

유방암의 분자유형에 따른 영상소견

배민선 · 문우경

서울대학교병원 영상의학과

서론

유방암은 한 종류의 질환군이 아닌 다양한 임상적 특징, 질환 경과, 그리고 치료에 대한 각기 다른 반응을 보이는 이질적인 종양들을 포함하고 있다. 고전적인 병리학적 분류나 면역조직화학에 따른 분류뿐만 아니라 최근에는 분자생물학적 정보에 근거하여 유방암을 여러 그룹으로 분류하고 있다(표1)(1-5). 유방암은 유전자 발현 양상(gene expression profiling)에 따라 크게 luminal A, luminal B, HER2, basal-like, normal breast-like 유형으로 보통 분류하고 있지만 이들 분자아형(molecular subtype)도 이질적인 집단으로, 특히 basal-like 유형안에는 claudin-low 등 여러 종류의 아형이 존재한다(2). 이후 연구들에 의해 RNA 추출이 어려운 포르말린에 고정된 파라핀 조직에서도 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER), 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR), 상피세포성장수용체 2(human epidermal growth factor receptor, HER2), 사이토케라틴 5/6(cytokeratin, CK 5/6), 상피세포성장수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR) 등을 이용한 면역조직화학염색을 통해 이러한 분자 아형을 결정할 수 있다고 알려졌으며 basal-like 유형은 특징적으로 ER, PR, HER2에 삼중음성(triple-negative)이며, CK 5/6 또는 EGFR에 양성인 소견을 보인다(3).

유방암은 분자아형에 따라 치료 방법의 선택과 반응이 다를뿐 아니라 암 발병 기전, 위험인자, 암 진행 속도 및

호발하는 전이 장기도 각각 다르다(6-10). 최근 분자아형에 따른 유방암의 영상소견이 보고되고 있으나 아직 많이 부족한 실정이다(11-13). 본 종설에서는 영상의학적 관점에서 유방암의 분자아형 분류의 의미와 그 영상소견을 정리하고자 한다.

1. 유방암의 이질성과 분자아형의 분류

유방암의 분자표현형 분류는 원래 유방암 조직에서 추출한 RNA에 특수염색을 하여 형광 표지된 cDNA를 만들어 유전자 발현 프로파일링을 기준으로 한 것이지만 실제 임상에서는 면역조직화학적 염색법에 의한 분석으로 얻어진 ER, PR, HER2 등 분자표지자 발현의 결과를 조합하여 유방암의 아형을 다음과 같이 분류한다(1). 1) Luminal 유형은 ER(+) 또는 PR(+) 종양을 말하며 luminal A와 B는 HER2 양성 유무로 나눈다. 즉, luminal A는 HER2(-)이고 luminal B는 HER2(+)이다. 최근에는 Ki 67 세포 증식지수가 14%보다 높은 ER(+) 종양도 luminal B로 분류하고 있다(14). 2) HER2 유형은 ER(-), PR(-), HER2(+)이다. 3) Basal-like 유형은 ER(-), PR(-), HER2(-)이며 CK5/6(+) 또는 EGFR(+)인 종양을 말한다. ER(-), PR(-), HER(-)이며 CK 5/6과 EGFR(-)이면 Unclassified로 분류한다. 조직미세배열법(tissue microarray, TMA)을 이용한 면역조직화학에서 ER,

표 1. 유방암의 분류법

기준	분류
조직학	ductal NOS, lobular, tubular, mucinous, apocrine, metaplastic, micropapillary, adenoid cystic, inflammatory
면역병리	ER, PR, HER2
유전자발현 프로파일	luminal A, luminal B, HER2, basal-like, normal breast-like

본 연구는 Bayer Korea와 Guerbet Korea 연구비지원에 의하여 이루어진 것임.

