

유방암 조기진단을 위한 검진주기 결정에 대한 연구

정성화, 강대룡¹⁾, 허남욱¹⁾, 김진흠²⁾, 이순영³⁾, 정상혁⁴⁾, 남정모¹⁾

연세대학교 대학원 보건학과, 연세대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 수원대학교 통계정보학과²⁾,
아주대학교 의과대학 예방의학교실³⁾, 이화여자대학교 의과대학 예방의학교실⁴⁾

A Study on Scheduling Periodic Examinations for the Early Detection of Breast Cancer in Korea

Seong Hwa Jeong, Dae Ryong Kang¹⁾, Nam Wook Hur¹⁾, Jinheum Kim²⁾, Soon Young Lee³⁾, Sang Hyuk Jung⁴⁾, Chung Mo Nam¹⁾

Department of Public Health, Graduate School of Yonsei University, Department of Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine¹⁾, Department of Applied Statistics, The University of Suwon²⁾, Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Ajou University³⁾, Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University⁴⁾

Objectives : The purposes of this study were to propose a screening schedule for the early detection of breast cancer among Korean women, as based on the statistical model, and to compare the efficacy of the proposed screening schedule with the current recommendations.

Methods : The development of the screening schedule for breast cancer closely followed the work of Lee and Zelen (1998). We calculated the age-specific breast cancer incidence rate from the Korea Central Cancer Registry (2003), and then we estimated the scheduling of periodic examinations for the early detection of breast cancer, using mammography, and based on the threshold method. The efficacy of the derived screening schedule was evaluated by the schedule sensitivity.

Results : For estimating the screening schedule threshold method, we set the threshold value as the probability of being in the preclinical stage at age 35, the sensitivity of mammography as 0.9 and the mean sojourn time in the preclinical stage as 4 years. This method generated 14 examinations within the age interval [40, 69] of 40.0, 41.3,

42.7, 44.1, 45.4, 46.7, 48.0, 49.3, 51.0, 53.2, 55.3, 57.1, 59.0 and 63.6 years, and the schedule sensitivity was 75.4%. The proposed screening schedule detected 85.2% (74.5/87.4) of the cases that could have been detected by annual screening, but it required only about 48.7% (14.0/30.0) of the total number of examinations. We also examined the threshold screening schedules for a range of sensitivities of mammography and the mean sojourn time in the preclinical stage.

Conclusions : The proposed screening schedule for breast cancer with using the threshold method will be helpful to provide guidelines for a public health program for choosing an effective screening schedule for breast cancer among Korean women.

J Prev Med Public Health 2006;39(4):346-352

Key words : Breast cancer, Early diagnosis, Screening schedule, Threshold method

서론

유방암은 전세계적으로 여성들에게서 가장 빈번하게 진단되는 암 중의 하나이며, 암으로 인한 사망원인 중 1위를 기록하고 있다 [1]. 우리나라에서도 1996년 인구 10만명당 16.7명이던 유방암 발생률이 1998년에는 20.3명, 그리고 2000년에는 22.9명으로 증가하였고, 이는 생활양식의 서구화에 따른 지방섭취의 증가와 이로 인한 비만의 증가, 출산율 및 수유 감소, 만혼, 조기 초경 및 만기 폐경 등과 같은 여러

가지 영향으로 계속 증가될 것으로 예상되고 있다 [2].

세계보건기구(WHO)에서는 암으로 인한 발생을 줄이고, 암환자와 그 가족들의 삶의 질을 향상시키기 위한 국가 단위의 노력으로 국가 암 관리사업을 추천하고 있다 [3]. 우리나라도 국가적 차원에서 1996년부터 "암정복 10개년 계획"을 수립하여 추진하고 있으며, 그 일환으로 1999년부터 저소득층을 대상으로 국가 암조기검진사업을 수행해 오고 있다 [4]. 이와 같은 암조기검진프로그램을 효율적으로 운

용하기 위해서는 조기검진을 몇 세부터 몇 세까지 받아야 하는지, 어떠한 진단방법을 사용해야 할 것인지에 대한 조기검진방안이 뒷받침되어야 한다 [5].

유방암의 경우 병인에 대해서는 아직까지 논란이 많지만, 저용량의 X-ray을 이용하여 유방의 내부구조를 가시적으로 촬영하는 유방촬영 (mammography)과 같은 효과적인 조기진단 방법이 존재하기 때문에 관리의 중요성이 매우 높다고 할 수 있다 [6]. 무증상 여성에 대한 유방암 조기검진의 경우 미국암학회 (American Cancer Society)에서는 20세부터 유방자가검진과 유방촉진을 시작하고, 35세부터는 기초적

접수: 2006년 3월 31일, 채택: 2006년 5월 19일

본 연구는 2005년도 보건복지부 암정복추진연구개발사업의 지원(과제고유번호: 0520150-1)에 의하여 이루어진 것임.

책임저자: 남정모 (서울특별시 서대문구 신촌동 134, 전화: 02-2228-1871, 팩스: 02-392-8133, E-mail: e-mail: cmnam@yumc.yonsei.ac.kr)

인 유방촬영을 시작하며 40세부터는 정기적인 유방촬영을 권고하고 있다 [7]. 우리나라에서도 30세부터 매월 유방자가검진을 시작하고, 35세부터는 2년 간격으로 의사에 의한 임상진찰, 그리고 40세부터는 1-2년 간격의 유방촬영을 통한 검진을 추천하고 있다 [8].

