

치밀유방의 추가검진과 유방영상 임상시험 Supplemental Screening in Dense Breasts and Imaging Clinical Trials

문 우 경

서울대학교 의과대학 영상의학교실

유방촬영은 만져지지 않는 작은 크기의 유방암 발견에 우수하며 정기적인 유방검진은 40세이상 여성에서 유방암으로 인한 사망률을 10-25% 낮춘다고 알려져 있다 (1). 하지만, 유방암 검진의 표준 방법인 유방촬영은 젊은 여성이나 치밀유방 여성에서는 폐경후 여성이나 지방형 유방에 비해 민감도가 떨어지고 위양성률이 높다 (2-4). 미국의 유방밀도 고지법률과 40대 여성에 대한 유방암 검진 지침 변경은 이러한 유방촬영 검진의 문제점을 반영한 것이며 이를 계기로 추가검진 영상검사에 대한 관심이 증가하고 있다 (5-8). 현재 치밀유방 여성에서 유방촬영에 보완 또는 추가 검진 영상검사로는 초음파, 디지털 유방 단층촬영 (digital breast tomosynthesis, DBT)과 자기공명영상 (magnetic resonance imaging, MRI)가 있으며 고위험 여성에선 MRI, 평균위험 여성에선 DBT와 초음파를 고려할 수 있다 (9). 하지만 이러한 지침을 모든 여성에게 권고하기에는 과학적 근거가 불충분하다 (10).

새로운 유방영상 검진법의 유용성을 주장하기 위해서는 기존방법인 유방촬영과 비교 수행한 임상시험의 결과와 비용효과 분석 등의 과학적 근거가 필요하다. 추가 영상검사를 통한 초기 유방암 발견 증가뿐 아니라 사망률 감소 또는 그 대리 지표의 변화 등의 장점과 위양성에 따른 손실 등의 단점을 비교 분석해야 한다 (11). 유방검진 프로그램의 효과를 평가하는데 과거 연구에는 초기 유방암 발견

즉 0기 또는 1기 암의 비율과 림프절전이가 없는 침윤암의 비율을 지표로 삼았으나 현재 진행되고 있는 연구들은 사망률과 관련성이 높은 공격성암의 발견율이나 기간암의 감소 등을 중요 지표로 삼고 있다 (12). 위양성은 추가검사 필요 병변으로 판정한 재검과 조직검사 필요로 판정한 검사로 정의하고 그에 따른 정신적 고통과 경제적 손실도 검진의 위해에 포함된다. 최근에는 저등급 0기암 등 검진하지 않았으면 임상적으로 발견되지 않았을 암의 진단과 치료 즉 과잉진단 문제도 고려해야 한다 (13, 14).

본 논설에서는 치밀유방 여성의 검진에서 유방촬영에 보완적 검사로 시행되고 있는 초음파, DBT, MRI와 관련된 최근의 임상시험을 소개하고 그 의미 및 임상적용 방향에 대해 고찰하고자 한다.

1. 초음파

(1) 검진 초음파의 유용성에 관한 무작위임상시험 (J-START)

일본의 Ohuchi 등은 유방암 위험인자가 없는 40대 여성의 검진에 초음파 추가검사의 유용성에 대한 무작위임상시험 (The Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial; J-START) 결과를 최근 Lancet에 발표하였다 (15). 이 연구는 40-49세의 평균위험도 여성을 대상으로 하였으며 2007년부터 2011년까지 42개 기관에서 모집한 72,998명의 여성을 유방촬영 + 유방초음파 ± 진찰 (중재군)과 유방촬영 ± 진찰 (대조군)으로 1:1 무작위 배정을 하여 2년동안 2번의 검진 후 성적을 비교하였다 (16). 중재군 36,752명 중 184개 (5/1000명)의 암과 대

통신저자: 문우경
(110-744) 서울시 종로구 연건동 28번지,
서울대학교 의과대학 영상의학교실
Tel. (02) 2072-3928, Fax. (02) 743-6358
E-mail: moonwk@snu.ac.kr

