

유방암의 이질성과 영상 평가

김승자¹ · 배민선² · 조나리아² · 문우경²

¹서울특별시 보라매병원 영상의학과

²서울대학교병원 영상의학과

서론

유방암의 이질성이란 종양간의 이질성(intertumoral heterogeneity)과 단일 종양내부의 이질성(intratumoral heterogeneity)으로 분류할 수 있다 (1-3). 즉 유방암은 다양한 임상적 특징, 질환 경과, 그리고 치료에 대해 다른 반응을 보이는 이질적인 종양들의 집합이다. 또한 유방암은 한 종양 내부에도 세포밀도, 혈관상, 기질 분포 및 괴사 등에 차이가 있는 다양한 병리소견을 보인다 (4). 종양 이질성의 기원에 대해서는 클론(clone)의 선택 진화 이론과 암 줄기세포 이론이 주목받고 있다 (2, 5). 이질성이 강한 종양일수록 예후가 안 좋고 치료 저항성이 강하며 악성도 높은 생물학적 특성을 갖기에 이러한 유방암의 이질성에 대한 정량화 기술 개발은 영상검사를 이용하여 유방암을 정확히 진단하는데 필요할 뿐만 아니라 항암치료반응 등을 조기에 예측하는데 중요하다 (5-7).

유방분야에서 유방촬영술과 초음파뿐만 아니라 조영증강 MRI, 확산영상, PET 등 기능적 영상 검사의 이용이 활발하다. 최근 분자아형에 따른 유방암의 영상소견이 보고되고 있으나 종양이질성의 영상평가에 대한 연구는 시작 단계이다 (8, 9). 본 종설에서는 영상의학적 관점에서 유방암 이질성의 의미와 정량화 방법 특히 관류영상 등 기능적 MR영상의 히스토그램 분석법 그리고 이를 이용한 항암치료반응 예측 및 평가에 관해 논의하고자 한다.

1. 종양 이질성의 중요성

악성종양은 매우 이질적이며 항암치료에 의해 끊임없이 진화한다. 특히 특정 변이에 대한 표적치료는 필연적으로 이에 대해 내성이 있는 클론만을 선택적으로 생존하게 한다. 폐암 환자에서 상피세포성장인자(EGFR) 억제 약물, 이레사(Iressa)에 대한 내성이나 만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia)에서 글리벡(Gleevec, imatinib mesylate) 치료후 재발 등은 내성 클론들이 진단 당시부터 존재하나 발견되지 않았다가 항암제에 의해 증폭되어 발현된 것이다 (10). 또한 유방암 환자에서 항암제 투여 후 ER, PR, Ki-67표현형이 감소되며, 항암제 투여 후 남은 Ki-67발현 정도 또는 CD44+/CD24-/ALDH1+인 암줄기세포의 발현정도는 무병생존율(disease free survival)과 관련이 있다 (5, 6). 따라서, 종양의 이질성은 그 정도가 클수록 나쁜 예후와 연관 있는 새로운 바이오마커로 주목받고 있다.

어떤 유전형이 유전체, 전사체의 단계에서 암으로 발현되기까지는 직접적인 선형적인 인과 관계를 찾을 수 없는 매우 복잡한 유전형, 표현형, 미세환경(종양 주변 내피세포, 염증세포, 섬유아세포, 사이토카인, 수용체, 가수분해효소, 산소, 포도당, 대사체, 물 등 작은 분자)의 상호작용이 필요하다 (11, 12). 종양이질성은 이와 관련된 마커 뿐 아니라, 관류와 대사, 세포밀도 등을 평가하는 기능적 파라미터 등, 모든 정량화 할 수 있는 특성들을 반영한다. 특히, 일부 파라미터들은 항암제의 표적이기 때문에, 이들의 이질성을 치료 이전 또는 항암 치료 후 잔존 종양에서 평가하는 것은 좀 더 효율적인 표적치료의 조합을 디자인하고, 전이, 재발 등을 예측하는 데에 중요하다.