이와 같이 암을 포함한 만성질환을 발견할 수 있는 검진프로그램은 대부분 주기적 (periodic)이다. 이런 주기적인 검진프로그램의 권고안들은 자료나 분석적인 방법을 통한 최적계획에 근거하여 만들어진 것이 아니라 적절한 시간 틀에 의존한다. 그러나 대부분의 만성질환의 경우 연령이 증가할수록 발생률이 증가하므로 조기검진의 최적계획은 연령, 비용 그리고 잠재적인 이익 등을 고려하여 이루어져야 한다. 이러한 측면에서 이미 서구 선진국에서는 다양한 확률론적 모형을 이용하여 검진주기의 최적화에 관한 이론적인 연구가 활발하게 이루어져 왔다 [9-13]. Zelen [12]은 조기검진에서 질병을 발견하는 경우와 각 검진 사이에서 질병이 발생하는 경우의 확률을 조합한 효용함수 (utility function)를 이용하여 최적검진주기를 도출하였으며, Lee와 Zelen [13]은 특정집단에서 무증상 상태 (preclinical state)로 있는 질병의 확률을 항상 주어진 값 (threshold) 이하로 유지시키는 검진모형인 threshold 모형을 제안하였다. Threshold 모형은 질병의 발생률 자료를 바탕으로 검진주기를 결정하기 때문에 등간격 (equal interval)의 검진주기에 비해 발생률이 높은 연령대에서는 보다 짧은 주기의 검진을 시행하고, 발생률이 낮은 연령대에서는 상대적으로 긴 주기의 검진을 시행하여 조기검진의 효율성을 높일 수 있는 방법이나 threshold 값과 무증상 상태에 있는 질병의 확률을 계산하는데 사용되는 모수 추정치의 정도 (accuracy)에 따라 실제 필요한 검진보다 더 많거나 적은 검진주기가 도출될 수 있는 검진모형이다. 그러나 우리나라에서는 아직까지 외국의 유방암 발생의 크기와 패턴이 매우 상이함에도 불구하고 이런 확률론적 모형을 바탕으로 한 검진프로그램의 최적계획에 대한 연구가 이루어지지 않고 있는 실정이다.

유방암의 경우 발생률의 추세가 각 인종 및 국가간에 매우 다양하다. 우리나라 여성의 유방암 발생곡선은 20세 이전에는 극히 드물다가 35세 이후부터 급격히 증가하는 양상을 보이면서 45-49세에 가장 높은 발생률을 보이다 그 이후 점차 감소하는 양상을 띄고 있는 반면 [14], 서구 여성들 특히 미국 여성에서는 연령이 증가할수록 발생률이 계속 증가하는 양상을 보이고 있다 [15]. 이러한 측면에서 서구에 비해 그 발생수준이 낮고 발생률 추세가 다른 우리나라의 경우 유방암 조기진단을 위해 서구 선진국의 진단지침을 그대로 사용하면 되는 것은 비용-효과 측면에서 불합리할 수 있기 때문에 적절한 확률론적 모형을 이용하여 우리나라 실정에 맞는 유방암 조기검진프로그램을 구축하는 것은 의미 있는 연구로 생각된다.

따라서 본 연구에서는 Lee와 Zelen [13]에 의해 제시된 Markov 확률과정에 기초한 threshold 모형을 우리나라 유방암 발생률 자료에 적용하여 유방암 조기진단을 위한 검진주기를 제시하고 현재의 권고안과 비교함으로써 우리나라 실정에 맞는 효율적인 유방암 조기검진프로그램을 구축할 수 있는 기초자료를 제공하고자 한다.

연구방법

1. 연구모형

본 연구에서는 유방암의 진행과정이 $S_0 \rightarrow S_p \rightarrow S_c$ 와 같은 세 단계를 순차적으로 거치는 진행성 질병모형 (progressive disease model)을 가정한다. 여기서, S_0 는 유방암에 이환되지 않은 상태 (disease-free state), S_p 는 무증상 상태의 유방암을 유방촬영에 의해 진단할 수 있는 상태 (preclinical state), 그리고 S_c 는 유방암이 임상적으로 진단되는 상태 (clinical state)를 말한다. 따라서 유방암 조기검진의 최종 목표는 무증상(S_p) 상태에 있는 유방암을 발견하려는 것이다.

Threshold 모형은 유방암에 대한 조기검진 연령구간이 주어질 때, 연령 t 에서 특정 집단의 아직 진단되지 않은 무증상 상태에 있는 유방암의 확률($S(t)$)을 계산하여, 이 확률이 주어진 threshold(P_0) 값과 일치되는 연령에서 검진을 시행하도록 하는 방법으

로 어떤 특정집단에서 무증상 상태로 있는 유방암의 확률을 항상 threshold 값 이하로 유지시키고자 하는 검진모형이다. 즉, P_0 값이 0.000231이라면 해당 인구집단에서 10만명당 무증상 상태의 유방암을 가지고 있는 사람을 항상 23.1명 이하로 유지하는 검사방법을 의미한다. 이 모형을 적용하기 위해서는 먼저 특정집단의 유방암 발생률 자료가 요구되며, P_0 와 $S(t)$ 추정에 필요한 유방촬영의 민감도 (sensitivity, β), 무증상 상태에 있는 유방암의 체재시간 (sojourn time) 등에 대한 정보를 필요로 하게 된다.

2. 유방암 발생률 자료

유방암 발생건수는 2003년 한국중앙암 등록본부 [14]에서 발표된 2002년 악성중앙의 원발 부위에 따른 연령별, 성별분포 자료를 사용하였으며, 상피내 암종 (in situ case)은 발생건수에서 제외하였다. 또한 통계청 [16]에서 발표된 2000년 인구센서스를 바탕으로 한 2002년 우리나라 여성의 연령별 추계인구자료를 이용하여 5세 단위의 연령별 유방암 발생률을 계산하였다 (Table 1).

