

대한유방영상의학회/대한유방검진학회 지원 다기관 연구 보고서

지원프로그램	다기관 연구		연구관리번호		KSBI&KSFBS-2021-01
연구 과제명	국 문	유방암의 초음파 횡파탄성영상기술 소견과 호르몬 수용체 발현 및 액와부림프절 전이 여부와의 상관 관계			
	영 문	Correlation of Shear-wave Elastography Features with the Hormone Receptor Status and Axillary Lymph Node Status in Breast Cancer			
연구책임자	성 명	김희정			
	소 속	울산의대 서울아산병원 영상의학과			
	주 소	서울시 송파구 올림픽로 43길 88			
	직 위	임상조교수	전공	유방영상의학	
연구비	2,000 만원	연구기간	2022년 5월 1일부터 2024년 8월 31일까지 (2년 4개월)		
공동 연구자 및 참여기관	김유미 (단국의대 단국대학교병원) 이채운 (한림의대 강동성심병원)				
본 연구과제는 대한유방영상의학회/대한유방검진의학회의 지원 (KSBI&KSFBS-2021-01)을 받아 수행되었습니다.					

I. 연구 결과 요약문

본 연구는 유방암에서 횡파탄성영상기술(Shear wave elastography, SWE) 소견과 호르몬 수용체 발현 및 액와부 림프절 전이 여부 간의 상관관계를 분석하고자 함. 2022년 5월 1일부터 2024년 8월 31일까지 국내 세 개 기관에서 시행된 다기관 전향적 연구로, 연구 기간 동안 유방 초음파 검사를 시행받은 환자 중 조직병리검사 결과 유방암으로 진단되고 수술 전 초음파 검사를 시행받은 만 20세 이상의 성인 환자를 대상으로 B-mode 초음파와 횡파탄성영상을 획득하고 평균탄성값(Mean elasticity value), 중앙탄성값(Median elasticity value), 최대탄성값(Maximum elasticity value), 탄성비(Elasticity ratio)의 네 가지 지표를 측정함. 병리학적 검사 결과에 포함된 면역조직화학염색 소견과 액와부 림프절 전이 여부를 기준(reference standard)으로 하여, 각 탄성지표와 호르몬 수용체 발현 및 림프절 전이와의 연관성을 분석함. 총 498명의 여성 환자(평균 연령 54.0 ± 11.2 세)가 분석에 포함되었으며, 평균 종양 크기는 21.1 ± 11.8 mm였음. 각 탄성지표의 평균값은 평균탄성값 98.3 ± 45.4 kPa, 중앙탄성값 97.1 ± 46.0 kPa, 최대탄성값 139.2 ± 73.0 kPa, 탄성비 7.4 ± 5.5 였음. 에스트로겐 수용체는 377명(75.7%), 프로게스테론 수용체는 323명(64.9%), 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2는 88명(17.7%)에서 발현되었으며, 111명(22.3%)에서 액와부 림프절 전이가 확인됨. 에스트로겐 수용체 양성군은 음성군에 비해 탄성비가 유의하게 낮았으며(7.0 ± 5.0 vs. 8.3 ± 6.5 ; $P = 0.045$), 프로게스테론 수용체 양성군에서도 동일한 경향이 관찰됨(6.9 ± 5.0 vs. 8.2 ± 6.1 ; $P = 0.016$). 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 양성군은 음성군에 비해 최대탄성값이 유의하게 낮았으나(121.0 ± 7.3 vs. 143.0 ± 75.3 ; $P = 0.003$), 탄성비는 더 높은 값을 보였음(8.6 ± 6.5 vs. 7.1 ± 5.2 ; $P = 0.038$). 한편, 액와부 림프절 전이가 있는 경우 모든 탄성지표에서 일관되게 높은 값을 보였음. 전이군은 비전이군에 비해 평균탄성값(113.8 ± 49.0 vs. 93.1 ± 43.3 ; $P < 0.001$), 중앙탄성값(113.4 ± 51.4 vs. 91.7 ± 43.2 ; $P < 0.001$), 최대탄성값(158.1 ± 71.2 vs. 133.9 ± 72.9 ; $P = 0.002$), 탄성비(9.0 ± 6.8 vs. 6.8 ± 4.9 ; $P = 0.002$)가 모두 유의하게 높았음. 종합하면, 횡파탄성영상에서 측정된 탄성지표 중 탄성비는 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 발현과 관련된 정보를 제공할 수 있으며, 평균, 중앙, 최대 탄성값과 탄성비는 모두 액와부 림프절 전이 여부를 예측하는 데 유용한 보조 지표로 활용될 수 있을 것으로 판단됨.

