

유방의 조직구성: 초음파 GTC 분류와 임상적 의의

문우경 · 이수현

서울대학교병원 영상의학과

서론

유방의 조직구성 (tissue composition)은 섬유선조직 (fibroglandular tissue, FGT)과 지방 (fat)의 비율로 결정되는데 개인간에 차이가 많고 연령 및 호르몬 영향에 따라 변화한다. 유방촬영의 유방암 발견 민감도와 유방의 조직구성은 유관하며 치밀한 FGT는 작은 유방암을 감출 수 있다 (1). 또한 유방의 조직구성은 유방암 발생위험도와 관련성이 있어서 유방촬영에서 실질 비율이 75%이상인 고밀도 치밀형 유방의 여성은 유방암 발생 위험도가 지방형 유방의 여성에 비해 2-5배 증가한다 (1, 2).

조직학적으로 치밀한 FGT는 종말관소엽단위 (terminal ductolobular unit, TDLU) 및 유관 (duct)을 포함한 선상피 요소와 간질 (stroma) 섬유 요소로 구성된다. 소엽 (또는 TDLU)은 유방암과 전구 (precursor) 병변들의 주요 해부학적 근원이다 (3). 젊은 여성이나 치밀 유방에서 TDLU와 간질성분이 많이 관찰된다. 하지만 나이가 들어감에 따라 TDLU는 생리학적으로 퇴화하고 선 조직구성 요소의 범위는 감소한다 (4). 양성 유방 생검 표본을 사용하여 배경 조직의 소엽 퇴화 (lobule involution) 정도를 평가한 Mayo Clinic 연구들에서 소엽 퇴화와 유방암 위험 감소 사이의 연관성과 유방촬영에서 유방 밀도와 소엽 밀도 사이의 역 연관성이 발견되었다 (5-8). 그러나 유방촬영에서 유방 밀도 (흰색 영역)는 선 조직과 섬유 조직을 모두 반영하므로 두 조직 유형을 구별하는 데 사용할 수 없다. 유방촬영에서 유사하게 치밀한 유방을 가진 여성은 소엽의 퇴화가 없는 것부터 간질로 완전 대체된 소엽 퇴화

까지 다양한 스펙트럼을 가진다.

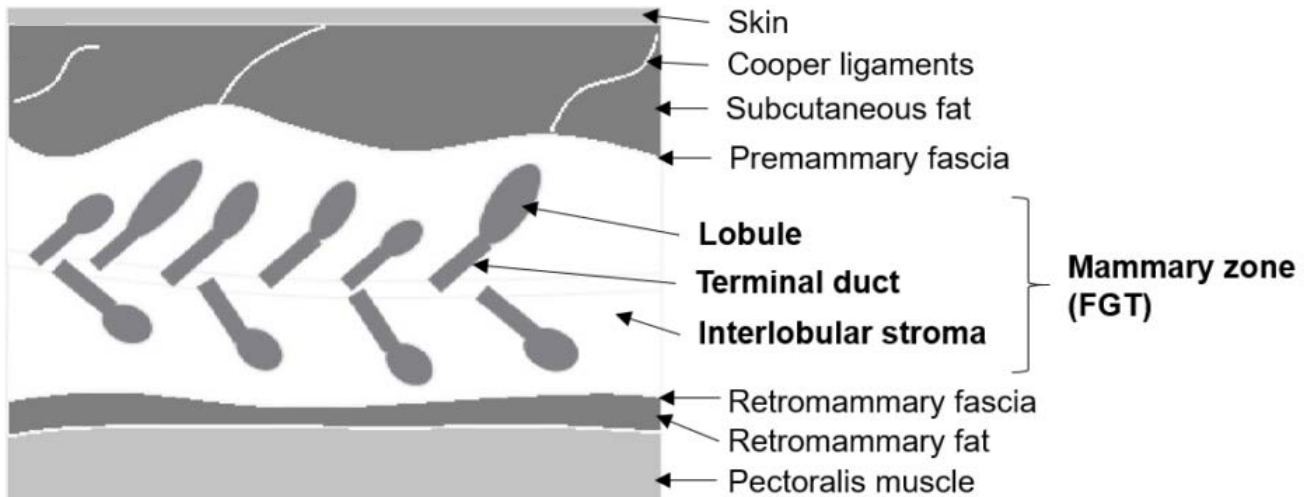
유방초음파가 국내외에서 치밀유방 여성의 유방암 검진에 사용이 증가하고 있다 (9). 유방초음파는 유방촬영에서 잠재된 암의 발견과 진단을 가능하게 하는 것 외에도 에코 발생도 (echogenicity)를 기반으로 FGT의 선 조직과 섬유성 간질을 구별하는 데 사용할 수 있다 (10). FGT의 초음파 소견은 개인마다 다르고 동일한 개인에서도 시간이 지남에 따라 다를 수 있다 (11). FGT에서 선 조직과 섬유성 간질은 초음파에서 각각 회색 영역 (지방과 같은 등 에코)과 흰색 영역 (지방보다 높은 고 에코)으로 보인다. FGT 내부의 선조직성분 (glandular tissue component, GTC)의 평가와 분류 방법이 국내 연구진에 의해 처음으로 제안되었다 (12, 13).

