

최신 종양 자기공명영상기법

박 동 우 | 한양대학교구리병원 영상의학과

Advances in magnetic resonance technique for tumor imaging

Dong Woo Park, MD

Department of Radiology, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

The development of advanced magnetic resonance (MR) imaging techniques for tumors has not only lead to improved diagnostic accuracy, but has also assisted with tumor staging, surgical planning, and postoperative follow-up study. Recently introduced and/or clinically used MR imaging techniques for tumors, including chemical exchange saturation transfer imaging, molecular imaging, magnetic resonance spectroscopy, perfusion, and blood flow suppression techniques, could improve diagnostic accuracy and provide useful information to guide the management of tumors. It is essential to properly obtain and evaluate advanced MR images for tumors, depending on the specific characteristics of each tumor.

Key Words: Magnetic resonance imaging; Neoplasms; Chemical exchange saturation transfer imaging; Molecular imaging; Perfusion weighted magnetic resonance imaging

서론

자기공명영상기법의 급속한 발전에 따라 종양의 자기공명영상의 방법이 다양화해지고 종양의 진단율과 정확도가 급격히 상승했을 뿐 아니라 병기 결정, 수술의 계획, 수술 후 추적, 예후의 예측 등에 많은 도움을 주고 있다. 최근 소개되거나 많이 이용되고 있는 종양에 대한 자기공명영상기법으로 chemical exchange saturation transfer (CEST) 영상, magnetic resonance spectroscopy, 분자영상, 관류영상 및 혈류억제기법 등을 중심으로 주요 영상 소견과 진단적 가치를 기술하고자 한다.

Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging 영상

양성자 교환이 가능한 물질 즉 amine (NH_2 , 아민) 등을 여기시키는 고유 주파수의 전자기파를 투사하여 amine 등을 여기시키면, 여기된 양성자의 일부가 주위 물분자의 양성자와 CEST현상이 일어나며 결과적으로 물분자 신호가 일부 감소하는 saturation dip이 발생한다. 이를 증폭시켜 고분자물질과 연관된 아민기를 영상화하는 것이 CEST영상이다. 양성자 교환 즉 CEST현상이 발생 가능한 물질에는 아민기(1.9 and 3.0 ppm) 이외에도 아마이드기(3.5 ppm) 또는 수산기(1.0 ppm) 등이 있다. CEST영상은 아마이드기의 기본 구조를 가진 펩타이드 자체를 직접 영상화할 수 있어, 자기공명영상의 새로운 가능성을 열어 주고 있다.

악성도가 높은 뇌종양은 아마이드기를 가지는 펩타이드를 생성하는 것으로 알려져 있어, 감별진단과 악성도를 구분하는데 CEST영상이 이용될 수 있다. 종양의 T2강조영상에서 고신호강도를 보이는 부분보다 조영증강이 일어나는 부분의

Received: March 1, 2015 Accepted: March 15, 2015

Corresponding author: Dong Woo Park
E-mail: dwpark@hanyang.ac.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

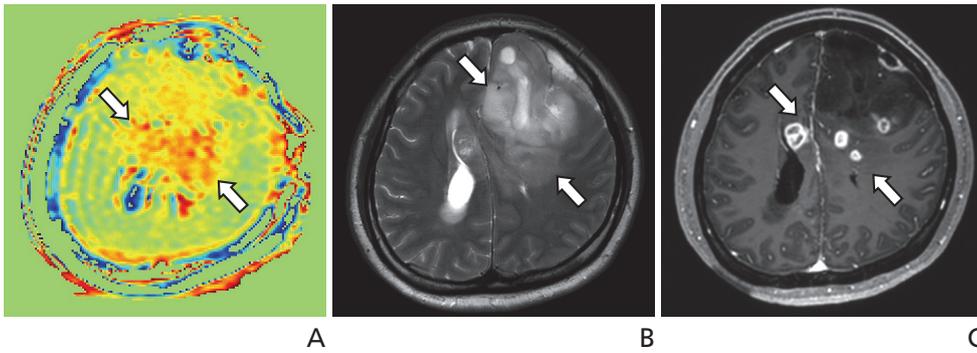


Figure 1. A 42-year-old woman with recurred multicentric glioblastoma at the left frontal lobe and anterior body of right corpus callosum. The lesional extent of tumor (arrows) on chemical exchange saturation transfer image (A) is between that on T2 weighted image (B) and contrast-enhanced T1 weighted image (C).