II. 연구 내용 및 결과

1. 연구 과제의 개요 및 목적

횡파탄성영상기술은 초음파 기반의 영상 기법으로, 일상적으로 시행되는 유방 초음파 검사에서 병변의 강성도(stiffness)를 정량적으로 측정할 수 있으며, 변형탄성영상기술(Strain elastography)과 비교하여 재현성이 높은 장점이 있음 (1). 횡파탄성영상에서는 탐촉자에서 발생한 집속 초음파 빔이 음향 방사력을 유도하여 조직에 기계적 진동을 발생시키고, 이에 따른 전단파의 전달 속도를 측정함으로써 조직의 점탄성 특성에 기반한 강성도를 정량적으로 평가함 (2). 악성 유방 조직은 세포외 기질 침착, 세포 밀도 증가, 미세혈관 밀도 증가, 그리고 섬유화 반응(desmoplastic reaction) 등으로 인해 정상 지방 조직이나 섬유성 조직에 비해 더 높은 강성도를 보이며, 기존 연구들에서 횡파탄성영상기술을 통해 종양의 양성 및 악성 감별이 가능함이 보고되었음 (3, 4). 또한 종양의 강성도가 증가할수록 침윤성 유방암에서 높은 조직학적 등급, 큰 침윤 범위, 림프절 전이 및 혈관 침윤과 같은 불량한 예후 인자와 연관됨이 보고되었음 (5, 6).

이러한 배경에서, 유방암의 호르몬 수용체 발현과 같은 생물학적 특성이 횡파탄성영상에서 측정되는 병변의 강성도에 반영될 것으로 기대됨. 이는 궁극적으로 질병의 진행 양상, 치료 반응 및 생존율과 관련된 유방암의 분자생물학적 아형을 예측하고 치료 계획을 수립하는 데 기여할 수 있을 것으로 여겨짐 (7, 8). 한편, 액와 림프절 전이는 유방암의 병기 결정 체계에서 중요한 요소로, 치료 전략과 예후를 결정하는 데 핵심적인 역할을 함. 림프절 전이가 있는 경우 선행항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy, NAC)을 통해 액와 림프절 절제술을 회피할 수 있으며, 이에 따라 림프부종 등의 합병증을 줄일 수 있음 (9, 10). 그러나 현재의 감시림프절 평가 방법은 수술 전 해부학적 위치를 정확히 파악하는 데 한계가 있어, 수술 전 단계에서 액와부 림프절 상태를 예측할 수 있는 간편하고 비침습적인 지표의 필요성이 제기됨 (11, 12). 림프절 전이를 동반한 보다 공격적인 종양은 그렇지 않은 경우와 비교하여 조직의 강성도에서도 차이를 보일 가능성이 있음. 따라서 횡파탄성영상 소견을 활용하여 유방암의 수술 전 평가에서 액와 림프절 상태를 예측할 수 있다면 임상적으로 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대됨.

지금까지 횡파탄성영상기술과 유방암의 호르몬 수용체 발현 및 분자아형 간의 연관성을 분석한 연구들이 보고된

바 있으나, 대부분 표본 수가 제한적이거나 단일 기관의 후향적 연구에 기반하였으며, 결과 또한 일관되지 않은 경우가 많았음 (3, 6, 13, 14). 특히 횡파탄성영상은 검사자의 방법에 따라 결과의 변이가 발생할 수 있으므로, 표준화된 검사 프로토콜을 기반으로 한 분석이 필요함. 이에 본 연구에서는 국내 세 개 기관에서 예비 훈련을 통해 검사 방법을 표준화한 후, 유방암 환자의 횡파탄성영상을 전향적으로 수집하여 분석하였으며, 이를 통해 유방암의 호르몬 수용체 발현 및 액와부 림프절 전이 여부와의 상관관계를 규명하고자 함.

2. 연구 수행 내용 및 결과

1) 연구 수행 대상 및 방법

본 다기관 전향적 연구는 국내 3개 기관에서 각 참여 기관의 임상연구윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받아 수행되었으며, 모든 대상자로부터 연구 참여에 대한 동의서를 획득하였음. 연구 대상자는 연구 기간 동안 연구 참여 기관에 내원하여 유방 초음파 검사를 시행받은 환자 중, 조직병리검사 결과 유방암으로 진단되고 수술 전 유방 초음파 검사를 시행받은 만 20세 이상의 성인 환자를 대상으로 함. 초음파 검사 이전에 진공보조절제