3. 모수에 대한 가정 및 추정

Threshold 모형 적용을 위한 모수 추정에 필요한 몇 가지 기호 (notation)를 다음과 같이 정의하였다. 유방촬영의 민감도는 β 로 나타내며, $P(t)$ 는 t 시점에서 무증상 상태에 있는 유방암의 확률을, $W(t)$ 와 $I(t)$ 는 각각 t 시점에서 유방암에 이환되지 않은 상태에서부터 무증상 상태의 유방암에 이환될 ($S_0 \rightarrow S_p$) 전이확률 (transition probability)과 무증상 상태의 유방암으로부터 임상적으로 진단될 수 있는 상태($S_p \rightarrow S_c$)로의 전이확률을 나타낸다. 또한 $q(t)$ 는 무증상 상태에 있는 유방암의 체재시간에 대한 확률 밀도함수 (probability density function)이고, $Q(t) = 1 - F(t) = \int_t^\infty q(x)dx$ 는 체재시간에 대한 생존함수 (survival function)를 의미한다. 여기서 $F(t)$ 는 체재시간에 대한 누적분포함수(cumulative distribution function)이다. 한편 유방암 조기검진 연령은 현재 우리나라의 권고안에 따라 40세에 첫 조기검진

Table 1. Age-specific breast cancer incidence rates and estimated transition probabilities according to the mean sojourn time (MST)

Age	Incidence rates*	Transition probability (w(t))		
		MST=3 years	MST=4 years	MST=5 years
0-4	0.00	0	0	0
5-9	0.00	0	0	0
10-14	0.00	0	0	0
15-19	0.12	4.68 × 10 ⁷	5.59 × 10 ⁷	6.52 × 10 ⁷
20-24	1.39	5.06 × 10 ⁶	5.94 × 10 ⁶	6.85 × 10 ⁶
25-29	7.66	2.59 × 10 ⁵	2.99 × 10 ⁵	3.39 × 10 ⁵
30-34	21.84	6.44 × 10 ⁵	7.17 × 10 ⁵	7.90 × 10 ⁵
35-39	43.00	11.41 × 10 ⁵	12.37 × 10 ⁵	13.33 × 10 ⁵
40-44	68.26	16.81 × 10 ⁵	17.87 × 10 ⁵	18.93 × 10 ⁵
45-49	86.21	18.81 × 10 ⁵	19.22 × 10 ⁵	19.62 × 10 ⁵
50-54	79.52	13.72 × 10 ⁵	12.81 × 10 ⁵	11.90 × 10 ⁵
55-59	71.75	14.14 × 10 ⁵	14.33 × 10 ⁵	14.56 × 10 ⁵
60-64	56.44	8.51 × 10 ⁵	7.23 × 10 ⁵	5.88 × 10 ⁵
65-69	38.54	5.93 × 10 ⁵	5.64 × 10 ⁵	5.44 × 10 ⁵
70-74	28.57	4.86 × 10 ⁵	4.44 × 10 ⁵	3.92 × 10 ⁵
75-79	18.11	2.14 × 10 ⁵	1.69 × 10 ⁵	1.32 × 10 ⁵
80-84	14.57	3.10 × 10 ⁵	3.25 × 10 ⁵	3.35 × 10 ⁵
85+	12.45	1.98 × 10 ⁵	1.70 × 10 ⁵	1.45 × 10 ⁵

* Rates are from the Korea Central Cancer Registry (2003) per 100,000

을 시행한 이후 69세까지 검진을 받는 것으로 가정하였다.

(1) 체제시간 및 유방촬영의 민감도(β)에 대한 가정

무증상 상태에 있는 유방암의 체제시간에 대한 분포는 Day와 Walter [17]의 연구에서 제시된 지수분포(exponential distribution)를 가정하였으며, 평균 체제시간(mean sojourn time; MST) 및 유방촬영의 민감도(β)는 Day 등 [18]의 연구에서 제시된 점 추정치인 4년과 0.9인 경우를 기준으로 하고, MST와 β의 변화에 따른 결과를 비교하기 위해 MST가 3년인 경우와 5년인 경우, 그리고 β가 0.7 및 0.8인 경우도 함께 고려하였다.

(2) S(t)의 추정

주어진 검진연령구간에서 (n+1)의 검진이 각각 t₀ < t₁ < ... < t_n에서 이루어진다고 가정하고, i번째 검진연령구간을 A_i = (t_{i-1}, t_i]로 정의하고, t₋₁ = 0으로 정의한다. 이때 P_i(t) (i=0, 1, ..., n)를 어떤 검진대상자가 A_i구간에서 S₀상태에서 S_β상태로 전이되고 t시점에서 여전히 S_β상태로 머물러 있을 확률로 정의한다. 또한 Q(t) (i=0, 1, ..., n)는 A_i구간에서 S₀상태에서 S_β상태로 전이되고 전체 체제시간 중 A_i구간에서의 체제시간을 제외한 체제시간의 생존함수이다. 특히 P₀(t₀)와 Q₀(t-t₀)는 각각 최초의 검진 시점인 t₀연령 이전에 S_β상태로 전이되고 t₀연령에서 계속적으로 S_β상태로 남아있을 확률과 그리고 (t-t₀)기간 동안 계속적으로 S_β상태로 남

아있을 확률을 의미한다.

