creative commons
COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

보건학박사 학위논문

표준화 유방치밀도 수치와 유방암 발생 위험도

2015년 2월

서울대학교 보건대학원
보건학과 보건학 전공
이 종 원

국 문 초 록

유방촬영술(mammography) 결과로서 치밀유방(dense breast)이라는 보고를 흔히 받는다. 치밀유방은 유방암과 감별을 해야 하는 유방 질환의 한 종류가 아니며 단지 유방의 조직 구성 면에서 섬유유선조직이 많다는 의미이다. 섬유유선조직은 유방촬영술에서 유방암과 비슷한 음영을 보이기 때문에 치밀유방인 경우에는 검진 상에서 크기가 작은 유방암을 놓칠 가능성이 커진다. 치밀유방이 보건의료 측면에서 더 중요한 것은 치밀유방인 경우 향후 유방암 발생의 위험도가 유의하게 높아진다는 점이다. 하지만, 치밀유방이라는 용어는 현재 국내에서 이를 사용하는 의료 제공자나 이를 받아 들이는 의료 소비자 모두에게 오용과 오해가 있는 실정이다. 현재 임상에서 유방촬영술 영상의 유방치밀도(breast density)를 판독하기 위해 사용 중인 기준은 BI-RADS (Breast Imaging Report and Data System) 측정법이다. BI-RADS 측정법은 육안 측정법으로서 판독자의 주관에 의해 섬유유선조직의 분포 양상을 정성적(qualitative)으로 평가하는 방법이다. 게다가 치밀유방이라는 추가 판독은 영상전문의에게는 작은 크기의 유방암을 놓칠 가능성(위음성)에 대한 면죄부의 성격을 가질 수 있어 본의 아니게 남용되는 가능성도 의심할 수 있다. '치밀유방이니 추가적인 초음파 검사가 필요합니다' 라는 결과를 통보 받은 일반인들은 이 결과를 암이라도 진단받은 것으로 과대 해석하며 추가 초음파 검사나 여러 정밀 검사를 위해 상급병원으로 불안해하며 달려가는 경우가 흔하다.

외국의 연구 결과는 치밀유방이 유방암의 발생 위험인자라는 것을 분명히 제시한다. 외국의 연구는 앞서 언급한 BI-RADS 측정법과 함께 Cumulus™ 측정법을 이용해 관련 연구를 진행하고 있다. Cumulus™ 은 유방촬영술 영상으로부터 유방 전체의 면적(breast area, BA) 값과 유방 전체 면적 중 희게 보이는 섬유유선조직에 해당하는 치밀한 부위(dense area, DA)의 면적 값을 각각 픽셀(pixel) 단위의 연속적인 절대값으로

계산해 주는 반 자동 컴퓨터 소프트웨어이다. 섬유유선조직에 해당하는 DA 값을 유방 전체의 면적 값인 BA 값으로 나누어 준 수치를 백분율 치밀도(percent density, PD)값이라고 한다. 하지만 국내의 연구 현황은 BI-RADS 에 의한 치밀유방의 비율 정도를 제시하거나 다른 위험인자의 연구에서 보조적으로 유방치밀도를 보정하기 위해 Cumulus™ 를 사용하는 수준이다. 치밀유방이 유방암의 발생 위험인자라는 것이 분명함에도, 유방치밀도는 그 값의 본질적인 특성 상, 연령이나 체질량지수에 따라 실시간으로 변하는 값이고 또한 치밀유방을 구분하는 기준 값도 연구에 따라 다양하기 때문에, 이러한 결과가 일반화되어 실제 위험도 예측 모형에 활용되는 경우는 거의 없는 실정이다.

이에 본 연구는 유방치밀도에 대하여 주관적인 범주형 측정법 보다는 자동화 기반의 연속형 측정법을 활용하고자 한다. 또한 연령과 체질량지수를 보정한 표준화 유빙치밀도 값을 활용하는 방안을 시도하고자 한다. 이러한 노력은 유방치밀도의 양-반응(dose-response) 관계를 확인할 수 있고, 또한 이견이 존재하는 치밀유방의 단일 구분 기준 값 대신에 연속적인 유방치밀도 값에서의 연속적인 위험도를 계산함으로써 보다 합리적인 구분 기준을 잡을 수 있는 장점을 가질 것이다.

본 연구에서는 Cumulus™ 를 이용한 유방치밀도 값의 위험도를 확인하고, 이를 기존의 BI-RADS 를 이용한 유방치밀도 범주값의 위험도와 비교 분석 하고자 하였다. 또한 연령과 체질량지수를 보정한 표준화 과정을 통하여 치밀유방의 정의를 새롭게 하고 이에 의한 치밀유방의 위험도를 제시하고자 하였다.

본 연구는 두 단계로 진행되었으며 각 단계별 연구의 대상 및 방법, 그리고 각각의 결과는 다음과 같았다.

(1) 디지털 유방촬영술 영상에 대한 Cumulus™ 측정법의 신뢰성에 관한 연구

1498 장의 디지털 유방촬영술 영상을 이용하여 동일한 측정자가 반복 측정한 Cumulus^{TM} 에 의한 유방치밀도 값의 신뢰성을 급내상관계수(intra-class correlation coefficient, ICC)로 확인하였다. 또한 영상 촬영 시의 대상자의 연령, 체질량지수, 유방암 가족력 유무, 모유수유력 유무, 그리고 BI-RADS 치밀도 값을 수집하였으며 이를 기준으로 구분한 소그룹에서도 측정값의 신뢰성에 문제가 없는지를 확인하였다.

Cumulus^{TM} 로 측정한 유방치밀도 값은 우수한 신뢰성(ICC=0.94)을 보였으며, 환자의 연령이나 유방의 크기 혹은 그 실질의 분포 패턴에 좌우되지 않는 안정적인 측정값이었다.

(2) 표준화 유방치밀도 값과 유방암 발생 위험도에 관한 연구

1,441 명의 정상군(dataset1=non-affected women)과 701 명의 유방암 환자군(dataset 2= affected women)을 대상으로 Cumulus^{TM} 로 유방치밀도(crude 값, crude PD 와 crude DA)를 측정하였다. 모든 경우에서 연령과 체질량지수를 수집하였고, dataset 2 에서는 이에 더하여 유방암의 호르몬 수용체 발현 여부, 암의 크기, 암의 림프절 전이 여부를 추가로 수집하였다. Dataset1 의 Crude 값을 이용하여 연령과 체질량지수를 고려한 백분위수(표준화 값, GAMLSS Z_{PD} 와 GAMLSS Z_{lnDA})를 예측하는 식을 GAMLSS (Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape)로 만들었다. Crude 값과 표준화 값의 유방암 발생 오즈비를 계산하여 비교하였다. 두 종류의 표준화 값으로 치밀유방을 전형적 치밀유방, PD 형 치밀유방, DA 형 치밀유방으로 재 정의하고 이들의 오즈비를 계산하였다. 치밀유방의 종류에 따라 해당 치밀유방에서 발생하는 유방암의 생물학적 특징을 비교하였다.

Cumulus^{TM} 으로 측정한 Crude 값은 연령 및 체질량지수와 음의 상관관계였다. 연령과 체질량지수를 고려한 백분위수인 GAMLSS Z_{PD} 퍼센타일과 GAMLSS Z_{lnDA} 퍼센타일 값을 보았을 때, 유방치밀도가 10 퍼센타일 증가함에 따라 그 오즈비는 점진적으로 유의한 증가 양상을 보였다. 반면 BI-RADS 범주 값은 위험인자로서의 의미가 없었다. 두

표준화 값을 60 퍼센타일을 기준으로 나누어, 비 치밀유방 군(GAMLSS Z_{PD} percentile<60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile<60), PD 형 치밀유방 군(GAMLSS Z_{PD} percentile≥60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile<60), DA 형 치밀유방 군(GAMLSS Z_{PD} percentile<60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile≥60), 그리고 전형적 치밀유방 군(GAMLSS Z_{PD} percentile≥60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile≥60)으로 유방치밀도를 재 정의하였다. 기준 군을 비 치밀유방 군으로 하였을 때, 각각의 오즈비는 PD 형 치밀유방 군은 4.97(95% 신뢰구간 3.59-6.90), DA 형 치밀유방 군은 3.99(95% 신뢰구간 2.84-5.60), 그리고 전형적 치밀유방 군은 7.73(95% 신뢰구간 5.99-9.98)이었다. DA 형 치밀유방 군에서 생긴 유방암은 PD 형 치밀유방 군보다 발생 연령의 평균값이 높고, 상대적으로 40 대 보다 50 대에 더 흔하고 에스트로겐 수용체와 프로게스테론 수용체가 음성인 경향을 보였다.

본 연구가 시사하는 요점은 다음과 같다. 첫째, 실제 보건의료 현장에서 사용 중인 육안으로 판단하는 BI-RADS 유방치밀도 값은 유방암 위험인자로서의 역할을 하지 못하는 반면, Cumulus^{TM} 을 이용한 유방치밀도 값은 유방암 위험인자로서 가치가 분명하였다. 둘째, 본 연구에서 시도한 표준화의 의의는 그 결과로 제시되는 구체적인 값보다는 그 과정 자체에 있다. 다시 말해 표준화 유방치밀도 값은 치밀유방에 대한 기존의 모호한 인식을 바꾸어 보다 체계이고 정확한 치밀유방에 대한 인식을 가능하게 하는 지표가 될 수 있다. 셋째, PD 형 치밀유방인가 아니면 DA 형 치밀유방인가의 문제, 즉 치밀 유방의 종류에 따라 그 유방에서 발생하는 유방암의 종류가 다를 수 있다. 이 결과는 유방암 중에서도 특히 치료가 어렵고 예후가 나쁜 유방암의 아형에 주목할 수 있는 근거가 된다는 점에서 의의가 클 수 있다. 이 연구의 결론은 다음과 같이 요약할 수 있다. 연령과 체질량지수를 고려한 표준화 유방치밀도 값은 한국인 일반 여성에서 고위험

치밀유방을 구별하고 유방암 발생 위험도를 예측하는데 유용한 지표가 될 수 있다.

주요어: 유방치밀도, 치밀유방, 표준화 유방치밀도 값, 유방암
학번: 2010-30673

목차

Chapter 1. 서론 1

1-1. 유방치밀도 및 치밀유방의 정의 1

1-2. 유방치밀도 및 치밀유방의 역학적인 의미 2

1-3. 유방치밀도 값의 종류와 장단점 3

1-4. 유방치밀도의 활용 현황: *BRCA1/2* 유전자 변이와 비교하여 5

1-5. 유방치밀도와 관련한 기존의 연구 분석 7

1-6. 연구의 필요성과 범위 14

1-7. 연구 목적 16

Chapter Ⅱ. 디지털 유방촬영술 영상에 대한 Cumulus™ 측정법의 신뢰성에 관한 연구 17

Ⅱ-1. 배경 및 연구 목적 17

Ⅱ-2. 연구 대상 및 방법 18

Ⅱ-3. 연구 결과 18

Ⅱ-3. 고찰 및 결론 19

Chapter Ⅲ. 표준화 유방치밀도 값과 유방암 발생 위험도에 관한 연구 .. 22

Ⅲ-1. 배경 및 연구 목적 22

Ⅲ-2. 연구 대상 23

Ⅲ-3. 연구 방법 24

Ⅲ-4. 연구 결과 27

Ⅲ-5. 고찰 및 결론 35

Chapter Ⅳ. 결론 41

참고문헌 43

부록 1. PD Standardization model with GAMLSS 55

부록 2. lnDA Standardization model with GAMLSS. 56

Abstract 103

표 목차

표 1. 유방암 발생의 위험 인자와 보호인자. 57
표 2. 임상 특징에 따른 소그룹에서의 급내상관계수 값 58
표 3. 정상군(dataset 1)과 환자군(dataset 2)의 연령, 체질량지수, 유방치밀도의 비교 59
표 4. 정상 한국 여성에서의 BI-RADS 값 60
표 5. 정상 한국 여성에서의 연령군에 따른 crude PD 값 61
표 6. 정상 한국 여성에서의 연령군에 따른 crude lnDA 값 62
표 7. BIRADS®와 표준화 전후 PD, lnDA 값에 의한 유방암 발생 오즈비 비교 63
표 8. 정상 한국 여성에서 PD형, DA형, 전형적 치밀 유방의 특징 66
표 9. PD형, DA형, 전형적 치밀 유방에서 발생한 유방암의 특징 68

그림 목차

그림 1. 유방 조직에 따른 X-ray 감쇠도(attenuation) 계수 70
그림 2. BIRADS®에 의한 4가지 유방치밀도 패턴..... 71
그림 3. Cumulus™를 이용한 유방치밀도 측정 72
그림 4. 연구의 범위와 연구 주제 73
그림 5. 디지털 영상과 필름 영상의 해상도 비교 74
그림 6. 1차 측정값과 2차 측정값의 산점도..... 75
그림 7. 1차 측정값과 2차 측정값의 차이의 히스토그램 76
그림 8. BI-RADS 치밀도 값에 따른 PD 값의 분포 및 치밀 유방과 지방 유방에서의 급내상관계수 77
그림 9. 반복 측정 PD 값의 Bland-Altman 도표..... 78
그림 10. BI-RADS 범주, Crude 유방치밀도 값, 그리고 표준화 유방치밀도 값에 의한 위험도의 산출 흐름도 79
그림 11. 정상군(dataset 1)과 환자군(dataset 2)의 연령 분포 80
그림 12. 정상군(dataset 1)과 환자군(dataset 2)의 체질량지수 분포 81
그림 13. 정상 한국 여성과 유방암 환자에서의 연령에 따른 BI-RADS 값 분포 82
그림 14. 정상 한국 여성에서의 crude PD 값 분포 83
그림 15. 정상 한국 여성에서의 crude PD, 진단 연령, 그리고 체질량지수간의 상관관계..... 84
그림 16. 정상 한국 여성에서의 5세 연령군에 따른 crude PD 값 centile curve와 box plot..... 85
그림 17. 정상 한국 여성에서의 연령별 crude PD 값의 평균값과 중앙값86
그림 18. 정상 한국 여성에서의 crude DA 값의 로그변환 시행 전후의 분포 87
그림 19. 정상 한국 여성에서의 crude lnDA 값, 진단 연령, 그리고 체질량지수간의 상관관계 88

그림 20. 정상 한국 여성에서의 5세 연령군에 따른 crude lnDA 값 centile curve와 box plot 89
그림 21. 정상 한국 여성에서의 연령별 crude lnDA 값의 평균값과 중앙값 90
그림 22. 전체 dataset의 연령별 crude PD, GAMLSS Z_{PD}, 그리고 GAMLSS Z_{PD} percentile 값의 표준화 전후 비교 91
그림 23. 전체 dataset의 연령별 crude lnDA, GAMLSS Z_{lnDA}, 그리고 GAMLSS Z_{lnDA} percentile 값의 표준화 전후 비교 92
그림 24. BI-RADS, crude PD, 그리고 GAMLSS Z_{PD} percentile 값의 증가에 따른 정상 한국 여성과 유방암 환자의 상대적 비율 93
그림 25. Crude lnDA와 GAMLSS Z_{lnDA} percentile 값의 증가에 따른 정상 한국 여성과 유방암 환자의 상대적 비율 94
그림 26. 표준화 전후 유방치밀도 값의 ROC 비교 분석 95
그림 27. GAMLSS Z_{PD} 값과 GAMLSS Z_{lnDA} 값의 인접한 군 간의 오즈비 96
그림 28. GAMLSS Z_{PD} percentile에 의한 네 종류의 위험도 그룹과 오즈비 증가 양상 97
그림 29. GAMLSS Z_{lnDA} percentile에 의한 네 종류의 위험도 그룹과 오즈비 증가 양상 98
그림 30. PD값과 DA값 사이의 상관관계 99
그림 31. 표준화 PD 값과 표준화 lnDA 값의 산점도 100
그림 32. GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{lnDA}의 복합 오즈비 101
그림 33. ROC 분석에 의한 GAMLSS Z_{PD} percentile과 GAMLSS Z_{lnDA} percentile 유방치밀도 값의 비교 102

Chapter 1. 서론

1-1. 유방치밀도 및 치밀유방의 정의

유방촬영술(mammography)에 의한 영상을 보면 유방은 희게 보이는 부분과 검게 보이는 부분으로 나눌 수 있다. 희게 보이는 부분은 섬유유선조직(fibro-glandular tissue)이 존재하는 부분으로서, 조직학적으로 본다면 섬유성결체조직(fibrous connective tissue)인 간질(stroma)과 유관(milk duct)을 구성하는 유관상피세포(ductal epithelial cell)로 이루어져 있는 반면, 검게 보이는 부분은 지방조직(fatty tissue)으로 이루어져 있다. 유방촬영술 영상에서 밝기가 다른 것은 X-ray가 유방을 통과할 때 조직의 특성에 따라 통과되는 X-ray의 양(transparency)이 다르기 때문이다(Yaffe, 2008) (그림 1). 일반적으로 유방치밀도가 높다는 것은 유방촬영술로 얻어진 영상에서 희게 보이는 부분의 정도가 많다는 것이고, 따라서 유방이 치밀하다 함은 유방의 조직 구성 면에서 상대적으로 섬유유선조직이 많다는 의미이다.

유방촬영술에 의한 유방치밀도(breast density)는 섬유유선조직과 지방조직 간의 상대적인 양이나 그 분포 양상[1]을 기준으로 평가한다. 유방치밀도가 높은 경우를 치밀유방(dense breast)이라 하는데, 유방의 치밀도 평가는 미국영상의학회(American College of Radiology)의 판독 및 보고 시스템인 BIRADS (Breast Imaging Report and Data System)에 의해서 유방 조직의 구성 패턴에 따라서 평가하는 것이 가장 보편적이다. 이는 유방촬영술 영상에 희게 보이는 섬유유선조직의 패턴을 육안으로 판단(visual assessment)하며, 유방의 대부분이 지방조직인 경우 범주(category) 1 (또는 a)[2], 섬유유선조직이 유방 전체에 드물게 산재되어 있는 경우 범주 2 (또는 b)[3], 섬유유선조직이 비균질적으로 유방의 상당 부분을 차지하는 경우 범주 3 (또는 c)[4], 그리고 균질적으로

[1] 유방치밀도는 정량적(quantitative)인 값일 수도 있고 정성적(qualitative)인 값일 수도 있음. 본 연구에서는 정량적인 유방치밀도 값을 다룸.
[2] The breasts are almost entirely fatty
[3] There are scattered areas of fibro-glandular density
[4] The breasts are heterogeneously dense, which may obscure small masses

섬유유선조직이 유방의 대부분을 차지하는 경우 범주 4 (또는 d)[5]라고 한다(Balleyguier et al., 2007). 일반적으로 범주 3와 4의 경우 양적으로 섬유유선조직이 지방조직보다 더 많다고 여기기 때문에[6] 보건의료 현장에서는 BIRADS 범주 3와 범주 4를 치밀유방이라고 한다. 보다 실용적으로 단순하게 정의를 한다면 유방치밀도는 유방촬영술 필름에서 전체 유방에 대하여 X-ray가 적게 투과하여 희게 보이는 부분이 차지하는 비율이라고 할 수도 있다. 그림2는 섬유유선조직과 지방조직의 분포 양상과 그 상대적인 양에 따라 다르게 보이는 네 가지 종류의 유방촬영술 영상의 예이다.

1-2. 유방치밀도 및 치밀유방의 역학적인 의미

외국 여성을 대상으로 한 연구를 종합한 메타분석의 결과를 살펴보면, 치밀유방은 유방암 발생의 대표적인 위험인자이다 (McCormack & dos Santos Silva, 2006). 위험도의 정도는 연구에 따라 치밀도의 측정 방법과 치밀유방을 구분하는 기준 값이 다양하기 때문에 이를 간단히 제시하기는 어렵지만, 치밀유방의 유방암 발생에 미치는 상대위험도는 유방치밀도가 가장 낮은 경우를 기준으로 하였을 때, 75% 이상인 경우에 3~4배 정도 증가하는 것으로 보고 있다(Boyd et al., 2007; Clemons & Goss, 2001; McCormack & dos Santos Silva, 2006). 결론적으로 치밀유방은 연령 그리고 *BRCA* 유전자 돌연변이와 함께 가장 강력한 유방암 발생의 독립적인 위험인자 중 하나라고 할 수 있다 (표 1).

하지만, 치밀유방의 경우에는 섬유유선조직이 유방 전체 면적의 약 절반 이상을 차지하게 되고, 또한 섬유유선조직은 유방암과 X-ray의 투과율이 유사하기 때문에 (그림 1) 유방촬영술 영상에서 유방암이 희게 보이는 정도와 정상적인 섬유유선조직이 희게 보이는 정도가 구별이 어려울 수 있다(Boyd et al., 1997). 이러한 가능성으로 인해 유방촬영술이

[5] The breasts are extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography
[6] 사실 BIRADS®의 유방조직의 구성 패턴에 의한 범주는 정성적인 것이지 정량적인 것은 아님.

정상이라고 판독된 치밀유방의 경우, 사실은 유방암을 이미 숨기고 있을 수 있기 때문에 치밀유방에서 유방암이 많다는 역학적인 인과관계를 해석할 때에는 이러한 masking bias를 고려해야 한다(Colin, Prince, & Valette, 2013; van Gils, Otten, Verbeek, & Hendriks, 1998). 따라서 치밀유방에 대한 연구는 위험인자로서의 위험도의 크기를 정확히 예측하는 것과 함께 조기 진단의 효율성을 향상시키는 방안도 함께 진행될 필요가 있다.

1-3. 유방치밀도 값의 종류와 장단점

1-3-1. 육안에 의한 측정값

유방치밀도는 유방암의 발생과 명확한 인과 관계가 있지만, 실질적으로 위험도를 예측하는 데에는 효과적으로 사용되지 못하고 있다. 그 원인은 다음과 같다. 첫째, 가장 흔하게 사용 중인 유방치밀도 측정값은 육안으로 판단하는 정성적(qualitative) 혹은 반정량적(semi-quantitative)인 값이라는 점이다. 유방치밀도가 위험인자로 대두되기 시작하던 초기, Wolfe는 “유방치밀도 패턴 값”(Wolfe, 1976)을 제시하였는데, 이는 영상의학과 의사가 육안으로 유방촬영술 필름을 보고 어둡게 보이는 지방조직과 밝게 보이는 섬유유선조직의 상대적인 분포 정도를 평가한 값이었다. 만일 정상인 경우이면 N1, 지방 조직이 대부분이라 거의 검게 보이는 경우 중에서 희게 보이는 유관이 25% 이하면 P1, 25% 이상이면 P2, 전반적으로 희게 보이는 부분이 광범위한 경우이면 DY로 판독하였다. 임상에서 가장 많이 쓰이고 있는 “BIRADS에 의한 유방치밀도 값”도, Wolfe의 “유방치밀도 패턴 값”과 마찬가지로 육안으로 유방촬영술 필름을 분석하여, 유방의 대부분이 지방조직인 경우 범주 1 (혹은 a), 섬유유선조직이 드물게 산재되어 있는 경우 범주 2 (혹은 b), 섬유유선조직이 비균질적으로 유방의 상당 부분을 차지하는 경우 범주 3 (혹은 c), 그리고 균질적으로 섬유유선조직이 유방의 대부분을 차지하는 경우 범주 4 (혹은 d)라고 평가하는 방법이다. 이 두 가지 방법은 육안으로 쉽게 판단할 수 있다는 용이함은 있지만, 영상의학 전문가라 할지라도 판독자의 주관적

(subjective) 판단으로 결정되기 때문에 동일 영상을 한 명의 판독자가 시간 차이를 두고 반복 측정하거나 동일 영상을 여러 명의 판독자가 측정한 결과를 비교하면, 신뢰성(reliability) 측면에서 문제가 있을 가능성이 높다(Ciatto et al., 2005; Ooms et al., 2007). 또한 범주형(categorical) 측정값으로는 유방치밀도와 유방암 위험도 사이의 세밀한 양-반응 관계(dose-response relationship)를 파악하는 데에도 어려움이 따르게 된다.

유방치밀도에 대한 정량적(quantitative)인 측정법도 있는데, Boyd는 6단계로 구성된 측정값(Boyd, Jensen, Cooke, & Han, 1992)을 제시하였다. Boyd가 제시한 6단계의 정량 방법은, 전체 유방에서 치밀한 부분이 차지하는 비율이 거의 없으면 0%, 0~10%이면 5%, 10~25%이면 17.5%, 25~50%이면 37.5%, 50~75%이면 62.5%, 그리고 75~100%이면 87.5%로 각 구간의 중앙값을 부여하는 방법이다. 그러나 Boyd의 6단계 측정값은 치밀한 정도를 양적으로 제시하기는 하였으나, 연속적(continuous)인 측정값이 아니라 범주형 측정값이며, 검사자의 육안에 의해 평가되기 때문에 객관성과 신뢰성 측면에서의 문제점을 여전히 해결하지는 못하였다.

1-3-2. 반 자동 소프트웨어에 의한 측정값

유방치밀도 값이 정성적 값이고 동시에 검사자의 육안에 의한 주관적 값이라는 두 가지 단점을 극복하기 위한 대안으로 컴퓨터 소프트웨어를 이용하는 방법이 개발되었다. 육안적 반 정량값을 제시한 Boyd 등은 디지털화(digitized)된 유방촬영술 영상을 이용하는 Cumulus™라는 컴퓨터 소프트웨어를 개발하였는데, Cumulus™는 유방촬영술 영상으로부터 유방 전체의 면적(breast area, BA) 값과 유방 전체 면적 중 희게 보이는 섬유유선조직에 해당하는 치밀한 부위(dense area, DA)의 면적 값을 각각 픽셀(pixel) 단위의 연속적인 절대값으로 계산해 주는 컴퓨터 소프트웨어이다. 섬유유선조직에 해당하는 DA값을 유방 전체의 면적 값인 BA값으로 나누어 준 수치를 백분율 치밀도(percent density, PD)값[7]이라고 한다(Byng, Boyd, Fishell, Jong, & Yaffe, 1994; J. W. Byng, N. F. Boyd, E. Fishell, R. A. Jong,

[7] Percent Density (PD, %) = Dense Area (DA, pixel) / Breast Area (BA, pixel)

& M. J. Yaffe, 1996). 지난 10여 년 이상 동안 Cumulus™는 연구 차원에서 유방치밀도를 정량적으로 측정하는 신뢰할 만한 방법으로 그 유효성(validity)과 신뢰성(reliability)을 검증 받았다(Gao, Warren, Warren-Forward, & Forbes, 2008). 국내에서도 일부의 연구에서 Cumulus™에 의해 측정한 유방치밀도 값을 다른 다양한 유방암의 위험인자들과의 연관성을 확인하기 위해 사용하기도 하였으나(Sung, Song, Stone, & Lee, 2011; Sung, Song, Stone, Lee, & Kim, 2010, 2011; Sung, Song, Stone, Lee, & Lee, 2011), Cumulus™에 의해 측정한 유방치밀도 값을 일차적 연구 대상으로 하여 전반적으로 연구한 경우는 거의 없었다.

Cumulus™를 이용한 대부분의 연구는 전통적인 유방촬영술 필름(film mammography)을 디지털화 한 뒤 사용한 것이기 때문에 최근에 소개된 디지털 유방촬영술 기계에 의한 고해상도 필름에서는 치밀도를 상대적으로 낮게 측정할 가능성과 반복 측정값의 편차가 클 가능성이 제기되고 있다. BIRADS나 Boyd의 범주형 유방치밀도 값은 고해상도의 디지털 필름과 과거의 저해상도 필름 간에 차이가 없는 것으로 확인되었지만(Harvey et al., 2013; Pérez-Gómez et al., 2012), 연속형 정량값인 Cumulus™ 값에 대한 경험은 아직 드물기 때문에 이에 대한 추가적인 연구가 필요한 실정이다(Vachon et al., 2013).

1-4. 유방치밀도의 활용 현황: *BRCA1/2* 유전자 변이와 비교하여

유방암 발생의 위험인자는 표 1과 같다. 이 중 연령을 제외한다면 가장 강력한 유방암 발생의 위험인자는 *BRCA* 유전자의 돌연변이와 치밀유방이라고 할 수 있다.

*BRCA*로 알려진 유방암 감수성 유전자의 돌연변이는 여러 가지 유방암 발생의 위험인자들 중에서 가장 강력한 위험인자로 알려져 있다(Brohet et al., 2014; Brose et al., 2002; Gabai-Kapara et al., 2014; Mavaddat et al., 2013). 하지만 *BRCA* 유전자의 돌연변이는 일반인을 전체 집단으로 하면

그 중 극소수[8]에서만 돌연변이가 발견되기 때문에, *BRCA* 유전자의 돌연변이와 무관한 대부분의 유방암에서는 유용성이 미약하다(Meads, Ahmed, & Riley, 2012). 하지만 *BRCA* 유전자의 돌연변이가 일단 발견되는 경우에는 유방암 및 난소암의 평생 발생 위험을 많게는 각각 70%[9]와 40%[10]까지 예상할 수 있다(Brohet et al., 2014; Brose et al., 2002; Gabai-Kapara et al., 2014). 현재의 임상 가이드라인은 일반인 중에서 *BRCA* 유전자에 돌연변이를 가질 위험이 높은 군을 먼저 선정하고, 이들에 대해 선택적으로 유전자 검사를 시행하며, 만일 보인자임이 확인되면 암 예방을 위한 여러 방안[11]을 환자와 상의하여 시행할 것을 권고하고 있다(Roukos & Briasoulis, 2007). 국내의 경우, 한국인 유전성 유방암 연구[12]를 통하여 *BRCA* 돌연변이의 유병률이나 돌연변이에 의해 발생한 유방암의 예후가 외국의 결과와 유사함을 확인하였으며, 이에 의해 외국과 동일한 임상 가이드라인을 마련하였고 실제 임상에 이를 활용하고 있다(Ahn et al., 2007; Han et al., 2009; Kim et al., 2007; Kim, Kim, Lee, Ahn, & Park, 2008; Lee et al., 2010; Son et al., 2012).

이에 반해서 치밀유방은 그 위험인자로서의 중요성에 비해서 보건학적 관점이나 임상적 관점에서의 활용이 아주 미미하다. 가장 널리 그 유용성이 입증된 유방암 예측 모델인 Gail 모델을 살펴 보면, Gail 모델에 포함되어 있는 유방암의 위험인자로는 연령, 일등친[13] 가족 내의 유방암 환자 수, 과거 유방 조직검사 시행 회수, 초산 연령 및 초경 연령 다섯 가지 뿐이다(Gail et al., 1989). 일부 연구에서는 유방암 발생 위험도를 보다 효과적으로 예측하기 위해 치밀유방이라는 인자를 추가로 활용하려는 시도를 하였으나, 그 결과는 아직 만족스럽지 않은 것으로 보고되고 있다(Chen et al., 2006; Tice et al., 2008). 현재 치밀유방을 가지고 있는 일반인

[8] 일반 여성의 *BRCA* 돌연변이 확률은 0.1% 미만으로 알려져 있음.
[9] 70세까지 생존하는 경우 미국 일반 여성의 유방암 누적 발생 위험은 약 12.6%임.
[10] 70세까지 생존하는 경우 미국 일반 여성의 난소암 누적 발생 위험은 약 1.72%임
[11] 세 가지 방안이란, 철저한 검진을 시행하거나, 약물에 의한 예방 요법을 시행하거나, 경우에 따라서는 예방적으로 건강한 양측 유방 혹은 양측 난소를 미리 절제하는 것임.
[12] Korean Hereditary Breast Cancer Study (KOHBRA)
[13] 일등친이란 부모, 형제, 자매, 자식을 말함.

