

치밀 유방 여성에서 디지털 유방 토모신테시스를 이용한 검진과 부가적인 유방 초음파의 유용성

이 안 · 장정민

서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터, 서울대학교병원 영상의학과

서 론

선별 유방촬영술은 만져지지 않는 작은 크기의 유방암 발견에 우수하며 정기적인 유방검진은 40세이상 여성에서 유방암으로 인한 사망률을 10-25% 낮춘다고 알려져 있다 (1). 그러나, 선별 유방촬영술은 젊은 여성이나 치밀 유방의 여성에서는 폐경 후 여성이나 지방형 유방의 여성에 비해 민감도가 떨어지고 위양성율이 높다 (2-4). 이러한 이유로 치밀 유방 여성에 대하여, 유방촬영술에 대한 보완적인 검사로 디지털 유방 토모신테시스 (Digital breast tomosynthesis; DBT)와 유방 초음파 검사가 활용되고 있다. 이 검사들은 유방 촬영에 각각 부가적으로 활용되기도 하나, 최근 들어 검진여성에서 표준유방촬영인 디지털 유방촬영 (Full-Field Digital Mammography; FFDM)를 생략하고 DBT를 이용하여 재합성한 영상을 대신 활용함으로써 DBT가 기존 유방촬영을 대체하고, 여기에 선별 유방 초음파 검사까지 부가적으로 시행하는 경우도 늘어나고 있다.

치밀 유방 여성에 대한 암 검진을 위해 다양한 검사도 도입되면서, 환자들은 선택의 폭이 넓어졌고, 그로 인한 암 진단 성능의 향상을 기대할 수 있게 되었다. 그러나, 과잉진료의 위험에 대한 우려도 커지고 있어 DBT와 초음파 검사 중 하나만 선택해도 될지, 선택한다면 어떤 검사를 선택하는 것이 바람직할지 등 임상 의들은 많은 의문을 가

지고 있는 상태이다. 이 종설에서는 치밀 유방을 위한 부가적인 검사로 시행되는 DBT와 초음파의 진단 성적의 비교와 병용하여 사용할 경우의 이득 등에 대한 연구를 소개하고, 임상 적용 방향에 대해 고찰하고자 한다.

디지털 유방 토모신테시스

DBT는 치밀 유방 조직을 가진 여성에서 유방 내 병변의 발견과 특성화를 향상시키기 위하여 개발된 기술이다. DBT는 병변의 위나 아래에 위치한 정상 조직에 의하여 가려진 유방암을 볼 수 있도록, 여러 개의 투사 영상을 얇은 절편으로 재구성하여 시각적 평가가 가능하도록 한다. 제한된 각도를 움직이는 유방 방사선원 (x-ray source) 으로부터 디지털 검출기에 의하여 여러 번의 투사 영상을 얻고, 이러한 투사영상들은 컴퓨터 단층촬영술이나 자기공명영상에서와 비슷한 방법으로 재구성된다. 판독자는 CT 또는 MRI 영상을 판독할 때와 비슷한 작업대에서 전체 유방에 대한 부피 데이터를 볼 수 있다. 각각의 재구성 절편 간격은 0.5 mm 정도까지 얇게 얻을 수 있어, 조직의 겹침 현상으로 인해 보기 어려웠던 유방암을 확실하게 확인하며, 반대로 조직의 겹침으로 재검의 대상이 될 정상 소견을 가려낼 수 있다 (5, 6). 2011년 FDA 승인 이후, DBT는 본격적으로 임상에 보급되게 되었으며, FFDM에 부가적으로 DBT를 사용한 결과로 진단 성능이 향상되었음이 많은 연구들에서 보고되었다. 특히 검진 환경에서 FFDM과 DBT를 병용 판독한 경우와 FFDM만 사용되었을 때의 암발견율과 위양성률을 비교한 연구들이 전 세계적으로 많이 진행되었다. Skaane 등의 연구에 의하면, 12,631명을 대상으로 한 유방 선별검진에서, DBT를 추가적으로 시행함으로써, 1,000명당 위양성율이 61.1에서

본 연구는 보건복지부의 재원으로 보건산업진흥원의 보건 의료 기술연구개발사업으로 지원에 연구 결과입니다. (과제고유번호: HI15C1532)