조군 35,965명중 117개 (3.2/1000명)의 암이 발견되었고, 중재군에서 18개와 대조군에서 35개의 기간암이 나타났다. 유방촬영에 초음파를 추가한 군에서 대조군에 비해 더 많은 암을 발견하였으며 민감도는 높고 (91.1%와 77.0%, $P = 0.0004$) 특이도는 낮았다 (87.7%와 91.4%, $P < 0.0001$). 초음파를 추가한 군에서 대조군에 비해 더 많은 암이 발견되었고 (184[0.5%]와 117 [0.32%], $P=0.0003$), 병기0 또는 1기 암의 발견이 많았고 (144 [71.3%]와 79 [52.0%], $P = 0.0194$), 기간암의 숫자는 적었다 (18 [0.05%]와 35 [0.1%], $P = 0.034$). 2기이상 암의 비율은 두 군간에 차이가 없었다. 중재군에서 발견된 침윤암 128개중 초음파에서만 발견된 것이 52개 (40.6%)인 반면 유방촬영에서만 발견된 것은 12개 (9.3%)였다. 침윤암의 발견능은 각각 86.5%와 57.9%로 단독 유방초음파의 침윤암 발견능이 우월했다. J-START에는 의사와 방사선사 등 보조인력이 초음파 검사에 참여했으며 2일 과정의 교육을 이수하고 시험에 합격해야 참가자격이 주어졌다 (17).

결론적으로 초음파 병용 검진은 유방촬영 검진에 비해 민감도가 증가했고 특히 초기 침윤성 암의 발견이 증가했다. J-START는 치밀유방이 상대적으로 서양에 비해 많은 아시아 여성을 대상으로 무작위임상 시험을 진행 초음파 병용 검진의 유용성을 입증한 연구로, J-START의 결과는 동양에서 유방암이 많은 연령대인 40대 평균위험도 여성의 검진에 초음파 추가 사용의 근거를 제공했다는 데 그 의의가 크다.

(2) 초음파 단독 검진에 관한 ACRIN 6666 임상시험의 후향적 분석

American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6666 다기관 연구는 고위험이며 치밀유방을 지닌 여성에서 유방촬영과 초음파검사 성적을 전향적으로 비교했으며 그 결과는 의사가 시행한 초음파를 유방촬영 검진에 추가하면 유의하게 암발견율을 높일 수 있다는 것이다 (18, 19). 최근 Berg 등은 유방초음파 단독 검진의 가능성을 평가하기 위해 ACRIN 6666에서 유방초음파의 성적을 유방촬영과 후향적으로 비교 분석한 결과를 Journal of National Cancer Institute에 발표되었다 (20). 이 연구에서 2,662명의 여성이 평균 3번의 유방검진 (유방촬영과 유방초음파 함께 시행한 총 8,483건의 검사)을 받았으며 이 코호트에서 111개 유방암이 발견되었고 평균 크기는 12 mm 였다. 한 개의 암을 발견하기 위해 129건의 초음파 검진과 127건의 유방촬영 검진 검사가 각각 필요했

다. 유방암 발견은 초음파와 유방촬영이 52.3% (58/111)와 53.2% (59/111)로 동등하였고 초음파에서 발견된 암은 유방촬영에 비해 침윤암일 가능성이 더 높았다 (53/58 [91.4%]와 41/59 [69.5%]; $P < 0.001$). 초음파발견 침윤암은 유방촬영에서 발견된 암에 비해 흔히 림프절염성이었다 (34/53 [64.2%]와 18/41 [43.9%]; $P = 0.003$). 89개의 침윤암중 30개 (33.7%)는 초음파에서만 보였고 18개 (20.2%)는 초음파에서만 보였다. 관상피내암의 경우 81.8% (18/22)는 유방촬영에서 보였고 22.7% (5/22)는 초음파에서 보였다. 연령별로 분석한 결과 암이 유방초음파에서만 발견된 경우가 40-49세에서는 6/16 (37.5%), 50-69세에서는 20/79 (25.3%)였고, 침윤성 유방암의 경우에는 각각 6/14 (42.9%), 18/61 (29.5%)로, 40대의 경우에 50-60대에 비하여 암이 초음파에서만 발견되는 비율과 발견된 암이 침윤암인 비율이 더 높았다. 2년차와 3년차 검진 ($n=4,814$)에서 초음파는 유방촬영에 비해 재검률 (10.7% [515/4,818]와 9.4% [453/4,818], $P = 0.03$)과 조직검사율 (5.5% [266/4,818]와 2.0% [97/4,818], $P < 0.001$)은 높았고 조직검사의 양성예측률 (11.7% [31/266]와 38.1% [37/97], $P < 0.001$)은 낮았다.