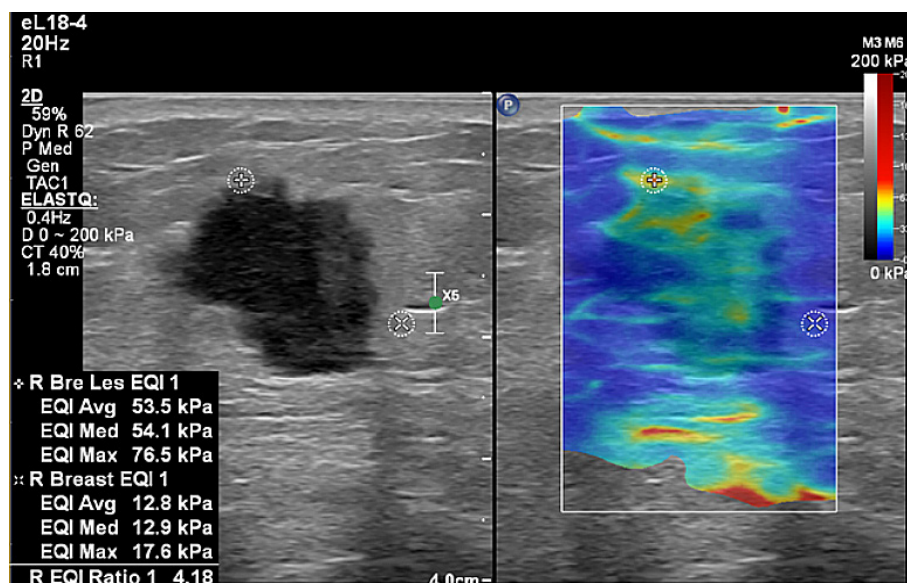


그림 1. 좌측 유방의 침윤성 유관암으로 진단된 69세 여성의 증례. 수술 전 시행한 초음파에서 좌측 유방 11시 방향에 약 24 mm 크기의 불규칙한 형태와 경계를 보이는 저에코 종괴가 관찰됨. 횡파탄성영상 소견상 병변의 평균 탄성값은 53.5 kPa, 중앙 탄성값은 54.1 kPa, 최대 탄성값은 76.5 kPa, 탄성비는 4.18로 측정되었으며, 이는 모두 전체 병변 평균보다 낮은 범위에 해당함. 부분유방절제술 결과 에스트로겐 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 음성의 고등급 침윤성 유관암으로 진단되었고, Ki-67 증식지수는 3.2%였음. 감시 림프절 생검 결과 액와부 림프절 전이는 관찰되지 않았음.

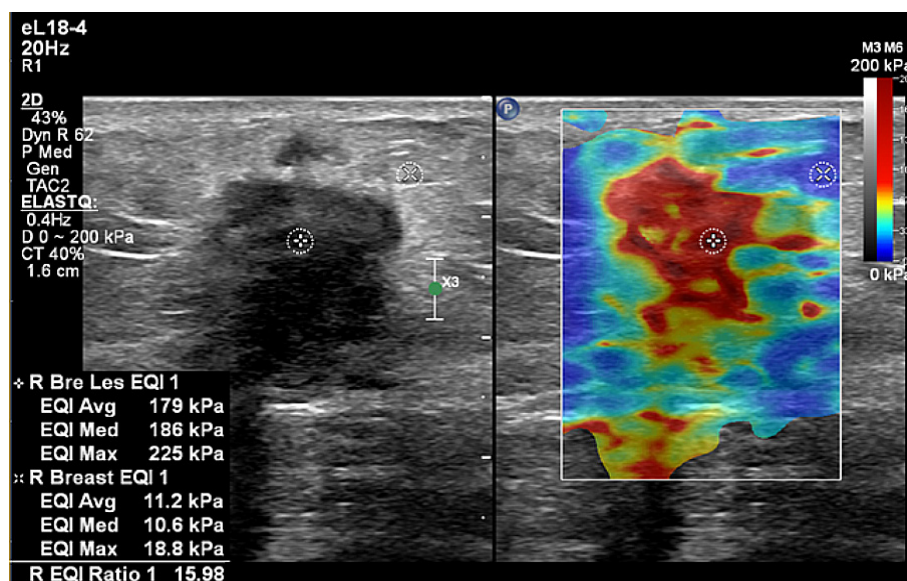


그림 2. 좌측 유방의 침윤성 유관암으로 진단된 60세 여성의 증례임. 수술 전 초음파에서 좌측 유방 1시 방향에 약 29 mm 크기의 불규칙한 형태와 경계를 보이는 저에코 종괴가 관찰됨. 횡파탄성영상에서 평균, 중앙 및 최대 탄성값은 각각 179, 186.1, 225 kPa였고, 탄성비는 15.98로 측정되었으며, 모두 전체 병변 평균보다 높은 값을 보였음. 부분유방절제술을 시행하여 병리학적으로 에스트로겐 수용체 양성, 프로게스테론 수용체 양성, 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 음성의 고등급 침윤성 유관암으로 확인되었고, Ki-67 증식지수는 20-30%였음. 감시 림프절 생검에서 2개의 림프절에서 거대전이(macrometastasis)가 확인되었음.

술 또는 외과적 절제술을 시행받은 경우, 횡파탄성영상의 품질이 분석에 부적합한 경우(예: 병변 크기가 5 cm를 초과하여 적절한 영상 획득이 어려운 경우), 또는 면역조직화학염색 결과가 확인되지 않은 경우는 연구에서 제외함. 양측성 유방암 또는 다병소성(multifocal) 혹은 다중심성(multicentric) 유방암이 있는 경우에는 가장 큰 병변을 분석 대상으로 포함함.

