

유방암 진료에 있어 핵의학의 새로운 역할



김 덕 윤
경희대학병원 핵의학과 조교수

유방암의 진단

미국의 경우 1988년 이후부터 유방암이 암으로 인한 여성 사망원인중 가장 높은 위치를 차지하고 있다. 우리나라 역시 여성의 악성 종양 중 위암에 이어 두 번째로 흔한 암으로 발표되고 있으며 한해 동안 약 5000명의 환자가 전국적으로 발생하여 약 1000명이 사망하는 것으로 추정되고 있다. 국내에서 유방암은 매년 증가 추세를 나타내어 1996년에는 10만명당 16.7명이던 것이 1998년에는 20.3명, 2000년에는 22.9명으로 산출되고 있다. 생활양식이 서구화되면서 지방 섭취의 증가와 이로 인한 비만의 증가, 출산율 및 수유 감소, 만혼, 조기 초경 및 만기 폐경 등의 위험인자 증가로 인하여 앞으로 더욱 증가할 것으로 예상된다.

그러나 여러 종양 중 유방암은 비교적 예후가 좋은 종양으로 조기에 발견하여 적절하게 치료를 받으면 70%이상의 장기 생존율이 가능한 질환이다. 따라서 유방암의 사망률 감소를 위해서는 유방암의 조기발견과 예후인자 유무를 기준으로 병기를 올바르게 진단하는 것이 무엇보다 중요하다.

조기 진단은 자가 검진과 경험이 많은 의사에 의한 진찰 및 유방촬영술 (mammography)이 주로 이용된다. 특히 유방촬영술은 유방암의 색출과 진단에 있어 매우 중요한 역할을 하는 검사이나 몇가지 중요한 문제점이 있다. 즉 치밀한 유방조직, 성형 목적으로 실리콘을 주사한 유방, 방사선 조사, 수술이나 생검 등에서는 검사의 예민도가 감소하여 위음성율이 10-15%로 알려져 있다. 따라서 위음성 예에서는 진단이 늦어지게 되고 결과적으로 나쁜 결과를 초래하게 된다. 뿐만 아니라 유방촬영술은 악성과 양성 병소를 감별하기 어려운 상황이 종종 발생한다. 유방촬영술은 양성예측도 (posi-

tive predictability)가 매우 낮은 것으로 알려져 있는데 이는 검사 결과가 양성인 경우 정말로 유방암에 걸려 있을 확률을 의미하는 지표로 유방촬영술의 경우 전체적으로 5-20%만이 유방암 환자로 확인되고 있다. 따라서 유방촬영술의 결과를 기준으로 진료하게 되면 양성병소에서 불필요한 조직생검이 많이 시행되어짐을 의미한다. 뿐만 아니라 일부 연구에 따르면 유방촬영술에서 병소가 의심되어 수술하는 환자 10명중 6-8명은 양성 종양으로 판정받는다고 한다. 따라서 환자에게 신체적 불편과 심리적 불쾌감을 초래하고 불필요하게 의료비가 지출된다. 또한 림프절의 전이와 종양의 크기는 매우 중요한 예후인자로 알려져 있는데 이는 유방촬영술만으로는 알기 어려운 정보이다. 이와 같은 제한점을 극복하기 위하여 여러 검사방법이 보완

적으로 이용된다. 따라서 초음파 검사, 디지털 유방촬영술, 전산화단층촬영 (CT)나 자기공명검사 (MRI)의 검사가 추가적으로 이용되며 최근에는 핵의학 검사의 유용성이 강조되고 있다.

유방암에서 핵의학의 이용

핵의학 검사가 유방암의 진료에 이용되기 시작한 것은 50년전 ^{32}P 를 사용한 것을 필두로 이후 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-pertechnetate}$, ^{67}Ga 등이 사용된 바 있으며 1980년대 이후부터 ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc tetrofosmin}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$, $^{111}\text{In-octreotide}$ 등이 소개되었고 현재 가장 유용하게 사용되는 $^{99\text{m}}\text{Tc sestamibi}$ (혹은 MIBI)가 적용되기 시작하였다.