에 대하여 검진상의 차별화된 방안은 전혀 마련되어 있지 않은 현실이다.

1-5. 유방치밀도와 관련한 기존의 연구 분석

1-5-1. 위험도의 크기 추정의 어려움

표 1에서와 같이 치밀유방은 독립적인 유방암 발생의 위험인자이다 (Boyd et al., 2007; McCormack & dos Santos Silva, 2006). 치밀유방이 가지는 위험도가 연구에 따라 다른 것은 측정값의 종류가 다양하고 고위험군과 저위험군을 나누는 기준이 다양하기 때문이다. 메타 분석의 결과를 참고로 하면, 75% 이상의 치밀도는 25% 미만의 치밀도를 기준으로 할 때 그 상대위험도는 4.08 (95% CI 2.96-5.64)이고, 5% 미만의 치밀도를 기준으로 한다면 그 상대 위험도는 4.64 (95% CI 3.64-5.91)로 추정한다(McCormack & dos Santos Silva, 2006). 외국의 연구에서 40세에서 59세 사이의 일반인 여성의 평균 치밀도는 18-38%인 점을 고려하면 기준을 일반 인구 집단 여성으로 한다면 그 상대 위험도는 상기한 값보다 낮을 것이다 (Boyd et al., 2002).

앞서 언급한 masking bias도 치밀유방의 위험도 크기를 정확히 예측하고 치밀유방에 대한 대처 방안을 마련하는데 어려움이 될 수 있다(van Gils et al., 1998). Masking bias를 배제하기 위해서는 유방촬영술에서는 정상이었지만 그 순간 발견되지 않고 숨어 있는 유방암이 있는 경우가 모두 배제될 수 있도록 일정 시간 동안 경과를 추적한 뒤 이러한 경우를 제외하는 방법을 사용해야 한다. 과거에는 masking bias가 치밀유방과 유방암의 상관 관계를 모두 설명한다고 의심하였으나(Byng et al., 1998; Ma et al., 1992; van Gils et al., 1998), 이를 배제한 뒤에도 치밀 유방의 위험도는 여전히 높은 사실이 밝혀졌다(Boyd et al., 1995; Byrne et al., 1995). 현재 알려진 치밀유방의 유방암 위험인자로서의 역학적인 유의성은 masking bias를 고려한 것이라 할 수 있지만 이를 해석하거나 적용할 때에는 여전히 고려해야 하는 중요한 요소이다.

1-5-2. 연령, 체질량지수와의 역상관 관계

연령이 증가하거나 체질량지수가 증가하면 유방암의 발생 위험도 역시 증가한다. 그러나 연령과 체질량지수가 증가하면 유방치밀도(특히 PD)는 감소한다. 따라서 유방치밀도의 위험도 평가를 위해서는 반드시 연령과 체질량지수를 보정해야 한다. 40세에 유방치밀도(PD)가 50%인 것을 59세에 유방치밀도(PD)가 50%인 것과 아무 보정 없이 비교하는 것은 논리적이지 않다. 또한 동일한 연령의 두 여성이 같은 유방치밀도(PD)인 50%라는 값을 가지고 있다 하더라도 체질량지수가 다르다면 유방의 크기가 다르거나, 섬유유선조직의 절대량이 다르거나, 혹은 두 가지 모두가 다를 수 있다.

만일 유방치밀도 값으로 상대적 수치인 PD[14]가 아닌 절대 수치인 DA를 이용한다면, 체질량지수에 의한 혼란을 줄일 수 있기 때문에 PD가 가지는 추가적인 유용성이 없다면 DA를 단독 값으로 사용하자고 주장하기도 한다(Stone, Ding, Warren, Duffy, & Hopper, 2010; Wong et al., 2011). 이와는 반대로 PD가 DA보다 로지스틱 회귀분석에서 설명력이 우수하기 때문에 PD가 더 유용하다는 주장도 있다. 아직까지 PD와 DA 중 어느 것이 유방암의 발생 위험도 예측에 더 유용한지에 대한 결론은 없는 실정이다.

유방치밀도의 이해를 가장 어렵게 하는 점은 유방치밀도가 연령 및 체질량지수와는 역 상관관계가 있음에도 유방암 발생 위험도 측면에서는 같은 방향으로 움직인다는 점이다. 다시 말해 연령이 증가함에 따라 유방치밀도는 감소하지만 유방암의 발생 위험은 높아진다. 또한 체질량지수가 증가하면 유방치밀도는 감소하지만 유방암의 위험은 폐경 전에는 감소하고 폐경 후에는 증가한다(Boyd et al., 2006). 유방암 발생 위험의 위험인자로서 기존의 유방치밀도 연구는 아직까지 이러한 복잡한 상관 관계에 대한 해답을 주지 못하고 있는 실정이다.

1-5-3. 초경, 출산, 폐경과의 연관성

유방치밀도는 1-5-2에서 언급한 것처럼 연령이 증가할수록 감소한다.

[14] Percent Density (PD, %) = Dense Area (DA, pixel) / Breast Area (BA, pixel)

발생학적으로 유선은 초경과 함께 성장하기 시작하여 20년 이상 발달한다. 일반적으로 30대에서 40대로 접어들면서 이 시기 이후에는 연령이 증가함에 따라 유선은 감소하는 양상을 보인다(Hutson, Cowen, & Bird, 1985). 출산을 할 때마다 유선의 감소는 더욱 두드러지게 되며 이어지는 폐경 또한 유선의 감소에 크게 기여하게 된다. 하지만 출산이나 폐경만으로 연령에 따른 유방치밀도의 감소를 완전히 설명하지는 못한다(Boyd et al., 2002).

이른 출산과 출산한 자녀의 수, 그리고 이른 폐경은 모두 유방암의 보호인자이며 유방치밀도의 감소에도 기여하기 때문에 이들 인자들은 유방암 위험도 측면에서 같은 방향으로 움직이는 것을 알 수 있다. 또한 치밀유방과 유방암 발생과의 유의한 연관성은 일반적으로 폐경 여부와 관계 없이 유지된다고 알려져 있다(Byrne et al., 1995). 일반적으로 초경 연령이 빠르고 폐경 연령이 늦을수록 유선이 내인성(endogenous) 여성호르몬에 노출되는 정도가 커지므로, 이론적으로 유방치밀도도 높은 것이 당연하다고 여겨진다(Ghosh et al., 2010; Ginsburg, Martin, & Boyd, 2008). 하지만, 유방치밀도를 측정하는 방법이 가지는 한계 때문에 여러 인자들 간의 미세한 영향을 정확히 밝혀내는 것은 현재로서는 어려운 것이 현실이다.

1-5-4. 관련된 식이

일부 단면 연구 결과를 통해 유방치밀도와 관련이 있는 식이 혹은 영양 인자로서 과다한 지방 식이(Brisson et al, 1989; Vachon et al, 2000), 알코올 섭취, 저 비타민D 식이, 저 칼슘 식이 등이 보고되었다 (Bérubé, Diorio, Verhoek-Oftedahl, & Brisson, 2004). 하지만 대부분의 연구 결과는 재현이 되지 않아 식이 인자와 유방치밀도의 관계도 아직 명확한 결론을 내리지 못하고 있다.

1-5-5. 유방치밀도의 유전력과 환경력

유방치밀도의 다양성을 유전적인 소인으로 설명하기도 한다. 유전력

(혹은 유전율, heritability[15])에 관한 외국의 연구를 살펴보면, 유방치밀도에 영향을 주는 연령, 체질량지수, 초경 연령, 폐경 여부, 출산 자녀 수, 첫 출산연령을 보정한 유방치밀도 값을 분석할 때 유전적인 소인이 유방치밀도의 다양성에 기여하는 정도를 전반적으로 63%정도라고 제시하였다(Boyd et al., 2002). 유사한 국내의 연구에서도 외국 여성과 유사한 68~76% 정도의 유전력을 제시하고 있다(Sung, Song, Stone, Lee, Jeong, et al., 2010). 1-유전력을 환경력(environmentability)이라고 하며, 이는 유전 이외의 연령, 체질량지수, 초경 연령, 폐경 여부, 출산 자녀 수, 첫 출산연령 그리고 기타 인자들이 설명하는 개인 간의 유방치밀도 차이를 말하며, 약 30% 정도를 그 추정 값으로 제시한다. 그러나, 이러한 환경적 인자 역시 유전적 소인이 어느 정도 관여하고 있다는 점을 고려하면 유방치밀도를 결정하는 유전적 혹은 환경적 영향력에 대해서는 이견이 존재할 수 밖에 없을 것이다.

유방치밀도를 결정하는 특정 후보 유전자 변이로서 6번 염색체와 5번 염색체 단완의 특정 부위(Vachon, King, Atwood, Kuni, & Sellers, 1999; Vachon et al., 2007), 그리고 호르몬대사(estrogen metabolism) 관련 유전자가 보고되기도 하였지만(Haiman et al., 2002; Haiman et al., 2003; Hong et al., 2003; Lindström et al., 2011; Maskarinec, Lurie, Williams, & Le Marchand, 2004), 아직까지는 초기 단계이며 명확한 결론을 위한 증거는 부족하다.

1-5-6. 유방치밀도의 실용적인 활용을 위한 고려사항

유방치밀도는 다양한 유방암 발생의 원인 위험인자 혹은 관련 인자와 밀접하게 연관되어 있기 때문에 정확한 단일 위험도를 파악하기가 어렵다. 일반적으로 체질량지수가 높을수록, 연령이 고령일수록 유방치밀도는 명확하게 낮아진다. 또한 출산력, 폐경, 식이와도 약한 상관 관계가 있는 것으로 보고되고 있으며, 최근에는 유방치밀도를 결정하는 유전적 소인

[15] 통계적인 정의는 표현형의 다양성 중 유전적 소인이 차지하는 비율 (the proportion of phenotypic variance attributable to genetic variance)이며, 보다 쉽게 정의하면 개인 간의 유전적인 차이로 인한 개인 간의 표현형의 차이의 정도라고 할 수 있다 (the extent to which genetic individual differences contribute to individual differences in observed phenotypic individual differences).

에 대한 연구 결과도 보고되고 있다. 이처럼 유방치밀도가 가지는 여러 가지 다른 위험인자들과의 복잡한 상관 관계는 임상적으로 이해하기 힘든 질문을 적지 않게 던지기도 하지만, 경우에 따라서는 모든 위험인자를 대변하는 단일 인자(surrogate factor)가 될 가능성도 가지고 있다. 가장 흔히 사용되는 Gail 모델 (Gail et al., 1989)이 연령, 일등친 가족 내의 유방암 환자 수, 과거 유방 조직검사 시행 회수, 초산 연령 및 초경 연령 5가지를 기본적으로 필요로 하는 것에 비하여, Tice에 의해 제시된 모델 (Tice, Cummings, Ziv, & Kerlikowske, 2005)에서는 Gail모델과 유사한 예측력을 유방치밀도와 연령, 그리고 인종 3가지 인자만으로 얻어낼 수 있었다. 추가적으로 다음의 사항을 고려해 연구한다면 유방암 발생의 고위험군 예측에 유방치밀도라는 단일 인자를 보다 용이하게 사용할 수 있을 수 있다.

첫째, 유방치밀도를 연속적인 정량값으로 측정해 볼 수 있다. Cumulus™ 를 이용하면 치밀도에 관한 연속적인 정량값을 얻을 수 있으며, 이를 통해 가장 강력한 연관성이 있는 2가지 인자인 연령이나 체질량지수를 보정한 “표준화 유방치밀도 값”을 산출할 수 있을 것이다. 이를 통하여 한국인 여성에서의 연령 및 체질량지수 보정한 “표준화 유방치밀도 값”을 구해 그 분포를 확인하고 개별 “표준화 유방치밀도 값”이 가지는 위험도를 계산하는 시도가 가능할 것이다. 유방치밀도를 기존의 예측 모델에 추가적인 인자로 합치려는 기존의 연구(Chen et al., 2006; Tice et al., 2008)에서는 유방치밀도를 4단계의 범주형 변수로 사용하고 있다. 아직까지 연속형 변수로 측정된 유방치밀도 값을 이용하여 유방암 발생의 위험도를 연구한 사례는 거의 없다.

그림 3에서와 같이 Cumulus™는 일반 컴퓨터에서 간단히 구동이 되는 유방치밀도 측정을 위한 반자동 소프트웨어이다(Byng, Boyd, Fishell, Jong, & Yaffe, 1996). 간단히 사용 방법을 설명하면, 먼저 프로그램을 구동시키고 디지털 유방촬영술 필름을 불러온다 (그림 3-좌). 우선 유방의 전체 윤곽을 지정하고 (그림 3-우, 붉은 선), 역치 버튼(thresholding bar)을

좌우로 이동하면서 희게 보이는 섬유유선조직과 검게 보이는 지방조직을 가장 잘 구분하는 순간을 결정한다. 역치 버튼을 좌우로 움직이면 동일한 방사선 투과율을 가지는 유방 부분이 초록색으로 동기화되어 움직인다 (그림 3-우, 초록 선). 역치 값이 측정자에 의해 결정되면 한 번의 측정 버튼으로 유방 전체의 면적과 섬유유선조직 부분(혹은 치밀 부분)의 면적, 그리고 치밀부분의 면적을 유방전체 면적으로 나눈 백분율 값이 자동으로 계산되어진다. 이러한 과정으로 유방치밀도 값을 산출할 수 있다.

둘째, 유방치밀도 값에 가장 큰 영향을 주는 것으로 알려져 있는 체질량지수와 연령의 문제를 해결할 방법으로 동일한 체질량지수와 동일한 연령의 집단 내에서 정상적인 여성의 유방치밀도 값의 분포를 먼저 확인해야 한다. 동일한 체질량지수와 동일한 연령의 집단 내에서 성공적으로 유방치밀도 값의 분포를 확인하고 이를 일반화 할 수 있다면, 유방치밀도 값이 위험인자로서 의미를 가지는 특정한 임계치(cutoff)를 찾는 복잡한 과정이 아니라, 표준화된 유방치밀도 값에 따른 연속적인 위험도의 변화를 보다 단순 명료하게 제시할 수 있을 것이다.

표준화를 위해서 참고할 방법론으로는 연령의 증가에 따라 성장하는 유소아의 키와 몸무게를 표현할 때 흔히 사용되는 연령 기준 백분위수(percentile)의 개념을 활용할 수 있다. 40대 이후에는 유방의 섬유유선조직은 연령이 증가함에 따라 퇴축(involution)하여 절대량이 줄어들게 된다. 성장 곡선의 개념을 유방치밀도의 퇴축 곡선에 적용하면 유방치밀도 값의 연령 기준 백분위수를 구현할 수 있을 것이다. 물론 연령과 함께 체질량지수도 함께 보정되어야 할 것이다. 이를 위해서 성장곡선에서 활용되는 generalized additive models for location, scale and shape (GAMLSS)를 사용할 수 있다(Rigby & Stasinopoulos, 2005).

셋째, 유방암은 단일 질환이라기 보다는 다양한 세부 아형(subtype)이 합쳐져 있는 이질적인 질환(inter-tumoral heterogeneity)으로 알려져 있다 (Russnes, Navin, Hicks, & Borresen-Dale, 2011). 임상적인 특징과 예후 뿐만

이 아니라 최근에는 발생 원인에 대해서도 그 이질성(heterogeneity)에 주목하고 있다. 예를 들어, 전통적으로 유방암과 유관하다고 알려진 인자 중에서, 젊은 연령에 임신을 하는 것과 출산을 많이 하는 것은 호르몬수용체 양성 유방암(estrogen receptor 혹은 progesterone receptor 양성 유방암)에서만 보호 인자(protective factor)이며, 모유 수유를 하는 것은 삼중음성 유방암(estrogen receptor, progesterone receptor, 그리고 HER2 수용체 모두 음성인 유방암)에서만 보호인자인 것으로 밝혀지고 있다(Anderson, Rosenberg, Prat, Perou, & Sherman, 2014; Colditz, Rosner, Chen, Holmes, & Hankinson, 2004; Yang et al., 2011). 따라서 유방암 발생의 고위험군을 가려내는데 유방치밀도를 사용하려는 노력은 유방암의 세부 아형에 따라 구분되어 진행될 필요가 있다. 현재 유방치밀도가 가지는 위험인자로서의 의미를 특정 세부 아형에 따라 분석한 결과가 일부 보고되고 있으나 서로 상충된 결과가 많아 아직까지 이에 대한 명확한 결론은 없다(Conroy, Pagano, Kolonel, & Maskarinec, 2011; Ding, Warren, Girling, Thompson, & Easton, 2010; Kerlikowske & Phipps, 2011; Ma et al., 2009; Yaghjyan et al., 2011; Yang et al., 2008).

넷째, 치밀유방의 실질은 유방촬영술 필름에서 유방암을 의심할 수 있는 유방 종양과 유사한 방사선 투과율을 가지기 때문에 종양이 실질에 가려질 수 있다. 이를 유방촬영술의 위음성 효과(masking effect in a short term after mammography)라고 하는데, 치밀유방의 위음성 효과는 일반적으로 유방촬영술에 의한 스크리닝(mammography screening)으로 발견되는 유방암(screen detected breast cancer[16])보다 스크리닝 이외의 방법으로 발견되는 유방암(non-screen detected breast cancer[17])에서 치밀유방의 위험도를 더욱 크게 만드는 효과가 있다(Kerlikowske, 2007). 이에 관한 연구를 보면, screen detected breast cancer에서는 치밀유방의 오즈비는 3.5인 것에 비해, non-screen detected breast cancer에서 치밀유방의 오즈비는 17.8로 매우 다

[16] Screen detected breast cancer can be defined as a breast cancer detected at the time of screening mammography, or detected within 12 months after positive screening examination.
[17] Non-screen detected breast cancer can be defined as a breast cancer detected within 12 months after negative screening examination.

르다(Boyd et al., 2007). 따라서 유방치밀도를 고위험군 예측에 활용하기 위해서는 생물학적인 세부 아형에 따라 위험인자로서의 의미가 다를 수 있다는 가능성과 위음성 효과의 영향력에 대한 가능성을 모두 고려하는 노력이 필요할 것이다.

1-6. 연구의 필요성과 범위

본 연구의 기본적인 전제는 유방치밀도는 다른 모든 유방암의 위험인자들과 복잡하게 관련성을 가지기 때문에 오히려 단일 인자로서 모든 다른 위험인자의 영향을 종합적으로 함축하고 있는 위험인자일 수 있다는 것이다. 하지만 이 전제를 검증하려는 것은 이 연구의 범위는 아니다. 오히려 기타 유방치밀도 관련 위험인자(초경, 폐경, 출산, 식이, 유전 소인 등, 그림 4)를 현실적으로 확보할 수 없기에, 이 가정을 검증 없이 전제하는 것은 이 연구의 제한점이 된다.

본 연구에서는 이러한 제한점에도 불구하고 상기한 것과 같이 유방치밀도 값을 표준화 시켜 볼 필요성이 있다는 점에 주목한다. 연구 활동의 핵심은 이 표준화된 유방치밀도 값을 가지고 우리의 관심 질문에 대한 적절한 답을 찾는 것이다. 표준화 값을 구현하기 위해서는 연속형 유방치밀도 값을 산출하여야 하며, 이를 위해 현재까지 검증이 가장 많이 되어 있는 Cumulus™를 사용하고자 한다. Cumulus™ 측정치의 분포를 이용하여 표준화 모델을 구축할 때에, 표준화 즉 보정의 대상은 유방치밀도 값의 가장 중요한 교란변수인 연속형 값으로서의 연령과 체질량지수가 될 것이다.

Cumulus™은 1994년 처음 개발이 보고된 후(Byng et al., 1994), 많은 연구에서 그 효용성이 검증되었다. 한가지 고려할 점은 최근 들어 검진용 유방촬영술 장비가 필름 촬영술에서 디지털 촬영술로 급격히 변하고 있다는 점이다. 이 두 가지를 비교한 연구는 전반적인 유방암 진단 능력은 유사하지만, 치밀유방이나 50세 미만의 젊은 여성에서는 디지털 유방촬영술이 더 진단 능력이 뛰어나다고 보고하고 있다(Pisano et al., 2005; Seo

et al., 2006). 디지털 촬영술의 보급은 기존의 연구에서 얻은 치밀유방의 위험도에 대한 재 검증을 요구하고 있다. 디지털 촬영술이라는 기술의 향상이 가져다 준 긍정적인 가능성은 이미 숨어 있는 암에 의해 치밀유방의 위험도가 과장되었을 가능성(masking bias)을 보다 철저하게 배제할 수 있게 되었다는 점이다(Assi, Warwick, Cuzick, & Duffy, 2012). 한편 부정적인 면도 함께 제기되고 있는데, 이는 그림5 에서 보는 것처럼 필름 촬영술에 비하여 디지털 촬영술은 훨씬 해상도가 높은 필름을 생산하기 때문에 종양을 구분하는 능력은 뛰어날 수 있지만 육안적으로 섬유유선조직과 지방조직을 구분하는 역치 버튼을 어느 순간으로 결정할 지의 문제에 있어서는 신뢰성에 의구심을 가질 수 있다(Gao et al., 2008). 따라서 본 연구에서 사용되는 Cumulus™가 디지털 유방촬영술 영상에서 반복 측정에 따른 재현성을 확인하는 것을 첫 번째 연구 주제로 선정하였다(그림 4). 이는 본 연구의 연구 대상인 유방치밀도 값이 자료로서 가지는 유효성과 신뢰성을 확인해 주는 역할을 할 것이다.

동일한 연령과 동일한 체질량지수를 가지는 집단에서 측정된 유방치밀도 값이 가지는 위치를 퍼센타일(percentile)로 표현하고자 하였다. 이를 표준화 유방치밀도 값이라고 한다. 이 과정을 위해서는 보정 전 유방치밀도 값의 분포와 연령 및 체질량지수의 변화에 따른 그 변화 양상을 확인해야 할 것이다. 나아가 유방암을 진단 받은 여성의 표준화 유방치밀도 값과 정상 여성의 표준화 유방치밀도 값을 이용해 유방암 발생의 위험도를 계산하고자 하였다. 그리고 이를 보정 전 유방치밀도 값에 의한 유방암 발생의 위험도와 비교할 수 있을 것이다. 따라서 두 번째 연구 주제는 연령과 체질량지수 보정 전과 비교할 때, 보정 후의 유방치밀도 값이 가지는 유방암 발생 위험인자로서의 활용 가치를 확인하는 것으로 하였다(그림 4). 이를 통하여 유방암의 발생 위험도 예측용으로 유방치밀도 값이 향후에는 보다 쉽게 활용될 수 있는 근거를 마련하고자 하였다.

유방치밀도의 임상적인 의미가 특정 유방암 아형, 대표적으로 호르몬 수용체 발현에 따른 유방암 아형(subtype)에 따라 다를 가능성이 있다.

이들은 생물학적으로 서로 다른 질환이며 원인 측면에서도 위험인자가 상이하다는 기존의 증거에 기반을 두고 있다. 이에 더하여 유방암의 진행 정도, 즉 암의 크기나 림프절 전이 등 공격적인 암 성질과 유방치밀도가 가지는 관련성을 확인하는 것도 두 번째 연구 주제의 일부가 될 것이다(그림 4). 이러한 접근은 전반적인 유방암 발생 위험을 예측하는 것도 중요하지만 유방치밀도 값이 가질 수 있는 진행이나 전파가 빠른 공격적인 유방암과의 관련성을 밝힐 수 있다면, 이를 근거로 특히 예후가 나쁜 유방암에 초점을 맞추어 그 발생을 예방하기 위한 방안을 마련할 수 있다는 점에서 의의가 있을 것이다. 그림 4에 정리한 세 가지 연구 주제에 대한 연구 결과는 두 개의 chapter로 나누어 기술하였다.

관련된 연구는 서울아산병원 임상시험윤리위원회의 승인 하에 진행되었다 (승인 과제번호, 2010-0811[18]; 2012-0709[19]; 2014-1043[20])

1-7. 연구 목적

1) Cumulus™의 재현성을 디지털 유방촬영술 영상에서 확인한다(chapter Ⅰ).
2) 표준화를 하지 않은 Cumulus™ 유방치밀도 값의 연령 및 체질량지수에 따른 분포와 특징을 확인한다(chapter Ⅱ).
3) 표준화를 시행한 Cumulus™ 유방치밀도 값의 유방암 발생 위험인자로서의 의미를 규명해 치밀유방을 새롭게 정의한다(chapter Ⅱ).
4) 치밀유방과 발생한 유방암의 생물학적 특성과의 관련성을 확인한다(chapter Ⅱ).

[18] 유방치밀도 측정 프로그램인 Cumulus™ 의 임상적 적용 및 한국인 유방 치밀도 정량화 프로그램 개발을 위한 기반 구축
[19] 모바일 프로그램을 통한 유방암 환자의 삶의 질 측정 관리 연구
[20] 유방암의 바이오마커 유방치밀도 분석연구

Chapter Ⅱ. 디지털 유방촬영술 영상에 대한 Cumulus™ 측정법의 신뢰성에 관한 연구

Ⅱ-1. 배경 및 연구 목적

치밀유방은 3~4배 정도의 유방암 발생 위험을 증가시키는 유방암의 독립적인 위험인자로 알려져 있다(Boyd et al., 2007; Harvey & Bovbjerg, 2004; McCormack & dos Santos Silva, 2006). 최근에는 유방치밀도를 유방암 예방 및 치료 효과의 대리인자(surrogate marker)로 생각하기도 한다(Kim et al., 2012; Morishita et al., 2005; Park, Rembert, Chew, Moore, & Kerlikowske, 2009). 따라서, 유방치밀도의 측정과 그 활용은 유방암 위험인자 측면은 물론이고 유방암의 국소 혹은 전신 치료의 반응을 예상하는 예측인자 측면에서도 점점 더 중요해지고 있다(Diorio et al., 2005; Highnam et al., 2007).

과거 사용되던 Wolfe의 척도나 현재 가장 흔히 사용 중인 BI-RADS의 척도는 모두 평가자의 주관에 의한 육안 평가 방법이다(Byng et al., 1994; Liberman & Menell, 2002; Wolfe, Saftlas, & Salane, 1987). 잘못된 분류가 야기할 수 있는 잘못된 유방암 발생 위험도 예측에 대한 우려를 보완하기 위하여(Grove, Goodman, Gilbert Jr, & Russell, 1985), Cumulus™라는 소프트웨어를 이용해 반 자동으로 정량적인 유방치밀도 값을 측정하는 방법이 개발되었다(Byng et al., 1996). 물론 Cumulus™도 완전한 자동 측정법은 아니기 때문에 주관성의 개입 가능성이 여전히 존재한다. 지난 20여 년 동안 Cumulus™은 많은 연구를 통하여 그 신뢰도가 확인이 되었지만 최근의 디지털 유방촬영술 필름에서의 신뢰도를 확인한 연구는 드물다(Byrne et al., 1995; Gao et al., 2008). 디지털 필름은 예전의 아날로그 필름보다 해상도가 뛰어나기 때문에 Cumulus™를 작동하여 역치 값을 결정하는 과정의 편차가 클 수 있기 때문에 측정치의 신뢰도가 떨어질 수 있다.

본 연구의 목적은 한 명의 측정자가 반복하여 측정한 유방치밀도 수치의 신뢰성을 확인하여, 디지털 유방촬영술 영상도 Cumulus™로 믿을 수 있게 유방치밀도 값을 측정할 수 있는지를 확인하고자 하였다. 또한 이 신뢰도가 환자의 특성이나 유방의 치밀도 정도와 관련성이 있는지 확인

하고자 하였다.

Ⅱ-2. 연구 대상 및 방법

총 1496명의 유방암 환자의 디지털 유방촬영술 영상을 이용하였다. 상기한 환자는 2001년부터 2003년까지 서울아산병원에서 유방암으로 진단받고 수술을 시행 받은 환자로서 수술 후 5년이 경과된 시점에서 추적검진으로 시행한 유방촬영술 영상 중 유방암이 발생하지 않은 정상 유방의 영상을 선택하였다. 두 종류의 디지털 촬영 기계는 Senographe DS와 Senographe Essential (GE Healthcare, Milwaukee, USA)이였다.

1명의 전문간호사가 Cumulus^{TM}을 이용해 모든 영상에 대해서 유방치밀도 값(PD)을 1개월 간격으로 2번 측정하였다. 재 측정 시에는 이전 유방치밀도 측정값이나 환자 정보를 모르는 상태로 시행되었다. 반복 측정한 유방치밀도 값의 재현성은 급내상관계수(intra-class correlation coefficient, ICC)를 사용해 확인하였으며, 0.8에서 1 사이의 값을 가지는 경우 신뢰성이 우수하다고 판단하였다.

환자의 영상 촬영 시의 연령, 체질량지수, 유방암 가족력 유무, 모유수유력 유무, 그리고 BI-RADS 치밀도 값을 수집하였으며 이를 기준으로 구분한 소그룹에서도 측정값의 신뢰성에 문제가 없는지를 확인하였다.

Ⅱ-3. 연구 결과

총 1496장의 디지털 영상을 분석할 결과, 1차와 2차 측정값 간의 상관관계는 상관계수는 0.94 ($p<0.0001$)였고 ICC는 0.94로 반복 측정의 우수한 신뢰성을 보였다(그림 6). 두 측정값의 차이의 범위는 0에서 23.93이었고, 차이의 평균값은 3.90, 표준편차는 3.39였다. 전체 영상 중에 70.9%는 그 차이가 5 이내였으며, 94.4%는 차이가 10 이내였다(그림 7).

영상 촬영 시의 연령, 체질량지수, 유방의 크기, 유방암 가족력 유무, 모유수유력 유무에 따른 연구 대상자의 특징은 표 2와 같다. 각 소그룹에서의 ICC 값은 0.88에서 0.96의 값을 가지고 있었으며, 모든 그룹에서

우수한 신뢰성을 확인할 수 있었다.

BI-RADS 치밀도에 의한 네 개의 소그룹의 분포는 범주 1, 2, 3, 4가 각각 4.7%, 64.2%, 19.0%, 12.0%였으며, BI-RADS 치밀도 값이 범주 1에서 4로 증가할수록 PD값의 평균값은 각각 0.42, 19.07, 35.48, 48.40으로 유의하게 증가하였다. 범주 1과 2 그리고 3과 4 두 군으로 유방치밀도의 패턴을 둘로 나누었을 때, ICC 값은 각각 0.88과 0.90으로 두 군에서 모두 우수한 신뢰성을 확인할 수 있었다(그림 8).

전체 1496명 중에서 84명의 영상에서는 두 측정값 간의 차이가 10보다 큰 것을 확인할 수 있었다. 이 군에서 유의한 임상역학적 특징은 찾을 수 없었으며 단지 Bland-Altman 도표(그림 9)에서 보는 것처럼 차이가 10초과 군은 10이하군보다 PD 값이 유의하게 큰 것을 확인할 수 있었다(각각의 평균값은 31.3과 24.7, $p<0.001$).

Ⅱ-3. 고찰 및 결론

이 연구를 통하여, 동일 측정자가 Cumulus^{TM} 로 반복 측정한 PD 값이 우수한 신뢰성을 가짐을 확인하였다. 특히 기존에 상용되고 있는 BI-RADS 유방치밀도 값과 무관하게 그 신뢰성은 유지되었다.

