

## 컴퓨터 프로그램을 이용한 한국여성 유방암의 상대적 위험도 예측

단국대학교 의과대학 외과학교실

장 명 철

### Estimating Relative Risk of Breast Cancer in Korean Women Using Computer Program

Myung-Chul Chang, M.D.

Department of Surgery, Dankook University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Breast cancer risk assessment tools have been developed in western countries as a result of large scaled epidemiological studies. These tools have been used as a rationale for breast cancer screening and to determine the selection criteria of NSABP P-1 and P-2. The aim of this study was to develop a breast cancer risk assessment tool for Korean women, which would be helpful for screening and preventing breast cancer.

**Methods:** The breast cancer risk model was used published by Sue Kyung Park in 2003. The report was a case-control study of 1687 breast cancer patients and 1155 normal populations in 3 hospitals from 1996 to 2000. The risk factors used in this model were age, family history of the first and second relatives, body mass index, age at the first delivery, breast-feeding and a special test on the breasts. A computer program was developed using the Borland Delphi on a personal computer using a windows 98 operating system. The program consisted of three parts; an input window of the risk factors, a calculation part of the relative risks, an output window of the results.

**Results:** The program was a 308K byte sized single executable file. In the initial window, a simple explanation of the program and a reference of the risk model were displayed. The age, height and weight were entered as continuous variables in the input window. The family history

of the first and second relatives, the age at the first delivery, breast-feeding and a special test on the breasts were selected by the radio buttons. In the output window, the relative risks were calculated according to each risk factor. The overall relative risk was calculated in a given age group and the overall age group.

**Conclusion:** In this study, a computer program for a breast cancer risk assessment was developed using the relative risk model of breast cancer. This program was found to be useful for making an individual breast cancer risk assessment of Korean women. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2004;7:294-298)

**Key Words:** Breast cancer, Relative risk, Computer program

**중심 단어:** 유방암, 상대적 위험도, 컴퓨터 프로그램

### 서 론

유방암은 2001년 이후 우리나라 여성에서 가장 호발하는 암으로 매년 약 7,000명의 유방암 환자가 발생하고 있으며 점차 증가하는 추세이다. 유방암의 발생이 증가하면서 최근 일반인의 유방암에 대한 관심이 증가하고 있으며 조기진단의 필요성과 함께 개인의 유방암 위험도에 대하여 외래 상담 시 정보가 필요하게 되었다.

서구에서는 최근 30년 동안의 대규모 역학적 연구를 바탕으로 유방암의 위험도를 평가할 수 있는 도구들이 개발되었다.(1) 이러한 도구는 정기적인 유방검진과 유방촬영의 근거를 마련하고, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P-1 trial에서 tamoxifen 복용군의 선정에 이용되었으며, NSABP P-2 trial에서는 tamoxifen 및 raloxifene 대상군 선정에 이용되고 있다.(2,3) 하지만 우리나라의 경우 유방암의 위험도를 평가할 수 있는 도구가 개발되어 있지 않으며, 위험도를 예측할 수 있는 모델에 대한 연구도 부족한 편이다.

서구에서 개발된 유방암 위험도 평가 도구의 경우 우리나라에 그대로 적용하기에는 문제가 많다. 우리나라 여성

책임저자 : 장명철, 충남 천안시 안서동 산 16-5

☎ 330-714, 단국대학교병원 외과

Tel: 041-550-3930, Fax: 041-556-3878

E-mail: changmc@dankook.ac.kr

접수일 : 2004년 11월 4일, 게재승인일 : 2004년 11월 30일  
본 논문의 요지는 2004년 제8회 한국유방암학회 춘계학술대회에서 구연 발표되었음.

