



한국인 유방암의 역학적 특성

Epidemiologic Characteristics of the Breast Cancer in Korea

박 수 경 | 서울의대 예방의학교실/서울대학교 암연구소/서울대학교 의료관리연구소 | Sue K Park, MD

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine

Cancer Research Institute and Institute of Health Policy and Management, Seoul National University

E-mail : suepark@snu.ac.kr

강 대 희 | 서울의대 예방의학교실/서울대학교 암연구소/WCU | Daehee Kang, MD

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine/ Cancer Research Institute, Seoul National University/WCU

E-mail : dhkang@snu.ac.kr

김 연 주 | 국립암센터/국가암관리사업단/암검진사업과 | Yeonju Kim, MD

Cancer Early Detection Branch, National Cancer Control Institute, National Cancer Center

E-mail : yeonju@ncc.re.kr

유 근 영 | 서울의대 예방의학교실 | Keun-Young Yoo, MD

Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine

E-mail : kyyoo@snu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(10): 937 - 945

Abstract

Breast cancer has been the most common cancer among Korean women since 2001 and will continue to increase for the next 20 years, at the least. Many of the established risk factors are linked to the exposure to female hormones: breast cancer risk is increased by early menarche, late menopause, nulliparity and later first full-term pregnancy, and obesity in postmenopausal women. In addition, other established risk factors such as alcohol consumption and family history of breast cancer are associated with an increased risk of breast cancer. Physical activity, breast feeding, higher number of children, and fruit and vegetable consumption seem to reduce breast cancer risk. Smoking also probably increases the risk. Both oral contraceptives in premenopausal women and hormonal replacement therapy in postmenopausal women may increase risk. Above-mentioned risk and protective factors were reported in Korean populations and the breast cancer risk by those factors is similar to that in western population. Currently, a study is being done in Korea to examine the associated risk, and population attributable risk of genetic variants in high penetrance genes including BRCA 1 and 2 and breast cancer risk among Koreans will be reported soon. Other studies conducted in Korea that investigated low penetrance genes have already been published. While the individual risk was small, there was an effect from interaction with environmental factors. Numerous Korean studies about these risk factors helped to establish a model to predict individual breast cancer risk that is utilized in the Personalized Preventive and Predictive medicine.

Keywords: Breast cancer; Risk factors; Environment; Gene

핵심용어: 유방암; 위험요인; 환경; 유전

한국인에서의 유방암의 질병 부담

유방암은 전 세계 여성들, 특히 서구 여성들에 있어서 발생률 1위를 달리는 암이다. 우리나라에서는 발생률 위 상 2001년부터 1위를 차지하고 있는 암으로 2003~2005년 암등록 통계상 전체 여성암 중 15%를 차지하고 있다(1). 2003~2005년 발생률 자료에서는 여성암 중 가장 발생률이 높는데 10만명당 37명 정도가 발생하는 것으로 추산되었다. 1999년의 발생 건수와 비교하여 보았을 때 2005년의 유방암 발생은 1995년에 비해 6.8%의 연간 변화율을 보여 25.5%의 증가율이 관찰된 갑상선암에 이어 두 번째로 발생이 급격하게 증가되고 있는 암이다. 99년 이후 현재까지의 유방암 발생률을 볼 때 앞으로 20년 동안은 유방암 발생률이 지속적으로 증가될 것으로 예측된다(2~4).

우리나라에서 유방암이 가장 많이 발생하는 여성암이지만 아직까지 미국 여성에 비해 1/4~1/8 수준으로 전체 발생률은 낮다. 전 세계적인 유방암 발생률 자료에서 관찰할 수 있듯이 우리나라는 유방암 발생률 비교에서 아직 저 발생국가에 해당됨을 알 수 있다(5).

연령별 발생률 곡선을 살펴보면 특이하게 50세 이전의 여성에서 많이 발생하는 것을 관찰할 수 있다. 미국 여성에서의 유방암 발생은 연령에 따라 지속적으로 증가하는 반면, 우리나라는 50세를 기점으로 40~49세에서 가장 많은 발생이 관찰되다가 50세를 넘어가면서 발생이 오히려 감소하는 추세가 관찰된다. 일본의 연령별 발생률의 경우도 우리와 유사하긴 하지만 일본의 경우는 우리와 미국의 중간 정도의 형태가 관찰된다(2~4).

유방암은 사망률 통계에서 과거 20년 동안 증가 추세가 지속되고 있는데, 유방암 사망률은 발생률과 유사하게 50세 근처에서 가장 높은 사망이 관찰되고 그 이후 사망률이 떨어지나(4, 6), 최근 통계청의 연도별 사망통계자료에서는 유방암 사망률이 과거에 비해 증가하는 추세이긴 하지만 연령별로 그다지 차이가 없는 것으로 보고되었다(7).

우리나라 호발암의 발생 대비 사망 수준에 대한 비교에서 유방암은 발생률 대비 사망률이 가장 낮은 암이다. 이는 의료 기술의 발달과 더불어 조기 진단의 효과로 볼 수 있겠다.

