

유방암 검진의 일차 검사로서 초음파

문 우 경

서울대학교병원 영상의학과

서론

유방암은 전 세계적으로 가장 흔한 여성암으로 50세 미만 여성 사망의 중요한 원인이다 (1). 유방암 검진의 일차 검사는 X-선을 이용한 유방촬영으로 폐경기 이후나 지방형 유방 여성에서는 민감도가 높지만 젊은 연령층이나 치밀 유방 여성에서 민감도가 현저히 낮다 (2). 방사선 피폭이나 조영제 사용이 필요 없고 검사 시 불편감이 없는 초음파는 젊은 여성의 유방 검사에서 유방촬영이나 자기공명영상검사(MRI)보다 사용이 용이하고 피검자의 선호도가 높다.

젊은 연령층의 유방암이 많고 치밀 유방의 비율이 높은 우리나라, 일본, 중국 등 동아시아 여성에서 유방촬영 단독 검사에 의한 유방암 검진은 만족스러운 결과를 얻지 못했으며 오래 전부터 유방암 검진에 초음파 검사가 유방촬영에 추가하여 사용되고 있다 (3). 지방형 유방이 아닌 여성에서 유방촬영에 추가적으로 초음파를 시행한 연구들에 의하면 유방암 위험도에 상관없이 1000명당 3-4개의 유방암이 초음파 검사로 더 발견되었고 이중 64-90%는 림프절 전이가 없는 침윤암이었다 (4-6). 하지만 유방촬영과 초음파를 검진에 함께 사용하는 병용검진은 위양성률이 높고 검사 비용이 증가한다. 최근 유방암 검진 가이드라인의 변화와 초음파 검진의 효과에 관한 일본과 중국의 무작위대조군 연구 결과 그리고 자동유방초음파의 보급은 젊은 연령층 여성의 유방암 검진에서 일차 검사로서 초음파의 역할에 관한 재검토 필요성을 제기 하였다 (7).

본 종설에서는 최근 발표된 일본과 중국의 초음파 검진

효과에 관한 무작위대조군 연구와 미국 방사선의학회 영상네트워크(American College of Radiology Imaging Network)의 비교임상시험(ACRIN 6666) 연구 결과를 소개하고 유방암 검진의 일차 검사로서 초음파의 사용 가능성에 대해 살펴보고자 한다.

1. 40대 여성 또는 치밀 유방 여성의 검진

(1) 검진 가이드라인의 변화

유방암 위험도가 평균인 여성의 검진에 관한 미국예방정책국특별위원회(United States Preventive Services Task Force, USPSTF) 및 유럽의 예방정책 관련 기관의 최근 검진 가이드라인은 40대 여성에서 유방촬영에 의한 유방암 검진에 반대하고 있다 (8, 9). 그 이유는 유방촬영 검진이 50세 이상의 여성에서는 사망률 감소효과가 대조군에 비해 20-30%로 분명하지만 40대 여성에서는 이보다 작거나 불분명한 반면 단기 추적검사 및 조직검사 등에 의한 위양성률과 0기암 진단 등 과잉진단의 위험이 높기 때문이다 (10, 11).

유방암 검진 가이드라인의 변화는 유방암 검진에 관한 무작위대조군 연구의 장기추적 결과와 국가검진 프로그램의 관찰 연구에 대한 새로운 결과가 축적되었기 때문이지만 이와 더불어 검진 프로그램의 이익과 위해 간의 균형을 평가할 때 위해에 대한 비중이 높아졌고 권장여부를 결정하는데 개인의 검진에 대한 가치, 선호도와 정보에 근거한 의사결정 간의 상호작용을 존중하는 새로운 경향성이 등장하였기 때문이다 (12). 암 검진의 지향점이 표준화에서 개별화와 정밀화로 바뀌면서 개인의 유방암 위험도에 따른 적절한 유방암 검진 방법 즉 개별화된 검진(personalized screening) 프로그램 개발이 중요해졌다 (13, 14).