표 1. 유방암의 진료에 사용되는 방사성 의약품

신티그라피 혹은 SPECT 영상	PET 영상
1. 방사성 동위원소 표지 단세포균 항체	1. $^{18}\text{F-FDG}$
2. 관류 영상	2. L-methyl- $^{11}\text{C-methionine}$
$^{201}\text{Thallium}$	3. 수용체 영상
$^{99\text{m}}\text{Tc-sestamibi}$ (MIBI)	$^{21-18}\text{F-16-ethyl-19-norprogesterone}$
$^{99\text{m}}\text{Tc-tetrofosmin}$	$^{16\beta-18}\text{F-fluoromoxestrol}$
3. 수용체 영상	$^{16\beta-18}\text{F-fluoroestradiol}$
$^{111}\text{In-DTPA-octreotide}$	
$^{123}\text{I-16-estradiol}$	
4. 비특이적인 섭취기전	
$^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$	

표1과 같이 유방암의 진료에 여러 방사성의약품이 사용될 수 있으나 이중 가장 유용한 핵의학 검사는 ^{99m}Tc -sestamibi 유방신티그라피와 PET 그리고 전초절 (sentinel lymph node) 림프신티그라피의 세가지로 요약할 수 있다.

유방촬영술과는 달리 ^{99m}Tc -sestamibi 유방신티그라피는 유방조직의 치밀도나 섬유화, 실리콘 등 유방삽입물에 영향을 받지 않고, 악성과 양성 조직을 감별하는 능력이 우수하다.

따라서 유방촬영술의 낮은 양성예측도를 증가시킬 수 있다. 그러나 유방촬영술과 유방신티그라피는 경쟁적인 관계의 검사가 아니라 상호보완적인 특성을 지니고 있다. 따라서 유방촬영술의 정확한 정보가 없이는 유방신티그라피의 정확한 해석에 어려움이 있으며 역으로 유방촬영술의 한계를 유방신티그라피가 보완해준다.

최근 양전자방출단층촬영 (PET)이 종양 전반에 걸쳐 널리 이용되면서 유방암에서도 활발하게 적용되고 있으며 임상적 역할이 점차 규명되고 있다. 해상력이 뛰어나 질병 감별에 유용하게 사용되는 CT나 MRI는 해부학적인 구조 변화가 발생해야만 감별할 수 있는데 비하여 PET은 생리학, 생화학적 체내변화를 감별할 수 있으므로 해부학적 변화가 오기 전에 정확한 진단과 판정이 가능한 장점이 있다. PET에서 사용하는 동위원소는 신체내에서 대사되는 대사물이나 약제의 구성성분으로 포도당, 아미노산 등 다양한 유기화합물을 포함하고 있으나 임상적으로는 ^{18}F -FDG가 주로 이용된다. 즉 악성종양에서 당대사가 증가되어 FDG의 섭취가 증가하는 기전을 이용하여 유방 종양의 악성 여부를 판정한다. 전신 영상이기 때문에 유방 종양의 악성 여부외에도 림프절 전이, 원위조직으로의 전이 등을 한번에 평가할 수 있는 매우 효율적인 검사 방법이다.

유방암의 예후는 액와림프절의 전이 정도에 따라 크게 영향을 받는데 PET는 매우 우수한 성적을 나타내고 있다. 그러나 매우 작은 병소는 놓칠 수 있어 10-20%의 위음성 결과를 나타내는 문제점이 있다. 또한 PET은 항암요법의 치료후 반응을 조기에 평가하는데 유용하며 이는 중요한 임상적응증으로 인식되고 있다.

유방암의 전이는 주로 림프절을 따라 이루어지므로 림프신티그라피를 시행하면 림프절 전이에 대한 정보를 얻을 수 있다. 뿐만 아니라 감마선을 측정할 수 있는 소식자 (probe)를 이용하여 림프절의 방사능 분포를 수술중 직접 평가함으로써 림프절의 전이 여부를 확인할 수 있다.