조기 진단 효과는 유방암의 병기별 분포 또한 변화시키고 있는데, 96년에 19.6%였던 병기 1 유방암은 2006년에 37.9%로, 93.4%의 증가율을 보였다(8). 그럼에도 불구하고 2001년 Globcan의 보고에 따르면 유방암 환자의 사망률의 증가속도가 중국, 일본과 우리나라를 비롯한 아시아에서 높은데, 그 중 우리나라가 가장 높게 보고되었다(9). 빠르게 변화한 서구화된 생활습관이 이에 기여했을 것으로 생각되지만, 우리나라가 가장 빠른 증가율을 보인다는 것은 매우 유감스러운 일이다. 지속적으로 연구와 일차 예방 및 이차 예방에 힘쓰다보면 이 오명도 곧 벗을 것으로 기대한다.

유방암의 환경적 위험요인

유방암의 위험요인에 대해서는 식이, 흡연, 음주 등의 생활습관 인자, 생식-임신과 관련된 요인, 환경적 노출 등과 같은 광범위한 환경 인자가 현재까지 잘 알려진 위험요인들이며, 이들 요인의 질병기여도는 30~50%라고 생각하고 있다. 이 외에도 BRCA1, 2 돌연변이와 같은 유전적 소인은 유방암의 5~10%를 설명할 수 있다. 그러나 나머지 40~65%는 아직까지도 잘 알려져 있지 않은데, 이는 유전-환경 상호작용, 유전자 간 관련성 및 단백질체, 대사체 등 연구가 진행 중인 분야와 관련되어 있을 것으로 생각하고 있다.

앞서 언급한 유방암의 인종간 역학적 특성 차이는 궁극적으로 인종간 환경적 인자의 차이 때문으로 볼 수 있다. 유전적 위험요인의 차이 또한 인종간 유방암의 특성에 관여하였을 가능성이 있겠지만 그보다는 환경적 차이로 인해 기인하였을 가능성이 더 크다.

기존의 유방암 연구에서 여러 위험요인들 중 위험요인으로 인정받고 있는 것들과 비록 역학 연구들에서 일관적인 결과가 산출되고 있지는 않지만 생물학적 타당성이 있을 만한 요인들은 Table 1에 정리하였다. 유방암의 위험요인으로 인정받고 있는 것들은 이른 초경, 늦은 폐경, 임신 경험 없는 것과 늦은 연령의 첫 만삭임신, BRCA1, 2 유전자 돌연변이, 폐경후 여성에서의 비만, 음주, 가족력과 유방촬영에서 고밀도 유방으로 확인된 경우 등이다(Table 1)(10~15).

우리나라의 결과를 기반으로 요약한 각 위험요인의 유방

Table 1. Risk and protective environmental factors of breast cancer

	Reproductive/hormonal	Lifestyles	Others
Established	Early menarche Late menopause Nulliparity Later first fullterm pregnancy	Obesity Alcohol consumption	Family history of breast cancer
Probable		Physical activity Breast feeding Number of fullterm pregnancy Hormonal replacement therapy Recent oral contraceptive use Fruit and vegetable consumption Smoking NSAID use High saturated fat and well-done meat intake	Ionizing radiation

암에 대한 위험도는 Table 2와 같다. 한국인에서 산출된 연구들에서는 유방암의 임신/출산과 관련된 환경적 위험요인으로서는 이른 초경(16~18), 늦은 폐경(16, 18), 임신한 적이 없는 여성(16, 19), 늦은 연령에서 첫 만삭임신을 하는 경우(17, 18, 20, 21)가 서구에서의 결과와 유사한 방향으로 관찰되었고, 폐경 후 여성에서의 비만(22~25)과 음주(19, 21) 또한 유방암 위험을 증가시키는 방향으로 관찰되어 서구와 유사한 양상이 관찰되고 있다. 유방암 가족력(19, 21, 24, 26)은 일차 관계의 가족에서는 7.9배 정도, 일차와 이차를 포괄하는 가족 관계에서는 약 2배(범위 1.5~2.3) 정도로 유방암 위험을 증가시키고 있음이 관찰되었다.

가능한 위험요인으로서는 유방암 위험을 증가시키는 흡연(17, 19, 21)과 유방암 위험성을 감소시키는 모유 수유(16, 17)와 운동(17) 등이 있다. 폐경 여성에서의 호르몬 요법(27)의 경우와 피임약 복용의 경우(23~25)는 서구와 달리 위험성을 증가시키지 않거나 오히려 위험성 감소 방향으로 관찰되어 대규모 연구 집단에서 이를 재규명할 필요가 있어 보인다. 식이 요인에 대한 유방암 위험에 대한 한국에서의 결과는 그다지 많지 않아 추후 유방암에 있어서의 식이 요인에 대한 연구가 필요함을 시사한다. 최근 우리나라의 연구결과에 의하면 낮은 수치의 고밀도 지단백 콜레스테롤(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)도 유방암의 발생위험을 증가시킨 것으로 관찰되었는데(28), 유방암 고위험집단을 확인하기 위해서는 혈액 생체지표와 같은

비침입성 검사 방법에 대한 연구가 더 활성화되는 것이 좋겠다.

