

유방 MRI에서 배경 실질 조영 증강의 자동화 평가: 매칭 코호트 연구에서 유방암 위험도에 미치는 영향

김서현¹, 연희라², 김선옥⁵, 김종민⁶, 박상준^{2,6}, 하수민^{1,2,3,4}

¹서울대학교 의과대학, ²서울대학교 병원 영상의학과, ³서울대학교 의과대학 영상의학과, ⁴서울대학교 방사선의학연구소, ⁵서울아산병원 의학통계학과, ⁶AI 센터, 메디컬 아이피

목적: 동적 조영 증강 Dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI)에서 자동화 정량 분석으로 산출한 배경 실질 조영 증강(background parenchymal enhancement, BPE) 지표의 유방암 발생 예측 유용성을 평가하였다.

대상 및 방법: 2019년 6월부터 2023년 10월까지 유방 DCE-MRI를 시행한 532명 중 27명을 제외한 505명에서 정성적 BPE를 3명이 독립 평가하고 Fleiss' kappa를 산출하였다. MRI 시행 당시 연령과 폐경 여부로 1:1 매칭한 유방암 환자군 84명과 정상 대조군 84명에서 동적 위상 (1st-5th post contrast enhanced phase)별 섬유선조직 fibroglandular tissue (FGT) 용적, BPE, 배경실질 대 지방 비 BPE-to-fat ratio (BPE/fat)를 자동화 산출하고, 조건부 로지스틱 회귀로 odds ratio (OR)와 P값을 계산하여 비교하였다.

결과: 정성적 BPE는 mild가 가장 흔했으며 (42.6%, 215/505), 판독자 간 일치도는 높았다 (kappa 0.851). 매칭 집단에서 FGT 용적과 BPE는 유방암과 유의한 연관이 없었다. 반면 BPE/fat는 모든 위상에서 유방암 위험도 증가와 연관되었고 (OR 2.2-3.3), 특히 1st(OR 2.7, P=0.04)와 2nd post phase(OR 2.4, P=0.04)에서 유의하였다.

결론: 자동화 정량 지표 중 BPE/fat는 유방 DCE-MRI 초기 위상에서 유방암 위험과 유의하게 연관되어 잠재적 예측 지표가 될 수 있다.

Index words: Breast; Breast cancer; Background parenchymal enhancement; Artificial intelligence; Prediction, Risk

서 론

Funding: This study was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. RS-2023-00210238).

Corresponding author Su Min Ha, MD, PhD

Department of Radiology, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea; Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

E-mail: su3ha5@snu.ac.kr

Tel: 82-2-2072-4778 Fax: 82-2-747-7418

유방의 섬유선조직(fibroglandular tissue, FGT)은 섬유 조직과 선조직으로 구성된다. 미국영상의학회(American College of Radiology)의 유방영상보고 및 자료체계(Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS)에 따르면, MRI에서 관찰되는 FGT는 영상의학과 의사의 주관적 판단에 따라 4가지 범주(almost entirely fat, scattered FGT, heterogeneous FGT, extreme FGT)로 분류된다. FGT와 유방암 위험의 관련성을 평가한 기존 연

구들은 상반된 결과를 보고해 왔다. 일부 연구에서는 치밀형 유방 여성에서 지방형 유방 여성에 비해 유방암 위험이 2~4배 높다고 보고한 반면 (1,2), 다른 연구에서는 FGT가 유방암 위험과 강하게 연관되지 않는다고 보고하였다 (3,4).

동적 조영증강 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI, DCE-MRI)에서 가돌리늄 기반 조영제를 투여하면 FGT의 서로 다른 부위에서 다양한 정도의 조영증강이 나타나며, 이를 배경 실질 조영증강(background parenchymal enhancement, BPE)이라고 한다. BPE는 여성마다 차이가 크고, 월경 주기, 폐경 여부, 호르몬 대체요법(hormone replacement therapy, HRT) 등 호르몬 요인의 영향을 크게 받는다. BPE 평가는 정성적 평가와 정량적 평가로 나뉜다. 임상에서는 주로 영상의학과 의사가 조영증강 정도를 시각적으로 판단하는 정성적 평가가 사용되며, BI-RADS 기준에 따라 minimal, mild, moderate, marked의 4단계로 분류한다.

BPE와 유방암 위험의 관련성을 평가한 연구들이 수행되어 왔으나, BPE가 유방암 위험 증가와 연관된다는 근거는 아직 일관되지 않다. Yu 등(5)은 조영증강 유방촬영(contrast-enhanced spectral mammography, CSM)에서의 BPE가 고위험군이 아닌 여성에서 유방암과 상관되지 않는다고 보고하였으며, Melsaether 등(6)도 유방암 진단 여성과 정상 여성 간 BPE 수준에 통계적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 반면, Watt 등(7)은 폐경 전 여성에서 moderate, marked BPE 집단이 minimal, mild BPE 집단에 비해 유방암 발생 가능성이 더 높다고 보고하였고, Sippo 등(8)은 고위험군에서 높은 BPE가 유방암의 유의한 독립 지표라고 보고하였다. 이러한 상반된 결과는 BPE의 임상적 의미를 더 명확히 규명하기 위한 추가 연구의 필요성을 시사한다.