본 종설에서는 유방초음파에서 GTC 평가와 분류 방법, 미래 유방암 위험과 GTC의 관련성 연구 결과, 현재 초음파 BI-RADS 조직구성의 문제점 그리고 향후 연구 과제 등에 대해 알아보려고 한다.

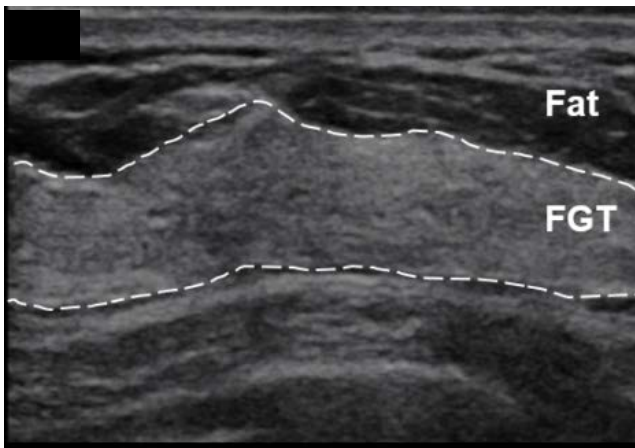
1. 초음파 GTC의 평가와 분류

GTC의 평가는 유방초음파에서 피하 및 후선 지방으로 둘러싸인 FGT에서 섬유성 간질을 나타내는 흰색 영역에 대한 선 조직을 나타내는 회색 영역의 비율을 의미한다 (그림 1). 선 조직과 구별되는 FGT의 지방 소엽은 GTC 평가에서 포함시키지 않는다. GTC는 양측 유방초음파 영상을 기반으로 각 여성에 대해 최소 (minimal, FGT의 25% 미만), 경도 (mild, FGT의 25%-49%), 중등도 (moderate, FGT의 50%-74%) 또는 고도 (marked, FGT의 75% 이상)로 정성적으로 분류하고 판독문에는 P1, P2, P3, P4의 약자로 기록한다. GTC는 유방 FGT의 50%를 구성하는 GTC를 기준으로 최소 또는 경도 GTC에 대해 "낮음"으로, 중등도 또는 고도 GTC에 대해 "높음"으로

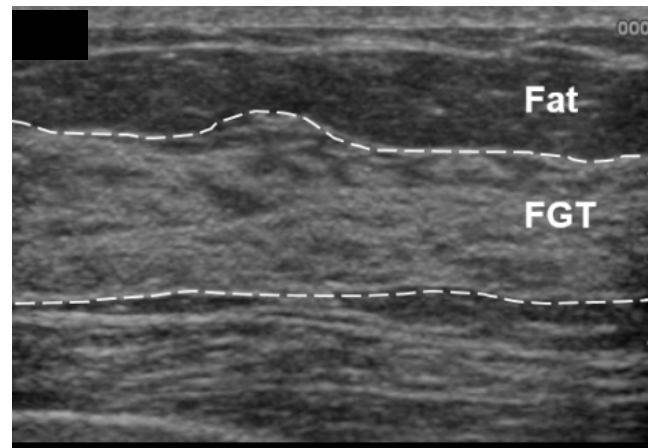
통신저자: 문우경
(03080) 서울시 종로구 대학로 101,
서울대학교병원 영상의학과
Tel. (02) 2072-2584 Fax. (02) 743-6385
E-mail: moonwk@snu.ac.kr