2. 유방암의 이질성과 생체영상의 필요성

유방암에는 매우 다양한 유전적 돌연변이가 관찰되며

본 연구는 2011년도 서울대학교병원 일반연구과제(04-2011-0360) 지원에 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

특히 HER2(Neu)는 20-30%, Myc는 15%, BRCA1/BRCA2와 같은 유전적 돌연변이는 10%에서 나타난다 (13). 최근 DNA 염기서열 결정법(sequencing)을 이용한 유전형 패턴 분석으로 유방암에는 luminal A, luminal B, basal, HER-2, claudin-low, normal breast-like와 같은 조직학적 아형이 있음이 밝혀졌다 (3)(표 1). 또한, 단일 종양 내부도 다양한 클론의 종양세포가 증식하여, 측정하는 관심영역의 위치에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 이러한 종양내부의 이질성은 전체 종양에서 조직을 얻을 수 없고, 항암제 투여 이후 지속적으로 변화하므로 1-2회의 조직검사만으로는 제대로 측정이 힘들다. 그러므로, 종양 이질성의 바이오마커로 사용 가능한 재현성 높고 정량화 가능한 영상 파라미터의 발굴이 필요한 것이다. 최근 컴퓨터 영상 분석법의 급속한 발달로, 종양의 혈관생성, 허혈변화, 세포괴사, 포도당 대사 상태 등을 반영하는 기능적 영상법의 공간해상도가 향상되었다 (8, 14, 15). 비침습적인 기능적 영상파라미터의 종양 이질성 생체측정법의 개발은 항암제 투여 전

후 전체 종양의 상태를 반복적으로 정량화할 수 있고, 남은 종양의 표현형을 예측, 종양의 생물학적 특성에 맞는 표적 약제를 선택할 수 있게 함으로서 개인 맞춤 치료에 이용될 수 있을 것이다.

3. 종양이질성 평가를 위한 히스토그램 분석법

기존의 여러 임상 연구에서 기능적 MR영상의 분석은

표 1. 유방암의 이질성과 분류법

기준	분류
조직학	ductal NOS, lobular, tubular, mucinous, apocrine, metaplastic, micropapillary, adenoid cystic, inflammatory
면역병리	ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor), HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)
유전자발현 프로파일	luminal A, luminal B, HER2+, basal-like, normal breast-like, claudin-low

