

확산강조 자기공명영상을 이용한 유방암 검진: 영상획득 프로토콜과 판독 기준

문우경¹ · 이수현¹ · 신희정²

¹서울대학교병원 영상의학과

²서울아산병원 영상의학과

서 론

유방 자기공명영상 (magnetic resonance imaging, MRI)은 민감도가 가장 높은 유방영상 검사로서 *BRCA1/2* 유전자 변이 보인자나 가족력이 있는 여성 등 유방암 고위험군 여성의 검진에 권고 되고 있지만 (1), 고가 검사로 접근성이 낮을 뿐 아니라 최근 가돌리늄 조영제의 조직 침착이 보고되고 잠재적 인체 독성에 관한 우려가 높아지면서 비조영(non-contrast) 검진 MRI 방법 개발에 관한 요구가 증가하고 있다 (2-5).

확산강조 자기공명영상 (diffusion-weighted MRI, DWI)은 조직 내 물 분자의 확산 정도를 5분이내의 짧은 시간에 영상화하는 비조영 MRI 검사 방법으로 유방암 의심병변의 감별진단과 항암 치료후 반응평가 등에 조영증강 MRI와 동반 사용되고 있다(6, 7). 메타분석에 의하면 유방암의 현성확산계수 (apparent diffusion coefficient; ADC) 값은 양성병변에 비해 유의하게 낮았으며 조영증강 MRI와 DWI를 같이 판독에 이용하면 조영증강 MRI단독 판독보다 진단 정확도가 유의하게 상승하였다 (8). 최근 ACRIN 6702 다기관 DWI 연구에 의하면 유방 DWI는 조영증강 MRI의 조직감사율을 20% 줄일 수 있다고 한다 (9).

몇몇 후향적 연구에서 DWI를 이용한 비조영 MRI 검사

의 유방암 발견 정확도가 조영증강 MRI 검사와 비슷하다고 보고하고 있다 (10-15). 하지만 기존 연구들은 만져지는 종괴나 유방촬영술에서 발견된 이상 소견에 대한 조직 검사나 병기 판정을 위해 조영증강 MRI와 DWI를 시행했으며 판독 방법도 조영증강 MRI에서 병변의 위치 정보를 가지고 DWI를 판독하는 등 연구의 제한점이 있어서 그 결과들을 유방암 검진에서 DWI 검사의 민감도로 수용하기에는 문제가 많다. 또한 DWI 검사의 영상획득 프로토콜이나 판독방법이 표준화되어있지 못한 것도 검진 적용의 제한요인이다.

본 종설에서는 비조영 MRI 유방암 검진 방법 개발의 필요성과 유방암 발견에 관한 기존 DWI 연구들의 결과를 살펴보고 2017년 12월부터 시작된 “우리나라 유방암 고위험군 여성에서 저비용 DWI를 이용한 유방암 검진의 유용성 연구”의 연구 목표, 평가지표, 대상자 선정, 연구 방법 및 전향적 다기관 임상 시험에 사용될 DWI 검사 프로토콜과 판독 가이드라인 등을 소개하고자 한다.

1. 비조영 MRI 유방암 검진 방법 개발의 필요성

(1) 유방암 검진 수단으로서 MRI

유방암 고위험군은 *BRCA1/2* 등 유전자 변이를 가지고 있는 여성과 그들의 1등친 (first-degree relative) 가족, 그리고 가족력에 기반하여 추정된 평생 유방암 위험도가 20% 이상인 경우로 정의한다 (1). *BRCA1/2* 유전자 변이를 가진 여성은 70세까지 유방암이 발생할 누적확률이 45%-65%가 되며, 산발성 유방암에 비해 조기에 발병하여 50% 이상에서 50세 이전에 유방암이 발생한다. 또

본 종설은 2017년도 암정보추진연구개발사업의 연구비 지원을 받아 이루어진 것임(1720370)

통신저자: 문우경

(03082) 서울시 종로구 대학로 71

서울대학교 의과대학 영상의학교실

Tel. (02) 2072-3928, Fax. (02) 743-6358

E-mail: moonwk@snu.ac.kr

한 양측성 유방암, 다발성 암을 잘 동반하며 유방암 진단 및 치료 후에도 국소 재발을 잘하고 반대측에 새로운 유방암이 발생할 확률이 26%-40%로 높다 (16). *BRCA1/2* 유전자 변이 보인자의 경우, 환자의 젊은 나이와 성장속도가 빠른 유방암의 특성으로 인해 유방촬영술의 민감도가 33%-40%로 낮아 위음성 (false negative) 및 기간암 (interval cancer)이 빈번히 발생하는 문제가 있다. 반면 이들 여성에서 MRI의 민감도는 80%-90%로 유방촬영술에 비해 2배 정도 높고, 유방밀도의 영향을 받지 않는다는 장점이 있다 (17-19). 또한 고위험군 여성의 MRI를 통한 검진에서 발견되는 유방암은 조직병리학적으로 고등급 침윤성 암이 많아, 저등급 상피내암을 많이 발견하는 유방촬영술에 비해 생물학적으로 더 중요한 암을 발견하는 것으로 알려져 있다 (20). 국가에 따라 검진 시작 및 종료 연령에 대한 가이드라인에 차이가 있으나, 미국과 유럽 및 캐나다 등의 선진국에서는 유방암 고위험군 여성에게 매년 MRI를 통한 검진을 권고하고 있다 (21).

우리나라에서 시행한 50세 이전에 유방암으로 진단받고 유방보존술을 시행한 여성의 2차검진 다기관연구에서도 비슷한 결과 보였다 (22). 유방촬영과 초음파의 민감도는 53%와 65%, 조영증강 MRI의 민감도는 90%로 조영증강 MRI는 유방암 발견에 가장 민감도가 높았고 발견된 암의 대부분은 림프절 전이가 없는 조기암이었다. 유방촬영과 초음파 병합검사의 민감도는 82%로 조영증강 MRI의 민감도 보다 낮았다. 유방촬영과 MRI를 같이 시행한 경우의 민감도는 100%이었으며 3년 추적관찰 기간 동안 기간암은 발생하지 않았다. 최근 미국영상의학과전문 의학회 (American College of Radiology, ACR)의 유방암 검진 가이드라인에는 MRI 적용대상이 유방암 과거력의 50세 이하 여성 등 중간위험도 여성의 검진에 까지 확대 되었으며 평균 위험도의 치밀 유방여성에서 추가검사로 MRI 유용성에 관한 연구들이 진행되고 있다 (23).

