

MRI Screening in Women with High - Risk of Breast Cancer

국 신 호

성균관의대 강북삼성병원 영상의학과

유방암 검진에 있어서 mammography는 유일하게 검증된 일차적 영상 검사이나 40세 이하의 여성에서는 치밀한 유선조직으로 인해 sensitivity가 떨어지는 것이 제한점이라 하겠다(false negative 5 - 15%). 초음파의 경우는 specificity가 낮고 operator dependent하다는 점이 유방암 고위험군의 젊은 여성을 대상으로 한 검진을 제외하고는 검진에 부적합한 것으로 평가되고 있다. MRI는 작은 조기유방암 진단에 매우 높은 sensitivity를 보여 유방암 검진에 유용한 보조적인 역할을 할 수 있을 것으로 기대되었다. 그러나 MRI는 mammography나 초음파등의 검사에 비해 검사 비용이 비싸고, MRI에서만 찾아지는 병변에 대한 조직 검사가 불편화되지 못하였고, 무엇보다 다양하게 보고 된 specificity(37 - 97%)로 인하여 일반인에 대한 검진에는 적절치 않은 상태이다.

한편 유전학의 발전으로 유방암과 관계된 유전적 소인이 있음을 진단 받는 환자들의 수는 증가하는 추세이다. 유전적 소인과 관계된 유방암 환자들은 전체 유방암의 5 - 10%를 차지하며, 이 중 50%는 BRCA1과 BRCA2 genes(inherited by mutation, highly penetrant, autosomal-dominant)에 의한 것이 밝혀졌고 나머지 50%는 undefined BRCA genes으로 추정된다. BRCA genes은 유방 및 난소암과 관계가 있으며, 일생동안 BRCA1의 경우 80 - 90%에서, BRCA2의 경우 60 - 80%의 매우 높은 유방암 발생 위험을, 이미 유방암의 과거력이 있는 경우 60%에서 2차적 유방 또는 난소암 발생 위험을 갖는다. 이들에게 있어서 현재의 선택으로는 예방적 유방절제술을 하기도 하나 이는 권장되지 않으며, antiestrogen Tamoxifen과 같은 것을 사용한 예방적 항암치료에 대한 연구도 진행 중에 있으나, 가장 바람직한 것으로는 일생동안 임상 및 영상검사를 이용한 정기적인 검진이 추천된다. 현재 이러한 환자들에게 권장되는 검진 지침은 18 - 20세부터 매달 유방 자가진단을, 20 - 35세부터 전문가에게 년 2회 임

상 유방 검진을 하고 25 - 35세 사이에 mammography 검진을 시작하도록 권하고 있다.

그러나 유전적 인자와 관계된 유방암의 경우 매우 젊은 나이부터 발생하고, 폐경기 이전에 이미 50% 이상에서 유방암이 발생되며, 조직병리 및 예후에서 high grade의 receptor negative의 경향이 있을 뿐 아니라, 유방의 방사선 노출에 의한 위험이 일반인에 비해 높으며, 젊은 연령으로 인해 대부분 치밀 유방이 많아 조기 진단이 매우 절실하지만 임상검사나 mammography를 이용한 검진에는 한계와 제약이 따른다. 따라서 치밀 유방과 관계없이 높은 sensitivity를 보이고 비교적 높은 specificity를 갖으며 방사선 조사에 대한 위험이 없는 MRI 검진이 이러한 환자 군의 유방암 조기발견에 도움이 될 것으로 기대되어 1990년대 후반부터 여러 나라에서 공동적 연구가 활발히 진행 중이며 그 결과가 지속적으로 보고 되고 있다 (1 - 10).

이들 연구에서 발표된 결과에 따르면 (1 - 5), MR은 유전적 인자를 지닌 유방암 발생의 위험이 높은 환자 군의 검진에 유용하였으며, mammography, high-resolution US, 및 MRI 등의 영상검사의 비교에서 MRI가 병변의 진단에 가장 정확한 검사로 병변의 분류 및 국소적 병기의 결정에 있어서도 가장 정확하였다 (Table 1). 또한 MR 검진에서 발견된 병변의 경우 임상에서 발견되는 것보다 다른 영상검사에서는 찾지 못한 MR에서만 관찰된 병소가 많았으며, 찾아낸 병변들의 크기가 훨씬 작았으며, 낮은 병기를 나타냈고 하였다. 이러한 결과들은 MRI의 매우 높은 sensitivity외에도 BRCA2와 달리 BRCA1과 관계된 유방암들은 석회화를 잘 동반하지 않으며, 병리적으로 pushing margins과 lobulated borders를 보이는 경계가 명확한 병변의 특징과도 관계가 있을 것으로 생각된다. 이러한 병변들은 mammography나 초음파에서는 잘 보이지 않거나 양성양 병변으로 생각될 수 있으나 MRI에서는 morphology 뿐 아니라 kinetic analysis를 이용하여 유방암의 진

Table 1. Results from Studies of MR Screening for Breast Cancer in Women at High Risk

Investigators	Country, City	No. of Women Reported	No. of BRCA1 or BRCA2 Carriers	No. of Cancers Detected	MR Results		Other Modalities Tested*
					Sensitivity (%)	Specificity (%)	
Warner et al (5)	Canada, Toronto	236	236	22	77*	95.4	Mammography, US, physical examination
Kuhl et al (3, 6)	Germany, Bonn	192		15	100	95	Mammography, US
Podo et al (7)	Italy, Rome	105		8	100	99	Mammography, US, physical examination
Stoutjesdijk et al (8)	Netherlands, Nijmegen	179		13	100	89.3	Mammography, physical examination
Tilanus-Linthorst et al (9)	Netherlands, Rotterdam	109		3	100		Mammography, physical examination
Kriege et al (10)	Netherlands (national study)	1909	358	51	79.5	89.9	Mammography, physical examination
Leach et al (11)	UK (national study)	669	120	35	77	81	Mammography

Warren RM, et al. Radiology. 2005;236:779-788

단이 가능하였기 때문이다.