결론적으로 초음파의 암발견율은 유방촬영과 동등하며 림프절 전이가 없는 침윤암의 비율이 초음파에서 더 높았다. 이 연구는 ACRIN 데이터를 재분석하여 유방촬영 검진이 보편적이지 않은 나라에서는 초음파 단독 검진을 고려할 수 있다는 근거를 마련했다. 석회화 소견의 병변은 초음파에서 발견이 힘들고 유방촬영에서만 발견되지만 양성질환이나 관상피내암이 많으므로 상대적 중요성이 침윤암보다 적다 (21). 하지만 위양성률은 초음파검진에서 더 흔하므로 이를 줄이기 위한 대책과 교육이 필요하며, 탄성영상의 사용이나 자동유방초음파를 이용한 검진 등이 위양성률을 줄이는데 도움을 줄 수 있을 것이다 (22, 23).

(3) 고위험군 중국여성의 초음파 검진에 관한 임상시험

중국에서는 유방촬영대신 초음파 단독검진이 전국적 수준에서 사용되고 있다. Peking Union Medical College의 Sun 등은 2008-2010년동안 중국전역의 14개 유방센터에서 위험평가모델에 의해 고위험군으로 분류된 13,339명의 30-65세 여성에서 초음파 단독검진의 효능을 평가하기 위해 유방촬영 단독군, 초음파 단독군과 유방촬영과 초음파 병합군의 세군으로 무작위 배정후 검사를 진행하고 1년 추적후 결과를 British Journal of Cancer에 발표했다 (24). 총 1,2519과 8,692명이 처음과 두번째 검진을 받았으며 발견된 30개의 유방암중 5개 (0.72/1000)

는 유방촬영군에, 11개(1.51/1000)는 초음파군에, 14개(2.02/1000)는 병용검진군에서 발견되었다. 병용검진군에서 초음파는 14개암 모두를 발견하였지만 유방촬영은 8개 암만을 발견하여 초음파가 유방촬영보다 높은 민감도 (100% 와 57.1%, $P=0.04$)나 진단 정확도(0.999 와 0.766, $P = 0.01$)를 보였다. 특이도 (100% 와 99.9%, $P = 0.51$)와 양성예측도 (72.7% 와 70.0%; $P = 0.87$)는 초음파와 유방촬영에 차이가 없었다. 한 개의 암을 발견하기 위한 초음파, 유방촬영, 병용검사의 비용은 각각 \$7,876, \$45,253, \$21,599 미국달러였다.

결론적으로 서양여성에 비해 유방의 크기가 작고 치밀한 중국여성의 유방암 검진에 초음파가 유방촬영보다 우수했다. 이 연구는 동아시아 여성에서 유방촬영과 비교하여 초음파 단독검진의 유용성을 입증한 데 그 의의가 있다. 중국여성에 맞는 위험평가 모델을 사용하여 고위험 여성군을 선별한 점과 각 검진 세팅의 효능과 비용을 산출한 것도 연구의 장점이다. 초음파 검사비용이 상대적으로 높은 우리나라나 유럽에서는 초음파 단독이나 병용검진의 비용효과를 입증하기 어려울 수 있다 (25).

2. 디지털 유방 단층촬영

(1) 유럽과 미국의 DBT 임상연구 요약

2010년부터 DBT가 보급되면서 검진여성에서 표준유방촬영인 디지털 유방촬영 (Full-Field Digital Mammography, FFDM)에 DBT를 병용 판독한 경우의 암발견율과 위양성률을 비교하기 위한 다기관 연구들이 유럽에서 진행되었고 노르웨이 오슬로 연구와 이태리의 STORM연구 결과가 Radiology와 Lancet Oncology에 각각 발표되었다 (26, 27). 두 연구의 결과는 FFDM과 DBT를 병용 사용한 경우 FFDM 단독보다 암발견율은 각각 27%와 51% 증가했고 재검률 17%와 15% 감소했다는 것이다. 미국 펜실버니아 Conant 등의 후향적 연구도 DBT 도입전과 비교하여 도입이후에 유의한 암발견율 증가와 재검률 감소를 보고했다 (28, 29). 영국의 Gilbert 등이 진행한 TOMMY 임상시험 결과에 의하면 특히 젊은 치밀유방 여성에서 침윤암 발견에 DBT가 효과적이었고 미세석회화를 제외한 종괴, 비대칭, 실질왜곡 등의 유방암 소견이 FFDM보다 DBT에서 잘 보였다 (30, 31). FFDM 단독 판독과 FFDM과 DBT 또는 합성2D와 DBT 중합 판독의 성적을 비교한 영국과 노르웨이의 연구는 합성2D와 DBT로 판독한 경우와 FFDM과 DBT로 판독한 경우의 암발견율과 재검률이 동등하였다 (30, 32).

