

Comparison of Radiologic Features of Triple-Negative and Estrogen Receptor/Progesteron Receptor Positive Breast Cancer¹삼중음성 유방암과 Estrogen Receptor/Progesteron Receptor 양성 유방암의 영상의학적 소견 비교¹

Young Joong Kim, MD^{1,2}, Keumwon Kim, MD^{1,6}, Dae Ho Kim, MD¹, Yong Jun Cho, MD¹, Cheol Mog Hwang, MD¹, Jae Young Seo, MD¹, Jin-Suk Kim, MD³, Dae Sung Yoon, MD⁴, Gyu Soon Kim, MD⁵

¹Department of Radiology, Konyang University College of Medicine, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea

²Department of Radiology, Sam Hospital, Anyang, Korea

Departments of ³Nuclear Medicine, ⁴General Surgery, Konyang University College of Medicine, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea

⁵Department of Radiology, Eulji University College of Medicine, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea

⁶Myeonggok Medical Research Institute, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Purpose: To retrospectively investigate the imaging [mammographic, ultrasonographic (US), magnetic resonance (MR) imaging] features and standardized uptake values (SUV) in positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) of triple-negative breast cancers (TNBC) and to compare them with breast cancers that are either estrogen receptor (ER) positive or progesteron receptor (PR) positive.

Materials and Methods: 155 breast cancers cases were identified in 134 women (mean age, 51 years; range, 31-86 years). Surgically confirmed TNBC ($n = 27$) and ER-positive/PR-positive breast cancers ($n = 81$) were included among them. Cancers were investigated with mammography ($n = 81$), US ($n = 106$), MR imaging ($n = 34$) and PET-CT ($n = 59$). Mammographic findings are identified by detection of characteristic masses and microcalcifications. US findings included tumor size, margin, tumor shape, calcification and posterior shadowing. MR findings included tumor size, shape, margin, internal enhancement, intratumoral signal intensity and kinetics. Peak SUVs (p-SUV) of breast cancers were evaluated in PET/CT. These findings were compared with TNBC and ER/PR positive groups.

Results: Mammographic findings had no significant association with the TNBC. High pathological grade ($p < 0.05$), larger than 2 cm in size, well-marginal mass, and round or oval-shaped ($p < 0.05$) is US were significantly associated with TNBC. In MR imaging, round mass shape ($p < 0.05$), well-circumscribed mass margin ($p < 0.05$), rim enhancement ($p < 0.05$), were significantly associated with TNBC. The peak SUV of TNBC tend to be higher than that of ER-positive/PR-positive breast cancer (7.95 ± 5.50 vs. 4.91 ± 3.00 , $p < 0.05$).

Conclusion: TNBC tend to have high pathological grade, are of a large, round and smooth mass with rim enhancement on MR and US. In addition to above features, PET-CT with SUV estimation can improve the accuracy of test through the evaluation of TNBC.

Index terms

Breast Malignancy

MRI

Positron Emission Tomography-CT

Ultrasound

Mammography

Received January 28, 2013; Accepted April 17, 2013

Corresponding author: Keumwon Kim, MD
Department of Radiology, Konyang University College of Medicine, Konyang University Hospital, 158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea.
Tel. 82-42-600-9084 Fax. 82-42-600-9193
E-mail: lizkim1@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

This work was supported in part by Konyang University Myeonggok Research Fund of 2010.

서론

유방암은 서양에서뿐만 아니라, 우리나라에서도 식습관이 좋아지고 서구화되면서 그 빈도가 급속히 증가하였고, 이제는 여

성암에서 발생 빈도가 가장 높은 암이 되었다(1). 그러나 유방암은 생물학적 특성이 다양하고, 치료에 대한 반응의 정도가 달라 임상적으로 치료하기가 복잡한 질환이다. 따라서 지난 수년간 유방암에 대한 많은 연구가 이루어졌고, 이로 인한 유방암

의 조기 발견과 효과적인 치료 방법의 개발이 이루어져 여성들에게 있어서, 유방암으로 인한 사망을 줄이고, 치료 성과를 향상시키게 되었다(2, 3). 유방암은 복합적인 질환으로 여러 아형으로 구성되어 있고, 각각 다양한 임상 양상과 병리학적, 분자학적 특징을 보이며, 이에 따라 각기 다른 예후와 치료 방법이 있다.

최근에는 유방암을 분류하는 데 있어서, 에스트로겐 수용체(estrogen receptor; ER), 프로게스테론 수용체(progesteron receptor; PR), human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2)로 이루어진 세 개의 면역 조직화학적 표지를 이용하고 있다(4). 유방암의 분류는 크게 ER 양성군과 ER 음성군으로 나눌 수 있다. ER 양성에는 Luminal A와 Luminal B가 속해있고, ER 음성에는 basal-like, HER-2 양성, normal breast-like군이 속해 있다(5). ER 음성군에 속해 있는 basal-like 아형은 특징적으로 ER, PR, HER-2 음성이며, basal cytokeratine인 CK5/6, CK14, CK17 양성이며, epidermal growth factor receptor 양성을 띤다(6). Basal-like 아형은 조직학적 분화도가 나쁘며, 예후가 좋지 않고, 흔히 유방암에서 이용되는 호르몬 치료에 대한 반응도 미미하다(5, 7). 삼중음성 유방암(triple-negative breast cancer; TNBC)은 ER, PR, HER-2에 음성을 보이는 유방암으로 basal-like 아형의 유방암의 대용으로 쓰인다(6, 7). 만약에 영상의학적 소견의 특징과 양전자방출단층촬영기(positron emission tomography; PET-CT)를 이용하게 계산되는 표준화 섭취 계수(standardized uptake value; SUV) 값을 이용하여, TNBC를 예측할 수 있다면, 이는 유방암의 치료를 계획하고, 예후를 예측하는 데에 도움을 줄 수 있을 것이다.

이에 저자들은 TNBC와 ER/PR 양성 유방암에서의 영상 소견을 비교하여 분석하고, PET-CT에서 얻은 SUV값을 평가하여, TNBC를 예측하는 데에 도움을 얻고자 한다.

대상과 방법

환자 대상

2008년 3월부터 2010년 8월까지 본원에 내원한 환자 중 조직학적으로 유방암이 확진된 134명을 대상으로 하였다(연령 분포 31~86세, 평균 연령 51세). 수술로 확인된 155명의 유방암 중 27예가 TNBC, 81예가 ER/PR 양성이었다고, 이들의 평균 종괴의 크기는 2.23 cm(range, 0.5~14 cm)였다. HER-2 발현 여부와 관계 없이, ER 양성/PR 양성형 종괴를 대조군으로 정하였다.

