

암개에서 유선 종양의 핵의학적 진단

강성수 · 김명환 · 배춘식* · 최석화¹
충북대학교 수의과대학 및 동물의학연구소
*전남대학교 수의과대학 및 동물의학연구소

Scintigraphic Detection of Mammary Tumor in a Bitch

Seong-soo Kang, Myoung-hwan Kim, Chun-sik Bae* and Seok-hwa Choi¹

College of Veterinary Medicine and Research Institute of Veterinary Medicine,
Chungbuk National University, Cheongju, Korea

*College of Veterinary Medicine and Institute of Veterinary Medical Science,
Chonnam National University, Kwangju, Korea

Abstract : A 12-year-old bitch, Yorkshire terrier, was admitted to the Chungbuk National University animal hospital with draining from mammary masses in the left and right mammary glands. She was involved in the mammary masses, suffering bilateral inguinal hernia. Physical examination during the hospitalization demonstrated the masses in right (3 cm) and left (1.5 cm) mammary glands. Blood pool images didn't show the subtle increase in blood flow to the inguinal hernia, and the increase of radionuclide distribution to the mammary gland on the soft tissue phase. However, delayed bone images showed a very focal lesion in the right mammary gland. These findings were confirmed on a subsequent biopsy, which also revealed adenocarcinoma with areas of malignant new bone formation. We present a case of primary mammary adenocarcinoma with ^{99m}Tc-MDP activity relative to normal bone. Tumor in the bitch demonstrates malignant new bone formation as the likely mechanism for the marked radiotracer avidity.

Key words : ^{99m}Tc-MDP, Bitch, Mammary mass, Adenocarcinoma

서 론

암개에서 유선 종양은 피부 종양 다음으로 다발하고 주로 뒤쪽의 유선조직에 빈발하며 그 중의 약 50%가 악성 종양 이고, 가장 다발하는 견종은 pointer, retriever, English setter, spaniel, poodle, boston terrier, dachshunt 등이다⁵. 개의 유 선 종양은 1세령 이하에서 드물게 섬유소성 종양 병변이 발 생하는 경우도 있지만, 일반적으로 2세령 이하에서는 드물며 6-10세령 사이의 노령 견에 많이 나타난다^{5,18}.

유선 종양의 진단법으로 방사선 사진 촬영과 초음파 진단 법이 많이 이용되었지만 최근에는 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)법도 이용하고 있다^{1,3,7,21}. 방사선 사진과 초음파 진단으로도 유선 종양을 진단할 수 있지만 정 확성, 민감성 및 특이성 관점에서 진단의 한계가 있으며, 양 성 종양과 악성 종양을 정확하게 감별할 수 없다는 단점이 있다⁹. 이에 반해 진단의 정확도가 높은 MRI는 비침습성 진 단이 장점이지만 비용이 비싸다는 것이 단점이고¹, 세침 흡 입법과 생검법은 병리조직학적으로 양성 종양과 악성 종양 을 감별할 수 있으나 이는 외과적으로 조직을 적출하여야 하 는 번거로움이 있다^{9,15}.

최근에는 유방 질환 진단에 특이적으로 집적되는 방사성

동위원소 또는 동위원소 표지 화합물인 ^{99m}Tc-MIBI(Methoxy isobutyl isonitrile), ^{99m}Tc-sestamibi, ^{99m}Tc-MDP(methylene diphosphonate), ²⁰¹Tl, ⁶⁷Ga citrate 등을 이용하고 있다^{2,10}. 이중 ^{99m}Tc-MDP는 원발성 악성종양의 골 전이를 검사하는 기본적인 핵의학 검사로 골조직 이외의 다른 연부조직의 종 양에도 집적되어² 유선 종양으로 확진된 환자에서는 골에 종 양의 전이 여부를 진단하거나 다른 부위의 골 조직의 신생 여부를 진단하는데 널리 이용되고 있으며 쉽게 구할 수 있 고 값이 싼 것이 장점이다¹⁴.