이 연구의 결론은 DBT가 추가적으로 유방암을 발견할 뿐 아니라 유방촬영의 문제인 높은 재검율을 줄일 수 있다는 것으로 합성2D와 DBT로 방사선량의 문제만 해결되면 DBT가 검진 현장에서 FFDM을 대체할 수 있음을 시사한다. 하지만 이 연구들은 대조군 연구가 아니라 모든 여성에서 두 가지 검사를 시행한 후에 동일한 리더가 판독한 결과를 전향적 또는 후향적으로 분석한 관찰연구로서의 제한점을 갖는다.

(2) 치밀유방 여성에서 추가 초음파와 DBT의 유용성 비교 연구 (ASTOUND)

이태리의 Tagliafico 등은 유방촬영 음성인 고위험군 치밀유방 여성에서 추가 초음파와 DBT의 유용성 비교를 위한 전향적 다기관 연구 (Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts, ASTOUND)의 중간결과를 최근 Journal of Clinical Oncology에 보고했다 (33). 이 연구는 동일환자에서 의사가 시행한 초음파와 DBT 영상을 획득하고 독립적으로 판독한 후 암발견율, 위양성 재검률과 각 검사의 추가 암발견율을 비교했다. 유방촬영 음성인 3,231명 (평균 51세; 44-78세)에서 총 24예의 암이 발견되었고 그 중 13예는 DBT (추가 암발견율, 1,000검사당 4.0)에서 23예는 초음파 (추가 암발견율, 1,000검사당 7.1; $P = 0.006$)에서 발견되었다. 107명의 추가적인 위양성 재검 (3.33%; 95% CI, 2.72-3.96%) 판정중에 DBT와 초음파는 각각 53예와 65예, 위양성 조직검사는 각각 22예와 24예로 두 군간에 차이는 없었다.

결론적으로 유방촬영 음성인 치밀여성에서 추가 초음파와 DBT 비교연구의 중간 분석 결과는 초음파가 DBT에 비해 추가암 발견에 우월했고 위양성률은 비슷하였다는 것이다. 본 연구는 평균위험의 여성군에서 유방촬영에 추가검진 검사로 오랫동안 이용되고 있는 초음파와 새로운 영상장비인 DBT의 성능을 직접 비교한 점이 중요하다. 유방초음파에서 발견되는 암의 50%를 발견하는 DBT가 현재의 FFDM을 대체한다면 초음파의 추가 검진 검사로서의 역할이 상대적으로 줄어들 수도 있을 것이다.

(3) DBT 검진의 유용성에 관한 미국과 캐나다의 무작위임상시험 (TMIST)

다양한 기종의 DBT에서 유방암 검진의 유용성을 검증하기 위한 대규모 전향적 무작위임상시험인 Tomosynthesis Mammography Imaging Screening Trial (TMIST)은 필름유방촬영과 FFDM의 비교 임상

시험 (DMIST)를 수행한바 있는 미국 노스캐롤라이나의 Pisano가 책임연구자이며 미국방사선의학회 영상네트워크/동부종양연구그룹 (ACRIN/ ECOG), 미국암협회 (ACS), 국립암연구소 (NCI) 등이 연구 설계에 참여하고 있다 (34). 연구목표는 40세 이상의 여성을 대상으로 DBT와 FFDM으로 3년간 3번 검사하고 표준 영상으로 1년 추적후 진행성암 발견 숫자를 비교하는 것이다. 진행성암이란 2병기 이상의 암 또는 0.6 cm 크기이상의 침윤암으로 나쁜 예후 마커 즉 삼중음성이나 HER2 양성인 암을 의미한다. 이차적인 연구목표는 DBT와 FFDM 검진의 재검률, 조직검사와 기간암을 비교하고 DBT 기종간의 판독자 시험과 AUC 등 진단정확도를 비교하는 것이다. 환자의 삶의 질과 선호도 비교 평가 항목도 포함되어 있다. 최종적으로 67,000을 등록할 계획이다. 캐나다의 3개 기관에서 예비임상시험 (TMIST lead-In)이 수행되고 있다 (35).