영상의학적 검사로는 유방 촬영술(mammography), 유방 초음파(breast ultrasound), 유방 자기공명영상(breast MRI), 그리

고 양전자방출단층촬영(PET-CT)을 하였으며, 이 영상들을 분석하였다.

검사 시행과 영상 소견 분석

유방 촬영술(Mammography)

유방 촬영술은 Mammomat 300 (Siemens, Solna, Sweden) 장비를 이용하여, 상하위 촬영(CC view)과 내외사위 촬영(MLO view)을 촬영하였다. 총 81예의 유방 촬영술에서는 병변이 종괴의 형태를 나타내는지의 여부와 석회화의 유무를 평가하였다. 각각의 영상은 후향적으로, 2명의 영상의학과 의사에 의하여 판독되었다.

유방 초음파(Breast Ultrasound)

초음파는 HDI 5000 (Philips, Enthoven, Netherlands)과 IU22 (Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, USA) 장비를 10~12 MHz 선형 탐촉자를 사용하여 검사하였다. 총 106예의 초음파 소견은 종괴의 크기, 경계(well-circumscribed, not-circumscribed), 모양(round/ovoid, irregular), 석회화 동반 여부, 후방 음영 감소(posterior acoustic shadowing) 등의 동반여부를 평가하였다. 종괴의 크기는 2 cm를 기준으로 이보다 큰 경우와 작은 경우로 나누어 평가하였다. 각각의 영상은 후향적으로, 2명의 영상의학과 의사에 의하여 Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) US lexicon에 따라 판독되었다(8).

유방 자기공명영상(Breast Magnetic Resonance Imaging)

유방 자기공명영상 프로토콜(Protocol)

자기공명영상은 Achieva 3.0T (Philips, Best, Netherlands)와 Sonata 1.5-T (Siemens, Erlangen, Germany) 유방 전용 코일을 사용하였고, 펄스 연쇄(pulse sequence)와 파라미터(parameter)는 다음과 같다. T1 TSE 축상면 영상[T1-weighted turbo spin echo, repetition time (TR) 507.7 ms, echo time (TE) 8.2 ms, flip angle 90, field of view 340 × 340 mm, matrix 512 × 408, thickness 5 mm]을 먼저 얻고, 지방 억제 T2 TSE 축상면 영상(T2-weighted turbo spin echo, TR 4751.8 ms, TE 70 ms, flip angle 90, field of view 340 × 340 mm, matrix 528 × 521, thickness 5 mm)을 얻었다. 다음으로 역동적 조영증강 검사를 하였는데, 조영증강 전 지방억제 T1 3D THRIVE 축상면 영상(TR 4.4 ms, TE 1.6 ms, flip angle 10, field of view 340 × 340 mm, matrix 512 × 510, thickness

1.5 mm, acquisition time 60 sec)을 얻었으며, Gadolinium DTPA (Magnevist, Schering, Berlin, Germany) 0.2 mmol/kg 을 2 cc/sec의 속도로 주입 후, 같은 조건으로 연속적인 8회의 조영증강 영상을 얻었다. 후처리(post-processing) 영상으로 표준 감산(standard subtraction, 최대 조영증강 후 영상-조영증강 전 영상), 암이 있는 부위의 관상(coronal image) 및 시상(sagittal image) 입체 영상을 다평면 재구성(multiplanar reconstruction) 방법으로 획득하였다.

유방 자기공명영상 해석

자기공명영상 소견은 11개의 TNBC와 23개의 ER 양성/PR 양성형인 종괴에 대해서 2명의 영상의학과 의사가 BI-RADS MR lexicon에 따라 판독한 뒤, 차이가 있는 경우, 토론 뒤에 합의 후 결론을 냈다. 종괴의 크기, 모양(irregular, round/oval), 경계(not-circumscribed, circumscribed), 내부 조영증강 형태(homogeneous, heterogeneous, rim enhancement), T2 강조 영상에서의 종괴의 신호 강도, 조영증강 신호 강도 역동적 그래프의 양상을 평가하였다. T2 강조 영상에서의 종괴의 신호 강도는 주변의 유방 실질과 비교하여 저신호 강도, 등신호 강도, 고신호 강도로 나누어 평가하였다. 조영증강 신호 강도 역동적 그래프는 분명하게 조영증강 정도가 높게 나타나는 부위에서 구하였고, 조영증강 신호 강도 역동적 그래프의 양상은 BI-RADS MR lexicon에 따라 크게 세 가지 유형으로 나누었다. 그래프의 모양이 초기 영상에서 지연 영상으로 갈수록 지속적으로 점차 신호 강도가 증가되는 경우를 type I, 지속형(persistent)이라 하고, 초기에 급속하게 조영증강 되다가 정점을 이루고 유지되는 경우를 type II, 고원형(plateau)이라 하고, 초기에 급속 조영증강 되다가 정점 이후 신호 강도가 감소되는 경우를 type III, 세척형(wash-out)으로 분류하였다.

양전자방출단층촬영(PET-CT)

양전자방출단층촬영 검사는 Gemini TF (Philips, Best, Netherlands)와 Biograph DUO (Siemens, Erlangen, Germany) 장비를 사용하였고, 모든 환자는 스캔 전 최소 6시간 동안 금식을 하고, 주사를 맞기 전에 혈중 글루코스 값을 140 mg/dL 이하로 낮추도록 하였다. 그 뒤 fluorodeoxyglucose (FDG) 약 400 MPq (11 mCi)를 종양이 있는 부위의 반대쪽 정맥으로 주입하였다. 주입 후 약 50분 뒤에, 전신 영상을 얻었다. 먼저 머리에서 허벅지까지 감쇠 보정용 CT 영상을 얻은 후 환자를 움직이지 않도록 하고, 프레임당 3분씩 CT 스캔과 동일한 범위의 방출 영상(emission scan)을 얻었다. PET 영상은 OSEM 알고리즘(2 iterations, 30 subsets)을 이용하여 재구성하였으며,

CT 영상을 이용하여 감쇠 보정을 하였다. 재구성된 PET 영상과 감쇠 보정용 CT 영상, 그리고 PET와 CT의 융합 영상을 분석에 이용하였고, 영상 분석은 숙련된 핵의학과 의사에 의해 이루어졌다. 먼저, CT 영상에서 유방 내의 종괴에 해당하는 부위에 가능한 한 큰 크기의 관심 영역(region of interest)을 설정하고, PET 영상의 같은 부위에 복사하여 해당 영역의 평균 표준 섭취 계수(standardized uptake value; SUV)를 측정하였다. 삼중음성 유방암과 ER/PR 양성 유방암군으로 나누어 최대 SUV 값을 비교 평가하였다. 이 때, SUV는 조직 1 g당 방출되는 방사능을 체중 1 kg당 투여된 방사능의 양으로 나눈 값으로 정의하였다.