기존 연구의 한계 중 하나는 영상의학과 의사의 주관적 판단에 기반한 BPE 평가로 인해 편향이 발생할 수 있다는 점이며, 이는 결과의 신뢰성을 저하시킬 수 있다. 최근 이러한 한계를 보완하기 위해 완전 자동화된 정량적 BPE 측정법이 주목 받고 있다. 정량적 BPE 측정에는 다양한 방법이 사용되는데, 특히 T1 강조 MRI에서 FGT를 자동 분할한 뒤 이를 DCE-MRI에 적용하여 분할된 FGT 영역 내 BPE를 정량화하는 방법 (9,10), 혹은 조영 전 영상에서 U-Net 기반으로 FGT를 분할하고 정량적 특징을 추출하는 방법(11,12) 등이 있다.

본 연구의 목적은 완전 자동화 (fully automated) 방법으로 측정된 BPE와 유방암 위험의 연관성을 평가하는 것이

다. 혼란 변수를 최소화하기 위해 유방암 환자와 유방암을 진단받지 않은 대조군을 매칭하여 BPE가 유방암 위험도에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 후향적 연구는 기관윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며, 후향적 연구 특성상 사전 동의는 면제되었다. 2019년 6월부터 2021년 1월까지 유방 MRI를 시행한 유방암 환자 440명 중 양측성 유방암 16명과 유방 보형물 삽입술을 받은 3명 (총 19명)을 제외하고, 일측성 유방암 환자 421명을 포함하였다. 대조군은 2020년 6월부터 2023년 10월까지 검진 목적으로 유방 MRI를 시행한 정상 여성 92명 중 유방 보형물 삽입술을 받은 3명과 유방암 병력이 있는 5명(총 8명)을 제외하고, 유방암 병력이 없는 여성 84명을 포함하였다. 임상적 요인(연령±3세, 폐경 여부)을 기반으로 greedy 매칭 알고리즘을 사용하여 환자군과 대조군을 1:1로 매칭하여 최종 84쌍을 구성하였다 (Fig.1).

2. MRI 검사

모든 MRI는 복위 자세에서 전용 16- 또는 18-channel 유방 코일을 사용하여, 2대의 3T MRI 장비(Ingenia Cx, Philips Medical Systems; Skyra, Siemens Medical Solutions)로 시행하였다. 촬영 시퀀스는 축상 T2-강조 지방억제 영상(axial T2-weighted fat-suppressed imaging, T2WI) (repetition time/echo time[TR/TE], 9500-11000/70 ms; field of view[FOV], 30.0 × 30.0 cm; matrix size, 256 × 224; section thickness/gap, 1.0 mm/0 mm)과 축상 T1-강조 지방억제 영상(axial T1-weighted fat-suppressed imaging, T1WI) (TR/TE, 5.2/2.4 ms; flip angle[FA], 12° ; FOV, 30.0 × 30.0 cm; matrix size, 336 × 333; section thickness/gap, 1.0 mm/0 mm)을 포함하였다. Dynamic contrast-enhanced MRI(DCE-MRI)는 축상 지방 억제 T1-강조 3차원 fast spoiled gradient-echo 시퀀스를 사용하여 획득하였다. 비조영 1회와 조영증강 dynamic series 5회를 획득하였으며, 체중 kg당 0.1 mmol의 gadolinium-based contrast agent를 정맥 내 bolus로 주입한 후 시간 해상도(temporal resolution) 60초로 촬영하였다. 고해상