(2) 조영증강 MRI의 유방암 검진 적용 문제점

유방 MRI는 높은 민감도에도 불구하고 긴 검사시간, 조영제 사용과 높은 검사비용이 광범위한 검진 적용에 장애요인으로 작용하고 있다. 우리나라에서 MRI 검사 비용은 비급여인 경우 의료기관에 따라 다르나 검사당 최고 100만원으로 높고 본인이 전액 부담해야 하므로 매년 개인적으로 시행하는 경우 상당한 경제적 부담이 된다. 현재 유방 MRI는 조영제 주입 전과 주입 후 수차례의 영상을 획득한 후 시간에 따른 종양의 형태학적 소견과 시간-신호강도 곡선을 평가하는 역동적 조영증강 기법과 T2 강조영

상을 표준 검사방법으로 사용하고 있다. 최근 검사 프로토콜을 간략히 해서 검사시간을 5-10분으로 줄인 단축유방 MRI (abbreviated breast MRI)가 제안되고 있지만 경정맥 조영제 사용으로 인한 문제는 그대로 남아있다 (24).

가돌리늄 조영제를 사용하여 매년 MRI 검진을 시행할 경우 정맥 주사로 인한 불편감과 조영제의 혈관 외 유출 및 조영제로 인한 유해반응이 발생할 수 있으며 이에 대비하는 전문인력의 존재 등은 MRI 검사의 접근도를 낮추는 요인으로 작용하고 있다. 가돌리늄 조영제 유해반응의 빈도는 정맥주사용 요오드화 조영제보다 발생 빈도가 적고 대부분은 경증 반응으로 저절로 호전되는 것으로 알려져 있으나, 드물게 일부 가돌리늄 조영제의 경우 조영제 과민반응으로 인한 아나필락시스 쇼크를 유발할 수 있으며 신기능이 저하된 환자에서는 신원성 전신섬유증 (nephrogenic systemic fibrosis, NSF)을 유발할 수 있다 (25). 따라서 심한 조영제 부작용 과거력이 있는 사람이나 만성신부전 환자 및 임신부에서는 조영제를 사용하는 MRI 검사를 시행할 수 없다.

(3) 가돌리늄의 조직 축적과 FDA 권고

2015년 Radiology에 반복된 가돌리늄 조영제에 대한 노출이 가돌리늄의 신경계 조직 축적과 연관이 있다는 연구 결과가 발표되었다 (2, 4). 연구에서는 선형 (linear) 가돌리늄 조영제를 사용하여 MRI를 최소 4회 이상 시행한 13명의 환자의 뇌 MRI와 사후 뇌 조직 부검결과를 얻어, 가돌리늄 조영제를 사용하지 않은 10명의 대조군과 비교하였다. 그 결과, 반복된 가돌리늄 조영제에 대한 노출에 의해 대뇌 기저핵과 소뇌 치상핵의 신호강도가 증가하였으며 전자현미경 상에서 뇌 조직에 축적된 가돌리늄이 관찰되었다. 이후 거대고리형 (macrocytic) 가돌리늄 조영제인 가도부트롤 (gadobutrol)에서도 반복 사용시 대뇌 기저핵의 신호강도가 증가됨이 우리나라 연구진에 의해 보고되었다 (26). 유방암 고위험군 여성에서 매년 조영제를 사용하여 유방 MRI를 시행할 경우, 반복적인 노출에 의한 가돌리늄의 신경계 조직 축적 가능성을 배제할 수 없다.

2017년 12월 미국 FDA는 의료기관 전문가들은 가돌리늄 조영제의 사용을 조영제에 의한 추가 정보가 꼭 필요한 경우로 제한해야 하며 새로운 환자에 대해서는 가돌리늄 조영제 주사 전에 교육 정보를 제공해야 한다고 권고하고 있다 (27). 이에 따라 미국에서는 고위험군 검진 등의 목적으로 MRI를 시행할 경우 모든 여성에게 가돌리늄의 조직 축적과 FDA 권고 사항에 대해 설명하고 동의하에 조영증강 MRI 검사를 시행하고 있다.

2. 유방 DWI와 비조영 MRI 검진

(1) DWI의 원리

DWI는 조직 내 물 분자의 브라운 운동 (brownian motion)에 의한 확산 정도를 영상화하는 방법으로 확산은 분자가 처해 있는 물리적 환경에 따라 다르며 고형조직 보다는 액체조직에서, 그리고 점도가 낮거나 온도가 높을수록 잘 일어난다. 생체 내 물 분자의 확산운동은 조직마다 서로 다를 뿐 아니라 병적인 조직에서는 그 정도가 변화하는데, 밀도가 높은 세포와 혈관의 경우 물 분자의 확산이 제한되며 밀도가 낮은 세포나 세포막에 결함이 있는 경우 세포의 공간에서 물 분자의 자유 확산운동이 생긴다 (6).