모든 검사는 고해상도 초음파 장비(EPIQ Elite, Philips Healthcare)와 18–5 MHz 주파수 범위를 가지는 선형

배열 탐촉자를 이용하여 수행함. 검사는 5년 이상의 유방 초음파 경험과 1년 이상의 횡파탄성영상 획득 경험을 가진 영상의학과 전문의에 의해 시행되었으며, 검사자 간 변이를 최소화하기 위해 예비 훈련을 통한 프로토콜 표준화를 거쳤음. 각 병변은 먼저 B-mode 초음파로 확인한 후, 병변이 가장 크게 보이는 지점에서 장경을 측정하고 최소 두 개 이상의 직교 영상(orthogonal images)을 획득함. 이후 동일한 위치에서 횡파탄성영상을 획득하였으며, 탐촉자를 병변에 수직으로 위치시키고 외부 압박을 최소화한 상태에서 약 10초 이상 유지하여 안정적인 영상을 확보함. 횡파탄성영상은 B-mode 영상 위에 반투명한 color map 형태로 표시되었으며, 높은 강성도는 적색, 낮은 강성도는 청색으로 표현됨. 획득된 영상에서 최대 탄성값을 보이는 영역을 확인한 후, 병변 내 또는 병변 인접 부위에 2 mm² 크기의 원형 관심영역(region of interest, ROI)을 설정하고, 동일한 크기의 ROI를 정상 지방 조직에도 설정하여 기준값으로 활용함 (15). 분석에 사용된 탄성지표는 기존 문헌에서 재현성과 임상적 유용성이 검증된 대표적인 지표들로, 병변의 전반적인 강성도를 반영하는 평균탄성값(Mean elasticity value)과 중앙탄성값(Median elasticity value), 병변 내 가장 높은 강성도를 반영하는 최대탄성값(Maximum elasticity value), 그리고 병변과 주변 지방 조직 간의 상대적인 강성도 차이를 반영하는 탄성비(Elasticity ratio)로 정의함 (1, 3, 16–22).

병리학적 분석은 조직검사 또는 수술로 절제된 조직을 기준(reference standard)으로 수행함. 분석에는 조직형(histologic type), 종양 크기, 에스트로겐 수용체 (estrogen receptor, ER) 및 프로게스테론 수용체(progesterone receptor, PR) 발현 상태, 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 발현 상태, Ki-67 증식지수, 그리고 액와부 림프절 전이 여부를 포함한 임상병리학적 정보를 포함함. 호르몬 수용체 및 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 발현 여부는 면역조직화학염색(immunohistochemistry)을 통해 평가하였으며, 필요 시 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2의 경우 형광제자리부합법(fluorescence in situ hybridization)을 이용하여 추가 확인함. 유방암의 분자생물학적 아형은 2013년 St. Gallen International Expert Consensus 기준에 따라 에스트로겐 수용체, 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 발현 상태 및 Ki-67 증식지수를 종합하여 luminal A-like, luminal B-like, 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 양성 아형, triple-negative 아형으로 분류함.

통계 분석은 SPSS Statistics (Version 23, IBM Corp.)

표 1. 연구 대상 환자 및 병변의 특성

Characteristics	N
All	498 (100)
Age at diagnosis (years)*	54.0 ± 11.2
Tumor size (mm)*	21.1 ± 11.8
Pathology	
Invasive ductal carcinoma	403 (80.9)
Invasive lobular carcinoma	35 (7.0)
Others	60 (12.1)
ER	
Negative	121 (24.3)
Positive	377 (75.7)
PR	
Negative	175 (35.1)
Positive	323 (64.9)
HER2	
Negative	410 (82.3)
Positive	88 (17.7)
Ki-67 proliferation index	
Low (≤14%)	236 (47.4)
High (>14%)	250 (50.2)
NA	12 (2.4)
Molecular subtype	
Luminal A	212 (42.6)
Luminal B	165 (33.1)
HER2	45 (9.0)
Triple negative	76 (15.3)
Lymph node metastasis	
No	367 (73.7)
Yes	111 (22.3)
NA	20 (4.0)

Note.—Data are numbers of patients or lesions with percentages in parentheses, unless otherwise noted.

* Data are mean ± standard deviations.

ER = estrogen receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, PR = progesterone receptor.

를 이용하여 수행함. 탄성지표와 임상병리학적 변수 간의 연관성은 독립표본 t-검정 또는 일원분산분석(one-way ANOVA)을 이용하여 평가하였으며, 유방암의 분자아형에 대한 다군 비교에서는 Tukey 사후검정을 적용함. 모든 통계 검정은 양측 검정으로 수행하였고, $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 기준으로 정의함.

2) 연구 결과

총 498명의 유방암 환자가 최종 분석에 포함되었음. 대상 환자의 평균 연령은 54.0 ± 11.2 세였고, 평균 종양 크기는 21.1 ± 11.8 mm였음 (Table 1). 병리학적 유형으로는 침윤성 유관암이 403명 (80.9%)으로 가장 많았으며, 침윤성 소엽암 35명 (7.0%), 기타 조직형 60명 (12.1%)이었음. 면역조직화학적 특성상 에스트로겐 수용체는 377명 (75.7%), 프로게스테론 수용체는 323명 (64.9%)에서 양성이었으며, 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2는 88명 (17.7%)에서 양성이었음. Ki-67 증식지수는 236

명 (47.4%)에서 14% 이하, 250명 (50.2%)에서 14% 초과였고, 12명 (2.4%)에서는 확인할 수 없었음. 분자아형은 luminal A 212명 (42.6%), luminal B 165명 (33.1%), triple-negative 76명 (15.3%), 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 아형 45명 (9.0%) 순이었으며, 액와부 림프절 전이는 111명 (22.3%)에서 확인됨.