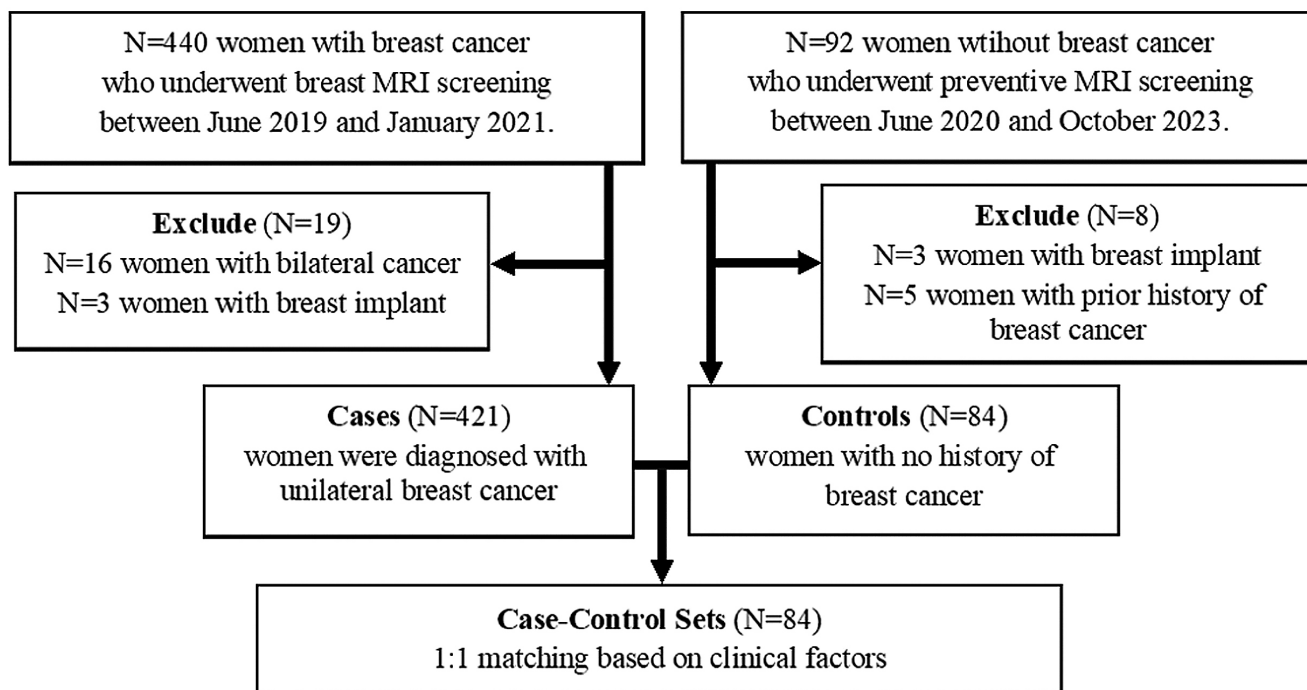


Fig. 1. Flow chart of study population selection and 1:1 matching

도 확산 강조 영상(high-resolution diffusion-weighted imaging, DWI)은 in-plane resolution 1.3×1.3 mm 및 slice thickness 2.5 – 3 mm로 최적화하여 시행하였고, simultaneous multi-slice readout-segmented echo-planar imaging(rs-EPI) 시퀀스(Skyra, Siemens Medical System) 또는 single-shot echo-planar imaging(ss-EPI) 시퀀스(Ingenia, Philips Healthcare)를 사용하였으며 b-value는 0, 800, 1200 s/mm² 였다.

3. 자료 수집 및 평가

(1)정성적 BPE 평가 (Qualitative BPE Evaluation)

유방영상 전담 영상의학과 전문의 2명(경력 11년, 7년)과 비전문가 1명이 각각 독립적으로 MRI를 판독하였다. BPE 평가는 DCE-MRI의 1st phase 또는 maximum intensity projection (MIP) 영상을 사용하여, BI-RADS 지침에 따라 minimal, mild, moderate, marked로 분류하였다. 유방암 환자에서는 비병변측 유방(unaffected breast)을 평가하였으며, 대조군에서는 양측 유방을 모두 평가한 뒤, 매칭된 환자군의 비병변측과 동일한 좌우(laterality)의 유방을 분석 대상으로 선택하였다.

(2)정량적 BPE 평가 (Quantitative BPE Evaluation)

FGT 용적, BPE, BPE-to-fat ratio(BPE/fat)를 MEDIP PRO v2.4.0.0 (MEDICAL IP, Seoul, Korea)의 자동화 방법으로 분석하였다. 정성적 평가와 동일하게, 유방암 환자는 비병변측 유방을 사용했고 대조군은 매칭된 좌우의 유방을 사용하였다.

BPE 및 fat의 평가는 완전 자동화된 딥러닝 기반 분할 방법인 2차원 nnU-Net 구조를 이용하여 수행하였다 (11). 모델의 입력 영상으로는 DCE-MRI에서 Pixel 별로 생성한 각 phase의 신호 중 최대 값을 사용하였다. 모델은 다중 클래스 분할을 수행하도록 학습되었으며, 출력은 fat, BPE, 종괴, 흉곽의 네 가지 영역으로 구성되었다 (Fig.2). 모델 학습에는 총 65예의 데이터 (분석에 포함되지 않음) 가 사용되었으며, 이 중 종괴가 존재하는 경우 45예, 종괴가 없는 경우 20예를 포함하여 다양한 조영 패턴에 대한 분할 성능을 확보하고자 하였다. 모든 분할 결과는 자동으로 생성되었으며, 추가적인 수작업 보정은 시행하지 않았다. 정량적 BPE는 조영 후 영상에서 분할된 BPE 영역의 면적(또는 voxel 수)을 정량적 BPE 값으로 사용하였다. fat은 동일한 영상에서 분할된 지방 조직의 면적(또는 voxel 수)으로 정의하였다. BPE/fat 값은 BPE 영역의 면적과 BPE 영역의 면적 분할된 fat의 범위를 분할된 지방 조직의 범위로 나눈 값으로 계산하였다.

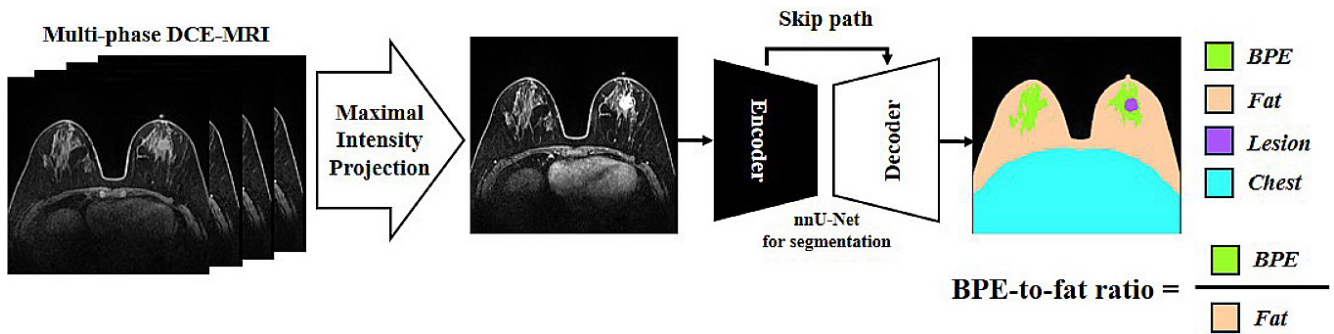


Fig. 2. Quantitative Measurement of Background Parenchymal Enhancement-to-fat-ratio (BPE/fat). BPE 및 fat의 평가는 완전 자동화된 딥러닝 기반 분할 방법인 2차원 nnU-Net 구조를 이용하여 수행하였다. 모델의 입력 영상으로는 DCE-MRI에서 Pixel 별로 생성한 각 phase의 신호 중 최대 값을 사용하였다. 모델은 다중 클래스 분할을 수행하도록 학습되었으며, 출력은 fat, BPE, 종괴, 흉곽의 네 가지 영역으로 구성되었다. BPE/fat 값은 BPE 영역의 면적과 BPE 영역의 면적 분할된 fat의 범위를 분할된 지방 조직의 범위로 나눈 값으로 계산하였다.