이 중 음주나 임신횟수, 첫 임신연령, 모유수유와 운동 등은 여성들의 인식 향상만으로도 충분히 예방 가능하기 때문에 이 요인들에 대한 충분한 교육이 필요하다.

유방암의 환경적 위험요인들은 지속적으로 그 추세 변하고 있다. 첫 만삭임신 연령에 영향을 미치는 초혼 연령은 1990년 24.9세에서 2007년 28.1세로 늦어지고 있고, 임신의 대리지표로 볼 수 있는 함께 출산율은 1980년 2명에서 2007년 1.26명으로 줄어들고 있다(38). 총 칼로리 섭취는 1983년 2,622 Kcal에서 2006년 2,927 Kcal로 증가되고 있다. 유방암학회 등록자료를 기반으로 1996년 등록된 대상자와 2004년 등록된 대상자간 분율 변화를 보면, 13세 미만에서의 초경 시작은 8%에서 12.8%로 증가되고 있었고, 56세 이상에서 폐경을 맞는 여성들의 빈도는 6.5%에서 9.1%로, 30세를 초과한 연령에서의 첫 만삭임신을 경험한 여성은 11.1%에서 16.1%로, 모유 수유를 한 적이 없는 여성들의 분율이 21.2%에서 28.7%로 변화되고 있다(38). 이와 같이 한국인 내에서의 생태학적 변화들은 유방암의 위험성을 증가시키는 방향으로 변화되고 있어 한국인 여성들의 유방암 발생은 지속적으로 증가될 것으로 예측된다.

최근 대규모 환자-대조군 연구나 코호트 연구의 결과에서 새로운 위험요인들이 제시되고 있는데, 그들 중 하나가 자궁내 호르몬 환경이다. 자궁내 호르몬 환경의 대리지표로

Table 2. Risk and protective environmental factors for breast cancers in Korea

Risk and preventable factors for breast cancer	Minimum to maximum relative risk (reference)
Established factors, reported in Korea	
Reproductive/hormonal	
Late menarche	0.2~0.8 (16~18)
Later menopause	1.4~6.3 (16, 18)
Nulliparous women	1.3~2.0 (16, 19)
Later age of the first full-term pregnancy	1.2~4.1 (17, 18, 20, 21)
Lifestyles	
Obesity among postmenopausal women	1.1~2.0 (22~25)
Alcohol consumption	1.2~2.3 (19, 21)
Others	
Family history of breast cancer	
- the first relatives	7.9 (21)
- first and second degree	1.5~2.3 (24, 26)
Probable factors in Korea	
Breast feeding	0.2~0.8 (17, 26)
Exercise	0.3~1.0 (17)
Cigarette smoking	1.3~3.2 (17, 19, 21)
Fruit and vegetable consumption	0.6 (graph, tomato, soybean)(29)
Probable factors in Western population but not significant in Korean population	
Hormonal replacement therapy in postmenopausal women	1.0 (27)
Paternal age	1.0~1.6 (19)
Not reported factors in Korea	
High saturated fat and well-done meat intake	not reported in Korea
Birth weight	1.0~1.5 (30~32)
Ionizing radiation	0.7~1.1 (33, 34)
Aspirin	0.8~1.1 (35~37)

서 출생시 체중, 출생시 어머니의 나이, 형제간 출생 순서, 태아 상태에서의 부모의 흡연 등을 사용하고 있는데 (30), 최근 보고된 1편의 메타 분석 연구와 통합분석 (pooled analysis) 결과에서 출생시 체중이 높을 경우 성인이 되었을 때의 유방암 위험이 증가된다는 것이 보고되었다 (31, 32).

아직까지 한국에서의 보고는 없지만 방사선 노출과 아스피린 복용 등은 각각 위험요인과 예방요인 중 하나이다 (33~35, 37, 39). 또한 아직까지 가설 단계이긴 하지만 유방암 발생에 미치는 암 줄기세포는 새로운 위험요인으로서 상당히 흥미로운 인자이다. 태아 상태에서부터 암 줄기세포를 가진 경우에 추후 유방암으로 발현된 가능성이 높아진다는 것인데(40, 41), 더 많은 줄기세포 연구에서 이 가설에 대한 규명이 이루어져야 할 것이다.

유방암의 유전성 위험요인

유방암의 유전적 소인으로는 BRCA1, 2 유전자와 같은 고유전성 유전자(high penetrance gene)를 들 수 있다. BRCA1, 2 유전자와 같은 경우는 일반 인구집단에서 BRCA1, 2 유전자가 있을 빈도는 적지만, 이 유전자의 존재 만으로도 유전자 단독으로 유방암 발생에 영향을 주게 되며 가족성 유방암과 밀접한 관련성이 있어서 이를 고유전성 유전자라고 한다. 이 유전자는 유방암의 가족력이 있는 가족 성향이 있는 가족성 유방암인 경우에 높은 빈도로 관찰된다. 일반적으로 유전성 유방암은 BRCA 유전자 돌연연이와 같이 고유전성 유전자에 국한되는 개념이라고 받아들여 진다.