이 연구는 DBT와 FFDM의 비교뿐 아니라 검진 유방촬영의 유용성에 의문이 제기되고 있는 현시점에서 새로운 영상방법인 DBT를 이용 유방암 검진의 유용성을 입증하려는 것이 목표이다. 이를 위해 TMIST에서는 DMIST에서 사용했던 한 여성에서 두 검사를 모두 시행하는 방법 대신 2군으로 나누어 무작위 배정하는 연구 방법을 사용하고 있으며 2병기 이상의 진행성암과 0.6 cm 크기이상의 삼중음성이나 HER2 양성인 암의 발견을 사망률 감소의 대리표지자로 비교하는 새로운 연구방법을 도입한 것 등도 주목할 만하다.

3. MRI

(1) 치밀유방 여성에서 MRI의 유용성에 관한 무작위 임상시험 (DENSE)

네덜란드 Utrecht 대학병원의 van Gils와 Veldhuis 등은 치밀유방 여성에서 MRI 추가 검진의 유용성에 관한 전향적 무작위임상시험 (DENSE)의 프로토콜을 Radiology에 발표되었다 (36). 네덜란드의 2년주기 국가검진 대상인 50-75세 여성을 대상으로 ACR 밀도 4범주이상인 고등급 치밀유방이며 유방촬영소견 음성인 여성을 추가 MRI 검진군 (n=7,237)과 기존 검진군 (n=28,948)으로 배정 3번의 검진을 받게 된다. 치밀 유방 판정에는 자동화된 밀도측정법 (Volpara)을 함께 사용했다. MRI는 3T 기기를 사용하며, 조영증강 역동적영상을 BI-RADS에 따라 판독하며 카테고리 4이상의 병변은 조직검사한다. 일차결과는 각군의 기간암 비율을 비교 분석하는 것이다. 기존 검

진군에 배정되면 2년후 정기검사 시점까지 추가 검사없이 추적만 하게되므로 기간암 비교가 가능하다. 이차결과는 MRI 발견암의 숫자, 위양성률, MRI의 양성예측률과 민감도 등 진단성적, 종양특징 (크기, 병기, 분자아형), 삶의 질과 비용효과를 비교하는 것이다. 첫번째 연구결과 (MRI의 진단능)가 2016년 발표될 예정이다.

이 연구는 평균위험 여성에서 추가 MRI검진의 유용성 검증을 위한 무작위임상시험이며 국가검진프로그램에 유방밀도를 도입하여 개인 맞춤형 검진을 하는 것이 가능한가 평가하는 연구라는 점에서 의의가 있다. 기간암을 사망률 감소의 대리표지자로 비교하는 새로운 연구방법을 도입한것과 대조군에 속한 여성의 불안과 MRI 검사 참가에 의한 오염 등을 방지하기위해 단일군 동의 배정법 (single-consent prerandomization design)을 사용한 것도 주목할 만하다..

(2) 단축 유방 MRI 연구

유방 MRI는 암발견에 민감도가 높지만 비용이 고가인 것이 고위험군 여성의 검진에 광범위하게 사용하는데 제한점이다. 최근 유럽과 미국 등에서 유방 MRI 촬영 프로토콜을 10분이내로 줄인 단축 MRI를 검진에 이용하는 것에 대한 관심이 증가하고 있다. 독일의 Kuhl 등이 Journal of Clinical Oncology에 발표한 비교 연구에 의하면 기존 진단 MRI의 영상 획득시간이 17분인데 비해 조영전과 후 한번의 영상만을 얻는 단축 프로토콜에 의한 영상 획득시간은 3분이었다 (37). 처음 조영후 영상의 maximum-intensity projection (MIP)을 리부하는 시간은 2.8초였고 MIP와 조영전, 조영증강후의 감산영상까지 이용하여 판독하는 시간은 28초였다. 403명의 606 MRI검사에서 11개의 유방암 (1,000명당 18.2개)이 발견되었는데 MIP 단독 판독이나 조영전과 조영증강 감산영상까지 판독하는 방식 모두에서 100% 암을 발견하였고 특이도와 양성예측도는 각각 94.3% 와 93.8% 및 24.4% 와 23.4%로 동등하였다. 미국의 몇 개 병원에서도 후향적 MRI 판독 연구를 통해 비슷한 결과를 보고하였다 (38, 39).