통신저자: 장정민

(03080) 서울시 종로구 대학로 101, 서울대학교병원 영상의학과
Tel. (02) 2072-2584, Fax. (02) 748-7418

E-mail: imchangjm@gmail.com

53.1로 감소하였고, 전체 암의 진단은 6.1명에서 8.0명으로 암진단율이 상승하였다. 특히 침윤성암의 발견은 4.4명에서 6.4명으로 40%의 증가를 보였다 (7). Italy에서 시행된 Screening with Tomosynthesis OR standard Mammography (STORM) trial의 결과에서도 비슷하게, 1,000명당 2.7명의 암을 DBT를 이용하여 추가적으로 더 발견하게 되었다 (8). 미국에서 시행된 대규모의 DBT 후향적 연구에서는 약 50만명의 영상 결과를 분석하였고, 결과적으로 DBT 시행 그룹에서 전체암 및 침윤성 암의 진단률 증가, 소환율 감소, 양성 예측율 증가의 일관된 결과를 확인할 수 있었다 (9).

한편, DBT의 추가 사용은 진단 성능을 우수하게 해 주는 장점이 있으나, 방사선량을 증가시키는 문제가 있다. 현재 시판되고 있는 기기에 따라, 약간의 차이는 있으나, 대개 DBT와 FFDM의 1회 촬영의 방사선 노출은 거의 유사하거나, 약간 높은 정도로 보고되고 있다. 따라서 DBT를 추가적으로 시행하는 경우 일반 FFDM과 비슷한 정도의 방사선에 추가적으로 노출되게 되고, 이는 결과적으로 FFDM의 두 배 정도의 방사선량이 된다. 이와 같은 방사선의 추가 노출에 대한 우려 및 방사선량을 줄이기 위한 노력에 의하여, DBT 영상을 얻은 후, 삼차원 영상에서 이차원 영상을 재합성하는 기술이 개발되었다. 이를 재합성 유방촬영 (Synthesized mammography)라고 부르는데, 재합성된 유방촬영 영상과 일반적인 FFDM 영상의 진단 성적을 비교하였을 때, DBT 정보의 유무에 관계없이 비등한 진단 성적을 보여, 재합성 기술을 이용한 유방촬영술과 DBT의 조합을 이용한 판독이라는 새로운 패러다임으로의 전환이 가능하게 되었다 (10, 11). 현재 미국 내에서는 재합성 유방촬영을 이용한 검진이 2013년 5월 이후 FDA 승인을 받아 FFDM 대신 활용되고 있다 (12). 최근 발표된 2011년부터 2016년까지 DBT를 이용한 검진 연구에서, 이차원 영상으로 2011년부터 2015년 1월 6일까지는 FFDM을 사용하였고, 2015년 1월 7일부터는 FFDM 대신 재합성 유방촬영을 사용하여 검진을 시행한 결과, DBT 추가에 의한 암발견율 증가와 소환율 감소는 5년 동안 일정하게 유지됨을 보여주었다 (13).

디지털 유방 토모신테시스와 유방 초음파 성능 비교

치밀 유방에서 유방암 검진을 위해 많은 국가와 기관에서 유방 초음파를 사용해 왔다. 초음파의 사용으로 유방 촬영술에서 찾을 수 없었던 암을 1,000건의 검진 초음파

당 약 1.9-4.2개 정도 발견할 수 있는 것으로 보고 하였다 (14). 이러한 수치는 DBT를 통해서 발견할 수 있는 숫자보다 많은 숫자로, 동일한 조건의 여성에서 DBT와 유방 초음파의 암발견율 및 위양성율에 대한 직접적인 비교 연구에 대한 필요성이 대두되었다.