기존의 많은 연구들이 Cumulus^{TM} 과 같은 정량적인 유방치밀도 값이 BI-RADS와 같은 정성적인 유방치밀도 값보다 유방암의 발생 위험도를 예측 하는 측면에서 더 우월하다는 보고를 하고 있다(Boyd et al., 1995; Gram et al., 2005; Saftlas et al., 1991; Tagliafico et al., 2009). Tagliafico 등(Tagliafico et al., 2009)은 Cumulus^{TM} 을 사용하면 측정자에 의한 주관적인 요소가 배제될 수 있어서 BI-RAD보다 위험도 예측이 더 정확하다고 하였다. Gram 등(Gram et al., 2005)은 정량적인 측정법의 장점으로 유방촬영술 영상을 고위험군과 저위험군으로 더 잘 구별하는 점을 지적하였다. 더욱이 육안에만 의존하는 Wolfe의 정량적인 측정법조차도 정성적인 측정법보다 유방치밀도 값이 더 강하게 상관성을 보인다고 하였다(Boyd et al., 1995; Saftlas et al., 1991).

최근까지 가장 흔하게 이용되는 Cumulus™ 에 대하여, 본 연구와 동일한 우수한 신뢰성을 보고한 연구들이 있었다(Boyd et al., 1995; Boyd et al., 1999; Gao et al., 2008; Heine et al., 2008; Kataoka et al., 2008; Martin et al., 2010). 본 연구에서는 특히 연령, 체질량지수, 유방의 크기, 유방암 가족력 유무, 모유수유력 유무에 따른 소그룹 분석을 시행하였고 모든 군에서 우수한 신뢰도가 유지됨을 확인하였다. 이러한 결과를 바탕으로 아직까지 국내에서는 활용이 미미한 Cumulus™ 를 디지털 영상 시대에서도 안정적으로 측정 도구로 사용할 수 있을 것으로 판단한다.

우리는 정성적인 측정법인 BI-RADS에 의한 유방 실질 구성 패턴에 따라 Cumulus™ 의 측정 신뢰성에 차이가 있을 수 있다고 생각했지만, 연구 결과에서와 같이 BI-RADS 범주에서도 신뢰성에는 문제가 없음을 확인하였다.

동일한 영상에 대한 반복 측정값의 차이가 10을 넘는 경우를 주목하였다. 우리의 Cumulus™ 측정 경험을 되돌아 보면, 그림 3에서와 같이 섬유유선조직과 지방 조직의 경계를 역치 버튼을 움직이며 초록색으로 표시되는 선으로 구분해야 하는데, 이 과정에서 섬유유선조직이 많은 경우에는 상대적으로 적은 경우보다 이 경계의 구분이 어려운 경향이 있다. 본 연구의 결과로는 이것이 원인이 되어 반복 측정값의 차이가 커질 수 있었을 것이라고 추측하지만, 향후 추가적인 연구에서는 Cumulus™ 가 유방치밀도 값을 과대 혹은 과소 측정할 수 있는 군을 구별하기 위한 추가 노력이 필요할 것이다.

본 연구의 의의로는 기존의 필름 유방촬영술에 의한 영상뿐만 아니라 (Gao et al., 2008; Heine et al., 2008; Kataoka et al., 2008), 해상도가 높은 디지털 유방촬영술에 의한 영상에서도 Cumulus™ 가 유방치밀도 값을 측정하는 안정적인 방법임을 확인한 점이다. 물론 본 연구에서는 필름 유방촬영술에 비해 디지털 유방촬영술에 의한 영상이 그 고해상도 때문에 측정자가 섬유유선조직을 작게 그려낼 수 있다(Byrne et al., 1995; Harvey & Bovbjerg, 2004)는 기존의 보고를 확인할 수는 없었다. 하지만 디지털 유

방촬영술 영상만을 대상으로 반복측정의 신뢰성을 확인한 연구는 드물다는 점과 1496명이라는 큰 연구 대상자 수는 본 연구 결과의 의의를 높여준다고 생각한다.

결론적으로, 유방치밀도에 대한 반 자동 측정법인 Cumulus^{TM} 는 디지털 유방촬영술에 의한 영상에 대해서도 우수한 신뢰성을 가지고 활용될 수 있으며, 이것으로 측정한 유방치밀도 값은 환자의 연령이나 유방의 크기 혹은 그 실질의 분포 패턴에 좌우되지 않는 안정적인 측정값이다.

Chapter Ⅲ. 표준화 유방치밀도 값과 유방암 발생 위험도에 관한 연구

Ⅲ-1. 배경 및 연구 목적

치밀유방이 독립적인 유방암 발생의 위험인자임에도(Boyd et al., 2007; McCormack & dos Santos Silva, 2006), 치밀유방이 가지는 위험도가 연구에 따라 다른 것은 측정값의 종류가 다양하고 치밀유방과 그렇지 않은 유방으로 이분화 하는 기준이 다양하기 때문이다.

국내에서 시행된 한국인 일반 여성을 대상으로 한 유방치밀도 값의 분포를 살펴보면, 1998년에 시행되었고 581명의 40대 이상의 여성을 포함하고 있는 단일기관 연구에 의하면 BI-RADS 범주 3과 4에 해당되는 치밀유방의 비율이 40～49세에서는 69.6%, 50～59세에서는 26.4%, 60세 이후에서는 7%로 나타났다(Kim, Kim, & Oh, 2000). 2002년도에 시행되었으며 1291명의 40대 이상의 여성을 포함하고 있는 다 기관 연구에 의하면 BI-RADS 범주 3과 4에 해당되는 치밀유방의 비율이 40대에서는 59.9%, 50대에서는 35.2%, 60대 이후에서는 15.8%로 나타났다(Cho et al., 2006). 가장 최근의 연구로서 2008년 시행되었으며 516명의 40대 이상의 여성을 대상으로 한 연구에서는 BI-RADS 범주 3과 4에 해당되는 치밀유방의 비율이 40～49세에서는 77.6%, 50～59세에서는 19.2%, 60세 이후에서는 3.1%로 보고하였다(Jeon et al., 2011). 이처럼 국내의 유방치밀도 연구는 대부분이 BI-RADS에 의한 정성적인 측정법에 기반한 연구들이며, 이를 통해 대략적인 국내 여성들의 치밀유방의 비율을 짐작하는 수준이다. 주목해야 하는 점은 조정진 등의 다 기관 연구에서도 지적한 것처럼 주관적이며 정성적인 측정법은 측정자 혹은 측정 기관 간의 변이가 필연적으로 야기될 수 있다는 점이다(Cho et al., 2006). 따라서 치밀유방이 가지는 위험도 연구를 보다 성공적으로 수행하기 위해서는 BI-RADS와는 다른 객관적이며 정량적인 측정법을 활용한 접근이 필요할 수 있다.

보다 근본적으로, 유방치밀도 값은 고정된 값이 아니라 연령이 변함에 따라 혹은 체지방지수가 변함에 따라 실시간으로 변하는 불안정한 값이

다. 또한 연령이 증가하거나 체질량지수가 증가하면 유방암의 발생 위험도 역시 증가하지만 연령과 체질량지수가 증가하면 유방치밀도(특히 PD)는 감소한다. 이러한 불안정성과 역 상관관계 때문에 유방치밀도의 위험도 평가를 위해서는 반드시 연령과 체질량지수를 보정해야 한다. 연구 수준에서는 치밀유방이 위험인자로서 유의함을 통계적인 방법으로 보정하여 제시하는 것은 가능하였지만, 실제적인 보건의료 현장으로 유방치밀도 값이 들어오지 못하는 현실에 대해서는 아직까지도 효과적인 해결 방법이 없는 것 같다.

본 연구의 목적은 다음과 같다. 첫째, 한국인 일반 여성의 디지털 유방촬영술 영상을 대상으로 Cumulus^{TM}로 유방치밀도 값을 측정하며 그 값의 연령 별 체질량지수 별 분포 양상을 확인한다. 둘째, 연령, 그리고 체질량지수를 고려하여 유방치밀도 값의 퍼센타일 값을 구할 수 있는 표준화 식을 구현하고 표준화 유방치밀도 값의 위험인자로서의 위험도 크기와 역할을 비교 분석한다. 비교 분석은 연령과 체질량지수를 보정하지 않은 유방치밀도 값과 정성적인 BI-RADS 유방치밀도 값을 대상으로 한다. 마지막으로 유방치밀도 값의 두 종류인 표준화 PD 값과 표준화 DA 값과 관련이 있는 임상역학적 인자들을 비교 분석한다.

Ⅲ-2. 연구 대상

Ⅲ-2-1. 유방암이 없는 일반 한국 여성 군(dataset 1)

2007년 1년 동안 서울아산병원 건강증진센터를 방문하여, 건강검진을 시행 받고 그 결과 유방암이 없는 것으로 확인된, 40세에서 59세 사이의 성인 한국 여성을 대상으로 하였다. 이 중에 디지털 유방촬영술 영상이 없는 경우를 제외한 1,441명을 정상군(dataset1=non-affected women)으로 선정하였고, 건강검진 당시의 연령과 체질량지수 등의 정보를 수집하였다. 디지털 유방촬영술 영상은 건강검진을 시행할 당시 촬영된 것이며, 모두 익명화하여 수집하였다.

Ⅲ-2-2. 유방암을 진단 받은 한국 여성 군(dataset 2)

2008년 1년 동안 수술 가능한 침윤성관상피유방암(invasive duct cancer, IDC)으로 진단받고, 서울아산병원 유방암센터에서 수술전전신요법(neoadjuvant systemic therapy) 없이 수술을 시행 받은, 40세에서 59세 사이의 한국 여성을 대상으로 하였다. 이 중에 수술을 위해 입원한 시점에서 디지털 유방촬영술 영상이 없는 경우를 제외한 701명을 유방암 환자 군(dataset 2 = IDC affected women)으로 선정하였다. Dataset 1과 마찬가지로, 입원 당시의 연령과 체질량지수 등의 정보와 수술 직전 진단 당시의 디지털 유방촬영술 영상을 익명화하여 수집하였다. Dataset 2의 경우에는 진단 당시의 연령과 체질량지수 이외에도 유방암의 호르몬 수용체 발현 여부, 암의 크기, 암의 림프절 전이 여부에 관한 정보를 추가로 수집하였다.

Ⅲ-3. 연구 방법

Ⅲ-3-1. BI-RADS에 의한 유방치밀도 측정

미국영상의학회(American College of Radiology)의 판독 및 보고 시스템인 BI-RADS (Breast Imaging Report and Data System)에서 제시하는 아래의 기준에 따라 서울아산병원 유방암센터에 속해있는 숙련된 영상의학과 전문의 3인이 유방촬영술 영상에 보이는 실질의 4가지 패턴을 육안으로 평가하였다. dataset 2의 경우는 실제 임상 진료 중에 판단하여 전자의무기록에 저장해 둔 자료를 후향적으로 수집하였다. dataset 1의 경우에도 실제 검진 중에 BI-RADS에 따른 측정값이 전자의무기록에 저장되어 있지만, 이는 서울아산병원 유방암센터가 아닌 서울아산병원 건강검진센터 소속의 영상의학 전문의에 의한 측정값이기 때문에 평가자가 속한 기관에 의한 차이가 발생할 수 있다. 따라서 dataset 1의 모든 필름은 dataset 2를 평가한 동일한 기관의 동일한 영상의학 전문의 3인이 다시 평가하였다.

BI-RADS의 유방 실질의 패턴 판단 기준은 다음과 같다.

-Category 1 (범주 1 또는 a): The breasts are almost entirely fatty

-Category 2 (범주 2 또는 b): There are scattered areas of fibroglandular

density

-Category 3 (범주 3 또는 c): The breasts are heterogeneously dense, which may obscure small masses

-Category 4 (범주 4 또는 d): The breasts are extremely dense, which lowers the sensitivity of mammography

Ⅲ-3-2. Cumulus^{TM}에 의한 유방치밀도 측정

Ⅲ-3-2-1. Cumulus^{TM}에 의해 측정되는 PD와 DA

Cumulus^{TM} 를 이용하여 유방치밀도를 측정한다. 측정되는 유방치밀도 관련 값은 세 종류로서, 첫째 유방 전체의 면적(breast area, BA, 단위 pixel), 둘째 검은 지방조직과 구별되는 하얀 치밀한 부위의 면적(dense area, DA, 단위 pixel), 마지막으로 유방 전체의 면적을 분모로 하고 치밀 부위의 면적을 분자로 하여 계산된 퍼센트 치밀도(percent density, PD, 단위 %) 값이다. BA, DA, PD가 본 연구에서 Cumulus^{TM}에 의해 측정되는 3가지 종류의 유방치밀도 값이다[21]. 본 연구는 이 중에서 PD와 DA를 대상으로 하였다.

Ⅲ-3-2-2. PD와 DA의 연령 및 체질량지수에 따른 분포

유방암이 없는 일반 한국 여성 군(dataset 1)의 유방치밀도 값의 분포를 기술적 통계량으로 확인한다. 그리고 연령과 체질량지수와의 관련성을 산점도 및 단순 상관계수로 확인하였다.

Ⅲ-3-2-3. 연령 및 체질량지수를 보정한 표준화(standardization)

유의한 관련성이 있을 것으로 예상되는 후보 위험인자인 연령과 체질량지수, 그리고 DA, PD로 표현되는 유방치밀도 값을 알았을 때, 동일한 연령과 동일한 체질량지수를 가진 전체 집단에서 해당 유방치밀도 값의 순서를 예측할 수 있는 모델을 구현하였다. 모델 구현은 dataset 1의 유방암이 없는 일반 한국 여성 집단의 자료를 바탕으로 하였고, 이를 위해 R 프로그램을 이용하여 GAMLSS

[21] 유방 전체 면적에서 치밀한 부위의 면적을 제외한 값을 비 치밀부위 면적(non-dense area, NDA)이라고 하고 경우에 따라서는 이 값을 유방치밀도 값의 일환으로 사용하기도 한다. NDA (pixel) = BA (pixel) – DA (pixel),

(Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape)를 사용하였고(Rigby & Stasinopoulos, 2005) 분포는 Box-Cox-Cole and Green (BCCG) 분포를 가정하였다. Generalized Akaike Information Criterion (GAIC)로 모델을 선택하고 residual plot과 worm plot으로 확인하였다 (부록 1, 2). 구현된 모델을 이용하여 dataset 1과 dataset 2의 모든 개별 유방치밀도 값(PD와 DA)을 변환시켰고 변환된 값을 표준화 유방치밀도 값(standardized breast density score, GAMLSS Z Score)이라고 하였다. 표준화 이전의 PD와 DA는 각각 Crude PD와 Crude DA라 하며, PD를 표준화 한 값은 GAMLSS Z_{PD}라 표기하고, DA를 표준화 한 값은 GAMLSS Z_{DA}라 표기하며 표준정규누적분포함수의 확률값으로 표현하였다. 실질적으로 의미를 명료하게 전달하기 위해 백분위수(percentile)를 사용한 경우에는 GAMLSS Z_{PD} percentile 과 GAMLSS Z_{DA} percentile를 약어로 사용하였다.

Ⅲ-3-3. 표준화 유방치밀도 값을 이용한 유방암 발생 위험도 예측

Dataset 1에서 구현한 표준화 변환 공식을 이용하여 dataset1과 dataset 2에서 측정한 유방치밀도 값을 표준화 유방치밀도 값으로 변환시켰다. Dataset 1을 대조군으로 하고 Dataset 2를 환자군으로 하여 GAMLSS Z 값 (GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{DA})을 위험인자로 한 각각의 연속적인 오즈비를 계산하였다. 또한 GAMLSS Z 값이 Crude 값 그리고 정성적인 BI-RADS의 유방 실질 패턴 값보다 우수한지를 확인하기 위해, 각각의 접근법에 의해 구해진 오즈비가 가지는 통계학적 일관성과 양-반응 관계의 강도를 확인하였다. 또한 ROC (receiver operating characteristics) 분석을 통해 표준화 전후의 각 유방치밀도 수치의 유방암 구별 능력을 비교 분석하였다(그림 10).

Ⅲ-3-4. 치밀유방의 재 정의 및 복합 오즈비 계산

GAMLSS Z_{PD} 와 GAMLSS Z_{DA} 사이의 상관 관계를 확인하였다. 두 표준화 값이 일치 하지 않는 유방, 즉 GAMLSS Z_{PD} 는 높지만 GAMLSS Z_{DA} 는 낮거나 GAMLSS Z_{PD} 는 낮지만 GAMLSS Z_{DA} 는 높은 경우를 확인하고 치밀유방으로서의 유방암 발생 오즈비를 확인하였다. 또한

PD 만 높은 유방과 DA 만 높은 유방의 임상역학적 특징을 비교 분석하였다.

Ⅲ-4. 연구 결과

정상군(dataset 1)과 환자군(dataset 2)을 전체적으로 연령, 체질량지수, 유방치밀도 값에 따라 비교하면 표 3과 같다. 영상을 촬영한 평균 연령은 환자군이 유의하게 젊었으며, 체질량지수도 유의하게 높았다(그림 11, 그림 12). 유방치밀도 값은 PD와 DA 모두 환자군이 유의하게 높은 양상이었다.

Ⅲ-4-1. 정상 한국 여성(dataset 1)에서의 유방치밀도 값

Ⅲ-4-1-1. BI-RADS 범주값

총 1441명 중 가장 섬유유선조직의 분포가 적어 유방치밀도가 가장 낮은 범주 a는 45명(3.1%, 45/1,441), 범주 b는 344명(23.9%, 344/1,441), 범주 c는 676명(46.9%, 676/1,441), 유방치밀도가 가장 높은 범주 d는 376명(26.1%, 376/1,441)이었다. 연령을 5세 간격으로 네 개의 연령군으로 나누어 보았을 때, 범주 a가 해당 연령대에서 차지하는 비율은 40-44세 군은 0.4%, 45-49세 군은 1.4%, 50-54세 군은 2.8%, 55-59세 군은 7.0%로 점차 증가하였다. 반면에, 범주 d의 경우는 그 비율이 40-44세 군은 46.0%에서 연령이 증가함에 따라 각각 34.6%, 22.2%, 7.5%로 감소하는 양상을 보였다. 범주 3과 4를 치밀유방이라고 하였을 때 치밀유방의 비율은 40-44세 군은 91.2%, 45-49세 군은 85.0%, 50-54세 군은 70.2%, 그리고 55-59세 군은 50.9%였다(표 4, 그림 13).

Ⅲ-4-1-2. Crude PD값

총 1441명의 Crude PD값의 평균은 41.54 표준편차는 13.83이였다. 중앙값은 41.04, 최소값은 10.77이고 최대값은 81.57이였으며, 25퍼센타일은 31,30이고 75퍼센타일은 51.32이였다(표 5). Crude PD의 분포는 정규 분포를 가정할 수 있었으나(Kolmogorov-Smirnov test, p=0.102), 전형적인 정규분포 모양과 비교할 때, 왜도는 0.189로

오른쪽으로 기운 모양 (p=0.004)이고, 첨도는 -0.473으로 꼭지점이 낮은 모양 (p=0.002)이었다(그림 14).

Crude PD와 연령의 상관관계는, 연령이 증가하면 Crude PD값은 감소하는 음의 상관관계(Pearson's r=-0.369, p<0.001, 그림 15)를, Crude PD와 체질량지수의 상관관계도 마찬가지로, 체질량지수가 증가하면 Crude PD값은 감소하는 음의 상관관계(Pearson's r=-0.385, p<0.001, 그림 15)를 보였다.

연령을 5세 간격으로 네 개의 연령군으로 나누어 Crude PD 값을 분석하였다. 각각의 crude PD값의 평균은 40-44세 군은 48.53, 45-49세 군은 45.47, 50-54세 군은 38.37, 55-59세 군은 35.56이였고(표 5), 네 군 모두에서 연령군 간의 평균값은 유의하게 차이가 있었다. 하지만 40대만을 그리고 50대만을 보면 Crude PD의 감소 기울기는 상대적으로 완만하며 40대에서 50대로 넘어가면서 Crude PD의 감소 기울기가 큰 양상이었다(그림 16). 1세 간격으로 Crude PD값의 평균값과 중앙값을 분석한 결과도 같은 양상을 확인할 수 있었다(그림 17).

Ⅲ-4-1-3. Crude lnDA 값

Crude DA값의 분포는 왜도가 1.373 (p<0.001), 첨도가 3.034 (p<0.001)으로 오른쪽으로 기울고 뾰족한 모양의 분포양상이었다. 정규분포를 위하여 자연로그로 변환을 시행한 결과, 왜도가 -0.040 (p=534), 첨도가 0.140 (p=0.279), 그리고 Kolmogorov-Smirnov test에 의해 정규 분포를 가정할 수 있었다(그림 18, p>0.10). 지금부터는 crude DA값을 그대로 사용하는 대신에 자연로그로 변환한 crude lnDA 값을 사용한다. 총 1441명의 crude lnDA값의 평균은 12.80 표준편차는 0.42였다. 중앙값은 12.80, 최소값은 11.35이고 최대값은 14.12였으며, 25퍼센타일은 12.53이고 75퍼센타일은 13.07이였다(표 6).

Crude lnDA와 연령의 상관관계는, 연령이 증가하면 crude lnDA값은 감소하는 음의 상관관계(Pearson's r=-0.210, p<0.001, 그림 19)를 보였고, Crude lnDA와 체질량지수간에도 유의한 음의 상관관계가 있었으나

(Pearson's r=-0.094, p<0.001, 그림 19), crude PD와 체질량지수와의 상관계수가 -0.385인 것과는 달리 음의 상관 관계가 아주 미약하다는 차이가 있었다.

동일하게 연령을 5세 간격으로 네 개의 연령군으로 나누어 crude lnDA 값을 분석하였다. 각각의 crude lnDA값의 평균은 40-44세 군은 12.93, 45-49세 군은 12.87, 50-54세 군은 12.72, 55-59세 군은 12.71이였고(표 6), 각 군간의 평균 차이가 50대의 두 군간에는 유의하지 않았다. 50대 이후에는 명확하게 Crude lnDA값의 감소가 발생하지 않고 플라토(plateau)를 이루었다(그림 20). 1세 간격으로 Crude lnDA 값의 평균값과 중앙값을 분석한 결과도 같은 양상을 확인할 수 있었다(그림 21).

Ⅲ-4-2. 유방암 환자군(dataset 2)에서의 유방치밀도 값

Ⅲ-4-2-1. BI-RADS 값

동일한 40세에서 59세 연령대의 대조군과 비교하여, 침윤성유방암 환자군 (dataset 2)에서는, 범주 a에 속하는 환자군이 전체에서 차지하는 비율은 1.7% (12/701)로 상대적으로 낮았다. 범주 b의 경우는 43%(297/701)로 상대적으로 그 비율이 높았으나. 범주 c와 범주 d는 각각 39.5%(273/701)와 15.8%(109/701)로 오히려 그 비율이 낮아졌다. 대조군에서는 40대에 범주 a에 속하는 경우가 1% 내외였으나(표 4) dataset 2에서는 한 명도 없었다. Dataset 2에서 범주 a, b, c, d가 연령대 별로 차지하는 비율의 변화는 전반적으로 치밀도가 줄어드는 양상이기는 하지만, dataset 1에서의 비율 변화와 비교할 때 특징적인 차이는 찾을 수는 없었다(그림 13).

Ⅲ-4-2-2. GAMLSS Z_{PD}값과 GAMLSS Z_{lnDA} 값

연령에 따른 dataset 1과 dataset 2의 Crude PD와 Crude lnDA의 값을 함께 도식화 해보면 양 그룹 모두 연령의 증가에 따라 Crude PD와 Crude lnDA 값이 감소하는 양상이었으며 예상한 것처럼 dataset 2의 값이 전반적으로 dataset 1의 값보다 유방치밀도가 높은 부분에 분포하는 양상이었다(그림 22, 그림 23).

Crude PD와 Crude lnDA를 연령과 체질량지수를 고려하여 동일한 연령과 체질량지수를 가진 한국 정상 여성에서의 위치를 예측하는 식을 구현하였다. 부록 1과 2에서와 같이, 만일 Crude PD가 60%이고 연령이 50세, 체질량지수가 22인 경우 GAMLSS Z_{PD}는 1.36으로 표준화되며, 편의상 91 퍼센타일이라고 표현할 수 있다. 만일 Crude lnDA가 12.8이고 연령이 50세, 체질량지수가 21.478인 경우 GAMLSS Z_{lnDA} 는 0.05로 표준화되며 편의상 52 퍼센타일이라고 표현할 수 있다. 52 퍼센타일이라 함은 유방치밀도가 가장 낮은 경우를 첫 번째라고 할 때, 전체가 100명이라면 이 중 52 번째임을 의미한다. 퍼센타일 수치가 높을수록 유방은 치밀한 것으로 해석할 수 있다.

연령과 체질량지수를 보정한다는 표준화의 의도대로 GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{lnDA} 값은 연령의 증가함에도 그 분포가 수평적으로 유지되는 양상을 확인하였다. Dataset 2의 GAMLSS Z_{PD}값과 GAMLSS Z_{lnDA}값의 분포는 연령이 증가함에 따라 상대적으로 떨어지거나 증가하는 모습은 확인할 수 없었으며, 40세에서 59세 전 연령대에서 그 상대적인 분포 양상은 유사하였다(그림 22, 그림 23).

Ⅲ-4-3. BI-RADS, crude PD/lnDA, 그리고 GAMLSS $Z_{PD/lnDA}$ 값의 유방암 발생 오즈비

Ⅲ-4-3-1. BI-RADS 값의 오즈비

유방치밀도가 가장 낮은 범주 a를 기준으로 할 때, 가장 높은 범주 d의 유방암 발생 오즈비는 1.09였고, 유방암 위험인자로서의 통계적 유의성은 없었다(p=0.81, 표 7). 또한 유방치밀도가 점점 증가함에 따라 오즈비의 변화를 살펴보면, 범주 a를 기준으로 할 때 범주 b, c, d의 오즈비는 각각 3.24, 1.49, 1.09로서 일반적으로 이야기하는 치밀할수록 유방암의 발생 위험이 높다는 기존의 사실과는 일치하지 않았다(표7, 그림 24-A).

Ⅲ-4-3-2. PD 값(Crude PD vs. GAMLSS Z_{PD})의 표준화 전후 오즈비 비교

Dataset 1의 한국 정상 여성의 Crude PD 값에 따라 동일한 수를 가진

10개 그룹을 만들고, dataset 2의 유방암 여성을 crude PD값에 따라 이미 나눈 10개 그룹에 각기 배치되도록 정리하였다. 치밀도가 낮은 그룹에서 높은 그룹으로 갈수록 유방암환자의 수가 증가하는 양상을 확인하였고, 가장 유방치밀도가 낮은 그룹을 기준으로 하였을 때, 각 그룹의 유방치밀도가 증가함에 따라서 유의하게 유방암 발생 오즈비는 점진적으로 증가 하였다(표 7).

Crude PD값 대신 GAMLSS Z_{PD} 값에 따라 dataset 1과 dataset2의 전체 구성원을 퍼센타일에 따른 10개의 그룹에 재 배치하였다. Crude PD값의 경우와 유사하게 유방치밀도가 낮은 그룹에서 높은 그룹으로 갈수록 유방암 환자의 수가 증가하였고, 가장 유방치밀도가 낮은 그룹을 기준으로 하였을 때, 각 그룹의 유방치밀도가 증가함에 따라서 유의하게 유방암 발생 오즈비는 점진적으로 증가 하였다(표 7).

오즈비의 증가 양상을 자세히 살펴보면, crude PD의 경우에는 양-반응 관계가 일부의 그룹간에는 역전되는 양상이 있었지만 이에 반하여 GAMLSS Z_{PD}의 경우에는 양-반응관계가 모든 그룹에서 명확히 유지되는 양상이었다(표 7, 그림 24-B, -C).

ROC 분석을 시행한 결과, GAMLSS Z_{PD}의 AUC (area under the curve) 값은 0.735로 crude PD의 0.671과 비교해 유의하게 높았다($p<0.001$, 그림 26).

Ⅲ-4-3-3. lnDA 값(Crude lnDA vs. GAMLSS Z_{lnDA})의 표준화 전후 오즈비 비교

위와 동일한 방법으로, crude lnDA 값에 따라 dataset 1의 전체 구성원을 동일한 수의 10개의 그룹으로 나누고, dataset 2의 유방암 여성을 crude lnDA 값에 따라 이미 나눈 10개 그룹에 각기 배치되도록 정리하였다. 또한 Crude lnDA값 대신 GAMLSS Z_{lnDA} 값에 따라 dataset 1과 dataset2의 전체 구성원을 퍼센타일에 따른 10개의 그룹에 재 배치하여 분석하였다. PD 값의 경우와 유사하게 두 경우 모두, 가장 유방치밀도가 낮은 그룹을 기준으로 하였을 때, 유방치밀도가 증가함에 따라서 유의하게 유방암 발생 오즈비는 점진적으로 증가하였다(표 7).

Crude lnDA의 경우 crude PD의 경우와는 달리, 양-반응 관계가 그룹간에는 역전되는 양상이 두드러지지 않았다. GAMLSS Z_{lnDA}와의 비교에서도 Crude lnDA는 오즈비의 증가 양상에 두드러진 차이는 없었다(그림 24, 그림 25).

ROC 분석을 시행한 결과, GAMLSS Z_{lnDA}의 AUC 값은 0.714로 crude lnDA의 0.732와 비교해 오히려 유의하게 낮아졌다($p<0.001$, 그림 26).

Ⅲ-4-3-4. 표준화 값(GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{lnDA})의 특징

그림 27에서와 같이 표준화를 한 GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{lnDA}에 의한 오즈비 증가 패턴을 살펴보면, 두 경우 모두 인접한 군 간의 오즈비의 증가 폭이 두드러지면서 동시에 그 값이 통계적으로 유의한 부분이 있었다. GAMLSS Z_{PD}의 경우에는 세 곳(6과 7그룹 사이-경계 값 60 퍼센타일, 8과 9그룹 사이-경계 값 80 퍼센타일, 9와 10그룹 사이-경계 값 90 퍼센타일)에서 관찰되었다. GAMLSS Z_{lnDA}에서도 나누는 경계 값은 조금 달랐지만 3과 4그룹 사이-경계 값 30 퍼센타일, 6과 7그룹 사이-경계 값 60 퍼센타일, 9와 10그룹 사이-경계 값 90 퍼센타일, 총 세 곳에서 관찰되었다.

GAMLSS Z_{PD}의 오즈비를 계산할 때, 기준 군을 0-10 퍼센타일 군으로 하는 경우에는 나머지 9개 군이 이 기준 군에 비해서 오즈비가 유의하게 높지만(표 7), 10개의 군을 각각 인접한 두 군간에 비교, 즉 유방치밀도 GAMLSS Z_{PD} 값의 10 퍼센타일 증가가 유의한 위험도의 증가로 이어지는 경계 지점은 60 퍼센타일, 80 퍼센타일, 90 퍼센타일이었다. 따라서 GAMLSS Z_{PD}에 의한 위험군을 이것을 기준으로 네 개로 나눌 수 있었다. GAMLSS Z_{PD} 값이 0에서 60 퍼센타일로 유방치밀도가 가장 낮은 군을 기준으로 하였을 때, 60에서 80 퍼센타일인 군은 오즈비가 2.62 (95% 신뢰구간 2.03-3.38), 80에서 90퍼센타일인 군은 오즈비가 4.37 (95% 신뢰구간 3.27-5.83), 그리고 가장 유방치밀도가 높은 90에서 100퍼센타일인 군은 오즈비가 8.01 (95% 신뢰구간 6.18-10.38)으로 계산되었다(그림 28).