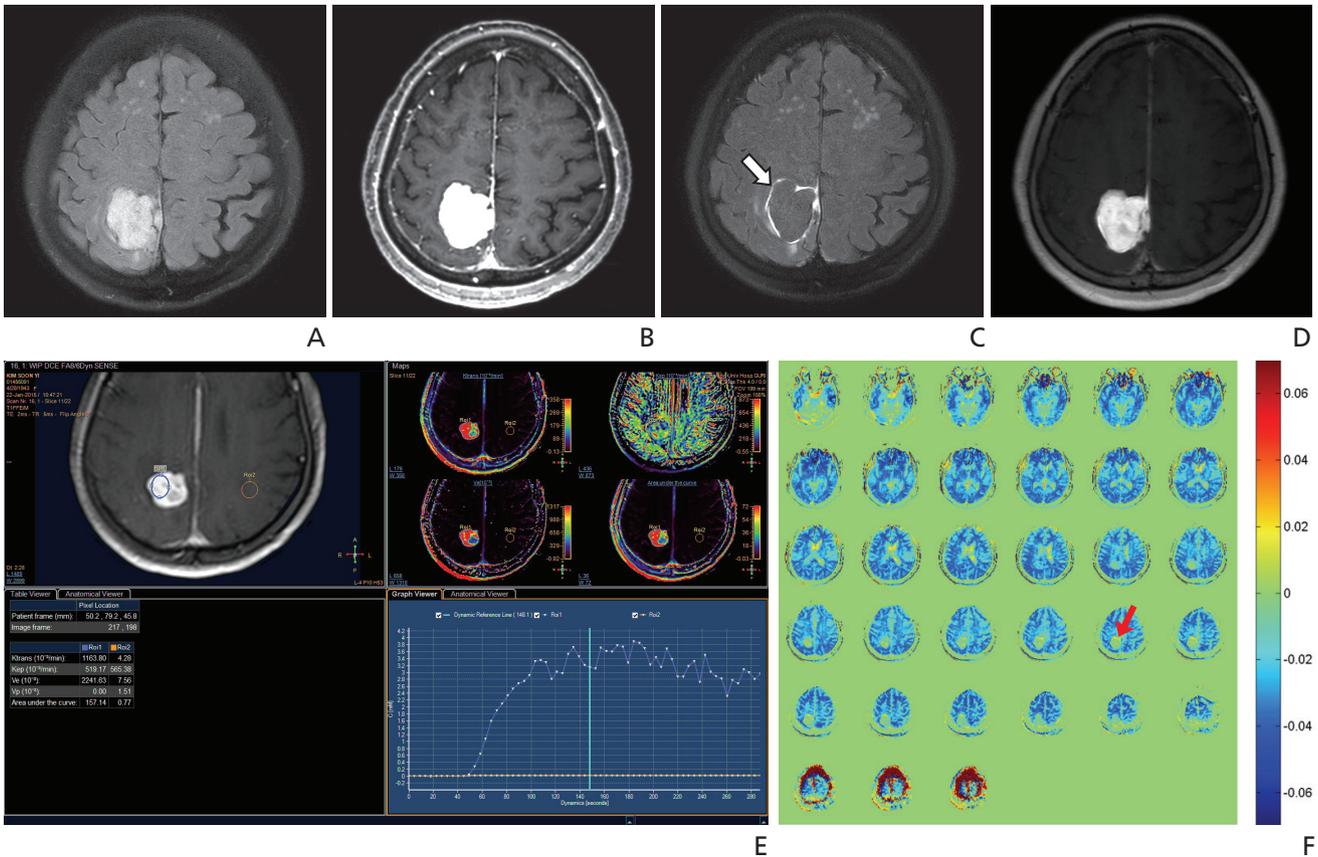


Figure 2. A 71-year-old woman with right high parietal falxine meningioma. The tumor shows well-enhancing extraaxial mass on fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (A) and enhanced T1 weighted images (T1WIs) (B), which turns into isointense mass due to high concentration of contrast except surrounding meninges (arrow) on delayed enhanced FLAIR image (C). It is clearly defined on blood flow-suppressed, enhanced T1WI with improved motion-sensitized driven-equilibrium technique (D). Dynamic contrast enhanced perfusion study (E) shows hypervascular benign mass with the gradual perfusion increase. Chemical exchange saturation transfer image (F) presents focal faint color map, suggestive of benignancy with less production of abnormal tumor protein (arrow).

크기가 일반적으로 더 작으며, CEST영상에서 종양의 비정상 펄타이드의 생성에 의해 신호변화가 일어나는 부분은 중간 정도에 해당되어 종양의 크기를 정확하게 진단할 수 있는 기준을 제시하고 있다(Figures 1,2) [1,2].