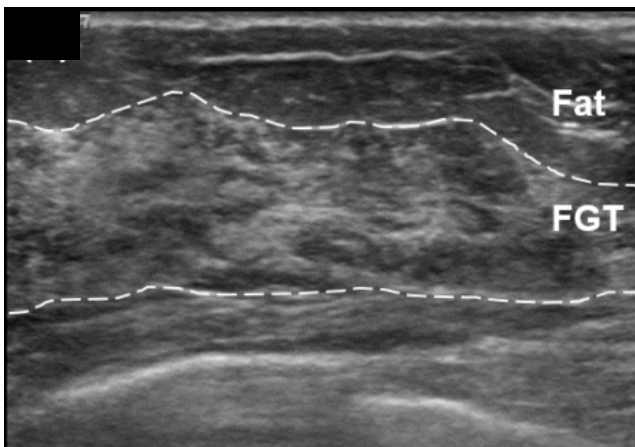
a



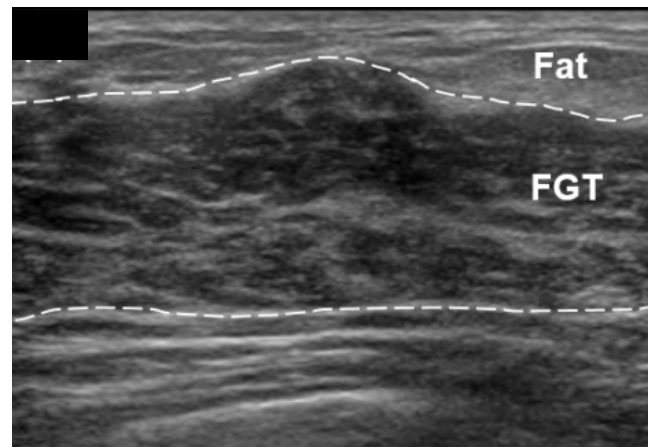
b



c



d



e

그림 1. 초음파 GTC의 분류 방법. (A) 유방의 초음파 해부학 모식도로 섬유선조직 (fibroglandular tissue, FGT) 내의 선 조직은 회색 영역으로, 섬유성 간질은 흰색 영역으로 보인다. 선조직성분 (glandular tissue component, GTC)은 유방 전체를 스캔한 후 FGT (B-E의 점선 사이 영역)에서 회색 영역 대 흰색 영역의 비율로서 정성적으로 평가하며 4가지 범주로 분류된다. (B) 최소 (FGT의 <25%), (C) 경도 (FGT의 25%–49%), (D) 중등도 (FGT의 50%–74%), (E) 고도 (FGT의 ≥75%). (이수현 등, Radiology 2021의 Figure 재사용)

재 분류할 수도 있다.

11명의 방사선 전문의가 참여한 이전의 전향적 연구에서, 치밀 유방을 가진 31명의 여성 지원자에서 GTC의 정성적 분류에 대한 관찰자간 일치 수준은 중등도 (moderate) 였다. 4개 범주 분류에 대한 평균 κ 값은 0.41이고 이분법 분류에 의한 평균 κ 값은 0.52였다 (12).

2. 초음파 GTC와 미래 유방암의 연관성 연구

(1) 방법

2012년 1월부터 2015년 12월까지 서울대학교병원 강남센터에서 유방암 병력이 없고 유방촬영에서 음성 소견을 보인 치밀유방 여성을 대상으로 시행한 유방초음파 검사를 후향적으로 확인하였다. GTC는 초음파 검사 당시 최소 (P1), 경도 (P2), 중등도 (P3) 또는 고도 (P4)로 보고했다. 유방 생검 결과가 양성인 여성에서 정상 배경 조직의 소엽 퇴화 정도는 영상정보가 없는 유방병리학 전문의에 의해 없음 (no, 0% TDLU 퇴화), 경도 (mild, 1%-24% TDLU 퇴화), 중등도 (moderate, 25%-74% TDLU 퇴화) 또는 완전 (complete, $\geq 75\%$ TDLU 퇴화)으로 분류되었다 (14). 암 진단을 받았거나 6개월 후 추적 관찰한 여성의 GTC 관련 유방암 위험은 Cox 비례 위험 회귀 분석을 사용하여 추정했고 누적 로지스틱 회귀 분석을 사용하여 GTC와 소엽 퇴화 간의 연관성을 평가했다 (13).

(2) 결과

8,483명의 여성 (평균 연령, 49세 $\pm$ 8 [표준편차]) 중 137명이 평균 5.3년의 추적 기간 동안 유방암에 걸렸다. 초음파 검사 당시 GTC는 최소 968명 (11.4%), 경도 4326명 (51.0%), 중등도 2331명 (27.5%), 고도 858명 (10.1%) 이었다. 유방암이 발병한 여성은 유방암이 발병하지 않은 여성에 비해 높은 기준선 GTC 비율이 더 높았다 (각각 48.9% [67/137] 와 37.4% [3122/8346]; $P = .01$). 유방암의 누적 발생률은 기저 GTC가 낮은 여성보다 기저 GTC가 높은 여성에서 더 높았다 (Gray's test, $P = .01$) (그림 2). 단변수 분석에서 기준선 GTC가 높을수록 유방암 위험 증가와 관련이 있었다 (HR, 1.6; 95% CI: 1.1, 2.2; $P = .01$). 다변수 분석에서 기준선 GTC는 다른 위험 요소 즉, 연령, 폐경 여부, 양성 조직검사 과거력, 유방암 가족력 및 유방 밀도 (극도 치밀 vs. 비균질 치밀)를 공변수로 조정 한 후에도 유방암 위험과 관련된 유일한 요소였다 (HR, 1.5; 95% CI: 1.05, 2.1; $P = .03$) (13).

8,483명의 여성 중 233명의 여성이 초음파 GTC 평가 후 1개월 이내에 양성 유방 생검 결과를 받았다. 소엽 퇴화 정도는 20명 (8.6%)에서 완전, 103명 (44.2%)에서 중등도, 87명 (37.3%)에서 경도, 23명 (9.9%)에서 없음이었다. GTC는 소엽 퇴화와 역 관련성이 있었다 (그림 3). 없음, 경도 또는 중등도의 퇴화가 있는 여성은 완전 퇴화 여성에 비해 중등도 또는 고도 GTC에 큰 오즈 (odds)를 보였다