흥미롭게도 GAMLSS Z_{lnDA} 값도 마찬가지로 10개의 군을 각각 인접한

두 군간에 비교할 때 유방치밀도 GAMLSS Z_{lnDA} 값의 10 퍼센타일 증가가 유의한 위험도의 증가로 이어지는 3개의 경계 지점이 존재하였으며, 이는 30 퍼센타일, 60 퍼센타일, 90 퍼센타일이었다. 마찬가지로 GAMLSS Z_{lnDA} 값이 0에서 30 퍼센타일로 유방치밀도가 가장 낮은 군을 기준으로 하였을 때, 30에서 60 퍼센타일인 군은 오즈비가 3.15 (95% 신뢰구간 2.24-4.49), 60에서 90퍼센타일인 군은 오즈비가 6.37 (95% 신뢰구간 4.55-8.90), 그리고 가장 유방치밀도가 높은 90에서 100퍼센타일인 군은 오즈비가 13.13 (95% 신뢰구간 9.06-19.03)으로 계산되었다(그림 29).

Ⅲ-4-3-5. 두 종류 표준화 값(GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{lnDA})을 동시에 고려한 복합 오즈비 계산

인접 군 간에 표준화 유방치밀도 값들의 오즈비가 유의한 지점을 기준으로 **GAMLSS Z_{PD}**와 **GAMLSS Z_{lnDA}** 각각을 4개의 위험군으로 구분하였다(그림 28, 그림 29). PD 값은 DA값을 BA값으로 나눈 값이기 때문에 PD와 lnDA는 당연히 양의 상관관계를 가질 것이다. Dataset 1에서 이 두 값 사이의 상관계수는 0.67 (95% 신뢰구간 0.64-0.69)이었고 dataset 2에서의 상관계수는 0.41 (95% 신뢰구간 0.34-0.47)였다. PD 값과 lnDA 값 간의 관계를 하나의 전체 dataset에서 산점도로 그려본 결과, 유방암 환자의 경우 PD값과 lnDA 값 모두 높은 경우가 다수이지만, PD값은 낮고 lnDA 값만 높거나, 반대로 PD 값만 높고 lnDA 값은 낮은 경우도 상당수 확인할 수 있었다(그림 30).

PD 값과 lnDA 값의 표준화 값을 사용하여 상기한 산점도를 다시 그린 것이 그림 31이다. 그리고 GAMLSS Z_{PD} percentile과 GAMLSS Z_{lnDA} percentile을 각각 60 퍼센타일과 90 퍼센타일을 기준으로 3그룹으로 나누면 이 두 표준화 값에 의해 전체 dataset을 아홉 개의 소그룹으로 나눌 수 있다. 이 중에서 GAMLSS Z_{PD} percentile과 GAMLSS Z_{lnDA} percentile 값이 모두 60퍼센타일 보다 작은 그룹을 위험도가 가장 낮은 기준 군으로 하여 나머지 8개 소그룹의 오즈비를 다시 계산하였다. GAMLSS Z_{PD} percentile 값이 증가함에 따라 오즈비가 증가하는 양상은 GAMLSS Z_{lnDA}

percentile 값과 무관하게 관찰되었고, GAMLSS Z_{lnDA} percentile 값이 증가함에 따라 오즈비가 증가하는 양상도 GAMLSS Z_{PD} percentile 값과 무관하게 관찰되었다. 두 표준화 값 중에서 어느 하나라도 90 퍼센타일 이상인 경우에는 오즈비가 작게는 9.36에서 크게는 24.07까지 나타나 유방암 발생 위험도가 가장 높은 군으로 확인되었다(그림 32-상).

아홉 개의 소그룹 대신에 60 퍼센타일만을 기준으로 네 개의 소그룹으로 나누어 보았다. 우리는 이들을 "비 치밀유방 군"(GAMLSS Z_{PD} percentile<60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile<60), "PD형 치밀유방 군"(GAMLSS Z_{PD} percentile≥60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile<60), "DA형 치밀유방 군"(GAMLSS Z_{PD} percentile<60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile≥60), 그리고 "전형적 치밀유방 군"(GAMLSS Z_{PD} percentile≥60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile≥60)이라 재 정의하였으며, 기준 군을 "비 치밀유방 군"으로 하였을 때, 각각의 오즈비는 "PD형 치밀유방 군"은 4.97(95% 신뢰구간 3.59-6.90), "DA형 치밀유방 군"은 3.99(95% 신뢰구간 2.84-5.60), 그리고 "전형적 치밀유방 군"은 7.73(95% 신뢰구간 5.99-9.98)이었다(그림 32-하).

Ⅲ-4-3. PD형, DA형, 전형적 치밀 유방의 특징

그림 32와 같이 4개의 치밀유방 군을 정의하고 각각의 임상역학적인 특징을 비교하였다. 1441명의 40세에서 59세 한국 정상 여성에서, 비 치밀유방의 비율은 47%(707/1441), PD형 치밀유방은 11%, DA형 치밀유방은 11%, 그리고 전형적 치밀유방은 29%였다. 체질량지수는 4개 군간에 차이가 없었으나, 허리둘레는 DA형 치밀유방 군이 PD형 치밀유방 군보다 유의하게 컸다. 폐경을 거치면서 치밀유방의 비율은 유의하게 낮아졌다. 학력이 높을수록 치밀유방의 빈도는 유의하게 높았으나, 운동량, 과일 섭취, 음주, 소득 수준과는 관계가 없었다(표 8).

DA형 치밀유방에서 생긴 유방암은 PD형 치밀유방에서의 그것보다 발생 연령의 평균값이 높고, 상대적으로 40대 보다 50대에 더 흔한 양상이었다. 또한 상대적으로 에스트로겐 수용체 음성이 더 흔하고 프로게스테론 수용체 음성이 흔한 경향이 있었다. 진단 당시 유방암의 크기나 림

프절 전이 여부 등은 차이는 없었다(표 9).

Ⅲ-5. 고찰 및 결론

본 연구는 40세에서 59세까지의 한국 여성의 유방치밀도를 측정하였고 치밀유방의 비율을 확인하였다. BI-RADS 범주 3과 4를 치밀유방이라고 할 때, 치밀유방의 비율은 40-49세군은 87.4% (601/688), 50-59세 군은 59.9% (451/753)였다(표 4, 그림 13). 기존의 국내 연구 결과는 동일 연령대에서의 치밀유방 비율이 각각, 1998년도 연구에서는 69.6%와 26.4%였고(S. H. Kim et al., 2000), 2002년 연구에서는 59.9%와 35.2%(Cho et al., 2006), 그리고 2008년 연구에서는 77.6%와 19.2%였다(Jeon et al., 2011). 본 연구에서 확인한 치밀유방 비율은 기존 연구보다 40대에서는 약 10%~28% 더 높은 빈도를 보였으며, 50대에서는 약 25%~41% 더 높은 빈도를 보였다. 본 연구의 주 목적이 BI-RADS에 의한 치밀유방의 빈도를 확인하는 것이 아니기에 이러한 차이에 대한 추가적인 연구는 이루어지지는 않았다. 하지만 기존 연구와의 10여년의 차이를 고려한다면 국내 여성들의 전반적인 유방치밀도가 의미 있는 증가하는 소견인지를 의심해 보는 것은 가능할 것이다. 그러나 주관적인 평가인 BI-RADS가 가지는 태생적인 한계로 인해 BI-RADS가 측정자간, 그리고 측정기관간의 변이가 심하기 때문이라고 보는 것이 보다 합리적일 것이다.

Crude PD와 crude lnDA의 연령대별 평균값과 그 변화를 비교해 보았을 때, 전반적으로 연령이 증가함에 따라서 crude PD와 crude lnDA는 감소하는 양상을 보였다. 특히 50세를 전후하여 감소의 폭이 두드러지는 양상이었으며(표 3, 표 4, 그림 14, 그림 18), 특히 crude lnDA의 경우에는 50대에서는 감소 양상이 미약하였다. 이 시기의 가장 중요한 생리적 변화는 폐경이다. 2005년도의 제3기 국민건강영양조사 보고에 의하면 한국 여성 폐경 연령의 평균값은 49.4세, 표준편차는 5.1세였다. 따라서 45세부터 54세까지 상당수의 한국 여성들이 폐경을 겪는다는 점은 본 연구의 유방치밀도 감소 패턴을 일부분 설명할 수 있다고 생각한다.

현재 보건의료 현장에서 사용 중인 BI-RADS에 의한 유방치밀도 범주 값은 비교적 측정이 용이한 유방치밀도 값이다. 본 연구에서는 기존의 많은 연구에서와는 달리 BI-RADS 범주 값은 유방암의 발생 위험인자로서의 가치가 없었다(표 7, 그림 24). 본 연구에서 dataset 1의 영상은 서울아산병원 건강증진센터를 내원한 환자의 것이고 dataset 2의 영상은 서울아산병원 유방암센터를 내원한 환자의 것이다. 서울 소재의 대형 건강증진센터는 일반적으로 서울에 거주하면서 사회경제적으로 상위권의 여성들이 많이 내원하는 경향이 있다. 이에 반하여 동일 기관이기는 하지만 유방암을 진단받아 내원하게 되는 유방암센터는 서울 인근이 다수이기는 하지만 상대적으로 전국의 환자들이 고르게 내원하는 경향이 있다. 따라서 본 연구에서는 보정하지 못한 인구학적인 인자들이 교란변수로서 BI-RADS 범주 값의 위험도 추정에 영향을 주었을 가능성을 완전히 배제하지는 못한다. 하지만 Cumulus^{TM}에 의한 crude PD 와 crude lnDA 값은 유의한 오즈비를 가진다는 점을 고려한다면, BI-RADS 범주 값이 유방암의 발생 위험인자로서 가치가 없다는 사실은 보정하지 못한 교란변수 때문이 아니라 주관적인 정성 값이 가지는 태생적인 문제에 기인한 것으로 추측하였다.

유방치밀도 값을 동일한 연령과 동일한 체질량지수를 가진 집단에서의 퍼센타일로 변환한 표준화 값(GAMLSS Z 값)은 그렇지 않은 값(Crude 값)보다 위험인자로서 더 적합하였다. 그 근거로는, 양-반응 관계에서 crude 값은 오즈비가 전체적으로는 증가하지만 세부 군을 자세히 보면 그 관계가 깨어지거나 역전되는 경우가 있다. 그림 24-B에서 crude PD값에 대한 오즈비가 20 퍼센타일, 40퍼센타일, 60 퍼센타일, 그리고 70 퍼센타일을 기준으로 할 때, 그 전후 그룹의 오즈비의 방향이 일관성이 없어지는 양상이었다. crude lnDA 값은 상대적으로 이러한 양상이 경미하지만 50 퍼센타일을 기준으로 동일한 양상을 확인할 수 있었다(그림 25-좌). 이에 반하여 GAMLSS Z 값은 GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{lnDA} 모두에서 유방치밀도 값이 증가함에 따라 일관되게 오즈비도 증가하는 양상이 잘 유

지됨을 확인할 수 있었다(그림 24-C, 그림 25-우). 한편, ROC 분석 결과에 의하면, lnDA 값 경우에는 유방암 구별 능력 측면에서는 표준화 값이 원래 값보다 오히려 못했다. GAMLSS Z_{lnDA}의 AUC 값은 0.714로 crude lnDA의 0.732와 비교해 오히려 유의하게 낮아졌다($p<0.001$, 그림 26). Crude lnDA 값의 경우에는 crude PD 값과 비교할 때, 체질량지수와의 음의 상관 관계가 약하고 연령에 따른 감소의 정도도 경미하였다(그림 19, 그림 20). 이런 이유로 연령과 체질량지수를 보정하는 효과가 크지 않았을 것으로 추측하였다.

두 종류의 표준화 측정값 모두 유방암 발생 위험 집단을 효과적으로 잘 구분해 낼 수 있었다. 두 표준화 값의 암 구별 능력을 비교해 보면, GAMLSS Z_{PD}의 AUC는 0.735로 GAMLSS Z_{lnDA}의 AUC 값인 0.714보다 높게 나타났으나 그 차이는 크지 않았다(difference between areas=0.021, $p=0.049$, 그림 33). GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{lnDA}를 유용성 면에서 우위를 서로 비교해 논하기는 어렵지만 다음의 사항은 조심스럽게 제시할 수 있다. GAMLSS Z_{PD}의 경우에는 오즈비가 2배 이상인 위험군(60-100퍼센타일 군)을 전체 중에 51%(1095/2142)라고 가려내었고 이 중에서 48%(523/1095)가 유방암 환자인 것에 비하여, GAMLSS Z_{lnDA}의 경우에는 오즈비가 2배 이상인 위험군(30-100퍼센타일 군)을 78%(1666/2142)라고 가려내었고 이 중에서 39%(654/1666)가 유방암 환자인 양상을 보였다. 유사한 위험도를 가진 집단을 가려내는데 GAMLSS Z_{PD}가 더 적은 수를 위험군으로 가려내면서도 보다 많은 비율의 유방암 환자를 포함하고 있다는 점은 GAMLSS Z_{PD}의 장점으로 보이지만, 두 가지의 표준화 측정값은 나름의 특징을 가지고 있다고 생각한다. 예를 들어 GAMLSS Z_{lnDA}가 가장 유방치밀도가 높은 90-100 퍼센타일 군으로 339명(16%, 339/2142)을 가려내면서 이 중 200명(59%, 200/339)의 유방암 환자를 포함하고 있는 점은 GAMLSS Z_{PD}와 비교하면 조금 떨어지는 수준(GAMLSS Z_{PD}는 18%를 가려내고 이 중 62%가 유방암 환자임)이지만, 위험도가 가장 낮은 군을 0-30 퍼센타일 군(GAMLSS Z_{PD}는 0-60 퍼센타일 군으로 가려냄)으로 세

분할 수 있어 이들을 기준으로 하면 90-100 퍼센타일 군의 오즈비는 13.13 (95% 신뢰구간 9.09-19.03)으로 아주 높게 계산할 수 있다는 특징이 있다.

본 연구의 표준화 접근 방법이 가지는 가장 중요한 장점은, PD와 DA를 모두 고려한 복합 오즈비를 계산할 수 있는 점과 치밀 유방을 기존의 전형적 치밀유방 이외에도 PD형 치밀유방과 DA형 치밀 유방으로 구별할 수 있는 점이다. 본 연구는 PD 값 혹은 DA 값이 낮더라도 다른 유방치밀도 값이 높은 경우에는 유방암 발생 위험이 높음을 제시하였다 (그림 32). 이 결과는 향후 유방암 위험도 측정을 위해서는 두 가지 유방치밀도 값을 모두 고려할 필요가 있음을 의미한다. 또한 세 가지 치밀유방에서 발생한 각각의 유방암이 에스트로겐 수용체(p=0.005), 프로게스테론 수용체(p=0.054), 그리고 HER2(p=0.108)의 발현에 있어 차이가 의심이 되는 것도 중요한 의미를 가진다. 후속 연구에서는 이에 대한 보다 확실한 증거를 찾을 수 있다면 특히 치료나 예후 면에서 좋지 않은 유방암을 조기에 발견하고 예방하는데 도움이 될 것이다.

본 연구에서 재 정의한 치밀유방의 종류인 PD형 치밀유방, DA형 치밀유방, 그리고 전형적 치밀유방의 육안상의 유방의 크기와 자가검진 상의 그 촉진 느낌을 예측해 보면, DA 값이 낮다는 것은 유방의 섬유유선 조직의 양(유방의 단단한 알맹이 부분)이 작다는 것이고 동일한 DA 값에서 PD 값이 높아지기 위해서는 지방조직의 양(알맹이를 싸고 있는 부드러운 껍질 부분)이 작아져야 한다. 따라서 “비 치밀유방”에 비해 “PD형 치밀유방”은 전체 유방 크기는 더 작고 촉진상으로는 더 단단한 양상일 것이다. “전형적 치밀유방”은 “PD형 치밀유방”보다 DA값만 크기 때문에 유방의 단단한 알맹이 부분이 커지게 되고 이에 비례하여 부드러운 껍질 부분도 늘어나게 되어, 육안상의 유방 크기가 “PD형 치밀유방”보다 더 커질 것이다. “DA형 치밀유방”은 “전형적 치밀유방”과 동일한 DA값임에도 PD값이 작아지므로 그만큼 부드러운 껍질 부분이 커지게 되어 유방의 크기는 가장 크게 되고 촉진상으로도 부드러운 양상이

될 것이다. 정리하면 PD형-전형적-DA형 치밀유방 순서로 유방의 크기는 점점 증가하고 동시에 부드러운 정도도 증가한다. 이것은 자가 검진 및 임상 검진에서 치밀유방의 종류에 대한 직관을 가지는데 도움이 될 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 연구 종류가 환자-대조군 연구가 아니라 단면적 연구이기 때문에 오즈비를 계산하기 위해서는 유방치밀도 값은 연령에 관계 없는 고정된 값이라는 가정을 해야 했다. 하지만 본 연구에서도 추측할 수 있듯이 연령과 체질량지수에 따라 유방치밀도는 변할 수 있는 값이다. 향후의 연구에서는 시간 차이가 있는 과거의 영상을 이용한 동일한 접근이 필요할 것이다. 본 연구는 전향적인 연구를 기반으로 하지 않아 임상역학자료를 후향적으로 수집하였으나 그 질에 있어서는 한계가 있었다. 따라서 다양한 유방치밀도와 관련된 인자들을 확인하는 대신에 유방치밀도는 다양한 위험인자들의 대리인자라는 가정을 하였고 이는 본 연구의 또 하나의 제한점이 될 것이다. 마지막으로 본 연구의 측정법인 Cumulus^{TM}에 의한 유방치밀도 값이 육안 측정법인 BI-RADS보다 유용하다고는 하지만 이 방법 역시 완전 자동화 측정법은 아니다. 동일 측정자에 의한 반복 측정의 신뢰성은 확인하였지만 이 결과가 실제 보건의료에 일반화되기 위해서는 측정자 간, 측정기관 간의 반복 측정의 신뢰성이 보장되어야 할 것이다. 따라서 본 연구는 방법론적인 접근법에 의미를 두어야 하며, 구체적인 결과 수치는 새로이 재정립되어야 한다는 점을 주의해야 한다.

결론적으로, 기존의 BI-RADS 유방치밀도 값은 유방암 위험도 측면에서는 아무 의미가 없었다. 이에 반하여 정량적 연속 값인 Cumulus^{TM} 유방치밀도 값은 유방암 위험도 예측의 유용한 인자였다. 체질량지수와 연령과 역 상관관계를 극복하기 위해, 이를 보정하는 표준화 유방치밀도 값을 만들 수 있었다. 이를 통해 기존의 치밀유방을 세분화하여, 유방 내 섬유유선조직의 절대량이 많은 치밀유방(DA형 치밀유방)과 그 상대적이 비율이 높은 치밀유방(PD형 치밀유방)을 구분할 수 있었고 두 가지 모두

위험인자로서의 유의한 가치가 있음을 확인하였다. DA형 치밀유방에서 발생한 유방암은 호르몬 수용체 음성이 비율이 높았으며, 이를 바탕으로 향후 예후가 나쁜 유방암의 예방과 예측에 보다 많은 추가적인 노력이 요구될 것이다.

Chapter Ⅳ. 결론

이 연구가 시사하는 요점은 다음과 같다.

첫째, 실제 보건의료 현장에서 사용 중인 육안으로 판단하는 “BI-RADS 유방치밀도 값”은 유방암 위험인자로서의 역할을 하지 못한다. 비록 한 명의 측정자가 혼자서 모든 영상을 평가한 것은 아니지만, 동일 기관에서 지속적으로 상호 교차 판독을 하는 영상의학과 전문의 3 인이 무작위로 판독한 결과임을 고려하면, 최소한 실제 임상 상황에서 BI-RADS 유방치밀도 값을 유방암 위험도 예측에 이용하는 것은 어렵다고 판단한다.

둘째, Cumulus™ 을 이용한 유방치밀도 값은 유방암 위험인자로서 가치가 있다. 하지만 육안으로 판단하는 것보다 시간과 노동이 많이 들어가는 단점이 있어 아직까지는 실제 보건의료 현장에서는 사용되지 못하고 있다. 이를 극복하는 자동화 측정 프로그램이 개발되고 있으나 고가의 가격 때문에 아직은 그 보급 수준이 미미하고 유용성에 대한 근거도 부족하다.

셋째, 표준화의 의의는 그 과정에서 제시되는 구체적인 값보다는 그 과정 자체에 있다. 저렴하고 쉽게 보급 가능한 완전 자동화 프로그램이 조만간 개발된다면, 자동으로 산출된 유방치밀도 값을 대상으로 동일한 접근법을 적용할 수 있을 것이다. 이 수준이 되면 복잡한 유방치밀도에 관한 한 단계 더 심도 있는 연구가 가능하리라 확신한다.

넷째, 표준화 유방치밀도 값은 치밀유방에 대한 기존의 모호한 인식을 바꾸어 보다 체계이고 정확한 치밀유방에 대한 인식을 가능하게 하는 지표가 될 수 있다. 일반 여성 혹은 일반의사 입장에서 유방암 발생 위험이 높은 치밀유방은 유방의 크기가 크거나 작다 혹은 유방을 만졌을 때 유방이 단단하거나 부드럽다 등으로 간단히 표현할 수 있는 것이 아니다. 치밀유방은, 유방암 발생 위험이 낮은 “비 치밀유방”과 비교해, 유방의 크기가 작고 단단할 수도 있고(“PD 형 치밀유방”), 유방의 크기가 크고 부드러울 수도 있다(“DA 형 치밀유방”). 따라서

위험성이 높은 치밀유방을 정확히 판단하는 것은 유방암 예방을 위한 기본 전제 조건이자 필수 조건이라 생각한다.

다섯째, “PD 형 치밀유방”인가 아니면 “DA 형 치밀유방”인가, 즉 치밀유방의 종류에 따라 그 유방에서 발생하는 유방암의 종류가 다를 수 있다. 만일 본 연구 결과인 “DA 형 치밀유방”과 그 유방에서 발생한 유방암이 호르몬수용체 음성일 가능성이 높다는 관련성이 단순한 우연이 아니라 후속 연구에서도 계속 확인된다면, 유방암 중에서도 특히 치료와 예후가 나쁜 유방암의 아형에 주목할 수 있는 방법이 된다는 점에서 의의가 클 수 있다.

이 연구의 결론은 다음과 같이 요약할 수 있다. 두 종류의 유방치밀도 값인 “섬유유선조직의 절대량(dense area)”과 “그 양의 유방 전체 크기 대비 상대적인 분율(percent density)”을 연령과 체질량지수를 고려한 백분위수 값으로 변환한 “표준화 유방치밀도 값”은 한국인 일반 여성에서 고위험 치밀유방을 정확한 구별하고 이들의 유방암 발생 위험도를 예측하는데 유용한 지표가 될 수 있다.

참고문헌

Ahn, S. H., Son, B. H., Yoon, K.-S., Noh, D.-Y., Han, W., Kim, S.-W., et al. (2007). BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Korean breast cancer patients at high risk of carrying mutations. *Cancer letters, 245*(1), 90-95.

Anderson, W. F., Rosenberg, P. S., Prat, A., Perou, C. M., & Sherman, M. E. (2014). How Many Etiological Subtypes of Breast Cancer: Two, Three, Four, Or More? *J Natl Cancer Inst, 106*(8). doi: 10.1093/jnci/dju165

Assi, V., Warwick, J., Cuzick, J., & Duffy, S. W. (2012). Clinical and epidemiological issues in mammographic density. *Nat Rev Clin Oncol, 9*(1), 33-40.

Bérubé, S., Diorio, C., Verhoek-Oftedahl, W., & Brisson, J. (2004). Vitamin D, calcium, and mammographic breast densities. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 13*(9), 1466-1472.

Balleyguier, C., Ayadi, S., Van Nguyen, K., Vanel, D., Dromain, C., & Sigal, R. (2007). BIRADS classification in mammography. *Eur J Radiol, 61*(2), 192-194.

Boyd, N., Martin, L., Stone, J., Little, L., Minkin, S., & Yaffe, M. (2002). A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 11*(10), 1048-1053.

Boyd, N. F., Byng, J. W., Jong, R. A., Fishell, E. K., Little, L. E., Miller, A. B., et al. (1995). Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst, 87*(9), 670-675.

Boyd, N. F., Dite, G. S., Stone, J., Gunasekara, A., English, D. R., McCredie, M. R., et al. (2002). Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med, 347*(12), 886-894. doi: 10.1056/NEJMoa013390

Boyd, N. F., Greenberg, C., Lockwood, G., Little, L., Martin, L., Byng, J., et al. (1997). Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on

radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst, 89*(7), 488-496.

Boyd, N. F., Guo, H., Martin, L. J., Sun, L., Stone, J., Fishell, E., et al. (2007). Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med, 356*(3), 227-236. doi: 10.1056/NEJMoa062790

Boyd, N. F., Jensen, H. M., Cooke, G., & Han, H. L. (1992). Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst, 84*(15), 1170-1179.

Boyd, N. F., Lockwood, G. A., Martin, L. J., Knight, J. A., Jong, R. A., Fishell, E., et al. (1999). Mammographic densities and risk of breast cancer among subjects with a family history of this disease. *J Natl Cancer Inst, 91*(16), 1404-1408.

Boyd, N. F., Martin, L. J., Sun, L., Guo, H., Chiarelli, A., Hislop, G., et al. (2006). Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 15*(11), 2086-2092.

BRISSON, J., VERREAULT, R., MORRISON, A. S., TENNINA, S., & MEYER, F. (1989). Diet, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology, 130*(1), 14-24.

Brohet, R. M., Velthuizen, M. E., Hogervorst, F. B. L., EJ Meijers-Heijboer, H., Seynaeve, C., Collée, M. J., et al. (2014). Breast and ovarian cancer risks in a large series of clinically ascertained families with a high proportion of BRCA1 and BRCA2 Dutch founder mutations. *Journal of Medical Genetics, 51*(2), 98-107. doi: 10.1136/jmedgenet-2013-101974

Brose, M. S., Rebbeck, T. R., Calzone, K. A., Stopfer, J. E., Nathanson, K. L., & Weber, B. L. (2002). Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst, 94*(18), 1365-1372.

Byng, J., Boyd, N., Fishell, E., Jong, R., & Yaffe, M. (1996). Automated analysis of mammographic densities. *Physics in medicine and biology, 41*(5), 909.

Byng, J. W., Boyd, N. F., Fishell, E., Jong, R. A., & Yaffe, M. J. (1994). The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol, 39*(10), 1629-1638.

Byng, J. W., Boyd, N. F., Fishell, E., Jong, R. A., & Yaffe, M. J. (1996). Automated analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol, 41*(5), 909-923.

Byng, J. W., Yaffe, M. J., Jong, R. A., Shumak, R. S., Lockwood, G. A., Tritchler, D. L., et al. (1998). Analysis of mammographic density and breast cancer risk from digitized mammograms. *Radiographics, 18*(6), 1587-1598.

Byrne, C., Schairer, C., Wolfe, J., Parekh, N., Salane, M., Brinton, L. A., et al. (1995). Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst, 87*(21), 1622-1629.

Chen, J., Pee, D., Ayyagari, R., Graubard, B., Schairer, C., Byrne, C., et al. (2006). Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst, 98*(17), 1215-1226.

Cho, J. J., Song, H. J., Koh, E. Y., Song, Y. M., Han, B. K., Yun, Y. S., et al. (2006). Mammographic breast density and risk factors of breast cancer in Korean women using multicenter study. *Journal of the Korean Academy of Family Medicine, 27*(1), 33-41.

Ciatto, S., Houssami, N., Apruzzese, A., Bassetti, E., Brancato, B., Carozzi, F., et al. (2005). Categorizing breast mammographic density: intra-and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *The Breast, 14*(4), 269-275.

Clemons, M., & Goss, P. (2001). Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med, 344*(4), 276-285.

Colditz, G. A., Rosner, B. A., Chen, W. Y., Holmes, M. D., & Hankinson, S. E.

(2004). Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst, 96*(3), 218-228.

Colin, C., Prince, V., & Valette, P.-J. (2013). Can mammographic assessments lead to consider density as a risk factor for breast cancer? *Eur J Radiol, 82*(3), 404-411.

Conroy, S. M., Pagano, I., Kolonel, L. N., & Maskarinec, G. (2011). Mammographic density and hormone receptor expression in breast cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Epidemiol, 35*(5), 448-452. doi: 10.1016/j.canep.2010.11.011

Ding, J., Warren, R., Girling, A., Thompson, D., & Easton, D. (2010). Mammographic density, estrogen receptor status and other breast cancer tumor characteristics. *Breast J, 16*(3), 279-289. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00907.x

Diorio, C., Pollak, M., Byrne, C., Mâsse, B., Hébert-Croteau, N., Yaffe, M., et al. (2005). Insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein-3, and mammographic breast density. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 14*(5), 1065-1073.

Gabai-Kapara, E., Lahad, A., Kaufman, B., Friedman, E., Segev, S., Renbaum, P., et al. (2014). Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 111*(39), 14205-14210. doi: 10.1073/pnas.1415979111

Gail, M. H., Brinton, L. A., Byar, D. P., Corle, D. K., Green, S. B., Schairer, C., et al. (1989). Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst, 81*(24), 1879-1886.

Gao, J., Warren, R., Warren-Forward, H., & Forbes, J. F. (2008). Reproducibility of visual assessment on mammographic density. *Breast Cancer Res Treat, 108*(1), 121-127. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s10549-007-9581-0

Ghosh, K., Hartmann, L. C., Reynolds, C., Visscher, D. W., Brandt, K. R., Vierkant, R. A., et al. (2010). Association Between Mammographic Density and Age-Related Lobular Involution of the Breast. *Journal of Clinical Oncology, 28*(13), 2207-2212. doi: 10.1200/jco.2009.23.4120

Ginsburg, O. M., Martin, L. J., & Boyd, N. F. (2008). Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer. *Br J Cancer, 99*(9), 1369-1374. doi: 10.1038/sj.bjc.6604635

Gram, I. T., Bremnes, Y., Ursin, G., Maskarinec, G., Bjurstam, N., & Lund, E. (2005). Percentage density, Wolfe's and Tabar's mammographic patterns: agreement and association with risk factors for breast cancer. *Breast Cancer Res, 7*(5), R854-861. doi: 10.1186/bcr1308

Grove, J. S., Goodman, M. J., Gilbert Jr, F. I., & Russell, H. (1985). Wolfe's mammographic classification and breast cancer risk: the effect of misclassification on apparent risk ratios. *Br J Radiol, 58*(685), 15-19.

Haiman, C. A., Bernstein, L., Berg, D., Ingles, S. A., Salane, M., & Ursin, G. (2002). Genetic determinants of mammographic density. *Breast Cancer Res, 4*(3), R5.

Haiman, C. A., Hankinson, S. E., De Vivo, I., Guillemette, C., Ishibe, N., Hunter, D. J., et al. (2003). Polymorphisms in steroid hormone pathway genes and mammographic density. *Breast Cancer Res Treat, 77*(1), 27-36.

Han, S. A., Park, S. K., Ahn, S.-H., Son, B. H., Lee, M. H., Choi, D. H., et al. (2009). The breast and ovarian cancer risks in Korea due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: a preliminary report. *Journal of Breast Cancer, 12*(2), 92-99.

Harvey, J. A., & Bovbjerg, V. E. (2004). Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *RADIOLOGY-OAK BROOK IL-, 230*(1), 29-41.