종양표적 자기공명 분자영상

종양표적 자기공명 분자영상은 종양이 상당한 크기로 진행되거나 조직의 변화가 일어나기 전, 분자 또는 세포수준

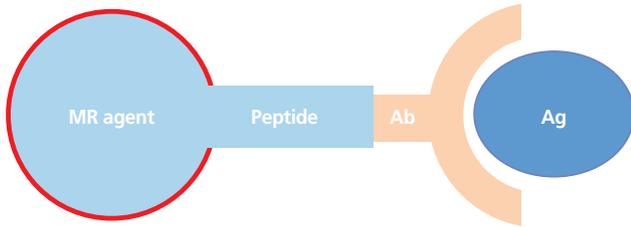


Figure 3. Schematic of a cancer-targeted imaging probe (peptide). The cancer-targeted antibody, peptide and magnetic resonance (MR) agent (contrast) are integrated into a single system, which acts as a molecular imaging platform. Ab, antibody; Ag, antigen.

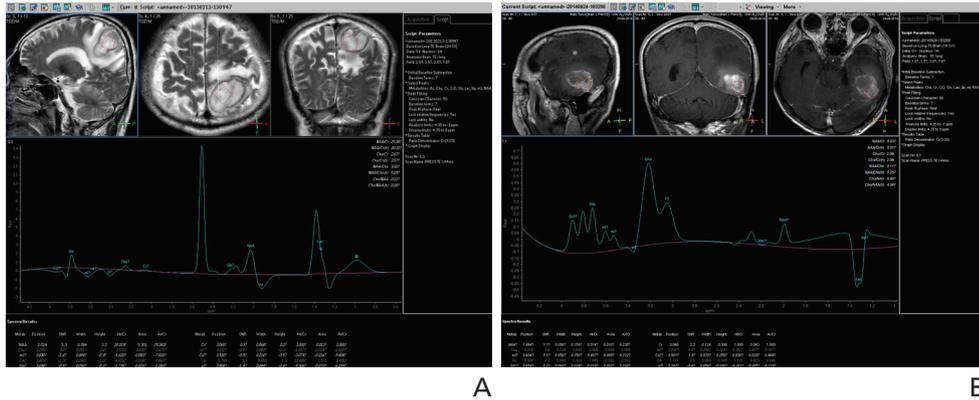


Figure 4. A 63-year-old man with left parietal abscess (A) and 68-year-old man with left temporal glioblastoma (B). Magnetic resonance spectroscopy, point resolved spectroscopy sequence shows high peaks of succinate and aspartate on abscess (A) and high choline peak/low N-acetylaspartate peak on high grade tumor (B).

에서의 병적인 변화를 종양표적 시스템을 이용하여 영상화하여 종양을 조기 진단하는 기법이다. 종양표적 자기공명 분자영상을 얻기 위해서는 암세포 구별을 가능하게 하는 종양 분자 표적, 종양 분자 표적에 특이적으로 결합하는 특정 항체 또는 펩타이드, 그리고 자기공명 영상신호를 증강시키는 조영제 또는 펩타이드를 영상화하는 CEST영상기법 등이 필요하다(Figure 3)[3].

종양표적 시스템에는 특이암의 세포 표면 엽산수용체 (난소암, 폐암, 유방암, 자궁내막암, 신장암, 대장암, 골수암 등), 종양신생혈관 생성과 전이에 중요한 세포표면 수용체와 표적 펩타이드, 항원 항체반응이 일어나는 종양 항원 등의 표적물질이 이용된다. 낮은 농도에서도 민감도 높은 T2조영제 SPIO와 신생혈관 내피세포를 표적으로 하는 E-selectin 항체를 결합한 분자영상 프로브는 활성화된 혈관 내피세포의 손상유무를 특이적으로 진단할 수 있다.

Magnetic Resonance Spectroscopy

Magnetic resonance spectroscopy는 특정 고유 주파수의 전자기파를 이용하여 수소(H1)를 여기시켜 발생된 전자기파 신호를 Fourier 변환시켜 주파수 domain의 스펙트럼으로 분석하는 방법이다. 원자핵 주위의 전자 분포 차이에 의한 chemical shift와 spin-spin coupling, J-coupling 현상에 의해 서로 다른 공명 주파수의 신호를 발생시켜 여러

spectrum으로 분리되어 나타난 신호의 위치와 모양을 근거로 대사물질을 검색한다. 데이터 획득 방법에 따라 single voxel기법과 multi-voxel (chemical shift imaging)기법으로 대별되며 single voxel기법에는 다시 long echo time의 point resolved spectroscopy기법과 short echo time의 stimulated echo acquisition