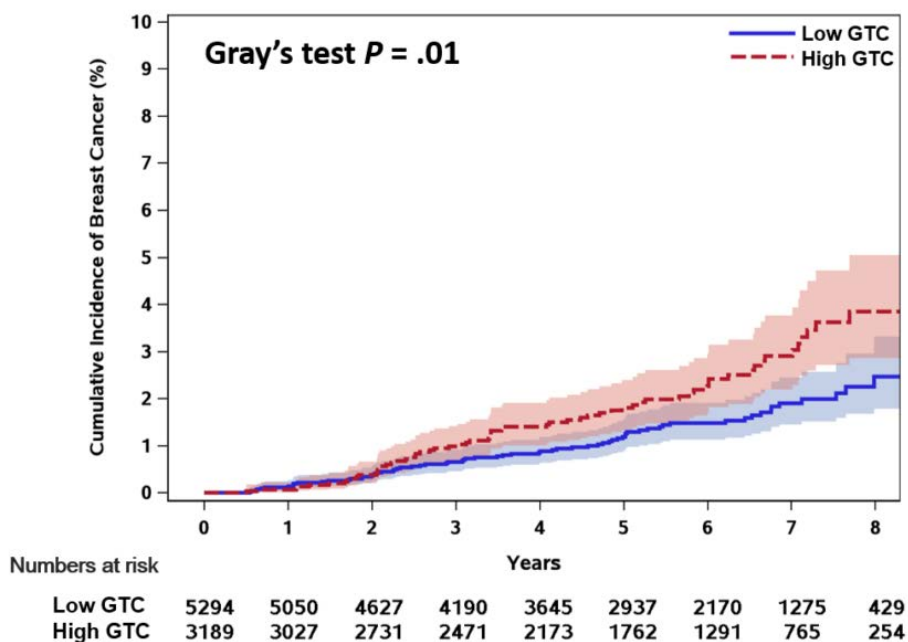


그림 2. 그래프는 유방초음파로 평가한 낮은 GTC와 높은 GTC구분에 따른 Kaplan-Meier 누적 유방암 발생률 차이를 보여준다. GTC = glandular tissue component (이수현 등, Radiology 2021의 Figure 재사용)