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

(2) 치밀 유방 여성에서 유방암 검사법

치밀 유방 여성에서 유방촬영이외에 유방암 검진에 사용 가능한 영상법으로는 디지털 토모신테시스(digital breast tomosynthesis, DBT), 초음파, MRI와 핵의학 검사 등이 있다. 3차원 유방촬영법인 DBT는 기존 유방촬영법의 제한점인 높은 재검률을 감소시키고 민감도는 증가되는 장점이 있으나 산재형이나 중등도 치밀 유방에 비해 고등급 치밀 유방에서 DBT 민감도는 현저히 떨어진다(15). 치밀 유방 여성에서 DBT 검사와 초음파를 비교한 최근 이태리 연구에 의하면 초음파에서 발견되는 절반의 유방암을 토모는 발견하지 못했으며 재검률과 위양성률은 비슷했다(16). 하지만 현재 진행 중인 미국 연구의 초기 보고에선 두 검사의 추가 암 발견율이 비슷했고 재검률은 DBT가 유의하게 낮았다(17). 일차 검사로 DBT를 시행한 후에 초음파를 사용하는 경우 추가 암 발견율은 디지털 유방촬영이 일차 검사인 경우 보다 낮을 것이다. MRI는 민감도가 높지만 고비용 검사이며 정맥주사 조영제를 사용해야 하는 제한점이 있어 유전자변이나 가족력 등 고위험군 여성의 검진에 한해서 고려되고 있다. 촬영방법을 간소화한 고속 MRI는 검사 비용을 줄일 수 있을 것이며 현재 전향적 임상시험이 진행 중이다(18, 19). 감마스캔이나 MIBI 분자영상 등의 핵의학 검사는 민감도와 특이도는 높지만 방사성 피폭도가 높은 것이 제한점이다(20).

유방 초음파는 방사선 피폭의 위험과 검사 시 불편감이 없고 광범위하게 장비가 보급되어 있어 치밀 유방 여성에서 추가 검사로서 접근도가 가장 높다. 특히 개발도상국에는 초음파는 유방촬영 장비에 비해 검진에 이용될 수 있

는 가능성이 크다. 실제 임상에서 보면 검진이 필요하지만 유방촬영이나 MRI보다 초음파를 선호하는 여성들을 흔히 발견할 수 있다. 유방촬영 검사의 불편감과 통증 유발 그리고 X-선의 위해에 대한 걱정 등이 그 이유이다. 하지만 유방 초음파는 높은 위양성률, 검사의 주관성 그리고 전문 인력의 부족 등이 검진 검사로서 제한점이다.

2. 유방촬영과 초음파의 검진 성적 비교

(1) 일본의 연구(J-START)

40-49세의 일본 여성을 대상으로 2007년부터 2011년까지 42개 기관에서 모집한 약 36,000명의 여성을 각각 유방촬영+유방초음파±진찰(중재군)과 유방촬영±진찰(대조군)으로 1:1 무작위배정을 하여 2년동안 2번의 검진 후 성적을 비교하였다(21).

중재군 36,752명 중 184개(5/1000명)의 암, 대조군에서는 35,965명 중 117개(3.2/1000명)의 암을 발견하였고, 중재군에서는 18개의 기간암, 대조군에서는 35개의 기간암이 나타났다. 따라서, 초음파는 0.05%의 기간암 감소와 연관이 있었다. 유방촬영 이외에 초음파를 추가한 군에서 대조군에 비해 더 많은 암을 발견하여, 민감도는 높고(91.1% vs. 77.0%, $P=0.0004$) 특이도는 낮았으며(87.7% vs. 91.4%, $P<0.0001$), 더 많은 병기0 또는 1기 암을 발견하고(144[71.3%] vs. 79[52.0%], $P=0.0194$), 기간암의 숫자는 더 적었다. 중재군에서 기간암의 감소와 발견된 암의 병기가 낮아진 것은 병용검진의 사망률 감소 효과에 대한 간접적 증거가 된다.