과거 전통적인 유전역학적 연구에서의 유방암 가족력은 유방암의 유전성을 예측할 수 있는 대리지표로 사용되었으

며 가족적 군집성이 유전성을 표현하는 것으로 생각하여 이를 분석하여 유전성을 표현하였다. 그러나 가족력은 유전적 소인과 환경적 인자와의 복합적인 요인으로 가족성 유방암 중 일부가 유전자 돌연변이가 있는 유전성 유방암이다. 환자-대조군 약 3,000여명 셋트를 가진 서울유방암연구(Seoul Breast Cancer Study)에서는 유방암 가족력이 있는 빈도는 6~9%로 관찰된 바 있다(19, 20, 21, 26).

유전자 염기서열(DNA sequence)의 광범위한 변이를 포함하는, 인구집단에서 1%이상의 빈도를 가지는 유전자 다형성의 경우는 고유전성 유전자에 비해 인구집단에 보다 많이 분포되어 있다. 그렇지만 BRCA1, 2 유전자와 같은 고 유전성 유전자에 비해 유전자 단독으로 인한 유방암 발생 가능성은 떨어지며 가족성 유방암에서 산발성 유방암보다 특별히 높은 이상이 발견되지는 않는데, 이를 저유전성 유전자(low penetrance gene)라고 한다. 이들은 BRCA1, 2와 같이 유전자 단독의 효과 보다는 직접적으로 유방암 발생에 영향을 준다고 생각되지 않고, 유방암의 개인적 발생 감수성에 관여하거나 유전자와 환경 간 어떠한 상호작용으로 인해 환경적 인자의 유방암 발생에 대한 위험도의 변형(risk modification)에 영향을 미친다고 본다.

서구의 예로 볼 때 5~10% 정도의 기여도를 가질 것으로 추산되는 고유전성 유전자 BRCA1, 2는 한국인 인구집단에서 어느 정도의 기여도를 가지고 있는지 현재로서는 알 수 없지만, 한국유방암학회를 중심으로 KOHBRA 연구에서 가족성 유방암 및 유전성 유방암의 고위험 유방암 환자에 대해 연구를 진행하고 있어(26) 추후 이들 집단에 대한 위험도를 산출할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 정상인에 비교하여 산발성 유방암에서의 BRCA1, 2 유전자의 위험성에 대한 연구 결과는 아직 산출된 바 없어 추후 이에 대한 연구가 필요한 상황이다.

한국인을 대상으로 하는 저유전성 유전자 연구에서는 음주와 GSTM1, T1 null 유전자형(42), GSTP1 유전자(43), CYP19(44), CYP2E1(45) 유전자 다형성으로 인해 유방암 위험이 1.5~4배 증가됨이 관찰되었고, 임신한 적이 없거나 늦은 연령에 임신을 하는 임신력의 고위험 여성군일 경우 GSTM1, T1 유전자형 이상으로 인해 유방암 위험이 15배까

지 증가함을 보고한 바 있다(42). 또한 에스트로겐 수용체 XbaI xx 유전자형의 경우는 음주를 하는 여성인 경우, 또한 임신력의 고위험 여성군일 경우 유방암 위험이 4배까지 증가됨을 보고하였다(46). 또한 비만과도 COMT, TGFB1, IL1RN, CYP17와 같은 유전자 다형성의 동시 작용이 유방암 위험을 일부 증가시킴을 관찰하였다(47~50).

유전자간 상호작용으로 인해서도 유전자 발생에 영향을 준다고 보는데, GSTM1, T1과 NAT 유전자(44), GSTM1, T1, COMT 유전자의 동시 작용(51)으로 인해 하나의 유전자가 유방암에 미치는 영향보다 더욱 유방암 위험성이 증가된다고 본다.

유전자 다형성의 유방암 위험성에 대한 결과도 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체의 상태(HIF1a1 (52), ERa (53); RAD52 & ERCC1 (50)) 및 암의 크기(CASP8 (54))에 따라 달라질 수 있는데, 이는 유전자 상태에 따라 병리학적 수용체 상태가 관련될 수 있으며 이들의 관련성으로 인해 유방암의 발생 위험에 변화를 가져올 수 있음을 시사한다.

고유전성 유전자보다는 그 위험성이 낮은 하지만, 저유전성 유전자인 다형성에서도 유방암의 위험이 증가됨을 보고하고 있는데, GSTM1, T1 null type 이 동시에 존재할 때(42), DNA repair system 에서의 ATM (54), XRCC1 (45, 55), RAD52 & hMLH1 유전자다형성(50) 등이 있다.

최근 high throughput genotyping technique의 발전으로 아직까지 유방암에 대해 그 기능이 연구되지 않은 여러 유전자들이 유방암과의 관련성을 보고하고 있는데 그 대표적인 것이 QJ10J3와 FCER1 유전자이다(56). 대규모 유전분석이 시행되고 있고 조만간 준비된 연구들의 결과를 논문으로 확인할 수 있을 것이다.

