

Review Article

유방암 스크리닝 자기공명영상

조나리아 · 문우경

서울대학교병원 영상의학과

유방 MRI는 유방암의 유방촬영 스크리닝법에 대한 가장 정확한 보완 검사법이다. 아직까지 MRI 스크리닝의 효과에 대한 무작위 대조군연구가 없음에도 불구하고, 현재 미국암학회와 국립 종합암네트워크 (NCCN)에서는 MRI 스크리닝을 유방암 고위험여성에서 권고하고 있다. 국내에서는, 한 후향적 연구에서 유방암 환자의 반대쪽 유방암에 대한 MRI 스크리닝법이 유방촬영술과 초음파에서 발견하지 못한 암을 발견하고 이는 이후 유방암 발병을 감소시킴을 보고하고 있다. 국내에 유방촬영 스크리닝법의 보완법으로 MRI를 도입하기 위해서는 판독의 표준화와 교육, MR 유도하 조직검사법과 적절한 적응증의 확립, 비용-효용성에 대한 평가가 선결되어야 한다.

유방암 스크리닝법의 진화

지난 40년 동안 유방암 스크리닝 검사법으로서 유방촬영술은 전세계적으로 표준검사법으로 자리잡아왔으며 유방암으로 인한 사망률을 20-30% 감소시키지만 (1, 2), 젊은 여성이나 치밀 유방여성, BRCA 유전자변이 여성에서 그 진단 민감도가 떨어진다. 최근에 5만명의 여성을 대상으로 디지털유방촬영술과 필름스크린 유방촬영술의 진단능을 비교한 DMIST (Digital Mammographic Imaging Screening trial) 연구에서 유방촬영술의 민감도는 55%에 불과했다 (3). 따라서, 지난 10여년 동안 고위험군 여성에서 유방촬영술 스크리닝의 보완법으로서 유방 초음파나 MRI의 가능성을 타진하는 연구가 활발히 진행되고 있다 (4). 유방초음파 스크리닝에 대한 몇몇 단일 기관 연구는 유방촬영술에서 발견되지 않은 유방암을 약 0.3% 발견하는 것으로 보고하였고 (5-11), 최근 Berg 등이 주축이 되어 발표한 미국영상여성에서 스크리닝법으로 유방촬영술에 유방초음파검사를 추가로 시행했을 때 초음파 스크리닝 1000회 검사당 4.2개의 유방암을 추가로 발견-유방촬영만 시행할 때 7.6개의 암 발견에서 초음파 추가로 11.8개의 암 발견으로 증가함-할 수 있었다고 보고하였다 (12). 그러나 실제로 유

방초음파를 국가적인 스크리닝 프로그램에 포함하는 나라는 매우 드물다. 이는 초음파를 시행하는 사람의 경험에 따라 결과가 다양하고, 위양성소견이 많으며, 생존율 증가를 end point로 하는 무작위연구가 없다는 점 때문이다. ACRIN 6666 연구에서 스크리닝 유방초음파의 양성예측도는 8.6%에 불과했으며, 이는 스크리닝 유방촬영술에서 제안되는 적정 양성예측도가 25-50%임을 고려하면 매우 낮은 수치이다 (13). 특히, ACRIN 6666 연구의 3년차 초음파 스크리닝이 끝난 직후의 여성을 대상으로 MRI를 추가하였을 때, 1000회 검사당 14.7개의 추가암이 발견되었다 (14). 초음파 스크리닝법이 유방촬영 스크리닝의 보완법으로서 갖는 결정적인 제한점이 위음성결과가 MRI에 비해 상대적으로 높다는 것이라는 것을 분명하게 보여주며, 유방촬영술과 MRI로 스크리닝을 받는 여성에서는 초음파 스크리닝을 추가할 필요는 없다는 것을 시사한다.