표 1. 유방암 검진 연구의 유방촬영과 초음파 성적 비교

항 목	J-START 연구	중국 PUMCH 연구	미국 ACRIN 연구
대상 연령	49-49세	30-65세	25-91세
대상군	평균위험군 여성 36,000명	고위험군 여성 13,339명	고위험군 또는 치밀 유방 여성 2,662명
연구 디자인	무작위대조군 연구 (유방촬영단독 vs. 유방촬영초음파병용)	무작위대조군 연구 (유방촬영단독 vs. 초음파단독 vs. 유방촬영초음파병용)	관찰 연구 (유방촬영 vs. 초음파 독립 판독)
검진 회수	2년동안 2회	2년동안 2회	3년동안 3회 (3회 검사후 MRI시행)
암 발견율 (천명당)	3.2 vs. 5	0.72 vs. 1.51 vs. 2.02	7.5 vs. 9.0
침윤암 발견율	42% vs. 82%	80% vs. 100% vs. 86%	46.1% vs. 59.6%
재검률	5.2% vs. 5.3%	없음	9.4% vs. 10.7%
양성예측률 (PPV3)	16.7% vs. 33.3%	71% vs. 65% vs. 61%	38.1% vs. 11.7%
비용분석 (미국 \$)	없음	7,876 vs. 45,253 vs. 21,599	없음

중재군에서 발견된 암을 검사별로 분석해보면 유방촬영에서만 발견된 것이 22.4%, 초음파에서 발견된 것이 36.4%, 두 검사 모두에서 발견된 것이 41.3%였다(표1). 유방촬영에서만 발견된 암의 42%가 침윤암인 반면 초음파에서만 발견된 암은 82%가 침윤암이었다. 재검률은 유방촬영 5.2%와 초음파 5.3%로 비슷했고 양성예측률은 각각 2.1%와 3.4%로 초음파가 높았다. 두 검사 모두에서 발견된 것의 재검률과 조직 검사 양성예측률은 각각 1.4%와 15%였다.

(2) 중국의 연구 (PUMCH Study)

중국 8개성의 14개 유방센터에서 2008년 11월부터 2010년 11월까지 13,339명의 고위험군 여성(30-65세)이 유방촬영군(n=4,446), 초음파군(n=4,446), 초음파와 유방촬영 병용군(n=4,447)으로 무작위로 배정되어 검진을 받았고 1년 추적을 하였다(3). 고위험군 여부는 Peking Union Medical College Hospital (PUMCH)에서 개발한 설문지 조사에 근거한 평가 모델로 평가했다. 정상이나 조직검사를 한 여성은 1년 후에 한 번 더 검진을 시행했다.

발견된 30개 유방암중 5개(0.72/1000)는 유방촬영군, 11개(1.51/1000)는 초음파군, 14개(2.02/1000)는 병용군에서 발견되었다(P=0.12)(표1). 각 군의 조직검사 양성예측률(PPV3)는 71%(5/7), 65%(11/17), 61%(14/23)이었다. 병용군에서 초음파는 14개암 모두를 발견하였고 유방촬영은 8개만 발견하여, 초음파가 유방촬영에 비해 높은 민감도(100 vs. 57.1%, P=0.04)와 정확도(0.999 vs. 0.766, P=0.01)를 보였다. 초음파와 유방촬영 간에 특이도(100 vs. 99.9%, P=0.51)와 조직검사 양성예측률(72.7 vs. 70.0%; P=0.87)의 차이는 없었다. 한 개의 암을 발견하기 위한 비용은 초음파, 유방촬영, 병용 검사가 각각 \$7,876, \$45,253과 \$21,599 이었다. 저자들은 고위험군 중국여성의 유방암 검진에 유방촬영보다 초음파가 우수하다고 결론을 내렸다.

(3) 미국의 연구 (ACRIN 6666)

유방암 고위험군 여성에서 초음파 검진의 효과를 알아보기 위한 다기관연구로 미국, 캐나다, 아르헨티나의 총 20개 센터에서 2,809명(25-91세)의 무증상이고 치밀 유방인 고위험군 여성을 모집했고 2,662명이 3년간 매년 유방촬영과 초음파를 동시에 시행했고 조직검사와 1년 추적 검사로 결과를 분석했다(7) 유방촬영과 초음파의 판독은 각각의 결과를 모르는 상태에서 번갈아 가며 독립적으로 시행했다.