이에 Adjunct Screening With Tomosynthesis or Ultrasound in Women With Mammography-Negative Dense Breasts (ASTOUND)라는 전향 연구가 시작되었고, 3,231명의 유방 촬영술에서 정상 조건을 보인 치밀 유방 여성에서 DBT와 초음파를 시행하여, 다른 검진법의 결과를 모른 상태로 각 검사의 성적을 분석한 결과, DBT는 1,000명 검진 당 4개의 유방암을, 초음파는 1,000명 검진 당 7.1개의 유방암을 발견해 내었다 ($P = 0.006$). 즉 1,000명의 검진 당 3.1개의 암을 초음파를 통해 추가적으로 찾게 된 것이다. DBT와 초음파를 통해 발견된 암의 평균 크기는 각각 15.2 mm와 15.1 mm로 큰 차이를 보이지는 않았다. 한편, DBT와 초음파의 위양성은 전체 검진 환자수의 1.7%와 2.0%로 통계적인 차이를 보이지는 않았다 (15). ASTOUND study 이후 저자들은 좀 더 많은 환자를 대상으로 하여, ASTOUND-2 전향연구를 시행하였다 (16). 연구자들은 DBT에 대한 경험이 증가하고, 연구 대상자 숫자를 늘림으로써, 다른 결과가 있을 수 있음을 가정하였다. ASTOUND-2에서는 5,300명의 치밀 유방 여성을 포함하였는데, 이들 중에 29개의 유방암 (27개 침윤암, 2개 상피내암)이 추가로 발견되었다. DBT는 1,000명 검진 당 2.83개의 암을, 초음파는 4.90개의 암을 찾아, 초음파의 1,000명 검진 당 2.07개의 추가암 발견능을 보여주었고, 이는 통계적으로 유의하였다 ($P = 0.015$). 반면, 초음파 검사에서는 위양성율도 DBT 대비 1.22% 증가하여, 이 또한 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($P < 0.001$). 그러나, 본 기관에서 시행되었던, 다양한 환자군을 포함한 다른 연구에서는 무증상 또는 유방암 검진군의 경우에는 DBT와 초음파의 성능 차이는 유의하지 않았고 (그림 1), 증상이 있는 환자와 극심한 치밀 유방 여성의 경우에서만 초음파 성적이 더 우월한 경향성을 나타내었다 (17). 특히 미세석회화를 동반하지 않은 T1 크기의 조기 유방암을 가진 여성의 경우, DBT를 추가함으로써 얻게 되는 암발견율 증가의 이득은 거의 없을 것으로 생각되며 (18), 이러한 성질의 조기암들은 대부분 초음파 검사를 통해 확인된 것임을 추정할 수 있다.

디지털 유방 토모신테시스와 유방 초음파의 병용 검진

DBT가 미국 전역에 보급이 되고, 재합성 영상을 이용한 검진이 가능해지면서, 이미 많은 병원에서 FFDM 대신

DBT에서 재합성된 유방촬영과 DBT 조합을 기본 유방 검사법으로 활용하게 되었다. 그 결과 FFDM에 유방초음파를 부가적으로 사용하던 것과 마찬가지로, 재합성 유방 촬영술, DBT, 유방 초음파의 세 가지 검사를 함께 시행하는 기관들이 늘어나고 있다. 유방 초음파의 암발견율이 DBT