전체 병변의 평균 탄성값은 98.3 ± 45.4 kPa였음 (Table 2). 호르몬 수용체 및 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 상태에 따른 평균 탄성값은 모두 유의한 차이를 보이지 않았음 (에스트로겐 수용체: 99.0 vs. 98.0 kPa, $P = 0.849$; 프로게스테론 수용체: 98.0 vs. 98.4 kPa, $P = 0.937$; 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2: 99.8 vs. 91.3 kPa, $P = 0.113$). 반면 Ki-67 증식지수에 따라서는 유의한 차이가 관찰되었으며, 증식지수가 낮은 군에서 더 높은 평균 탄성값을 보였음 (102.6 vs. 93.2 kPa, $P = 0.021$). 분자아형 간에도 유의한 차이가 확인되었으며 ($P = 0.042$), luminal A (103.6 ± 47.9 kPa), triple-negative (102.1 ± 45.3 kPa),

표 2. 호르몬 수용체 발현 및 액와부림프절 전이 여부에 따른 평균탄성값, 중앙탄성값, 최대탄성값, 및 탄성비

	Mean elasticity value (kPa)		Median elasticity value (kPa)		Maximum elasticity value (kPa)		Elasticity ratio	
	Mean $\pm$ SD	P-value	Mean $\pm$ SD	P-value	Mean $\pm$ SD	P-value	Mean $\pm$ SD	P-value
All	98.3 ± 45.4		97.1 ± 46.0		139.2 ± 73.0		7.4 ± 5.5	
ER		0.849		0.832		0.874		0.045
Negative	99.0 ± 45.0		97.8 ± 45.8		140.1 ± 67.8		8.3 ± 6.5	
Positive	98.0 ± 45.5		96.8 ± 46.1		138.9 ± 74.6		7.0 ± 5.0	
PR		0.937		0.955		0.663		0.016
Negative	98.0 ± 45.3		96.9 ± 46.2		137.3 ± 66.9		8.2 ± 6.1	
Positive	98.4 ± 45.5		97.2 ± 45.9		140.2 ± 76.1		6.9 ± 5.0	
HER2		0.113		0.151		0.003		0.038
Negative	99.8 ± 46.3		98.4 ± 46.8		143.0 ± 75.3		7.1 ± 5.2	
Positive	91.3 ± 40.3		90.7 ± 41.7		121.0 ± 7.3		8.6 ± 6.5	
Ki-67 proliferation index		0.021		0.03		0.032		0.400
Low ($\leq 14\%$)	102.6 ± 47.0		101.1 ± 47.3		145.7 ± 70.9		7.1 ± 5.2	
High ($> 14\%$)	93.2 ± 42.2		92.2 ± 43.1		131.6 ± 73.6		7.6 ± 5.6	
Molecular subtype		0.042		0.069		0.035		0.117
Luminal A	103.6 ± 47.9		102.1 ± 48.5		147.6 ± 70.5		7.1 ± 5.3	
Luminal B	91.0 ± 41.3		90.1 ± 41.9		127.6 ± 78.4		6.9 ± 4.6	
HER2	93.6 ± 44.5		93.3 ± 47.3		129.2 ± 61.9		8.8 ± 7.6	
Triple negative	102.1 ± 45.3		100.6 ± 45.0		146.4 ± 70.6		8.1 ± 5.8	
Lymph node metastasis		< 0.001		< 0.001		0.002		0.002
No	93.1 ± 43.3		91.7 ± 43.2		133.9 ± 72.9		6.8 ± 4.9	
Yes	113.8 ± 49.0		113.4 ± 51.4		158.1 ± 71.2			

ER = estrogen receptor, HER2 = human epidermal growth factor receptor 2, PR = progesterone receptor, SD = standard deviation.

인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 아형 (93.6 ± 44.5 kPa), luminal B (91.0 ± 41.3 kPa) 순으로 나타났음. 액와부 림프절 전이군에서는 전이가 없는 군에 비해 평균 탄성값이 유의하게 높았음 (113.8 vs. 93.1 kPa, $P < 0.001$).

전체 병변의 중앙 탄성값은 97.1 ± 46.0 kPa였음. 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 상태에 따른 차이는 모두 유의하지 않았음 (97.8 vs. 96.8 kPa, $P = 0.832$; 96.9 vs. 97.2 kPa, $P = 0.955$; 98.4 vs. 90.7 kPa, $P = 0.151$). Ki-67 증식지수는 중앙 탄성값과 유의한 관련성을 보였으며, 낮은 군에서 더 높은 값을 보였음 (101.1 vs. 92.2 kPa, $P = 0.030$). 분자아

형 간 비교에서는 luminal A에서 가장 높은 경향을 보였으나, 전체 군 간 차이는 유의하지 않았음 ($P = 0.069$). 액와부 림프절 전이군에서는 전이가 없는 군에 비해 중앙 탄성값이 유의하게 높았음 (113.4 vs. 91.7 kPa, $P < 0.001$).

전체 병변의 최대 탄성값은 139.2 ± 73.0 kPa로, 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 상태에 따른 차이는 유의하지 않았음 (140.1 vs. 138.9 kPa, $P = 0.874$; 137.3 vs. 140.2 kPa, $P = 0.663$). 반면 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 상태에서는 음성군에서 더 높은 최대 탄성값을 보였음 (143.0 vs. 121.0 kPa, $P = 0.003$). Ki-67 증식지수는 낮은 군에서 더 높은 값을 보였음 (145.7 vs. 131.6 kPa, $P = 0.032$). 분자아형 간에도 차이가 있었으며 ($P = 0.035$), luminal A와 triple-negative에서 상대적으로 높은 값을 보였음. 림프절 전이군에서도 전이가 없는 군에 비해 최대 탄성값이 유의하게 높았음 (158.1 vs. 133.9 kPa, $P = 0.002$).