DWI의 영상 획득 기법은 T2 강조 스핀에코연쇄를 사용하며, 180도 재초점화 펄스의 앞뒤로 확산에 민감한 경사 자장을 걸어주면, 정지해있는 물 분자는 이러한 경사자장에 영향을 받지 않아 신호강도가 보존되나, 움직이는 물 분자는 첫 번째 경사자장에서 위상 차이를 얻어 두 번째 경사자장에 의해 위상차를 회복하지 못해 신호소실이 일어난다. 이러한 조직 내 미약한 신호감소를 극대화시키기 위해 DWI에서는 매우 강한 경사자장을 사용하며 이 경사자장의 세기 (b)가 클수록 확산이 강조된 영상을 얻을 수 있다 (그림 1). 확산강조 신호강도는 복셀 안의 물분자의 운동에 비례하며 다음과 같은 식으로 표현할 수 있다:

$$S_D = S_0 e^{-b \cdot ADC}$$

여기서 S_D 는 확산강조 신호강도이고, S_0 는 확산강조가 없는 신호강도이며, b 또는 b 값'은 확산민감화인자 (diffusion sensitization factor)이고 ADC는 현성확산계수로 단위시간당 분자의 움직인 거리가 클수록 확산계수

도 커진다. 확산계수는 약화되는 MR 신호강도를 정량화한 수치로 실제 인체조직의 확산계수는 순수한 물과는 달리 세포막, 거대단백질 분자 등과 미세혈관의 혈류 등에 영향을 받는다. ADC는 2개 이상의 다른 b 값으로 획득한 영상에서 계산하며 이를 통해 복셀별 ADC 지도 (map)를 만든다 (그림 1).

최근 ACRIN의 다기관 DWI 연구에서는 재검사시에 ADC 측정의 높은 재현성을 보고하였지만 중앙 실험실에서 측정할 때와 각 기관에서 측정하는 ADC 값에는 유의한 차이가 발견되었고 정확도에도 차이가 있어서 일관된 ADC 측정방법 개발의 중요성이 강조되었다 (6, 28).

(2) DWI의 유방암 발견 성적과 비조영 검진 연구

2010년부터 DWI를 이용한 유방암 발견 연구들이 오스트리아, 독일, 이탈리아, 일본, 미국 등에서 진행되었고 대표적인 6개의 유방암 발견 DWI 연구들의 비조영 MRI 판독 방법과 결과를 표 1에 정리하였다 (10-14, 29). 이들 연구는 대상 환자 군이나 암 환자의 비율, 영상획득 방법과 판독 방법 등이 다양하고 DWI 뿐 아니라 T2 강조영상 또는 비조영 T1 강조영상을 추가로 판독에 사용하였다. 비조영 MRI의 유방암 발견에 대한 진단 정확도는 조영제를 사용하는 조영증강 MRI보다는 낮았지만 대부분 80% 이상의 민감도와 특이도를 보였다. 이 중 높은 성적으로 보인 Bickelhaupt 등의 연구는 유방촬영술에서 발견된 의심스러운 병변이 있는 여성들을 대상으로 하였으며 b 값, 1500 sec/mm²과 배경신호를 억제한 DWI (DWI with background suppression, DWIBS) 방법으로 영상을 얻고 최대강도투사영상 (maximum intensity projection, MIP)으로 평가하였다. 그 결과 7분 이내의 검사시간으로 조영증강 MRI와 동일한 92%의 민감도와 92% 특이도를

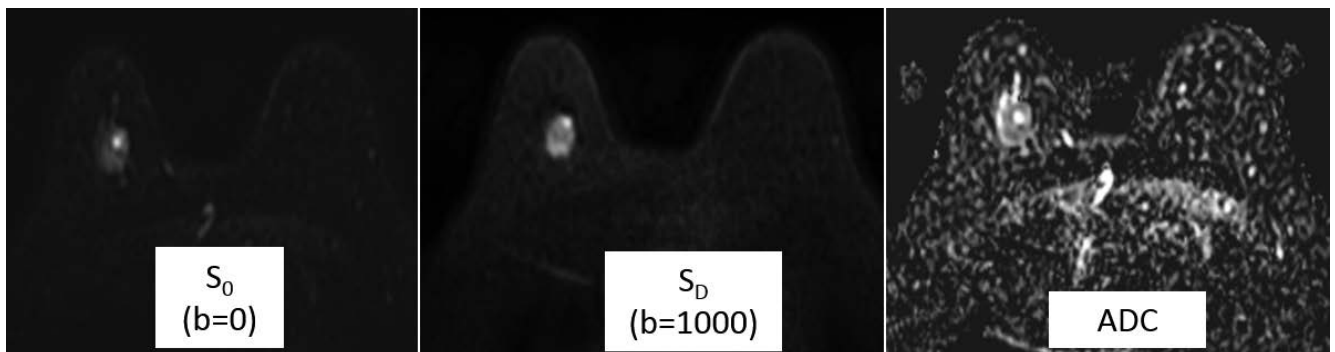


그림 1. 유방암의 DWI. b=0 와 b=1000에서 얻어진 DWI와 현성확산계수지도 (ADC map)로 확산이 제한된 암 조직은 DWI (b=1000)에서 고신호강도로 보이고 ADC map 에서는 반대로 주위보다 저신호로 검게 보이는 것이 특징이다. 확산강조 신호강도는 복셀안의 물분자 운동에 비례하며 $S_D = S_0 e^{-b \cdot ADC}$ 으로 표현할 수 있다.

표 1. 6개 DWI 연구에서 유방암 발견에 대한 조영증강과 비조영 MRI의 진단능력 비교

저자 (연도)	장비와 비조영 프로토콜	민감도 (%)		특이도 (%)		진단정확도 (AUC)	
		조영증강	비조영	조영증강	비조영	조영증강	비조영
Yabuuchi 등 (2011)	1.5T DWI+T2WI	86	50	100	95	0.93	0.73
Bickelhaupt 등 (2016)	1.5T DWI+T2WI	92	92	92	94	—	—
McDonald 등 (2016)	1.5T or 3T DWI+T2WI/T1WI	100	45	—	91	—	—
Kang 등 (2017)	3T DWI+T1WI	96	96	96	—	—	—
Baltzer 등 (2018)	3T DWI	94	91	75	80	0.85–0.90	0.88–0.90
Pinker 등 (2018)	3T DWI	100	81	77	87	0.85–0.91	0.83–0.85

표 2. DWI에서 유방암과 양성 종양의 진단 기준과 소견

기준	악성	양성
DWI (b=1000)	고신호	동일 또는 저신호
DWI (b=0)	동일 또는 저신호	고신호
ADC ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	≤ 1.25	> 1.25
종괴		
모양	불규칙	난원형
경계	비국한성	국한성
내부 패턴	불균질	균질
비종괴		
분포	분절 또는 선상	구역성 또는 미만성
내부 패턴	불균질	균질

보고하였다 (11).