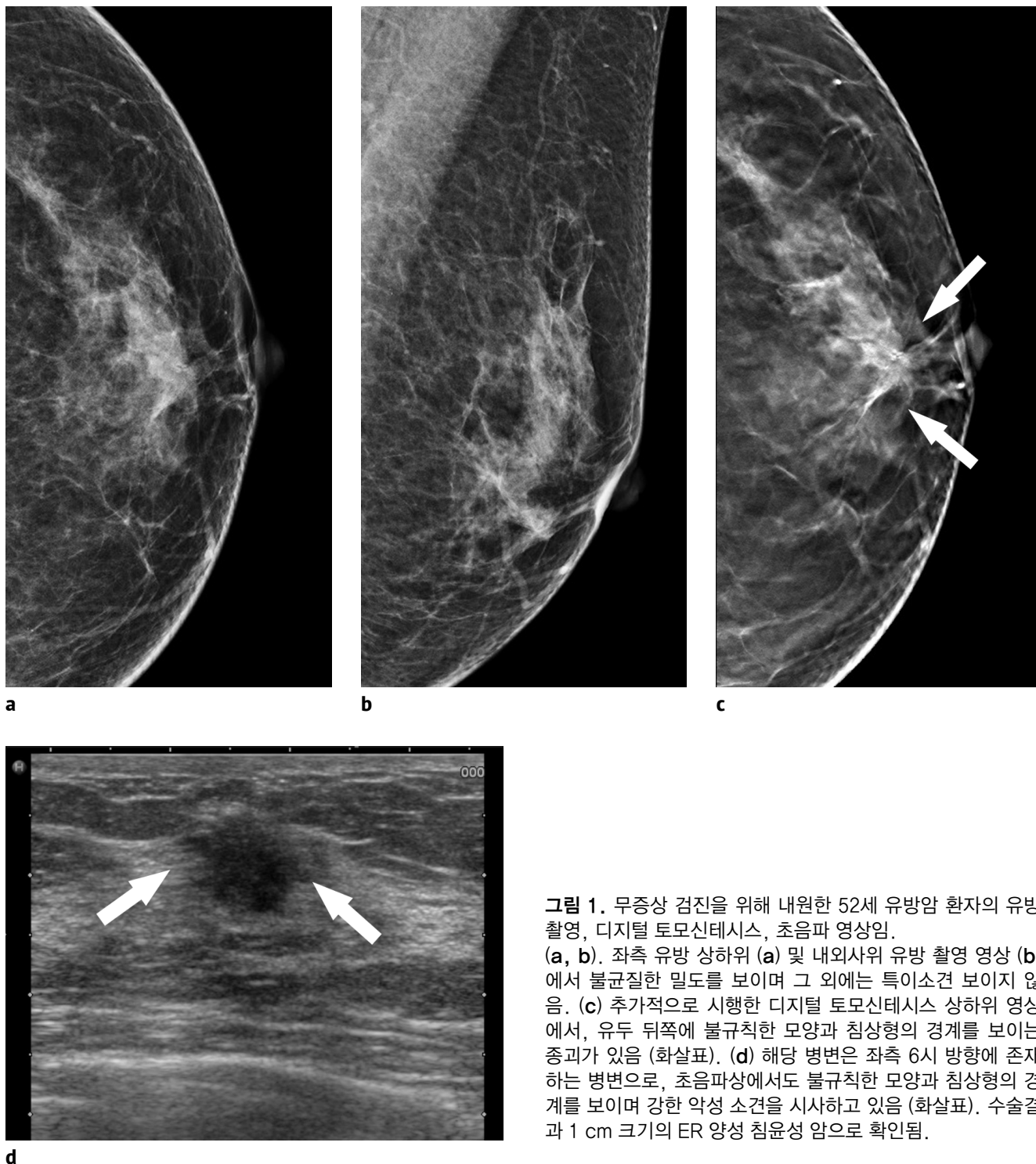


그림 1. 무증상 검진을 위해 내원한 52세 유방암 환자의 유방 촬영, 디지털 토모신테시스, 초음파 영상임.
(a, b). 좌측 유방 상하위 (a) 및 내외사위 유방 촬영 영상 (b)에서 불균질한 밀도를 보이며 그 외에는 특이소견 보이지 않음. (c) 추가적으로 시행한 디지털 토모신테시스 상하위 영상에서, 유두 뒤쪽에 불규칙한 모양과 침상형의 경계를 보이는 종괴가 있음 (화살표). (d) 해당 병변은 좌측 6시 방향에 존재하는 병변으로, 초음파상에서도 불규칙한 모양과 침상형의 경계를 보이며 강한 악성 소견을 시사하고 있음 (화살표). 수술결과 1 cm 크기의 ER 양성 침윤성 암으로 확인됨.

보다 우월함 고려할 때, DBT에서 정상으로 판독한 경우에도 여전히 추가적인 암 진단의 여지는 남아있는 상태이다. 현재까지 DBT 후에 초음파 검사를 부가적으로 시행했을 때의 진단 성능에 대해서는 많은 연구가 이루어지지 않고 있으나, Dibble 등이 최근에 보고한 바에 의하면 (19), FFDM 후에 초음파를 시행한 그룹과, DBT 후에 초음파를 시행한 그룹을 비교한 결과, 초음파에 의한 추가 암발견율은 FFDM 그룹에서는 1,000명 검진 당 3.5개, DBT 그룹에서는 3개로 통계적인 차이를 보이지 않았다 ($P = 0.9999$). 반면 조직 검사율은 DBT를 시행한 그룹에서 4.9%로, FFDM의 2.5% 보다 유의하게 높음을 알 수 있었다. Dibble 등은 지난 RSNA에서 FFDM과 DBT 환자 그룹에서 초음파 시행한 후의 양성 추정 (Probably benign, category 3)의 분포를 조사하였는데, 여기에서는 DBT 그룹에서 양성 추정 병변의 수가 유의하게 적은 것으로 보고하였다 (20). 그러나, 이 두 연구에서는 두 그룹의 임상 정보가 비슷한 여성으로 구성되었는 지에 대한 정보를 제공하지 않아, 각 그룹간의 비교가 어떤 임상적인 의미를 가지는지 알 수 없다.