1. ^{99m}Tc -sestamibi 유방신티그라피

1.1. 유방암에서의 진단 성적

^{99m}Tc -sestamibi는 종양의 진단에 비특이적으로 널리 사용되는 방사성의약품이나 아직도 섭취 기전에 대해서는 정확하게 알려져 있지 않다. 세포 내에서 미토콘드리아에 주로 분포하는데 ^{99m}Tc -sestamibi의 양성전하와 미토콘드리아의 음성전하 사이에 전기적 (electrostatic) 결합에 의해 섭취된다. 그러나 종양에서 ^{99m}Tc -sestamibi가 섭취되는 것은 단순하지 않으며 종양의 관류 정도, 조직학적 분류, 대사 상태 등 다른 요소가 관여한다. 검사방법은 ^{99m}Tc -sestamibi를 병소의 반대쪽 팔에 주사하는데 환자는 엎드린 자세를 취하며 동위원소 주사후 5-10분 후에 영상을 얻는다. 유방의 좌우 측면 영상과 전흉부 영상을 함께 얻으며 유방과 액와부, 흉부를 포함하도록 한다.

유방암 진단에 있어 유방촬영술과 진찰의 예민도는 85% 정도이다. 양성 예측도는 15-30%로 매

우 낮은 편이다. 2727 명의 유방 병소를 대상으로 시행된 연구에서 유방암의 진단에 대한 유방신티그라피의 예민도는 83.3%, 특이도는 81.3%로 나타났다. 국내에서도 2000년도 대한핵의학회지에 발표된 연구에 따르면 305명의 유방암 환자에서 ^{99m}Tc-sestamibi 스캔을 시행하여 검사의 예민도, 특이도가 각각 85.2%, 93.4% 였으며, 양성예측율과 음성예측율이 각각 92.9%, 85.9%로 우수한 성적을 보고하였다.

또한 Taillefer 등은 100명의 유방암 환자를 대상으로 ^{99m}Tc-sestamibi의 액와부 림프절 전이에 대한 예민도와 특이도를 각각 79.2%, 84.6%로 높게 보고하였으나 국내에서의 연구결과는 이보다 낮은 성적을 보고하고 있고 보고자마다 상이한 예민도와 특이도를 보이고 있으므로 더 연구가 필요한 실정이다.

1.2. 항암치료에 대한 효과 예측과 판정

최근 암수술의 새로운 경향중 하나는 수술전에 항암요법을 먼저 시행해서 종양의 크기를 감소시킨 후 수술을 시행하는 것인데 이를 보조적 항암요법 (neoadjuvant chemotherapy)라고 한다. 그러나 수술전 보조적 항암요법에 대한 반응은 40% 정도로 낮은 수준이므로 어떤 환자가 이 치료에 반응할 것인가를 미리 예측하는 것이 중요하다. 따라서 치료에 반응하지 않는 60%의 환자에서 육체적, 경제적으로 부담스럽고 불필요한 치료를 받지 않도록 해야하는데 유방신티그라피가 이 역할을 담당할 수 있다.

^{99m}Tc-sestamibi가 유방암 세포에서 섭취되는 기전은 단순하면서도 복잡하다. 암세포에는 항암 물질을 세포밖으로 배출시키는 p-당단백 (p-

glycoprotein)이 세포막에 있고 이것을 조절하는 유전자인 다약제내성 유전자 (multidrug resistance gene ; MDR gene)가 있다.

Sestamibi는 이런 p-당단백에 의하여 세포밖으로 배출되기 때문에 MDR 유전자의 존재 유무를 영상화할 수 있다. 즉 암조직에 sestamibi의 섭취가 감소되어 있으면 이 유전자가 있다는 것을 의미하고 항암제 치료에 반응하지 않는 것을 예측할 수 있다. 따라서 sestamibi를 주사한 후 5분 영상에서 종양이 보이고 60분 영상에서 관찰되지 않으며 다약제내성 유전자를 가지고 있음을 나타낸다. 일부 연구에서는 역으로 sestamibi의 초기 섭취가 많을수록 항암요법에 대한 효과가 좋았다는 결과를 발표하기도 하였다.