본 증례에서는 서혜부의 탈장과 유선 종괴로 내원한 12세 령의 암컷 요크셔 테리어에서 방사선 사진 촬영과 ^{99m}Tc-MDP을 이용한 三相 骨影像法(three phase bone imaging technique)으로 유선조직의 염증 유무와 종양을 진단하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

병력 및 임상 소견

12세령의 암컷 Yorkshire terrier가 호흡 곤란, 허복부의 유 선 종괴와 서혜부 허니아로 본 대학에 내원하였다. 내원하기 1년 전부터 허복부의 유선조직에 딱딱한 종괴가 형성되어 피 하 조직과 잘 구분되었지만 점차 크기가 커지고 소장 일부가 서혜부로 탈장되었다. 신체검사서 심박수는 정상이었 으나 체온은 39.3도이고 흉부 청진시 흡기성 호흡곤란과 발

¹Corresponding author.
E-mail : shchoi@cbucc.chungbuk.ac.kr

작성 건성 기침을 호소하였다.

서혜부에서는 탈장과 4곳의 유선에서 크고 작은 종괴가 있었고, 허니아 부위에는 통증과 열감이 없었고 쉽게 복강내로 환납되었다(Fig 1).

방사선학적 소견

경부 외측의 방사선 사진상에서 흡기시 기관의 내강이 좁아졌지만 투시 진단에는 기관의 직경에는 변화가 없었다. 유선 종양의 폐의 전이 여부를 알아보기 위하여 폐야 부위를 관찰하였으나 폐에는 전이되지 않았다. 복부 사진상에서 허니아된 부위에 가스 음영이 있었고, 우측 3번째 유선에서는 연부 조직 밀도의 종괴가 있고, 유선 안에는 골양 음영이 보였다(Fig 2).

핵의학적 진단 소견

Propinylpromazine(Combelen®, 바이엘 화학) 0.3 mg/kg을



Fig 1. This photo shows a 12-year-old bitch with mammary masses (circles).



Fig 2. Lateral view of a bitch with mammary masses and bilateral inguinal hernia. Survey radiography shows calcification formation in mammary mass (circle).

정맥으로 투여하여 환측을 가볍게 진정시킨 후 5_{mCi}의 ^{99m}Tc-MDP를 요측외정맥으로 투여하여 삼상 골영상법(三相骨影像法)으로 환측의 전신을 스캔하였다. 주사(注射)는 frame 당 3초로 30 frame까지 수집하여 dynamic image(1 phase, Fig 3)를 얻었고, 3분 후에는 500k count 계수의 blood pool image(2 phase, Fig 4)를 얻었으며 3시간 후에는 유방 종괴 부위의 정적 영상인 delayed image(3 phase, Fig. 5)를 얻었다. Dynamic image에서 ^{99m}Tc-MDP를 투여한 순간 순환 혈류량이 많은 심장에서 강한 집적현상(集積現象)을 보였으며 영상이 진행될수록 순환 혈류를 타고 전신으로 서서히 확산되었다. Blood pool image에서는 염증으로 인한 방사성 동위원소의 병적 집적현상은 없었고, delayed image에서는 방사선 사진상에서 뼈 밀도의 음영 부위에서 이상적인 섭취 증가가 관찰되었다(Fig 2). 이는 한쪽에 극한적인 열소(熱所)이었고, 다른 곳에는 이러한 열소가 관찰되지 않았다.

병리조직학적 소견

유선 종괴 조직을 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀

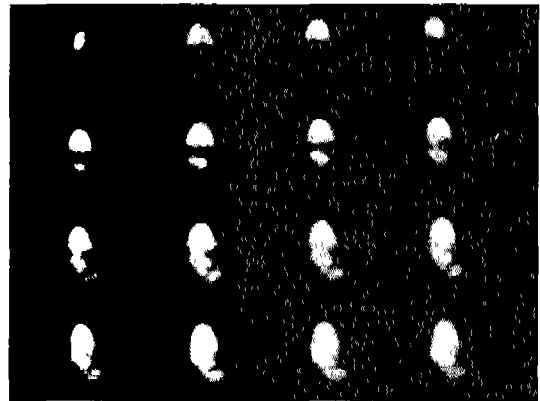


Fig 3. Dynamic images (3 sec/frame) of whole body of a bitch with mammary tumor.