통신저자 : 문우경

(110-744) 서울시 종로구 연건동 28

서울대학교 의과대학 영상의학교실

Tel. (02)2072-3928, Fax. (02)743-6358

E-mail: moonwk@snu.ac.kr

PR 양성 정의는 종양세포내 핵염색이 10%를 넘는 경우로 한다(치료적 관점에서는 1%를 양성으로 한다). HER2 과발현은 종양세포들의 10% 이상이 강한 막 염색(3+)을 보일때로 하며, 중간 염색(2+)을 보일 경우에는 추가적으로 HER2 유전자 증폭 분석인 FISH(fluorescence in situ hybridization)를 시행하여 HER2 유전자 증폭이 관찰되면 HER2 양성이라고 정의한다(15). ER, PR, HER2 등 분자표지자 발현의 면역조직화학에서의 판정은 병리의사나 검사기관마다 편차가 심한 것으로 알려져 있다(2, 15). 유전자 발현 프로파일링에 근거한 예후 예측 진단 키트는 이미 상용화되어 있으며 MammaPrint나 OncotypeDX가 대표적인 것으로 ER, HER2 이외에 증식관련 유전자 정보 등이 추가되어 있다(16, 17).

2. 분자표지자 발현에 따른 예후와 치료

면역조직화학적 인자들의 패턴을 이용한 침윤성 유방암의 분자표현형을 연구한 논문들의 결론은 luminal 유형 특히 luminal A 종양을 가진 유방암 환자들이 HER2 나 basal-like 유형의 유방암 아형을 가진 환자들에 비하여 더 좋은 생존율을 보였다는 것이다(7, 8). 4046명의 침윤성 유방암 환자를 대상으로 한 연구에서 환자의 생존율이 가장 좋은 유방암 아형은 luminal A 이었고, HER2 유형이 5년, 10년 생존율 둘 다 가장 낮았고 보고하였다. basal-like 유형은 정의의 차이에서 예후에 차이를 보일 수 있는데 Cheang 등은 삼중 음성 표현형에 더하여 CK 5/6, EGFR 정보를 추가한 5개의 생체표지자(biomarker)로 basal-like 유형을 정의했을 때 ER, PR, HER2로 정의했을 때보다 유방암 예후를 더 잘 예측할 수 있다고 보고하였다(6).

HER2 유형 유방암에서 예후가 나쁜 것은 기존 연구에 포함된 대부분의 환자에서 허셉틴(Herceptin, Trastuzumab) 치료가 이루어지지 않았기 때문인 것으로 설명할 수 있다. 본격적으로 허셉틴이 사용되기 시작한 것은 미국에서 2000년도 초반, 우리나라에서는 2000년대 중반부터이다. 에스트로겐 수용체가 있는 유방암은 항호르몬 치료에서 효과를 볼 수 있다. 하지만 호르몬 치료나 HER2 표적치료에 대한 약제 내성 즉, 적응저항성(adaptive resistance)이 문제되고 있는데 ER이나 HER2 신호전달시스템과 내성 발생에 대한 이해증진에 근거한 새로운 약제들이 개발되고 있다(18-21). ER, PR, HER2 모두 음성인 삼중음성 유방암의 경우 항암요법에 반응은 잘 하지만 상대적으로 예후가 나쁘다고 알려져 있다. 최근 PARP(poly adenosine diphos-

phate ribose polymerase) 억제제, olaparib이 삼중음성 유방암 특히 BRCA관련 암에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(2).

3. 유방암의 분자유형에 따른 영상소견

분자유형에 따른 유방암의 영상소견은 그 임상적 중요성에 비해 관련 연구가 적은 편이다(11-13, 22-24). Luminal A, B 유형의 유방암은 전형적인 유방암의 영상소견들을 보인다. 즉, 유방촬영과 초음파에서는 다형태성 석회와 불규칙한 형태의 종괴로, MRI에서는 조영증강되는 불규칙한 형태의 종괴로 보이고 조영증강 패턴은 다양하다(24). Uematsu 등은 59명의 삼중음성 유방암과 117명의 luminal A 유방암 환자들을 대상으로 MRI 및 병리 소견들을 비교 분석하였는데 병리에서는 종양의 높은 조직학적 등급과 단일 국소병변 그리고 MRI에서는 종괴형성병변, 매끄러운 경계, 환상조영증강, 지속적 조영증강 패턴, T2 강조영상에서 종양내 높은 신호강도를 보이는 것이 통계적으로 유의한 삼중음성 유방암의 특징이었다(13). Dogan 등은 44명의 삼중음성 유방암 환자에 대해서 유방촬영, 초음파, MRI 소견을 분석한 후 삼중음성 유방암이 유방촬영과 초음파에서는 발견되지 않을 수 있지만 MRI에서는 모든 증례에서 암의 가능성이 높은 소견들을 보인다고 하였다(11). 삼중음성 유방암은 BRCA1 유전자변이를 가진 여성에서 흔하게 발견되는 유방암의 유형이며 섬유선종과 유사한 초음파 소견을 보인다. HER2 유형 유방암의 소견은