조직 병리 분석

조직학적 진단은 2명의 병리학자에 의해 이루어졌다. 종괴의 크기, 조직학적 등급, 조직 병리학적 분류, ER, PR, HER-2 발현 상태와 정도를 기록하였다.

ER (1D5; DAKO, Glostrup, Denmark), PR (PgR636; DAKO, Glostrup, Denmark), C-erbB2 Oncoprotein (A0485; DAKO, Glostrup, Denmark)에 대한 면역 화학적 분석은 Lab Vision autostainer (Europe, Aps, Denmark)를 이용하여 검사하였다. ER과 PR이 각각 10% 미만으로 발현하였을 때를 음성으로 하였고, 10% 이상으로 발현하였을 때를 양성으로 간주하였다. 면역 화학적 분석에서 HER-2 발현은 음성, 1+, 2+, 3+로 등급을 나누어, HER-2 발현 음성, 1+인 경우를 음성으로 간주하였고, 2+, 3+인 경우를 양성으로 간주하였다.

데이터 분석 및 통계

유방 촬영술, 유방 초음파, 유방 자기공명영상의 영상 소견과 양전자방출단층촬영기에서 구한 SUV 최대값을 TNBC군과 ER/PR 양성형군으로 나누어 receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 이용하여 진단적 정확도를 알아보았다. TNBC와 ER/PR 양성형군에 대한 각 영상 소견을 비교하기 위해 Pearson's 카이 제곱 검정법과 Fisher's exact test를 통해 분석하였고, 최대 SUV값을 비교하기 위해, *t*-test를 이용하여 비교하였다. *p*값이 0.05 이하이면 통계학적으로 유의한 것으로 보았다. SPSS 11.5 for window (Statistical Package for Social Sciences, SPSS, Chicago, IL, USA)로 통계 분석을 하였다.

결과

TNBC와 ER/PR 양성형 종괴의 임상적 소견 분석

TNBC와 ER/PR 양성형 두 군 간에 나이에 따른 유의한 차

이는 없었다. TNBC일 경우 종괴의 크기가 평균 2.3 cm로 평균 크기가 1.8 cm인 ER/PR 양성형 종괴인 경우보다 유의하게 더 컸다($p < 0.05$). 또한 조직학적 등급은 TNBC일 경우 고등급인 경우가 유의하게 많았고, 조직학적 종괴의 분류는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

TNBC와 ER/PR 양성형 종괴의 유방 촬영술 소견 분석

유방 촬영술은 총 81예에서 검사하였고, 이 중 TNBC가 21예, ER/PR 양성형 종괴가 60예였다. 유방 촬영술에서는 병변이 종괴 형태를 따는지 여부와 석회화 동반 여부에 대하여 비교하였고, 두 군 간에 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$)(Table 2).

TNBC와 ER/PR 양성형 종괴의 초음파 영상 소견 분석

유방 초음파는 총 106개의 종양에 대해 검사하였고 이 중 TNBC가 25예, ER/PR 양성형 종괴가 81예를 차지하였다. 종괴의 크기는 TNBC 25예 중 14예(56%), ER/PR 양성형 종괴 81예 중 30예(37%)에서 2 cm 이상이었으며, TNBC인 경우 종괴의 크기가 2 cm 이상인 경우가 ER/PR 양성형 종괴보다 통계적으로 유의하게 많은 것으로 나타났다($p = 0.043$). 종괴의 경계는 경계가 잘 그려지는 경우가 TNBC 25개 중 18예(72%)로, ER 양성/PR 양성형 종괴 81개 중 14예(17%)보다

통계적으로 유의하게 많았고($p = 0.000$), 모양이 원형이거나 난원형 형태를 보이는 경우도 TNBC에서 19예(76%)로, ER 양성/PR 양성형 종괴 40예(49%)에서 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다($p = 0.016$)(Table 3, Figs. 1, 2). 석회화는 TNBC에서 4예(6%), ER 양성/PR 양성형 종괴 19예(24%)에서 관찰되었고, 후방 음영 감소는 TNBC 5예(20%), ER 양성/PR 양성형 종괴 11예(14%)에서 관찰되었으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

TNBC와 ER 양성/PR 양성형 종괴의 유방 자기공명영상 소견 분석

유방 자기공명영상은 총 34개의 종괴를 대상으로 시행되었다. 이 중 TNBC가 11개, ER 양성/PR 양성형 종괴가 23개였다. TNBC인 경우, ER 양성/PR 양성형 종괴보다 경계가 잘 그려지고($p = 0.007$), 모양이 원형이거나 난원형 형태를 보였다($p = 0.007$)(Table 4). 특히 가장자리 조영증강은 TNBC 11개 중 7예(64%)에서, ER 양성/PR 양성형 종괴 23개 중 4예(18%)에서 관찰되었고, TNBC인 경우가 ER 양성/PR 양성형 종괴보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다($p = 0.024$)(Fig. 2). ER 양성/PR 양성형 종괴의 경우 23예 중 20예(87%)에서 경계가 명확하지 않고, 모양이 불규칙하며, 12예(52%)에서 균질한 조

Table 1. Characteristics of Patients with Triple-Negative Breast Cancer and Those with ER-Positive/PR-Positive Breast Cancer

Characteristic	TNBC ($n = 27$)	ER/PR Positive ($n = 81$)	p -Value
Age (y)	49.67 (31-69)	51.74 (31-86)	> 0.05
Tumor size (cm)	2.3 (0.7-5.1)	1.8 (0.5-7)	$< 0.05^*$
Histologic tumor grade			$< 0.05^*$
Low	0 (0)	9 (11.1)	
Moderate	5 (18.5)	40 (49.4)	
High	22 (81.5)	32 (39.5)	
Histologic tumor type			> 0.05
Invasive ductal carcinoma	24 (88.9)	73 (90.1)	
Invasive lobular carcinoma	0 (0)	2 (2.5)	
Medullary carcinoma	1 (3.7)	0 (0)	
Metaplastic carcinoma	2 (7.4)	0 (0)	
Mucinous carcinoma	0 (0)	3 (3.7)	
Invasive papillary carcinoma	0 (0)	3 (3.7)	

Note. — *Significant.