Harvey, J. A., Gard, C. C., Miglioretti, D. L., Yankaskas, B. C., Kerlikowske, K.,

Buist, D. S., et al. (2013). Reported mammographic density: film-screen versus digital acquisition. *Radiology, 266*(3), 752-758.

Heine, J. J., Carston, M. J., Scott, C. G., Brandt, K. R., Wu, F. F., Pankratz, V. S., et al. (2008). An automated approach for estimation of breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 17*(11), 3090-3097. doi: 10.1158/1055-9965.epi-08-0170

Highnam, R., Jeffreys, M., McCormack, V., Warren, R., Smith, G. D., & Brady, M. (2007). Comparing measurements of breast density. *Physics in medicine and biology, 52*(19), 5881.

Hong, C.-C., Thompson, H. J., Jiang, C., Hammond, G. L., Tritchler, D., Yaffe, M., et al. (2003). Val158Met Polymorphism in catechol-O-methyltransferase gene associated with risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 12*(9), 838-847.

Hutson, S., Cowen, P., & Bird, C. (1985). Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *Journal of clinical pathology, 38*(3), 281-287.

Jeon, J.-H., Kang, J.-H., Kim, Y., Lee, H.-Y., Choi, K. S., Jun, J. K., et al. (2011). Reproductive and hormonal factors associated with fatty or dense breast patterns among Korean women. *Cancer Research and Treatment, 43*(1), 42-48.

Kataoka, M., Atkinson, C., Warren, R., Sala, E., Day, N. E., Highnam, R., et al. (2008). Mammographic density using two computer-based methods in an isoflavone trial. *Maturitas, 59*(4), 350-357. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.03.005

Kerlikowske, K. (2007). The mammogram that cried Wolfe. *N Engl J Med, 356*(3), 297-300.

Kerlikowske, K., & Phipps, A. I. (2011). Breast Density Influences Tumor Subtypes and Tumor Aggressiveness. *J Natl Cancer Inst*. doi:

10.1093/jnci/djr263

Kim, E.-K., Kim, K. S., Park, S. K., Ahn, S.-H., Lee, M. H., & Kim, S.-W. (2007). The Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study: protocol review. *Journal of Breast Cancer, 10*(4), 241-247.

Kim, J., Han, W., Moon, H.-G., Ahn, S. K., Shin, H.-C., You, J.-M., et al. (2012). Breast density change as a predictive surrogate for response to adjuvant endocrine therapy in hormone receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res, 14*(4), R102.

Kim, K. S., Kim, S.-W., Lee, M. H., Ahn, S. H., & Park, S. K. (2008). Practice patterns of surgeons for the management of hereditary breast cancer in Korea. *Journal of Breast Cancer, 11*(2), 95-101.

Kim, S. H., Kim, M. H., & Oh, K. K. (2000). Analysis and comparison of breast density according to age on mammogram between Korean and Western women. *Journal of the Korean Radiological Society, 42*(6), 1009-1014.

Lee, E.-H., Park, S. K., Park, B., Kim, S.-W., Lee, M. H., Ahn, S. H., et al. (2010). Effect of BRCA1/2 mutation on short-term and long-term breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat, 122*(1), 11-25.

Liberman, L., & Menell, J. H. (2002). Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). *Radiologic Clinics of North America, 40*(3), 409-430.

Lindström, S., Vachon, C. M., Li, J., Varghese, J., Thompson, D., Warren, R., et al. (2011). Common variants in ZNF365 are associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nature genetics, 43*(3), 185-187.

Ma, H., Luo, J., Press, M. F., Wang, Y., Bernstein, L., & Ursin, G. (2009). Is There a Difference in the Association between Percent Mammographic Density and Subtypes of Breast Cancer? Luminal A and Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 18*(2), 479-485.

doi: 10.1158/1055-9965.epi-08-0805

Ma, L., Fishell, E., Wright, B., Hanna, W., Allan, S., & Boyd, N. (1992). Case-control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. *J Natl Cancer Inst, 84*(10), 781-785.

Madigan, M. P., Ziegler, R. G., Benichou, J., Byrne, C., & Hoover, R. N. (1995). Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst, 87*(22), 1681-1685.

Martin, L. J., Melnichouk, O., Guo, H., Chiarelli, A. M., Hislop, T. G., Yaffe, M. J., et al. (2010). Family history, mammographic density, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 19*(2), 456-463. doi: 10.1158/1055-9965.epi-09-0881

Maskarinec, G., Lurie, G., Williams, A. E., & Le Marchand, L. (2004). An investigation of mammographic density and gene variants in healthy women. *International journal of cancer, 112*(4), 683-688.

Mavaddat, N., Peock, S., Frost, D., Ellis, S., Platte, R., Fineberg, E., et al. (2013). Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst, 105*(11), 812-822. doi: 10.1093/jnci/djt095

McCormack, V. A., & dos Santos Silva, I. (2006). Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 15*(6), 1159-1169.

Meads, C., Ahmed, I., & Riley, R. D. (2012). A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat, 132*(2), 365-377. doi: http://dx.doi.org/10.1007/s10549-011-1818-2

Morishita, M., Ohtsuru, A., Hayashi, T., Isomoto, I., Itoyanagi, N., Maeda, S., et al. (2005). Clinical significance of categorisation of mammographic density for breast cancer prognosis. *Int J Oncol, 26*(5), 1307-1312.

Ooms, E., Zonderland, H., Eijkemans, M., Kriege, M., Mahdavian Delavary, B., Burger, C., et al. (2007). Mammography: interobserver variability in breast density assessment. *The Breast, 16*(6), 568-576.

Pérez-Gómez, B., Ruiz, F., Martínez, I., Casals, M., Miranda, J., Sánchez-Contador, C., et al. (2012). Women's features and inter-/intra-rater agreement on mammographic density assessment in full-field digital mammograms (DDM-SPAIN). *Breast Cancer Res Treat, 132*(1), 287-295.

Park, C. C., Rembert, J., Chew, K., Moore, D., & Kerlikowske, K. (2009). High mammographic breast density is independent predictor of local but not distant recurrence after lumpectomy and radiotherapy for invasive breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 73*(1), 75-79.

Pisano, E. D., Gatsonis, C., Hendrick, E., Yaffe, M., Baum, J. K., Acharyya, S., et al. (2005). Diagnostic Performance of Digital versus Film Mammography for Breast-Cancer Screening. *New England Journal of Medicine, 353*(17), 1773-1783. doi: doi:10.1056/NEJMoa052911

Rigby, R., & Stasinopoulos, D. (2005). Generalized additive models for location, scale and shape. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics), 54*(3), 507-554.

Roukos, D. H., & Briasoulis, E. (2007). Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. *Nature Clinical Practice Oncology, 4*(10), 578-590.

Russnes, H. G., Navin, N., Hicks, J., & Borresen-Dale, A. L. (2011). Insight into the heterogeneity of breast cancer through next-generation sequencing. *J Clin Invest, 121*(10), 3810-3818.

Saftlas, A. F., Hoover, R. N., Brinton, L. A., Szklo, M., Olson, D. R., Salane, M., et al. (1991). Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer, 67*(11), 2833-2838.

Seo, B. K., Pisano, E. D., Kuzmiak, C. M., Koomen, M., Pavic, D., McLelland, R., et al. (2006). The positive predictive value for diagnosis of breast cancer: full-field digital mammography versus film-screen mammography in the diagnostic mammographic population. *Academic radiology, 13*(10), 1229-1235.

Son, B. H., Ahn, S. H., Kim, S.-W., Kang, E., Park, S. K., Lee, M. H., et al. (2012). Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in non-familial breast cancer patients with high risks in Korea: the Korean Hereditary Breast Cancer (KOHBRA) Study. *Breast Cancer Res Treat, 133*(3), 1143-1152.

Stone, J., Ding, J., Warren, R., Duffy, S. W., & Hopper, J. L. (2010). Using mammographic density to predict breast cancer risk: dense area or percentage dense area. *Breast Cancer Res, 12*(6), R97.

Sung, J., Song, Y.-M., Stone, J., & Lee, K. (2011). The relationship between bone mineral density and mammographic density in Korean women: The Healthy Twin study. *Breast Cancer Res Treat, 129*(2), 583-591.

Sung, J., Song, Y.-M., Stone, J., Lee, K., Jeong, J.-i., & Kim, S.-S. (2010). Genetic influences on mammographic density in Korean twin and family: the Healthy Twin study. *Breast Cancer Res Treat, 124*(2), 467-474.

Sung, J., Song, Y.-M., Stone, J., Lee, K., & Kim, S.-Y. (2010). Association of body size measurements and mammographic density in Korean women: the Healthy Twin study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 19*(6), 1523-1531.

Sung, J., Song, Y.-M., Stone, J., Lee, K., & Kim, S.-Y. (2011). High-density lipoprotein cholesterol, obesity, and mammographic density in Korean women: the Healthy Twin study. *Journal of epidemiology/Japan Epidemiological Association, 21*(1), 52.

Sung, J., Song, Y.-M., Stone, J., Lee, K., & Lee, D. (2011). Reproductive factors associated with mammographic density: a Korean co-twin control study.

Breast Cancer Res Treat, 128(2), 567-572.

Tagliafico, A., Tagliafico, G., Tosto, S., Chiesa, F., Martinoli, C., Derchi, L. E., et al. (2009). Mammographic density estimation: comparison among BI-RADS categories, a semi-automated software and a fully automated one. *Breast, 18*(1), 35-40. doi: 10.1016/j.breast.2008.09.005

Tice, J. A., Cummings, S. R., Smith-Bindman, R., Ichikawa, L., Barlow, W. E., & Kerlikowske, K. (2008). Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med, 148*(5), 337-347.

Tice, J. A., Cummings, S. R., Ziv, E., & Kerlikowske, K. (2005). Mammographic breast density and the Gail model for breast cancer risk prediction in a screening population. *Breast Cancer Res Treat, 94*(2), 115-122.

Vachon, C. M., Fowler, E. E., Tiffenberg, G., Scott, C. G., Pankratz, V. S., Sellers, T. A., et al. (2013). Comparison of percent density from raw and processed full-field digital mammography data. *Breast Cancer Res, 15*(1), R1.

Vachon, C. M., King, R. A., Atwood, L. D., Kuni, C. C., & Sellers, T. A. (1999). Preliminary sibpair linkage analysis of percent mammographic density. *J Natl Cancer Inst, 91*(20), 1778-1779.

Vachon, C. M., Kushi, L. H., Cerhan, J. R., Kuni, C. C., & Sellers, T. A. (2000). Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota breast cancer family cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 9*(2), 151-160.

Vachon, C. M., Sellers, T. A., Carlson, E. E., Cunningham, J. M., Hilker, C. A., Smalley, R. L., et al. (2007). Strong evidence of a genetic determinant for mammographic density, a major risk factor for breast cancer. *Cancer Res, 67*(17), 8412-8418.

van Gils, C. H., Otten, J. D., Verbeek, A. L., & Hendriks, J. H. (1998). Mammographic breast density and risk of breast cancer: masking bias or

causality? *Eur J Epidemiol, 14*(4), 315-320.

Wolfe, J. N. (1976). Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol, 126*(6), 1130-1137.

Wolfe, J. N., Saftlas, A. F., & Salane, M. (1987). Mammographic parenchymal patterns and quantitative evaluation of mammographic densities: a case-control study. *AJR Am J Roentgenol, 148*(6), 1087-1092.

Wong, C., Lim, G., Gao, F., Jakes, R., Offman, J., Chia, K., et al. (2011). Mammographic density and its interaction with other breast cancer risk factors in an Asian population. *British journal of cancer, 104*(5), 871-874.

Yaffe, M. J. (2008). Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res, 10*(3), 209. doi: 10.1186/bcr2102

Yaghjyan, L., Colditz, G. A., Collins, L. C., Schnitt, S. J., Rosner, B., Vachon, C., et al. (2011). Mammographic breast density and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women according to tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst, 103*(15), 1179-1189. doi: 10.1093/jnci/djr225

Yang, W. T., Dryden, M., Broglio, K., Gilcrease, M., Dawood, S., Dempsey, P. J., et al. (2008). Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat, 111*(3), 405-410. doi: 10.1007/s10549-007-9810-6

Yang, X. R., Chang-Claude, J., Goode, E. L., Couch, F. J., Nevanlinna, H., Milne, R. L., et al. (2011). Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst, 103*(3), 250-263.

부록 1. PD Standardization model with GAMLSS.

In this example, age, body mass index, and PD are 50 years, 22 kg/m2, and 60%, respectively.

outcome: **PD**, Dist: BCCG (Box-Cox-Cole-Green)

입력값

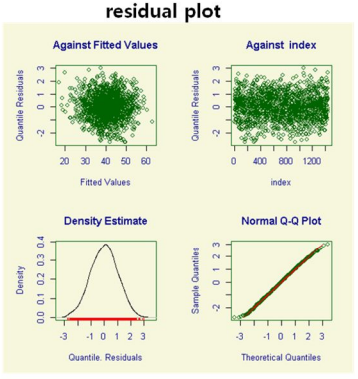
Patient	age=	50	bmi=	22	PD=	60

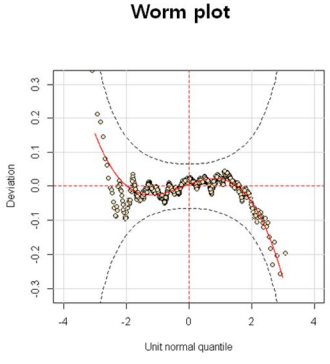
	Patient	
median	42.201	
log(sigma)	-1.243	0.289
skewness(nu)	0.594	
kurtosis(tau)		

	median	sigma
Intercept	207.546	-5.541
age	-0.500	0.025
age^2	-0.003	
lnBMI	-42.683	0.982

Result	
Z=	1.35651464
Z_Quan=	91.25%

Final model
PD~ BCCG(dist.)
Median(PD)=age+ age^2+lnBMI
Sigma(PD)=age+lnBMI
Nu=0.594





부록 2. lnDA Standardization model with GAMLSS.

In this example, age, body mass index, and lnDA are 50 years, 21.478 kg/m2, and 12.80 pixels, respectively.

outcome: **lnDA**, Dist: BCCG (Box-Cox-Cole-Green)

입력값

Patient	age=	50	bmi=	21.478	DA=	363450
					lnDA=	12.80

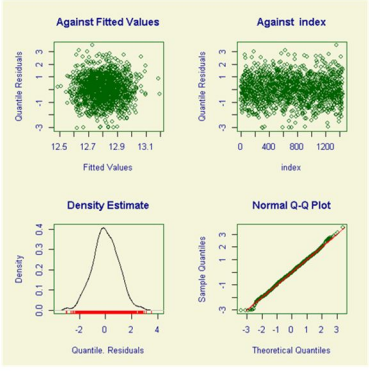
	Patient	
median	12.780	
log(sigma)	-3.445	0.032
skewness(nu)	1.659	
kurtosis(tau)	-	

	median
Intercept	12.108
age	-0.018
lnBMI	0.515

Result	
Z=	0.057002716
Z_Quan=	52.27%

Final model
lnDA~ BCCG(dist.)
Median(lnDA)=age+lnBMI
Sigma(lnDA)=0.032
Nu=1.659

residual plot



Worm plot

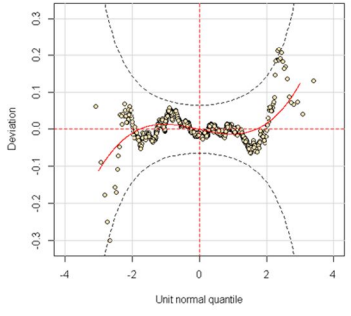


표 1. 유방암 발생의 위험 인자와 보호인자.

(Clemons & Goss, 2001; Madigan, Ziegler, Benichou, Byrne, & Hoover, 1995)

인자	저위험군	고위험군	상대위험도[22]
성별	남성	여성	150.0
연령 (세)	30-34	70-74	17.0
BRCA1/2 유전자 돌연변이	음성	양성	3.0-7.0
유방치밀도 (%)	<25	≥75	2.7-3.5
1등친[23] 내 유방암 가족력	없음	있음	2.6
초경 연령 (세)	>14	<12	1.5
폐경 연령 (세)	<45	≥55	2.0
첫 출산 연령 (세)	<20	≥30	1.9-3.5
폐경후 체질량지수	<22.9	≥30.7	1.6
비정형성증식증[24] 과거력	없음	있음	3.7
양성유방질환 조직검사력	없음	있음	1.7

[22] relative risk
[23] first degree relative: 부모, 형제, 자매
[24] atypical hyperplasia

표 2. 임상 특징에 따른 소그룹에서의 급내상관계수 값

Characteristic	No.	%	ICC
BMI (kg/m^2)			
<20	182	12.2	0.94
20–25	901	60.2	0.93
>25	413	27.6	0.92
Age (year)			
<40	275	18.4	0.93
40–49	712	47.6	0.94
50–59	363	24.3	0.90
≥60	146	9.8	0.89
Breast area (pixels)			
1st quartile (≤954,735)	374	25	0.91
2nd quartile (954,736–1,194,622)	374	25	0.94
3rd quartile (1,194,623–1,501,439)	374	25	0.96
4th quartile (≥1,501,440)	374	25	0.93
Family history of breast cancer			
Yes	112	7.5	0.95
No	1,369	91.5	0.94
Breastfeeding history			
Yes	1,034	69.1	0.93
No	435	9	0.94
History of endocrine therapy			
Yes	993	66.4	0.94
No	490	32.8	0.96
Unknown	13	0.9	

표 3. 정상군(dataset 1)과 환자군(dataset 2)의 연령, 체질량지수, 유방치밀도의 비교

Variables	Control (Dataset 1) n=1441	Case (Dataset 2) n=701	p value
	Mean±SD		
Age (year)	50.1±5.3	48.5±5.1	<0.001
BMI (kg/m^2)	22.8±2.6	23.4±3.0	<0.001
PD (%)	41.54±13.83	50.53±14.54	<0.001
lnDA (pixel)	12.80±0.42	13.15±0.38	<0.001

표 4. 정상 한국 여성에서의 BI-RADS 값

	Total N (%)	Age group (year)			
		40-44	45-49	50-54	55-59
Subgroup N	1,441	263	425	352	401
BI-RADS patterns					
Category a	45 (3.1)	1 (0.4)	6 (1.4)	10 (2.8)	28 (7.0)
Category b	344 (23.9)	22 (8.4)	58 (13.6)	95 (27.0)	169 (42.1)
Category c	676 (46.9)	119 (45.2)	214 (50.4)	169 (48.0)	174 (43.4)
Category d	376 (26.1)	121 (46.0)	147 (34.6)	78 (22.2)	30 (7.5)

표 5. 정상 한국 여성에서의 연령군에 따른 crude PD 값

	Total	Age group (year)			
		40-44	45-49	50-54	55-59
Sample size	1,441	263	425	352	401
Mean	41.54	48.53	45.47	38.37	35.56
Standard deviation	13.83	12.03	13.10	13.67	12.42
Standard error of the mean	0.36	0.74	0.64	0.73	0.62
Coefficient of Skewness	0.189 (P=0.004)	0.008 (P=0.953)	0.084 (P=0.474)	0.434 (P=0.001)	0.399 (P=0.001)
Coefficient of Kurtosis	-0.473 (P=0.002)	-0.394 (P=0.199)	-0.348 (P=0.161)	-0.345 (P=0.195)	-0.053 (P=0.743)
Kolmogorov-Smirnov test for Normal distribution	P=0.102	P=0.975	P=0.765	P=0.107	P=0.427
Percentiles					
Min	10.77	20.78	14.85	11.29	10.77
10	23.14	33.26	28.94	21.06	20.03
25	31.30	40.24	36.33	28.12	26.68
50	41.04	48.32	45.37	36.36	34.81
75	51.32	56.58	55.05	48.22	44.61
90	59.86	64.27	61.856	57.42	51.83
Max	81.57	77.71	80.90	80.67	81.57

표 6. 정상 한국 여성에서의 연령군에 따른 crude lnDA 값

	Total	Age group (year)			
		40-44	45-49	50-54	55-59
Sample size	1,441	263	425	352	401
Mean	12.80	12.93	12.87	12.72	12.71
Standard deviation	0.42	0.41	0.40	0.43	0.41
Standard error of the mean	0.01	0.03	0.02	0.02	0.02
Coefficient of Skewness	-0.040 (P=0.534)	-0.011 (P=0.938)	-0.130 (P=0.269)	0.014 (P=0.913)	0.025 (P=0.837)
Coefficient of Kurtosis	0.140 (P=0.279)	0.034 (P=0.803)	0.346 (P=0.163)	-0.024 (P=0.982)	0.403 (P=0.124)
Kolmogorov-Smirnov test for Normal distribution	accept Normality (P>0.10)	accept Normality (P>0.10)	accept Normality (P>0.10)	accept Normality (P>0.10)	accept Normality (P>0.10)
Percentiles					
Min	11.35	11.60	11.56	11.51	11.35
10	12.25	12.44	12.35	12.18	12.17
25	12.53	12.66	12.64	12.44	12.46
50	12.80	12.91	12.88	12.72	12.71
75	13.07	13.21	13.13	13.00	12.98
90	13.34	13.46	13.39	13.30	13.18
Max	14.12	14.12	13.99	13.90	14.11

표 7. BIRADS®와 표준화 전후 PD, lnDA 값에 의한 유방암 발생 오즈비 비교

	Healthy control (N=1441)		Breast cancer cases (N=701)		Chi-square	Chi-square for trend	OR (95% CI)
	N	%	N	%			
BI-RADS					p<0.001	p<0.001	
Category a	45	3.1	12	1.7			*reference*
Category b	344	23.9	297	43.3			3.24 (1.68-6.24)
Category c	676	46.9	268	39.1			1.49 (0.77-2.85)
Category d	376	26.1	109	15.9			1.09 (0.56-2.13)
Unknown	0		15				
Crude PD					p<0.001	p<0.001	
Percentile							
~10	144	10.0	16	2.3			*reference*
~20	144	10.0	42	6.0			2.63 (1.41-4.88)
~30	144	10.0	30	4.3			1.88 (0.98-3.59)
~40	145	10.1	48	6.8			2.98 (1.62-5.49)
~50	145	10.1	46	6.6			2.86 (1.55-5.27)
~60	143	9.9	74	10.6			4.66 (2.59-8.38)
~70	144	10.0	70	10.0			4.38 (2.44-7.95)
~80	145	10.1	73	10.4			4.53 (2.52-8.19)
~90	143	9.9	115	16.4			7.24 (4.09-12.82)
~100	144	10.0	187	26.7			11.69 (6.67-20.49)
GAMLSS Z_{PD}					p<0.001	p<0.001	
Percentile							
~10	142	9.9	12	1.7			*reference*
~20	158	11.0	21	3.0			1.57 (0.75-3.31)
~30	138	9.6	31	4.4			2.66 (1.31-5.39)

	Healthy control (N=1441)		Breast cancer cases (N=701)		Chi-square	Chi-square for trend	OR (95% CI)
	N	**%**	**N**	**%**			
~40	139	9.6	28	4.0			2.38 (1.17-4.88)
~50	134	9.3	38	5.4			3.36 (1.68-6.69)
~60	158	11.0	48	6.8			3.59 (1.84-7.04)
~70	128	8.9	61	8.7			5.64 (2.90-10.95)
~80	152	10.5	89	12.7			6.93 (3.64-13.20)
~90	142	9.9	127	18.1			10.58 (5.60-19.99)
~100	150	10.4	246	35.1			19.41 (10.41-36.19)
Crude lnDA					p<0.001	p<0.001	
Percentile							
~10	144	10.0	7	1.0			*reference*
~20	144	10.0	11	1.6			1.57 (0.59-4.17)
~30	144	10.0	22	3.1			3.14 (1.30-7.59)
~40	144	10.0	38	5.4			5.43 (2.35-12.56)
~50	145	10.0	55	7.8			7.80 (3.44-17.71)
~60	144	10.0	44	6.3			6.29 (2.74-14.42)
~70	144	10.0	73	10.4			10.43 (4.64-23.42)
~80	144	10.0	112	16.0			16.00 (7.21-35.52)
~90	144	10.0	128	18.3			18.29 (8.26-40-50)
~100	144	10.0	211	30.1			30.14 (13.71-66.26)
GAMLSS Z_{lnDA}					p<0.001	p<0.001	
Percentile							
~10	146	10.1	8	1.1			*reference*
~20	120	8.3	12	1.7			1.83 (0.72-4.61)
~30	163	11.3	27	3.9			3.02 (1.33-6.86)
~40	150	10.4	47	6.7			5.72 (2.61-12.52)

	Healthy control (N=1441)		Breast cancer cases (N=701)		Chi-square	Chi-square for trend	OR (95% CI)
	N	**%**	**N**	**%**			
~50	149	10.3	47	6.7			5.76 (2.63-12.60)
~60	141	9.8	58	8.3			7.51 (3.46-16.29)
~70	145	10.1	93	13.3			11.71 (5.49-24.97)
~80	134	9.3	95	13.6			12.94 (6.06-27.63)
~90	154	10.7	114	16.3			13.51 (6.37-28.65)
~100	139	9.6	200	28.5			26.26 (12.48-55.25)

표 8. 정상 한국 여성에서 PD형, DA형, 전형적 치밀 유방의 특징

Variables	Dataset 1 (control), n=1441					
	Total	**Non-dense n=707 (49%)**	**PD type dense n=162 (11%)**	**DA type dense n=162 (11%)**	**Typical dense n=410 (29%)**	**p value**
Age (year)						
Mean±SD	**50.1±5.3**	50.0±5.2	49.9±5.3	49.8±5.7	50.3±5.3	0.769
<50	**688 (48%)**	327 (48%)	83 (12%)	82 (12%)	196 (28%)	0.581
≥50	**753 (52%)**	380 (50%)	79 (10%)	80 (11%)	214 (28%)	
BMI (kg/m^2)						0.443
Mean±SD	**22.8±2.6**	22.8±2.6	22.5±3.1	22.69±2.2	22.8±2.6	
Waist circumstance (inch), n=1415						**0.013**
Mean±SD	**29.6±2.8**	29.8±2.8	29.1±3.1	29.9±2.7	29.5±2.8	
Menopausal status						**0.006**
premenopause	**661 (47%)**	288 (44%)	87 (13%)	75 (11%)	211 (32%)	
postmenopause	**583 (41%)**	310 (53%)	56 (10%)	62 (11%)	155 (27%)	
hysterectomy	**172 (12%)**	97	17	22	36	
Unknown	**25**	12	2	3	8	
Hormone replacement therapy						0.486
No	**2 (1%)**	2	0	0	0	
Yes	**139 (99%)**	62 (45%)	15 (11%)	16 (12%)	46 (33%)	
Unknown	**1300**	643	147	146	364	
Exercise						0.079
Daily	**190 (14%)**	102 (54%)	16 (8%)	22 (12%)	50 (26%)	
3-5/week	**543 (39%)**	259 (48%)	56 (10%)	61 (11%)	167 (31%)	
<3/week	**360 (26%)**	171 (48%)	46 (13%)	34 (9%)	109 (30%)	
None	**291 (21%)**	147 (51%)	38 (13%)	34 (12%)	72 (25%)	

Unknown	**57**	28	6	11	12	
Fruit intake						0.054
Rarely	**36 (3%)**	16 (44%)	3 (8%)	7 (19%)	10 (28%)	
1-2/week	**306 (21%)**	153 (50%)	36 (12%)	28 (9%)	89 (29%)	
3-4/week	**1085 (76%)**	533 (49%)	120 (11%)	127 (12%)	305 (28%)	
Unknown	**14**	5	3	0	6	
Drinking						0.584
<2/week	**1254 (90%)**	624 (50%)	140 (11%)	136 (11%)	354 (28%)	
2-3/week	**114 (8%)**	50 (44%)	11 (10%)	18 (16%)	35 (31%)	
>3/week	**23 (2%)**	11 (48%)	4 (17%)	3 (13%)	5 (22%)	
Daily	**4 (0.3%)**	2 (50%)	0 (0%)	2 (50%)	0 (0%)	
Unknown	**46**	20	7	3	16	
Educational attainment						**0.012**
> College	**125 (9%)**	57 (46%)	12 (10%)	10 (8%)	46 (37%)	
College	**724 (52%)**	343 (47%)	96 (13%)	75 (10%)	210 (29%)	
High school	**431 (31%)**	227 (53%)	42 (10%)	45 (10%)	117 (27%)	
< High school	**119 (9%)**	60 (50%)	8 (7%)	23 (19%)	28 (24%)	
Unknown	**42**	20	4	9	9	
Income (USD/month)						0.898
7000~	**311 (35%)**	157 (50%)	37 (12%)	33 (11%)	84 (27%)	
5000~7000	**165 (18%)**	80 (48%)	19 (12%)	18 (11%)	48 (29%)	
3000~5000	**212 (24%)**	100 (47%)	22 (10%)	22 (10%)	68 (32%)	
~3000	**205 (23%)**	113 (55%)	20 (10%)	18 (9%)	54 (26%)	
Unknown	**548**	257	64	71	156	

표 9. PD형, DA형, 전형적 치밀 유방에서 발생한 유방암의 특징

	Dataset 2 (case), n=701					
	Total	**Non-dense n=93 (13%)**	**PD type dense n=106 (15%)**	**DA type dense n=85 (12%)**	**Typical dense n=417 (60%)**	**p value**
Age (year)						
Mean±SD	**48.5±5.1**	48.3±5.6	47.9±5.4	50.0±5.0	48.4±4.9	**0.025**
<50	**434 (62%)**	57 (61%)	69 (65%)	41 (48%)	267 (64%)	**0.046**
≥50	**267 (38%)**	36 (39%)	37 (35%)	44 (52%)	150 (36%)	
BMI (kg/m^2)						0.079
Mean±SD	**23.39±3.0**	22.7±2.5	23.78±3.9	23.2±2.5	23.5±2.9	
Tumor size						0.24
≤2cm	**447 (64%)**	59 (63%)	75 (71%)	48 (56%)	265 (64%)	
>2cm	**254 (36%)**	34 (37%)	31 (29%)	37 (44%)	152 (36%)	
Lymph node metastasis						1
No	461 (66%)	62 (67%)	70 (66%)	56 (66%)	273(65%)	
Yes	240 (34%)	31 (33%)	36 (34%)	29 (34%)	144 (35%)	
Estrogen receptor						**0.005**
No	**230 (33%)**	28 (30%)	28 (26%)	29 (35%)	145 (35%)	
Yes	**467 (67%)**	65 (70%)	78 (74%)	53 (65%)	271 (65%)	
Unknown	**4**	0	0	3	1	
Progesterone receptor						0.054
No	**276 (40%)**	32 (34%)	35 (33%)	42 (51%)	167 (40%)	
Yes	**421 (60%)**	61 (66%)	71 (67%)	40 (49%)	249 (60%)	
Unknown	**4**	0	0	3	1	
HER2						0.108
No	**514 (76%)**	68 (76%)	88 (85%)	55 (70%)	303 (76%)	

Yes	**160 (24%)**	22 (24%)	16 (15%)	24 (30%)	98 (24%)	
Unknown	**27**	3	2	6	16	
Subtype (Hormone receptor/HER2)						0.076
Positive/negative	**397 (59%)**	57 (63%)	69 (66%)	43 (54%)	228 (57%)	
Positive/positive	**76 (11%)**	7 (8%)	11 (11%)	8 (10%)	50 (12%)	
Negative/negative	**117 (17%)**	11 (12%)	19 (18%)	12 (15%)	75 (19%)	
Negative/positive	**84 (12%)**	15 (17%)	5 (5%)	16 (20%)	48 (12%)	
Unknown	**27**	3	2	6	16	