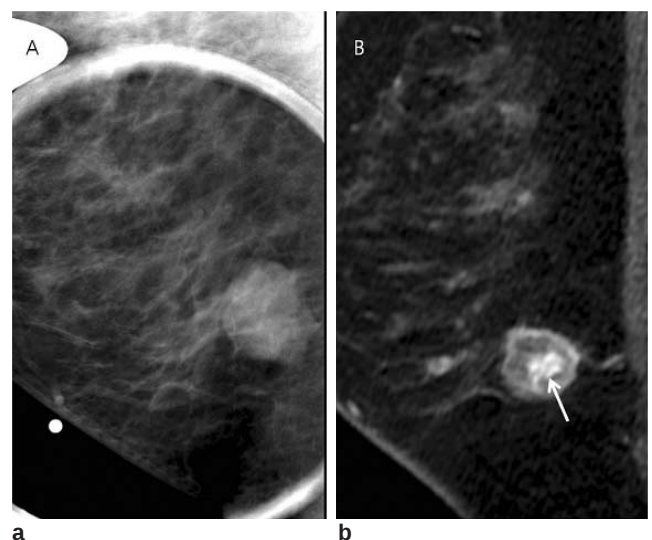


Fig. 1. Basal-like breast cancer (ER-, PR-, HER2-, CK5/6+) in a 47-year-old woman. **a.** Spot magnification MLO mammogram shows a circumscribed mass without calcifications in the lower and posterior breast. **b.** Contrast-enhanced T1 sagittal MRI shows a round mass with rim and central (arrow) enhancement.

많이 보고되어 있지 않지만 다양한 소견을 보이며 전형적인 삼중음성 유방암과 luminal 유형 유방암의 소견을 모두 보일 수 있다. 유방초음파 검진에서 발견된 암은 유방촬영이나 촉진에 의해 발견된 암에 비해 예후가 좋은 luminal A 유형이 많다(25).

유방암은 조직학적으로 고등급일수록 경계가 좋고 혈관성이 높고 저등급일수록 경계가 불규칙하며 혈관성이 적은 경향이 있으며 석회화가 동반되는 경우 고등급일수록 다형태성이 강하고 저등급일수록 양성석회화와 유사하다(26). 고등급 종양과 연관이 높은 삼중음성과 HER2 유형 유방암은 저등급 암이 많은 luminal 유형 유방암에 비해 등글고 경계가 좋은 편이며 HER2 유형 유방암에서 석회화가 동반되는 경우 luminal 유형에 비해 다형태성 선상분지형 석회화가 흔하다(27). 저자들의 경험에 의하면 MRI에서 종괴 중앙에 핵이 조영증강되는 형상을 보이는 것이 basal-like 유형 유방암의 특징적 소견이었다(Fig. 1). FDG-PET의 SUV나 탄성초음파의 KPa 값도 분자유형과 관련성이 있는 것으로 보고되고 있다(28-30). 최근에는 분자유형에 따른 MRI의 항암치료반응 평가 정확도에 관한 연구가 많으며 삼중음성 유방암에 비해 HER2 유형의 경우 MRI의 정확도가 낮으며 수술전 병변 범위를 과대평가하는 것으로 알려져 있다(31-35).