서울아산병원의 강 등은 343명의 유방암으로 수술 받은 병력이 있는 환자를 대상으로 후향적 관찰연구를 시행하였고, 세 명의 판독자가 DWI를 이용한 MIP와 융합영상 (비조영증강 단축 프로토콜) 및 고식적 조영증강영상과 이를 이용한 MIP (조영증강 단축 프로토콜)의 두 세트의 영상을 비교 분석하였다 (12). 그 결과 DWI를 이용한 MIP 및 융합영상을 이용한 비조영증강 단축 프로토콜은 약 5분 내외의 짧은 검사시간과 96% 민감도와 99%의 높은 음성예측도를 보였고, 세 명의 판독자간에 진단능에 큰 차이는 없었다.

유방촬영술과 DWI를 비교한 Yabuuchi 등의 연구에 의하면 검진 군에서 DWI는 유방촬영술보다 높은 민감도를 보였다 (13). 미국 워싱턴의대의 연구에 의하면 치밀 유방으로 유방촬영술에서 안보이던 유방암을 DWI에서 추가로 발견할 수 있고 그 성적은 초음파보다 우수했다 (14, 30). 위의 두 연구들은 치밀 유방 여성의 검진에서 유방촬영술에 추가영상검사로써 DWI의 가능성을 보여준데 의의가 있다. 하지만 검진 여성군에서 DWI 검사를 시행하고 조영증강 MRI, 초음파, 유방촬영술 등 다른 영상검사

와 성적을 비교한 전향적 임상 연구는 아직까지 시행된 바가 없다.

(3) 유방암의 DWI 소견과 위음성과 위양성 증례

DWI에서 유방 병변의 양성과 악성 판정 기준에 관한 연구들이 다수 진행되었으며 그 결과를 종합 정리하면 표 2와 같다. 유방암처럼 확산이 제한된 조직은 높은 b 값의 DWI에서 고신호강도로 보이고 ADC에서는 저신호로 검게 보이며 양성종양은 DWI에서 고신호강도로 보이고 ADC에서는 저신호로 주위실질보다 검게 보인다. 종괴의 불규칙한 모양과 비국한성 경계, 불균질한 내부 패턴은 암 의심소견이다. 특히 DWI에서 주위신호가 중심부 분보다 높게 보이는 테두리 징후 (rim sign)는 악성을 시사하는 소견이다 (31). 비종괴 병변은 분포가 중요하며 분절 (segmental)이나 선 (linear) 모양의 분포는 암 의심 소견이다. 양성과 악성을 구별할 수 있는 ADC 값에 대한 연구가 다수 진행되었으며 다양한 결과를 보고하고 있지만 DWI 연구에 경험이 풍부한 오스트리아의 Baltzer와 Pinker 그룹은 $1.25 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 를 최적 기준으로 제시하고 있다 (10, 29). 최근 ACRIN 6702 다기관 연구에서는 암을 하나도 놓치지 않으면서도 양성예측도를 높일 수 있는 기준으로 ADC $1.53 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ 를 제시했다 (9).

DWI에서 위음성 증례는 흔히 종양의 크기가 1 cm 이하로 작거나 비종괴로 보이는 병변이었으며 크기가 1 cm 이상인 종양 또는 종괴로 보이는 경우와 비교해서 유의하게 위음성 증례가 많았다 (14, 29). 드물지만 점액암이나 괴사를 동반한 국한성 유방암도 양성병변으로 잘못 분류할 수 있다. 위음성률을 줄이기 위해서는 각 기관의 DWI 화질관리가 중요한데 ACRIN 6702 다기관 연구에서도 25%의 검사가 지방억제 (fat suppression), 신호잡음비 (signal-to-noise ratio, SNR), 정합오류 (misregistration), 인공물 (artifact) 등에 문제가 있는 화질불량으로 평가되었다 (32).

DWI에서 위양성은 만성농양, 지방괴사, 섬유선종, 고위험 병변 등이 원인이라고 보고되었고 단백질을 포함한 낭종도 DWI에서 확산제한 없이도 고신호로 보이는 T2 비침 (T2-shine through) 현상 등으로 인해 암 의심 병변으로 잘못 판정할 수 있다. 국내연구에 의하면 조영증강 MRI에서 조영증강이 되고 DWI에서 고신호를 보인 양성 병변에는 유두종, 비정형관상피증식증, 양성엽상종양, 경화성선종, 방사형 반흔, 만성 염증성 변화 등이 있었다 (33).

(4) 새로운 DWI 기법과 프로토콜의 최적화

DWI는 검사 특성상 조영증강 MRI에 비해 SNR에 제한이 있다. DWI에서 SNR을 향상시키는 요인들로는 높은 자장 세기, 복셀 크기의 증가, 평균화 수자의 증가와 TE 시간을 줄이는 것이며 b 값의 선택도 SNR에 영향을 미친다. 3T MRI 기기를 이용하여 얻은 DWI는 1.5T MRI에서 획득한 DWI에 비해 병변의 대조도가 증가하고 가시성이 좋다 (34, 35). 하지만 고자기장일수록 기존의 단발 에코평면영상 (single-shot echo-planar imaging, ss-EPI) DWI에서는 영상왜곡 (distortion) 등 인공물이 증가하는 문제도 발생한다. 이를 극복하기 위한 DWI 기법 중의 하나가 분절 에코평면영상 (readout-segmented echo-planar imaging, rs-EPI)인데, ss-EPI 기법으로 획득한 영상과 비교하여 높은 SNR을 보이고, 영상화질도 높아졌으며 진단 정확도도 향상되었다. 영상영역 (field of view)을 줄여서 고해상도 DWI를 획득하는 기법들도 개발되어 화질의 향상이 보고되었지만 이 방법들은 검사시간이 길고 한쪽 유방만 영상할 수 있기 때문에 실용성은 낮다 (36).