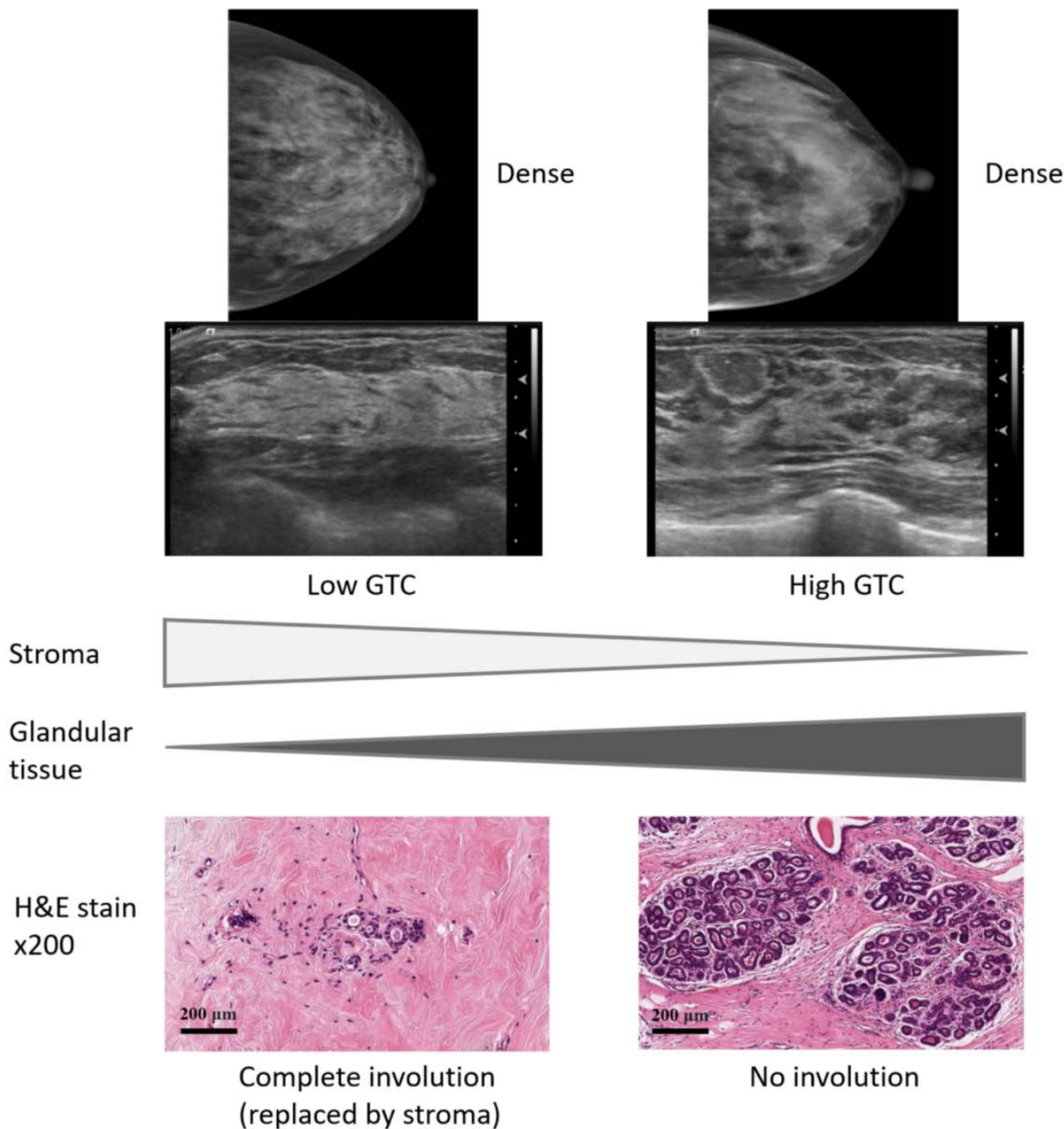


그림 3. 이미지들은 유방촬영에서 유사한 유방 밀도를 가진 여성의 초음파 GTC와 소엽 퇴화 사이의 연관성을 보여준다. 초음파는 소엽 퇴화가 없는 선 조직과 완전한 소엽 퇴화가 된 섬유성 간질을 구별할 수 있다. GTC = glandular tissue component, H&E = 헤마톡실린과 에오신 (이수현 등, Radiology 2021의 Figure 재사용).

(오즈비 4.9 [95% CI: 1.5, 16.6], 2.6 [95% CI: 0.95, 7.2] 및 1.8 [95% CI: 0.7, 4.6]) (P = .004).

(3) 임상적 의의

이 연구 결과는 유방초음파는 소엽 퇴화가 없는 선 조직으로 구성된 치밀 유방과 완전히 소엽 퇴화가 된 간질로 구성된 치밀 유방을 구별할 수 있으며 높은 GTC가 치밀

유방의 미래 유방암 예측에 중요하다는 것을 시사한다. 치밀 유방을 가진 8,483명 여성의 처음 초음파 GTC 분포는 최소 968명 (11.4%), 경도 4,326명 (51.0%), 중등도 2,331명 (27.5%), 고도 858명 (10.1%)으로 치밀 유방 여성의 37.6%가 높은 GTC였다.

유방촬영에서 치밀 유방의 유병률은 미국에서 40-74세 여성의 약 43%로 우리나라에서는 60%로 알려져 있다 (15, 16). 초음파 또는 MRI를 사용한 유방암에 대한 추가 검진은 유방이 치밀한 여성에게 도움이 될 수 있으며, 결과적으로 암 발견이 증가하고 간격 암이 감소할 수 있다 (17-20). 그러나 불필요한 생검 및 후속 조치로 이어지는 위양성 결과로 인한 잠재적인 피해, 심리적 불안 및 의료 비용 증가로 인해 미국예방정책특별위원회 (United States Preventive Services Task Force)는 치밀한 유방을 가진 여성에서 추가 검진은 이익과 위해의 균형을 평가하기 위한 증거가 불충분하다고 결론지었다 (21). 따라서 간격암이나 진행성 유방암 발생의 고위험군 여성에서는 보다 강화된 검진을 통한 위험도 기반의 개인별 검진이 바람직하다 (22, 23). 이를 위해 미국의 유방암감시컨소시엄 (Breast Cancer Surveillance Consortium)은 연령, 인종, 1등친 가족력, 양성 유방 생검 과거력, BI-RADS 밀도 분류 등 5가지 요소를 기반으로 한 5년 위험 모델을 사용 중이다 (24, 25). 또한, 유방암 위험에 대한 보다 정확하고 개인화된 예측을 위해 최근에 조사된 영상 및 병리학적 바이오마커에는 유방 MRI에서의 배경 실질 증강 (background parenchymal enhancement, BPE) 및 양성 유방 생검 표본의 소엽 퇴화가 포함된다 (6, 26, 27). 초음파는 MRI나 생검에 비해 대부분의 영상의학과에서 널리 사용되며 조영제 주입이나 침습적 시술이 필요하지 않아 반복 평가에 적합하다. 따라서 유방초음파를 이용한 유방암 위험 예측은 많은 여성의 임상 진료에 쉽게 적용될 수 있다.

(4) 제한점

첫째, 이 연구는 단일의 전문화된 대규모 검진 센터에서 수행된 후향적 연구이다. 다기관에서 전향적 검증이 필요하다. 둘째, 유방암 발병률은 지역 또는 국가암등록사업의 유방암 데이터와 함께 조사되지 않았다. 차선택으로 해당 상급병원에서 시행한 진단 및 추적 유방검진을 참고기준으로 삼았다. 따라서 추적 데이터가 없는 3,077명의 여성 (적격 여성의 26.6%)은 생존 분석에서 제외되었다. 셋째, 이 연구에서 초음파 GTC는 전체 유방을 스캔한 후 평