110명에서 111개의 유방암이 진단되었으며 89개(80.2%)는 침윤성 암이었고 평균크기는 12 mm 이었다. 한 개의 암 발견을 위한 초음파검사의 수자는 129(95% confidence interval [CI]; 110-156)였고 유방촬영은 127(95% CI; 109-152) 이었다. 천명당 암 발견율은 1년차는 초음파 9(95% CI; 6.1-13.4)와 유방촬영 7.5(95% CI; 4.9-11.6), 2, 3년차는 초음파 7.1(95% CI; 5.2-9.1)와 유방촬영 8.1(95% CI; 6.2-10.2)로 그 차이는 유의하지 않았다. 전체 암 발견의 민감도는 초음파 52.3%(58/111)와 유방촬영 53.2%(59/111, P=0.90)로 비슷했지만 침윤암 발견의 민감도는 초음파 59.6%(53/89), 유방촬영 46.1%(41/89)로 초음파가 높았다(표1). 초음파 발견 암에 침윤암(53/58, 91.4%, median size 12 mm, range = 2-40 mm)의 비율이 유방촬영(41/59, 69.5%, median size 13 mm, range = 1-55 mm, P<0.001)보다 높았고 초음파 발견 침윤암은 림프절 전이가 없는 것이 64.2%(34/53)로 유방촬영의 43.9%(18/41)보다 높았다(P=0.003). 4,814건의 후속검진 검사(2년과 3년차)에서 초음파는 유방촬영보다 재검률(10.7% vs. 9.4%, P=0.03)과 조직검사율(5.5% vs. 2.0%, P<0.001)은 높았고 조직검사의 양성예측률(PPV3)(11.7% vs. 38.1%, P<0.001)은 낮았다.

3. 유방암 검진의 일차 수단으로서 초음파 검사의 가능성

(1) 비교 연구 결과의 의의

유방 초음파 검진의 효과에 관한 일본과 중국의 무작위 대조군 연구와 미국 ACRIN 6666의 유방촬영과 초음파 검진 비교 연구는 대상군의 연령과 위험도 및 연구 디자인에 차이가 있지만 세 연구 모두에서 초음파와 유방촬영의 성적은 비슷했으며 침윤암 발견에 있어서는 일관되게 초음파가 유방촬영보다 우수했다(표1). 특히 유방촬영군, 초음파군, 병용군을 비교한 중국의 연구에서 세 군 간에 암 발견율에 유의한 차이가 있었고 비용효과 분석에서 초음파 단독 검진은 병용 검진에 비해 한 개의 암을 발견하기 위한 비용이 1/3 정도였다. 이러한 임상시험 결과는 동아시아 젊은 연령층 여성의 유방암 검진에서 일차 검사로서 초음파의 가능성을 시사한다. 특히 유방암 검진 시스템이 없는 개발도상국에서나 경제적인 이유로 두 가지 검사를 받기 어려운 경우 유방암 검진의 일차 검사로서 초음파를 선택하는 근거가 될 수 있다(4).

(2) 전향적 연구의 필요성

치밀 유방 비율이 높은 동아시아 여성의 유방암 검진에서 일차 수단으로 초음파의 가능성과 이를 증명하기 위한 전향적 연구를 주장하는 근거는 다음과 같다. 1) 유방암 호발연령인 40-50세 여성에서 유방촬영의 민감도는 현저히 낮다. 2) 전향적 비교 연구들에 의하면 침윤암 발견에 일관되게 초음파가 유방촬영보다 우수했다. 3) 유방촬영에 초음파를 추가하면 대조군에 비해 더 많은 암을 발견하였지만 위양성률이 증가하며 이로 인해 환자의 정신적 고통과 비용이 증가한다. 4) 치밀 유방 여성에서 유방촬영에서만 발견되는 암의 많은 부분은 0기 유방암 등 임상적으로 중요성이 낮은 유방암이라는 점(14) 등이다.

성공적인 초음파 검진을 위해서는 유방암을 놓치지 않으면서도 위양성률을 줄이는 것이 필요하며 이를 위해 초음파 검사에서만 발견되는 소견중 추적검사나 조직검사가 필요한 것과 그렇지 않은 것을 구분하는 판정 기준을 마련하는 것이 중요한 과제이다. 초음파 인력에 대한 정도관리 및 교육 체계 구축이 필요하다(22). 수동초음파 검사의 문제점을 극복하기 대안으로 자동유방초음파의 이용을 고려할 수 있다(23, 24). 초음파 검진의 위양성률을 줄이는 방법과 자동유방초음파에 대한 상세한 내용은 지난 유방검진학회지의 내용 등을 참고하기 바란다(25-27).