전체 병변의 탄성비는 7.4 ± 5.5 였음. 탄성비는 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 음성군에서 더 높은 값을 보였음 (8.3 vs. 7.0 , $P = 0.045$; 8.2 vs. 6.9 , $P = 0.016$). 또한 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 양성군에서도 더 높은 값을 보였음 (8.6 vs. 7.1 , $P = 0.038$). Ki-67 증식지수와는 유의한 연관성을 보이지 않았음 (7.1 vs. 7.6 , $P = 0.400$). 분자아형 간 비교에서도 차이는 없었음 ($P = 0.117$). 림프절 전이군에서는 전이가 없는 군에 비해 탄성비가 유의하게 높았음 (9.0 vs. 6.8 , $P = 0.002$).

유방암의 분자아형에 따른 탄성지표의 분포 차이를 평가한 사후 분석에서 평균 탄성값은 luminal A가 luminal B보다 유의하게 높았으며 (평균 차이 12.6 ± 4.7 kPa, $P = 0.038$), 최대 탄성값 역시 luminal A가 luminal B보다 유의하게 높았음 (20.1 ± 7.6 kPa, $P = 0.041$) (Table 3). 그 외 비교에서는 유의한 차이가 없었음.

3) 연구 결과 고찰

본 다기관 전향적 연구에서는 표준화된 횡파탄성영상기법을 적용하여 유방암의 탄성지표와 임상병리학적 특성 간의 연관성을 분석하였음. 그 결과, 평균, 중앙 및 최대 탄성값은 Ki-67 증식지수 및 액와부 림프절 전이 여부와 유의한 관련성을 보였으며, 분자아형 간에도 일부 차이가 관찰됨. 반면, 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 발현 여부는 탄성비에서는 차이를 보였으나, 다른 탄성지표와는 뚜렷한 연관성을 보이지 않았음.

먼저, 호르몬 수용체 발현 상태와 종양의 강성도 간의 관계에 대해서는 기존 연구들 간에 상반된 결과가 보고되어

표 3. 유방암 분자아형에 따른 탄성지표의 분포 차이

	Mean difference ± SE	P-value
Mean elasticity value (kPa)		
Luminal A - Luminal B	12.6 ± 4.7	0.038
Luminal A - HER2	10.0 ± 7.4	0.534
Luminal A - Triple negative	1.4 ± 6.0	0.995
Luminal B - HER2	-2.6 ± 7.6	0.986
Luminal B - Triple negative	-11.1 ± 6.3	0.283
HER2 - Triple negative	-8.5 ± 8.5	0.746
Median elasticity value (kPa)		
Luminal A - Luminal B	12.0 ± 4.8	0.058
Luminal A - HER2	8.8 ± 7.5	0.645
Luminal A - Triple negative	1.5 ± 6.1	0.995
Luminal B - HER2	-3.2 ± 7.7	0.976
Luminal B - Triple negative	-10.5 ± 6.3	0.352
HER2 - Triple negative	-7.3 ± 8.6	0.832
Maximum elasticity value (kPa)		
Luminal A - Luminal B	20.1 ± 7.6	0.041
Luminal A - HER2	18.4 ± 12.0	0.42
Luminal A - Triple negative	1.2 ± 9.7	0.999
Luminal B - HER2	-1.7 ± 12.3	0.999
Luminal B - Triple negative	-18.9 ± 10.1	0.241
HER2 - Triple negative	-17.2 ± 13.7	0.594
Elasticity ratio		
Luminal A - Luminal B	0.2 ± 0.6	0.989
Luminal A - HER2	-1.7 ± 0.9	0.225
Luminal A - Triple negative	-0.9 ± 0.7	0.563
Luminal B - HER2	-7.9 ± 0.9	0.169
Luminal B - Triple negative	-1.1 ± 0.8	0.445
HER2 - Triple negative	0.8 ± 1.0	0.88

HER2 = human epidermal growth factor receptor 2,
SE = standard error.

왔음. 일부 연구에서는 호르몬 수용체 발현 여부에 따른 유방암의 탄성도에 유의한 차이가 없다고 보고한 반면 (23, 24), 섬유화 반응(desmoplastic reaction)에 의해 호르몬 수용체 양성 종양에서 더 높은 강성도가 나타난다고 보고한 연구도 있음 (25). 또 다른 연구들에서는 높은 세포 밀도, 혈관신생, 부종 등 보다 공격적인 생물학적 특성을 가지는 호르몬 수용체 음성 종양에서 더 높은 강성도를 보인다고 보고하였으며 (6, 14, 26-28), 본 연구에서도 이와 유사하게 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 음성 종양이 양성 종양보다 탄성비가 유의하게 높은 것으로 나타남.