ER = estrogen receptor, PR = progesteron receptor, TNBC = triple negative breast cancer

Table 2. Comparison of Mammographic Findings between TNBC and ER/PR Positive Cancer

Mammographic Findings		TNBC ($n = 21$)	ER/PR Positive Cancer ($n = 60$)	p -Value
Lesion type	Mass	15 (71.4)	41 (68.3)	> 0.05
	Non-mass	6 (28.6)	19 (31.7)	
Calcification	Presence	4 (19.0)	20 (33.3)	> 0.05
	Absence	17 (81.0)	40 (66.7)	

Note. — ER = estrogen receptor, PR = progesteron receptor, TNBC = triple negative breast cancer

Table 3. Comparison of US Findings between TNBC and ER/PR Positive Cancer

US Findings		TNBC (n = 25)	ER/PR Positive Cancer (n = 81)	p-Value
Tumor size	2 cm or larger than 2 cm	14	30	0.043
	Less than 2 cm	11	51	
Margin	Not-circumscribed	7	67	< 0.001
	Well-circumscribed	18	14	
Shape	Round/oval	19	40	0.016
	Irregular	6	41	
Calcification	Presence	4	19	> 0.05
	Absence	21	62	
Posterior shadowing	Presence	5	11	> 0.05
	Absence	20	70	

Note.—ER = estrogen receptor, PR = progesteron receptor, TNBC = triple negative breast cancer, US = ultrasonographic

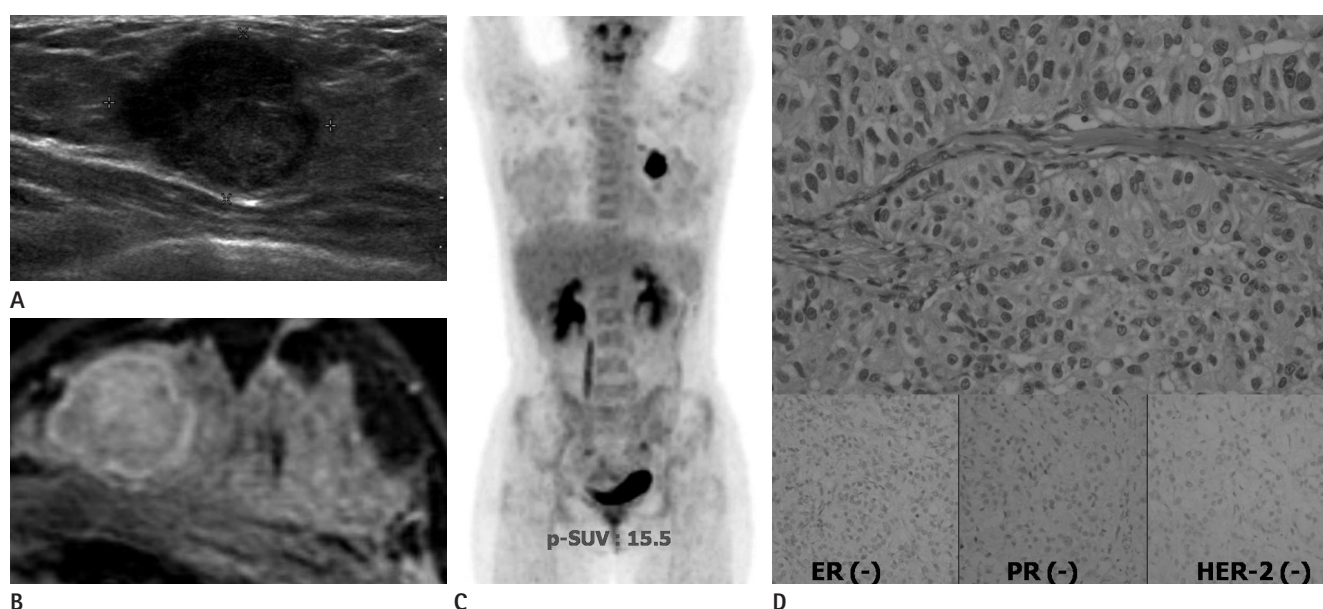


Fig. 1. 35-year-old female with triple negative breast cancer.

A. Breast ultrasonography shows a 2.1 cm, microlobulated lobular hypoechoic mass in the left upper inner quadrant.

B. Gd-enhanced dynamic breast MRI shows thick walled enhancing mass in the left upper inner quadrant, which is iso-signal intensity on T2 weighted axial image.

C. PET-CT shows markedly hypermetabolic lesion in the left upper inner quadrant (peak SUV = 15.5).

D. Photomicrograph shows high grade invasive ductal carcinoma (H-E stain, $\times 200$). Immunostain shows ER (-), PR (-) and HER-2 (-).

Note.—ER = estrogen receptor, HER-2 = human epidermal growth factor receptor-2, PET-CT = positron emission tomography-CT, PR = progesteron receptor, SUV = standardized uptake values

영증강을 보였다(Fig. 3). 조영증강 신호 강도 역동적 그래프는 TNBC에서, 유실형(type III)이 11예 중 8예(73%)로 가장 많았으나, 통계적으로 유의하지는 않았다($p > 0.05$).

TNBC와 ER/PR 양성형 종괴의 최대 SUV값 비교

양전자방출단층촬영은 총 59예에서 검사하였고, TNBC가 19예, ER 양성/PR 양성형 환자가 40예였다. 최대 SUV값은 TNBC인 경우가 평균값이 7.95 ± 5.50 으로 평균값이 4.91 ± 3.00 인 ER 양성/PR 양성형 환자보다 유의하게 높았다($p = 0.008$). TNBC와 ER 양성/PR 양성형 환자의 최대 SUV값은 Box-Plot으로 나타냈다(TNBC 최대 SUV값 95% 신뢰구간

5.738~10.1612)(ER 양성/PR 양성 최대 SUV값 95% 신뢰구간 4.714~5.620)(Table 5). ROC 곡선에서 area under curve 값 0.67을 보였다(95% 신뢰구간: 0.52~0.83). 또한 최대 SUV의 cut-off 값을 4.1로 하였을 때, 민감도 79%, 특이도 45%를 보였다.