지난해 RSNA에서 발표된 DBT와 초음파의 병용 검진 성적은 기관마다 다르게 보고하고 있는데, 본 기관의 검진센터 2016년부터 2018년도까지 시행한 자료에 의하면, 유방 밀도와 관계없이 FFDM, DBT, 초음파가 모두 시행된 경우, 부가적 초음파는 1,000명 검진 당 3.1개의 유방암을 추가적으로 발견하였다 (21). 그러나, 미국 코네티컷의 발표에 의하면 추가적인 암발견율은 1,000명 검진 당 0.7개뿐이었다 (22). 이와 같이 DBT와 초음파의 병용 검진은 DBT에서 보이지 않았던 암을 초음파에서 추가적으로 찾을 수 있다는 측면은 있으나, 그 진단 도움 정도가 검진 환경, 환자군, 초음파 시행자 등에 따라 다를 수 있어 그 유용성에 대하여서는 아직 확실한 해석을 내릴 수 없는 상황이다.

결론과 전망

DBT와 유방 초음파는 치밀 유방 조직을 가진 여성에서 진단능을 향상시키기 위한 기술로 앞으로도 많이 이용될 것이다. 지금까지의 연구 결과를 바탕으로 생각할 때, 유방암을 하나라도 더 찾기 위한 목적에서는 유방 초음파가 우월하나, 유방암 위험도가 높지 않은 일반 여성 그룹에서 유방 초음파를 통한 검진은 의료비 상승과 많은 조직검사를 유발하게 되므로, 선택적인 초음파 검사가 권장될 것이다. 또한 초음파 검사를 시행하지 않는 낮은 위험도를 가

지는 일반 여성군에서는 DBT를 사용하는 것이 바람직할 것이다. 추후 보다 다양한 연구를 통하여 적절한 환자 맞춤형 검진 기법을 제시하는 것이 필요할 것으로 보인다.

References

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, Yankaskas BC, Zhu W, Miglioretti DL. Cumulative probability of false-positive recall or biopsy recommendation after 10 years of screening mammography. *Ann Intern Med* 2011;155:481-492
5. Park JM, Franken EA Jr, Garg M, Fajardo LL, Niklason LT. Breast tomosynthesis: present considerations and future applications. *Radiographics* 2007;27:S231-240
6. Helvie MA. Digital mammography imaging: breast tomosynthesis and advanced applications. *Radiol Clin North Am* 2010;48:917-929
7. 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(1):47-56
8. Ciatto S, Houssami N, Bernardi D, et al. Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):583-589
9. Friedewald SM, Rafferty EA, Rose SL, et al. Breast cancer screening using tomosynthesis in combination with digital mammography. *JAMA* 2014;311(24):2499-2507
10. Spangler ML, Zuley ML, Sumkin JH, et al. Detection and classification of calcifications on digital breast tomosynthesis and 2D digital mammography: a comparison. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(2):320-324

11. 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(3):655-663
12. US Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED) [(accessed on 13 March 13, 2020)]; Available online: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080003S001B.pdf
13. Conant EF, Zuckerman SP, McDonald ES, et al. Five consecutive years of screening with digital breast tomosynthesis: outcomes by screening year and round. *Radiology*. 2020 Mar 10:191751
14. Houssami N, Ciatto S. The evolving role of new imaging methods in breast screening. *Prev Med* 2011;53(3):123-6
15. 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;34(16):1882-1888
16. Tagliafico AS, Mariscotti G, Valdora F, et al. A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2). *Eur J Cancer* 2018;104:39-46
17. Kim WH, Chang JM, Lee J, et al. Diagnostic performance of tomosynthesis and breast ultrasonography in women with dense breasts: a prospective comparison study. *Breast Cancer Res Treat* 2017;162(1):85-94
18. Yi A, Chang JM, Shin SU, et al. Detection of noncalcified breast cancer in patients with extremely dense breasts using digital breast tomosynthesis compared with full-field digital mammography. *Br J Radiol*. 2018 Oct 3. [Epub ahead of print]
19. Dibble EH, Singer TM, Jimoh N, Baird GL, Lourenco AP. Dense breast ultrasound screening after digital mammography versus after digital breast tomosynthesis. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213(6):1397-1402
20. Dibble EH, Singer TM, Baird GL, et al. BI-RADS 3 on dense breast screening ultrasound after digital mammography versus digital breast tomosynthesis. <https://rsna2019.rsna.org/program/?PAGE=2> (SSE 02-04)
21. Chang JM, Yi Ann, Shin SU, et al. Added value of supplemental screening breast ultrasound following digital breast tomosynthesis screening. <https://rsna2019.rsna.org/program/?PAGE=2> (SSE 02-05)
22. Philpotts LE, Andrejeva-Wright L, Carroll TY, et al. Efficiency of technologist-performed hand-held whole breast ultrasound for screening women with dense breast tissue. <https://rsna2019.rsna.org/program/?PAGE=2> (SSE 02-06)