따라서 연령 t에서 특정집단의 아직 진단되지 않은 무증상 상태에 있는 유방암의 확률 S(t)는 r번의 검진에서 진단되지 않은 무증상 상태에 있는 유방암의 확률 P(t|r)을 이용하여 다음과 같이 추정할 수 있다.

$$S(t) = \sum_{r=1}^n \Phi(t-t_r) \{1 - \Phi(t-t_r)\} P(t|r) + \Phi(t-t_n) P(t|n+1)$$

여기서,

$$P(t|r) = (1-\beta)^r P_0(t_0) Q_0(t-t_0) + \Phi(r-2) \sum_{k=1}^{r-1} (1-\beta)^{r-k} \int_{t_{k-1}}^{t_k} w(x) Q(t-x) dx + \int_{t_{r-1}}^{t_r} w(x) Q(t-x) dx, r=1, 2, \dots, n$$

이며, Φ(x)는 x ≥ 0인 경우에는 1이 되고, x < 0인 경우에는 0이 되는 지시함수(indicator function)이다.

(3) w(t) 및 P₀ 추정

S(t)추정에서 필요한 w(t)에 대한 정보는 유방암 발생률 자료로부터 추정할 수 있다. 즉, 유방암 발생률 I(t)는 w(t)와 q(t)의 합수로 다음과 같이 나타낼 수 있다.

$$I(t) = \int_0^t w(x) q(t-x) dx$$

일반적으로 발생률 자료는 연령구간별로 주어지므로, j번째 연령구간 A_j = (x_{j-1}, x_j]

에서의 발생률을 I_j로 정의하고, 이 구간에서의 w(t)를 일정한 계단함수(step function)인 w_j로 정의한다. 따라서 연령 t ∈ A_j에서

$$I(t) = \sum_{i=1}^{j-1} w_i \{Q(t-x_i) - Q(t-x_{i-1})\} + w_j \{1 - Q(t-x_{j-1})\}$$

가 되어, 우리나라의 유방암 연령별 발생률 자료와 q(t)가 지수분포를 따른다는 가정에 의해 w(t)를 연령구간별로 추정할 수 있다. 한편 P₀는 우리나라의 유방암 발생률이 급격히 증가되는 시점인 35세에 무증상 상태에 있는 유방암의 확률로 고려하여 다음과 같이 계산하였다.

$$P_0 = \int_0^{35} w(x) Q(35-x) dx$$

4. 검진모형의 효용성 평가

검진모형의 효용성은 검진의 민감도(schedule sensitivity, R)로 평가하였다. 검진대상자의 유방암 발생건수는 각 검진시점에서 S₀상태에서 조기진단된 전체건수(D)와 각각의 검진구간 사이에서 유방암으로 진단된 전체건수(I)로 구분될 수 있다. 따라서 주어진 유방암 검진구간 내에서 발생된 유방암 중에서 검진을 통해 무증상 상태에 있는 유방암을 진단한 경우의 비(ratio)는 효용성 평가의 한 척도가 될 수 있으며 이를 검진의 민감도(schedule sensitivity)로 정의하고 다음과 같이 계산하였다 [13].

$$R = \frac{D}{D+I}$$

연구결과

무증상 상태에 있는 유방암의 체제시간이 지수분포를 따른다고 가정하고, 우리나라 연령별 유방암 발생률 자료를 이용하여 w(t)를 추정한 결과, MST가 짧을수록 w(t)의 분포는 대체로 오른쪽으로 치우치는 경향을 보였다 (Table 1).

MST가 4년이고, β가 0.9인 경우 35세에 무증상 상태에 있는 유방암의 확률인 threshold 값은 0.000231로 추정되었으며, 40세에 첫 검진을 시행한 이후 S(t)가 0.000231을 넘어서는 시점에서 검진을 시행하는

threshold 모형을 적용한 유방암 검진프로그램은 40세부터 69세까지의 검진연령에서 모두 14번의 검진이 이루어지는 것으로 추정되었고, 각 검진연령은 40.0세, 41.3세, 42.7세, 44.1세, 45.4세, 46.7세, 48.0세, 49.3세, 51.0세, 53.2세, 55.3세, 57.1세, 59.0세 및 63.6세이었고 (Figure 1), 또한 이 경우 검진의 민감도는 74.5%로 추정되었다.

Table 2는 threshold 모형을 적용한 유방암 검진프로그램에서 MST와 β 의 변화에 따른 결과이다. MST가 길수록 threshold 값은 커짐으로, 이에 따라 검진연령구간에서의 유방암 검진횟수는 감소되고, 평균 $S(t)$ 는 증가하였다. 또한 β 가 큰 경우에 검진횟수와 평균 $S(t)$ 는 모두 감소되는 경향을 볼 수 있었으며, 검진의 민감도는 β 가 클수록 증가하는 경향을 보였다 (Table 2).

현재 우리나라 유방암 검진권고안인 40세 이상 여성들에서 1~2년 간격의 유방촬영을 통한 검진프로그램과 threshold 모형을 적용한 검진프로그램의 결과를 비교하였다 (Table 3). 검진연령구간에서 총 검진횟수는 threshold 모형을 적용한 경우는 14번, 매 2년 간격의 검진프로그램은 15번, 그리고 1년 간격의 검진프로그램은 30번이었으며, 검진의 민감도는 각각 74.5%, 77.1% 및 87.4%로 threshold 모형을 적용한 검진프로그램과 매 2년 간격의 검진프로그램은 총 검진횟수와 검진의 민감도 측면에서 비슷하였다. 한편 1년 간격의 검진프로그램과 threshold 모형을 적용한 검진프로그램에서는 전 검진연령에서 $S(t)$ 가 항상 threshold 값인 0.000231보다 낮게 유지된 반면, 매 2년 간격의 검진프로그램은 40대에서 $S(t)$ 가 threshold 값을 초과하는 경우가 발생하였다. 또한 검진의 민감도는 threshold 모형을 적용한 검진프로그램의 총 검진횟수가 제일 작아 1~2년 간격의 주기적인 검진프로그램보다 낮게 추정되었다. 그러나 threshold 모형을 적용한 검진프로그램의 경우 14번의 검진에서 검진의 민감도가 74.5%로 추정된 반면, 매 1년 간격의 검진프로그램에서는 30번의 검진에서 검진의 민감도가 87.4%로 추정되었다. 즉 threshold 모형을 적용한 검진프로그램의 경우 매 1년 간격의 검진에 비해 총 검진횟수는 46.7%(14/30)에 불과하지만, S_0 상태에

