

KQ 3. 선행화학요법을 예상하고 있거나 시작 혹은 종료한 진행성 유방암환자에게 적절한 영상검사는 무엇인가?

권고 1. 선행화학요법이 예정된 진행성 유방암환자에서 유방내 병변의 크기와 범위를 결정하기 위해 진단적 유방촬영술, 디지털 유방 토모 (DBT), 초음파, 그리고 조영증강 유방자기공명영상 (MRI)를 고려할 수 있다. (권고등급B, 근거수준II)

권고 2-1. 선행화학요법을 시작했거나 종료한 진행성 유방암환자에서 비교를 위한 영상검사로 조영증강 유방 MRI를 권고한다. (권고등급A, 근거수준II)

권고 2-2. 선행화학요법 종료 후 잔여종양의 크기를 결정하는 데 있어서 초음파를 고려할 수 있다. (권고등급B, 근거수준II)

권고 2-3 선행화학요법 전 유방촬영에서 종괴가 분명하게 보였다면, 종료 후 유방촬영과 DBT를 고려할 수 있다. (권고등급B, 근거수준II)

권고 3-1. 유방암이 있는 환자에서 선행화학요법을 시행하기 전 액와부의 평가를 위한 검사로 초음파를 권고한다. (권고등급A, 근거수준II)

권고 3-2. 흉벽이나 level3의 임파선을 평가하기 위해 MRI를 고려할 수 있다. (권고등급B, 근거수준II)

권고 4. 국소진행성 유방암이 있는 환자에서 선행화학요법을 종료한 후 액와부 임파선 평가를 위해서 초음파를 권고한다. (권고등급A, 근거수준II)

근거요약

국소진행성 유방암을 가진 환자를 대상으로 한 선행화학요법의 영상 진단에 대한 가이드라인 검색 후 최종 2개를 선택하였다. 이 중 1개만이 미국에서 발표된 권고안이고, 나머지 하나는 권고안이 아닌 리뷰이다(1, 2).

□ 권고 1의 근거요약

선행화학요법의 목표는 원발성암의 크기를 줄여서 전절제술 보다는 유방보존술을 가능케 하고 (3), 잠재적인 전이성 병변을 치료하며, 생체내 종양 반응성을 모니터링함으로써 향후 항암제 결정시 도움을 받고자 함이다(2).

유방암이 2cm보다 작으면 임상진찰로는 잔여 종양을 정확하게 측정하기 어렵다. 특히 종양이 불규칙하거나 혹은 선행화학요법 후 섬유화나 괴사가 생겼을 경우 임상진찰은 더욱 부정확한 것으로 알려져 있다(4). 유방촬영과 초음파는 처음 진단 시 원발 종양을 평가하는 가장 자주 사용되는 영상 도구이나, 선행화학요법 후 잔여종양의 크기를 측정하는 데 있어서는 다양한 정확도를 보인다(5). DBT는 진단적 환경에서 유용하고, 특히 비석회성 병변에서 유용하다고 알려져 있다(6, 7). 따라서 유방촬영술과 DBT는 임상적 관리의 방향을 제시하기 위해 다른 도구들, 즉 임상진찰, 초음파 혹은 MRI등과 함께 사용된다. 초음파는 종양의 크기를 측정하는데 있어서 임상진찰이나 유방촬영에 비해 좀더 정확하나, 시술자에 의해 영향을 많이 받는 검사로 다양한 정확도를 보인다(8).

역동성 조영증강 유방자기공명영상(MRI)은 특히 젊은 환자 (50세 이하)에서 병의 범위를 결정하

는 데 있어서 민감한 검사로, 민감도는 약 90%, 특이도는 50~97%로 알려져 있다(2, 9). 선행화학요법의 반응성을 평가하기 위해서는 치료 전 MRI가 필수이다. MRI를 사용하면 약 16%의 유방암환자에서 다초점성 (multifocal), 다중심성 (multicentric)암을, 약 3.1%의 유방암환자에서 반대편 유방암을 발견할 수 있다고 알려져 있다(10, 11).