고찰

최근 유방암의 임상적 측면에서 예후를 예측하는 데에는 임파선 전이 여부, 조직학적 등급, 초기 종양의 크기의 상태뿐 아니라 ER, PR, HER-2 발현 정도가 중요한 인자로 알려졌다. 지

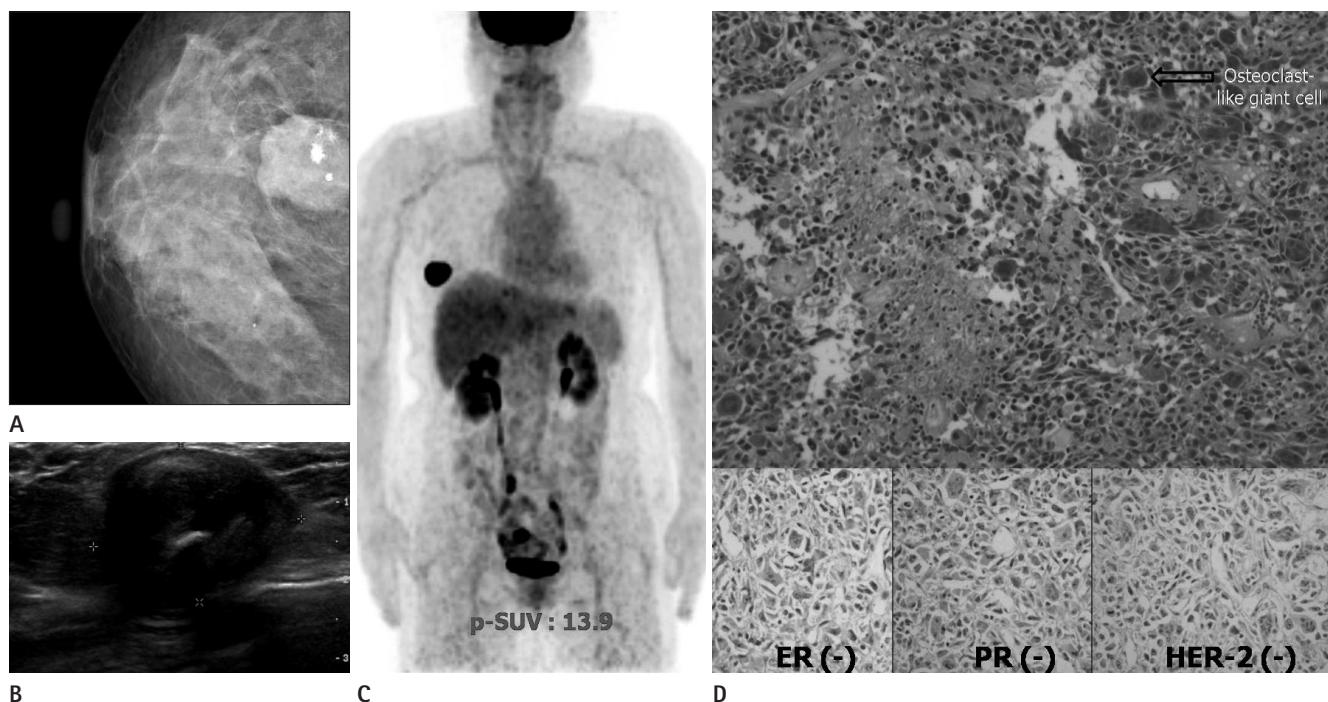


Fig. 2. 65-year-old female with triple negative breast cancer.

A. Mammography shows a 2.5 cm lobular hyperdense mass with central calcification in the right lower mid portion.

B. Breast ultrasonography shows a 2.5 cm lobular hypoechoic mass with central echogenic calcification in the right lower mid portion.

C. PET-CT shows markedly hypermetabolic lesion in the right lower mid portion (peak SUV = 13.9).

D. Photomicrography shows high grade metaplastic carcinoma. Osteoclast-like giant cell is seen (arrow) (H-E stain, $\times 100$). Immunostain shows ER (-), PR (-) and HER-2 (-).

Note.—ER = estrogen receptor, HER-2 = human epidermal growth factor receptor-2, PET-CT = positron emission tomography-CT, PR = progesteron receptor, SUV = standardized uptake values

Table 4. Comparison of MR Findings between TNBC and ER/PR Positive Cancer

MR Findings		TNBC (n = 11)	ER/PR Positive Cancer (n = 23)	p-Value
Mass shape	Irregular	4	20	< 0.05
	Round/oval	7	3	
Mass margin	Not-circumscribed	4	20	< 0.05
	Well-circumscribed	7	3	
Internal enhancement	Homogeneous	2	12	< 0.05
	Heterogeneous	2	7	
	Rim enhancement	7	4	
SI on T2WI	Low	2	4	> 0.05
	Iso	2	4	
	High	7	15	
Kinetics	I	1	3	> 0.05
	II	2	9	
	III	8	11	

Note.—ER = estrogen receptor, PR = progesteron receptor, SI = signal intensity, TNBC = triple negative breast cancer, T2WI = T2-weighted imaging

난 30년 동안 ER 양성형 유방암 환자에게 타목시펜(tamoxifen)을 주입하는 것이 성공적인 호르몬 치료법인 것이 입증되었다(9). 이와 유사하게 HER-2 역시 유방암 치료에서 중요한 target therapy의 대상이 되는 것으로 알려졌다(10). 기존 연구에 의하면 HER-2 양성형 유방암 환자에서 일차 보조(adjutant)

항암 치료 약제로 trastuzumab (humanized monoclonal antibody)을 사용 후 질병 진행까지의 기간(time to disease progression), 반응률(objective response rate, overall survival)이 개선되었다는 보고가 있다(10-12).

