이 개발되고 근거가 보고되면서 정기적으로 개정되고 있다. 미국영상의학전문학회(American College of Radiology; ACR)와 미국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network; NCCN)에서는 평균 유방암 위험도를 가진 여성에서 40세부터 매년 유방촬영술을 권고하고 있다 (8, 9). 미국예방정책특별위원회(United States Preventive Services Task Force; USPSTF)에서는 50세부터 74세까지 2년마다 유방촬영술을 권고하고 40-49세에서는 정기적인 유방촬영술을 반대하는 권고안을 2009년에 발표하였다 (10, 11). 캐나다질병예방특별위원회(Canadian Task Force on Preventive

Health Care)에서도 40-49세에서 정기적인 유방촬영술을 권고하지 않고 50-74세 여성에 대해 2-3년마다 유방촬영술을 권고하였다 (12). 미국암학회(American Cancer Society; ACS)는 40세 이상 여성에서 매년 유방촬영술을 권고하는 가이드라인을 고수해오다가 최근 평균 위험도 여성에서는 45세부터 54세까지 매년 정기적인 유방촬영술을 권고하고 55세 이상 여성에서는 2년마다 유방촬영술을 권고하는 새로운 가이드라인을 2015년에 발표하였다 (13). 최근의 유방암 검진 가이드라인은 확립화된 검진 지침보다는 개인의 위험도에 따라 검진의 이익(benefits)과 위해(harms) 간의 균형을 평가하고 개인의 검진에 대한 가치(value)와 선호도(preference)를 존중해야 한다는 추세가 반영되고 있다.

(3) 선별 유방촬영술을 이용한 검진에 관한 쟁점

선별 유방촬영술의 사망률 감소 효과를 보기 위한 대표적인 무작위대조군 임상연구로는 미국 뉴욕에서 시행된 건강보험계획(health insurance plan; HIP) 연구, 캐나다 전국유방암선별검사(canadian national breast screening study; CNBSS) 연구, 스웨덴의 스톡홀름, 말뫼, 고텐부르크, 두 도시연구(Two-Country Trial) 등 4개의 연구와 영국에서 시행된 AGE 연구가 있으며 이들 연구에는 약 60만명의 북미와 유럽 여성이 포함되었다 (14-28). 2016년에 발표된 미국예방정책국특별위원회(U.S. Preventive Services Task Force)의 메타분석에서는 선별 유방촬영술에 의해 사망률이 전체적으로 감소하나 사망률 감소 효과는 39-49세 여성과 70-74세 여성에서 통계적으로 유의하지 않았으며 50-69세 여성에서는 상대적 위험도 0.78 (95% 신뢰구간 0.68-0.90)로 20% 이상의 사망률 감소를 보여 선별검사에 대한 이득이 가장 많은 연령 군이었다 (29). 이처럼 40대 여성에서 유방촬영술의 불명확한 사망률 감소 효과로 인해 폐경전 여성에서의 유방암 발생률이 낮은 미국이나 유럽 등 서구에서는 유방촬영술이 치밀한 유방조직으로 인해 종양을 찾아내기 어려워지면서 위양성률이 높아 불필요한 재소환 및 조직검사를 유발하여 이득보다 위해가 더 많다는 주장이 제기되고 있다. 반면 반대측 입장에서는 40대 여성에서 정기적인 검진을 시행하지 않을 경우 예방 가능한 유방암에 의한 사망을 매년 수천 명 초래할 것이라는 점을 근거로 40대에서의 정기적인 유방촬영술을 권고하고 있다. 우리나라에서는 서구와 달리 40대 여성의 유방암 발생빈도가 가장 높고 국내 유방암 국가암 검진 대상자에 대해 시행한 코호

트내 환자대조군 연구(nested case-control study)에서 40-69세에서 사망률 감소효과가 유의했던 점을 근거로 40세 이상의 여성에서 정기적인 유방촬영술을 권고하고 있다.