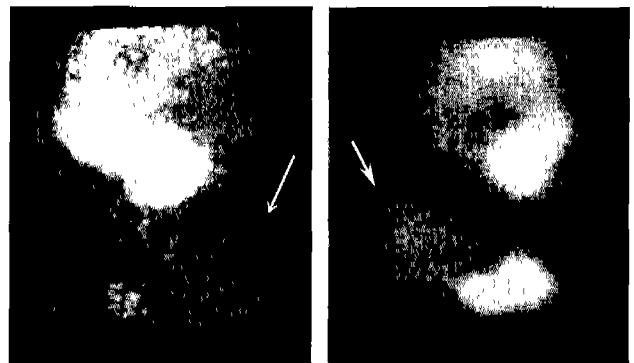


Fig 4. Blood pool images of a 12-year-old bitch with mammary tumor. These photos don't show the subtle increase in blood flow to the inguinal hernia (arrows), and the increase of radionuclide distribution to the mammary gland on the soft tissue phase.

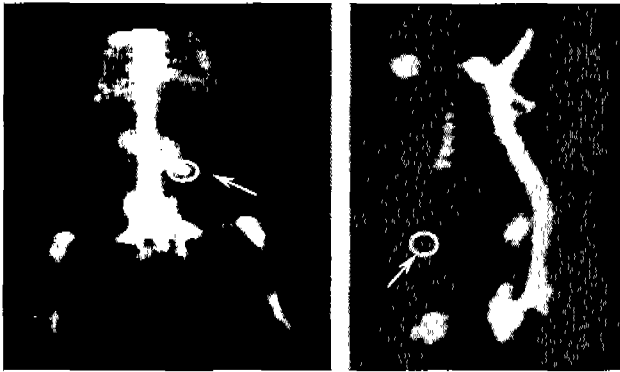


Fig 5. Delayed bone images of a 12-year-old bitch with mammary tumor. These photos shows a very focal lesion in the right mammary gland (arrows).



Fig 6. Pathologic specimen from a small mammary mass demonstrates adenoma. The section from specimen shows proliferation of epithelial cells and myoepithelial cells. H&E stain, $\times 100$.

에 포매한 후 조직절편을 제작하여 hematoxylin과 eosin으로 염색하여 광학 현미경으로 관찰하였다. 2개의 종괴에서 종양성 증식 양상을 보였는데 작은 종괴에는 주로 유선 상피세포와 근상피세포의 증식으로 인하여 주위 간질에서 결합조직의 분포가 드물고 거의 선상피 구조로만 되어 있었다(Fig 6). 포상선의 내강에는 단백질성 분비물이 저류되어 넓게 확장되어 있었고 상피 세포는 입방형 또는 원주형이었으며 핵은 작고 한 개의 핵소체가 존재하였다. 악성 종양에서 관찰할 수 있는 주위 결합조직의 침윤과 증식된 양상이나 골화의 진행은 확인할 수 없었고, 유선 상피의 증식이 관찰되었다.

큰 종괴에는 간질결합 조직과 유선상피 세포, 근상피 세포들이 증식성 변화를 보였고, 결합조직의 일부에서 연골 세포가 발견되어 연골화가 진행되었으며, 선 세포가 선강을 이루면서 증식하여 선방 주변의 결합조직 내로 일부 침윤·증식되어 있었다(Fig 7).



Fig 7. Pathologic specimen from a large mammary mass demonstrates adenocarcinoma. The section from specimen shows chondrocytes in the interlobular connective tissue (arrows). H&E stain, $\times 40$.

