한국인 유방암 발생 위험도 평가 모델 개발

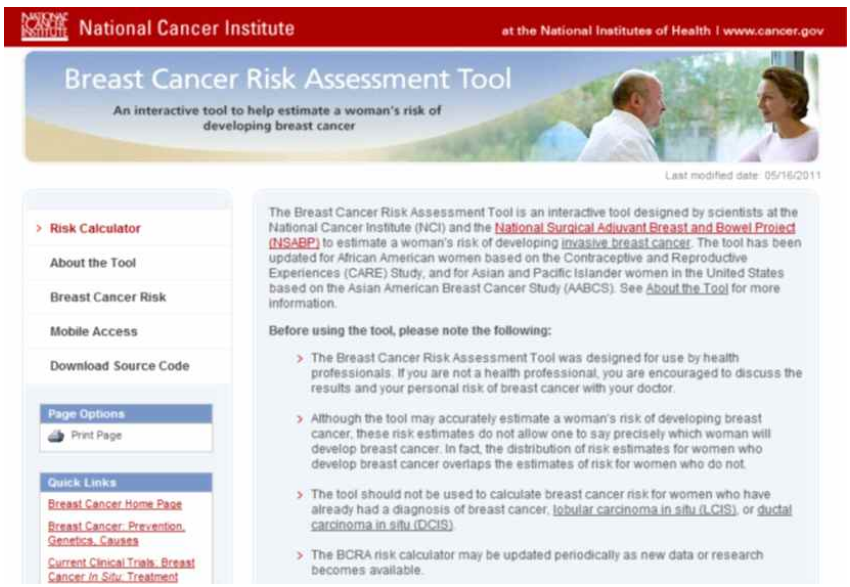
□ 배경

○ 개인의 암 발생 위험도를 평가하는 것은 고위험군을 선정하고, 이들의 예방 및 진단을 시행하는 데에 있어 중요한 요소임

- 미국에서는 고위험군의 유방암 예방을 위해 35세 이상의 여성을 대상으로 Tamoxifen, Raloxifen 등을 이용한 화학적 예방(chemoprevention)을 하는 것을 권유하고 있음[1)]
- 이를 위해서는 개인의 암 발생 위험도를 평가할 수 있는 도구를 개발하고, 이를 이용한 고위험군의 기준을 선정하는 것이 필요

○ 미국에서는 Gail 등이 1989년 개발한 유방암 발생 위험도 평가 도구가 화학적 예방요법을 시행하는 기준으로 이용되고 있음

- Gail 모델에서 5년 위험도 ≥ 1.7%일 때 화학적 예방요법 권장[2)3)]
- Gail이 개발한 모델은 미국 National Cancer Institute 웹페이지에 게시되어 무료로 이용할 수 있음 (http://www.cancer.gov/bcrisktool/)



---

1) US Preventive Services Task Force. Breast Cancer Preventive Medication (2013)
2) US Preventive Services Task Force. Breast Cancer Preventive Medication (2013)
3) National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Breast Cancer Risk Reduction

□ 한국인을 대상으로 하는 모델 개발의 중요성

○ 타 인종에 Gail 모델을 적용했을 때의 한계점

- Gail 모델은 미국인의 유방암 발생의 위험인자, 유방암 발생률/사망률을 이용하여 만든 것으로 타인종에게는 적합하지 않은 경우가 많음[4)]

- 우리나라 여성에게 Gail 모델을 적용해 보았을 때 유방암 환자군의 위험도가 정상 여성보다 낮게 나오는 경향을 보여, 이용에 적절하지 않았음[5)]

○ 따라서 한국인에서 유방암 발생의 위험인자, 유방암 발생률/사망률을 이용하여 유방암 발생 위험도 평가 모델을 개발하는 것이 필요함

- 이는 한국인에서 유방암 발생의 고위험군을 선정하고, 이들을 대상으로 하는 맞춤형 예방/검진 프로그램 개발을 위한 기반임

- 개발된 모델은 다른 한국인 인구집단에서 적용하여 일반적 활용 가능성을 평가하는 것이 중요

□ 한국인을 대상으로 하는 모델의 개발

○ 한국인에서 유방암 발생의 위험인자, 유방암 발생률/사망률을 이용

- 유방암 발생의 위험인자: 서울 유방암 환자-대조군 연구의 역학적 정보를 이용하여 선정

※ 서울유방암 환자-대조군 연구: 1994~2007년 서울대병원, 서울아산병원, 서울삼성병원에서 시행된 유방암 환자-대조군 연구

※ 한국여성의 연령별 유방암 발생률을 고려, 50세 전/후로 나누어 선정

- 유방암 발생률: 중앙암등록본부의 2009년 5세 간격 여성 유방암 발생률

---

4) Breast Cancer Research and Treatment (2006) 95: 29-35
5) PLOS ONE (2013) 8(10): e76736