검진의 시작 연령뿐만 아니라 유방촬영술 주기와 검진 종료연령에 대해서도 논란이 있으며, 암 중재-감시 모델링 네트워크(Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network; CISNET)에서는 검진의 시작과 종료 연령, 주기를 다양하게 적용한 모델 연구를 시행하였다(30). 이 연구에 따르면 매 2년마다의 선별검사는 매년 시행하는 검사에서 얻을 수 있는 이익의 81% 정도를 유지하면서 위양성 결과를 절반으로 줄였다. 또한 50세에서 선별검사를 시행하는 경우에 비해 40세에 선별검사를 시작하는 경우에서 유방암 사망률 감소는 추가적으로 3% 증가하였으나 많은 재원이 소모되고 위양성 결과가 증가하는 결과를 보였다. 69세 이후에 2년마다 선별검사를 하는 것은 추가적인 사망률 감소 효과가 있으나 고령 여성에서는 과잉진단이 증가하였다. NCCN에서는 특정 연령에서 검진을 중단하도록 규정하지 않은 반면 ACS는 기대수명이 10년 이상 남을 때까지만 검진을 권고하고 있다. ACR에서는 나이보다는 개별 여성의 기대수명과 동반 질환 등을 고려하여 개별적으로 조정되어야 한다고 권고하고 있다. 우리나라에서는 70세 이상 여성에서 유방암 빈도가 낮고 코호트내 환자대조군 연구 nested case-control study에서 70세 이상 여성에서 사망률 감소효과가 유의하지 않아 정기적인 유방촬영술을 권고하지 않는다.

결론

우리나라 여성의 연령별 유방암 발생률이 서구 유럽이나 북미 여성들처럼 폐경기 이후 여성에서 증가하는 양상으로 변해가고는 있으나 아직까지 30-40대 젊은 여성에서 유방암 발생률이 상대적으로 높은 특성을 갖고 있다. 따라서 우리나라에서는 40-69세 여성에서 2년마다 유방촬영술을 권고하고 있다. 하지만 젊은 여성은 치밀 유방으로 인해 유방촬영술의 민감도가 낮고 위양성률이 높아 유방촬영술의 효과가 낮을 수 있다. 이로 인해 양질의 검진 유방촬영술을 위한 품질관리와 적절한 추가검사율과 암발견율을 유지하려는 노력이 필요하다. 또한 여성의 유방암 위험인자를 평가하고 위험도가 평균보다 높은 여성에서는 유방촬영술 외 추가적인 검진을 고려할 필요가 있다.

참고문헌

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49
2. 보건복지부-국립암센터. 2018년 암등록통계 국립암센터 홈페이지(<http://ncc.re.kr>, 2021)
3. 한국유방암학회. 유방암백서. 2020.
4. 통계청. 2020년 사망원인통계 결과. 2021.
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-75
6. Barke LD, Freivogel ME. Breast Cancer Risk Assessment Models and High-Risk Screening. *Radiol Clin North Am* 2017;55:457-74
7. 이은혜, 박보영, 김남순, 등. 유방암 검진 권고안 개정안. *J Korean Med Assoc* 2015;58:408-19
8. Monticciolo DL, Newell MS, Hendrick RE, et al. Breast Cancer Screening for Average-Risk Women: Recommendations From the ACR Commission on Breast Imaging. *J Am Coll Radiol* 2017;14:1137-43
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 1.2020 (September 17, 2020). 2020
10. U. S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine* 2009;151:716-26, W-236
11. Siu AL. Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of internal medicine* 2016;164:279-96
12. Tonelli M, Connor Gorber S, Joffres M, et al. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40-74 years. *CMAJ* 2011;183:1991-2001
13. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *Jama* 2015;314:1599-614
14. Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R. Ten-to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*

- 1982;69:349-55
15. Habbema JD, van Oortmarssen GJ, van Putten DJ, Lubbe JT, van der Maas PJ. Age-specific reduction in breast cancer mortality by screening: an analysis of the results of the Health Insurance Plan of Greater New York study. *Journal of the National Cancer Institute* 1986;77:317-20
16. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, et al. Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial. *BMJ* 1988;297:943-8
17. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 2. Breast cancer detection and death rates among women aged 50 to 59 years. *CMAJ* 1992;147:1477-88
18. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C. Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ* 1992;147:1459-76
19. 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;75:2507-17
20. Frisell J, Lidbrink E, Hellstrom L, Rutqvist LE. Followup after 11 years--update of mortality results in the Stockholm mammographic screening trial. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:263-70
21. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(18):1490-9.
22. Miller AB, To T, Baines CJ, Wall C. 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. *Annals of internal medicine* 2002;137:305-12
23. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002;359:909-19
24. Bjurstam N, Bjorneld L, Warwick J, et al. The Gothenburg Breast Screening Trial. *Cancer* 2003;97:2387-96
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;368:2053-60
26. 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;260:658-63
27. 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
28. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. 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. *The Lancet Oncology* 2015;16:1123-32
29. Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Annals of internal medicine* 2016;164:244-55
30. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms. *Annals of internal medicine* 2009;151:738-47