결 론

유방암 검진의 일차 검사는 유방촬영이지만 동아시아 여성 특히 50세 미만의 젊은 여성에서 유방촬영의 민감도는 현저히 낮다. 초음파는 현재 치밀 유방 여성의 유방암 검진에서 유방촬영에 보조적으로 사용되고 있지만 최근 일본과 중국의 무작위대조군 연구 및 ACRIN 6666 연구에서 초음파와 유방촬영의 성적은 비슷했으며 침윤암 발견은 초음파가 유방촬영보다 우월했다. 우리나라에서도 유방암 검진의 일차 수단으로서 초음파 검사의 유효성 검증 위한 전향적 다기관 연구가 필요한 시점이다.

참 고 문 헌

1. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13:790-801
2. Buist DS, Porter PL, Lehman C, et al. Factors contributing to mammography failure in women aged

- 40-49 years. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(19):1432-1440
3. 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(6):998-1004
4. 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
5. Bae MS, Han W, Koo HR, et al. Characteristics of breast cancers detected by ultrasound screening in women with negative mammograms. *Cancer Sci* 2011;102(10):1862-1867
6. Cho N, Moon WK, Chang JM, Yi A, Koo HR, Han BK. Sonographic characteristics of breast cancers detected by supplemental screening US: Comparison with breast cancers seen on screening mammography. *Acta Radiol* 2010;51:969-976
7. 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(4). pii: djv367
8. 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
9. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015;372(24):2353-2358
10. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, et al. Benefits and harms of breast cancer screening. *JAMA* 2015;314(15):1615-1634
11. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014;311(13):1327-1335
12. Ubel PA. Medical facts versus value judgments? toward preference-sensitive guidelines. *N Engl J Med* 2015;372(26):2475-2477
13. Schousboe JT, Kerlikowske K, Loh A, Cummings SR. Personalizing mammography by breast density and other risk factors for breast cancer: analysis of health benefits and cost-effectiveness. *Ann Intern Med* 2011;155(1):10-20
14. Wells CJ, O'Donoghue C, Ojeda-Fournier H, Retallack HE, Esserman LJ. Evolving paradigm for imaging,

- diagnosis, and management of DCIS. J Am Coll Radiol 2013;10(12):918-923
15. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. JAMA 2014;311:2499-2507
16. Tagliafico AS, Calabrese M, Mariscotti G, et al. Adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in mammography-negative dense breasts(ASTOUND): Interim report of a prospective comparative trial. J Clin Oncol 2016;34:1882-1888
17. Sung JS, Lee CH, Morris EA, Comstock CE. Utility of Whole Breast Screening Ultrasound in Women Undergoing Digital Breast Tomosynthesis. RSNA 2016 Meeting (SSK02-09), Chicago.
18. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, et al. 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
19. Alliance for Clinical Trials in Oncology/American College of Radiology Imaging Network. Alliance A011104/ACRIN 6694. NCI version date: May 14, 2014. <http://www.acrin.org>. Accessed November 5, 2016
20. Berg WA. Nuclear Breast Imaging: Clinical Results and Future Directions. J Nucl Med 2016;57 Suppl 1:46S-52S
21. 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
22. Tohno E, Takahashi H, Tamada T, et al. Educational program and testing using images for the standardization of breast cancer screening by ultrasonography. Breast Cancer 2012;19(2):138-146
23. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, et al. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. Eur Radiol 2010;20(3):734-742
24. Brem RF, Tabar L, Duffy SW, et al. Assessing improvement in detection of breast cancer with three-dimensional automated breast US in women with dense breast tissue: The SomoInsight Study. Radiology 2015;274:663-673
25. 문우경. 유방종괴의 감별진단을 위한 탄성-도플러 초음파 병합검사. 대한유방검진학회지 2013;10:1-4
26. 문우경. 초음파검진에서 발견된 유방병변의 판정. 대한유방검진학회지 2010;7:77-80
27. 장정민, 최병인, 문우경. 자동유방초음파. 대한유방검진학회지 2010;7:4-7