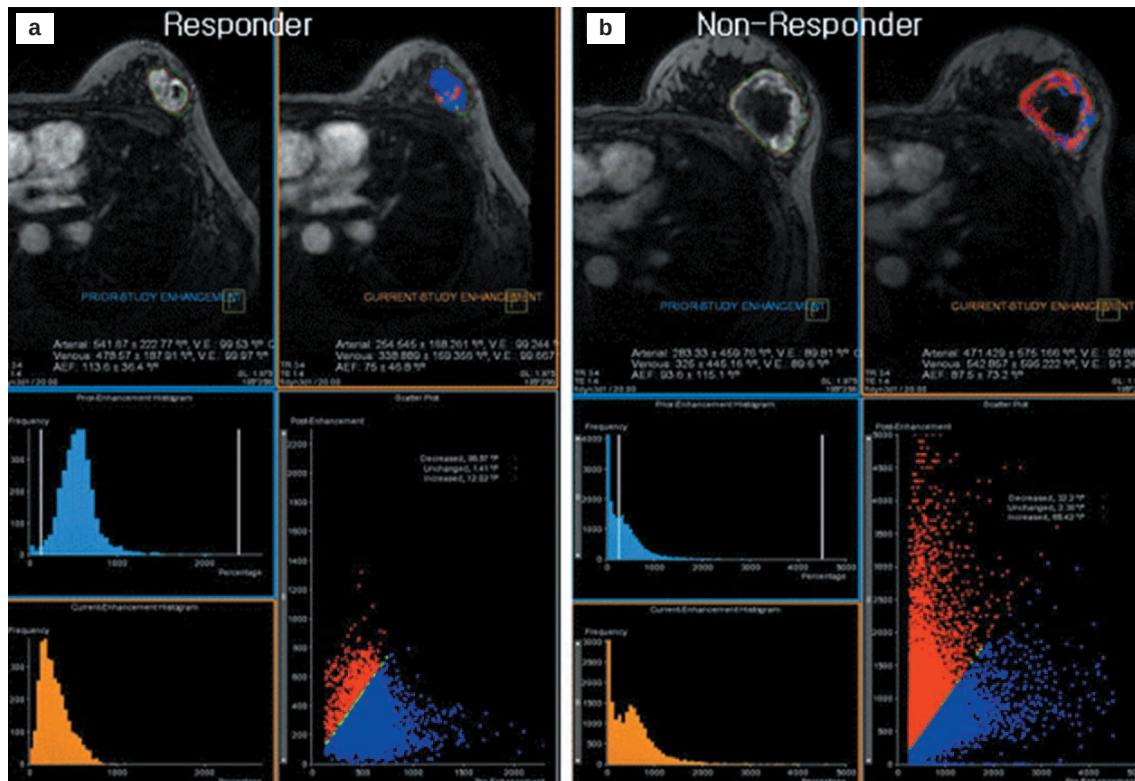


그림 1. 유방암의 치료전후 관류 MRI와 파라미터반응지도(parametric response mapping). **a.** 38세 침윤성 관암(ER-, PR-, HER2-) 환자의 항암전 MRI(upper left)에서 조영증강이 잘 되는 3.6 cm 크기의 종괴가 있다. 치료전후의 파라미터반응지도 분석결과 PRMSI+ 12.0%, PRMSI- 86.6%, PRMSIO 1.4%로 복셀 신호강도가 증가된 분율(적색)이 상대적으로 낮고, 감소된 분율(청색)이 높다. 6회 항암 종료 후 MRI에서 종괴는 거의 남아 있지 않았고 병리학적 완전관해인 반응군으로 분류되었다. **b.** 45세 침윤성 관암(ER-, PR-, HER2-) 환자의 항암전 MRI에서 조영증강이 잘 되는 5.5 cm 크기의 종괴가 있다. 파라미터반응지도 분석결과 PRMSI+ 65.4%, PRMSI- 32.2%, PRMSIO 2.4%로 복셀 신호강도가 증가된 분율(적색)이 상대적으로 높고, 감소된 분율(청색)이 낮다. 4회 항암 후 5.4 cm으로 크기가 변하지 않아 수술을 시행했고 병리검사에서 7 cm 크기의 침윤암이 나왔고 비반응군으로 판정되었다. 치료전 종양의 히스토그램 분석에서도 반응군과 비반응군은 현저한 차이를 보이고 있다.

고해상도 영상이 가능하지 않았던 시대에 사용하던 고전적인 방법, 즉 종양의 한두 단면에서 산출한 파라미터의 평균치, 최고치나 정중값 비교만을 사용하였다. 영상과 파라미터의 평균치나 정중값은 종양 특성의 주된 경향은 보여주나 공간적인 분포의 다양성과 신호강도값의 다양성에 대한 정보를 제공하지 못한다. 실례로, 전립선암 마우스 종양 모델에서 타이로신 활성효소 억제제(tyrosine kinase inhibitor) ZD6474(AstraZeneca) 투여 후 Ktrans와 세포외 혈관의 체적(Ve)이 감소되며, 특히, Ktrans와 Ve 감소는 초기 절제치의 80%인 픽셀에서 현저하다 (16). 유방암 동물모델에서도 AG-013736 억제 후 반응성이 히스토그램분석을 통해 가장 정확히 평가할 수 있다. 따라서, 히스토그램분석은 항암제 치료 반응 평가의 민감도를 향상시킬 수 있다.

MRI 기술의 발전으로 높은 시간해상도와 높은 공간해상도를 동시에 수행할 수 있는 MR 프로토콜이 발달하면서 관류 MR 파라미터인 Ktrans, Kep, Ve등과 확산 파라미터인 ADC 값의 종양내 분포지도를 1mm내외의 픽셀크기로 구할 수 있게 되었다. 그러나 히스토그램 분석은 파라미터의 분포만을 보여줄 뿐, 개개 복셀 신호강도의 종양 내 공간 분포의 경향에 대한 정보는 담고 있지 않으며 히스토그램 생성의 bin값에 따라 결과치가 다양하여 일관적인 데이터를 제공하지 못하는 문제가 있으므로 파라미터반응지도(parametric response mapping, PRM)와 함께 사용할 때 그 정확도의 향상을 기대할 수 있다. 미시간대학의 Ross등은 뇌종양에서 ADC와 혈액량(relative cerebral blood volume, rCBV)을 항암 방사선 치료전과 치료후 3 주에 실시한 후 복셀 단위에서 신호 변화를 통합 분석하는 기술을 이용하여 환자 생존율의 조기에측인자로 사용할 수 있음을 보고하였다 (17). 이 연구에서는 MR 바이오마커를 이용하여 비반응군(평균생존 5.5 개월, 95% CI: 4.4-6.6개월), 부분 관해군(partial responders)(평균생존 16개월, 95% CI: 8.6-23.4개월)과 반응군을 구분할 수 있었다.