고 찰

개의 유선 종양 발생 원인은 아직 뚜렷하게 밝혀지지는 않았으나 내인성 난소 호르몬(estrogen, progesterone) 또는 합성 유도체(progestin)를 장기간 혹은 정기적으로 투여하면 양성 유선 종양의 발생률이 증가된다^{4,17}. 내인성 난소 호르몬은 개와 사람에서 뇌하수체 호르몬과 함께 유선종양의 발달을 자극하여 서로 상승 효과를 나타내고²⁰ 이들 난소 호르몬은 발정기의 단계별, 즉 임신과 수유에서 유선 조직에 영향을 미치며^{13,15} 특히 progesterone과 progestin은 개의 유선상피에서 성장 호르몬의 생산을 유발하기 때문에²⁰, 이들 호르몬의 장기간 사용은 유선 종양의 발생률을 높인다^{4,13}. 이들 호르몬은 유선 조직 발달에 상호 보완적 역할을 수행하기 위해서는 세포내 수용체가 연관되고 해당 수용체는 개의 정상 유선조직에서 특징적으로 발달된다¹⁹. 이러한 수용체는 양성 유선 종양에서 77-87%의 높은 비율로 존재하지만 유선 조직내 estrogen 수용체는 악성 종양에서 그 수가 감소하고¹⁹, 또한 악성 유선 종양의 약 50%만이 estrogen 수용체가 존재하기 때문에⁸ 이들 악성 종양이 호르몬에 절대적으로 영향받는다고 단정하기는 어렵다¹³. 따라서 유선 종양 억제제를 위하여 호르몬 투여 보다는 난소자궁적출술이 선호되지만, 2.5세령 이전에 실시하여야 종양 발생률이 저하되며 그 이후에는 양성 종양 발생률은 어느 정도 감소시킬 수 있으나 악성 종양 억제제는 효과가 없다¹⁷.

방사선 사진과 초음파 검사로 양성 종양과 악성 종양을 개별 진단하기 어렵지만, MRI로는 진단이 가능하다. 병리조직학 검사에서는 이들의 검사법보다 진단이 더 정확하지만 외과적으로 조직을 절취하여야 한다는 것이 단점이다. 최근에는 조직을 절취하지 않고 악성 여부를 판정할 수 있는 방법으로 종양에만 특이적으로 집적되는 핵의학 검사법을 이용

하여 악성과 양성을 감별하는 연구들이 진행중이고, 사용되고 있는 방사성 동위원소로 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, ^{201}Tl , $^{67}\text{Ga citrate}$ 등이 있다. 단클론 항체를 이용한 면역 scintigraphy와 $^{18}\text{F-FDG PET}$, 수용체에 대한 리간드인 $^{18}\text{F-estradiol PET}$ 도 있다¹². 이 중에서 가장 효과적이고 최우선으로 선택되는 것은 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 이다. $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 가 종양에 섭취되는 기전은 아직 명백하지 않지만 종양 세포질에 결합되어 지방 친화성과 세포 미토콘드리아 함량 등에 영향을 주는 것으로 추측하고 있으며, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 를 정맥 주사한 후 30분 이내에 찍은 스캔과 2-3시간 후에 찍은 후기 스캔을 비교하면 악성 종양은 초기와 후기 모두에서 강한 섭취를 보이지만 양성 종양은 초기에 강한 섭취를 보이지만 후기에는 감소하는 양상을 보인다¹¹. $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 는 악성 종양에서 골 전이 유무를 확인하기 위하여 가장 흔히 사용되는 동위원소로 유선 종양의 경우 수술 전에 병기(病期)를 결정하기 위하여 시행되고 있다. $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 가 종양 병소에 축적되는 기전은 확실하지 않지만 신생 혈관의 증가⁴, 염증 변화, 국소적인 칼슘대사 변화⁶, collagen 축적¹⁶ 등의 여러 가지 가능성을 추측하고 있다.