유방 MRI 스크리닝의 국외 연구

MRI는 유방촬영술에 비해 유방암 진단 민감도가 높고 유방촬영술의 최대의 단점인 치밀유방여성에서 진단 민감도 감소 영향을 덜 받는다 (15). 2008년 Warner 등의 체계적 문헌고찰연구에 따르면, 11개의 전향적 MRI 스크리닝 연구가 있었다 (16). 이 연구들의 디자인과 진입기준은 매우 다양하고, BRCA변이 여성의 비율도 8-100%까지 다양하다 (17). 또한, 스크리닝의 횟수와 초음파와 같은 다른 스크리닝법의 사용 여부도 매우 다양하였으나, 유방촬영술의 민감도는 14-59%였고, MRI의 민감도는 51-100%였으며 (16), 모든 연구에서 MRI는 침윤암 발견에 더 높은 민감도를 보였다 (18-24) (표 1). 최근의 다기관 연구 결과에서도 MRI

• Received; April 14, 2012 • Revised; April 23, 2012

• Accepted; April 24, 2012

본 연구는 Bayer Korea와 Guerbet Korea 연구비지원에 의하여 이루어진 것임.

Corresponding author : Woo Kyung Moon, M.D., Department of Radiology, Seoul National University Hospital, 101 Daehangro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea.

Tel. 82-2-2072-3928, Fax. 82-2-743-6358

E-mail : moonwk@snu.ac.kr

스크리닝의 음성예측도는 거의 100%에 가까웠고, 이는 초음파보다 훨씬 높은 수치이다 (23).

MRI의 우수한 진단 성적에도 불구하고, 실제 MRI 스크리닝을 권고할 지 여부는 단점과 장점을 종합해서 판단해야 한다. 유방암 스크리닝 검사법의 최종 목표는 유방암으로 인한 사망률의 감소이지만, 사망률 평가를 end point로 하는 전향적 무작위 대조군 연구는 막대한 시간과 자원이 필요할 뿐 아니라 대조군에 대한 윤리적인 고려가 필요하며, 현실적으로 거의 불가능하다. 따라서, 사망률 감소 대신 발견된 유방암의 병기와 생물학적 특성을 분석하여 조기 침윤암 발견율이 높으면 기간암 발생율이 감소하며, 이러한 결

과는 유방암으로 인한 사망률 감소로 이어질 것이라고 추정한다. 기존의 연구 결과에서 나타나듯, 스크리닝 MRI는 림프절 전이 없는 조기 유방암을 74-99%의 높은 비율로 발견하고 있다 (18-24) (표 1).

MRI 스크리닝의 단점은 높은 위양성 판정, 단기추적검사가 필요한 양성추정병변 (카테고리 3병변)의 빈발, 양성병변으로 판명되는 조직검사의 빈발, 비싼 비용, 판독과 조직검사를 위한 시간이 많이 걸리는 점, 조영제 사용 등이다 (16). 그러나, 여러 연구에서 스크리닝 MRI로 인한 조직검사의 양성예측도는 평균 41%로 유방촬영술로 인한 조직검사의 평균 양성예측도 (25%)보다 높은 편이었다 (24) (표 1).

표 1. 최근의 전향적 스크리닝 MRI 연구 (참고문헌 24)

| Study | Women/ Exams | Cancers ^a | Invasive Ca | Node (+) ^b | Cancers Detected at MG | Cancers Detected at | | | | Interval Cancers ^c | MRI Positives | | | |
|--|-----------------|----------------------|----------------|--------------------------|---------------------------------|---------------------|------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|
| | | | | | | US ^c | MRI ^c | MG+ US ^c | MG+ MRI ^c | | Recalls ^d | Probably Benign ^e | Bx Per- formed ^f | PPV ₃ (Bx) ^g |
| Kriege et al (18) | 1909/4169 | 45 | 39 | 5(13) | 18(40) | - | 32(71) | - | 40(89) | 4(9) | 177(4) | 275(7) | 56(1) | 32(2) |
| Warner et al (17) | 236/457 | 22 | 16 | 2(13) | 8(36) | 7(32) | 17(77) | 12(55) | 20(91) | 1(5) | 58(13) | 24(5) | 32(7) | 17(53) |
| Leach et al (19) | 649/1881 | 35 | 29 | 5(17) | 14(40) | - | 27(77) | - | 33(94) | 2(6) | 202(11) | 169(9) | 77(4) | 27(35) |
| Kuhl et al (20) | 529/1452 | 43 | 34 | 5(15) | 14(33) | 17(40) | 39(91) | 21(49) | 40(93) | 1(2) | - | 167(12) | 78(5) | 39(50) |
| Sardanelli et al (15) ^h | 278/377 | 15 | 11 | 1(9) | 9(60) | 9(60) | 13(87) | 10(67) | 15(100) | 0 | - | - | 24(6) | 13(54) |
| Hagen et al (21) ⁱ | 491/867 | 21 | 18 | 6(26) | 9(43) | - | 17(81) | - | 18(86) | 2(10) | - | - | - | - |
| Riedl et al (22) | 327/672 | 27 | 16 | 2(13) | 13(48) | 11(41) | 23(85) | 13(48) | 25(93) | 2(7) | - | - | 101(15) | 23(23) |
| Total | 4419/9875 | 208 | 163 | 26(16) | 85(41) | 44(41) | 168(81) | 56(52) | 191(92) | 12(6) | 437(7) | 635(8) | 368(4) | 151(41) |