- 유방암 사망률: 통계청의 2009년 5세 간격 전체 사망률 및 유방암 특이 사망률

○ Gail 모델에서 적용한 absolute risk probability를 추정하는 통계 방법 사용

□ 모델의 결과

○ 한국인에서 선정된 유방암 발생의 위험인자 및 위험도의 크기

- 50세 미만

	오즈 비
유방암의 가족력 (1 도 가족 중)	
없음	1
있음	1.12
초경연령	
<13 세	1.87
13-16 세	1.44
≥17 세	1
폐경여부	
폐경 전	1.74
폐경 후	1
첫 출산 연령	
출산 경험 없음	1.08
<24 세	1
24-30 세	1.16
≥31 세	1.25
모유 수유 기간	
없음	0.93
0~6 개월	1.25
>6 개월	1
경구 피임약 사용	
없음	1
있음	1.24
운동	
주 1 회 미만	1.33
주 1 회 이상 규칙적으로	1

· 위험도 크기의 범위: 1~10.81

- 50세 이상

	오즈 비
유방암의 가족력 (1 도 가족 중)	
없음	1
있음	2.01
초경연령	
<13 세	2.40
13-16 세	1.53
≥17 세	1
폐경연령	
폐경 전	2.50
<44 세	1
45-49 세	1.34
50-54 세	1.36
≥55 세	1.62
임신 경험	
없음	1.88
있음	1
체질량지수	
<25	1
25-29.9	1.16
≥30	2.28
경구 피임약 사용	
없음	1
있음	1.52
운동	
주 1 회 미만	1.84
주 1 회 이상 규칙적으로	1

· 위험도 크기의 범위: 1~143.81

○ 50세 전/후 위험도의 크기를 이용한 유방암 발생 절대위험도 추정치

내원연령	기간	50 세위험도	내원시 위험도					
			1	2	5	10	-	
30	10		0.18	0.35	0.88	1.74	-	
	20		1.67	3.31	8.07	15.49	-	
	30	1	1.96	3.59	8.34	15.73	-	
		10	4.51	6.10	10.72	17.91	-	
		20	7.27	8.81	13.29	20.26	-	
		50	15.05	16.46	20.54	26.89		
		100	26.54	27.74	31.23	36.67	-	
		144	35.27	36.32	39.37	44.11	-	
	40	1	2.09	3.72	8.46	15.84	-	
		10	5.75	7.32	11.88	18.97	-	
		20	9.66	11.16	15.51	22.29	-	
		50	20.38	21.69	25.50	31.43		
		100	35.35	36.39	39.43	44.18	-	
		144	46.00	46.86	49.36	53.25	-	
	50	1	2.14	3.77	8.51	15.89	-	
		10	6.27	7.83	12.36	19.41	-	
		20	10.64	12.12	16.43	23.13	-	
		50	22.49	23.77	27.46	33.22		
		100	38.62	39.61	42.48	46.97	-	
		144	49.78	50.57	52.87	56.47	-	
40	10		0.42	0.83	2.07	4.11	-	
	20	1	0.71	1.13	2.36	4.39	-	
		10	3.32	3.72	4.92	6.89	-	
		20	6.13	6.52	7.69	9.60		
		50	14.07	14.43	15.49	17.23	-	
		100	25.78	26.09	27.00	28.49	-	
		144	34.69	34.96	35.75	37.06	-	
	30	1	0.84	1.26	2.49	4.51	-	
		10	4.58	4.98	6.17	8.11	-	
		20	8.57	8.95	10.08	11.94	-	
		50	19.50	19.84	20.83	22.45	-	
		100	34.77	35.03	35.83	37.13		
		144	45.64	45.86	46.51	47.58	-	
	40	1	0.90	1.31	2.55	4.57	-	
		10	5.11	5.51	6.68	8.62	-	
		20	9.57	9.94	11.07	12.90	-	
		50	21.66	21.98	22.94	24.52		
		100	0.42	0.83	2.07	4.11	-	
		144	0.71	1.13	2.36	4.39	-	
		144	49.49	49.69	50.29	51.28	-	
내원연령	기간		1	10	20	50	100	144
50	10		0.25	2.44	4.82	11.61	21.85	29.84
	20		0.36	3.51	6.90	16.33	29.90	39.94
	30		0.40	3.96	7.75	18.22	32.97	43.60
60	10		0.14	1.39	2.75	6.70	12.83	17.79
	20		0.20	1.97	3.88	9.35	17.58	24.02

○ 모델의 타당도 검증

- Korean Multi-Center Cohort (KMCC)와 국립암센터 검진자 코호트에서 연구 입적 당시 암이 발생하지 않은 여성을 추적한 자료 (암등록자료와 머지)에서 본 모델의 타당도를 검증함
- 두 코호트 모두에서 본 모델이 한국인에게 적용하였을 때 예측도가 좋음을 확인함