이 연구들의 결론은 기존의 진단 MRI와 비교하여 조영증강전과 조영후 첫번째 T1영상으로 프로토콜을 줄인 MRI만으로도 유방암의 발견에 문제가 없다는 것이다. 현재 평균 30-40분인 유방 MRI검사시간이 단축프로토콜을 사용하면 10-15분으로 줄어들 것이고 검사비용도 낮출 수 있을 것이다. 하지만 위 연구들은 모두 단축 프로토콜 사용을 가정하고 후향적인 영상분석을 시행한 것들로 전향적 세팅에서 유용성 검증 연구가 필요하다

다. MD Anderson Cancer Center의 Dogan 등은 고위험군 여성의 유방암 검진에 축약 MRI (검사시간 10분)와 표준 MRI를 하루 이상 간격을 두고 시행하여 두 기간에 유방암 발견율과 환자 선호도 등을 비교하는 전향적 임상 연구 (Short Breast MRI)를 시작했다 (40). 미국 뉴욕 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 Comstock은 독일의 Kuhl 등과 전향적 다기관 연구를 계획하고 있으나 현실화될 지는 불확실하다.

(3) 유방암 개인력이 있는 여성에서 검진 MRI의 효과에 관한 연구

유전자 변이나 가족력이 있는 고위험군 여성에서 검진 MRI의 효과에 관한 연구는 다수 있으나 유방암 개인력이 있는 여성에서 검진 MRI의 효과에 관한 연구는 불충분하다 (41). Lehman 등은 시애틀 워싱턴대학의 암등록 자료를 이용하여 2004에서 2011년 동안 유전자 변이나 가족력이 있는 606명 여성과 유방암 개인력이 있는 915명 여성을 포함한 총 1521명에서 검진 MRI의 성적을 비교 분석했다 (42). 조직검사와 검사 후 1년 추적을 근거로 MRI의 전체 유방암 민감도는 79.4%였고 침윤암에 대한 민감도는 88.5%였다. 위양성은 각각 12.3% 과 21.6% ($P < 0.001$)로 개인력 유방암 군에서 낮았고 특이도는 높았고 민감도는 차이가 없었다. 다변량 분석에서 나이와 이전 유방 MRI가 위양성률과 상관있는 유의한 인자였다 ($P = 0.001$ 와 $P < 0.001$). 미국 뉴욕 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center와 시카고 대학의 연구 등도 비슷한 결과를 보고했다 (43-45). 시애틀 워싱턴대학의 연구진은 15,114명의 0-2기 유방암 환자의 수술 후 5년간 기간암 위험도와 관련된 인구학 및 종양, 영상 특성을 분석했는데 다변량 모델링에서 2기 유방암 (odds ratio [OR] = 1.95, 95% CI = 1.15-3.31), 종괴절제 후 방사선치료를 하지 않은 경우 (OR = 3.27, 95% CI = 1.91-5.62), 기간암으로 처음 나타난 경우 (OR = 2.01, 95% CI 1.28-3.16)와 유방촬영에서 치밀유방인 경우 (OR = 1.54, 95% CI = 1.01-2.36)가 2차암이 기간암일 독립적 예측인자였다 (46).

이 연구들의 결론은 유전자 변이나 가족력이 있는 여성에서보다 유방암 개인력이 있는 여성에서 검진 MRI의 성능이 더 우수하므로 MRI를 유방암 개인력이 있는 여성의 검진에 고려해야 한다는 것이다. 하지만 이 연구들은 모두 개별 병원의 후향적 연구라는 한계를 갖는다. 유방암 개인력이 있는 여성에서 검진 MRI의 성능 평가를 위한 전향적 다기관 연구가 Moon 등에 의해 수행되었고 그 결과가

올해 발표될 것이다 (47). 이 연구는 유방보존수술 후 5년 이내인 750명을 대상으로 유방촬영, 초음파와 양측 유방의 MRI를 3번 1년주기로 검사한 후 독립적으로 영상을 판독, 판정하였으며 조직검사와 검사 후 1년 추적을 근거로 MRI의 추가암 발견율과 위양성률 등을 분석하였다.