또한 sestamibi의 섭취 변화가 치료에 대한 반응을 잘 반영한다. 한 연구에서는 항암치료에 반응이 있었던 환자군에서는 치료후 첫 2개월째 시행된 sestamibi 스캔에서 섭취가 평균 35% 감소한데 비하여 치료에 대한 반응이 없었던 환자군에서는 17%의 증가를 나타냈다. 이와 같이 해부학적 변화가 나타나기 전에 생리, 대사 변화를 확인할 수 있는 핵의학 검사는 치료에 대한 반응을 조기에 평가할 수 있다.

1.3. 제한점

유방신티그라피의 큰 문제점은 위양성율이 25%까지 높게 보고되는 것이다. 국소 염증, 섬유선종 (fibroadenoma), 섬유낭종성 (fibrocystic) 변화와 같은 양성 병소가 위양성 결과를 유발하는 원인으로 알려져 있다. 특히 청소년기의 선종과 증식성 질환의 경우 미토콘드리아의 활성도가 높아 위양성을 일으킬 수 있다.

또한 1~1.5cm 이하의 작은 병소에서는 검사의 예민도가 낮다. 758 병소를 대상으로 시행한 연구에서 유방암 진단의 예민도는 88.2%, 특이도는 79.2% 였다. 그러나 진찰상 촉진되지 않는 492개의 병소만을 대상으로 예민도와 특이도를 보면 각각 55.0%와 86.4%로 예민도가 유의하게 낮아짐

을 알 수 있다. 따라서 최근에는 유방 신티그라피만을 위하여 특별히 제작된 감마카메라가 개발되었다. 이 카메라는 시야가 작아서 10×10에서 20×20cm² 정도이며 내인성 공간해상도가 향상되어 (2mm full width at half maximum) 1cm이하의 병소도 잘 찾아 낼 것으로 기대된다.

표 2. 유방신티그라피의 적응증

진단적 목적의 적응증

1. 50세 이하의 환자에서 유방촬영술 결과가 명확하지 않거나 종괴가 만져지는 환자
2. 유방촬영술의 결과가 확실하지 않은 조밀 유방환자
3. 폐경후 호르몬 대체요법을 받고 있는 환자
4. 이전에 유방 수술을 받아서 해부학적 구조가 변화된 경우
5. 유방암 종양 추적자가 증가되어 있으나 종괴가 만져지지 않는 환자
6. 원발성 유방암의 증거는 없으나 액와부 림프절에 병소가 있는 환자

유방암의 범위 평가의 적응증

1. 다발성 혹은 양측성 유방암이 의심되는 경우
2. 액와부 림프절의 침범 가능성이 있는 경우
3. 유방암의 범위에 있어 서로 다른 영상 검사 사이에 차이가 있는 경우
4. 조직 생검의 위치 결정
5. 조직 생검 후 남아있는 잔여 병변을 찾을 경우
6. 유방 혹은 국소 조직에서 재발한 국소암을 찾아야 하는 경우

2. Tc-99m Tetrofosmin 유방신티그라피

Sestamibi와 마찬가지로 양이온의 ^{99m}Tc-tetrofosmin 역시 심장관류 영상 목적으로 개발된 방사성 의약품이다. Tetrofosmin도 종양세포에서 섭취되는 기전이 명확하게 밝혀져 있지않으나 sestamibi와 유사한 기전에 의하여 섭취되는

것으로 알려졌다.

Tetrofosmin은 sestamibi는 달리 표지 과정에서 끊이는 과정이 필요없고 실온 상에서도 표지가 가능하므로 사용이 간편하며 혈액풀과 간에서 제거되는 속도가 sestamibi에 비하여 상대적으로 빠르기 때문에 종양대 배후의 비가 나아져 종양의 진단에 더 유리할 것으로 예상된다. 그러나 현재까지

유방암의 진단능에 대하여 알려진 연구결과에서는 sestamibi에 비하여 유의한 차이는 없는 것으로 알려졌다.

3. 뼈스캔

^{99m}Tc -MDP는 핵의학에서 가장 흔히 사용되는 뼈스캔에서 사용되는 방사성의약품으로 유방암의 골격 전이 평가에 오래전부터 이용되어 왔다. 저렴한 검사비용으로 쉽게 이용할 수 있는 검사방법으로 그 유용성은 잘 검증되어 있다.