가된 반면, 소엽 퇴화는 바늘 생검 표본의 양성 병변 근처의 배경 조직에서 평가되었다. 단일 생검 부위에서 평가된 소엽 퇴화는 전체 유방의 상태를 반영할 수 있다고 알려져 있지만 완전 일치는 아니다 (8, 14). 마찬가지로 유방초음파에서 섬유성 간질의 상대적 양과 분포도 그리고 유선 구성 요소는 개인 내에서 유방의 한 부분과 다른 부분이 다를 수 있다 (11, 28). 그러므로 유방의 같은 위치에서 GTC와 소엽 퇴화를 비교하는 연구가 필요하다. 넷째, 초음파에서 회색 영역을 소엽에 의한 것으로 가정하였는데 최근 일본의 유방절제술 표본을 이용한 연구에 의하면 GTC는 TDLU뿐만 아니라 주위 간질 (surrounding stroma)에 의한 것일 수 있다 (10). TDLU와 주위 간질은 초음파에서 유사하게 보이므로 주위 간질이 많은 유선은 소엽이 작더라도 많은 회색 영역을 가질 수 있다. 그러므로 소엽 퇴화 정도를 병리 표본과 일치시키기 위해서는 주변 간질과 부종 간질 (edematous stroma)을 구별해야 한다. 마지막으로, GTC 평가의 관찰자간 동이의 문제이다. 초음파 GTC에 대한 관찰자간 일치도의 평균 κ 값은 0.41이었는데 (12) 이 일치 수준은 유방 밀도의 유방촬영 평가와 비슷하거나 더 낮고 초음파 배경에코 (background echotexture)나 MRI BPE에 대한 것과 비슷하거나 더 높다 (29-33). 하지만 초음파는 영상판독뿐 아니라 영상획득에서도 검사자 의존성이 크다. 그러므로 유선 전체 영상획득의 객관성 확보 측면에서 수동초음파보다는 자동초음파 방식이 더 GTC 분류에 적합할 수 있다 (34, 35).

3. 초음파 BI-RADS의 조직구성과 GTC에 대한 전문가 토론

현재 사용하고 있는 초음파 BI-RADS (2013년 버전)에서 조직구성은 FGT와 지방의 균형이란 관점에서 배경에코로 정의하고 있으며 균질-지방 (homogeneous-fat), 균질-섬유선 (homogeneous-fibroglandular), 비균질 (heterogeneous) 세가지로 분류하고 있다 (34). 이는 2003년 초판과 비교해서 세가지 분류와 사용 용어는 동일하나 비균질 배경에코에 대한 정의와 분류 기준이 바뀌면서 동일한 증례가 다르게 분류될 수 있어 실제 사용 의사들에게 혼란을 야기하고 있다.

초음파 BI-RADS 책임 저자인 Wendie Berg 박사, Ellen Mendelson 박사 그리고 저자간에 초음파 BI-RADS의 조직구성 문제에 대해 2019년 전자 메일을 이용한 토의가 진행되었다. 저자는 먼저 현재 BI-RADS 조직구성 기술의 문제점 (2003년 버전과의 충돌 및 본문 텍스

트와 대표 증례 사진의 불일치)을 제기하고 유방암 위험성에 기반을 둔 GTC 분류의 추가 필요성을 제기했다. BI-RADS 2003년 초판의 리더였던 Wendie Berg 박사는 "비균질 에코텍스처의 원래 의도는 FGT와 지방의 양 자체와는 구별되는 것으로 스캔하는 동안 그림자 영역 (종종 섬유증) 등 복잡성 (complexity)과 더 관련이 있습니다. 내 생각에 그것은 드물고 (uncommon) 일반적으로 유방촬영의 매우 바쁜 유방 (busy breast)과 같습니다. 문제는 이러한 분류의 낮은 판독자간 일치도 즉 재현성입니다"라고 밝혔다. 이에 대해 저자는 "제 생각은 특히 치밀한 유방의 검진 검사 초음파 보고서에 FGT 에코의 수준 (등급 1-4)을 추가하는 것입니다. 현재 사용하고 있는 2013년 초음파 BI-RADS는 MRI BI-RADS에서 FGT의 양과 유사한 지방 및 FGT 균형에 초점을 맞췄습니다. 극도로 치밀한 유방 (BI-RADS 카테고리 D)에서 99%는 균질한 배경 에코 조직이지만 FGT의 GTC로 이 유방을 추가로 분류할 수 있습니다. 평가의 관찰자 간 가변성이 문제이지만 MRI의 BPE도 마찬가지입니다. 전형적인 증례와 교육 (아마도 자동초음파를 사용)이 포함된 아틀라스는 재현성을 향상시킬 수 있습니다"라고 응답했다. 반면 BI-RADS 2013년 버전을 주도했던 Ellen Mendelson 박사는 "BI-RADS에서 말하는 초음파 민감도의 감소와 연관된 비균질은 내재적 위험 (inherent risk)의 척도라기보다 유방촬영에서 마스킹 (masking)의 초음파 표현으로 생각됩니다. 당신의 조직구성과 그것이 나타내는 것에 대한 분석은 정확히 내 생각과 동일합니다. MRI는 대부분의 유방촬영상 치밀한 조직이 항상 생체 활성 (bioactivity)을 나타내는 것은 아니라는 점을 이해하는 가장 쉬운 방법입니다. 내가 생각하는 것처럼 특정 초음파 패턴이 위험과 관련이 있다는 것을 입증될 수 있다면 초음파는 높은 공간 해상도를 가진 단층촬영 방식으로서 평균-중간 위험도 여성에게 선택되는 비침습적 보조 선별 검사가 될 수 있습니다. 나는 초음파 BI-RADS 조직구성 섹션이 (FGT 양과 BPE의 두 섹션이 있는 MRI에서처럼) 확장되어 이러한 패턴을 위험과 더 연관시켜야 한다고 생각합니다"라고 의견을 밝혔다.