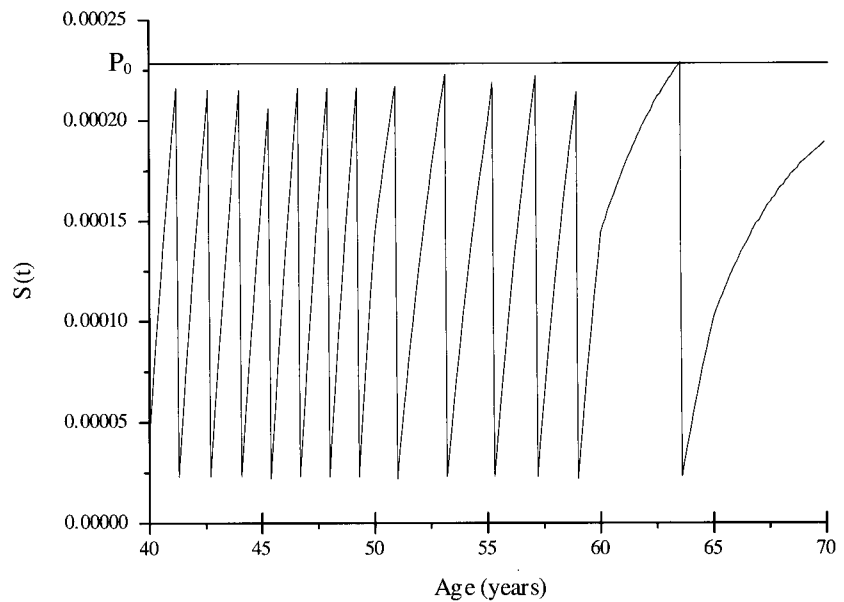


Figure 1. Breast cancer screening schedule using threshold method (MST=4 years, $\beta=0.9$, $P_0=0.000231$).

있는 유방암 발견을 즉, 검진의 민감도는 85.2%(74.5/87.4)이었다 (Table 3).

고찰

1. 연구방법에 대한 고찰

본 연구에 적용된 threshold 모형은 유방암에 대한 조기검진 연령구간이 주어질 때, 연령 t 에서 아직 진단되지 않은 무증상 상태에 있는 유방암의 확률($S(t)$)을 계산하여, 이 확률이 주어진 threshold 값(P_0)과 일치되는 연령에서 검진을 시행하는 방법이다. 따라서 이 모형을 적용한 검진프로그램은 연령별 발생률 자료, P_0 , 그리고 $S(t)$ 에 상당히 의존되기 때문에 정확한 발생률 자료와 P_0 를 어느 수준으로 유지할 것인지 그리고 $S(t)$ 추정에 필요한 β 와 MST를 어떻게 결정할 것인가는 매우 중요한 문제이다.

본 연구에서 사용한 자료는 2002년 한국 중앙암등록 자료로서 유방암 발생률의 추정치는 과소 추정되었을 것으로 생각된다. 그러나 모든 연령구간에서 동일한 비율로 과소 추정되었다면, threshold 값을 특정 연령에서 무증상 상태의 유방암 확률로 추정된 본 연구에서는 상대적으로 과소 추정된 발생률의 크기에 검진주기와 검진의 민감도는 영향을 받지 않는다. 이는 모든 연령구간에서 과소 추정된 발생률을 동일

한 비율로 보정하게 되면 본 연구에서 사용한 threshold 값과 $w(t)$ 가 비례적으로 증가하기 때문이다.

Lee와 Zelen [13]은 P_0 를 처음 검진연령에서 무증상 상태에 있는 유방암의 확률로 사용할 것을 제안하였다. 미국의 경우 고려된 조기검진 연령구간인 50세부터 70세까지 연령이 증가할수록 유방암 발생률이 계속 증가되므로 이 연령구간에서 무증상 상태에 있는 유방암의 확률을 첫 검진연령인 50세보다 작게 유지하려는 것은 합리적으로 생각할 수 있다. 그러나 우리나라의 유방암 발생률은 첫 조기검진 권고연령인 40세까지는 연령이 증가할수록 발생률이 증가되다가 45-49세 사이에 정점을 이룬 후 50대 이후에서는 발생률이 감소되는 경향을 나타내기 때문에 40세에 무증상 상태에 있는 유방암의 확률이 상대적으로 높아 이 값을 P_0 로 사용하는 경우 60세 이후에서는 $S(t)$ 가 더 이상 P_0 값까지 증가하지 못하고 일정 시점 이후 오히려 감소하기 때문에 더 이상의 검진이 이루어지지 않는 현상이 나타난다. 이에 대한 대안으로 본 연구에서는 우리나라에서 유방암 발생률이 급격히 증가되는 시점인 35세에 무증상 상태에 있는 유방암의 확률로 P_0 값을 추정한 후, 40세부터 검진을 실시하는 검진프로그램을 도출하였다. 그러나

이 경우도 유방암 발생률 감소에 따라 60대 후반에서는 검진주기를 도출할 수 없는 한계를 나타내었다. 따라서 향후 적절한 P_0 값의 추정에 대한 심도있는 연구가 필요할 것으로 판단된다.