4. 양전자방출 단층촬영 (PET)

PET는 유방암의 진단과 병기 결정, 예후 판정에 유용하게 이용된다. 서울대학병원에서 1995년 6월부터 1996년 11월까지 총 27예의 유방암에 대한 PET 결과 분석에서 원발 종양의 진단에 있어 97%의 정확도를 보였다. 이는 유방촬영술의 67%나 이하적 검사 78%에 비하여 우수한 성적이다. 그러나 다른 연구에서 1cm 미만의 병소는 진단이 쉽지 않아 ^{99m}Tc -sestamibi 유방신티그래피에 비하여 뚜렷한 장점을 찾기 어렵다고 지적하기도 한다.

다른 종양과 마찬가지로 유방암도 종양의 병기에 따라 예후가 큰 차이를 나타내는데 예를 들어 5년 생존율이 유방암 1기에서는 75-92%로 비교적 높은 것에 비하여 4기에서는 15%에 불과하다. 따라서 정확한 진단과 병기 결정이 환자의 치료방향을 정하고 예후를 정확하게 추정할 수 있는 근거가 된다. PET은 전이 병소 여부를 평가하여 정확한 병기 결정과 치료효과 판정 및 예후 추정에 유용하게 이용되며 특히 항암약제에 대한 효과를 조기에 알 수 있는 것이 큰 장점이다. 따라서 단순한 진

단 목적보다는 치료 방향 설정과 효과 판정에 더 유용한 방법이라고 생각되고 있다.

또한 유방암에서는 에스트로겐 수용체의 존재 여부가 치료 및 예후에 영향을 미치는데 16α [^{18}F]fluroestradiol- 17β (^{18}F -FES)를 이용하면 에스트로겐 수용체의 유무를 확인할 수 있다.

4.1. 병기결정

유방암 환자에 있어 액와부 림프절 전이 여부와 침범 정도는 예후에 매우 중요하다.

167명의 유방암 환자를 대상으로 시행한 Greco 등의 연구에서는 액와부 림프절 전이의 진단에 있어 FDG-PET의 예민도 94.4%, 특이도 86.3%로 우수한 성적을 나타냈고, Schirrmeister는 117명의 유방암 환자에서 예민도 79%, 특이도 92%의 결과를 보고하였다. 흥미로운 사실은 예민도가 높아지면 특이도가 낮아지고, 예민도가 낮아지면 특이도가 높아진다는 것으로 진단 기준을 어떻게 정하는가에 따라 검사 결과가 영향을 받고 있음을 알 수 있다. 흉부내 림프절 전이 평가에서도 전반적인 정확도가 88%로 CT의 73%보다 유의하게 높았다. 그러나 일부 연구에서는 PET가 작은 림프절 전이의 진단에 매우 취약함을 보고하고 있어 1-2cm 미만의 병소를 찾는 데는 제한점이 있음을 시사한다.

4.2. 유방암의 전이 병소 진단

유방암은 림프절과 폐, 간과 골격으로 흔히 전이된다. 따라서 전이 병소 평가에 흉부 X-선 검사, 복부 초음파검사, 뼈스캔 등이 일반적으로 이용된다. 추가적으로 CT, MRI가 이용되지만 최근에는

PET의 유용성에 대한 관심이 증가하고 있다. PET은 빠스캔에 비하여 골격의 전이 병소를 더 많이 찾아내는 것으로 알려졌으나 전반적으로 전이 병소의 진단에 있어 PET의 유용성에 대해서는 더 연구가 필요한 실정이다.

4.3. 치료효과 평가

항암치료 자체가 환자로서는 견디기 힘든 과정이기 때문에 항암치료에 대한 효과가 적을 것으로 예상되는 환자에서는 추가적인 항암치료를 중단해야 한다. 30명의 유방암 환자를 대상으로 시행된 연구에서 첫 번째 항암치료 시행후 치료에 대한 병리조직학적 반응을 예측하는데 있어 PET의 예민도가 90%, 특이도가 74%로 나타났다. 초기 PET 검사에 비하여 첫 번째 항암치료후 FDG의 섭취감소를 55% 이상을 기준으로 설정했을 때 치료에 대한 반응을 예측하는 예민도가 100%, 특이도는 85%로 높게 나타났다.