의 유방암은 절대적 빈도에 있어 낮을 뿐 아니라 서구에서는 연령이 증가함에 따라 발생률이 지속적으로 증가하는 반면 우리나라에서는 50대 이후 발생률이 감소하여 다른 양상을 나타내고 있기 때문이다.(4) 이는 식생활을 비롯한 환경적 차이와 유전적 차이가 다르기 때문으로 외국의 연구결과를 그대로 우리나라에 적용시킨다면 실제보다 높은 발생률을 나타내므로 심하게 과장될 수 있다.

Park 등(5)은 한국 여성을 대상으로 시행한 대규모 환자-대조군 연구에서 한국인 유방암의 주요 위험요인으로 연령, 가족력, 모유수유력, 폐경여부, 체질량지수, 초산연령, 유방의 특수검사력을 선정하였으며, 이에 따른 유방암의 상대적 위험도를 평가할 수 있는 모델을 제시하였다. 본 연구에서는 이를 바탕으로 유방암의 위험도를 평가할 수 있는 사용자 위주 대화형 컴퓨터 프로그램을 개발하여 조기검진과 예방적 시도를 결정하는데 도움이 되고자 하였다.

## 방 법

### 1) 유방암 위험 모델의 선정

Park 등(5)이 2003년에 발표한 한국인의 유방암의 위험 모델을 근거로 프로그램을 작성하였다. 이는 환자-대조군 연구로 1996년부터 2000년까지 3개의 병원을 대상으로 1,687명의 유방암 환자와 1,155명의 대조군을 대상으로 기존의 유방암 위험요인으로 알려진 변수를 대상으로 다변량 선형로지회귀분석을 시행하여 유의한 결과가 산출된 변수들만을 모아 이차적인 다변량 모델을 구축한 것이다. 환자군은 상피내암을 제외한 침윤성 유방암만을 포함하였다. 유의한 인자 중 변수로 사용된 인자는 연령, 가족력, 유방의 특수검사력, 모유수유력, 폐경여부, 체질량지수, 초산연령의 7개 인자이다. 연령의 경우 50대까지 위험도가 점차 증가하나 이후 감소하는 추세를 고려하여 29세 이하, 30~39세, 40~59세, 60세 이상의 네 군으로 나누었다. 유방암의 특수검사력은 이전에 유방촬영, 유방초음파, 세포검사 및 조직검사 중 하나 이상을 시행한 경우로 하였다. 체질량지수는 22 kg/m<sup>2</sup> 이하 및 초과로 나누었다. 초산연령의 경우 출산경험이 없는 여성의 유방암 위험도가 낮은 연령에서 만삭임신을 경험한 경우와 조기에 만삭임신을 경험한 경우의 중간 정도에서 관찰되는 'cross-over effect'(6)가 있어 초산연령이 24세 이하인 군과 25세 이상 또는 출산경험이 없는 경우를 합하여 이분화하였다. 유방에 대한 특수검사력과 초산연령, 진단시 연령과 수유여부는 두 변수간에 상승작용이 관찰되어 더미변수로 처리하였다.

### 2) 유방암 위험 평가 프로그램의 개발

윈도우 98을 운영체제로 하는 개인용 컴퓨터에서 볼랜드사의 델파이를 이용하여 개발하였다. 프로그램은 크게

3부분으로 위험인자를 입력하는 부분, 위험도를 계산하는 부분 그리고 위험도를 출력하는 부분이며, 프로그램의 실행시 초기 설명 화면으로 두 개의 페이지를 사용하였고 위험인자의 입력과 결과의 출력을 위해 각각 두 개의 페이지를 사용하여 총 여섯 개의 페이지로 구성하였다. 각 페이지는 앞뒤로 이동이 가능하도록 '이전' 버튼과 '다음' 버튼을 화면 하단에 배치하였으며 실행 중단을 위한 '종료' 버튼을 함께 배치하였다. 초기 설명 화면 및 입출력을 위하여 델파이의 메인 폼에 라벨과 편집 및 라디오 버튼 컴포넌트를 배치하였으며 각 버튼 및 입력에 대한 코드를 작성하였다. 위험도의 계산은 입력이 끝난 후 '다음' 버튼을 누르면 실행되며 위험인자에 대한 상대적 위험도를 더한 후 지수함수화 하여 계산하였다. 상대적 위험도 계산은 모델의 계산식인  $\exp(-1.5628 + 0.3794 \times \text{가족력} + 0.1749 \times \text{폐경여부} + 0.4417 \times \text{체질량지수} + \text{모유수유여부} + \text{연령에 대한 더미변수} \times \text{해당인자} + \text{특수검사력} + \text{초산연령에 대한 더미변수} \times \text{해당인자})$ 를 이용하였다. 더미변수는 각각의 변수의 조합으로 구성되었다.