^a Breast cancers only, including both screen-detected and interval cancers. All studies report data for only the most advanced cancer diagnosed (1 cancer per woman).

^b Number of node-positive invasive cancers (%).

^c Number of cancers (% of all cancers). The percentage calculation represents sensitivity.

^d Number of MR imaging examinations assessed as BI-RADS category 0, 4, or 5 (% of examinations).

^e Number of MR imaging examinations assessed as BI-RADS category 3 (% of examinations).

^f Number of MR imaging examinations assessed as BI-RADS category 0, 3, 4, or 5 for which fine-needle aspiration, core, or surgical biopsy subsequently was performed (% of examinations).

^g PPV, positive predictive value. Number of cancers detected at MR imaging (number of cancers detected at MR imaging divided by the number of biopsies performed for MR imaging--detected abnormalities, f expressed as %).

^h Three of 18 cancers are excluded because either mammography, US, or MR imaging was not performed.

ⁱ Four of 25 cancers are excluded because either mammography or MR imaging was not performed.

이러한 연구 결과를 바탕으로, 2007년 미국 암학회에서는 일생동안 유방암의 위험도가 20-25%이상의 고위험군 여성과 BRCA 유전자변이 여성에서 스크리닝 목적의 유방 MRI를 유방촬영술에 추가로 시행할 것을 권고하였고 (25) (표 2), 좀 더 최근에는 국립종합암네트워크 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN)에서도 비슷한 권고안을 내놓고 있다 (26). 그러나, 미국 암학회는 그 대상군을 평생 유방암 확률이 20-25%이상 (가족력을 기반으로 한 모델 사용)의 고위험여성으로 한정하고, 15%미만인 경우는 반대하였다. 참고로 미국의 20세 여성이 평생 유방암에 걸릴 확률을 추정할 때 약 12%로 계산된다. 유방암에 걸릴 확률이 15-20%인 여성이거나, 유방암의 과거력이 있는 여성, 치밀유방 여성에서 스크리닝검사로서 유방 MRI를 권고하거나 찬성하기에는 그 근거가 충분하지 않다고 하였다. 이밖에도, 유방 MRI 스크리닝법 도입을 위해서는 비용-효용성평가, 검사주기의 결정, 판독과 조직검사법의 표준화 등이 추가로 고려되어야 한다.

서울대병원의 연구

서구에 비해 젊은 연령층의 유방암 발생률이 높고 치밀유방 여성이 많은 국내에서 보완적인 스크리닝법으로서 유방 초음파검진이 흔히 시행되고 있고, 국내 단일기관 연구에서 유방초음파 스크리닝의 추가암 발견률은 천명당 약 0.5명이었다 (11). 따라서, 국내 여성을 대상으로 MRI 스크리닝법의 적용 가능성에 대한 관심이 증가하고 있다. 서울대학교병원에서는 2007년 유방암환자의 수술전 MRI 프로토콜을 단측 유방 MRI에서 양측 유방 MRI로 대체하였다. 따라서, 2004년부터 2006년까지의 1331명의 단측성 유방암 환자 반대쪽 유방 스크리닝법으로서, 유방촬영술과 유방초음파 스크리닝만을 시행하였고 2007년부터 이후 1771명의 환자들은 유방촬영술과 유방초음파 이외에 유방 MRI를 시행하게 되었다. 이들 두 환자군의 synchronous 유방암과 이후 4년 추적관찰 동안의 metachronous 유방암 발생율을 비교하였다 (27). Synchronous 유방암은 MRI 스크리닝군에서 비교군에 비해 25개의 암이 추가로 발견되었으며, 이는 통계적으로 유의한 차이였다 (1.4% [25 of 1,771] v 0% [0