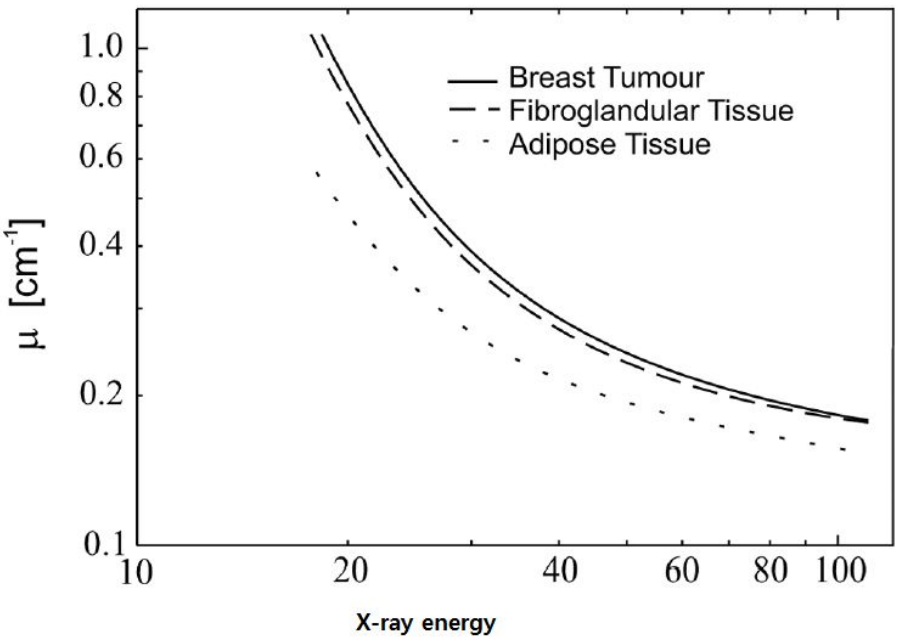


그림 1. 유방 조직에 따른 X-ray 감쇠도(attenuation) 계수

(Yaffe, 2008)

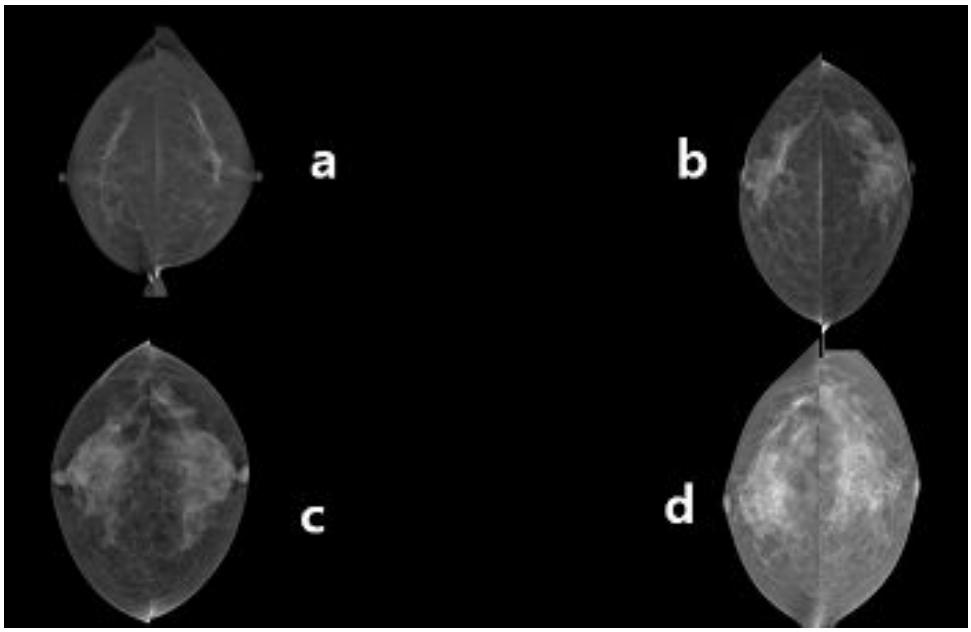


그림 2. BIRADS®에 의한 4가지 유방치밀도 패턴

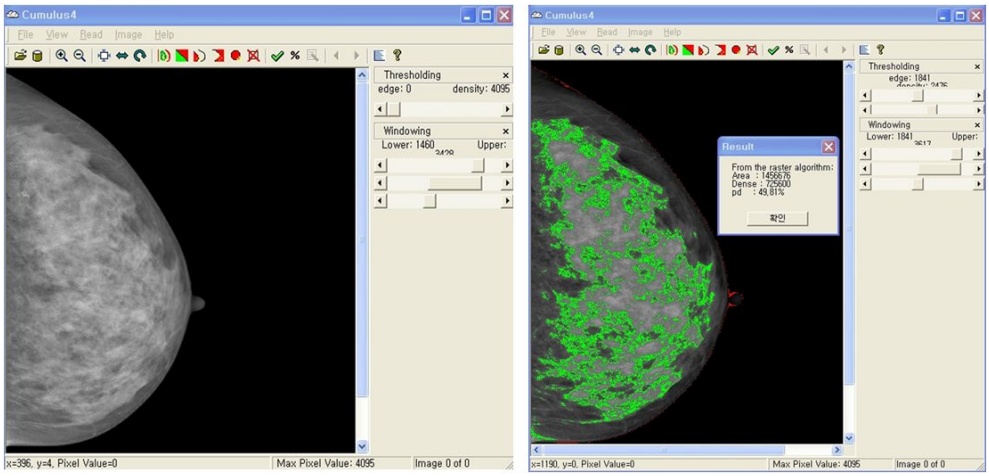


그림 3. Cumulus™를 이용한 유방치밀도 측정

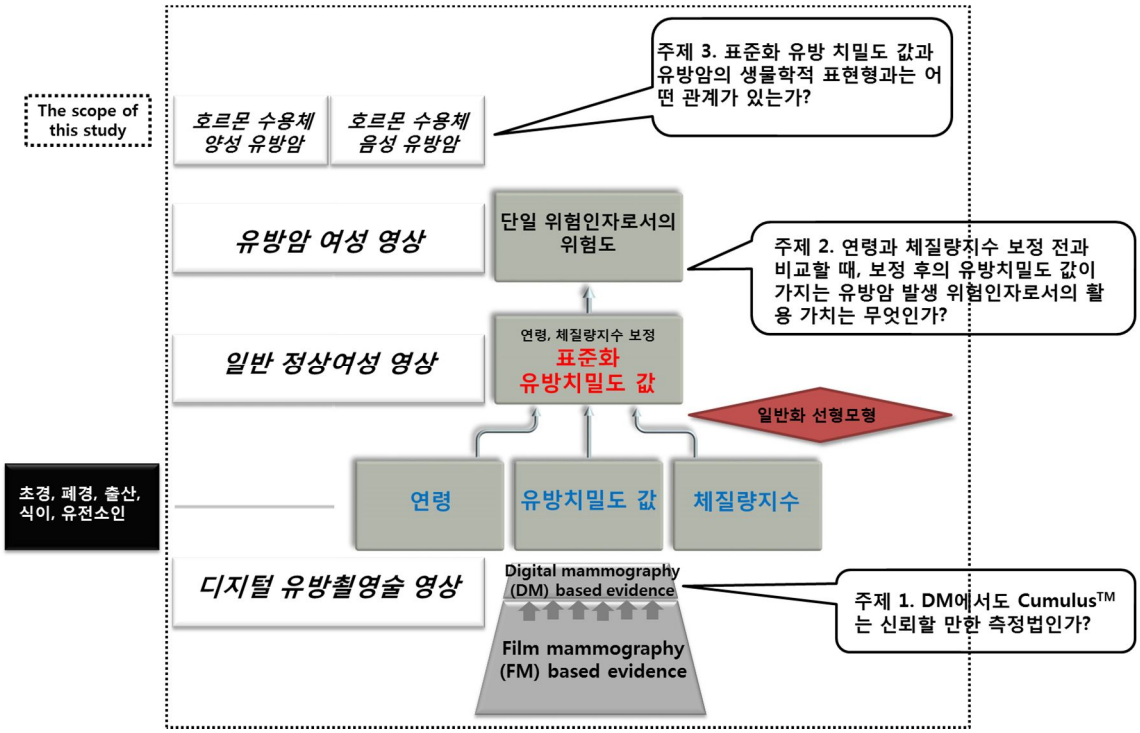


그림 4. 연구의 범위와 연구 주제

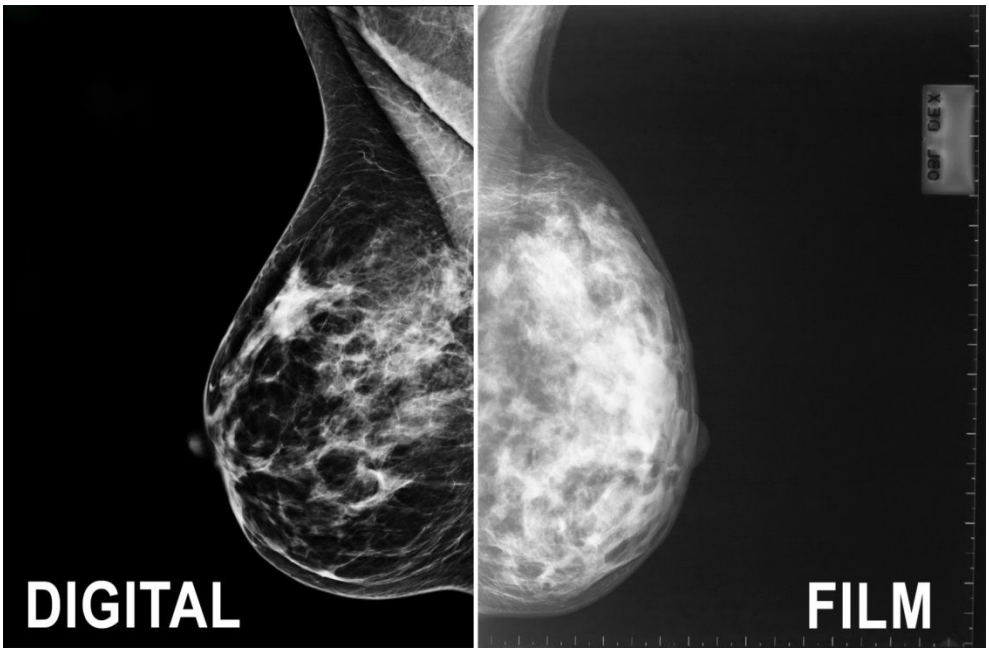


그림 5. 디지털 영상과 필름 영상의 해상도 비교

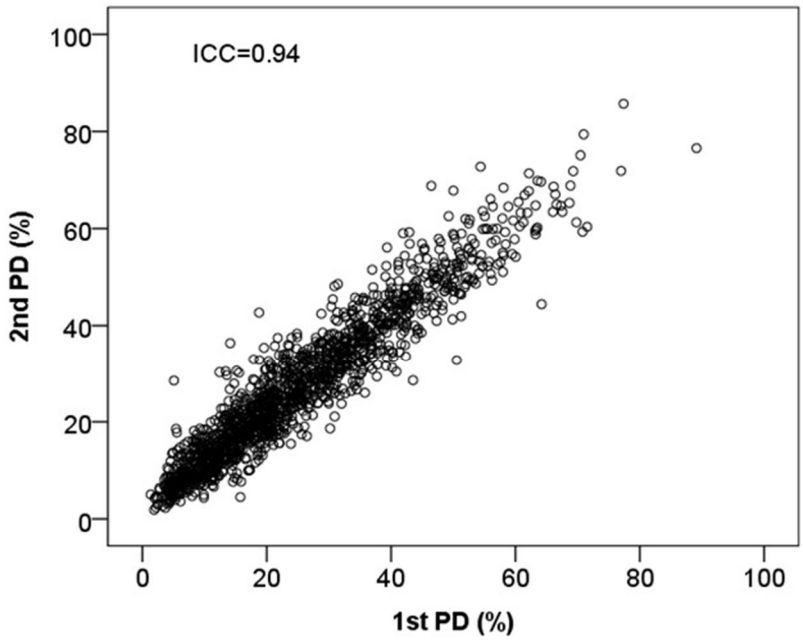


그림 6. 1차 측정값과 2차 측정값의 산점도

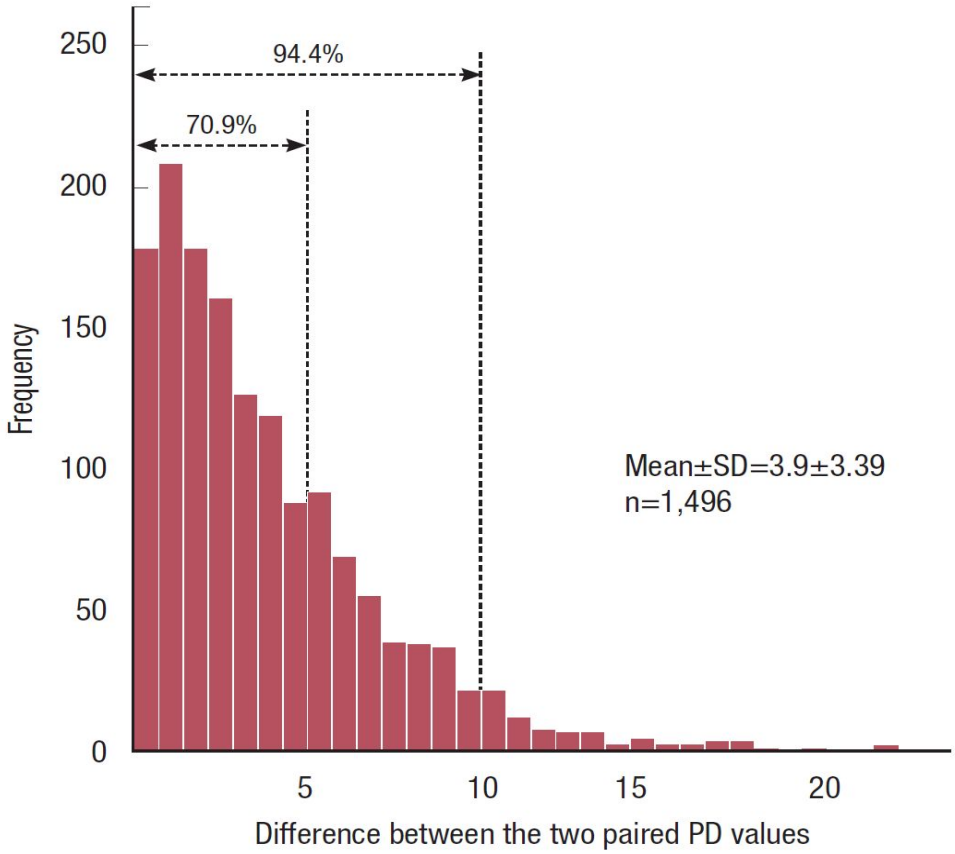
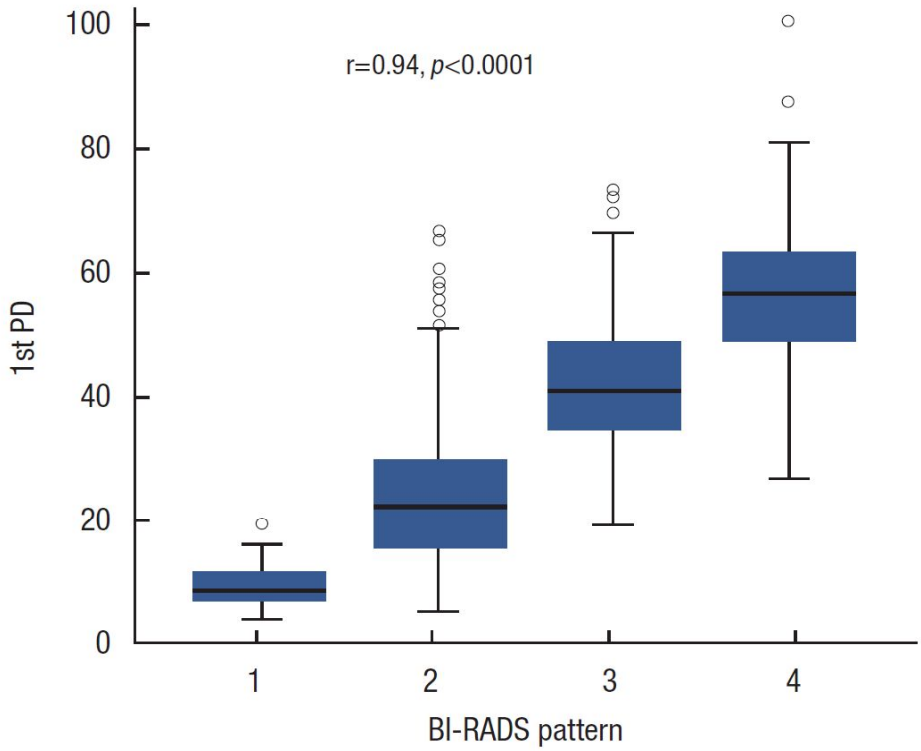


그림 7. 1차 측정값과 2차 측정값의 차이의 히스토그램



BI-RADS parenchymal pattern	PD[1]		ICC
	Mean ± SD (%)	Range (%)	
BI-RADS 1 (n=70, 4.7%)	0.42±3.10	1.33-15.77	0.88
BI-RADS 2 (n=901, 64.2%)	19.07 ± 10.02	1.86-18.56	
BI-RADS 3 (n=284, 19.0%)	35.48 ± 9.70	2.71-68.81	0.90
BI-RADS 4 (n=181, 12.0%)	48.40 ± 12.18	14.71-64.01	