4. 결론과 전망

현재 유방암은 임상적 특징, 예후 그리고 치료에 대한 반응이 다른 luminal A, B, HER2와 삼중음성 또는 basal-like의 분자표현형으로 분류되고 있다. 하지만, 그 임상적 중요성에 비해 분자유형에 따른 유방암의 영상분야 연구는 아직 시작단계이다. 분자유형에 근거한 유방암의 진단 및 치료반응 평가가 향후에는 더욱 중요해질 것으로 전망되는바 영상의학과 의사들의 이에 대한 이해와 연구 참여가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Perou M, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752
2. Prat A, Ellis MJ, Perou CM. Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;9:48-57
3. Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2012 Mar 26
4. Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011;121:3786-3788
5. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast can-

- cers. *Oncologist* 2011;16 Suppl 1:61-70
6. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008;14:1368-1376
7. Dawood S, Hu R, Homes MD, et al. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:185-192
8. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12:R68
9. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:5222-5232
10. Harrell JC, Prat A, Parker JS, et al. Genomic analysis identifies unique signatures predictive of brain, lung, and liver relapse. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132:523-535
11. 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
12. Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings. *Eur Radiol* 2010;20:1111-1117
13. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 2009;250:638-647
14. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki 67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736-750
15. Hammond ME, Hayes DF, Wolff AC. Clinical notice for American Society of Clinical Oncology-College of American Pathologists guideline recommendations on ER/PgR and HER2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:e458
16. Partin JF, Mamounas EP. Impact of the 21-gene recurrence score assay compared with standard clinicopathologic guidelines in adjuvant therapy selection for node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3399-3406
17. Galanina N, Bossuyt V, Harris LN. Molecular predictors of response to therapy for breast cancer. *Cancer J* 2011;17:96-103
18. Brodie A, Sabnis G. Adaptive changes result in activation of alternate signaling pathways and acquisition of resistance to aromatase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2011;17:4208-4213
19. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529
20. Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119
21. Garcia-Garcia C, Ibrahim YH, Serra V, et al. Dual mTORC1/2 and HER2 blockade results in antitumor activity in preclinical models of breast cancer resistant to anti-HER2 therapy. *Clin Cancer Res* 2012 Mar 22
22. Schrading S, Kuhl CK. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer. *Radiology* 2008;246:58-70
23. Koo HR, Cho N, Song IC, et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers. *J Magn Reson Imaging* 2012 Mar 5
24. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, 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

25. Bae MS, Han W, Koo HR, et al. Characteristics of breast cancers detected by ultrasound screening in women with negative mammograms. *Cancer Sci* 2011;102:1862-1867
26. Moon WK, Cha JH, Cho N. Gray scale and power Doppler sonographic findings of invasive breast cancer. *J Korean Soc Breast Screening* 2008;5:3-8
27. Lee SH, Cho N, Kim SJ, et al. Correlation between high resolution dynamic MR features and prognostic factors in breast cancer. *Korean J Radiol* 2008;9:10-18
28. Basu S, Chen W, Tchou J, 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
29. Wang CL, MacDonald LR, Rogers JV, Aravkin A, Haseley DR, Beatty JD. Positron emission mammography: correlation of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 status and 18F-FDG. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197:W247-255
30. Chang JM, Cho N, Lee SH, Koo HR, Yi A, Moon WK. Stiffness values measured by shear-wave elastography correlated with aggressive breast cancer phenotype. *RSNA* (submitted)
31. Makkat S, Luybaert R, Stadnik T, et al. Deconvolution-based dynamic contrast-enhanced MR imaging of breast tumors: correlation of tumor blood flow with human epidermal growth factor receptor 2 status and clinicopathologic findings-preliminary results. *Radiology* 2008;249:471-482
32. Chen JH, Bahri S, Mehta RS, et al. Breast cancer: evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy with 3.0-T MR imaging. *Radiology* 2011;261:735-743
33. Kuzucan A, Chen JH, Bahri S, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging for assessing tumor response in patients with HER2-negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy is associated with molecular biomarker profile. *Clin Breast Cancer* 2012;12:110-118
34. Moon HG, Han W, Lee JW, et al. Age and HER2 expression status affect MRI accuracy in predicting residual tumor extent after neoadjuvant systemic treatment. *Ann Oncol* 2009;20:636-641
35. Moon HG, Im SA, Han W, et al. Estrogen receptor status confers a distinct pattern of response to neoadjuvant chemotherapy: implications for optimal durations of therapy. *Ann Oncol* (in press)