최근 들어 유방암의 종양 생물학에 대한 지식의 발달, 여러

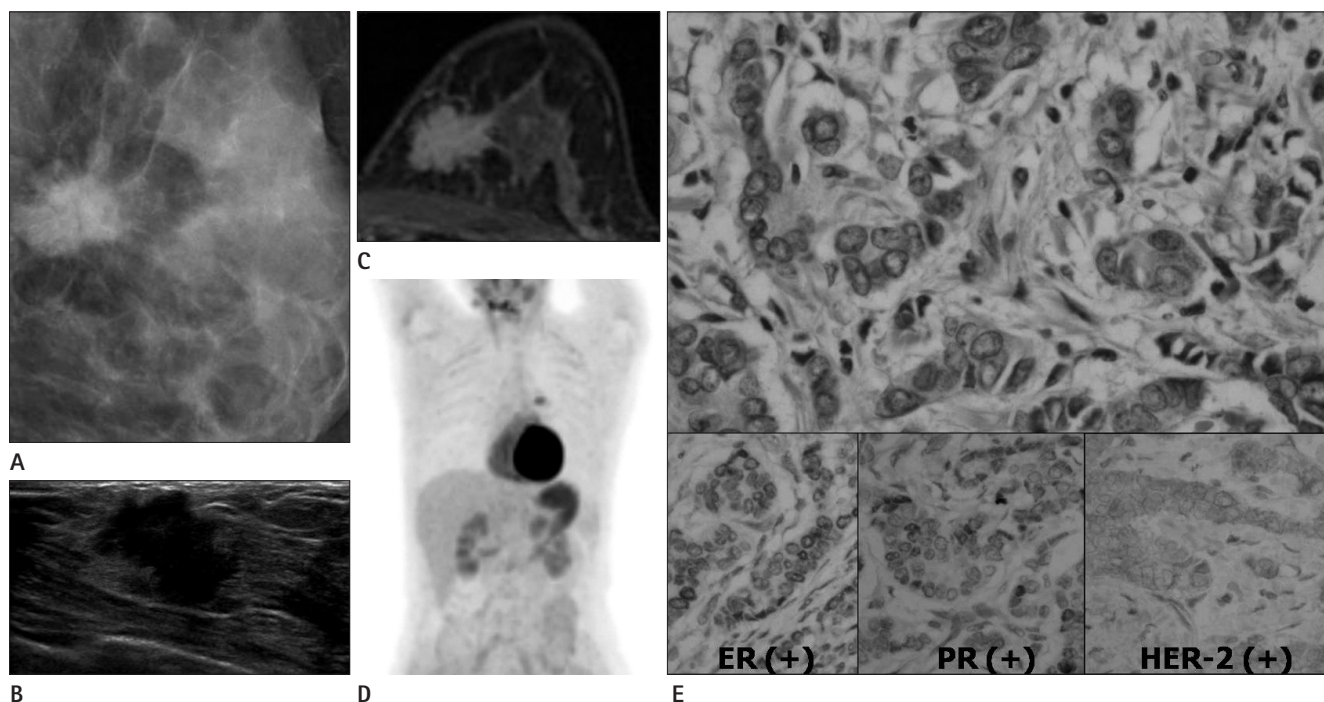


Fig. 3. 45-year-old female with ER positive/PR positive breast cancer.

A. Mammography shows a 2.0 cm spiculated hyperdense mass in the left mid inner portion.

B. Breast ultrasonography shows a 2.0 cm spiculated irregular shape hypoechoic mass in the left mid inner portion.

C. Gd-enhanced dynamic breast MRI shows homogeneously enhanced spiculated mass in the left mid inner portion.

D. PET-CT shows slightly hypermetabolic lesion in the left mid inner portion (peak SUV = 2.1).

E. Photomicrography shows low grade invasive ductal carcinoma (H-E stain, $\times 200$). Immunostain shows ER (+), PR (+) and HER-2 (+).

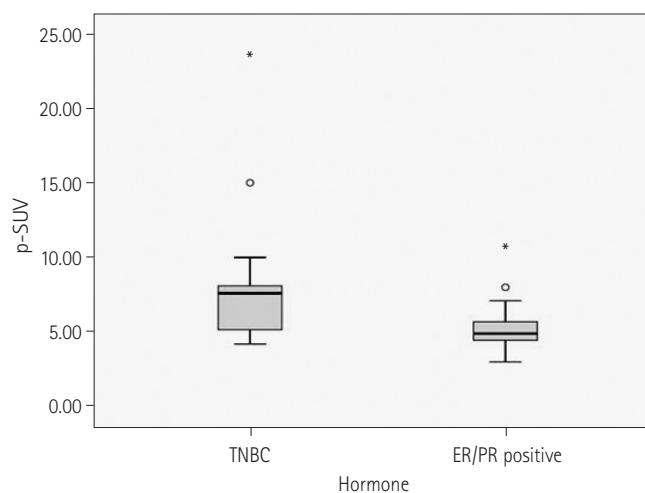
Note.—ER = estrogen receptor, HER-2 = human epidermal growth factor receptor-2, PET-CT = positron emission tomography-CT, PR = progesteron receptor, SUV = standardized uptake values

자연 과학적 기술 및 기구들의 발전을 통해 유전자 분석, 단백질 분석 등 다양한 연구가 이루어져 왔으며, 이로 인해 유방암의 여러 아형들이 보고되고 있다. 이 중 TNBC는 ER, PR, HER-2에 음성을 보이는 유방암 아형으로 TNBC는 유방암에서 상대적으로 흔하지 않은 아형이다. 한 연구에 따르면 TNBC가 약 16.3%를 차지한다는 보고도 있다(13). 또한 TNBC 아형은 통상적(conventional) 항암치료를 받는다면, 예후가 매우 좋지 않기 때문에 alkylating agent와 함께 고용량의 항암치료를 해야한다고 알려져 있다(14, 15). 최근까지 TNBC에 대한 연구가 이루어지고 있기는 하지만 아직 활발하게 이루어지고 있는 것은 아니다.

저자들은 이번 연구의 결과 통해, TNBC인 경우 초음파에서 크기가 2 cm 이상이고, 경계가 분명하며, 유방 자기공명영상에서 모양이 원형이거나 난원형 형태의 경계가 분명하며, 변연부의 조영증강을 나타내는 영상 소견을 보이는 경향이 있는 것을 알 수 있었다. 기존의 여러 연구들과 저자들의 연구를 통해 TNBC가 경계가 부드러우며, 원형이나 난원형 형태의 종괴 양상을 보인다는 점은 양성 병변에서 주로 보이는 소견이므로 TNBC의 다른 유방 악성 종양과의 특징적인 차이점으로 여겨

Table 5. Comparison of p-SUV in PET/CT between TNBC and ER/PR Positive Cancer

	TNBC (n = 19)	ER/PR Positive Cancer (n = 40)	p-Value
p-SUV	7.95 (4.2-23.8)	4.91 (0-10.7)	< 0.05



Note.—ER = estrogen receptor, PET-CT = positron emission tomography-CT, PR = progesteron receptor, p-SUV = peak standardized uptake values, TNBC = triple-negative breast cancer