표 2. 미국암학회의 스크리닝 유방 MRI 가이드라인 (참고문헌 25)

| |
|---|
| Recommend annual MRI screening (on the basis of evidence from non-randomised screening trials and observational studies) BRCA mutation · Untested first-degree relative of BRCA carrier · Lifetime breast cancer risk between 20% and 25% or greater, as defined by models that are largely dependent on family history |
| Recommend annual MRI screening (on the basis of expert consensus opinion on evidence of lifetime risk for breast cancer) · Radiation to chest between age 10 and 30 years · Li-Fraumeni syndrome and first-degree relatives · Cowden syndrome and first-degree relatives |
| Insufficient evidence to recommend for or against MRI screening · Lifetime risk between 15% and 20%, as defined by models that are largely dependent on family history · Lobular carcinoma in situ or atypical lobular hyperplasia · Atypical ductal hyperplasia · Heterogeneously or extremely dense breast on mammography · Women with a personal history of breast cancer, including ductal carcinoma in situ |
| Recommend against MRI screening (on the basis of expert consensus opinion) · Women at 15% or lower lifetime risk |

표 3. 미국영상의학회와 미국 유방영상의학회의 유방 MRI 스크리닝 가이드라인 (참고문헌 24)

| Indication | Age to Start (y) |
|---|------------------|
| BRCA mutation carriers | 30 |
| Untested first-degree relatives of BRCA mutation carriers | 30 |
| Lifetime breast cancer risk 20% or greater | 30 |
| Chest radiation therapy between age 10 and 30 y | Variable |

* 미국암학회와 NCCN은 이밖에도 Li-Fraumeni, Cowden, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes 환자와 그 first-degree relatives 여성에도 30세 이상부터 스크리닝 MRI를 권고함. NCCN에서는 이밖에도 조직검사 결과 LCIS가 나온 여성 (진단된 시점부터 시작함)을 포함하며, 이는 Port ER, Park A, Borgen PI, Morris E, Montgomery LL. Results of MRI screening for breast cancer in high-risk patients with LCIS and atypical hyperplasia. Ann Surg Oncol 2007;14:1051-1057의 연구에 근거함.

of 1,323; $p=.02$). 또한, 유방 MRI의 양성예측도는 51% (25 of 49)였으며, 발견된 25개의 유방암 중, 48.0%(12 of 25)는 관상피내암, 52.0% (13 of 25)는 침윤암이었다. 침윤암의 평균 크기는 14 mm (범위, 1-35 mm)였고, 한 개의 침윤암 이외 모든 암은 림프절 전이가 없었으며, 관상피내암의 평균 크기는 14 mm (범위, 1-31 mm)였다. Metachronous암의 경우, 평균 45개월 추적관찰 (범위, 18-61개월) 동안 11개의 암 (0.6%, 11 of 1,771)이 MRI 스크리닝에서 진단되었고, 평균 63개월 (범위 13-94개월) 추적관찰기간 동안 25개의 암 (1.9%, 25 of 1323)이 MRI를 시행하지 않는 비교군에서 진단되었다. 45개월 시점을 기준으로 한 누적 발생율은 MRI 스크리닝군은 0.5% (9 of 1,771; 95% CI, 0.3% to 1.0%), 비교군은 1.4% (18 of 1,323; 95% CI, 0.9% to 2.2%)였다 ($p=.02$).

연구 결과, 유방암 환자의 반대쪽 유방에 대한 1회의 술전 MRI 스크리닝은 유방촬영이나 초음파에서 발견하지 못한 암을 유의하게 더 발견하였고, 이는 수술 후 metachronous 유방암의 발생을 감소시키는 독립된 인자였다. 또한, 발견한 암의 48%는 관상피내암, 나머지는 침윤암이었으며, 대부분 림프절 전이 없는 T1병기였다. 이때 MRI의 양성예측도는 51%로 비교적 높은 편으로 효율성의 관점에서는 유방촬영술에 못지않은 성적이라고 할 수 있다. 따라서, 우리나라 여성에서도 MRI 스크리닝이 유방촬영술이나 유방초음파에서 발견하지 못하는 조기암을 발견하는 데 매우 정확하고, 조직검사율과 양성예측도를 고려하면 효율적인 방법임을 알 수 있다.