한편 $S(t)$ 추정에서 체재시간에 대한 지수분포 가정은 이미 여러 연구에서 그 타당성이 증명되었다 [17,19,20]. 그리고 β 와 MST는 각국의 임상시험 자료를 바탕으로 추정하고 있으나 우리나라에서 발표된 관련 임상시험 자료가 없는 관계로 본 연구에서는 Day 등 [18]이 Swedish two county trial 자료를 바탕으로 추정한 0.9와 4년을 사용하였다. 그러나 앞서 언급되었듯이 유방암 발생률은 서구 선진국에 비해 아시아 국가에서 낮고, 발생률 패턴 또한 연령이 증가함에 따라 계속 증가되는 서구 선진국에 비해 우리나라를 비롯한 일본의 경우 발생률이 일정 연령 이후에는 감소되는 단일봉(unimodal) 양상을 나타내기 때문에 [13,21], β 와 MST는 국가간에 차이가 있을 것으로 생각된다. 실제 미국과 영국, 캐나다 및 스웨덴의 유방암 임상시험 자료를 바탕으로 β 와 MST를 추정한 Shen과 Zelen [22]의 연구에 따르면 β 의 경우 0.6-0.9, MST는 2-5년으로 각 국가간에 다양한 추정치를 도출하였다. 우리나라를 포함한 아시아 국가의 경우는 보고된 임상자료가 없어 직접적인 추정을 할 수 없기 때문에 서구와의 비교는 어렵지만 아시아 여성들의 유방조직밀도(breast density)가 백인 여성들에 비해 더 조밀하다는 보고 [23]에 따라 β 는 서구에 비해 더 낮을 것으로 생각되며, MST의 경우는 아직까지 그 크기를 추정을 할 수 없기 때문에 이 부분에 대한 연구가 계속적으로 진행되어야 할 것으로 생각된다. 다만 Table 2에 제시하였듯이 다양한 β 와 MST에 따른 검진주기를 도출한 결과 β 가 클수록 그리고 MST가 길수록 더 긴 검진주기를 나타내고 있다. 그러나 추정된 β 와 MST에 따라 실제 필요한 검진보다 더 많거나 또는 더 적은 검진주기를 도출하게 되는데 더 적은 검진이 이루어지는 경우 검진프로그램의 민감도는 낮아지고, 만약 더 많은 검진이 이루어지면 검진프로그램의 민감도는

Table 2. Comparison of summary statistics according to various mean sojourn time(MST) and sensitivity(β)

MST (years)	P_0	Age [40.0, 69.9]	β		
			0.7	0.8	0.9
3	0.000169	Average interval (years)	1.04	1.19	1.38
		Average $S(t)$	0.000116	0.000105	0.000099
		Total no. of exams	24	22	20
		Schedule sensitivity (%)	71.1	73.9	75.7
4	0.000231	Average interval (years)	1.27	1.41	1.82
		Average $S(t)$	0.000164	0.000158	0.000139
		Total no. of exams	17	15	14
		Schedule sensitivity (%)	69.4	70.5	74.5
5	0.000292	Average interval (years)	1.57	1.76	1.98
		Average $S(t)$	0.000213	0.000191	0.000173
		Total no. of exams	13	12	11
		Schedule sensitivity (%)	68.5	71.9	74.6

Table 3. Comparison of different scheduling periodic examinations for $\beta = 0.9$ and MST = 4 years

	Threshold method	Annual	Every 2 years
Total no. of exams	14	30	15
Average and range of $S(t)$ at the time of screening			
40.0-49.9	0.000133 (0.000024 - 0.000231)	0.000096 (0.000017 - 0.000178)	0.000177 (0.000030 - 0.000311)
50.0-59.9	0.000130 (0.000023 - 0.000231)	0.000079 (0.000012 - 0.000204)	0.000129 (0.000022 - 0.000232)
60.0-69.9	0.000164 (0.000023 - 0.000231)	0.000033 (0.000005 - 0.000069)	0.000063 (0.000010 - 0.000124)
Schedule Sensitivity (%)			
40.0-49.9	85.1	87.8	76.8
40.0-59.9	81.3	87.4	76.7
40.0-69.9	74.5	87.4	77.1

낮아지지 않지만, 검진횟수가 많아지므로 검진 비용이 증가하게 된다.

한편 유방암 진단은 유방촬영을 이용한 조기검진프로그램에서 양성반응이 나타나는 경우 생검 (biopsy)을 통한 확정진단 검사 (definitive diagnosis)를 시행하게 된다. 따라서 유방촬영의 특이도 (specificity)가 낮은 경우 위양성 (false positive) 판정이 많아져 추가적인 확정진단검사 비용의 증가에 따른 검진프로그램의 비용이 증가된다. 그러므로 조기검진프로그램에서 발견되는 유방암 건수당 추가되는 비용을 계산하여 비용-효과 측면에서의 검진프로그램을 평가하는 후속연구가 필요하리라 생각된다.