이상의 토의에서 알 수 있듯이 초음파 유방 조직구성의 분류는 그 개념이 유방암의 위험성에 기반을 두느냐 (GTC 분류) 또는 마스킹 효과에 기반을 두느냐 (BI-RADS 2003년과 2013년 분류)에 따라 분류 방식이 달라질 수 있다. 그러므로 이러한 측면에서 GTC와 현재 BI-RADS 배경에코 분류의 효용성을 여러 기관에서 비교 확인하는 것이 필요하다.

4. 향후 연구 과제

유방촬영에서의 밀도와 마찬가지로 유방초음파에서의 GTC가 병변 검출력 특히 유방암 민감도에 영향을 미치는지에 대한 연구가 필요하다. 높은 GTC를 가진 여성에서 유방초음파는 낮은 GTC를 가진 여성에 비해 병변 검출력이 떨어질 것으로 추정되지만 아직까지 이와 관련된 연구결과가 보고된 바 없다. 세컨드룩 초음파 성적이나 조직검사 위음성률에도 영향을 미칠 수 있다 (28). 또한 GTC가 단기추적검사 및 특이도에 미치는 영향 분석도 중요하다. MRI BPE의 경우 유방암 발견의 MRI 민감도를 낮추지는 않지만 단기 추적검사나 조직검사율은 높이는 것으로 보고되었다 (36, 37). 또한 GTC와 종양 크기 측정, 유방암 예후 인자나 치료반응 또는 재발과의 상관관계도 연구할 만한 내용이다 (38).

유방암의 다른 위험인자인 나이, 출산력, 초경/폐경 연령, 폐경후 호르몬사용, 비만, 가족력, BRCA 유전자 변이와 GTC의 관련성이나 유방 밀도, GTC, BPE의 상관관계 분석 등도 필요하다 (39-43). 또한 유방 밀도나 BPE 측정 방법과 마찬가지로 정성적 평가뿐 아니라 컴퓨터를 사용하여 GTC를 정량적으로 측정할 필요성도 증가하고 있다 (44, 45).

5. 결론

유방촬영의 밀도, 초음파의 GTC, MRI의 BPE 등 여성의 개인적 조직 특성은 유방암 발생의 위험도, 검진 및 진단 성적 및 치료 효과 판정 등에 영향을 미칠 수 있으므로 이를 고려한 검사와 판독을 하는 것이 필요하다. 본 연구팀은 초음파 GTC를 4단계로 나누는 방법을 제안했으며 GTC가 치밀한 유방의 여성에서 미래 유방암 위험의 독립적인 예측 인자임을 발견했다. 즉 초음파는 소엽 퇴화가 없는 선 조직으로 구성된 치밀 유방과 완전히 소엽 퇴화가 된 간질로 구성된 치밀 유방을 구별할 수 있으며 높은 GTC가 치밀 유방의 미래 유방암 예측에 중요하다는 것이다. 영상 바이오마커로서 GTC의 임상 적용을 위해서는 몇 가지 해결해야 할 과제들이 있으며 특히 검진 초음파에서 GTC가 유방암의 위험을 계층화 할 수 있는지와 유방암 진단 성적과 관련성이 있는지를 확인하기 위한 전향적 다기관 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(3):227-236
2. Sickles EA. The use of breast imaging to screen women at high risk for cancer. *Radiol Clin North Am* 2010;48(5):859-878
3. Wellings SR, Jensen HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst* 1973;50(5):1111-1118
4. Hutson SW, Cowen PN, Bird CC. Morphometric studies of age related changes in normal human breast and their significance for evolution of mammary cancer. *J Clin Pathol* 1985;38(3):281-287
5. Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, et al. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1600-1607
6. McKian KP, Reynolds CA, Visscher DW, et al. Novel breast tissue feature strongly associated with risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5893-5898
7. Ghosh K, Vachon CM, Pankratz VS, et al. Independent association of lobular involution and mammographic breast density with breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(22):1716-1723
8. Ghosh K, Hartmann LC, Reynolds C, et al. Association between mammographic density and age-related lobular involution of the breast. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2207-2212
9. Butler RS, Hooley RJ. Screening breast ultrasound: update after 10 years of breast density notification laws. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214(6):1424-1435
10. Izumori A, Horii R, Akiyama F, Iwase T. Proposal of a novel method for observing the breast by high-resolution ultrasound imaging: understanding the normal breast structure and its application in an observational method for detecting deviations. *Breast Cancer* 2013;20(1):83-91
11. Stavros AT. Breast ultrasound. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 65-78
12. Kim WH, Lee SH, Chang JM, Cho N, Moon WK. Background echotexture classification in breast ultrasound: inter-observer agreement study. *Acta Radiol* 2017;58(12):1427-1433
13. Lee SH, Ryu HS, Jang MJ, et al. Glandular tissue component and breast cancer risk in mammographically dense breasts at screening breast US. *Radiology* 2021;301(1):57-65
14. Vierkant RA, Hartmann LC, Pankratz VS, et al. Lobular involution: localized phenomenon or field effect? *Breast Cancer Res Treat* 2009;117(1):193-196
15. Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, et al. Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(10):dju255
16. Hong S, Song SY, Park B, et al. Effect of digital mammography for breast cancer screening: a comparative study of more than 8 million korean women. *Radiology* 2020;294(2):247-255
17. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 2012; 307:1394-1404
18. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10016):341-348
19. Harada-Shoji N, Suzuki A, Ishida T, et al. Evaluation of adjunctive ultrasonography for breast cancer detection among women aged 40-49 years with varying breast density undergoing screening mammography: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;4(8):e2121505
20. Cho N, Han W, Han BK, et al. Breast cancer screening with mammography plus ultrasonography or magnetic resonance imaging in women 50 years or younger at diagnosis and treated with breast conservation therapy. *JAMA Oncol* 2017;3(11):1495-1502
21. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164(4):279-296
22. Kerlikowske K, Zhu W, Tosteson AN, et al. Identifying women with dense breasts at high risk for interval cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015;162(10):673-681
23. Kerlikowske K, Sprague BL, Tosteson ANA, et al. Strategies to identify women at high risk of advanced breast cancer during routine screening for discussion of supplemental imaging. *JAMA Intern Med*