그림 8. BI-RADS 치밀도 값에 따른 PD 값의 분포 및 치밀 유방과 지방 유방에서의 급내상관계수

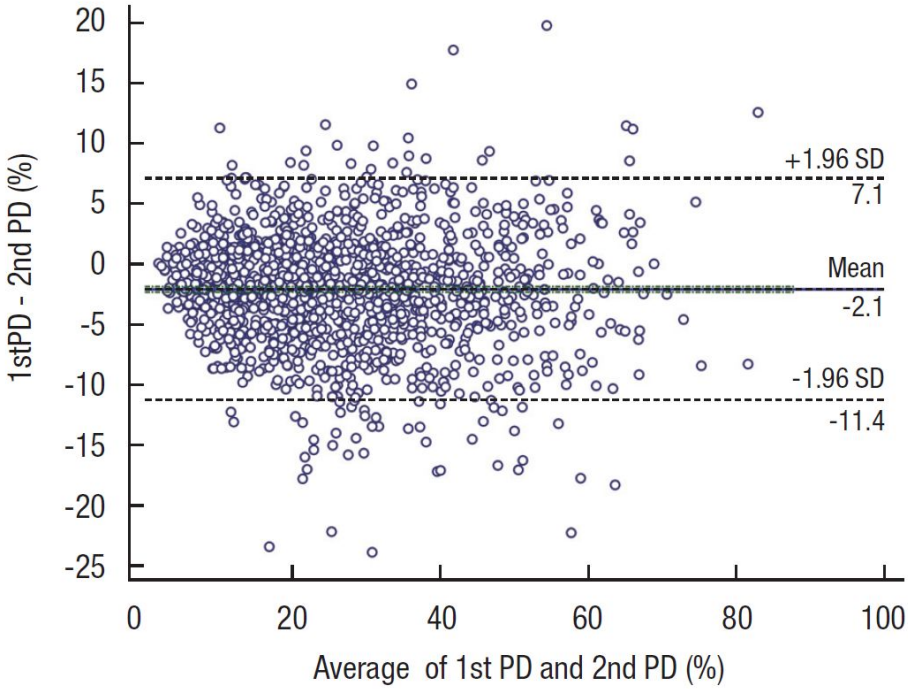


그림 9. 반복 측정 PD 값의 Bland-Altman 도표

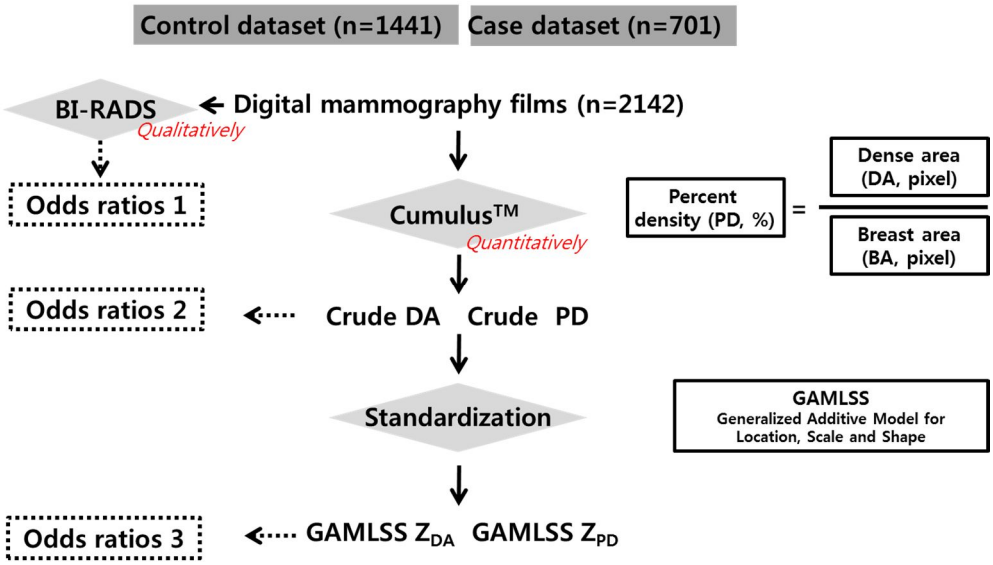


그림 10. BI-RADS 범주, Crude 유방치밀도 값, 그리고 표준화 유방치밀도 값에 의한 위험도의 산출 흐름도

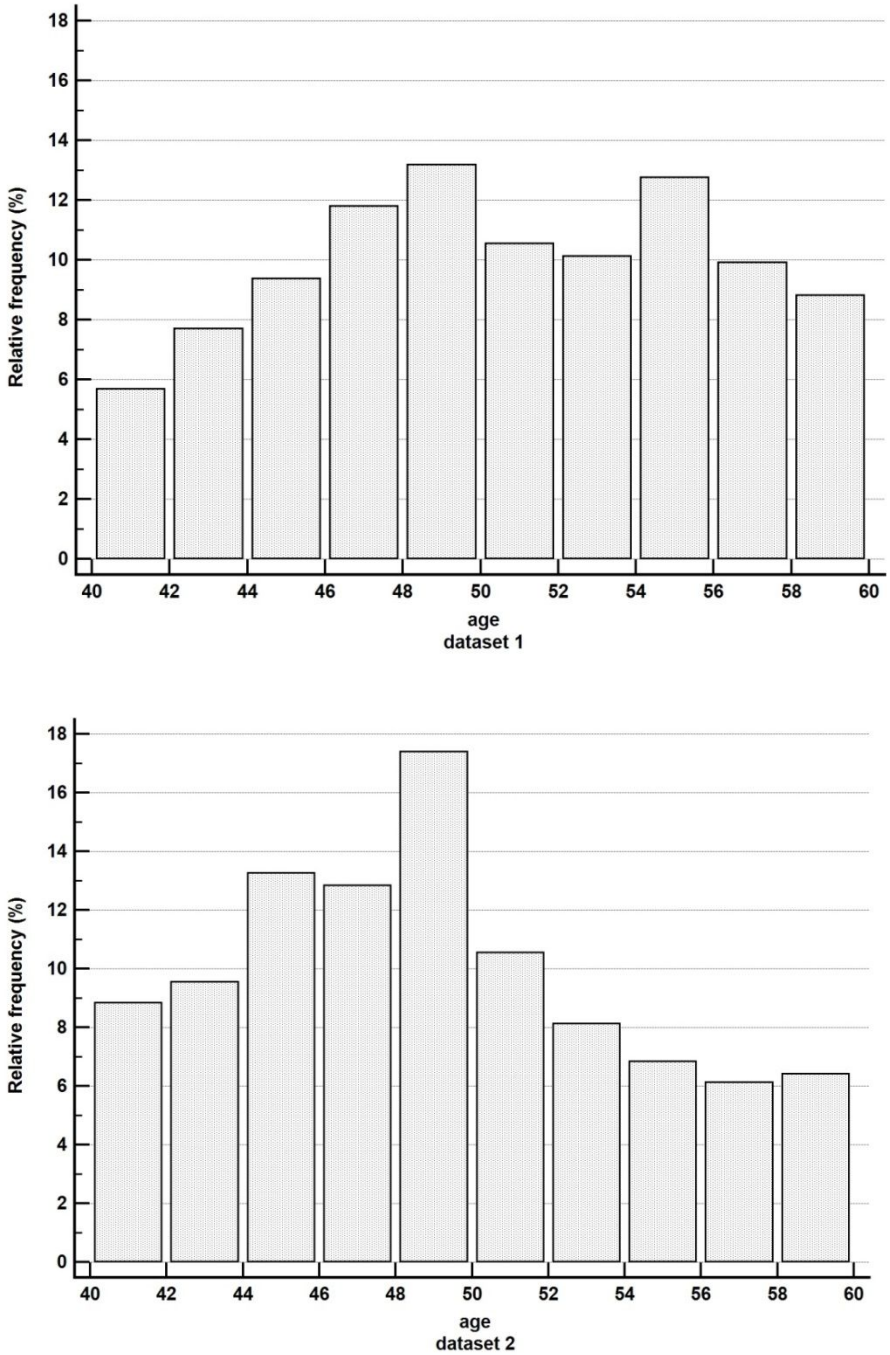


그림 11. 정상군(dataset 1)과 환자군(dataset 2)의 연령 분포

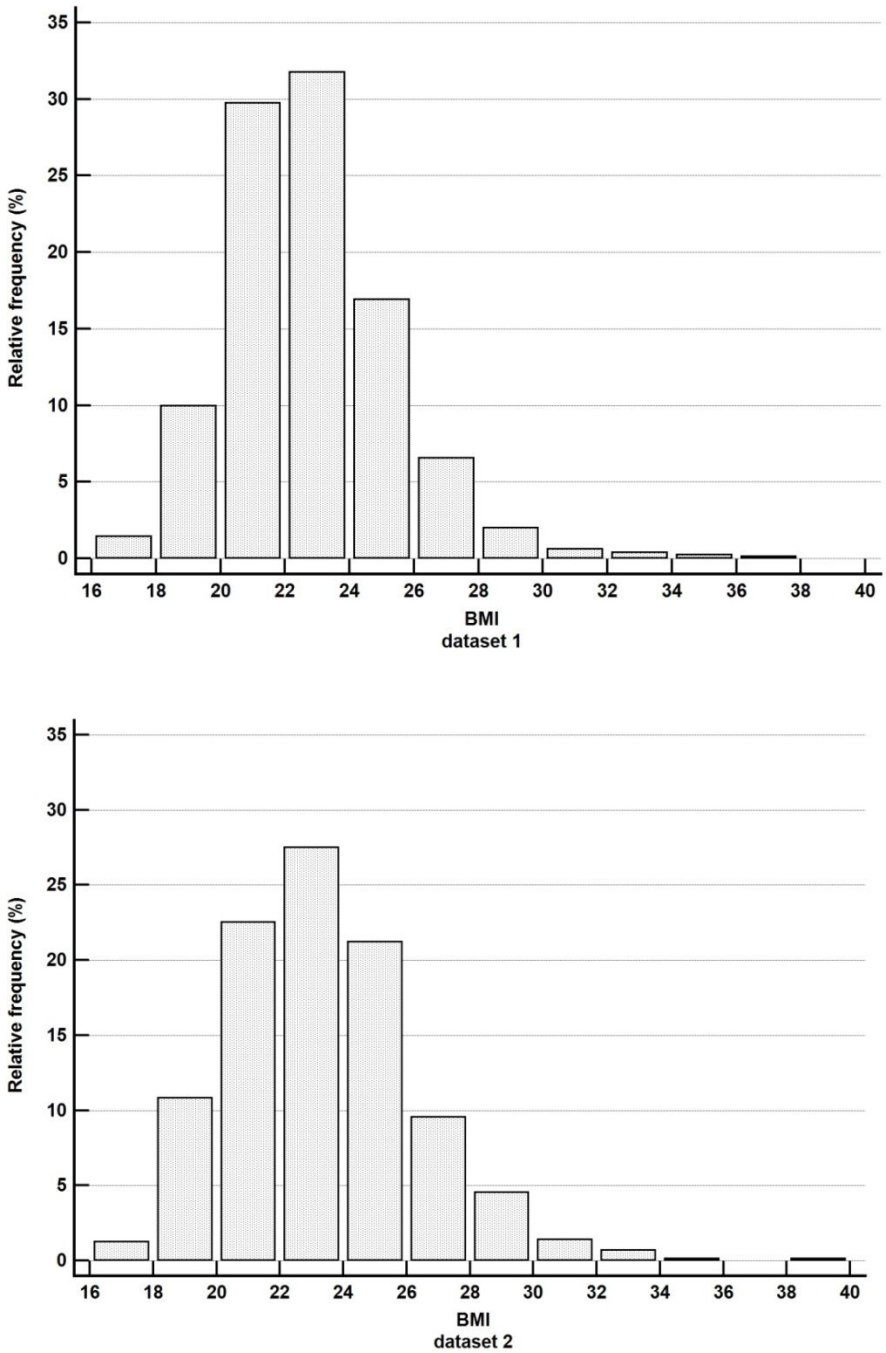


그림 12. 정상군(dataset 1)과 환자군(dataset 2)의 체질량지수 분포

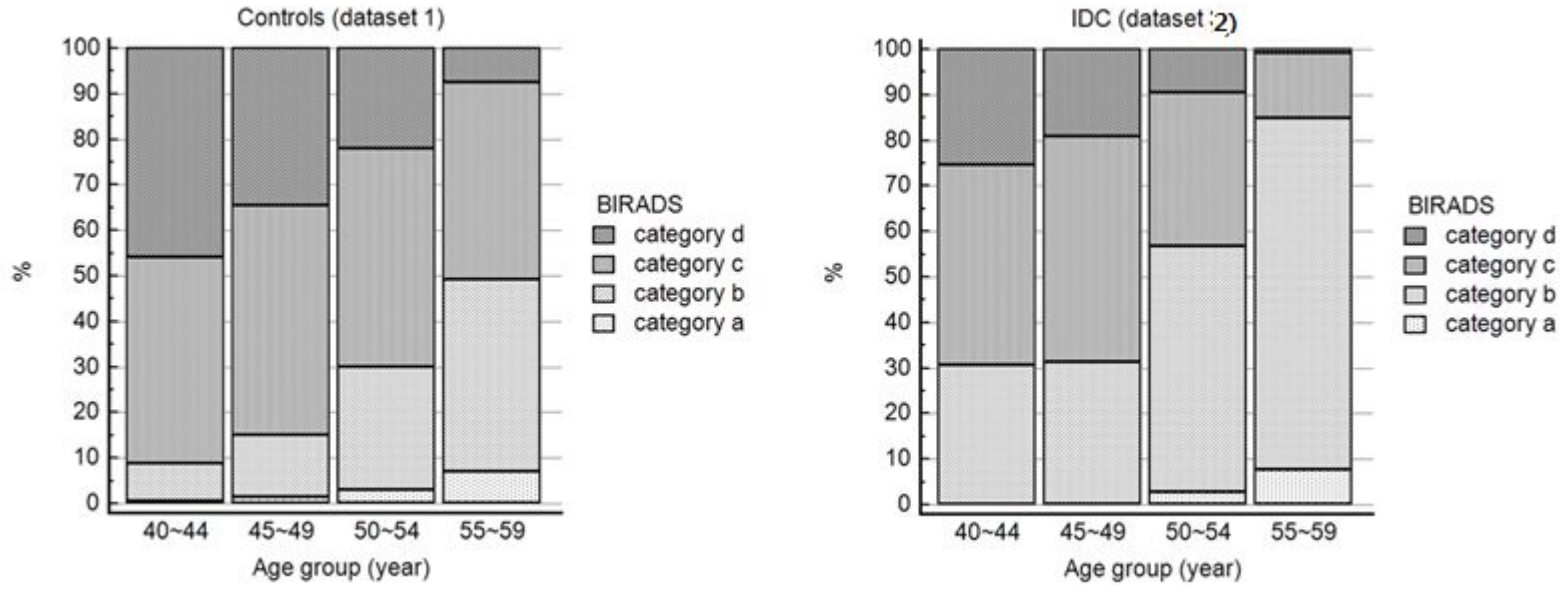


그림 13. 정상 한국 여성과 유방암 환자에서의 연령에 따른 BI-RADS 값 분포

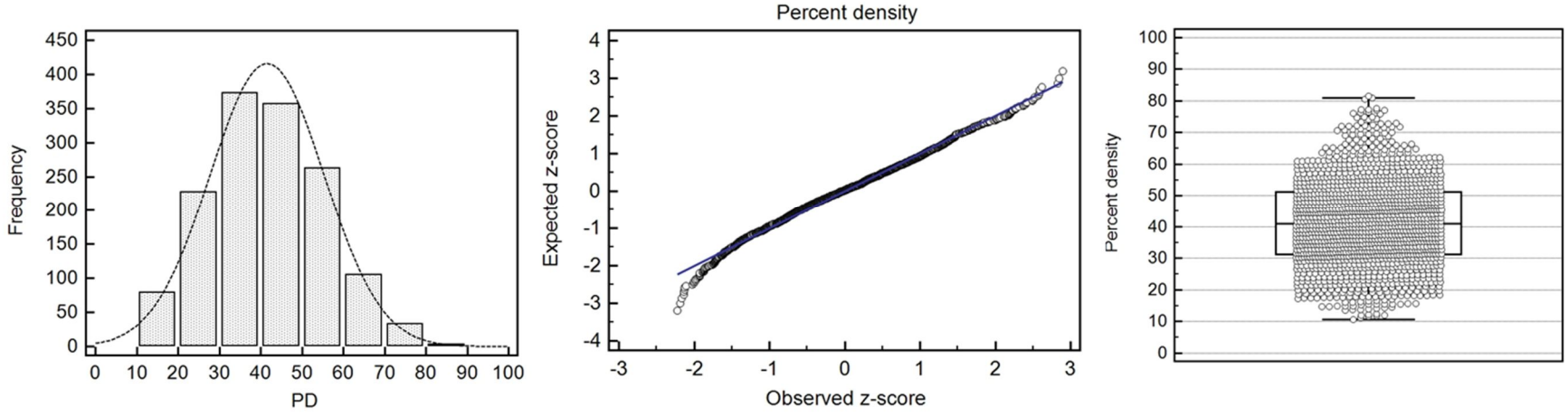
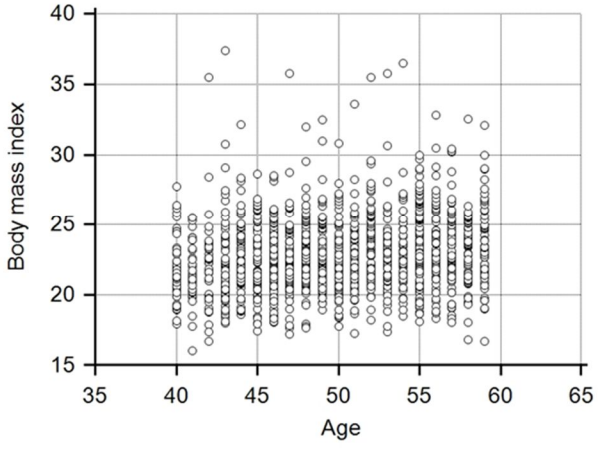
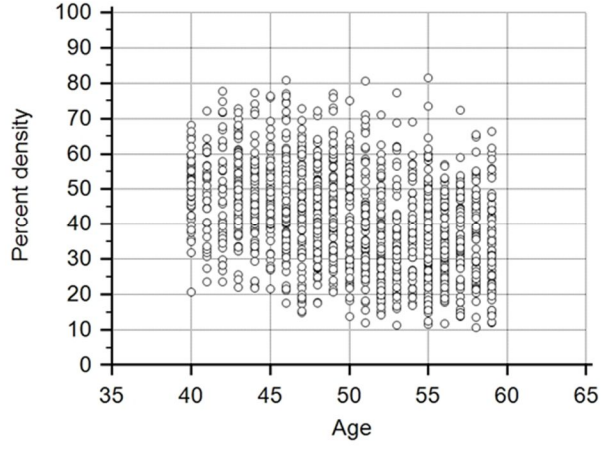


그림 14. 정상 한국 여성에서의 crude PD 값 분포





	Percent density	Age	BMI
Percent density		r=-0.369 p<0.001	r=-0.385 p<0.001
Age	r=-0.369 p<0.001		r=0.153 p<0.001
BMI	r=-0.385 p<0.001	r=0.153 p<0.001	

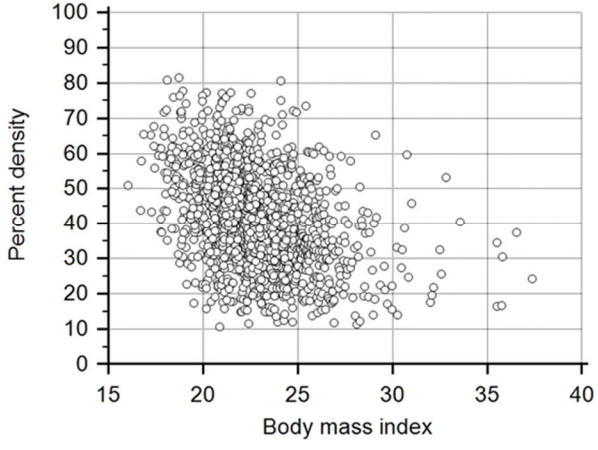
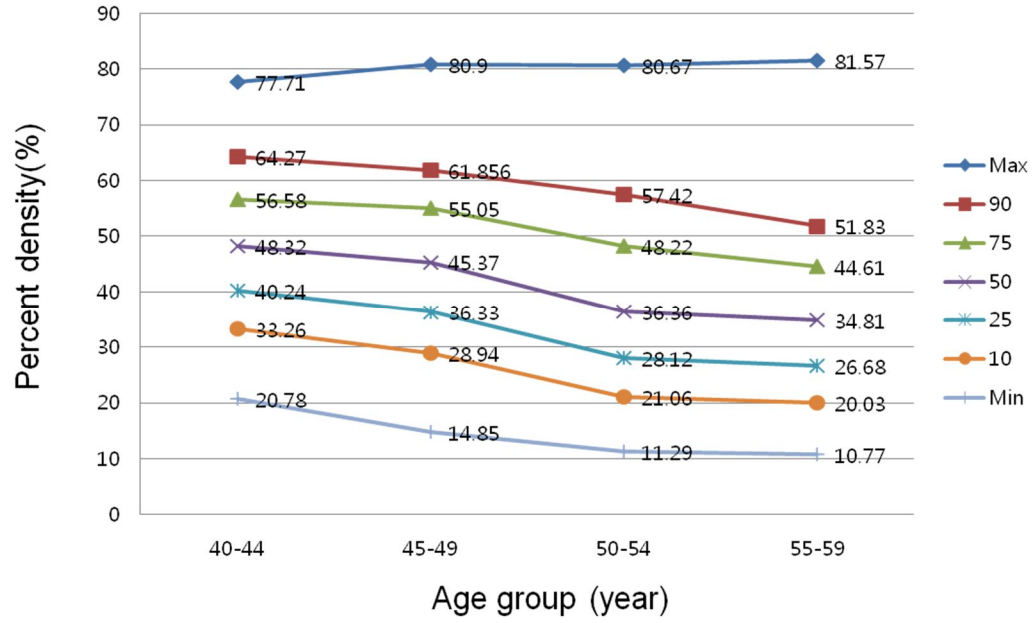


그림 15. 정상 한국 여성에서의 crude PD, 진단 연령, 그리고 체질량지수간의 상관관계



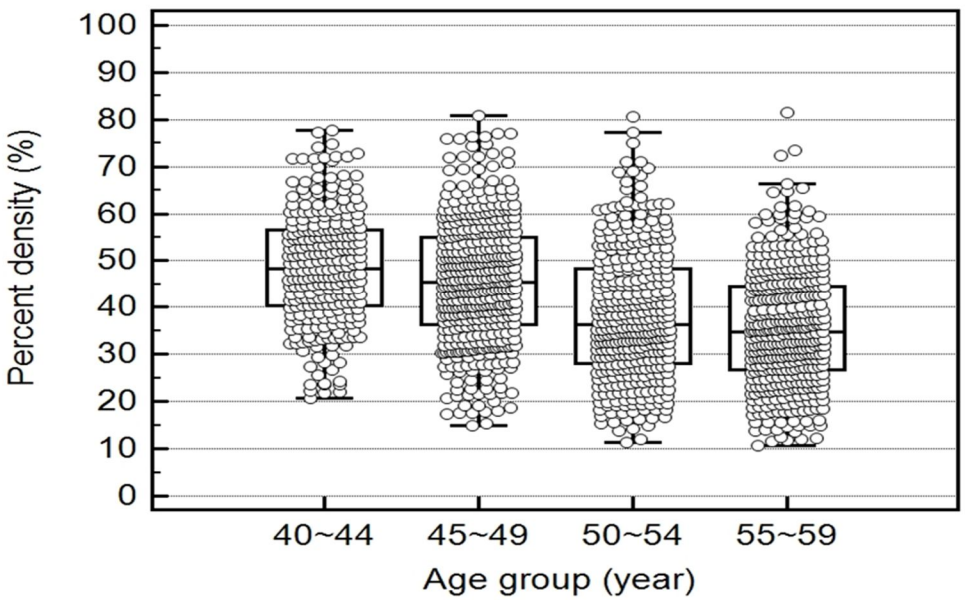


그림 16. 정상 한국 여성에서의 5세 연령군에 따른 crude PD 값 centile curve와 box plot

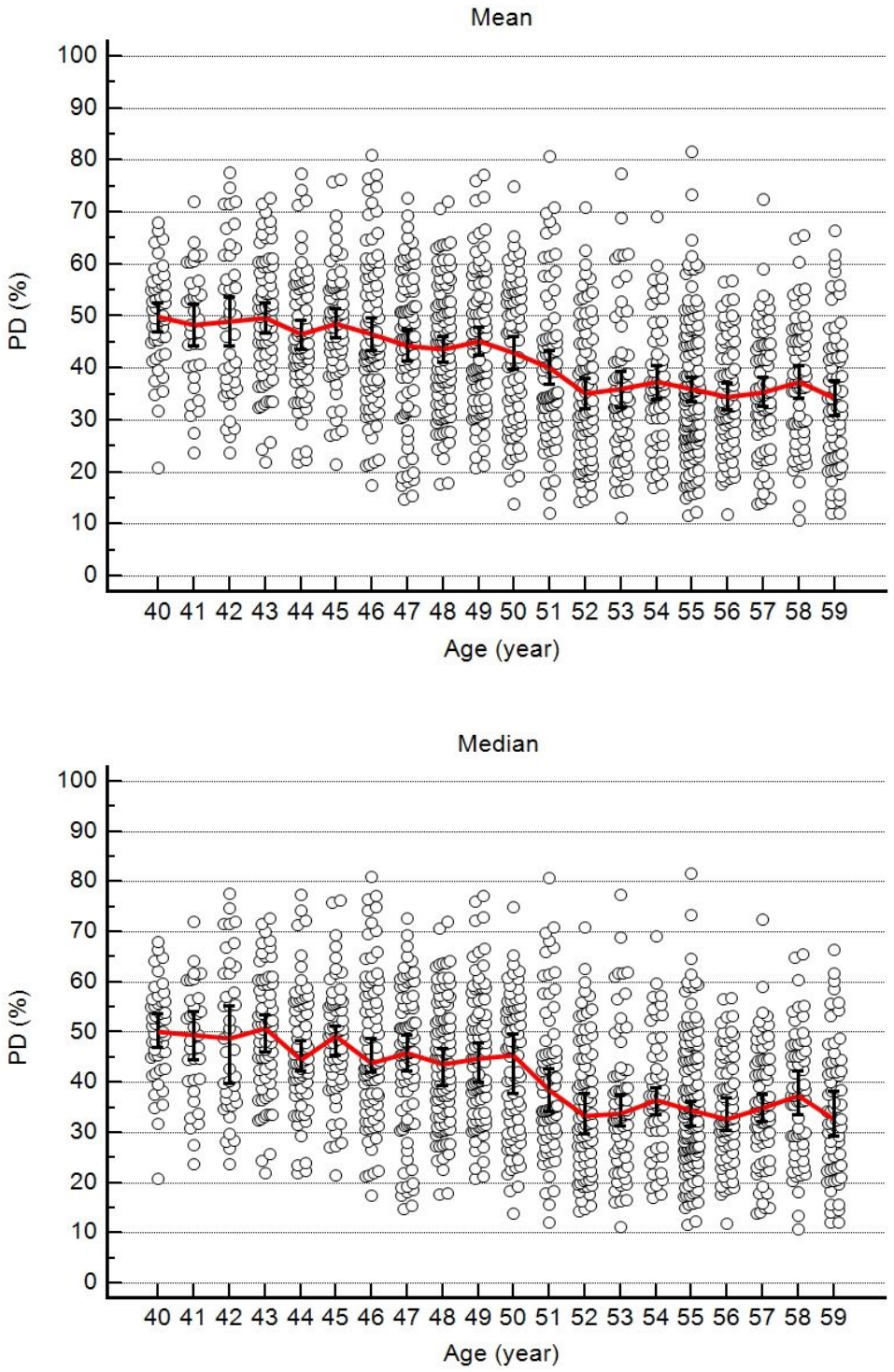


그림 17. 정상 한국 여성에서의 연령별 crude PD 값의 평균값과 중앙값

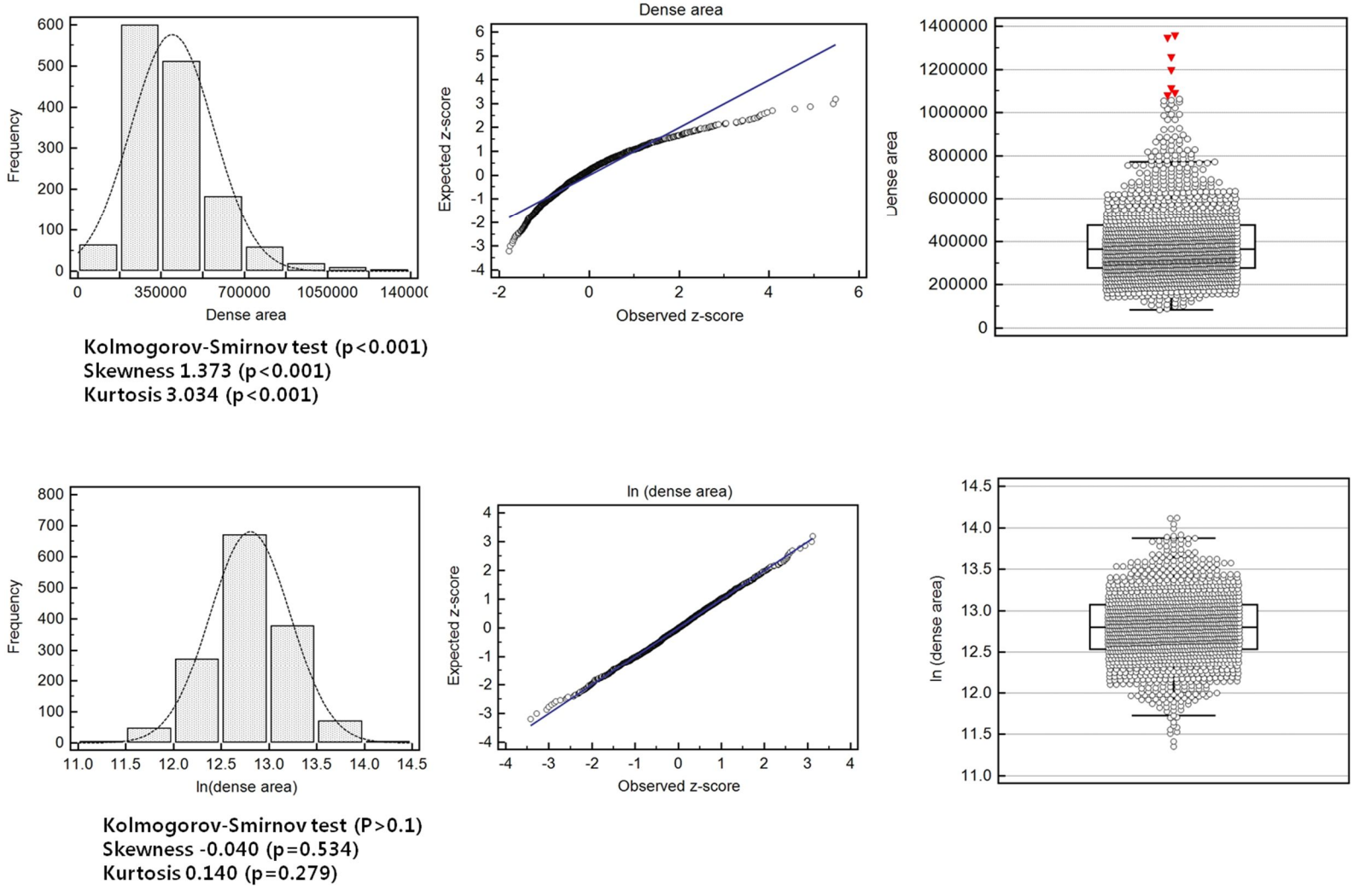
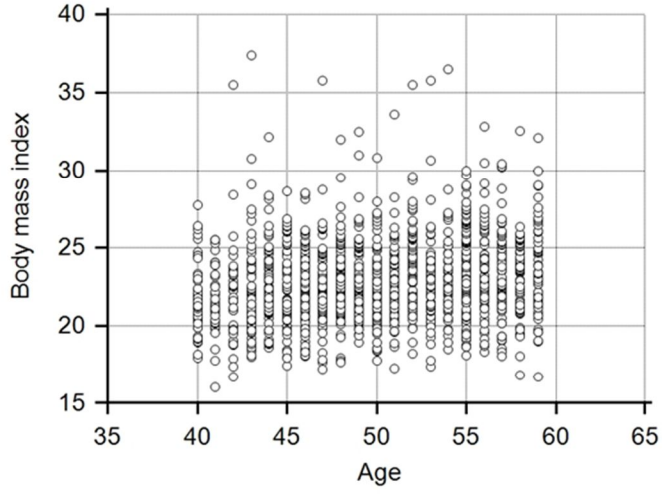
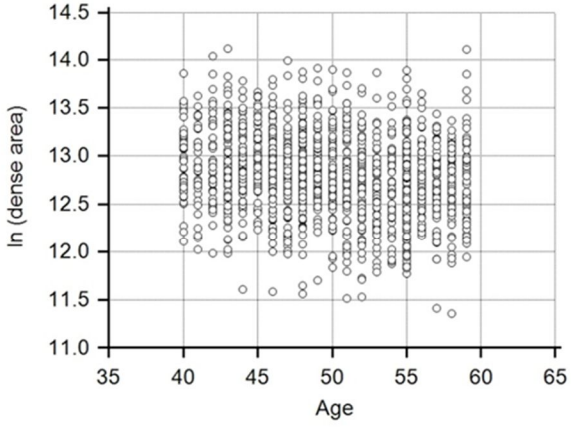


그림 18. 정상 한국 여성에서의 crude DA 값의 로그변환 시행 전후의 분포





	ln(dense area)	Age	BMI
ln(dense area)		r=-0.210 p<0.001	r=-0.094 p<0.001
Age	r=-0.210 p<0.001		r=0.153 p<0.001
BMI	r=-0.094 p<0.001	r=0.153 p<0.001	

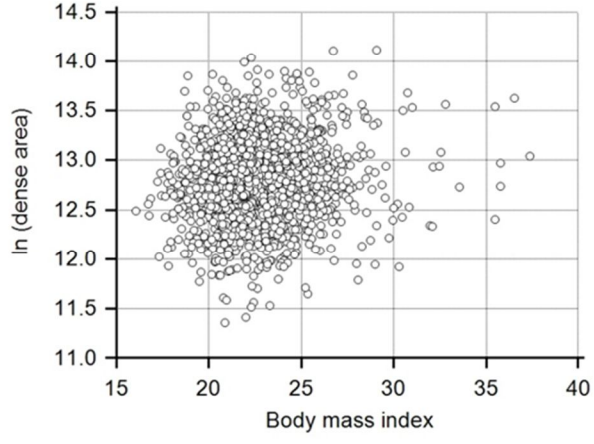


그림 19. 정상 한국 여성에서의 crude lnDA 값, 진단 연령, 그리고 체질량지수간의 상관관계

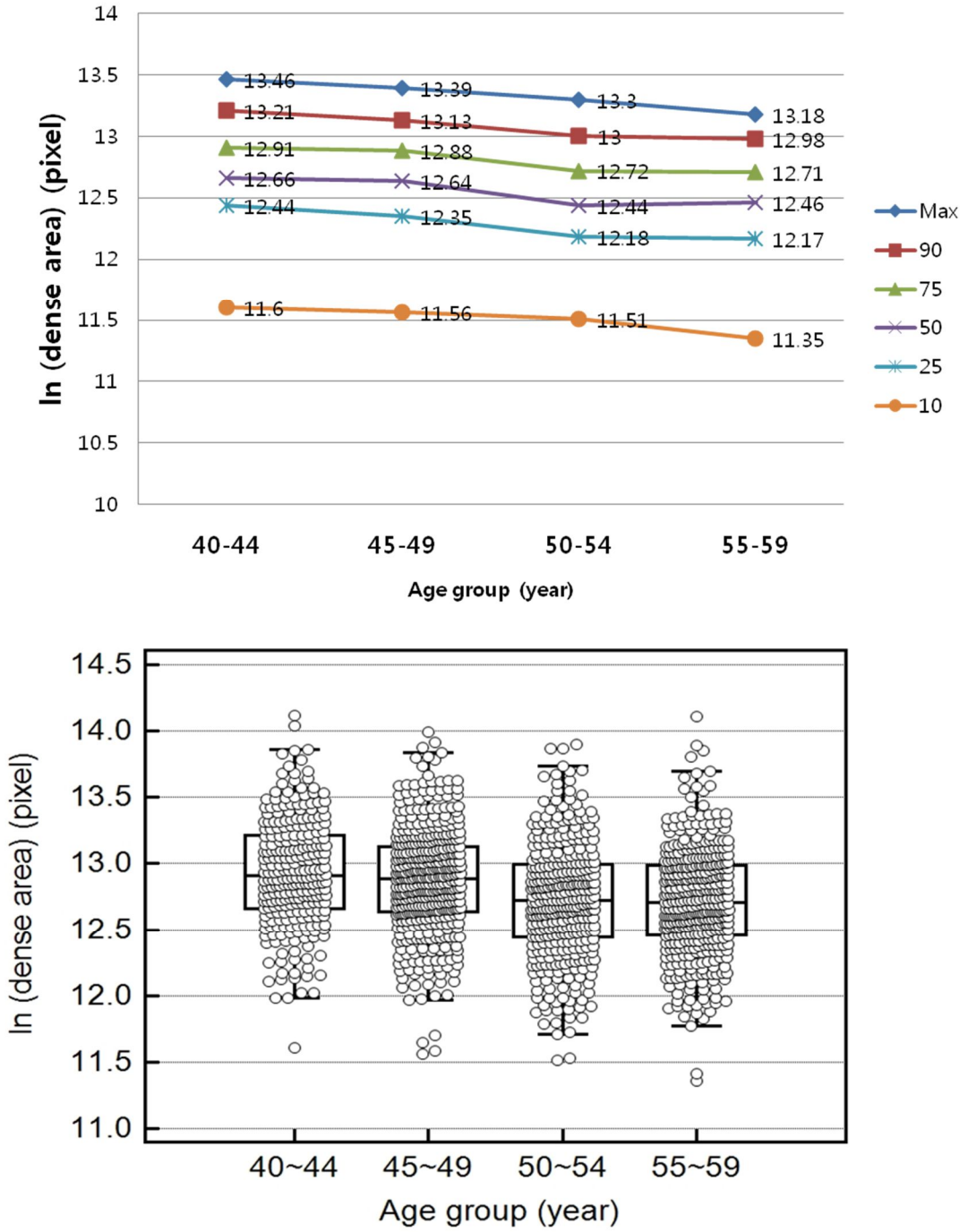


그림 20. 정상 한국 여성에서의 5세 연령군에 따른 crude lnDA 값 centile curve와 box plot

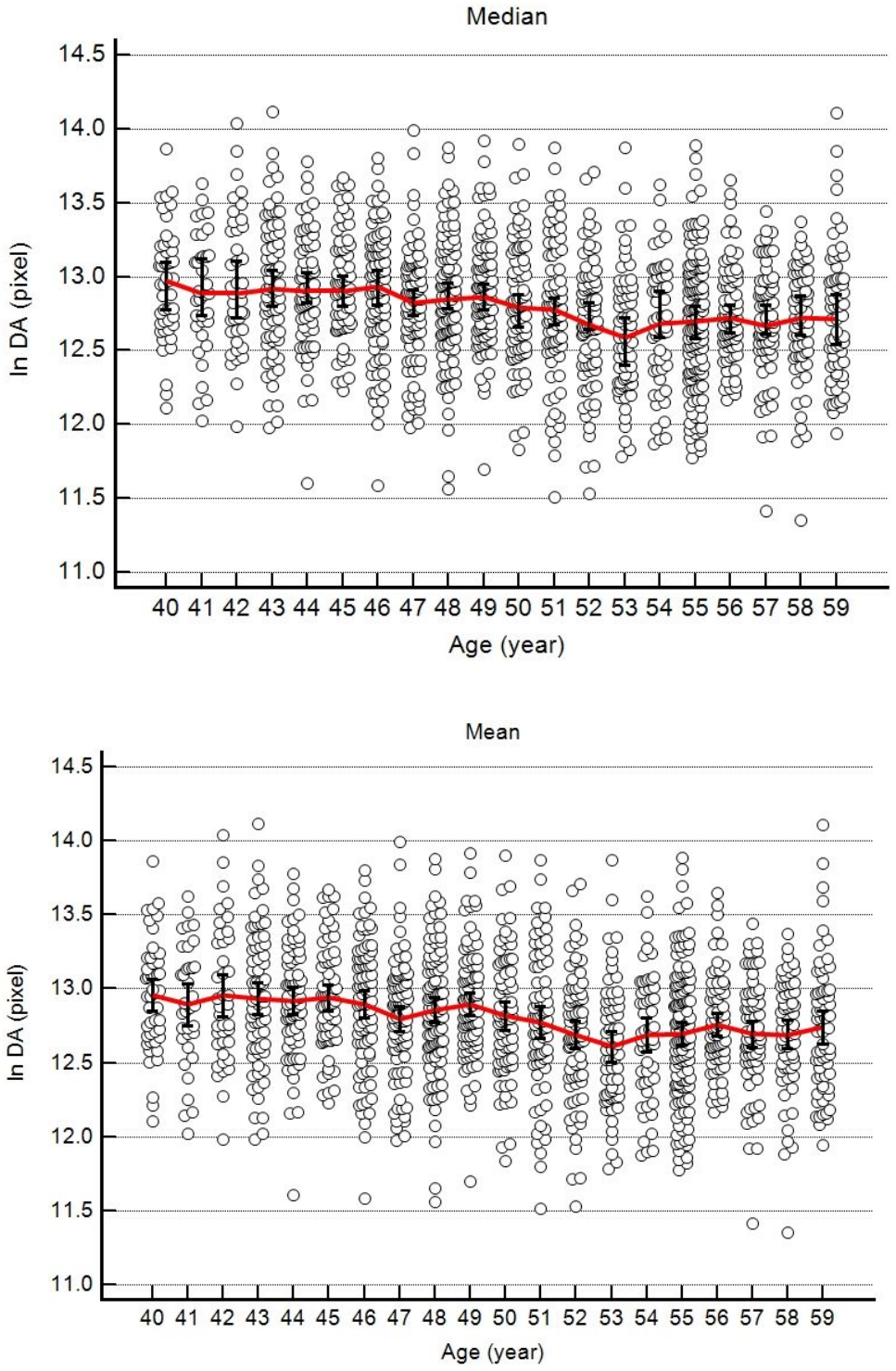


그림 21. 정상 한국 여성에서의 연령별 crude lnDA 값의 평균값과 중앙값

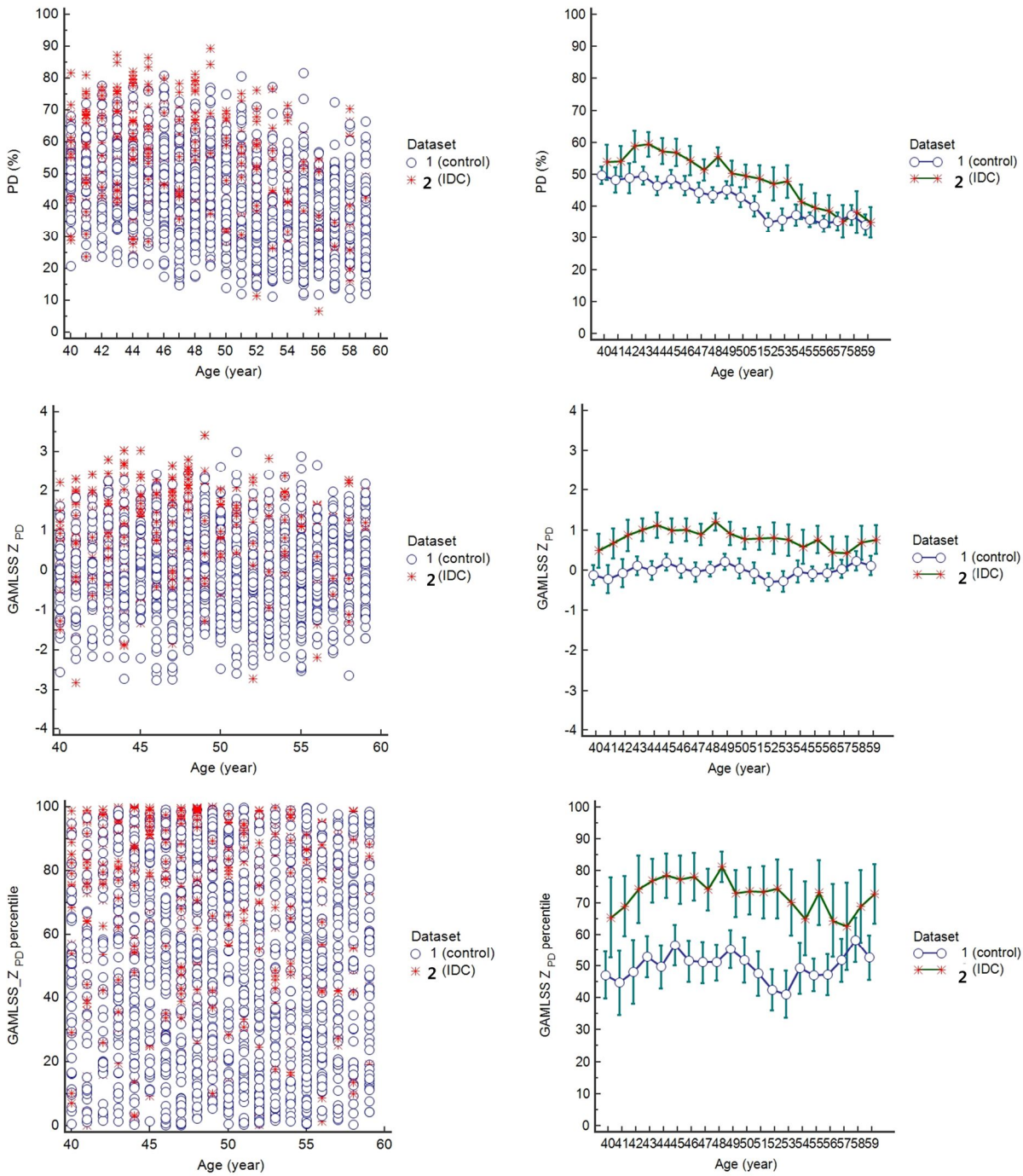


그림 22. 전체 dataset의 연령별 crude PD, GAMLSS Z_{PD}, 그리고 GAMLSS Z_{PD} percentile 값의 표준화 전후 비교