□ 권고 2의 근거요약

선행화학요법 후 대부분의 환자가 유방촬영술 혹은 DBT, 그리고 초음파 검사를 받지만, 치료와 관련되어 나타나는 괴사, 섬유화, 파편화 등의 변화 때문에 이 검사들로 잔여종양을 정확하게 결정하기 어렵다(12, 13). Huber등은 선행화학요법 시행 전에 얻은 유방촬영에서 원발암 경계의 50% 이상이 보인다면 치료 후 유방촬영이 병변의 크기를 결정하는데 믿을만한 영상도구라고 하였다(5). 초음파는 임상진찰이나 유방촬영에 비해 잔여종양의 크기를 보는데 좀더 정확한 것으로 알려져 있고, 잔여종양의 크기가 7mm보다 크다면 종양의 크기를 정하는 데 있어서 믿을만한 도구이다(14, 15). Keune등은 초음파가 유방촬영에 비해 잔여종양의 크기를 좀더 정확하게 예측할 수 있다고 하였다(91.3% 대 51.9%), 유방촬영과 초음파에서 함께 사용하는 경우 pCR을 80%까지 정확하게 찾을 수 있다고 하였다(16). 횡파탄성을 이용한 초음파 (shearwave elastography)나 조영증강 초음파의 치료반응성과의 상관관계에 대한 보고들이 출간되고 있지만, 현재 시점에서 이 기법들의 일상적인 사용에 대한 자료는 충분하지 않다.

MRI는 잔여종양을 평가하는데 있어서 임상진찰, 유방촬영, 초음파에 비해 월등한 성적을 보인다고 알려져 있다(9, 17, 18). 따라서 비교를 위해서는 선행화학요법 전 MRI를 반드시 얻어야 한다. 치료반응성을 보기 위해 얻은 MRI의 민감도는 90%, 특이도는 60~100%, 정확도는 거의 91%로 알려져 있다. 하지만 치료반응성 평가를 위한 적절한 시기에 대한 합의는 불충분하다. 1기와 2기 유방암을 가진 216명의 환자를 대상으로 한 연구에서 종양을 부피로 측정하는 것 (volumetric tumor measurement)이 직경을 측정한 것보다 좀더 정확하게 병리적 반응을 예측할 수 있었다고 한다(19). 54명의 유방암 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서 장경이 25%이하로 된 경우 상당한 잔여종양이 있는 경우가 많았다고 한다(20). 확산강조영상을 이용하면 초기의 확산계수가 최소 20%이상 증가하는 것으로 반응군과 비반응군을 초기에 알아낼 수 있다(21-24). 또 다른 연구에서는 치료시작 전 종양의 낮은 확산계수로 반응성을 예측할 수 있다고 하였다(25). 78명의 환자를 대상으로 한 Hahn등의 연구에서는 확산강조영상을 역동성 자기공명영상과 함께 얻으면, 화학요법 후 잔여종양을 예측하는 진단능이 향상된다고 하였다(26). 많은 연구가 확산강조영상을 통해 치료반응성을 예측할 수 있다고 보고하고 있지만, 낮은 공간해상도와 유방암의 특정 아형(관상피내암, 소엽암)의 특성화가 어렵다는 점 등이 제한점으로 제시되고 있다.

□ 권고 3의 근거요약

국소진행성 유방암으로 선행화학요법을 받는 환자는 임파선 전이의 위험이 높고, 약 70%에서 전이가 있다고 알려져 있다(27). 초음파는 액와부는 보는데 가장 좋은 영상도구로, 실제로 level 1,2의 임파선검사는 일상적으로 시행되고 있다. 비정상적으로 보이는 임파선을 찾아내서 초음파 유도하 세침검사나 조직검사를 시행하여 전이성암이 확인되면 보초임파선(sentinel node) 생검을 피할 수 있다. 하지만 액와부 초음파의 가음성율이 약 20%이기 때문에, 선행화학요법 전 액와의 수술적 병기 결정은 가장 적절한 치료 방법을 결정하는 데 있어서 중요하다(28-30). 액와부가 MRI에서 보이기는

하지만 액와부만을 보기 위해서 MRI를 추천하지는 않고, 임파선 전이를 보이는 있어서 MRI는 중간 정도로 민감하다(moderately sensitive)고 한다. 하지만 MRI는 level 3임파선이나 내유 임파선을 평가하기에 좋다고 알려져 있다.