## 결 과

프로그램은 308 킬로바이트 크기의 단일 실행 파일로 작성되었다. 프로그램을 실행하였을 때 초기화면으로 주의사항 및 위험 모델에 대한 참고문헌을 명시하였다. 입력창은 두 부분으로, 연령, 체중, 신장, 폐경여부, 모유수유여부에 대하여 입력을 받는 부분(Fig. 1)과 가족력, 유방 특수검사력, 초산연령에 대하여 입력을 받는 부분(Fig. 2)으로 나누었다. 연령, 체중, 신장을 제외한 5가지 인자에 대하여서는 버튼 형식으로 작성하여 입력 오류를 줄이도록 하였다.

출력 부분은 입력된 위험인자와 함께 각각의 위험인자에 대한 위험도를 나누어서 표시하였다(Fig. 3). 마지막으

Fig. 1. Risk factor input window page one. Age, height and weight were entered by continuous variables. Menopausal status and lactational status were selected by radio button.

Fig. 2. Risk factor input window page two. Family history, special test on breast and age at first delivery were selected by radio button.

Fig. 3. Risk analysis window page one. According to each risk factors, relative risks were calculated.

Fig. 4. Risk analysis window page two. Overall relative risk was calculated in the given age group and the overall age group.

로 해당 연령군에서 유방암의 상대 위험도 및 전체 연령군에서 유방암의 상대 위험도를 표시하였으며 위험도 분포에서 95%, 90%, 80% 이상에 해당하는 경우는 각각을

함께 표시하였다(Fig. 4). 결과가 출력된 후 '이전' 버튼을 누르면 입력부분으로 이동할 수 있게 하여 새로운 값을 입력하여 계산이 가능하도록 하였다.

## 고 찰

유방암의 위험도 측정은 개개인이 가지고 있는 위험인자를 종합하여 일정기간 혹은 평생동안 유방암의 발생 가능성을 확률로써 제시하는 것이다. 서구에서 개발된 유방암 발생 모델은 검진에서 발견된 유방암 군과 이에 대한 대조군을 선정하여 유방암의 상대위험도를 측정하고 연령별 유방암 발생률을 근거로 기준위험도를 산출하여 위험요인들의 조합으로 인한 유방암의 절대 위험도를 추정하고 있다.(1,7) 하지만 우리나라에서는 유방암 발생이 서구에 비해 적고 유방암에 대한 연령별 발생률에 대한 자료가 미비하여 발생률을 직접 추정할 수 없다. 따라서 본 연구에서는 Park 등(5)이 제시한 유방암의 상대적 위험도 추정 모델을 이용하여 우리나라 여성의 유방암 상대적 위험도를 수치적으로 계산하는 컴퓨터 프로그램을 개발하였다.