유방 종양의 양성도와 악성을 DWI에서 구별하는데 b 값, 800 sec/mm² 정도가 최적이라고 알려져 있으며 임상에서도 b 값, 800이나 850 sec/mm²이 가장 많이 사용하고 있지만 유방암 검진 목적의 DWI는 더 높은 b 값으로 영상을 획득하는 것이 필요하다 (32). 3T 기기의 DWI에서 유방암 발견에 적당한 b 값에 관한 연구들에 의하면 1000이나 1500 sec/mm²에서 DWI의 유방암 대조도가 가장 좋았다 (37). b 값, 1000 sec/mm²으로 얻은 DWI로 부터 컴퓨터를 이용하여 b 값, 1500 sec/mm²으로 만든 MIP 영상을 사용하면 병변을 좀 더 쉽게 발견할 수 있어서 판독시간을 줄이면서도 정확도를 증가시킬 수 있었다 (38). 또한 DWI와 T1 또는 T2 강조영상과의 융합영상을 이용하면 병변의 위치에 대한 해부학적 정보가 추가되어 판독에 도움을 줄 수 있다.

3. 검진 DWI 다기관 연구

(1) 연구 목적과 평가지표

이 연구의 목적은 유방암 위험도가 평균보다 높은 고위험군 여성에서 유방촬영술, 초음파, 조영증강 MRI 및 DWI 검사를 이용한 유방암 검진의 성적을 전향적 다기관 연구로 관찰 비교하는 것으로 우리나라 유방암 고위험군 여성의 검진 방법에 관한 과학적 근거를 제시하고 저비용이며 조영제를 사용하지 않는 DWI 검사의 유용성과 검진에서의 역할을 평가하기 위한 것이다. 연구 가설은 유방암 검진에서 조영제를 쓰지 않은 DWI 검사의 민감도는 유방촬영술이나 초음파보다 높고, 조영증강 MRI 보다는 낮으나 조영증강 MRI 민감도의 80%이상일 것이라는 것이다.

이 연구의 일차평가지표는 유방촬영술, 초음파, 조영증강 MRI와 비교한 DWI 검사의 유방암 진단 민감도와 특이도 비교이며 이차평가지표는 유방촬영술, 초음파, 조영증강 MRI와 비교한 DWI 검사의 1) 침윤성 암 발견율과 발견된 암의 병기와 종양 특성, 2) 유방촬영술과 병합시의 진단 성적, 3) 소환율, 조직검사율 및 단기추적검사율, 4) 나이, 폐경유무와 위험도에 따른 성적 분석 등이다.

(2) 대상자 선정

선정기준은 등록 시 유방암과 관련된 증상이 없는 30세-75세 여성으로 BRCA1/2 유전자 변이를 갖는 보인자 또는 보인자의 일등친 가족, 가족력에 근거한 유방암 평생위험도가 20% 이상인 여성 (Gail 또는 IBIS 모델), 10세-30세에 흉부방사선치료를 받은 여성, 이전 조직검사서 소엽상피내암 (lobular carcinoma in situ, LCIS), 비정형관상피증식증 (atypical ductal hyperplasia, ADH), 또는 비정형소엽상피증식증 (atypical lobular hyperplasia, ALH)으로 진단된 여성, 50세 이전에 유방암으로 유방수술 받은 적이 있는 여성 중 하나에 해당하며 본 연구 참여에 자발적으로 동의하는 경우이다. 임신 또는 수유 중이거나, 향후 3년 이내 임신계획이 있는 환자, 다른 장기의 암에 대해 항암치료를 받고 있는 경우, 유방 MRI의 부적응증이 있는 환자 (심한 폐소공포증, MR 부적합 금속성 인공삽입물을 가진 경우, 사구체여과율, GFR < 60 mL/min/1.73 m² 또는 투석중인 신기능 부전 환자, 심한 MR조영제 부작용 과거력이 있는 경우)는 제외된다.

목표한 대상자 수는 총 890명으로 산출근거는 유방암의 고위험군 여성들을 대상으로 수행된 기존의 유방촬영술과 조영증강 MRI 연구의 성적을 근거로 대상자수를 산출했다. 현재까지 검진 유방촬영술과 DWI를 직접적으

로 비교한 연구가 없었으므로 DWI에 관한 이전 연구들 (15, 29)의 결과를 기준으로 3T 기기에서 시행한 DWI의 유방암 발견에 대한 민감도가 81~96%임을 고려하여 본 연구에서는 DWI의 민감도를 보수적으로 조영증강 MRI의 80%로 가정하고 고위험군 여성에서 유방촬영술, 초음파 및 조영증강 MRI를 이용한 유방암 스크리닝 (559명의 1365회 검진)에 대한 전향적 연구결과(17)를 기반으로 DWI의 암발견율을 조영증강 MRI의 민감도 (90%, 36/40)의 80% (29/40)인 72.5%로, 암발견율을 1000회 검진에 21개 (29/1365)로, 암유병률을 2.9% (40/1365)로 보고, 민감도 차이 검정에 대한 대상수 산출에 따라 유방암 49개가 필요하므로 유방암 49개를 유방암 유병률 0.029로 나누면 1690회 검진이 필요하고 본 연구에서는 한명이 2회 검진을 하게 되므로 845명이 필요하다. 하지만 실제로는 90%정도만 2번 모두 4가지 검사할 것으로 가정하면 최종적으로 890명 (1년차 890 + 2년차 801 = 총 1691회 검진)이 필요하게 된다.