한편, 본 연구에서 일반적으로 예후가 더 나은 것으로 알려진 인간 상피세포 성장 인자 수용체 2 음성군과 Ki-67 증식지수가 낮은 군에서 평균탄성값, 중앙탄성값, 최대탄성값이 더 높게 나타난 점은, 공격적인 고증식 종양에서 더 높은 강성도를 보인다는 기존 연구 결과와는 다소 상반되는 결과임 (26-30). 이는 종양의 강성도가 단순한 세포 증식 속도뿐 아니라 종양 미세환경, 특히 섬유화 반응이나 세포외 기질의 양 및 조직 구조의 변화 등 다양한 인자의 영향을 받을 가능성을 시사함 (31). 예컨대 Ki-67이 낮은 luminal A 아형에서는 상대적으로 풍부한 기질 반응과 섬유화가 동반되면서 더 높은 강성도를 보일 수 있으며, 이는 본 연구에서 luminal A 아형이 luminal B보다 높은 탄성값을 보인 결과와도 일관된 흐름으로 해석됨. 기존 연구들에서는 분자아형과 탄성값 간의 관계에 대해 다양한 결과가 보고되고 있으며 (3, 6, 13, 14, 26, 27, 32), 이는 검사 방법, ROI 설정, 표본 특성 등의 차이에 기인할 가능성이 있음. 본 연구는 다기관 전향적 설계와 표준화된 프로토콜을 적용하여 데이터를 수집하였다는 점에서 기존 연구 대비 신뢰도 높은 결과를 제시한다는 의의가 있음.

액와부 림프절 전이 여부와 탄성지표 간의 연관성은 본 연구에서 가장 일관되게 나타난 결과로, 평균, 중앙 및 최대 탄성값, 그리고 탄성비 모두 림프절 전이군에서 유의하게 높은 값을 보였으며, 이는 이전 연구 결과와도 일치함 (21, 33, 34). 림프절 전이를 동반한 종양은 보다 진행된 종양 미세환경의 변화를 반영할 가능성이 있으며, 세포외 기질의 축적 증가, 섬유화 반응의 강화, 그리고 종양 간질 내 구조적 재배열이 동반되면서 조직의 강성도가 증가하는 것으로 생각됨. 이러한 결과는 횡파탄성영상이 단순한 악성 여부 감별을 넘어, 수술 전 단계에서 림프절 전이 가능성을 예측하는 비침습적 영상 바이오마커로 활용될 수 있음을 시사함.

본 연구의 임상적 의의는 다음과 같음. 첫째, 횡파탄성영

상에서 탄성비는 유방암의 호르몬 수용체 발현 여부를 비침습적으로 반영할 수 있는 가능성을 보여주었음. 둘째, 다양한 탄성지표와 림프절 전이 간의 일관된 연관성은 횡파탄성영상이 수술 전 환자 평가에서 추가적인 예측 지표로 활용될 수 있음을 시사함. 셋째, 다기관 전향적 설계와 표준화된 검사 프로토콜을 통해 횡파탄성영상의 재현성과 임상 적용 가능성을 강화하였음.

다만, 본 연구에는 몇 가지 한계가 있음. 횡파탄성영상은 검사자의 숙련도 및 ROI 설정에 영향을 받을 수 있으며, 표준화된 프로토콜을 적용하였음에도 불구하고 검사자 간 변이를 완전히 배제하기는 어려움. 또한 단일 장비를 이용하여 수행되었기 때문에, 다른 장비에 대한 결과의 일반화에는 제한이 있을 수 있음. 호르몬 수용체 발현 여부 및 분자아형과 관련된 결과에서 탄성지표 간 일관성이 부족했던 점 역시 해석 시 주의가 필요함. 특히 본 연구는 단변량 분석에 기반하고 있어, 향후 다변량 분석을 통해 각 탄성지표의 독립적 예측력을 평가할 필요가 있음.

결론적으로, 횡파탄성영상에서 측정된 탄성지표는 유방암의 일부 생물학적 특성과 유의한 연관성을 보였으며, 특히 액와부 림프절 전이와 강한 관련성을 나타냄. 이는 횡파탄성영상이 유방암의 수술 전 평가에서 비침습적 영상 바이오마커로 활용될 수 있는 잠재력을 시사하며, 향후 예후 예측 및 치료 전략 수립에 기여할 수 있을 것으로 기대됨.

참 고 문 헌

1. Cosgrove DO, Berg WA, Doré CJ, et al. Shear wave elastography for breast masses is highly reproducible. *Eur Radiol* 2012;22:1023-1032.
2. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology* 2010;256:297-303.
3. Chang JM, Park IA, Lee SH, et al. Stiffness of tumours measured by shear-wave elastography correlated with subtypes of breast cancer. *Eur Radiol* 2013;23:2450-2458.
4. Denis M, Mehrmohammadi M, Song P, et al. Comb-push ultrasound shear elastography of breast masses: initial results show promise. *PLoS One* 2015;10:e0119398.
5. Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Invasive breast cancer: relationship between shear-wave elastographic findings and histologic prognostic