본 증례에서 유선 종양이 폐로 전이 여부를 관찰하였으나 전이에서 볼 수 있는 간질 폐터인 다수의 소결절양 음영과 비혈관성 선상 음영 그리고 간질조직의 밀도 증가로 인한 폐야의 전체 대비도의 저하 현상은 없었다. 방사선 사진상에서 서혜부 허니아 부위에 낭내 가스 음영이 있었고, 허니아 부위 앞쪽에 뼈 밀도의 음영이 관찰되었다. 핵의학적 검사에서는 dynamic image에서 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 를 정맥으로 투여하자 우선적으로 순환 혈류량이 많은 심장에서 강한 집적 현상으로 심장에 높은 방사선 섭취가 증가된 양상을 보였고 시간이 지날수록 순환 혈류를 타고 전신으로 퍼져나가는 것이 확인되었다. Blood pool image에서 염증으로 인한 방사성 동위원소의 병적 집적현상은 없었고 주위 연부조직에서 미만성 섭취와 상부 순환장기로 부티 유입되는 혈류를 통해 신장에서 섭취가 증가되었다. 본 환축에서는 blood pool image에서 이상적인 섭취 증가는 없었지만 delayed image에서는 방사선 사진상에서 관찰된 골밀도 부위에서 이상적인 섭취 증가가 나타났고 이는 한쪽에 국소적인 열소이었으며 다른 곳에서는 이러한 이상열소 현상이 관찰되지 않았다. 본 환축은 국소적으로 방사능이 섭취되고 다른 유선조직에는 연부조직 밀도의 섭취를 보여 골성 악성종양으로 판정하였다. 이러한 결과는 정상인에게 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 로 유방을 촬영하면 양쪽 유방이 거의 대칭적으로 균일하게 미미한 방사능 섭취를 보인다는 소견¹³과 서로 일치하였다. 병리조직학적 검사에서 간질 결합조직과 유선상피 세포, 근상피 세포 등에서 증식성 변화를 보였고, 선세포가 선관을 이루면서 증식하여 방 주변의 결합조직 내로 일부 침윤과 증식이 있었으며, 연골 세포에서 연골화가 진행된 선암종(adenocarcinoma)을 확인하였고, 다른 유선 종양에서는 유선 비대 소견을 보이는 양성 종양(adenoma)임을 확인하였다.

이상의 결과에서 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 를 이용한 유선 종양 검사는 유선 종양에서 염증 유무를 진단하거나 골성 조직을 형성하

는 암종을 진단하는데 유용하지만 양성과 악성을 구별하는 것은 곤란하였다. 그리고 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 를 이용한 유선 종양의 전신 스캔은 유방 종괴에서 염증 유무를 확인하거나, 종양 부위에 골성 조직 형성 유무를 판단하는데는 효과적이었다.

결 론

12세령 암컷 Yorkshire terrier가 호흡 곤란, 하복부의 유선 종괴와 서혜부 허니아로 본 대학에 내원한 환축에서 방사선 사진상에서 서혜부 허니아 부위에 낭내 가스 음영이 있었고, 허니아 부위 앞쪽에 뼈 밀도의 음영이 관찰되었다. 핵의학적 검사에서는 blood pool image에서 이상적인 섭취 증가는 없었지만 delayed image에서는 방사선 사진상에서 관찰된 골 밀도 부위에서 이상적인 섭취 증가가 나타났고 이는 한쪽에 국소적인 열소이었으며 다른 곳에서는 이러한 이상열소 현상이 관찰되지 않았다. 본 환축은 국소적으로 방사능이 섭취되고 다른 유선조직에는 연부조직 밀도의 섭취를 보여 골성 악성종양으로 판정하였다. 병리조직학적 검사에서 간질 결합조직과 유선상피 세포, 근상피 세포 등에서 증식성 변화를 보였고, 선세포가 선관을 이루면서 증식하여 선방 주변의 결합조직 내로 일부 침윤과 증식이 있었으며, 연골세포에 의해 연골화가 진행된 선암종(adenocarcinoma)을 확인하였고, 다른 유선 종양에서는 유선의 비대 소견을 보이는 양성 종양(adenoma)임을 확인하였다. 이상의 결과에서 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 를 이용한 유선 종양의 전신 스캔은 유방 종괴에서 염증의 유무를 확인하거나, 종양 부위에 골성 조직의 형성 유무를 판단하는데는 효과적이라 생각된다.