(3)통계 분석

정성적 평가의 판독자 간 일치도는 3명의 독립 판독 결과에 대해 Fleiss' kappa 값을 산출하여 평가하였다. 매칭된 환자군-대조군에서는 정성적 BPE에 따른 유방암 위험을 추정하기 위해 조건부 로지스틱 회귀를 사용하여 오즈비(odds ratio, OR)와 P값을 산출하였다. 정량적 평가에서는 DCE-MRI 각 동적 위상(phase)에서의 BPE 및 BPE/fat 값과 유방암 위험의 관련성을 분석했으며, 동일하게 조건부 로지스틱 회귀를 이용하여 OR과 P값을 계산하였다. 전체 환자군 내에서 암의 특성에 따른 BPE의 연관성 분석은 로지스틱 회귀분석을 이용하였으며, OR과 95% 신뢰구간을 산출하였다.

결 과

532명에서 27명(양측성 유방암, implant)을 제외한 후 총 505명을 대상으로 BPE를 평가하였다. 최종적으로 1:1 매칭을 통해 168명이 분석에 포함되었다(환자군 84명, 대조군 84명). 매칭된 집단의 특성은 Table 1에 제시하였다. 환자군과 대조군은 연령 및 MRI 검사 시점의 폐경 여부로 1:1 매칭되었으며, MRI 검사 시 연령과 폐경 여부의 Standardized Mean Difference, SMD)는 각각 0.002와 0으로 0에 근접하였다. 또한 매칭 후 낮은 FGT(a, b)와 높은 FGT(c, d)의 비율은 두 군에서 유사하였다(SMD 0.125).

전체 505명에서 mild BPE가 가장 흔했으며(42.6%, 215/505), 다음으로 minimal(28.3%), moderate(15.8%), marked(13.3%) 순이었다(Table 2). 이러한 분포는 대조군과 환자군에서 유사하였다. 3명의 판독자가 독립적으로 평

가한 정성적 BPE의 Fleiss-Kappa 값은 전체 코호트에서 0.851이었고(대조군 0.812, 환자군 0.858), 높은 판독자 간 일치도를 보였다.

매칭된 집단에서 3명의 판독 결과의 중앙값(median)을 사용하여 산출한 BPE 범주별 유방암 위험 분석 결과를 Table 3에 제시하였다. 대조군에서는 minimal 25명(29.8%), mild 32명(38.1%), moderate 15명(17.9%), marked 12명(14.3%)이었고, 환자군에서는 minimal 12명(14.3%), mild 44명(52.4%), moderate 13명(15.5%), marked 15명(17.9%)이었다. BI-RADS 범주별로 분석했을 때 mild 및 marked BPE 여성은 유방암 위험이 각각 약 2배 이상 증가하였다(OR 2.8 및 2.6; P=0.02 및 P=0.08).

매칭된 집단에서 정량적 지표(FGT 용적, BPE, BPE/fat 값)의 결과를 Table 4에 제시하였다. FGT 용적은 유방암과 유의한 연관성이 없었다. 또한 모든 동적 위상(1st - 5th post phase)에서 BPE의 OR은 1에 가까워, BPE 신호 자체는 독립적인 유방암 위험 지표로 보기 어려웠다.

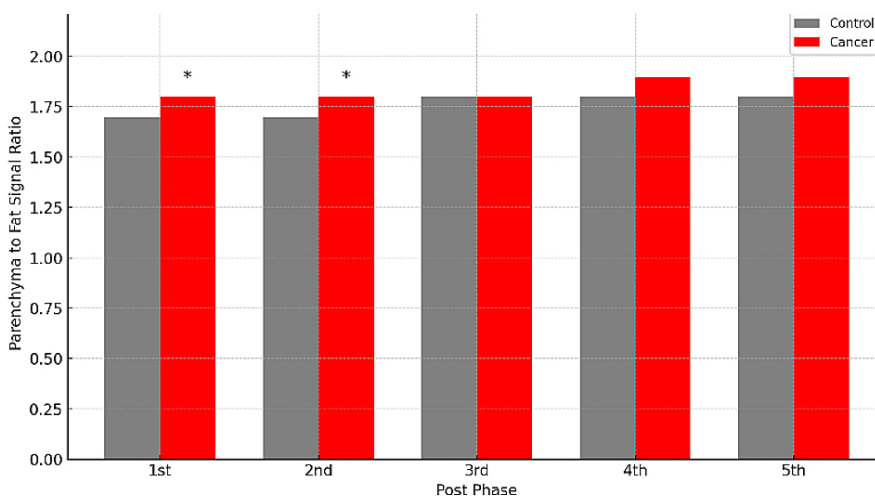
반면 BPE 단독 지표와 달리, BPE/fat 값은 유방암 위험 증가와 유의하게 연관되었다. 모든 동적 위상에서 BPE/fat의 OR은 2.2 - 3.3 사이의 값을 기록하며, 일관되게 환자군에서 유방암 위험도가 증가함을 확인할 수 있었다. 특히 초기 위상인 1st, 2nd post phase에서 유의한 연관성을 보였다(1st post phase OR=2.7, P=0.04; 2nd post phase OR=2.4, P=0.04) (Fig. 3).