□ 권고 4의 근거 요약

유방에 비해 선행화학요법은 액와부 임파선의 종양의 부피를 감소시키는 데 있어서는 덜 효율적인 것으로 알려져 있다 (31). 선행화학요법을 받고 병리적 관해(pCR)가 된 환자의 수술 결과 약 16~41%에서 임파선 전이가 확인되었다 (32). 272명을 대상으로 한 Hieken 등의 연구에서 선행화학요법 후 액와부 임파선 전이를 발견하는데 있어서 초음파, MRI, PET/CT의 민감도는 각각 69.8%, 61%, 63.2% 였고, 따라서 선행화학요법을 종료한 환자에서 영상검사가 수술적 액와부 병기결정을 대신하지는 못한다고 하였다 (33). 하지만 선행화학요법 후 초음파에서 액와부 임파선의 모양이 정상으로 회복되었다면 이는 높은 병리적 관해율과 비례한다고 하였다(34).

권고 고려사항

1. 이득과 위해(Benefit and Harm)

진행성 유방암이 있어서 선행화학요법을 계획하고 있는 환자에서 유방촬영, DBT, 그리고 초음파는 여전히 중심이 되는 검사로 여겨진다. 최근의 연구 결과들을 통해 선행화학요법을 계획하고 있거나 종료한 환자에서 MRI가 종양의 범위를 결정하거나, 잔여종양의 범위를 결정하는 데 있어서 정확한 검사로 여겨지고 있지만, 액와부 영상에 있어서는 초음파 검사가 좀더 정확한 검사로 여겨지고 있다. 최근 확산강조영상이나 횡파탄성초음파나 조영증강 초음파에 대한 연구결과들이 보고되고 있으나, 현재 시점에서 이 기법들의 일상적인 사용에 대한 자료는 충분하지 않다.

2. 국내 수용성과 적용성(Acceptability and Applicability)

1개의 진료 가이드라인과 1개의 리뷰논문의 평가 결과들을 토대로 할 때 국내 수용성과 적용성은 큰 무리가 없는 것으로 판단하였다. 수용성과 적용성 평가표는 부록2에 제시되었다.

3. 검사별 방사선량

방사선량은 본문 P.1에 제시되었다.

참고문헌

1. Expert Panel on Breast I, Slanetz PJ, Moy L, Baron P, diFlorio RM, Green ED et al. ACR appropriateness criteria(℞) monitoring response to neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. J Am Coll Radiol 2017;14:S462-S475.
2. Dialani V, Chadashvili T, Slanetz PJ. Role of imaging in neoadjuvant therapy for breast cancer. Ann Surg Oncol 2015;22:1416-1424.
3. Gu YL, Pan SM, Ren J, Yang ZX, Jiang GQ. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. Clin Breast Cancer 2017;17:245-255.
4. Cocconi G, Di Blasio B, Alberti G, Bisagni G, Botti E, Peracchia G. Problems in evaluating

response of primary breast cancer to systemic therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1984;4:309-313

5. Huber S, Wagner M, Zuna I, Medl M, Czembirek H, Delorme S. Locally advanced breast carcinoma: Evaluation of mammography in the prediction of residual disease after induction chemotherapy. *Anticancer Res* 2000;20:553-558.

6. Brandt KR, Craig DA, Hoskins TL, Henrichsen TL, Bendel EC, Brandt SR et al. Can digital breast tomosynthesis replace conventional diagnostic mammography views for screening recalls without calcifications? A comparison study in a simulated clinical setting. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:291-298.

7. Gennaro G, Hendrick RE, Toledano A, Paquelet JR, Bezzon E, Chersevani R et al. Combination of one-view digital breast tomosynthesis with one-view digital mammography versus standard two-view digital mammography: Per lesion analysis. *Eur Radiol* 2013;23:2087-2094.

8. Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, Thibault F. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol* 2006;16:2549-2558.

9. Lobbes MB, Prevos R, Smidt M, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Schipper R et al. The role of magnetic resonance imaging in assessing residual disease and pathologic complete response in breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: A systematic review. *Insights Imaging* 2013;4:163-175.

10. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: Systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258.

11. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, Hendrick RE, Pisano ED, Hanna L et al. Mri evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295-1303.

12. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2006;243:257-264.