진다. Wang 등(16)의 연구에 의하면 ER 음성/HER-2 음성형 유방암과 ER 음성/HER-2 양성형 유방암의 유방 X-선 촬영 영상과, 초음파 영상을 비교한 결과, ER 음성/HER-2 양성형 유방암이 침상형 경계와 석회화를 보이는 경향이 있다고 보고를 하였다. 본 연구에서는 TNBC와 ER/PR 양성형 유방암 비교에서 TNBC는 부드러운 경계를 보이고, ER/PR 양성형 유방암은 침상형 경계를 보였다. 하지만 석회화는 의미있는 차이가 없었다. Uematsu 등(17)은 TNBC와 ER/PR 양성형/HER-2 음성형 유방암의 자기공명영상을 비교하여, TNBC일 때, 단일 병변으로 종괴 형태를 보이고, 경계가 부드러우며, 이질적인 가장자리 조영증강(heterogeneous rim enhancement)과, 지속적 조영증강 형태(persistent pattern)를 보이고, T2 강조 영상에서 매우 높은 고신호 강도를 보이는 경향이 있다는 보고를 하였다. 본 연구와 비교하였을 때, 경계가 부드러우며, 가장자리 조영증강을 보이는 것은 일치하였다. 그러나 본 연구에서 역동적 조영증강 형태를 비교하였을 때, 통계학적 유의성은 낮았으나, 유형 III의 세척형(early enhancing and wash-out)이 많은 점은 차이가 있었다.

종양의 육안적 형태와 영상 소견에 영향을 미치는 요인으로는 세포 충실도(cellularity), 세포 외 물질(extracellular matrix)과 숙주 반응(host reaction) 등이 있다. 경계가 좋은 종괴는 조직학적으로 세포 충실도가 높고, 세포 외 물질이 대부분이 hyaluronic matrix로 이루어지고, 숙주 반응이 주로 염증성 반응을 나타내고, 조직학적 등급이 높은 것으로 알려져 있다(18). TNBC가 경계가 좋은 종괴 형태를 띠는 이유는 이와 같이 세포 충실도가 높고 조직학적 등급이 높으며 빠른 발암성 변화를 나타내는 종괴이기 때문이다.

또한 종괴의 조영증강은 혈관 신생(vascularization), 혈관 투과성, 세포 충실도, 간질 압력(interstitial pressure)과 세포 외 공간의 비율 등에 의해 영향을 받는다(19). 악성 종양의 조영증강은 초기 조영증강 후 유실되는 형태를 보이고, 특히 종양의 가장자리가 조영증강이 잘 되는 것으로 정립이 되었다. 많은 저자들이 종양 악성도의 등급과 미세혈관 밀도(microvessel density), 증식 활동(proliferative activity) 등의 관계에 대해 연구한 결과 미세혈관 밀도와 최대 증식 활동이 주로 종양의 가장자리에서 위치하는 것이 밝혀졌고, 이로 인해 종양의 다양한 조영증강 특징은 양성과 악성을 구별하는 것뿐만이 아니라 종양의 생물학적 특성과 예후에 대한 정보에 도움을 줄 수 있을 것으로 여겨지고 있다(20).

TNBC인 경우 자기공명영상에서 가장자리 조영증강을 보이는 특징을 보였는데, Teifke 등(21)은 뚜렷한 가장자리 조영증강은 에스트로겐 수용체의 발현 상태가 음성인 유방암과 유의

하게 관계가 있다고 보고하였다. Dogan 등(22)은 가장자리 조영증강과 종양 내부에 조영증강되는 격막은 TNBC의 공격적인 악성 성향을 나타낸다고 보고하였다. 그러므로 자기공명영상에서 가장자리 조영증강을 띠는 소견은 TNBC를 예측하는 데에 도움을 줄 수 있는 유의한 소견으로 생각된다. 이는 저자들의 본 연구에서 시행한 결과와 일치하였다. 본 연구에서도 가장자리 조영증강이 TNBC에서 ER/PR 양성형 유방암에 비해 유의하게 차이가 있었다.

유방암에서 ^{18}F -FDG 섭취는 종양 대사의 정도를 의미하고, 이로 인해, 임상 영상과 예후를 예측하는 데에 도움을 준다. Mavi 등(23)의 연구에 의하면 peak SUV 값은 ER 음성형군에서 ER 양성형군보다 유의하게 높은 것으로 나타났다(5.64 ± 0.75 vs. 3.03 ± 0.26). 그러나 PR state와 HER-2 states는 각각이 단독으로 ^{18}F -FDG 섭취에 영향이 없는 것으로 나타났다. 또한, Basu 등(24)은 TNBC와 ER/PR 양성형/HER-2 음성형 유방암의 ^{18}F -FDG 섭취량을 비교하여, TNBC일 때 peak SUV 값이 더 높았다는 보고를 하였다. 이는 저자들의 본 연구에서 시행한 결과와 일치하였다. 이러한 결과는 TNBC의 공격적인 생물학적 특성과 연관된 증가된 해당능력(glycolysis)에 의한 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 첫째로, 대상 환자의 수가 적은 점이다. 이로 인해, 여러 영상 소견들과 PET-CT에서의 peak SUV 값의 cut-off value의 통계학적 유의성이 불충분했을 것으로 생각된다. 두 번째로, 대조군으로 ER/PR 양성인 유방암 환자를 정한 점이다. ER/PR 양성/HER-2 음성형 유방암은 예후가 가장 좋은 것으로 알려져 있다. 그러나, 예후가 좋지 않은 것으로 알려진 유방암 아형으로는 TNBC 이외에도 ER/PR 양성/HER-2 양성형 유방암 아형도 예후가 가장 나쁘다는 보고도 있기 때문에, HER-2 양성형과 음성형을 분리하지 않고 모두 대조군에 포함시킨 점은 본 연구에 제한점으로 작용하였을 것으로 생각된다. 세 번째, TNBC의 영상 소견을 종합한 결과, 양성 종양의 영상 소견과 일치하는 점이 많았기 때문에 섬유선종(fibroadenoma) 등의 양성 종양과의 비교도 추가적으로 필요했을 것으로 생각된다. 마지막으로 TNBC의 여러 영상 소견과 조직 병리학적 소견 각각을 일대일로 비교 분석하지 않은 점이다. 네 번째, HER-2 발현 2+에서 FISH test를 시행하지 않았다는 것이 이 연구의 제한점이 될 수 있다. HER-2 발현 2+는 일부 TNBC 혹은 ER/PR 양성에 속했을 가능성이 있으며, 결과에 영향을 끼칠 수 있다. 따라서 앞으로 이러한 점을 보강하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 유방 종괴가 초음파상에서 크기가 2 cm 이상이며, 경계가 명확하고, 자기공명영상에서 원형이나 난원형 모양