지금까지 알려진 유방암의 위험인자는 크게 연령, 가족력, 생식력 및 양성유방질환의 과거력으로 나눌 수 있다. 연령이 증가할수록 유방암의 위험도가 증가하는 외국과 달리 우리나라 여성의 유방암 발생은 50세 이후 감소하는 특징적인 형태를 나타내고 있다.(4) 본 연구에서 이용한 유방암 발생 모델도 이러한 특징을 반영하여 60세 이상군이 40~59세 군보다 위험도가 감소하는 특성이 있다. 유방암이 유전성을 가진다는 사실은 100여년 전부터 알려져 왔는데, 최근에는 이의 원인 유전자인 BRCA1과 BRCA2가 밝혀져서 전체 유방암의 5~10%에서 유전성이 있음이 보고되었다. 본 연구에서는 일차 혈연관계 가족력 뿐만 아니라 이차 혈연관계도 포함하였다. 이는 일차 혈연관계의 가족력을 가진 대상이 적어 통계적 유의성이 없기 때문에 이차 혈연관계까지 포함한 것이며 프로그램의 결과 일차적 혈연관계만을 포함한 Gail 모델에 비하여 가족력에 대한 중요도가 낮은 것처럼 나타난다. 따라서 일차 혈연관계의 가족력이 있는 경우 본 프로그램으로 위험도가 과소평가되는 단점이 있기 때문에 일차적 혈연관계의 가족력을 가진 대상에 대하여서는 유방암 발생의 독립적인 위험인자로 생각하여야 할 것이다.

생식력과 유방암의 관련성에 관하여도 오래 전부터 기술되어왔다. 생식인자는 'estrogen augmented by progesterone theory'로 설명되고 있는데 지속적인 배란과 이로 인한 여성 호르몬의 영향으로 유방 세포의 증식이 관련되어 있으리라 생각된다.(8) 이에 대하여 최근 20년 간의 대규모의 역학연구에서 초경연령, 폐경연령, 만삭 분만 자녀 수, 초산연령 등이 유방암의 발생과 연관이 있음이 밝혀

졌다. 본 프로그램은 특징적으로 초경연령 및 폐경연령에 대한 고려가 없는데 폐경연령이 포함되지 않는 것은 우리나라 여성 유방암에서 폐경전 젊은 여성이 많기 때문으로 설명될 수 있고, 초경연령이 포함되지 않는 것은 실제적으로 환자-대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없기 때문으로 설명될 수 있다.(6) 하지만 초경연령 및 폐경연령은 향후 역학적 연구결과에 따라 통계적으로 유의한 인자가 될 가능성이 크다.

양성유방질환으로 조직검사 후 비전형적 증식(atypical hyperplasia)이 있는 경우 유방암의 발생이 증가함을 보고되고 있는데 이는 유방세포의 과증식과 연관되어 있으며 유방암의 발생 위험을 5배 이상 증가시킨다고 알려져 있다.(9) 본 프로그램에서는 유방암의 조직검사와 함께 유방촬영 및 초음파를 함께 특수검사에 포함하였다. 이는 대상군 중 유방암의 정기검진으로 유방촬영이나 초음파를 시행한 경우가 적고, 유방검진상 이상소견이 있어 유방촬영이나 초음파를 시행한 경우가 많기 때문이며 향후 정기검진이 활발히 시행된다면 유방촬영 및 초음파는 특수검사에서 제외되어야 할 것이다.

유방암 위험도 측정에 사용되는 인자는 대상군에서 인자의 발현빈도와 상관이 있는데 발현빈도가 드문 경우는 통계적 유의성이 없어 제외된다. 앞에서 설명한 일차 혈연관계의 가족력 외에도 이전에 방사선에 노출된 경우가 있다든지, 유방암 또는 상피내암으로 수술받은 경우, BRCA 유전자 돌연변이가 있는 경우 등은 모두 유방암의 발생을 현저하게 증가시키는 인자이나 이러한 경우가 매우 드물기 때문에 유방암의 위험도 측정에서는 제외된다. 그러므로 이러한 경우에 본 프로그램으로 측정된 유방암의 위험도는 과소평가될 수밖에 없으며 반드시 이러한 인자는 독립적인 위험인자로 고려가 필요하다.