13. Huber S, Medl M, Vesely M, Czembirek H, Zuna I, Delorme S. Ultrasonographic tissue characterization in monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer (work in progress). *J Ultrasound Med* 2000;19:677-686.

14. Ollivier L, Balu-Maestro C, Leclere J. Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment. *Cancer Imaging* 2005;5:27-31.

15. Roubidoux MA, LeCarpentier GL, Fowlkes JB, Bartz B, Pai D, Gordon SP et al. Sonographic evaluation of early-stage breast cancers that undergo neoadjuvant chemotherapy. *J Ultrasound Med* 2005;24:885-895.

16. Keune JD, Jeffe DB, Schootman M, Hoffman A, Gillanders WE, Aft RL. Accuracy of ultrasonography and mammography in predicting pathologic response after neoadjuvant

chemotherapy for breast cancer. *Am J Surg* 2010;199:477-484.

17. Hylton NM, Blume JD, Bernreuter WK, Pisano ED, Rosen MA, Morris EA et al. Locally advanced breast cancer: Mr imaging for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy--results from acrin 6657/i-spy trial. *Radiology* 2012;263:663-672.

18. Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L et al. Prospective comparison of mammography, sonography, and mri in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:868-877.

19. Hylton N. Mr imaging for the prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Radiology* 2013;266:367.

20. Loo CE, Teertstra HJ, Rodenhuis S, van de Vijver MJ, Hannemann J, Muller SH et al. Dynamic contrast-enhanced mri for prediction of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: Initial results. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1331-1338.

21. Belli P, Costantini M, Ierardi C, Bufi E, Amato D, Mule A et al. Diffusion-weighted imaging in evaluating the response to neoadjuvant breast cancer treatment. *Breast J* 2011;17:610-619.

22. Fangberget A, Nilsen LB, Hole KH, Holmen MM, Engebraaten O, Naume B et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer--response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted mr imaging. *Eur Radiol* 2011;21:1188-1199.

23. Sharma U, Danishad KK, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the assessment by mri and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed* 2009;22:104-113.

24. Shin HJ, Baek HM, Ahn JH, Baek S, Kim H, Cha JH et al. Prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer using diffusion-weighted imaging and mrs. *NMR Biomed* 2012;25:1349-1359.

25. Park SH, Moon WK, Cho N, Song IC, Chang JM, Park IA et al. Diffusion-weighted mr imaging: Pretreatment prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Radiology* 2010;257:56-63.

26. Hahn SY, Ko EY, Han BK, Shin JH, Ko ES. Role of diffusion-weighted imaging as an adjunct to contrast-enhanced breast mri in evaluating residual breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Radiol* 2014;83:283-288.

27. Cox C, Holloway CM, Shaheta A, Nofech-Mozes S, Wright FC. What is the burden of axillary disease after neoadjuvant therapy in women with locally advanced breast cancer? *Curr Oncol* 2013;20:111-117.

28. Bedrosian I, Bedi D, Kuerer HM, Fornage BD, Harker L, Ross MI et al. Impact of clinicopathological factors on sensitivity of axillary ultrasonography in the detection of axillary nodal metastases in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1025-1030.

29. Dellaportas D, Koureas A, Contis J, Lykoudis PM, Vraka I, Psychogios D et al. Contrast-enhanced color doppler ultrasonography for preoperative evaluation of sentinel lymph node in

breast cancer patients. *Breast Care (Basel)* 2015;10:331-335.

30. Moorman AM, Bourez RL, de Leeuw DM, Kouwenhoven EA. Pre-operative ultrasonographic evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer patients: For which group still of additional value and in which group cause for special attention? *Ultrasound Med Biol* 2015;41:2842-2848.

31. Chen FA, Repasky EA, Bankert RB. Human lung tumor-associated antigen identified as an extracellular matrix adhesion molecule. *J Exp Med* 1991;173:1111-1119.

32. Mamounas EP. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy. *Surg Clin North Am* 2003;83:931-942.

33. Hieken TJ, Boughey JC, Jones KN, Shah SS, Glazebrook KN. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3199-3204.

34. Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Kuranami M, Gautam S et al. Identification of residual breast carcinoma following neoadjuvant chemotherapy: Diffusion-weighted imaging--comparison with contrast-enhanced mr imaging and pathologic findings. *Radiology* 2010;254:357-366.