2. 연구결과에 대한 고찰

본 연구에서 제안한 threshold 모형을 적용한 유방암 조기검진프로그램은 40세부터 69세까지 총 14번의 검진이 이루어지는 것으로 나타났다. 검진시기를 연령대로 구분해서 살펴보면 40대에서는 8번의 검진이 약 1.3년 간격으로 이루어져 매 2년의

주기적인 검진프로그램보다 상대적으로 많은 검진이 시행되는 반면, 50대에서는 5번의 검진이 약 2년 간격으로 그리고 60대에서는 63.6세에서 1번의 검진이 이루어진 후 고려된 최종 검진 연령인 69.9세까지 $S(t)$ 가 계속 증가하고 있으나 threshold 값보다는 작아 더 이상의 검진이 시행되지 않았다. 이는 우리나라 유방암 발생률이 40대까지 꾸준한 증가를 보이면서 45-49세에서 최고 정점을 이룬 후 50세 이후부터 계속 감소되는 경향이 있기 때문이다. 미국 자료를 threshold 모형에 적용한 Lee와 Zelen [13]의 결과에서는 연령이 증가할수록 검진주기가 점차 더 짧아지는 현상이 나타났는데, 이는 미국의 유방암 발생률이 연령이 증가할수록 계속 증가하기 때문이다. 즉 threshold 모형을 적용한 유방암 검진 프로그램은 유방암 발생률이 높은 연령층에서는 좀 더 많은 검진을 하고, 발생률이 낮은 연령층에서는 상대적으로 긴 주기의 검진을 시행함으로써 무증상 상태에 있는 유방암을 많이 찾아내어 조기검진의 효율성을 높이고자 하는 방법이다.

본 연구에서도 threshold 모형을 적용한 유방암 검진프로그램과 매 1-2년 간격의 주기적인 유방암 검진프로그램의 민감도를 연령대별로 구분하여 비교한 결과 (Table 3), 40대 및 50대까지는 threshold 모형을 적용한 유방암 검진프로그램의 민감도가 2년 간격의 주기적인 검진프로그램보다 훨씬 더 높은 것을 볼 수 있다. 이는 threshold 모형을 적용한 검진프로그램이 유방암 발생률이 높은 50대까지는 2년 주기의 검진프로그램보다 더 많은 검진을 시행하기 때문에 나타난 결과이다. 40-50대가 왕성한 경제활동 연령층임을 감안할 때 이 결과를 바탕으로 유방암 발생률이 높은 이 기간에 좀더 적극적인 조기검진 프로그램을 적용하여 무증상 상태에 있는 유방암의 발견율을 높임으로써 국가적인 차원에서는 국민건강과 의료비 절감을 기대할 수 있으며, 환자 개인의 차원에서는 유방암으로 진행되기 전에 암을 조기에 발견할 수 있어 완치와 아울러 삶의 질을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

한편 Lee와 Zelen [13]의 연구에서 MST가 4년인 경우 50세 때로 설정한 threshold 값은 0.0018이었으며, β 가 0.9인 경우 50-79세까지의 총 검진횟수는 10번이고, 검진의 민감도는 68.3%이었다. 본 연구에서 MST가 4년인 경우 35세로 설정한 threshold 값은 0.000231로 미국에 비해 매우 낮았다. 또한 β 가 0.9인 경우에 40-69세까지의 총 검진횟수는 14번, 검진의 민감도는 74.5%로 나타났다. 이러한 차이는 두 나라 사이에 유방암 발생률 패턴과 크기가 매우 상이하고 고려된 검진연령구간도 다르기 때문인 것으로 생각된다. 검진의 효율성에 대한 직접적인 비교는 어렵지만 1년 주기의 검진프로그램과 threshold 모형을 적용한 검진프로그램을 비교해 보면, 미국의 경우 총 검진횟수는 33.3%(10/30), 검진의 민감도는 78%(63.8/87.2)이었고, 우리나라의 경우는 총 검진횟수가 46.7%(14/30), 검진의 민감도는 85.2%(74.5/87.4)로서 총 검진횟수는 상대적으로 많아지고 이에 따른 검진의 민감도는 높았다.

유방암 조기검진프로그램의 효율성을 높이기 위해서는 적절한 검진주기 뿐만

아니라 수검률도 매우 중요하다. 미국의 경우 2003년 40세 이상 여성 가운데 최근 2년 동안 유방촬영을 받은 비율이 약 70%인데 반해 [24], 우리나라의 경우 국민건강·영양조사 [25]에 의하면 40세 이상 여성 가운데 유방암 검진을 받은 비율은 22%에 불과하였다. 그러나 우리나라 암 조기검진사업의 참여율에 대해 연구한 Sung 등 [26]의 연구에 따르면 유방암 검진의 경우 유방암 발생률이 높은 40, 50대 여성에서 60대 이상 연령군에 비하여 참여율이 높은 것으로 나타나 다소 바람직한 현상으로 판단되며, 향후 참여율 저하에 영향을 미치는 요인들에 대한 고찰도 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 우리나라 유방암 발생률 자료를 확률론적 모형에 적용하여 유방암 조기검진 주기를 추정하는 첫 시도라는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다. 그러나 국내 유방암 임상시험 자료의 부재로 인해 외국의 자료를 바탕으로 한 추정치를 사용하여 도출한 본 연구의 검진주기를 우리나라 실정에 적합한 검진 프로그램으로 일반화하기에는 다소 한계를 가질 수 있다. 향후 우리나라 여성들을 대상으로 한 유방암 임상자료를 확보하여 우리나라 실정에 맞는 추정치를 계산하고 이를 바탕으로 우리나라 실정에 맞는 유방암 조기검진프로그램을 구축하는 연구도 필요하리라 판단된다.

결론

본 연구는 우리나라 유방암 발생률 자료를 Markov 확률과정 모형에 적용한 threshold 모형에 적용하여 유방암 조기진단을 위한 검진주기를 제시하고 현재의 1-2년 간격의 주기적인 검진프로그램과의 비교를 통하여 우리나라 실정에 맞는 효율적인 유방암 조기검진프로그램을 구축할 수 있는 방법론적 내용과 그 기초자료를 제공하고 하였다. 한국중앙암등록본부의 2002년 악성종양의 원발 부위에 따른 연령별, 성별분포 자료와 통계청의 2002년 우리나라 여성의 연령별 추계인구자료를 이용하여 5세 단위의 연령별 유방암 발생률을 계산

하고, 이를 threshold 모형에 적용하여 얻은 주요 결과는 다음과 같다.