(3) 연구 방법

동일 여성에서 유방촬영술, 초음파, 조영증강 MRI 및 DWI 검사를 1년 간격으로 2번 시행하고 획득한 영상은 각 병원의 전문의에 의해, 다른 영상검사를 보지 않고 독립적으로 판독한다. 결과 판정은 ACR의 유방영상 보고데이터체계 (Breast Imaging Reporting and Data

System; BI-RADS)에 따라 정상 (BI-RADS 카테고리 1), 양성 (BI-RADS 카테고리 2), 양성추정 (BI-RADS 카테고리 3), 낮은 악성의심 (BI-RADS 카테고리 4A), 중간 악성의심 (BI-RADS 카테고리 4B) 높은 악성의심 (BI-RADS 카테고리 4C), 악성 (BI-RADS 카테고리 5)의 7단계로 판정하며, ROC 분석을 위해 악성 확률을 0%-100%로 판정한다. BI-RADS 카테고리 3 병변은 6개월 추적검사를 시행하고, BI-RADS 카테고리 4와 5 병변은 조직검사를 시행한다. 조직검사결과와 1년 추적검사 결과를 기준으로 하여 전체 암과 침윤성 암에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 산출한다. 전체 암 중 다음 검진 이전 또는 추적검사 기간 동안 발생한 유방암 즉, 기간암 비율을 조사한다.

(4) DWI 검사 프로토콜

DWI를 검진에 사용하기 위해서는 인공물이 적고 SNR이 높으며 고해상도의 영상을 획득하는 것이 중요하다. 다기관 연구에서는 이러한 조건을 만족하는 장비별 최소 사양 및 기기별 DWI 검사의 영상획득 방법과 최적 파라미터를 제시하였다 (표 3). 요약하면 3T 자장의 MRI 기기와 16채널 유방전용코일을 사용해서 조영제 주입 전에 양측 유방의 축상 DWI를 획득해야 한다. DWI의 b 값은 0과 1000 sec/mm²으로 검사하고 복셀 크기 또는 평면 해상도 (in-plane resolution)는 1.5 × 1.5 mm이내, 절편 두

표 3. 유방암 검진을 위한 고해상도 DWI검사 프로토콜

구분	지멘스 Siemens	필립스 Philips	지이 GE
Equipment	3T Skyra	3T Ingenia CX	3T Discovery 750
Scan dimension	Bilateral Axial	Bilateral Axial	Bilateral Axial
DWI technique	rs-EPI (RESOLVE)	ss-EPI (SENSE)	ss-EPI (ASSET)
Fat suppression	SPAIR	SPAIR	SPECIAL
TR/TE (msec)	9930/69	9161/94	11807/65
Field of view (cm)	34.0x20.7	34.0x34.0	32.0x32.0
Flip angle (degree)	180	90	90
Number of averaging	1.0	4.0	2.0
Thickness (mm)	3	3	3
Intersection gap (%)	0	0	0
Matrix	256x156	320x320	256x256
Voxel size (mm)	1.3x1.3x3	1.1x1.1x3	1.3x1.3x3
Slices	60	50	50
b-value (sec/mm ²)	0, 1000	0, 1000	0, 1000
Acquisition time (min: sec)	5:08	2:52	5:20

주) 중간 크기 유방의 DWI 검사 파라미터로 유방 크기에 따라 Field of view와 Matrix를 조정할 수 있음.

께는 3 mm로 한다. b 값, 1000 sec/mm² 또는 컴퓨터가 계산한 b 값, 1500 sec/mm² DWI의 축상, 시상, 관상면 MIP 영상을 재구성한다.

각 기관의 화질관리를 위해 팬텀 (Quantitative MRI Diffusion Phantom, QIBA DWI, High Precision Devices, Inc)을 이용하여 MR 장비별 ADC 값에 대한 측정 변동성(variability)과 재현성(reproducibility)을 평가하고 보정한다 (39, 40).

(5) DWI 영상 판독법

DWI 영상 판독의 목표는 높은 민감도와 특이도를 유지하는 것이며 이를 위한 DWI 판독의 체계적인 접근 방법을 그림 2에 정리하였다. 먼저 b 값, 1000 (또는 컴퓨터가 계산한 1500) sec/mm² DWI의 축상, 시상, 관상면 MIP 영상을 이용해서 자세잡기, 지방억제, SNR, 정합 오류와 인공물 등 전반적인 화질을 평가한다. 판독문에는 b 값, 1000 sec/mm² 영상에서 확산배경신호(diffusion background signals)의 정도를 4단계 (minimal, mild, moderate, marked)로 기술한다 (41). 다음으로 배경실질 신호에 비해 독특한 소견을 찾는다. 위양성과 단기추적검사를 줄이기 위해서는 독특한 소견만을 찾아야 하며 양측

유방의 대칭성을 비교하는 것이 필요하다. DWI에서 흔히 보이는 인공물이나 혈관, 림프절, 낭종 등 전형적인 양성

**Global Assessment of $b=1000$ DWI MIPs
(positioning, fat suppression, signal-to-noise ratio, misregistration, artifact)**