이와 같이 PET는 유방암의 진단, 병기 결정 외에도 항암치료에 대한 반응을 조기에 알 수 있으므로 환자에게 부담이 되는 항암요법의 지속 여부를 결정할 수 있다. 그러나 PET는 고가의 검사이므로 향후 경제효용적 측면과 임상적 유용성에 대하여 보다 정확한 평가가 있어야 할 것이다.

5. 전초 (sentinel) 림프절 신티그래피와 수술중 감마선 측정 소식자 (probe)의 이용

림프신티그래피는 림프절에 섭취되는 방사성의 약품을 이용하여 림프절의 흐름을 평가하는 방법으로 수십년 동안 사용되어온 핵의학 검사 중 하나이다. 90년대부터는 종양에서 전초(前哨)림프절의

중요성이 강조되면서 림프신티그래피를 종양에서 활발하게 적용하게 되었고 특히 유방암에서 임상 적용이 활발해지고 있다. 더욱이 감마선을 측정하는 소식자를 이용하여 수술중 방사능의 섭취가 증가된 림프절을 찾아 림프의 전이 여부를 평가함으로써 수술 범위를 정확하게 결정할 수 있다.

전초절이란 종양이 림프를 따라 전이될 때 처음 거치게 되는 림프절을 의미하며 림프에 의한 전이 여부를 평가할 때 매우 중요한 의미를 지니게 된다. 림프신티그래피를 시행하여 전초절의 방사능 섭취가 증가되어 있으나 유방암이 전이되지 않은 것으로 나타나면 실제로 림프를 통한 전이가 없을 가능성이 98%로 매우 높다. 방법은 수술전에 종양 주위 혹은 종양내로 방사성의약품을 주사한 후 림프신티그래피 영상을 얻어 림프의 흐름을 관찰하고, 수술시 감마선 소식자를 이용하여 림프절의 방사능의 분포를 확인하여 정확한 수술 부위를 결정한다. 특히 유방암은 특히 림프절에 의한 전이가 주요 기전이므로 림프절의 침범 정도를 정확하게 평가하는 것이 치료의 방향과 예후에 중요하다.

여러 연구결과를 종합하면 수술전 림프신티그래피와 수술중 감마선 소식자를 이용한 방사능 측정 및 전통적인 blue dye 방법을 모두 사용하였을 때 전초절을 확인하는 예민도가 87-98%, 평균적으로 94%로 나타났다.

더욱이 최근의 유방암의 수술 원칙은 가능한 한 유방조직을 보존하여 합병증의 발생을 낮추는 추세이므로 이런 방법이 수술의 범위를 결정하는데 크게 도움이 된다. 이 방법은 핵의학과 외과 의사의 긴밀한 협조가 요망되며 사용하는 방사성의약품의 입자크기, 주사부위 등 여러 과정에 대한 표준화가 필요한 실정이나 향후 더 활발하게 적용되어 좋은 결과가 기대된다. **KRIA**

참고 문헌

1. 김인주 유방암 진단에서 유방 스캔의 역할. 대한핵의학회지 2001;35:213-23
2. 노동영 유방암에서 PET의 응용. 대한핵의학회지 2002;36:34-8
3. Alazrakr NP, et al : Sentinel node staging of early breast cancer using lymphoscintigraphy and the intraoperative gamma detecting probe. Radiol Clin North Am. 2001;39:947-56
4. Khalkhali I, Vargas HI : The role of nuclear medicine in breast cancer detection. Radiol Clin North Am. 2001;39:1053-68
5. Morita ET, et al : Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. Surg Clin North Am. 2000;80:1721-39
6. Prats E, et al : Symposium of breast imaging. Nucl Med Commun. 2002;23:607-27
7. Wahl RL : Current status of PET in breast cancer imaging, staging and therapy. Semin Roentgenol. 2001;36:250-60