□ 임상에서의 이용방법

○ 웹페이지 이용

- 미국의 National Cancer Institute (http://www.cancer.gov/bcrisktool/) 와 같은 웹페이지 개발
- 환자의 위험인자를 입력하여 개인의 유방암 발생 절대위험도 추정치 산출

○ 진료실에서 직접 산출

- 개인이 내원하였을 당시의 연령 확인
  - · 50세 미만인 경우 3페이지 표의 오즈비에 따라 50세 미만의 위험도, 4페이지 표의 오즈비에 따라 50세 이상의 위험도 산출
  - · 50세 이상인 경우 4페이지 표의 오즈비에 따라 50세 이상의 위험도 산출
  - · 예: 45세 여성이 유방암 가족력이 없으면서, 초경연령 12세, 42세 폐경, 출산, 수유, 피임약 경험이 없으면서 BMI=26이고 운동을 규칙적으로 하지 않은 경우

    내원시 위험도: $1 \times 1.87 \times 1 \times 1.08 \times 0.93 \times 1 \times 1.33 = 2.50$

    50세의 위험도: $1 \times 2.40 \times 1 \times 1.88 \times 1.16 \times 1 \times 1.84 = 9.63$
- 관찰 기간에 따른 유방암 발생 절대위험도 추정치 확인
  - · 50세 미만인 경우: 내원 당시 연령, 내원 시 위험도, 50세의 위험도 이용

· 50세 이상인 경우: 내원 당시 연령, 50세의 위험도 이용

· 유방암 발생 확률을 5페이지 표에서 찾음

· 예: 30세 여성이 내원시 위험도가 2, 50세의 위험도가 20이면

40세 까지 유방암 발생 위험도: 0.35%

50세 까지 유방암 발생 위험도: 3.31%

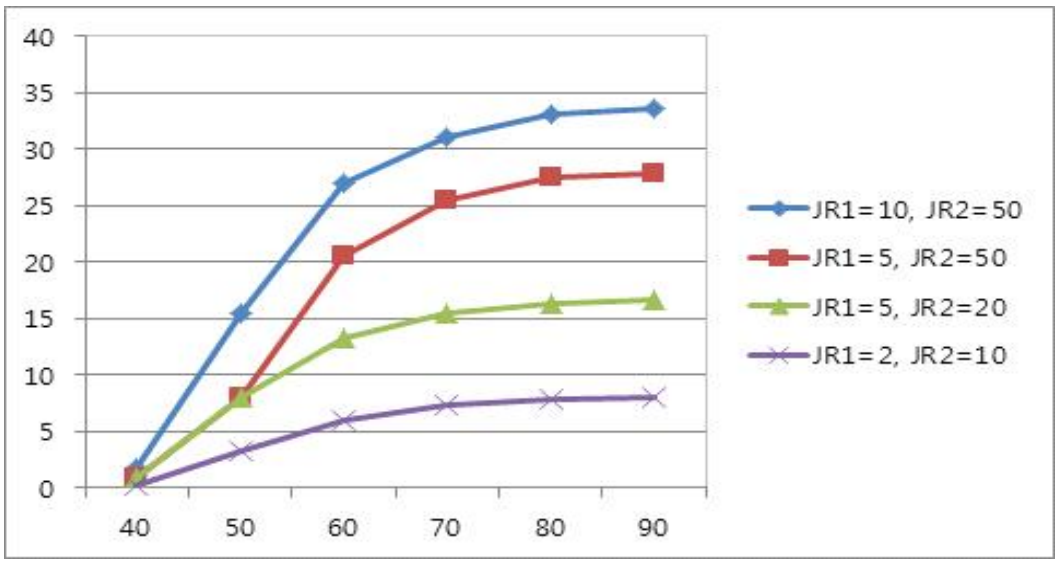
60세 까지 유방암 발생 위험도: 8.81%

70세 까지 유방암 발생 위험도: 11.16%

80세 까지 유방암 발생 위험도: 12.12%

□ 기대효과

○ 한국인 여성에서 유방암 발생의 고위험군을 선정하는 기초자료로 이용

○ 고위험군 중 암 발생 예방을 위한 의료적 처치(예방적 화학요법 등)가 필요한 대상을 선정하기 위한 연구 (Clinical trial)의 기준으로 사용 가능

○ 일반 여성에서는 본인이 가지고 있는 위험인자가 유방암 발생의 위험도 상승에 기여하는 정도와, 이 중 감소 가능한 위험도를 정량적으로 통합하여 보여줌으로써 생활습관 교정 시 달성 가능한 정량적 목표의 형태로 제시해 줄 수 있음