유방암 환자 421명을 대상으로 BPE와 종양의 특성에 관한 연관성을 보았을 때, 폐경 후 여성은 폐경 전 여성에 비해 minimal 대비 mild/moderate/marked BPE를 보일 가능성이 낮았다 (adjusted OR 0.4, P<0.01). 또한 BPE를

Table 1. Patient Characteristics After matching

Variables	Total (N=168)	Controls (N=84)	Cancer (N=84)	SMD
Clinical Characteristics				
Age at MRI (year median, IQR)	45.5 (39, 54)	45.5 (39, 54)	45.5 (39, 54)	0.002
Menopausal state				
Premenopausal	106 (63.1)	53 (63.1)	53 (63.1)	0
Postmenopausal	62 (36.9)	31 (36.9)	31 (36.9)	
1st degree Family history of breast cancer				
No	85 (50.6)	10 (11.9)	75 (89.29)	2.444
Yes	83 (49.4)	74 (88.1)	9 (10.71)	
Prior history of benign biopsy				
No	132 (78.57)	57 (67.86)	75 (89.29)	0.541
Yes	36 (21.43)	27 (32.14)	9 (10.71)	
Imaging Characteristics				
Mammography density				
Almost entirely fatty (A)	1 (0.6)	0 (0)	1 (1.19)	0.302
Scattered (B)	15 (8.93)	6 (7.14)	9 (10.71)	
Heterogenously dense (C)	67 (39.88)	30 (35.71)	37 (44.05)	
Extremely dense (D)	85 (50.6)	48 (57.14)	37 (44.05)	
Mammography density (dichotomized)				
Non Dense (A, B)	16 (9.52)	6 (7.14)	10 (11.9)	0.163
Dense (C, D)	152 (90.48)	78 (92.86)	74 (88.1)	
Fibroglandular tissue on MRI				
Almost entirely fat (A)	2 (1.19)	1 (1.19)	1 (1.19)	0.183
Scattered (B)	13 (7.74)	5 (5.95)	8 (9.52)	
Heterogenous (C)	93 (55.36)	45 (53.57)	48 (57.14)	
Extreme (D)	60 (35.71)	33 (39.29)	27 (32.14)	
Fibroglandular tissue on MRI (dichotomized)				
Non Dense (A, B)	15 (8.93)	6 (7.14)	9 (10.71)	0.125
Dense (C, D)	153 (91.07)	78 (92.86)	75 (89.29)	

SMD=Standardized mean difference

**Fig. 3.** Background parenchymal enhancement-to-Fat Ratio by Post Contrast Phase in Controls and Cases

조영증강 후 1st-5th dynamic phase에서 측정된 BPE-to-fat ratio를 대조군과 환자군으로 구분하여 제시한 막대그래프이다. 1st, 2nd phase(*)에서 P값은 0.05 이하로, 두 군 간 차이는 통계적으로 유의하였다.

Table 2. Qualitative Background Parenchymal Enhancement by Three Readers (2 experts and 1 non-expert)

BI-RADS Level	Total (N=505)	Control (N=84)	Cancer (N=421)
Minimal	143 (28.3)	25 (30.0)	118 (28.0)
Mild	215 (42.6)	32 (38.1)	183 (43.5)
Moderate	80 (15.8)	15 (17.9)	65 (15.4)
Marked	67 (13.3)	12 (14.3)	55 (13.1)

BI-RADS=Breast Imaging Reporting and Data System

Table 3. Association Between Qualitatively Assessed Background Parenchymal Enhancement and Breast Cancer Risk

BI-RADS BPE	Controls (N=84)	Control (N=84)	Odds ratio	95% CI	P value
Minimal	25 (29.8)	12 (14.3)	1		0.11
Mild	32 (38.1)	44 (52.4)	2.8	1.18 - 6.44	0.02
Moderate	15 (17.9)	13 (15.5)	1.9	0.62 - 6.01	0.26
Marked	12 (14.3)	15 (17.9)	2.6	0.91 - 7.63	0.08

BI-RADS=Breast Imaging Reporting and Data System, BPE=Background Parenchymal Enhancement

Table 4. Association between automatically measured background parenchymal enhancement and breast cancer risk