- 2019;179(9):1230-1239
24. Tice JA, Cummings SR, Smith-Bindman R, Ichikawa L, Barlow WE, Kerlikowske K. Using clinical factors and mammographic breast density to estimate breast cancer risk: development and validation of a new predictive model. *Ann Intern Med* 2008;148(5):337-347
25. Tice JA, Miglioretti DL, Li CS, Vachon CM, Gard CC, Kerlikowske K. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3137-3143
26. Arasu VA, Miglioretti DL, Sprague BL, et al. Population-based assessment of the association between magnetic resonance imaging background parenchymal enhancement and future primary breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2019;37(12):954-963
27. Figueroa JD, Pfeiffer RM, Brinton LA, et al. Standardized measures of lobular involution and subsequent breast cancer risk among women with benign breast disease: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159(1):163-172
28. Izumori A, Kokubu Y, Sato K, et al. Usefulness of second-look ultrasonography using anatomical breast structures as indicators for magnetic resonance imaging-detected breast abnormalities. *Breast Cancer* 2020;27(1):129-139
29. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(23):1801-1809
30. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB. Operator dependence of physician-performed whole-breast US: lesion detection and characterization. *Radiology* 2006;241(2):355-365
31. Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A, et al. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast* 2005;14(4):269-275
32. Melsaether A, McDermott M, Gupta D, Pysarenko K, Shaylor SD, Moy L. Inter- and intrareader agreement for categorization of background parenchymal enhancement at baseline and after training. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(1):209-215
33. Grimm LJ, Anderson AL, Baker JA, et al. Interobserver variability between breast imagers using the fifth edition of the BI-RADS MRI lexicon. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(5):1120-1124
34. Mendelson EB, Böhm-Vélez M, Berg WA, et al. ACR BI-RADS Ultrasound. In: ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th Edition, American College of Radiology, Reston, VA, 2013; 128-130
35. Choi WJ, Kim SH, Shin HJ, et al. Automated breast US as the primary screening test for breast cancer among East Asian women aged 40-49 years: a multicenter prospective study. *Eur Radiol* 2021;31(10):7771-7782
36. Hambly NM, Liberman L, Dershaw DD, Brennan S, Morris EA. Background parenchymal enhancement on baseline screening breast MRI: impact on biopsy rate and short-interval follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196:218-224
37. DeMartini WB, Liu F, Peacock S, Eby PR, Gutierrez RL, Lehman CD. Background parenchymal enhancement on breast MRI: impact on diagnostic performance. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198:W373-380
38. Ko KH, Son EJ, Kim IW. Accuracy of ultrasound for preoperative assessment of tumor size in patients with newly diagnosed breast cancer: is it affected by the background parenchymal echotexture? *J Ultrasound Med* 2018;37(11):2621-2630
39. Kim WH, Moon WK, Kim SJ, et al. Ultrasonographic assessment of breast density. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138:851-859
40. Ko ES, Lee BH, Choi HY, Kim RB, Noh WC. Background enhancement in breast MR: correlation with breast density in mammography and background echotexture in ultrasound. *Eur J Radiol* 2011; 80:719-723
41. Ko KH, Jung HK, Kim I. Analysis of background parenchymal echogenicity on breast ultrasound: correlation with mammographic breast density and background parenchymal enhancement on magnetic resonance imaging. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(33): e7850
42. Kim SJ, Jung HK, Han BK, et al. Relationship between breast ultrasound background echotexture and magnetic resonance imaging background parenchymal enhancement and the effect of hormonal status thereon. *Ultrasound Q* 2020;36(2):179-191
43. Kawamura A, Satake H, Ishigaki S, et al. Prediction of

- background parenchymal enhancement on breast MRI using mammography, ultrasonography, and diffusion-weighted imaging. Nagoya J Med Sci 2015;77(3):425-437
44. Ikedo Y, Morita T, Fukuoka D, et al. Automated analysis of breast parenchymal patterns in whole breast ultrasound images: preliminary experience. Int J Comput Assist Radiol Surg 2009; 4:299-306
45. Moon WK, Shen YW, Huang CS, et al. Comparative study of density analysis using automated whole breast ultrasound and MRI. Med Phys 2011; 38:382-389