의 경계가 명확하고, 가장자리 조영증강을 보이면서 양전자방출 단층촬영에서 최대 SUV가 높게 나타나는 경우, TNBC의 가능성을 고려할 수 있다. 또한 TNBC의 영상 소견은 양성 종양의 형태와 일치하는 점이 있기 때문에, 자기공명영상을 추가하여 TNBC에서 보이는 영상 소견이 있는 경우, 양전자방출단층촬영 검사도 추가로 시행하는 것이 TNBC를 조기에 진단하고, 치료 계획 및 예후 예측에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Lee WC, Park JS, Lee JH. Screening of breast cancer. In Korean Society of Breast imaging. *Breast diagnostic imaging*, 2nd ed. Seoul: Ilchokak, 2012:153-164
2. Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, Hoover RN. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1152-1161
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007;356:1670-1674
4. Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer* 2004;40:2667-2675
5. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol* 2008;26:2568-2581
6. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 2008;52:108-118
7. Haffty BG, Yang Q, Reiss M, Kearney T, Higgins SA, Weidhaas J, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5652-5657
8. American college of radiology. *Breast imaging reading and data system, Breast imaging atlas*, 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2003
9. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V. UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet* 2000;355:1822
10. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684
11. Gonzalez-Angulo AM, Hortobágyi GN, Esteva FJ. Adjuvant therapy with trastuzumab for HER-2/neu-positive breast cancer. *Oncologist* 2006;11:857-867
12. Tokunaga E, Oki E, Nishida K, Koga T, Egashira A, Morita M, et al. Trastuzumab and breast cancer: developments and current status. *Int J Clin Oncol* 2006;11:199-208
13. Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, Lee AH, Robertson JF, Ellis IO. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007;109:25-32
14. Rodenhuis S, Bontenbal M, van Hoesel QG, Smit WM, Nooij MA, Voest EE, et al. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17:588-596
15. De Giorgi U, Rosti G, Frassinetti L, Kopf B, Giovannini N, Zumaglini F, et al. High-dose chemotherapy for triple negative breast cancer. *Ann Oncol* 2007;18:202-203
16. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, et al. Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008;246:367-375
17. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 2009;250:638-647
18. Stavros AT, Rapp CL, Kaske TI, Parker SH. *Hard and soft sonographic findings of malignancy*. In Feig SA. *Categorical course in diagnostic radiology: breast imaging*. Chicago, IL: Radiological Society of North America, 2005:125-142
19. Kuhl CK, Schild HH. Dynamic image interpretation of MRI of the breast. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:965-974
20. Beliën JA, van Diest PJ, Baak JP. Relationships between vascularization and proliferation in invasive breast cancer. *J Pathol* 1999;189:309-318
21. Teifke A, Behr O, Schmidt M, Victor A, Vomweg TW, Thelen M, et al. Dynamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis. *Radiology* 2006;239:351-360
22. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT. Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1160-1166
23. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, et

- al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med* 2007;48:1266-1272
24. Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-

positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008;112:995-1000

삼중음성 유방암과 Estrogen Receptor/Progesteron Receptor 양성 유방암의 영상의학적 소견 비교¹

김영중^{1,2} · 김금원^{1,6} · 김대호¹ · 조영준¹ · 황철목¹ · 서재영¹ · 김진숙³ · 윤대성⁴ · 김규순⁵

목적: 삼중음성 유방암과 estrogen receptor (ER)/progesteron receptor (PR) 양성 유방암의 영상 소견을 비교하여 분석하고, positron emission tomography (PET)-CT에서 얻은 최대 standardized uptake values (SUV) 값을 평가하여, 삼중음성 유방암을 예측할 수 있는지 알아보려고 하였다.

대상과 방법: 조직학적으로 유방암이 확진된 134명의 환자(평균 나이 51세, 31~86세) 155예의 유방암을 대상으로 하였다. 이 중 삼중음성 유방암(27예)과 ER/PR 양성 유방암(81예)이 수술적으로 확진되었고, 유방 촬영술(81예), 초음파(106예), 자기공명영상(34예), PET-CT (59예)를 시행하였다. 각 종괴의 조직학적 등급을 평가하였고, 유방 촬영술 영상은 종괴와 석회화 여부, 초음파에서는 종괴 크기, 변연, 모양, 석회화와 후방 음향, 자기공명영상에서는 종괴 크기, 모양, 변연, 내부 조영증강, 종양 내 신호 강도와 역동적 조영증강으로 나누어 평가하였다. PET-CT에서는 최대 SUV값을 측정하였다. 삼중음성 유방암과 ER/PR 양성 유방암군으로 나누어 위의 소견들에 대하여 비교 평가하였다.

결과: 유방 촬영술 소견은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 삼중음성 유방암일 경우 조직학적 등급이 높게 나타났고, 초음파 소견은 삼중음성 유방암에서 크기가 2 cm 이상이며, 변연이 잘 그려지고, 모양이 둥글거나 난원형을 보이는 것으로 나타났다($p < 0.05$). 자기공명영상에서는 삼중음성 유방암일 경우, 종괴 모양이 둥글고, 변연이 잘 그려지며, 테두리 조영증강을 보이는 특징이 있는 것으로 나타났다($p < 0.05$). PET-CT에서 최대 SUV값은 삼중음성 유방암에서 ER/PR 양성 유방암보다 유의하게 높았다(7.95 ± 5.50 vs. 4.91 ± 3.00 , $p < 0.05$).

결론: 삼중음성 유방암은 자기공명영상과 초음파에서 조직학적 등급이 높고, 크기가 크고, 모양이 둥글고, 변연이 잘 그려지며, 테두리 조영증강을 보인다. 추가적으로 최대 SUV를 평가하면, 삼중음성 유방암을 예측하는 데 도움이 될 것이다.

¹건양대학교 의과대학 건양대학교병원 영상의학과, ²샘안양병원 영상의학과, 건양대학교 의과대학 건양대학교병원 ³핵의학과, ⁴일반외과, ⁵울지대학병원 영상의학과, ⁶건양대학교 의과대학 명곡의학연구소