외국에서는 이러한 유방암의 위험인자를 이용하여 위험도를 예측하는 여러 모델이 있는데 대표적으로 Gail 모델, Claus 모델 및 Bayesian 모델 등이 있으며 이를 이용한 프로그램으로는 NCI risk assessment tool, BRCAPRO 및 CancerGene 등이 있다. Gail 모델은 Breast Cancer Detection and Demonstration Project (BCDDP)의 연구결과를 바탕으로 제시되었으며, 매년 유방촬영을 통하여 정기검진을 실시하는 일반인을 대조군으로 하고 있다.(7) Gail 모델에서 이용하는 위험인자는 연령, 유방암의 일차 혈연관계의 유방암 가족수, 이전 유방 조직검사 횟수, 초산연령 및 초경연령의 다섯 가지이다. 이중 연령과 유방의 조직검사 횟수가 서로 상관관계가 있으며, 초산연령과 유방암의 가족력이 상관관계가 있어 크게 3가지의 상대 위험도에 의해 유방암의 위험도가 계산되었다. Gail 모델의 경우 몇 가지 제한점이 있는데 먼저 정기적으로 유방촬영을 시행한 군을 대상으로 하였기 때문에 이러한 선별검사를 시행한 군에서 적용이 가능하다는 점이다. 또한 백인만을 대상으로

하고 있으며, 유방암의 범주에 상피내암을 포함하였다는 점이다. 이러한 단점을 보완하여 백인 외 다른 인종에서도 적용이 가능하고 상피내암을 제외한 변형된 Gail 모델이 제시되었다. 변형 Gail 모델은 NCI risk assessment tool에 이용되었는데 이는 인종에 따른 발생률의 차이를 고려하였으며 연령별로 유방암의 발생률을 계산하였다.(1) 이 프로그램은 향후 5년간의 유방암의 발생 위험도와 평생 유방암의 발생 위험도를 계산하여 표시하였으며 같은 연령에 있어서 평균 유방암 발생률을 함께 표시하였다. NSABP P-1 및 P-2 trial에서는 NCI risk assessment tool을 이용하여 향후 5년간의 유방암 위험도가 1.66% 이상인 경우 대상군으로 선정하는 기준으로 이용하였다.(2,3)

Gail 모델이나 변형 Gail 모델은 가족력에서 일차 혈연관계에서 발생한 유방암만을 고려하기 때문에 이차 혈연관계 이상의 가족력이 있는 경우 과소평가될 수 있다. 유방암의 가족력이 있는 경우 Gail 모델의 단점으로 발생률이 과소평가 되는 것을 방지하기 위하여 Claus 모델이나 Bayesian 모델을 이용하여 좀더 정확하게 유방암의 위험도를 예측할 수 있다. Claus 모델은 1, 2대에 걸쳐 유방암 여부와 각각 유방암의 발생 연령으로 유방암의 위험도를 계산한다. Bayesian 모델은 유방암의 가계도를 분석하여 BRCA 유전자의 돌연변이 확률과 유방암의 발생 위험도를 예측하는 모델로 유전성 유방암 가계에서 유방암 발생 위험도를 예측하는데 유용하며, BRCAPRO 프로그램의 기본 모델로 이용되었다. 이와 같은 Claus 모델이나 Bayesian 모델을 가족력이 없는 유방암 환자에서 이용한다면 반대로 다른 인자를 무시하게 되어 위험도가 과소평가될 수 있다. CancerGene software는 이러한 Gail 모델, Claus 모델 및 BRCAPRO 프로그램을 모두 포함하는 프로그램으로 University of Texas Southwestern에서 개발되어 이용되고 있다.(1)

본 연구에서 사용된 모델은 유방암의 상대적 위험도를 이용했다는 점에서 Gail 모델과 유사하나 몇 가지 점에서 차이가 있다. 첫째, Gail 모델에서는 정기적인 유방촬영을 시행한 군을 대상으로 한 반면 본 연구의 대상군은 이러한 제한이 없으며, 둘째, Gail 모델에서는 상대적 위험도를 예측하기 위해 연령, 가족력, 조직검사, 초산연령 및 초경연령의 다섯 가지를 이용한 반면 본 연구에서는 통계적 유의성 유무에 따라 초경연령이 제외되었으며 대신 모유수유력과 체질량지수가 포함되었다.