- factors. *Radiology* 2012;263:673-677.
6. Kim HJ, Kim HH, Choi WJ, Chae EY, Shin HJ, Cha JH. Correlation of shear-wave elastography parameters with the molecular subtype and axillary lymph node status in breast cancer. *Clin Imaging* 2023;101:190-199.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.
8. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
9. Boughhey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *Jama* 2013;310:1455-1461.
10. Warmuth MA, Bowen G, Prosnitz LR, et al. Complications of axillary lymph node dissection for carcinoma of the breast: a report based on a patient survey. *Cancer* 1998;83:1362-1368.
11. Attieh M, Jamali F, Berjawi G, Saadeldine M, Boulos F. Shortcomings of ultrasound-guided fine needle aspiration in the axillary management of women with breast cancer. *World J Surg Oncol* 2019;17:208.
12. Kane G, Fleming C, Heneghan H, et al. False-negative rate of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for identifying axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. *Breast J* 2019;25:848-852.
13. Ganau S, Andreu FJ, Escribano F, et al. Shear-wave elastography and immunohistochemical profiles in invasive breast cancer: evaluation of maximum and mean elasticity values. *Eur J Radiol* 2015;84:617-622.
14. Youk JH, Gweon HM, Son EJ, Kim JA, Jeong J. Shear-wave elastography of invasive breast cancer: correlation between quantitative mean elasticity value and immunohistochemical profile. *Breast Cancer Res Treat* 2013;138:119-126.
15. Skerl K, Vinnicombe S, Giannotti E, Thomson K, Evans A. Influence of region of interest size and ultrasound lesion size on the performance of 2D shear wave elastography (SWE) in solid breast masses. *Clin Radiol* 2015;70:1421-1427.
16. Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Differentiating benign from malignant solid breast masses: value of shear wave elastography according to lesion stiffness combined with greyscale ultrasound according to BI-RADS classification. *Br J Cancer* 2012;107:224-229.
17. Evans A, Whelehan P, Thomson K, et al. Quantitative shear wave ultrasound elastography: initial experience in solid breast masses. *Breast Cancer Res* 2010;12:R104.
18. Chang JM, Moon WK, Cho N, et al. Clinical application of shear wave elastography (SWE) in the diagnosis of benign and malignant breast diseases. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:89-97.
19. Berg WA, Cosgrove DO, Doré CJ, et al. Shear-wave elastography improves the specificity of breast US: the BE1 multinational study of 939 masses. *Radiology* 2012;262:435-449.
20. Liu Y, Huang Y, Han J, Wang J, Li F, Zhou J. Association Between Shear Wave Elastography of Virtual Touch Tissue Imaging Quantification Parameters and the Ki-67 Proliferation Status in Luminal-Type Breast Cancer. *J Ultrasound Med* 2019;38:73-80.
21. Wen X, Yu X, Tian Y, et al. Quantitative shear wave elastography in primary invasive breast cancers, based on collagen-S100A4 pathology, indicates axillary lymph node metastasis. *Quant Imaging Med Surg* 2020;10:624-633.
22. Youk JH, Son EJ, Gweon HM, Han KH, Kim JA. Quantitative Lesion-to-Fat Elasticity Ratio Measured by Shear-Wave Elastography for Breast Mass: Which Area Should Be Selected as the Fat Reference? *PLoS One* 2015;10:e0138074.
23. Ganau S, Andreu FJ, Escribano F, et al. Shear-wave elastography and immunohistochemical profiles in invasive breast cancer: evaluation of maximum and mean elasticity values. *European journal of radiology* 2015;84:617-622.
24. Song EJ, Sohn Y-M, Seo M. Tumor stiffness measured by quantitative and qualitative shear wave elastography of breast cancer. *The British journal of radiology* 2018;91:20170830.
25. Jin Y, Fenghua L, Jing D, Yifen G. Strain elastography

- features in invasive breast cancer: Relationship between stiffness and pathological factors. *Int J Clin Exp Med* 2017;10:13290-13297.
26. Choi WJ, Kim HH, Cha JH, et al. Predicting Prognostic Factors of Breast Cancer Using Shear Wave Elastography. *Ultrasound in Medicine & Biology* 2014;40:269-274.
27. Denis M, Gregory A, Bayat M, et al. Correlating Tumor Stiffness with Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancers: Prognostic Value of Comb-Push Ultrasound Shear Elastography for Differentiating Luminal Subtypes. *PLoS One* 2016;11:e0165003.
28. Liu C, Zhou J, Chang C, Zhi W. Feasibility of shear wave elastography imaging for evaluating the biological behavior of breast cancer. *Frontiers in Oncology* 2022;11:820102.
29. Youk JH, Gweon HM, Son EJ, Kim J-A, Jeong J. Shear-wave elastography of invasive breast cancer: correlation between quantitative mean elasticity value and immunohistochemical profile. *Breast cancer research and treatment* 2013;138:119-126.
30. Liu Y, Huang Y, Han J, Wang J, Li F, Zhou J. Association Between Shear Wave Elastography of Virtual Touch Tissue Imaging Quantification Parameters and the Ki-67 Proliferation Status in Luminal-Type Breast Cancer. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2019;38:73-80.
31. Chamming's F, Latorre-Ossa H, Le Frère-Belda MA, et al. Shear wave elastography of tumour growth in a human breast cancer model with pathological correlation. *Eur Radiol* 2013;23:2079-2086.
32. Kang HJ, Kim JY, Lee NK, et al. Three-dimensional versus two-dimensional shear-wave elastography: Associations of mean elasticity values with prognostic factors and tumor subtypes of breast cancer. *Clin Imaging* 2018;48:79-85.
33. Evans A, Rauchhaus P, Whelehan P, et al. Does shear wave ultrasound independently predict axillary lymph node metastasis in women with invasive breast cancer? *Breast cancer research and treatment* 2014;143:153-157.
34. Wen X, Yu X, Tian Y, et al. Quantitative shear wave elastography in primary invasive breast cancers, based on collagen-S100A4 pathology, indicates axillary lymph node metastasis. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 2020;10:624.