가족성 유방암인 경우에는 BRCA1, 2 돌연변이의 존재를 확인함으로써 유전성 유방암을 진단하는 것이 진료 과정중에 포함되어 있고 이를 통해 유전 상담을 시행하는 것이 권고되고 있다. 하지만 저유전성 유전자들에 대해 진단을 위한 유전 검사를 하는 것은 권고되고 있지 않다. 그러나 저유전성 유전자들의 상호작용에 의해, 혹은 환경적 인자와의 상호작용에 의해, 약하지만 단독 효과에 의해 유방암 발생에 관여하고 있기 때문에 여러 유전자들의 연구는 생물학적

기전을 밝힐 것으로 생각된다. 이와 동시에 유방암 발생을 예측할 수 있는 통계적인 모델을 개발함으로써 유방암 발생 확률을 예측할 수 있을 것으로 예상된다.

유방암 위험요인 모델을 통한 유방암 확률의 예측

우리나라에서 유방암 발생 규모가 커지면서 의사 뿐 아니라 일반인들까지도 유방암 위험요인에 대해 관심을 가지게 되었고, 유방암에 대한 위험요인 차이에 따라 추후 유방암으로 발생할 수 있는 가능성이 어느 정도인지에 대해 궁금해 하게 되었다. 특히 유방암 가족력을 가진 환자에서 유전성 유방암 여부에 관계없이 추후 재발될 가능성과 아직까지 발생하지 않은 가족 개개인의 추후 유방암 발생 확률에 대해 유방암 환자들이 질문하므로 이런 질문에 적절히 답변할 수 있는 자료가 필요하다. 또한 유전성 유방암인 환자들에 대해서는 추적관찰 시간에 따른 유방암 발생 확률을 예측하여 적절한 시기에 중재 처치가 필요한데 이 시기가 과연 언제인가에 대해 의사들의 중재 결정(decision making)을 도울 수 있는 근거가 필요하게 되었다.

미국 등에서는 유방암 촬영술을 받은 여성을 오랜 기간 동안 관찰한 대규모 코호트 자료를 이용하여, 연구 초기 유방검진 당시에 조사한 여러 환경적 위험요인들이 나중에 유방암 발생을 일으키는 가능성에 대한 수학적 모델을 구축하였고, 이를 통해 개인별로 연령에 따른 유방암 발생 확률을 제시하고 있다. 그 대표적 모델이 ‘게일 모델(Gail Model)’이다. 서구의 여성들과 우리나라 여성들의 유방암 발생 양상 및 관련 위험요인이 서로 다르기 때문에 서구 모델들을 그대로 한국 여성들에게 적용하면 그 발생 확률이 심하게 과장될 우려가 있다(24). 왜냐하면 한국 여성들의 유방암 발생률이 서구 여성들에 비해 상당히 낮은데도 불구하고 서구 여성들의 높은 발생률, 위험률을 근거로 하여 계산되기 때문이다. 따라서 우리나라 여성의 유방암 발생에 대한 수학적 예측 모델을 마련하기 위해서는 우리나라 자료를 근거로 한 환경적 위험요인과 유방암 발생률을 고려한 ‘변형된 게일 모델’이 필요하다.

실제 환경적 위험요인을 이용한 변형된 게일 모델에 대한 시도가 있어왔지만(24, 57), 둘 다 모두 서울유방암연구의 초기 자료(1,000여명 환자-대조군 셋트)를 근거로 개발된 모델이었다. 이 두 번의 경험을 통하여 볼 때 가장 중요한 것은 연구 디자인상 안정적이며 연구 대상이 잘 선정된 raw data의 구축이다. 우리나라 국립암센터에서는 국민건강보험자료를 근거로 한국형 게일 모델을 개발하고 있는데 한국인 대표성이란 장점을 가지고 있지만, 유방암 환경적 위험요인들을 모두 포함하고 있지 못하여 제한성이 있다. 한편, 서울유방암연구의 최종 자료(약 3,000명 이상의 환자-대조군 셋트)를 이용한 한국형 게일 모델이 현재 개발중에 있다.

가족성 혹은 유전성 유방암에 대한 대표적 모델로는 BRCAPRO 모델과 Claus 모델이 있다. Claus 모델은 가족력을 고려한 유방암의 추후 발생 예측 모델이고 BRCAPRO 모델은 BRCA1, 2 돌연변이의 확률과 이 유전자로 인한 유전성(penetrance)을 이용하여 유전성 유방암의 추후 발생 확률을 예측하는 모델이다. 가족성 유방암 환자에서 BRCA1, 2 돌연변이 확률을 예측하는 모델은 Myriad model 등 여러 모델이 존재한다. KOHBRA 연구팀에서는 BRCA1, 2 돌연변이 확률을 예측하는 모델인 한국형 Myriad model을 구축하고자 계획중에 있다.

이들 모델은 한국인 정상 여성에서 유방암 검진시 환자의 상담과 1차 예방을 위한 교육, 추후 추적관찰 기간과 외래 내원 간격의 결정, 적절한 시기에서의 중재 처치의 권고에 이용될 수 있다. 특히 중재 처치는 침습성과 위험성이 높아 시도를 받을 환자의 자격을 결정짓는 과정이 필요하고, 중재법을 시행받거나 규칙적 유방촬영술을 시행받을 경우 이에 드는 비용 또한 만만치 않아 모든 여성에게 다 이를 권고할 수는 없기 때문에(24), 이러한 모델이 개발되어 이의 근거로 사용될 경우 매우 유용할 것으로 사료된다.