4. 결론

치밀유방 여성의 검진에서 초음파, DBT, MRI의 추가사용에 관한 연구결과가 2015-2016년에 주요 학술지 및 학술대회에서 발표되었으며 그 내용을 종합하면 1) 초음파는 FFDM보다 침윤암의 발견에 우월하지만 위양성률이 높다. 2) DBT는 FFDM보다 암발견율은 높고 위양성 재검률은 낮지만 초음파에 비해 암 발견율은 낮다. 3) 고위험군 여성에서 뿐 아니라 평균 또는 중간 위험도의 여성에서도 MRI 검진을 고려할 수 있다는 것이다. 하지만 새로운 영상검사법의 임상적용을 위한 과학적 증거는 부족하며 현재 진행중인 DBT와 초음파 비교연구 (ASTOUND), 치밀유방 여성에서 MRI유용성 평가를 위한 연구 (DENSE), 단축 MRI연구나 Moon 등의 연구 결과 등을 지켜봐야 하겠다. 또한 40대에서 유방촬영 검진의 위해가 이득보다 크다고 인식되고 있는 현재 상황과 초음파가 유방촬영보다 침윤암 발견에 우수하다는 다수 연구결과를 고려하면 우리나라 여성에서 유방초음파 단독 검진의 유용성 확인을 위한 무작위임상시험도 검토해볼 시점이다.

참 고 문 헌

1. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. JAMA 2015;314:1615-1634
2. Kerlikowske K, Zhu W, Hubbard RA, et al. Outcomes of screening mammography by frequency, breast density, and postmenopausal hormone therapy. JAMA Intern Med 2013;173:807-816
3. Parvinen I, Chiu S, Pylkkänen L, et al. Effects of annual vs triennial mammography interval on breast cancer incidence and mortality in ages 40-49 in Finland. Br J Cancer 2011;105:1388-1391
4. Hubbard RA, Kerlikowske K, Flowers CI, et al. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography. Ann Intern Med 2011;155:481-492
5. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, et al. American

- Cancer Society. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015 ;314:1599-1614
6. Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Breast Cancer : U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016;164:279-296
7. Haas JS, Kaplan CP. The Divide between Breast Density Notification Laws and Evidence-Based Guidelines for Breast Cancer Screening: Legislating Practice. *JAMA Intern Med* 2015;175:1439-1440
8. Price ER, Hargreaves J, Lipson JA, et al. The California breast density information group: a collaborative response to the issues of breast density, breast cancer risk, and breast density notification legislation. *Radiology* 2013;269:887-892
9. Health Quality Ontario. Cancer screening with digital mammography for women at average risk for breast cancer, magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10:1-55
10. Melnikow J, Fenton JJ, Whitlock EP, et al. Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2016;164:268-278
11. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014;311:1327-1335
12. Berg WA. Supplemental Breast Cancer Screening in Women With Dense Breasts Should Be Offered With Simultaneous Collection of Outcomes Data. *Ann Intern Med* 2016;164:299-300
13. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in metastatic breast and prostate cancer—lessons in cancer dynamics. *N Engl J Med* 2015;373:1685-1687.
14. Molleran VM. Will supplemental screening ultrasound increase breast cancer overdiagnosis? *Acad Radiol* 2015;22:967-972
15. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, et al. J-START investigator groups. 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: 341-348
16. Ishida T, Suzuki A, Kawai M, et al. A randomized controlled trial to verify the efficacy of the use of ultrasonography in breast cancer screening aged 40-49 (J-START): 76 196 women registered. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:134-140
17. Tohno E, Takahashi H, Tamada T, Fujimoto Y, Yasuda H, Ohuchi N. Educational program and testing using images for the standardization of breast cancer screening by ultrasonography. *Breast Cancer* 2012;19:138-146
18. 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
19. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA* 2008;299:2151-2163
20. Berg WA, Bandos AI, Mendelson EB, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED. Ultrasound as the Primary Screening Test for Breast Cancer: Analysis From ACRIN 6666. *J Natl Cancer Inst* 2015;108. pii: djv367.
21. Moon WK, Im JG, Koh YH, Noh DY, Park IA. US of mammographically detected clustered microcalcifications. *Radiology* 2000;217:849-854
22. Lee SH, Chang JM, Kim WH, et al. Added value of shear-wave elastography for evaluation of breast masses detected with screening US imaging. *Radiology* 2014;273:61-69
23. Brem RF, Tabár L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breastUS in women with dense breast tissue: the SomoInsight Study. *Radiology* 2015;274:663-673
24. Shen S, Zhou Y, Xu Y, et al. A multi-centre randomised trial comparing ultrasound vs mammography for screening breast cancer in high-risk Chinese women. *Br J Cancer* 2015; 112:998-1004
25. Sprague BL, Stout NK, Schechter C, et al. Benefits, harms, and cost-effectiveness of supplemental ultrasonography screening for women with dense breasts. *Ann Intern Med* 2015;162:157-166
26. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology* 2013;267:47-56

27. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancerscreening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14:583-589
28. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311:2499-2507
29. McDonald ES, Oustimov A, Weinstein SP, Synnestevedt MB, Schnall M, Conant EF. Effectiveness of Digital Breast Tomosynthesis Compared With Digital Mammography: Outcomes Analysis From 3 Years of Breast Cancer Screening. *JAMA Oncol* 2016 Feb 18
30. Gilbert FJ, Tucker L, Gillan MG, et al. Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Depicting Breast Cancer Subgroups in a UK Retrospective Reading Study (TOMMY Trial). *Radiology* 2015;277:697-706
31. Willsher P, Cooke J, Duncan KA, et al. The TOMMY trial: a comparison of TOMosynthesis with digital MammographY in the UK NHS Breast Screening Programme—a multicentre retrospective reading study comparing the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and digital mammography with digital mammography alone. *Health Technol Assess* 2015;19:i-xxv, 1-136
32. Skaane P, Bandos AI, Eben EB, et al. Two-view digital breast tomosynthesis screening with synthetically reconstructed projection images: comparison with digital breast tomosynthesis with full-field digital mammographic images. *Radiology* 2014;271:655-663
33. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, et al. Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts: Interim Report of a Prospective Comparative Trial. *J Clin Oncol* 2016 Mar 9
34. Pisano E. 2014 RSNA Meeting, Chicago
35. Jong R. TMIST lead-In. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02616432*
36. Emaus MJ, Bakker MF, Peeters PH, et al. MR Imaging as an Additional Screening Modality for the Detection of Breast Cancer in Women Aged 50-75 Years with Extremely Dense Breasts: The DENSE Trial Study Design. *Radiology* 2015;277:527-537
37. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection—a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol* 2014;32:2304-2310
38. Harvey SC, Di Carlo PA, Lee B, Obadina E, Sippo D, Mullen L. An Abbreviated Protocol for High-Risk Screening Breast MRI Saves Time and Resources. *J Am Coll Radiol* 2015 Oct 27
39. Mango VL, Morris EA, Dershaw D, et al. Abbreviated protocol for breast MRI: are multiple sequences needed for cancer detection? *Eur J Radiol* 2015;84:65-70
40. Dogan B. Feasibility of Short Breast MRI (SBMRI) for Screening Patients at High Risk for Breast Cancer. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02590458*
41. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. *J Clin Oncol* 2015;33:1128-1135
42. Lehman CD, Lee JM, DeMartini WB, et al. Screening MRI in Women With a Personal History of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108. pii: djv349
43. Schacht DV, Yamaguchi K, Lai J, Kulkarni K, Sennett CA, Abe H. Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202:289-292
44. Brennan S, Liberman L, Dershaw DD, Morris E. Breast MRI screening of women with a personal history of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:510-516
45. Weinstock C, Campassi C, Goloubeva O, et al. Breast magnetic resonance imaging (MRI) surveillance in breast cancer survivors. *Springerplus* 2015;4:459
46. Lee JM, Buist DS, Houssami N, et al. Five-year risk of interval-invasive second breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107. pii: djv109
47. Moon WK. Screening MRI for Cancer Recurrence in Patients Treated With Breast Conserving Therapy. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01257152*