	Controls (N=84)	Cancer (N=84)	Odds ratio	95% CI	P value
Fibroglandular tissue volume (Median, IQR)					
Volume	68.2 (45,124.6)	65.2 (45.9, 105.4)	1.0	0.99 - 1.00	0.23
Background Parenchymal Enhancement					
1 st post phase	128.8 (88, 168.5)	129.6 (94.8,163.1)	1.0	0.99 - 1.00	0.22
2 nd post phase	143.5 (97.1, 195)	136.8 (98.5, 168.4)	1.0	0.99 - 1.00	0.03
3 rd post phase	147.9 (100.2, 208.7)	140.8 (104.5, 175.9)	1.0	0.99 - 1.00	0.02
4 th post phase*	150.1 (98.1, 175.4)	146.9 (105.4, 187.4)	1.0	1.00 - 1.02	0.25
5 th post phase*	154.3 (104.8, 178.9)	149.5 (106.9, 191.1)	1.0	1.00 - 1.02	0.30
BPE-to-fat ratio (BPE/fat)					
1 st post phase	1.7 (1, 2.2)	1.8 (1.1, 2.3)	2.7	1.07 - 6.83	0.04
2 nd post phase	1.7 (1.1, 2.2)	1.8 (1.2, 2.3)	2.4	1.03 - 5.44	0.04
3 rd post phase	1.8 (1.1, 2.2)	1.8 (1.2, 2.4)	2.2	0.99 - 4.81	0.05
4 th post phase*	1.8 (1.2, 2.2)	1.9 (1.3, 2.6)	3.3	1.00 - 10.74	0.04
5 th post phase*	1.8 (1.2, 2.3)	1.9 (1.4, 2.6)	2.9	0.95 - 9.17	0.06

*Owing to technical issues, BPE data for 4th and 5th dynamic phases were limited to the 40 women in the control group.

BPE=Background Parenchymal Enhancement

(minimal+mild) vs (moderate+marked)로 이분화했을 때에도 폐경 후 여성이 high BPE(moderate+marked)일 가능성은 low BPE(minimal+mild)일 가능성보다 더 낮았다 (adjusted OR 0.2, P<0.01)(Table 5).

MRI에서 치밀형 여성은 지방형 여성에 비해 minimal 대비 mild/moderate/marked BPE를 보일 가능성이 높았다 (adjusted OR 2.1, P=0.02). 유방촬영에서의 density를 살펴보았을 때도, heterogeneously, extremely dense breast인 여성은 Entirely fatty, Scattered breast 여성에 비

해 high BPE(moderate+marked)를 보일 가능성이 높았다 (adjusted OR 3.9, P=0.01). 종양의 조직형, 병기, 분자 아형은 BPE와 유의한 관련이 없었다.

고 찰

본 연구는 자동화 방법으로 측정한 유방 MRI의 배경 실질 조영 증강(background parenchymal enhancement, BPE)과 유방암 위험의 관련성을 규명하고자 하였다. 또한

Table 5. Association of Cancer Characteristics and Background Parenchymal Enhancement (N=421)

Variables	BPE				BPE (2,3,4 vs 1)			BPE (3,4 vs 1,2)		
	Minimal	Mild	Moderate	Marked	Adjusted OR	95% CI	P value	Adjusted OR	95% CI	P value
Age at MRI	60.99 ±9.81	54.19 ±10.63	48.38 ±9.16	45.98 ±8.31	0.97	0.93-1.00	0.07	0.97	0.93-1.01	0.17
Menopausal state										
Premenopausal	17 (9.39)	71 (39.23)	48 (26.52)	45 (24.86)	1					
Postmenopausal	101 (42.08)	112 (46.67)	17 (7.08)	10 (4.17)	0.4	0.16-0.77	0.01	0.2	0.10-0.48	<0.001
Tumor characteristics										
Histology										
Non-invasive	16 (17.58)	40 (43.96)	14 (15.38)	21 (23.08)	1					
Invasive	102 (30.91)	143 (43.33)	51 (15.45)	34 (10.3)	0.6	0.30-1.19	0.14	0.8	0.44-1.45	0.46
Stage										
0-I	80 (27.03)	125 (42.23)	46 (15.54)	45 (15.2)	1					
II or higher	38 (30.4)	58 (46.4)	19 (15.2)	10 (8)	0.99	0.58-1.70	0.98	0.7	0.40-1.28	0.26
Molecular subtype										
ER+ or PR +	91 (26.07)	150 (42.98)	57 (16.33)	51 (14.61)	1		0.83	1		0.52
ER-PR-HER2+only	7 (35)	10 (50)	2 (10)	1 (5)	0.7	0.25-2.12	0.57	0.5	0.13-1.87	0.3
ER-PR-HER2-	20 (38.46)	23 (44.23)	6 (11.54)	3 (5.77)	0.9	0.46-1.78	0.78	0.8	0.34-1.86	0.59
MG density										
Non-dense	47 (50.54)	39 (41.94)	4 (4.3)	3 (3.23)	1					
Dense	71 (21.65)	144 (43.9)	61 (18.6)	52 (15.85)	1.1	0.58-2.20	0.72	3.9	1.35-10.98	0.01
MRI FGT										
Non-dense	55 (52.88)	35 (33.65)	9 (8.65)	5 (4.81)	1					
Dense	63 (19.87)	148 (46.69)	56 (17.67)	50 (15.77)	2.1	1.12-3.86	0.02	0.6	0.23-1.34	0.19

BPE=background parenchymal enhancement; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2; MG=mammography, odd ratio=OR

정성적 평가도 함께 수행하여, 정성적 및 정량적 방식으로 평가된 BPE가 유방암과 연관된 지표로 활용될 수 있는지 분석하였다. 분석의 엄밀성을 확보하고 잠재적 혼란변수를 최소화하기 위해, 유방암 환자와 유방암 병력이 없는 군을 1:1로 매칭하여 유방암 위험의 독립적 연관성을 평가하였다.

정성적 평가의 경우, mild, moderate, marked BPE 여성의 유방암 위험이 minimal BPE 여성 대비 약 2배 이상 증가하였다 (OR 2.8, 1.9, 2.6). 이는 고위험군 선별 유방 MRI에서 정성적 BPE와 유방암 위험의 연관성을 보고한 선행연구들과 일치하는 결과이다 (3,13-16).