환경적 위험요인의 조합인 유방암 발생확률 예측모델에 유전적 인자들을 포함하게 되면 유방암에 대한 예측력이 더욱 증가될 것으로 생각되고 있는데, 이는 Mamma print 등을 이용할 때 기존의 임상적 인자들만의 조합으로 유방암 환자의 예후 인자와 항암제에 대한 반응을 더 잘 예측할 수 있다고 보고되었다(58). 따라서 발생확률 예측 또한 유전적

감수성 인자와의 조합으로 인해 더욱 정확한 모델을 산출할 수 있을 것이다. 아마도 10여년 이후가 되면 유전적 인자를 포함한 한국형 예측 모델을 통해 유방암 자체의 위험성을 정확히 예측하고 고위험군으로 분류된 여성에 대해서는 발생 이전에 예방 중재를 시행하는, 말 그대로의 3P의학(personalized preventive predictive medicine)의 길이 열릴 것으로 생각된다.

요약 및 결론

한국인에서 유방암은 수년전부터 여성암 발생에서 수위를 차지하고 있고 앞으로 10~20년간 지속적으로 증가될 것으로 예측되는 암이다. 한국인의 환경적 위험요인은 서구인과 비교할 때 그 위험성의 강도가 다르며, 유방암의 발생 및 사망의 특성 또한 서구와 다르다. 환경적 위험요인 측면에서는 그 빈도나 분포가 서구인들과 다르긴 하지만 위험성이 있는 위험요인과 예방효과가 있는 위험요인들의 종류는 유사하다. 유전적 위험요인 측면에서는 연구가 더 많이 진행되어야겠지만 인종적 차이에 의해 유전적 위험요인에 있어 일부 차이가 있을 것으로 생각된다. 이러한 환경적, 유전적 위험요인들의 조합으로 추후 유방암 발생을 예측하는 모델 개발이 이루어지고 있는데, 이를 토대로 추후 개인의 유방암 예방, 진료 및 예방적 중재에 필요한 근거를 마련할 수 있을 것으로 기대한다.

* Acknowledgement

이 논문은 한국유방건강재단의 학술연구비(2009)와 서울대병원 연구비(05-2006-002)의 지원으로 수행되었음.

참고문헌

1. Won YJ, Sung J, Park S, Jung KW, Gong HJ. Nationwide cancer incidence in Korea, 2003-2005. *Cancer Research and Treatment* 2009. (in press)
2. Yoo KY, Kim Y, Park SK, Kang D. Lifestyle, genetic susceptibility and future trends of breast cancer in Korea. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 679-682.
3. Yoo KY, Kang DH, Park SK, Kim SU, Shin AS, Yoon HC, Ahn SH, Noh DY, Choe KJ. Epidemiology of breast cancer in Korea. Occurrence, high risk groups, and prevention. *J Korean Med Sci* 2002 Feb; 17: 1-6.
4. Yoo KY, Shin HR, Park SK, Yoon HC, Shin AS, Kang DH, Noh DY, Choe KJ. Is Breast Cancer Incidence Rate Further Increasing in Korea?. *Korean J Epidemiol* 2001 Dec; 23: 1-7.
5. Globalcan 2002 [internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
6. Park SK, Lim YK, Yoo KY. Prediction of future breast cancer mortality in Korea. *Korean J Epidemiol* 1998; 20: 267-274.
7. Lee JH, Yim SH, Won YJ, Jung KW, Son BH, Lee HD, Lee ES, Yoo KY, Ahn SH, Shin HR. Population-based breast cancer statistics in Korea during 1993-2002: incidence, mortality, and survival. *J Korean Med Sci* 2007; 22 Suppl: 11-16.
8. Ko SS. Chronological changing patterns of clinical characteristics of Korean breast cancer patients during 10 years (1996-2006) using nationwide breast cancer registration on-line program: biannual update. *J Surg Oncol* 2008; 98: 318-323.
9. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 229-239.
10. Pike MC, CL. Pearce, AH. Wu, prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004; 23: 6379-6391.
11. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 519-527.
12. Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Towards an integrated model for breast cancer etiology: the life long interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 213-218.
13. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults *NEJM* 2003; 348: 1625-1638.
14. McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J; Women's Health Initiative Cohort Study. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003; 290: 1331-1336.
15. Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. No association among total dietary fiber, fiber fractions, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1507-1508.
16. Kim Y, Choi JY, Lee KM, Park SK, Ahn SH, Noh DY, Hong YC, Kang D, Yoo KY. Dose-dependent protective effect of breastfeeding against breast cancer among ever-lactated women in Korea. *Eur J Cancer Prev* 2007 Apr; 16: 124-129.
17. Lee SY, Kim MT, Kim SW, Song MS, Yoon SJ. Effect of lifetime lactation on breast cancer risk: a Korean women's