유방암 진단에 있어서 MRI의 보고자마다 다양한 specificity를 보인 것은 대상 환자, 환자의 연령, 병변의 병리적 특성, MR 장비의 field strength, 제조회사 별 기기 및 사용 protocol의 차이와 판독 기준의 다양성에 의한 것이다. 최근의 보고 (6-10)들은 검진 tool로서 MRI를 사용하는데 걸림돌이 되었던 specificity에 있어서도 검진 환자들을 대상으로 한 결과에서 수용 가능한 범위의 높은 결과 (81-95.4%)를 얻었으며, 다른 영상검사와 함께 했을 때 더 좋은 결과를 보였다고 하였다 (Table 2). 이러한 결과들은 유전적 인자를 지닌 유방암 발생의 위험이 높은 환자군의 검진에 있어서 MRI 사용에 대한 전망을 밝게 하고 있다.

MR 검진에 있어서 대상 군에 속하는 환자들의 범위는 유전적 소인을 갖는 군 외에는 아직 명확히 규정되지 못하였다. 검진을 시작하는 연령은 유방암의 위험이 매우 높고 젊은 연령에서부터 발생하기 때문에 유전적 소인이 있는 사람들은 일반인에 비해 보다 젊은 25-30세에는 검진을 시작해야 한다는 의견이 대부분이다. 검사의 간격은 이들에게서 발견되는 유방암은 mammography로 검진 결과 50%가 검진에서 발견되며 나머지 50%는 interval cancer라는 점과 rapid growth하는 highly aggressive한 tumor의 특성상 short lead time을 갖는다고 할 때 1년마다의 검사기간은 너무 길다는 의견이 지배적이며, 매 6개월마다의 검진 기간에 대한 의견이 있다. MR 검진에 사용된 검사 방법은 Kuhl 등 (1)의 경우 bilateral, 2D, contrast enhanced dynamic study 후 subtraction 영상을 얻어 morphologic 및 kinetic analysis를 하였고, equivocal lesion은 6개월 후 추적 검사를 하여 불필요한 조직 검사를 줄이고 specificity를 높이려 하였다. Brown 등 (2)의 경우 1차적으로 bilateral, 3D, contrast enhanced high

Table 2. Results from Studies of MR Screening for Breast Cancer in Women at High Risk

(a)

	MRI	MMG	Both
Sensitivity	77%	40%	94%
Specificity	81%,	93%,	77%

Leach MO, et al. Lancet. 2005;365:1769-1778

(b)

	MRI	MMG	US	CBE	Combined (4)	MMG+ CBE
Sensitivity	77%	36%	33%	9.1%	95%	45%
Specificity	95.4%	99.8%	96%	99.3%		

Waner E et al. JAMA, 2004;292:1317-1325

spatial resolution 검사를 한 후 equivocal lesion은 2 또는 6주 후 다른 menstrual phase를 택하여 2차적으로 contrast enhanced dynamic (high temporal resolution) study를 하여 sensitivity와 specificity를 높이려 하였다. 기기의 발전으로 high spatial and temporal resolution을 동시에 만족하는 영상을 얻는 것이 가장 바람직하다고 하겠다. 검진에 MRI의 사용에는 premenopausal 환자의 영상에 대한 풍부한 경험이 받쳐되어야 하겠고, 그밖에 double reading, 양성과 악성을 구별하기가 모호한 경우에 대한 유방암을 놓쳐 병기가 높아진대거나 조영증강된 양성병변의 불필요한 외과적 수술을 하지 않기 위한 단기간의 추적검사 (2-6주 후 또는 6개월)나 (1), 즉각적인 core biopsy를 하는 (2) 등의 노력이 동반되어야 할 것으로 생각된다. 또한 영상 판독에 있어서 morphologic 및 kinetic analysis는 필수적이다. 주의할 점으로는 MR에도 false negative가 있을 수 있으므로 MR 검사에서 이상이 없는 경우 임상 및 다른 영상검사 소견에 준하여 환자의 관리가 이

루어져야 할 것이다.

검진 tool로서 MR의 비용에 관한한 “ objective ” 하계는 비싼 것이 사실이나 비용에는 “ subjective ”한 면을 주장하는 의견도 있다.

참 고 문 헌

1. Kuhl CK, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000; 215:267-279
2. Brown J, et al. Magnetic resonance imaging screening in women at genetic risk of breast cancer: imaging and analysis protocol for the UK multicentre study *Magn Reson Imaging* 2000;18:765-776
3. Orel SG, et al. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001;220:13-30
4. Warner E, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at

- high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001; 119: 3524-3531
5. Kinkel K, et al. MR imaging: breast cancer staging and screening *Seminars in Surgical Oncology* 2001; 20:187-196
6. Kriege M, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351;5
7. Waner E et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*, 2004;292:1317-1325
8. Leach MO, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005;365:1769-1778
9. Warren RM, et al. Reading Protocol for dynamic contrast-enhanced MR images of the breast: sensitivity and specificity analysis. *Radiology*. 2005;236:779-788
10. Lehman CD, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer*. 2005;103:1898-905