정량적 평가의 경우, 매칭된 환자-대조군에서 BPE 단독은 모든 동적 위상에서 OR이 1에 가까워 독립적인 위험 지표로 보기 어려웠다. 이에 반해, BPE를 fat으로 정규화한 BPE/fat 값은 일관되게 2.2-3.3 범위의 OR을 보이며 유방암 위험 증가와 연관되었다. 이는 조영 되는 실질의 절대량

(BPE) 자체는 개인 간 유방 크기 및 구성의 영향을 크게 받는 반면, fat을 분모로 두는 정규화는 이러한 변동의 일부를 상쇄하여 상대적인 조영 반응의 규모를 더 안정적으로 반영했을 가능성이 있다.

또한, BPE/fat은 특히 초기 위상(1st, 2nd post phase)에서 유의한 연관성이 확인되었다(1st OR=2.7, P=0.04; 2nd OR=2.4, P=0.04). 이러한 이유는 초기 위상에서의 조영 되는 정도가 후기 위상보다 혈류/혈관 투과성을 상대적으로 더 잘 반영하기 때문이라고 사료된다. 실제로 Melsaether 등 (6) 역시 BPE가 조영 후 1st phase(100초)와 2nd post (210초) phase 사이에서 증가한 뒤 조영 후 약 320초에서 안정화된다고 보고한 바 있다. 더불어 본 연구에서는 각 위상의 pixel-wise maximum 값을 입력으로 하여 BPE와 fat을 자동 분할하였는데, 이러한 파이프라인에서는 위상 간 신호 대비가 가장 큰 구간인 early phase에서 군 간 차이가 더 안정적으로 드러날 수 있다.

이러한 결과는 BPE라는 단일 개념을 그대로 위험 마커로 단정하기보다, 정량화 정의 및 동적 위상의 선택이 유방암 발생 위험과의 연관성을 좌우할 수 있음을 시사한다.

따라서 최근에는 BPE 단독보다 radiomics를 결합하여 위험도 예측에 활용될 수 있는 새로운 차원의 마커에 관한 연구도 진행되고 있다. Arefan D 등(17)의 연구에서는 병변측 및 반대측 유방에서 정량화한 BPE 측정치를 중앙 radiomic과 결합했을 때 Oncotype DX 고위험군과 저/중간 위험군의 구분 성능이 향상되었다고 보고하였다. 이러한 관점에서 본 연구의 결과는 초기 위상에서 유의했던 정규화된 지표인 BPE/fat이 향후 종양이나 실질의 radiomics와 결합될 때 위험도 예측력 및 임상적 유용성이 확대될 가능성을 시사한다.

본 연구에는 몇 가지 한계가 있다. 첫째, 후향적 연구로서 모든 임상 정보는 의무기록에 의존하였고, 매칭은 주로 연령과 폐경 여부에 근거하여 수행되었다. 대조군과 환자군은 연령과 폐경여부로 매칭을 시행하였음에도 불구하고, 유방암 가족력 및 양성 유방 조직검사 병력과 같은 변수가 불균형으로 남아 있어 선택 편향의 가능성이 존재한다. 둘째, 표본 수가 제한적이다. 매칭 집단은 84쌍에 불과했고, 기술적 문제로 4th 및 5th 동적 위상의 BPE 데이터는 40명에서만 이용 가능하여 후기 위상에서 도출된 OR은 주의 깊게 해석해야 한다. 셋째, 자동화된 방법을 통해 측정된 정량적 BPE가 단일 도구의 데이터에 기반하였기 때문에 결과의 일반화에 한계가 있다. 따라서 다양한 측정 도구와 더 큰 표본을 대상으로 한 후속 연구가 필요하다. 마지막으로, 유방 MRI검사가 서로 다른 제조사의 장비로 수행되었으며, 이러한 기술적 차이가 분석과정에서 보정되지 못하였다.

결론적으로, 정성적 BPE와 정량적 BPE/fat 값은 유방암 위험도와 연관되었으며 환자군에서 BPE는 폐경 여부 및 실질 밀도, FGT의 영향을 받았다. 향후 대규모 종단 연구를 통해 정량적 BPE, BPE/fat 등 객관적 지표가 유방암 위험 예측에 추가적인 예측 가치를 제공하는지 평가할 필요가 있다.