- cohort study. *Int J Cancer* 2003; 105: 339-393.
18. Suh JS, Yoo KY, Kwon OJ, Yun IJ, Han SH, Noh DY, Choe KJ. 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: 501-508.
 19. Choi JY, Lee KM, Park SK, NohDY, Ahn SH, Yoo KY, Kang D. Association of paternal age at birth and the risk of breast cancer in offspring: a case control study. *BMC Cancer* 2005; 5: 143.
 20. Park SK, Kang D, Noh DY, Lee KM, Kim SU, Choi JY, Choi IM, Ahn SH, Choe KJ, Hirvonen A, Strickland PT, Yoo KY. Reproductive factors, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78: 89-96.
 21. Kang DH, Yoo KY, Park SK, Koo HW, Suh JS, Kim YC, Noh DY, Choe KJ Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Breast Cancer in Korea. *Korean J Epidemiol* 1998; 20: 60-69.
 22. Jee SH, Yun JE, Park EJ, Cho ER, Park IS, Sul JW, Ohrr H, Samet JM. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008; 123: 1892-1896.
 23. Kim MK, Kim JY, Gong GY, Ahn SH. Effect of p53 and p16 protein expression in relation to body mass index for breast cancer risk. *J Korean Cancer Assoc* 2001; 34: 205-211.
 24. Park SK, Yoo KY, Kang DH, Ahn SH, Noh DY, Choe KJ. The Estimation of Disease-Probability for Breast Cancer by Difference of Individual susceptibility. *Cancer Treatment and Research* 2003; 35: 35-51.
 25. Song YM, Sung J, Ha M. Obesity and risk of cancer in postmenopausal Korean women. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3395-3402.
 26. Kim EK, Kim KS, Park SK, Ahn SH, Lee MH, Kim SW; Korean Breast Cancer Society. The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBCRA) Study: Protocol Review. *J Breast Cancer* 2007 Dec; 10: 241-247.
 27. Hong SA, Kim K, Nam SJ, Kong G, Kim MK A case-control study on the dietary intake of mushrooms and breast cancer risk among Korean women. *Int J Cancer* 2008; 122: 919-923.
 28. Kim Y, Park SK, Han W, Kim DH, Hong YC, Ha EH, Ahn SH, Noh DY, Kang D, Yoo KY. Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 508-515.
 29. Do MH, Lee SS, Jung PJ, Lee MH. Intake of fruits, vegetables, and soy foods in relation to breast cancer risk in Korean women: a case-control study. *Nutr Cancer* 2007; 57: 20-27.
 30. Park SK, Garcia-Closas M, Lissowska J, Sherman ME, McGlynn KA, Peplonska B, Bardin-Mikolajczak A, Zatonski W, Szeszenia-Dabrowska N, Brinton LA. Intrauterine Environment and Breast Cancer Risk in a Population-Based Case-Control Study in Poland. *IJC* 2006; 119: 2136-2141.
 31. Park SK, Kang DH, McGlynn KA, Garcia-Closas M, Yeonju Kim, Keun-Young Yoo, Louise A Brinton. Intrauterine environments and breast cancer risk: Meta-analysis and systematic review. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R8 [Epub 2008 Jan 21]
 32. dos Santos Silva I, De Stavola B, McCormack V, Collaborative Group on Pre-Natal Risk Factors and Subsequent Risk of Breast Cancer. Birth Size and Breast Cancer Risk: Re-analysis of Individual Participant Data from 32 Studies. *PLoS Med* 2008; 5: e193
 33. Lie JA, Kjaerheim K, Tynes T. Ionizing radiation exposure and cancer risk among Norwegian nurses. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 369-375.
 34. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, Funamoto S, Nishi N, Soda M, Mabuchi K, Kodama K. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat* 2007; 168: 1-64.
 35. Cuzick J, Otto F, Baron JA, Brown PH, Burn J, Greenwald P, Jankowski J, La Vecchia C, Meyskens F, Senn HJ, Thun M. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol* 2009; 10: 501-507.
 36. Eliassen AH, Chen WY, Spiegelman D, Willett WC, Hunter DJ, Hankinson SE. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and risk of breast cancer among premenopausal women in the Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2009; 169: 115-121.
 37. Zhao YS, Zhu S, Li XW, Wang F, Hu FL, Li DD, Zhang WC, Li X. Association between NSAIDs use and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 141-150.
 38. Yearbook of health and welfare statistics. Gwacheon: Ministry of Health and Welfare. 2007
 39. Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T, Asano M, Tokuoka S, Ezaki H, Nishimori I. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res* 1987; 112: 243-272.
 40. Baik I, Becker PS, DeVito WJ, Lagiou P, Ballen K, Quisenberry PJ, Hsieh CC. Stem cells and prenatal origin of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 517-530.
 41. Baik I, DeVito WJ, Ballen K, Becker PS, Okulicz W, Liu Q, Delpapa E, Lagiou P, Sturgeon S, Trichopoulos D, Quisenberry PJ, Hsieh CC. Association of fetal hormone levels with stem cell potential: evidence for early life roots of human cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 358-563.
 42. Park SK, Yoo KY, Lee SJ, Kim SU, Ahn SH, Noh DY, Choe KJ, Strickland PT, Hirvonen A, and Kang DH. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 301-309.
 43. Kim SU, Lee KM, Park SK, Yoo KY, Noh DY, Choe KJ, Ahn SH, Hirvonen A, Kang DH. Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 and breast cancer risk. *J Biochem Mol Biol* 2004; 37: 582-585.
 44. Lee KM, Park SK, Kim SU, Doll MA, Yoo KY, Ahn SH, Noh DY, Hirvonen A, Hein DW, Kang D. N-Acetyltransferase (NAT1,