참 고 문 헌

- Berghammer P, Obwegeser R, Mulaier-Ertl S, Karanikas G, Wiltshcke C, Kubista E, Sinzinger H, Zielinski C. ^{99m}Tc -Tetrofosmin Scintigraphy and Breast Cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 87-90.
- Bombadieri E, Crippa F, Maffioli L, Greco M. Nuclear medicine techniques for the study of breast cancer. *Eur J Nucl Med*. 1997; 24: 809-824.
- Ciatto S, Rosselli del Turco M, Catarzi S, Morrone D. The contribution of ultrasonography to the differential diagnosis of breast cancer. *Neoplasma* 1994; 41: 341-345.
- Deligny CL, Gelsem WJ, Tji TG, Hygeian YM, Vink HA. Bone seeking radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1990;17:161-174
- Elizabeth AS. Mammary gland neoplasia. In: Stephen JH, Robert GS. Saunders manual of small animal practice, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders 2000: 222-225.
- Francis MD. The inhibition of calcium hydroxyapatite crystal growth by polyphosphonates and polyphosphates. *Calc Tiss Res* 1969;3:151-162.
- Gonzalez de Bulnes A, Garcia Fernandez P, Mayenco Aguirre AM, Sanchez de la Muela M. Ultrasonographic imaging of canine mammary tumours. *Vet Rec* 1998; 143: 687-689.
- Hamilton JM, Else RW, Forshaw P. Oestrogen receptors in

- canine mammary tumours. *Vet Rec* 1977; 101: 258-260.
9. Hoi YJ, Hsieh JF, Tsai SC, Sun SS, Kao CH. Usefulness of Technetium- 99m tetrofosmin mammoscintigraphy as compared to mammography for detecting and differentating palpable breast masses of young Taiwanese women. *Anticancer Res* 2000; 20: 2061-2064.
 10. Lee VW, Sax EJ, McAneny DB, Pollack S, Blanchard RA, Beazley RM, Kavanah MT, Ward RJ. A complementary role for Thallium-201 scintigraphy with mammography in the diagnosis of breast cancer. *J Nucl Med* 1993; 34: 2095-2100.
 11. Lu G, Shih WJ, Huang HY, Long MQ, Sun Q, Liu YH, Chou C. 99Tcm-MIBI mammoscintigraphy of breast masses: early and delayed imaging. *Nucl Med Commun* 1995; 16: 150-156.
 12. Mintun MA, Welch MJ, Siegel BA, Mathias CJ, Brodack JW, McGuire AH, Katzenellenbogen JA. Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiol* 1988; 169: 45-48.
 13. Moris JS, Dobson JM, Bostock DE, O' Farrell E. Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms. *Vet Rec* 1998; 142: 656-658.
 14. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Nasu S, Suzuki Y, Yasuda S, Shohtsu A. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: comparison with 99Tcm-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun*. 2001; 22(8) :875-879.
 15. Piccolo S, Lastoria S, Mainolfi C, Muto P, Bazzicalupo L, Salvatore M. Technetium-99m-methylene diphosphonate scintimammography to image primary breast cancer. *J Nucl Med* 1995; 36: 718-724.
 16. Rosenthal L, Kaye M. Observations on the mechanism of 99mTc-labeled phosphate complex uptake in metabolic bone disease. *Semin Nucl Med* 1975; 6: 59-64.
 17. Rutteman GR. Mammary tumors in the dog. In: Kirk' s current veterinary therapy XII. Philadelphia: WB saunders. 1995; 518-523.
 18. Rutteman GR, Misdorp W. Hormonal background of canine and feline mammary tumours. *J Reprod Fertil* 1993; 47(suppl): 483-487.
 19. Rutteman GR, Misdorp W, Blankenstein MA, van den Brom WE. Oestrogen (ER) and progestin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: different receptor profile in non-malignant and malignant states. *Br J Cancer* 1988; 58: 594-599.
 20. Schneider R, Dorn CR, Taylor DO. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43: 1249.
 21. Umschaden HW, Haselbach H. MR mammography: current status and indication. *Acta Med Austriaca* 1997; 24: 39-45.