참 고 문 헌

- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(6):1159-1169.
- Boyd NF, Guo H, Martin LJ, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(3):227-236.
- Dontchos BN, Rahbar H, Partridge SC, et al. Are qualitative assessments of background parenchymal enhancement, amount of fibroglandular tissue on MR images, and mammographic density associated with breast cancer risk? *Radiology* 2015;276(2):371-380.
- Vreemann S, Dalmis MU, Bult P, et al. Amount of fibroglandular tissue FGT and background parenchymal enhancement BPE in relation to breast cancer risk and false positives in a breast MRI screening program: a retrospective cohort study. *Eur Radiol* 2019;29(9):4678-4690.
- Yu L, Wang Y, Xing D, et al. Background parenchymal enhancement on contrast-enhanced spectral mammography does not represent an influencing factor for breast cancer: A preliminary study. *Medicine(Baltimore)* 2020; 99(52):e23857
- Melsaether A, Pujara AC, Elias K, et al. Background parenchymal enhancement over exam time in patients with and without breast cancer. *J Magn Reson Imag* 2017;45(1):74-83.
- Watt GP, Thakran S, Sung JS, et al. Association of breast cancer odds with background parenchymal enhancement quantified using a fully automated method at MRI: the IMAGINE study. *Radiology* 2023;308(3):e230367.
- Sippo DA, Rutledge GM, Mercaldo SF, et al. Impact of background parenchymal enhancement on diagnostic performance in screening breast MRI. *Acad Radiol* 2020;27(5):663-71.
- Wei D, Jahani N, Cohen E, et al. Fully automatic quantification of fibro glandular tissue and background parenchymal enhancement with accurate implementation for axial and sagittal breast MRI protocols. *Med Phys* 2021;48(1):238-252.
- Watt GP, Sung J, Morris EA, et al. Association of breast cancer with MRI background parenchymal enhancement: the IMAGINE case-control study. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):138.
- Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J, Maier-Hein KH. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. *Nat Methods* 2021;18(2):203-211.
- Hui W, Bas HM, Erik V, et al. Assessing Quantitative Parenchymal Features at Baseline Dynamic Contrast-enhanced MRI and Cancer Occurrence in

- Women with Extremely Dense Breasts. *Radiology* 2023;308(2):e222841
13. King V, Brooks JD, Bernstein JL, Reiner AS, Pike MC, Morris EA. Background parenchymal enhancement at breast MR imaging and breast cancer risk. *Radiology* 2011;260(1):50–60.
 14. Arasu VA, Miglioretti DL, Sprague BL, et al. Population-based assessment of the association between magnetic resonance imaging background parenchymal enhancement and future primary breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2019;37(12):954–963.
 15. Grimm LJ, Saha A, Ghate SV, et al. Relationship between background parenchymal enhancement on high-risk screening MRI and future breast cancer risk. *Acad Radiol* 2019;26(1):69–75.
 16. SH Lee, MJ Jang, HR Yoen, et al. Background Parenchymal Enhancement at Postoperative Surveillance Breast MRI: Association with Future Second Breast Cancer Risk. *Radiology*. 2023 Jan;306(1):90–99
 17. Arefan D, Zuley ML, Berg WA, et al. Assessment of Background Parenchymal Enhancement at Dynamic Contrast-enhanced MRI in Predicting Breast Cancer Recurrence Risk. *Radiology* 2024;310(1): e230269.

Automated Assessment of Background Parenchymal Enhancement on Breast MRI: Impact on Breast Cancer Risk in a Matched Cohort Study

Seohyeon Kim¹, Heera Yoen², Seonok Kim⁵, Jong-Min Kim⁶, Sang Joon Park^{2,6}, Su Min Ha^{1,2,3,4}

¹Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

²Department of Radiology, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

³Department of Radiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

⁴Institute of Radiation Medicine, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, Republic of Korea

⁵Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Asan Medical Center, Seoul, Republic of Korea

⁶AI Center, MEDICALIP. Co. Ltd., Seoul, Korea

Purpose: This study aims to evaluate background parenchymal enhancement (BPE) on breast MRI using a fully automated calculation method and to analyze its association with odds of breast cancer development.

Materials and Methods: We included women who underwent 3T-MRI for breast cancer screening due to high risk or diagnostic purposes for preoperative staging between June 2019 and October 2023. At our institution, the standard protocol for dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI includes axial T1-weighted images with and without fat saturation, non-fat-saturated T2-weighted images, and a dynamic study from the 1st to the 5th post-contrast injection to encompass both breasts in the field of view. We balanced the age and menopausal status at the time of MRI examination in patients with and without breast cancer diagnosis. Three readers (including two breast expert radiologists) independently assessed MRI scans, evaluating BPE in the unaffected breast of breast cancer patients and the corresponding breast in matched controls (patients without breast cancer). We assessed qualitatively BPE as minimal, mild, moderate or marked. The volume of fibroglandular tissue, BPE, and BPE-to-fat signal ratio (BPE/fat) were calculated using an automated method. The interreader agreement between readers was assessed using kappa statistics and odds ratio were calculated and compared using conditional logistic regression analysis.

Results: After balancing the age and menopausal state at the time of MRI examination, we finally included 84 patients with and without breast cancer diagnosis for analysis. Both groups were well balanced with standardized mean difference (SMD) less than 0.1 (SMD=.002; menopausal state, SMD=0). Qualitative evaluation of BPE on MRI demonstrated a strong level of interreader agreement, with a kappa value of 0.851 (0.812 for controls, and 0.858 for cancer patients). In the quantitative assessment of BPE, the signal intensity of background parenchyma itself was not associated with higher odds of breast cancer (odds ratio range 0.99–1.00) (1st phase P=.22; 2nd phase P=.03; 3rd phase P=.02; 4th phase P=.25, and 5th phase, P=.30). Meanwhile, BPE/fat (=nonparenchymal tissue) was associated with higher odds of breast cancer (odds ratio range 2.2–3.3) (1st phase P=0.04; 2nd phase P=0.04; 3rd phase P=0.05; 4th phase P=0.04, and 5th phase, P=0.06).

Conclusion: BPE/fat value measured using automated method at MRI was associated with higher odds of breast cancer. With more robust measurement, BPE along with clinical risk factors and breast density could be used to improve breast cancer risk assessment and optimize breast screening strategy through multimodality approach.

Index words: Breast; Breast cancer; Background parenchymal enhancement; Artificial intelligence; Prediction; Risk