서울대학교병원에서의 PET-MR 비교연구에 의하면, 유방암의 항암치료에서 PET-MR의 여러 파라미터(SUV, 관류, 확산, 분광지수)중 파라미터반응지도 값이 가장 유의하게 반응군과 비반응군을 구분할 수 있었다(그림1). 파라미터반응지도 분석 프로그램은 치료전후 조영증강 MRI를 비교하여 복셀 신호강도가 증가된 분율(PRMSI+), 감소된 분율(PRMSI-), 변화가 없는 분율(PRMSI0)을 컬러히스토그램으로 보여준다. 병리학 적 완전관해인 반응군은 복셀 신호강도가 증가된 분율(PRMSI+ 적색으로 표시)이 상대적으로 낮고, 감소된 분율(PRMSI- 청색으로 표시)이 높은 반면 비반응군은

복셀 신호강도가 증가된 분율이 상대적으로 높고, 감소된 분율이 낮은 경향이 있었다.

4. 종양 이질성의 영상 평가: 결론과 전망

영상파라미터의 평균치나 정중값은 종양 특성의 주된 경향은 보여줄 수 있지만 공간적인 분포의 다양성과 신호강도값의 다양성에 대한 정보를 제공하기 어렵다. 그러므로, 히스토그램분석을 중심으로 한 종양이질성 정량화 영상법이 개발되고 있다. 종양이질성의 정량화 영상법은 항암화학요법시 비반응 환자군을 예측 또는 조기 발견함으로써, 병변 진행과 부작용을 예방하고, 적절한 치료방법을 선택하는 기회를 제공할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012;366(10):883-892
- Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer* 2012;12:323-334
- Polyak K, Vogt PK. Progress in breast cancer research. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(8):2715-2717
- Park SY, Gönen M, Kim HJ, Michor F, Polyak K. Cellular and genetic diversity in the progression of in situ human breast carcinomas to an invasive phenotype. *J Clin Invest* 2010;120(2):636-644.
- Park SY, Lee HE, Li H, Shipitsin M, Gelman R, Polyak K. Heterogeneity for stem cell-related markers according to tumor subtype and histologic stage in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(3):876-877
- Lee HE, Kim JH, Kim YJ, et al. An increase in cancer stem cell population after primary systemic therapy is a poor prognostic factor in breast cancer. *Br J Cancer* 2011;104(11):1730-1738
- Bhatia S, Frangioni JV, Hoffman RM, Iafate AJ, Polyak K. The challenges posed by cancer heterogeneity. *Nat Biotechnol* 2012;30(7):604-610
- Mezrich R. Lumiere-understanding tumor heterogeneity. *Radiology* 2012;263(2):313-315
- Park SH, Moon WK, Cho N, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and FDG PET/CT to predict pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2012;22(1):18-25
- Gerlinger M, Swanton C. How Darwinian models inform therapeutic failure initiated by clonal heterogeneity in cancer medicine. *British Journal of Cancer* 2010;103:1139-1143
- Polyak K. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011;121(10):3786-3788
- Place AE, Jin Huh S, Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):227
- Seol H, Lee HJ, Choi Y, et al. Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod Pathol* 2012;25(7):938-948
- Specht JM, Mankoff DA. Advances in molecular imaging for breast cancer detection and characterization. *Breast Cancer Res* 2012;14(2):206
- Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of

- primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology* 2012 Nov 14. [Epub ahead of print]
16. Loveless ME, Lawson D, Collins M, et al. Comparisons of the efficacy of a Jak1/2 inhibitor (AZD1480) with a VEGF signaling inhibitor (cediranib) and sham treatments in mouse tumors using DCE-MRI, DW-MRI, and histology. *Neoplasia* 2012;14(1):54-64
 17. Galban CJ, Chenevert TL, Meyer CR, et al. The parametric response map is an imaging biomarker for early cancer treatment outcome. *Nat Med* 2009;15:572-576