결론

국외 다수의 전향적 연구와 국내 후향 연구 결과를 종합할 때, 유방 MRI 검사법은 유방촬영술 스크리닝의 단점을 보완할 수 있는 가장 정확한 검사법으로서, 유방암의 고위험 여성에서 유방촬영술의 보완 스크리닝법으로 권장되고 있다. 우리나라에 유방 MRI 스크리닝법을 도입하기 위해서는 표준화된 판독법의 확립과 교육, 유방 MRI에서만 보이는 병변에 대한 MR 유도하 조직검사법의 정착이 필요하고, 비용-효용성을 고려한 적절한 적응증에 대한 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1: CD001877
2. Otto SJ, Fracheboud J, Looman CW, et al. Initiation of population-based mammography screening in Dutch municipalities and effect on breast-cancer mortality: a systematic review. *Lancet* 2003;361:1411-1417
3. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic perfor-

- mance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773-1783
4. Kuhl CK. The "coming of age" of nonmammographic screening for breast cancer. *JAMA* 2008;299:2203-2205
5. Gordon PB, Goldenberg SL. Malignant breast masses detected only by ultrasound. *Cancer* 1995;76:626-630
6. Buchberger W, Niehoff A, Obrist A, DeKoekoek-Doll M, Dunser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21:325-336
7. Kaplan SS. Clinical utility of bilateral whole-breast US in the evaluation of women with dense breast tissue. *Radiology* 2001;221:641-649
8. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical examination, and breast US and evaluation of factors that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225: 165-175
9. 옥지현, 김은경. 유방초음파의 최근 동향. *대한초음파의학회지* 2012;31:1-10
10. 신희정, 김학회, 차주희. 자동유방초음파. *대한초음파의학회지* 2011;30:157-162
11. 김현성, 강봉주, 이재희 등. 7개 병원 검진센터에서 1년간 시행된 선별유방촬영술과 초음파검사의 민감도와 특이도 조사. *대한초음파의학회지* 2010;29:1-5
12. 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
13. Feig SA. Current status of screening US. In: Feig SA, ed. 2005 Syllabus: categorical course in diagnostic radiology-breast imaging. Oak Brook, IL: Radiological Society of North America, 2005;143-154
14. 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
15. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183: 1149-1157
16. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:671-679
17. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292:1317-1325
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. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-1778
20. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of

- women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-8476
21. Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007;16:367-374
 22. Riedl CC, Ponthold L, Flöry D, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, preinvasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:6144-6152
 23. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295-1303
 24. Sickles EA. The use of breast imaging to screen women at high risk for cancer. *Radiol Clin N Am* 2010;48:859-878
 25. 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
 26. Lehman CD, Smith RA. The role of MRI in breast cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1109-1115
 27. Kim JY, Cho N, Moon WK, et al. Bilateral preoperative MR examinations in newly diagnosed breast cancer patients: initial and long-term impact on contralateral breast cancer diagnosis. In: Programs and abstracts of the 97th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America. Chicago,

JKSMRM 16(1) : 1-5, 2012

Breast Cancer Screening with MRI

Nariya Cho, Woo Kyung Moon

Department of Radiology, Seoul National University Hospital

Breast MRI is the most accurate adjunctive to the mammography for the screening of breast cancer. Despite lack of randomized controlled trials on the effectiveness of MRI screening, it is now recommended for the women at high risk for breast cancer by the American Cancer Society and the National Comprehensive Cancer Network based on several prospective observational studies. In Korea, a retrospective study reported that preoperative MRI screening of the contralateral breast in women with unilateral breast cancer was associated with reduced metachronous cancer incidence. To introduce breast MRI as a supplemental modality to screening mammography in Korea, standardization and education of interpretation, establishment of MR-guided biopsy and adequate indication, and evaluation of cost-effectiveness and should be preceded.

Index words : Breast MRI · Screening · Breast cancer · Diagnosis

Address reprint requests to: Woo Kyung Moon, M.D., Department of Radiology, Seoul National University Hospital, 101 Daehangro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea.
Tel. 82-2-2072-3928 Fax. 82-2-743-6358 E-mail: moonwk@snu.ac.kr