**Identify Unique Findings
(foci, mass, nonmass)**

**Review of Axial Images linked:
 $b=0$ DWI and ADC map**

**Final Assessment
(benign, 6 mo. follow-up, biopsy)**

그림 2. 검진 DWI 판독의 체계적인 접근법

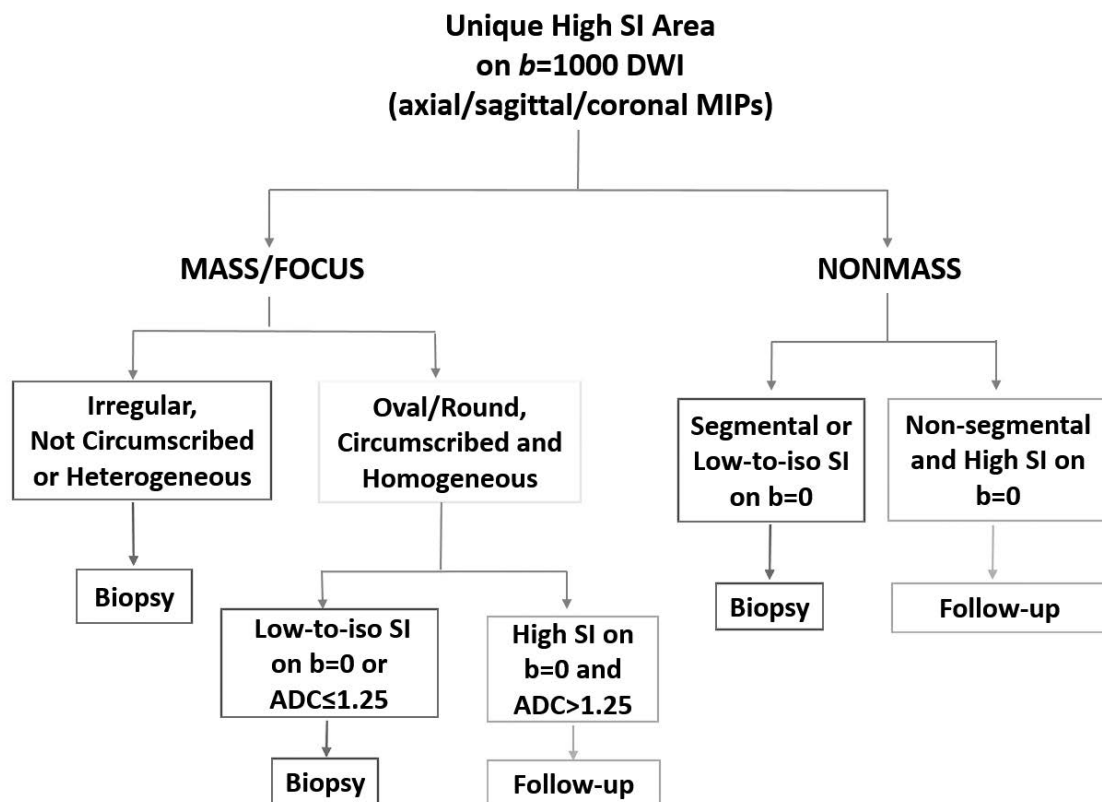


그림 3. 검진 DWI 검사의 판독 가이드라인

소견을 이상으로 판정 하지 않도록 교육이 필요하다. 과거 DWI 검사가 있으면 비교 판독한다.

b 값, 1000 sec/mm² MIP 영상에서 고신호를 보이는 병변이 있으면 b 값, 0 sec/mm² 영상에서 신호강도와 ADC 지도에서 밝기를 종합해서 악성여부를 판단한다. 종괴는 모양, 경계, 내부 패턴을 비종괴 병변은 분포를 분석한다. 초점, 종괴와 비종괴의 판독 알고리즘은 그림 3과 같으며 최종 판정은 BI-RADS 카테고리 분류에 따른다.

ADC 값은 오스트리아 Baltzer와 Pinker 등에 의해 제안된 1.25 × 10⁻³mm²/s와 ACRIN 6702에서 제안한 1.53 × 10⁻³mm²/s를 사용하여 국한성 종괴의 경우 1.25 × 10⁻³ mm²/s 이하는 조직검사, 1.26-1.53 × 10⁻³mm²/s 사이는 6개월 추적검사, 1.54 × 10⁻³mm²/s 이상은 양성 병변으로 판정할 수 있지만 (9, 32), 검진 MRI 군에서는 아직 이러한 최적 ADC 값에 대한 근거가 부족하므로 이전에 모여진 검진 환자군을 대상으로 DWI 판독 가이드라인의 검증 작업을 진행하고 있다.

결 론

유방 MRI는 현재 BRCA1/2 유전자 변이 보인자 등 유방암 고위험군 검진의 표준검사이지만 긴 검사시간, 조영제 사용과 높은 검사비용이 검진 적용에 장애요인으로 작용하고 있다. DWI는 영상획득을 위해 조영제가 필요하지 않고 검사시간이 짧아 낮은 비용으로 유방암 검진 MRI의 접근도를 높일 수 있을 것으로 기대된다. 하지만 DWI 검사를 검진에 사용하기 위해서는 재현성이 높은 영상 획득 프로토콜과 표준화된 판독법 개발 그리고 다기관 연구를 통한 유용성 평가 작업이 필요하다. 현재 진행 중인 우리나라 검진 DWI 다기관 연구에서는 유방암 검진에 사용가능한 고해상도 MRI 장비의 조건 및 기기별 최적 DWI 검사 파라미터를 제시하였다. 또한 검진 DWI 판독의 표준화를 위한 체계적인 접근 방법과 판독 가이드라인도 만들었으며 현재 이에 대한 검증 작업을 진행하고 있다. 우리나라 검진 DWI 다기관 연구는 고위험 여성에서 비조영 DWI 검사의 유용성에 관한 중요 정보를 제공할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. CA Cancer J Clin

- 2007;57:75-89
2. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, et al. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. Radiology 2015; 276:228-232
3. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, et al. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2015;275:772-782
4. Runge VM. Critical questions regarding gadolinium deposition in the brain and body after injections of the gadolinium-based contrast agents, safety, and clinical recommendations in consideration of the EMA's Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee recommendation for suspension of the marketing authorizations for 4 linear agents. Invest Radiol 2017;52:317-323
5. Leithner D, Moy L, Morris EA, Marino MA, Helbich TH, Pinker K. Abbreviated MRI of the Breast: Does It Provide Value? J Magn Reson Imaging 2018 Sep 8. [Epub ahead of print].
6. Partridge SC, Nissan N, Rahbar H, et al. Diffusion-weighted breast MRI: clinical applications and emerging techniques. J Magn Reson Imaging 2017;45:337-355
7. Partridge SC, Zhang Z, Newitt DC, et al. Diffusion-weighted MRI findings predict pathologic response in neoadjuvant treatment of breast cancer: the ACRIN 6698 multicenter trial. Radiology 2018;289(3):618-627
8. Zhang L, Tang M, Min Z, Lu J, Lei X, Zhang X. Accuracy of combined dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and diffusion-weighted imaging for breast cancer detection: a meta-analysis. Acta Radiol 2016;57:651-660
9. Partridge SC, Zhang Z, Rahbar H, et al. ACRIN 6702 Trial: A Multi-Center Study Evaluating the Utility of Diffusion Weighted Imaging for Detection and Diagnosis of Breast Cancer. 2017 RSNA meeting (RC315-16).
10. Baltzer PAT, Bickel H, Spick C, et al. Potential of noncontrast magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging in characterization of breast lesions: intraindividual comparison with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Invest Radiol 2018;53:229-235
11. Bickelhaupt S, Laun FB, Tesdorff J, et al. Fast and