- NAT2) and glutathioneS-transferase (GSTM1,GSTT1) polymorphisms in breast cancer. *Cancer Lett* 2003; 196: 179-186.
45. Choi JY, Abel J, Neuhaus T, Ko Y, Harth V, Hamajima N, Tajima K, Yoo KY, Park SK, Noh DY, Han WS, CHoe KJ, Ahn SH, Kim SU, Hirvonen A, Kang DH. XRCC1 genetic polymorphism and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2003; 67-72.
 46. Shin A, Kang D, Nishio H, Lee MJ, Park SK, Kim SU, Noh DY, Choe KJ, Ahn SH, Hirvonen A, Kim JH, Yoo KY. Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80: 127-131.
 47. Yim DS, Park SK, Yoo KY, Yoon KS, Chung HH, Ahn SH, Noh DY, Choe KJ, Jang IJ, Shin SG, Strickland PT, Hirvonen A, Kang DH. Relationship between the Val158Met polymorphism of catechol O-methyl transferase and breast cancer. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 279-286.
 48. Lee KM, ParkSK, Hamajima N, Tajima K, YooKY, Shin A, Noh DY, Ahn SH, Hirvonen A, Kang D. Genetic polymorphisms of TGF-beta1 & TNF-beta and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 90: 149-155.
 49. Lee KM, Park SK, Hamajima N, Tajima K, Yoo KY, Shin A, Noh DY, Ahn SH, Hirvonen A, Kang D. Genetic Polymorphisms of IL-1 & IL-1RN and Breast Cancer Risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 96: 197-202.
 50. Shin MH, Lee KM, Yang JH, Nam SJ, Kim JW, Yoo KY, Park SK, Noh DY, Ahn SH, Kim B, Kang D. Genetic polymorphism of CYP17 and breast cancer risk in Korean women. *Exp Mol Med* 2005; 37: 11-17.
 51. Park SK, Yim DS, Yoon KS, Choi IM, Choi JY, Yoo KY, Noh DY, Choe KJ, Ahn SH, Hirvonen A, Kang D. Combined effect of GSTM1, GSTT1, and COMT genotypes in individual breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88: 55-62.
 52. Han S, Lee KM, Choi JY, Park SK, Lee JY, Lee JE, Noh DY, Ahn SH, Han W, Kim DH, Hong YC, Ha E, Yoo KY, Kang D. CASP8 polymorphisms, estrogen and progesterone receptor status and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Tr* 2008; 110: 387-393.
 53. Kang HJ, Kim SW, Ahn SJ, Bae JY, Park SK, Kang D, Hirvonen A, Choe KJ, NohDY. Polymorphisms in the estrogen receptor-alpha gene and breast cancer risk. *Cancer Letters* 2002; 178: 175-180.
 54. Lee SA, Lee KM, Park SK, Choi JY, Kim B, Nam J, Yoo KY, Noh DY, Ahn SH, Kang D. Genetic polymorphism of XRCC3 Thr(241)Met and breast cancer risk: case-control study in Korean women and meta-analysis of 12 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 71-76.
 55. Kim SU, Park SK, Yoo KY, Yoon KS, Choi JY, Seo JS, Park WY, Kim JH, Noh DY, Ahn SH, Choe KJ, Strickland PT, Hirvonen A, Kang D. XRCC1 genetic polymorphism and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 335-338.
 56. Lee JY, Park AK, Lee KM, Park SK, Han S, Han W, Noh DY, Yoo KY, Kim H, Welch R, Chanock SJ, Rothman N, Kang D. Candidate gene approach evaluates association between innate immunity genes and breast cancer risk in Korean women. *Carcinogenesis* 2009 Apr.
 57. Chang MC, Estimation of Individualized Probabilities of Developing Breast Cancer for Korean Women. Doctoral Thesis, Seoul National University College of Medicine, 2007.
 58. Ross JS. Multigene classifiers, prognostic factors, and predictors of breast cancer clinical outcome. *Adv Anat Pathol* 2009; 16: 204-215.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 우리나라에서 발생이 크게 증가하고 있는 유방암의 역학적 특성을 소개하고 있다. 특히 여러 국내 연구 성과를 바탕으로 우리나라에서 환경 위험요인의 위험도의 크기를 종합적으로 제시하여 질병 예방과 관리에 좋은 참고자료가 될 수 있다. 논문에서 지적된 바와 같이 유방암의 위험요인들이 증가하고 있는 우리나라의 생태학적 환경은 앞으로 유방암 관리에 대한 보다 많은 노력이 필요함을 시사해 준다. 다만, 최근에는 경미한 갑상샘암의 발병이 크게 증가하여 갑상샘암의 발생률 대비 사망률이 가장 낮음을 참고하기 바라며, 가능하면 우리나라에서 알려진 유방암 위험요인들의 유병률을 제시하여 예방이 가능한 유방암의 분율을 추정하도록 하는 것도 좋을 것 같다.

[정리: 편집위원회]