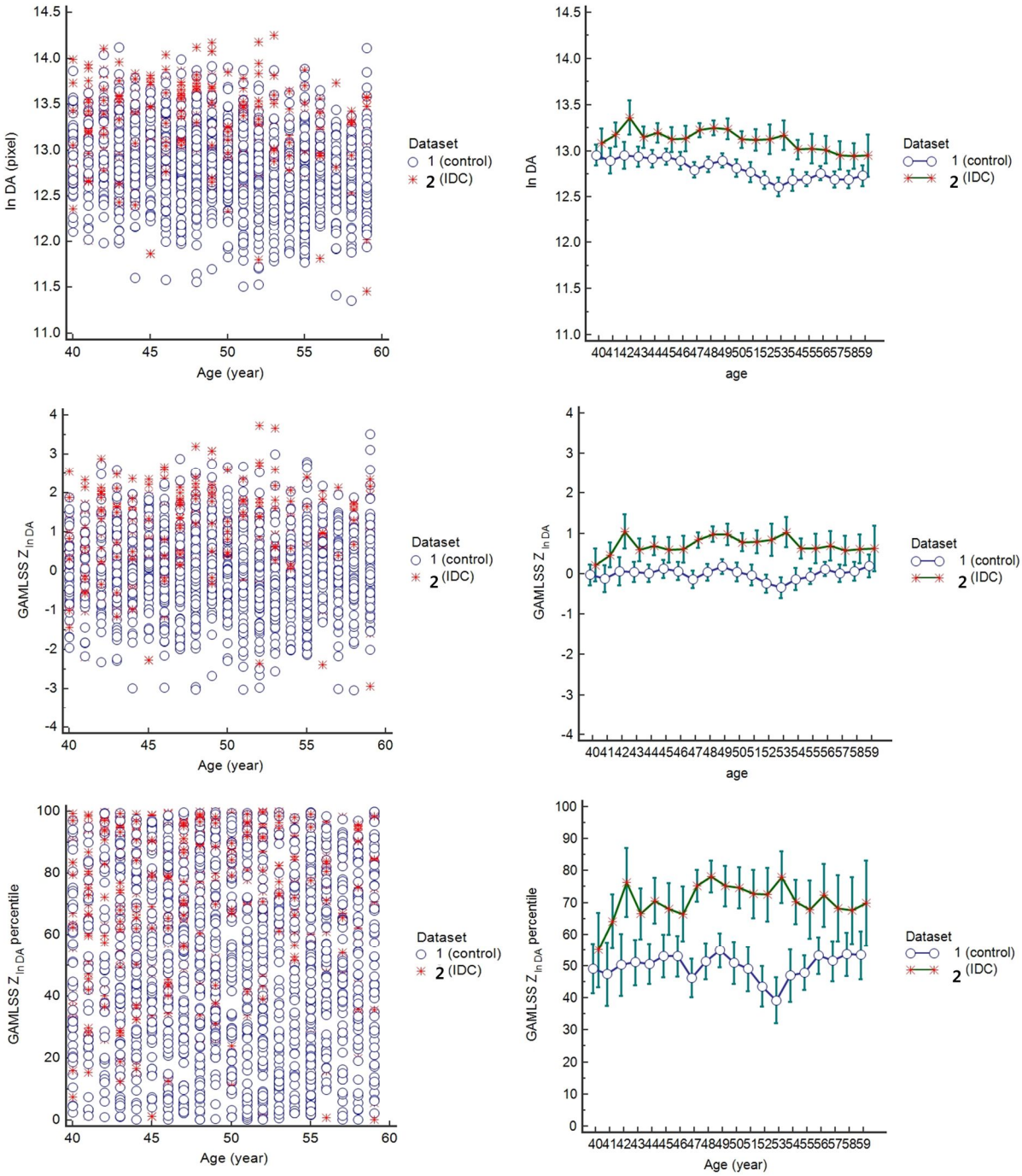


그림 23. 전체 dataset의 연령별 crude lnDA, GAMLSS Z_{lnDA}, 그리고 GAMLSS Z_{lnDA} percentile 값의 표준화 전후 비교

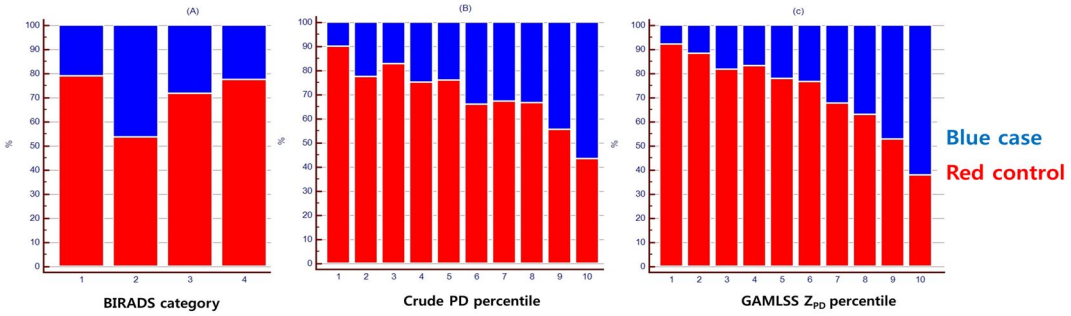


그림 24. BI-RADS, crude PD, 그리고 GAMLSS Z_{PD} percentile 값의 증가에 따른 정상 한국 여성과 유방암 환자의 상대적 비율

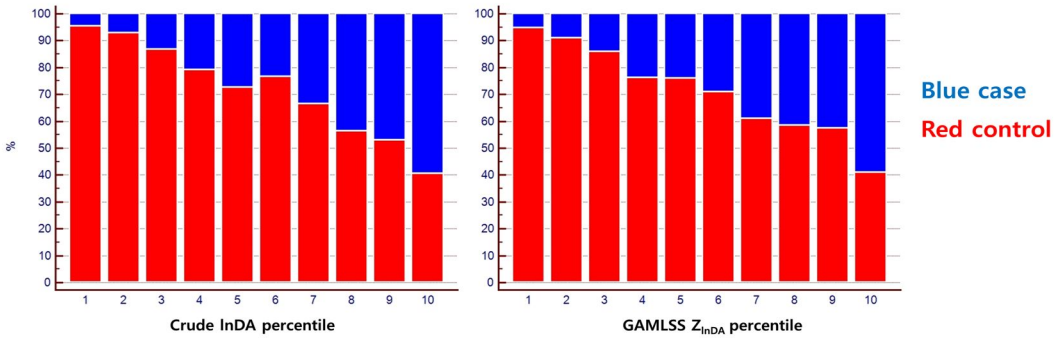
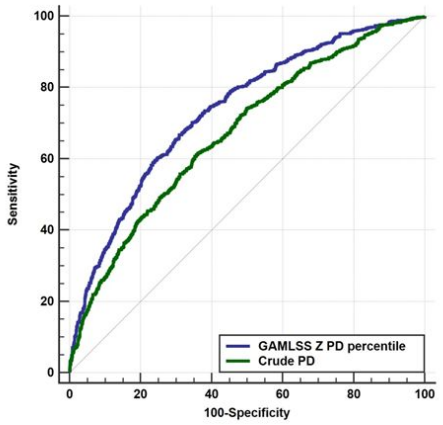
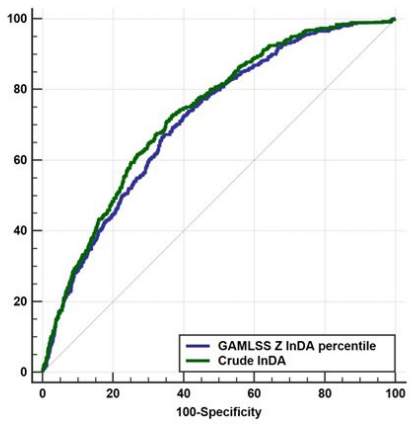


그림 25. Crude lnDA와 GAMLSS Z_{lnDA} percentile 값의 증가에 따른 정상 한국 여성과 유방암 환자의 상대적 비율



	AUC	95% CI	Pairwise comparison		
			Difference between areas	95% CI	p
GAMLSS Z_{PD}	**0.735**	0.716-0.754	0.064	0.048-0.079	**<0.001**
Crude PD	**0.671**	0.651-0.691			



	AUC	95% CI	Pairwise comparison		
			Difference between areas	95% CI	p
GAMLSS Z_{lnDA}	**0.714**	0.694-0.733	0.019	0.012-0.025	**<0.001**
Crude lnDA	**0.732**	0.713-0.751			

그림 26. 표준화 전후 유방치밀도 값의 ROC 비교 분석

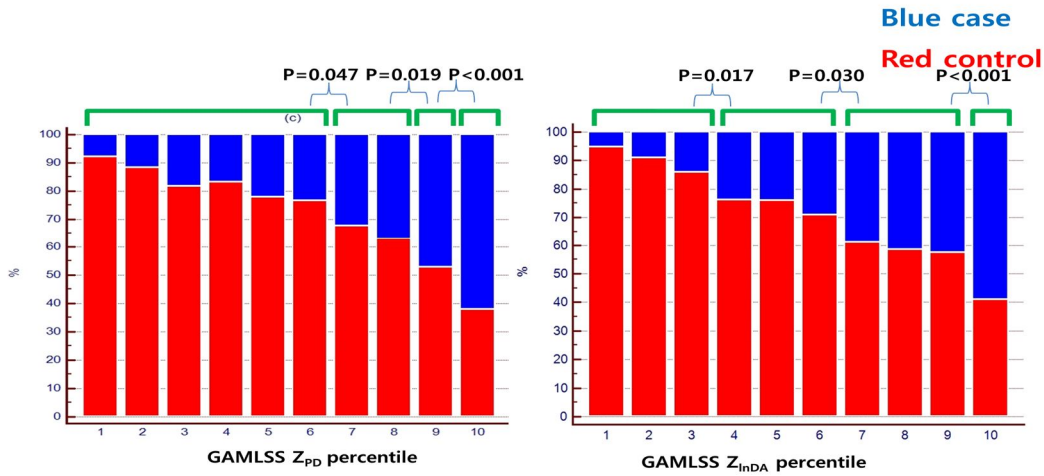


그림 27. GAMLSS Z_{PD} 값과 GAMLSS Z_{lnDA} 값의 인접한 군 간의 오즈비

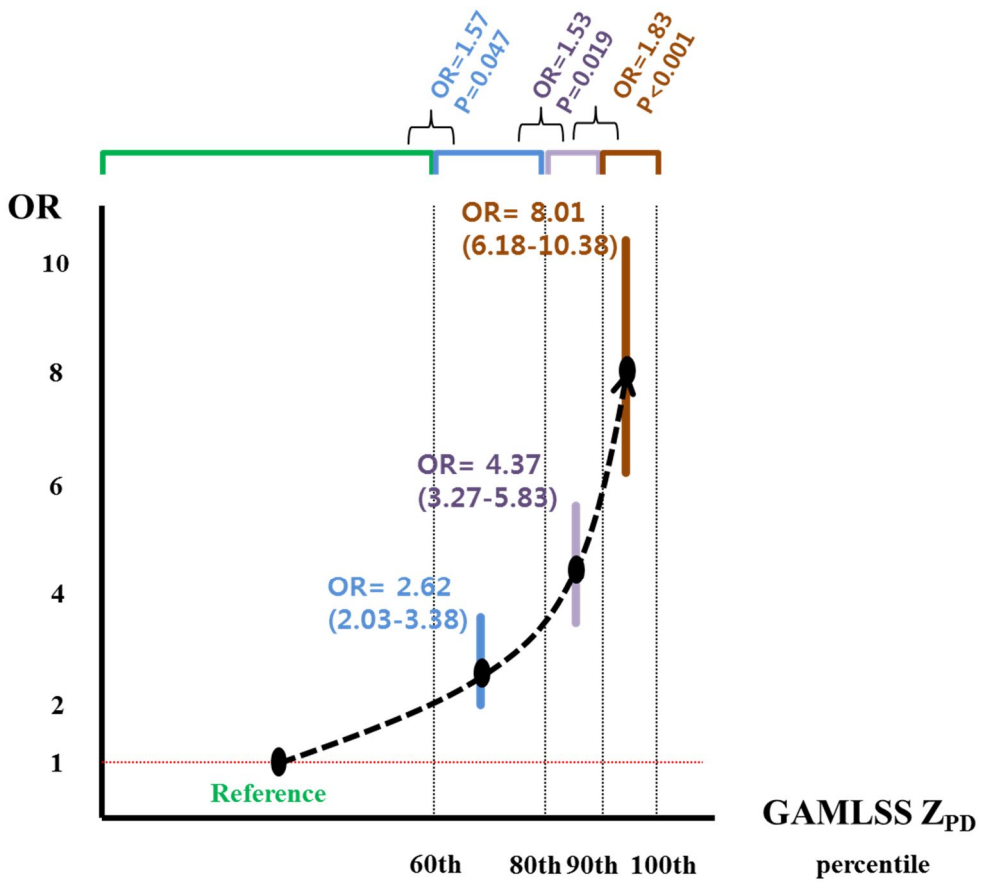


그림 28. GAMLSS Z_{PD} percentile에 의한 네 종류의 위험도 그룹과 오즈비 증가 양상

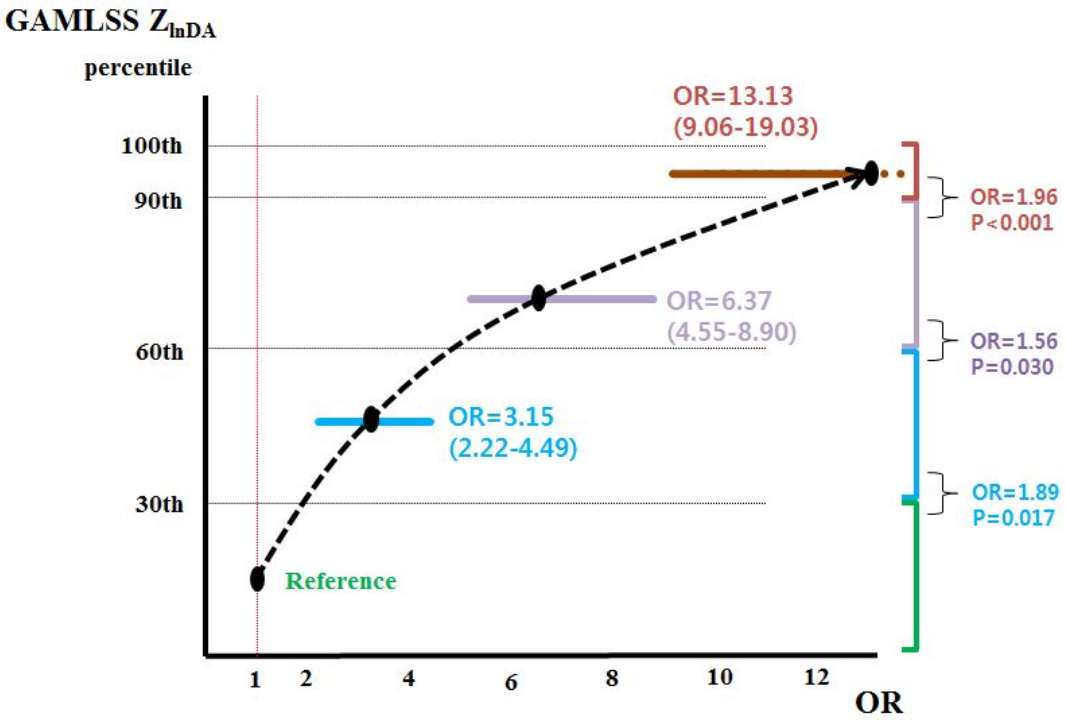


그림 29. GAMLSS Z_{lnDA} percentile에 의한 네 종류의 위험도 그룹과 오즈비 증가 양상

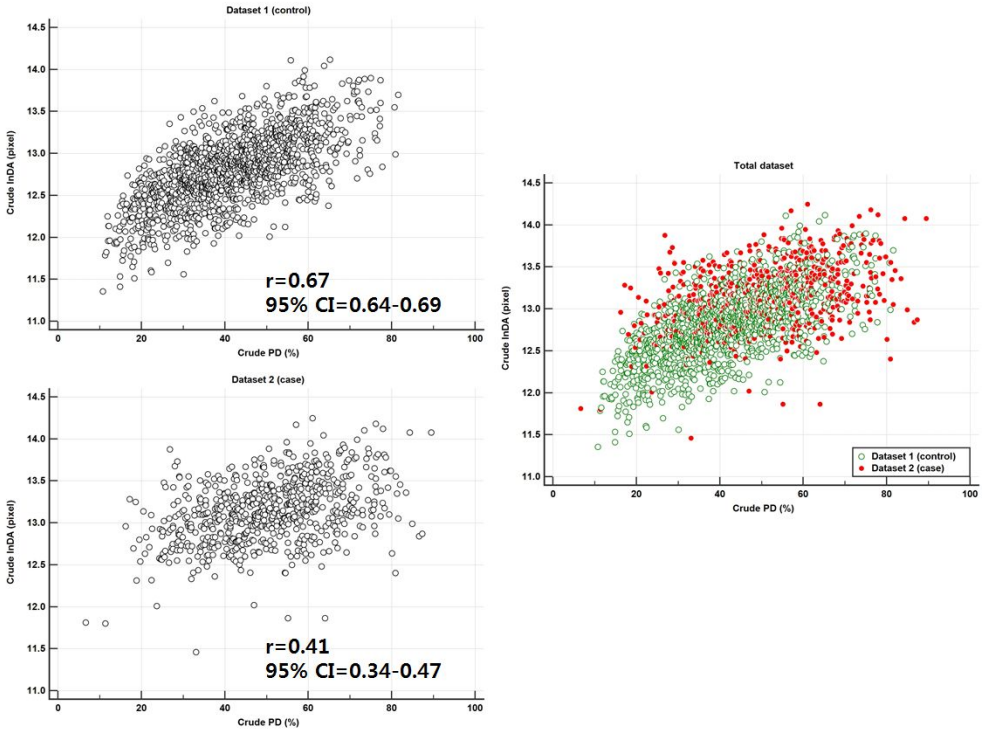


그림 30. PD값과 DA값 사이의 상관관계

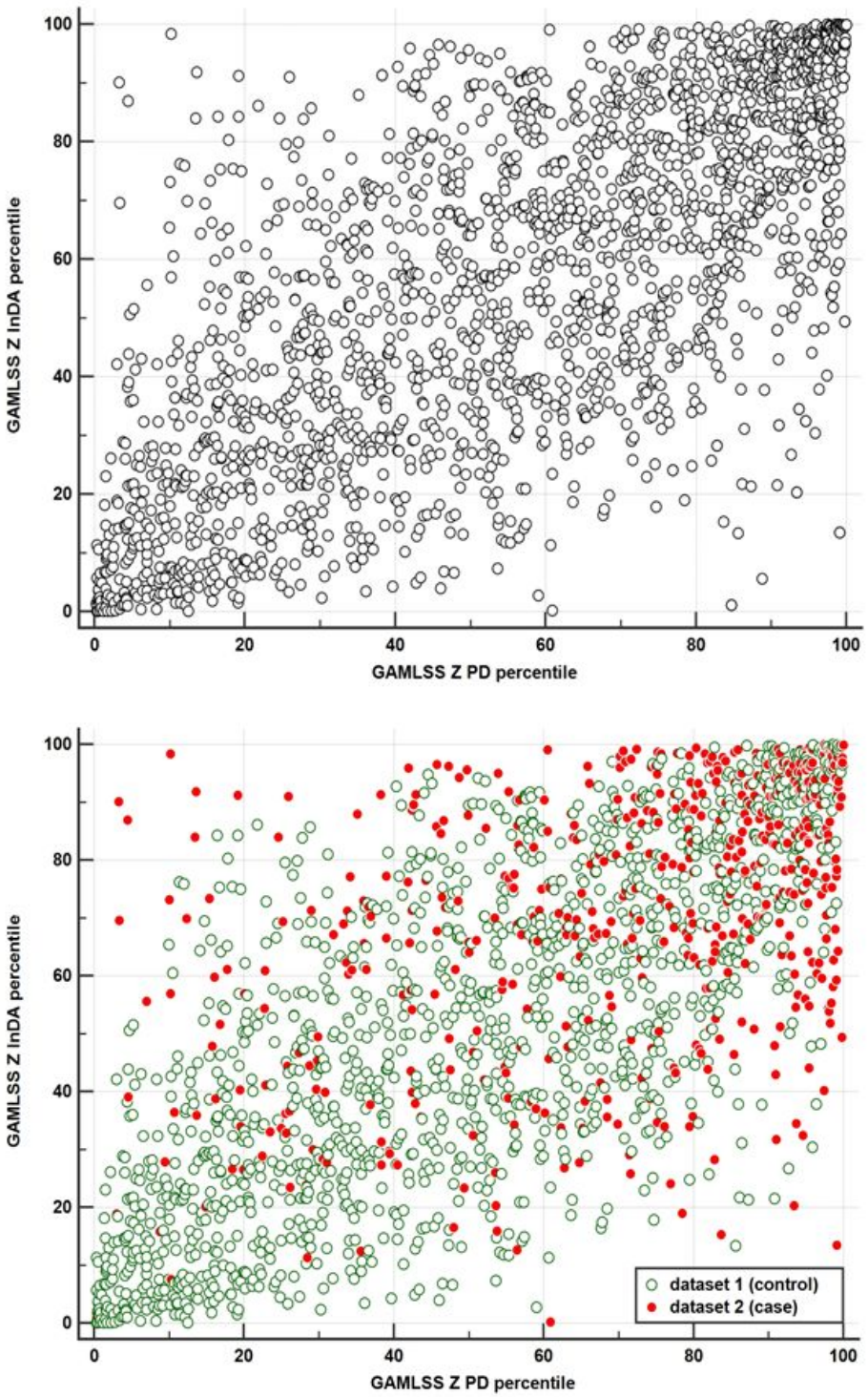


그림 31. 표준화 PD 값과 표준화 lnDA 값의 산점도

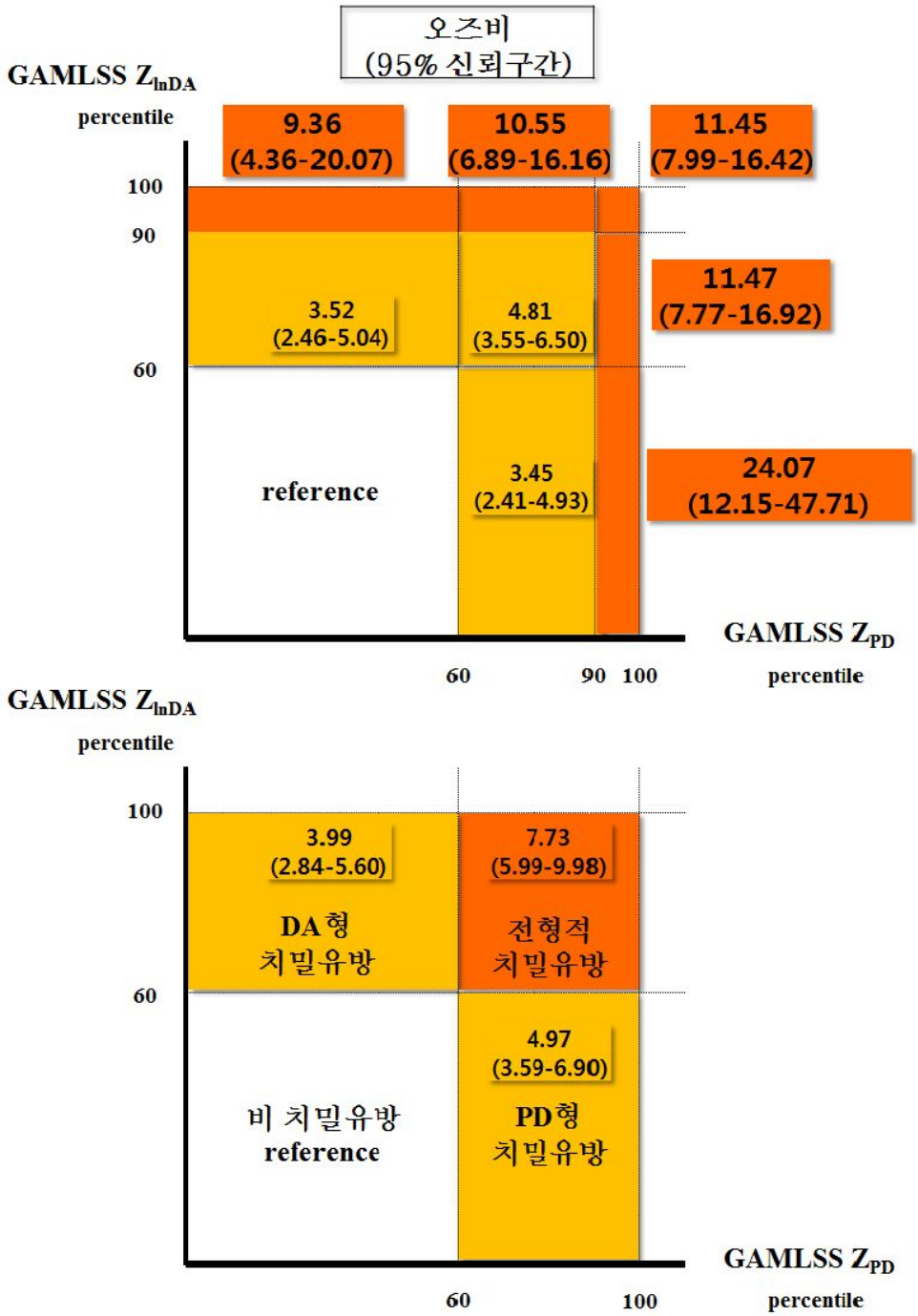
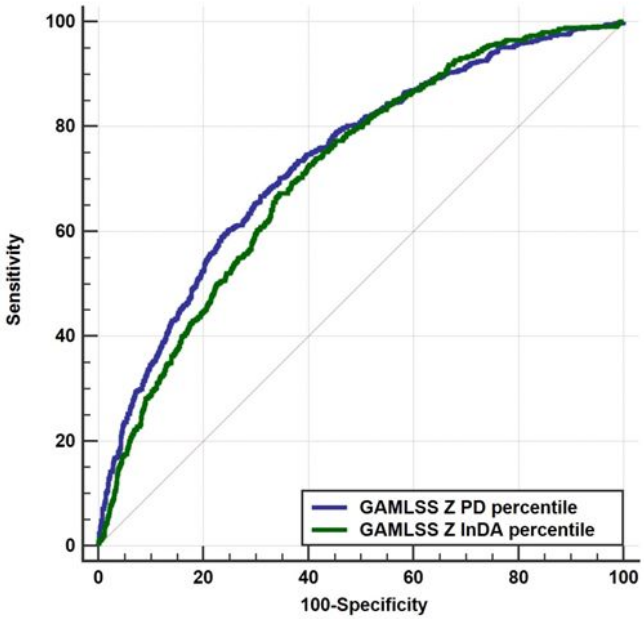


그림 32. GAMLSS Z_{PD}와 GAMLSS Z_{lnDA}의 복합 오즈비



	AUC	95% CI	Pairwise comparison		
			Difference between areas	95% CI	p value
GAMLSS Z_{PD}	0.735	0.716-0.754	0.021	0.000-0.043	0.049
GAMLSS Z_{lnDA}	0.714	0.694-0.733			

그림 33. ROC 분석에 의한 GAMLSS Z_{PD} percentile과 GAMLSS Z_{lnDA} percentile 유방치밀도 값의 비교

Abstract

Standardized Breast Density Score and Breast Cancer Risk

Jong Won Lee
Department of Public Health Science
Graduate School of Public Health
Seoul National University

The aims of this study were to evaluate breast density scores by Breast Imaging Report and Data System (BI-RADS) and semi-automated density measuring program (Cumulus^{TM}) as a risk factor for breast cancer, compare the validity of odds ratios (ORs) from five breast density values such as BI-RADS categories, crude percent density (PD), crude dense area (DA), age/body mass index (BMI) adjusted PD, and age/BMI adjusted DA, and suggest new definitions of dense breast based on the breast cancer risk evaluation.

This study included 1441 non-affected healthy women (control group) and 701 breast cancer patients (case group) aged between 40 and 59. Mammographic breast densities were analyzed by both BI-RADS and Cumulus^{TM}. Age and BMI when the films were taken were collected from all study subjects. For women in the case group, characteristics regarding breast cancers were additionally collected. Through the adjustment of age and BMI by generalized additive model for location, scale and shape (GAMLSS), standardized breast density scores were calculated and analyzed.

Contrary to BI-RADS category, PD and DA by Cumulus^{TM} and their standardized

scores by GAMLSS were significant risk factors for breast cancer. Compared to crude ones, ORs of standardized PD and DA were more valid and gradual. With the cutoff of 60 percentile, PD dominant dense breast (GAMLSS Z_{PD} percentile$\geq$60 and GAMLSS Z^{lnDA} percentile<60) and DA dominant dense breast (GAMLSS Z_{PD} percentile<60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile$\geq$60) could be defined respectively. Along with conventional dense breast (GAMLSS Z_{PD} percentile$\geq$60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile$\geq$60), PD and DA dominant dense breast had higher risks for breast cancer compared to non-dense breast (GAMLSS Z_{PD} percentile<60 and GAMLSS Z_{lnDA} percentile<60): OR of conventional dense breast = 7.73 [95% confidence interval (CI) = 5.99 – 9.98], OR of PD dominant dense breast = 4.97 (95% CI = 3.59 – 6.90), and OR of DA dominant dense breast = 3.99 (95% CI = 2.84 – 5.60). Breast cancers developed in the DA dominant dense breasts were characteristic of older onset age and hormone receptor negativity.

Standardized breast density scores can be used to stratify high risk women and more importantly, select DA dominant dense breasts which have been ignored in the prediction of breast cancer.

Keywords: breast density, dense breast, standardized breast density score, breast cancer

Student Number: 2010-30673