유방암 발생 모델이 발생률을 적절히 예측하기 위해서는 먼저 모델을 구축하는데 사용된 자료가 우리나라 여성을 대표할 수 있는 대표성과 타당성을 가지고 있어야 하는데, 본 연구에서 사용된 모델은 지금까지 국내 유방암의 환자-대조군 연구 중 가장 규모가 크며, 기존의 연구결과(6,10,11)와 비교하여 각 위험인자가 거의 일치하는 점으로 미루어보아 우리나라 여성의 유방암 발생을 예측할

수 있는 대표성과 타당성을 가지고 있다고 생각한다.

이러한 모델을 이용하여 유방암 위험도를 측정함에 있어 모델의 통계적 제한성 때문에 일반인을 대상으로 정보를 제공할 경우 주의가 필요하다. 부정확한 위험도 측정은 과대측정으로 인한 심리적 부담과 반복된 검사로 인한 경제적 손실을 가져 올 수 있고, 과소측정된 경우 정기 검진을 소홀히 하게 할 위험이 있다. 특히 고위험군일 경우 결과를 과대평가하는 경향이 있고 이로 인해 심한 정신적 충격을 입는다고 알려져 있으므로 적절한 설명이 반드시 따라야 할 것이다.(12)

본 프로그램은 우리나라 여성을 대상으로 유방암의 상대적 위험도를 측정할 수 있는 최초의 컴퓨터 프로그램으로 기존의 통계적 위험인자를 제시하는 연구와 차별되며 비록 절대적 발생률의 추정이 불가능하다는 단점이 있지만 향후 우리나라 여성의 연령별 발생률에 대한 자료가 추가된다면 절대적 유방암 발생률을 추정하는 것도 가능하여 임상 및 보건 계획 분야에 이용될 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- 1) Euhus DM. Understanding mathematical models for breast cancer risk assessment and counseling. *Breast J* 2001;7:224-32.
- 2) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, 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;90:1371-88.
- 3) Dunn BK, Ford LG. From adjuvant therapy to breast cancer prevention: BCPT and STAR. *Breast J* 2001;7:144-57.
- 4) Yoo KY, Kang D, Park SK, Kim SU, Shin A, Yoon H, et al. Epidemiology of breast cancer in Korea: Occurrence, High-Risk Groups, and Prevention. *J Korean Med Sci* 2002; 17:1-6.
- 5) Park SK, Yoo KY, Kang DH, Ahn SH, Noh DY, Choe KJ. The estimation of breast cancer disease-probability by difference of individual susceptibility. *Cancer Res Treat* 2003; 35:35-51.
- 6) Yoo KY, Park SK, Sung J, Kang D, Kim YC, Kang HS, et al. High risk group for female breast cancer in Korea. *J Korean Cancer Assoc* 1998;30:435-49.
- 7) Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-86.
- 8) Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47.
- 9) Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-51.
- 10) Ahn SH, Park KC, Yoon YY, Lee MS, Kim YS, Kim MK, et al. A case - Control study on the risk factors of breast cancer in Korea. *J Korean Surg Soc* 1996;50:26-35.
- 11) Suh JS, Yoo KY, Kwon OJ, Yun IJ, Han SH, Noh DY, et al. Menstrual and reproductive factors related to the risk of breast cancer in Korea: Ovarian hormone effect on breast cancer. *J Korean Med Sci* 1996;11:501-8.
- 12) Kash KM, Holland JC, Halper MS, Miller DG. Psychological distress and surveillance behaviors of women with a family history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84: 24-30.