Threshold 모형을 적용한 유방암 검진프로그램은 40세부터 69세까지의 검진 연령구간에서 모두 14번의 검진이 이루어졌으며, 검진의 민감도는 74.5%로 추정되었다. 현재 우리나라 유방암 조기검진 권고안인 40세 이상 여성들에서 1~2년 간격의 주기적인 검진프로그램과 threshold 모형을 적용한 검진프로그램의 결과를 비교한 결과, threshold 모형을 적용한 검진프로그램과 매 2년 간격의 검진프로그램은 총 검진횟수와 검진의 민감도는 비슷하였다. 그러나 threshold 모형을 적용한 검진프로그램의 경우 유방암 발생률이 높은 40-50대에 상대적으로 많은 검진을 시행하므로 이 기간 동안 검진프로그램의 민감도는 2년 간격의 주기적인 검진프로그램에 비해 훨씬 높았다. 또한 threshold 모형을 적용한 검진프로그램의 경우 매 1년 간격의 검진에 비해 총 검진횟수는 46.7%(14/30)에 불과하지만, 무증상 상태에 있는 유방암의 발견율은 85.2%(74.5/87.4)에 이르는 것으로 나타났다.

결론적으로 threshold 모형을 이용한 유방암 검진프로그램은 효율적인 조기검진 프로그램을 계획하는데 유용하게 활용될 수 있으며, 본 연구에서 사용된 확률과정론에 근거한 접근방법은 새로운 조기검진프로그램을 개발하는데 이론적으로 중요한 도구가 될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37(suppl8): S4-S66
2. Yoo KY, Kang D, Park SK, Kim SU, Shin A, Yoon H, Ahn SH, Noh DY, Choe KJ. Epidemiology of breast cancer in Korea: occurrence, high-risk groups, and prevention. *J Korean Med Sci* 2002; 17(1): 1-6
3. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2nd ed. Geneva: WHO; 2003
4. 보건복지부. 국가 암관리 사업안내 2004. 보건복지부; 2004
5. DeVita VT, Rosenberg SA, Hellman S. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins

- Publishers; 1997
6. Adami H, Hunter DJ, Trichopoulos D. A Textbook of Cancer Epidemiology. New York: Oxford University Press; 2002
 7. Mettlin C, Dodd GD. The American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: an update. *Cancer J Clinicians* 1991; 41(5): 279-282
 8. 이은숙. 한국인의 호발암 조기진단과 관리 지침, 유방암의 조기진단. 한국유방암학회; 2001
 9. Baker SG, Chu KC. Evaluating screening for the early detection and treatment of cancer without using a randomized control group. *J Am Statist Assoc* 1990; 85(410): 321-327
 10. Parmigiani G. On optimal screening ages. *J Am Statist Assoc* 1993; 88(422): 622-628
 11. Parmigiani G. Timing medical examinations via intensity functions. *Biometrika* 1997; 84(4): 803-816
 12. Zelen M. Optimal scheduling of examinations for the early detection of disease. *Biometrika* 1993; 80(2): 279-293
 13. Lee SJ, Zelen M. Scheduling periodic examinations for early detection of disease: application to breast cancer. *J Am Statist Assoc* 1998; 93(444): 1271-1281
 14. 한국중앙암등록본부. 한국중앙암등록사업 연례 보고서. 보건복지부; 2003
 15. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Result Program: Age-Specific Rates for Breast Cancer. Bethesda: National Cancer Institute; 1994
 16. 통계청. Korea Statistical Information System(KOSIS), 통계DB검색, 연령별 추계 인구. [cited 2006 March 28]. Available from: URL:<http://kosis.nso.go.kr>
 17. Day NE, Walter SD. Simplified models of screening of chronic disease: estimation procedures from mass screening programmes. *Biometrics* 1984; 40(1): 1-13
 18. Day NE, Walter SD, Tabar L. The Sensitivity and Lead Time of Breast Cancer Screening: A Comparison of the Results of Different Studies. In: Day NE, Miller AB, Editors. Screening for Breast Cancer. Stuttgart: Hans Huber; 1984
 19. Zelen M, Feinleib M. On the theory of screening for chronic disease. *Biometrika* 1969; 56(3); 601-614
 20. Shapiro S, Venet W, Strax PH, Venet L, Rosener R. Ten- to fourteen-years effect of screening on breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1982; 69(2): 349-355
 21. Althuis MD, Dozier ZM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005; 34(2): 405-412
 22. Shen Y, Zelen M. Screening sensitivity and sojourn time from breast cancer early detection clinical trials: Mammograms and physical examinations. *J Clin Oncol* 2001; 19(15): 3490-3499
 23. Maskarinec G, Meng L, Ursin G. Ethnic differences in mammographic densities. *Int J Epidemiol* 2001; 30(5): 959-965
 24. National Cancer Institute. Cancer trends progress reports. [cited 2006 March 28]. Available from: URL:<http://progressreport.cancer.gov/index.asp>
 25. 한국보건사회연구원. 2001 국민건강 · 영양조사-총괄편-. 보건복지부; 2002
 26. Sung NY, Park EC, Shin HR, Choi KS. Participation rate and related socio-demographic factors in the national cancer screening program. *J Prev Med Public Health* 2005; 38(1): 93-100 (Korean)