- Noninvasive Characterization of Suspicious Lesions Detected at Breast Cancer X-Ray Screening: Capability of Diffusion-weighted MR Imaging with MIPs. *Radiology* 2016;278:689-697
12. Kang JW, Shin HJ, Shin KC, et al. Unenhanced magnetic resonance screening using fused diffusion-weighted imaging and maximum-intensity projection in patients with a personal history of breast cancer: role of fused DWI for postoperative screening. *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:119-128
13. Yabuuchi H, Matsuo Y, Sunami S, et al. Detection of non-palpable breast cancer in asymptomatic women by using unenhanced diffusion-weighted and T2-weighted MR imaging: comparison with mammography and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011;21:11-17
14. McDonald ES, Hammersley JA, Chou SH, et al. Performance of DWI as a rapid unenhanced technique for detecting mammographically occult breast cancer in elevated-risk women with dense breasts. *AJR Am J Roentgenol* 2016;207:205-216
15. Trimboli RM, Verardi N, Cartia F, et al. Breast cancer detection using double reading of unenhanced MRI including T1-weighted, T2-weighted STIR, and diffusion-weighted imaging: a proof of concept study. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203: 674-681
16. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA* 2017;317:2402-2416
17. 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
18. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-437
19. Warner E, Hill K, Causer P, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2011;29:1664-1669
20. Sung JS, Stampler S, Brooks J, et al. Breast cancers detected at screening MR imaging and mammography in patients at high risk: method of detection reflects tumor histopathologic results. *Radiology* 2016;280:716-722
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer. Version 2.2017.
22. 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;3:1495-1502
23. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. *J Am Coll Radiol* 2018;15(3 Pt A):408-414
24. 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
25. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007;245:168-175
26. Kang KM, Choi SH, Hwang M, Yun TJ, Kim JH, Sohn CH. T1 shortening in the globus pallidus after multiple administrations of gadobutrol: assessment with a multidynamic multiecho sequence. *Radiology* 2018;287:258-266
27. FDA. FDA requires new class warning and additional research on retention in the body of gadolinium from gadolinium-based contrast agents used in magnetic resonance imaging. December 19, 2017
28. Newitt DC, Zhang Z, Gibbs JE, et al. Test-retest repeatability and reproducibility of ADC measures by breast DWI: Results from the ACRIN 6698 trial. *J Magn Reson Imaging* 2018 Oct 22. [Epub ahead of print].
29. Pinker K, Moy L, Sutton EJ, et al. Diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping for breast cancer detection as a stand-alone parameter: comparison with dynamic contrast-enhanced and multiparametric magnetic resonance imaging. *Invest*

- Radiol 2018;53:587-595
30. Amornsiripanitch N, Rahbar H, Kitsch AE, et al. Visibility of mammographically occult breast cancer on diffusion-weighted MRI versus ultrasound. Clin Imaging 2017;49:37-43
31. Kang BJ, Lipson JA, Planey KR, et al. Rim sign in breast lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging: diagnostic accuracy and clinical usefulness. J Magn Reson Imaging 2015;41:616-623
32. Kitsch A, Zhang Z, Chenevert TL, et al. American College of Radiology Imaging Network (ACRIN) 6702 Diffusion-Weighted Breast MRI Trial: Image Quality and Factors Associated with Lesion Evaluability. 2017 RSNA meeting (SSQ01-02).
33. 최재정, 강봉주, 차은숙 등. 유방 병변에서 확산강조 영상과 조영증강영상 소견의 비교. 대한영상의학회지 2010;62:585-591
34. Bogner W, Gruber S, Pinker K, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? Radiology 2009;253:341-351
35. Bogner W, Pinker K, Zaric O, et al. Readout-segmented echo-planar imaging improves the diagnostic performance of diffusion-weighted MR breast examinations at 3.0 T. Radiology 2012;263:64-76
36. Park JY, Shin HJ, Shin KC, et al. Comparison of readout segmented echo planar imaging (EPI) and EPI with reduced field-of-view diffusion-weighted imaging at 3t in patients with breast cancer. J Magn Reson Imaging 2015;42:1679-1688
37. Han X, Li J, Wang X. Comparison and Optimization of 3.0T Breast Images Quality of Diffusion-Weighted Imaging with Multiple B-Values. Acad Radiol 2017;24:418-425
38. Shin HJ, Chae EY, Choi WJ, et al. Diagnostic performance of fused diffusion-weighted imaging using unenhanced or postcontrast T1-weighted MR imaging in patients with breast cancer. medicine (Baltimore) 2016;95:e3502
39. Shukla-Dave A, Obuchowski NA, Chenevert TL, et al. Quantitative imaging biomarkers alliance (QIBA) recommendations for improved precision of DWI and DCE-MRI derived biomarkers in multicenter oncology trials. J Magn Reson Imaging 2018 Nov 19. [Epub ahead of print].
40. Keenan KE, Peskin AP, Wilmes LJ, et al. Variability and bias assessment in breast ADC measurement across multiple systems. J Magn Reson Imaging 2016;44:846-855
41. Hahn SY, Ko ES, Han BK, Lim Y, Gu S, Ko EY. Analysis of factors influencing the degree of detectability on diffusion-weighted MRI and diffusion background signals in patients with invasive breast cancer. Medicine (Baltimore) 2016;95:e4086