mode기법으로 나눈다. 관심 부위에서 측정된 각 대사 물질은 특정 공명주파수대의 파장 peak 값과 면적을 구할 수 있으며, N-acetylaspartate/choline, N-acetylaspartate/creatine, creatine/choline, lactate 등과 glutamin, glutamate, myoinositol 등의 대사산물을 주로 평가한다. 뇌농양, 뇌종양, 뇌 허혈증, 뇌경색, 간질 및 퇴행성 질환 등의 감별진단과 종양의 악성도 판정, 수술 및 방사선 치료 후 잔류 종양의 존재 유무, 악성종양의 재발과 방사선괴사의 감별 등에 유용하다.

뇌종양 중 악성도가 높을수록 choline/creatine 비율이 증가하고 N-acetylaspartate/creatine 비율은 감소하며, 종양내 괴사가 심할수록 강한 lipid peak, lactate peak를 보여 준다. 악성 신경아교종의 경우와 반대로 전이성 뇌종양의 종양주위부종 영역에서 choline/creatine이 증가하지 않으며, 종양이 재발한 경우와 반대로 방사선괴사나 pseudo-progression 등에서는 choline/creatine이 증가하지 않아 감별진단에 이용된다(Figure 4)[4,5].

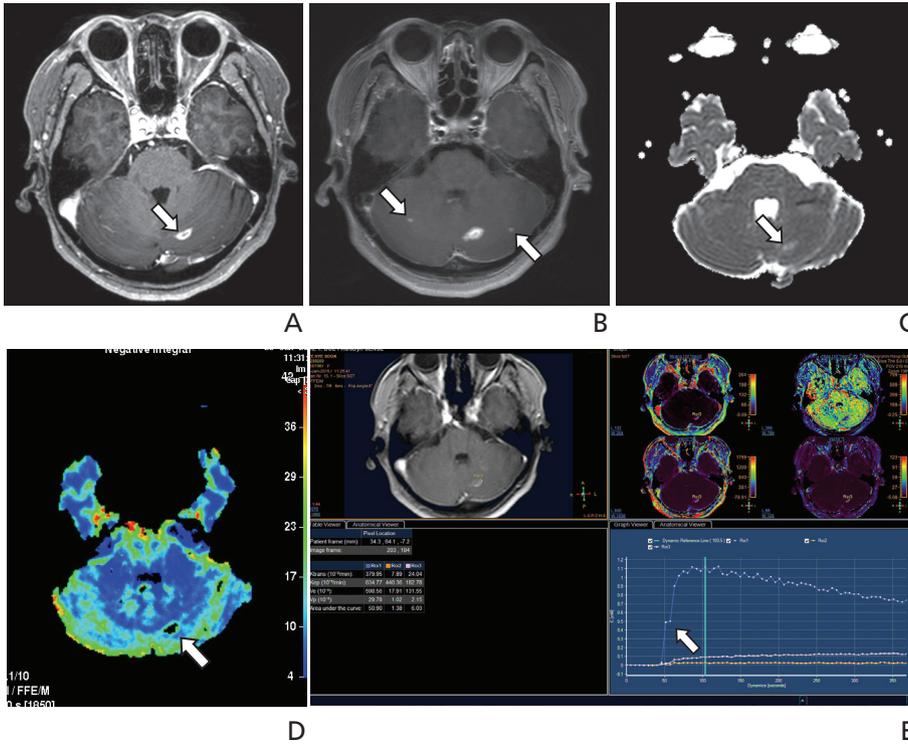


Figure 5. A 53-year-old woman with left cerebellar metastatic tumors from lung cancer. Small sized, well-enhancing metastatic tumors (arrows) are detected on enhanced T1 weighted image (A), which are additionally detected on improved motion-sensitized driven-equilibrium technique (B). It shows low signal rim on apparent diffusion coefficient map (C), suggesting high cellularity, with increased relative cerebral blood volume and early and rapidly increased permeability (blank arrow) and washout on dynamic susceptibility contrast enhanced (D) and dynamic contrast enhanced (E) perfusion magnetic resonance imaging.

DCE 관류영상은 Volume transfer constant (K_{trans}), flux rate constant between extra-vascular extracellular space and plasma (K_{ep}), plasma volume (V_p), volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue (V_e) 등의 동역학적 지표영상을 얻으며 정량적 분석이 가능하다. K_{trans} 는 혈관 내에서 혈관/세포 외 영역으로 투과되는 조영제 분율, K_{ep} 는 혈관/세포 외에서 혈관 내 영역으로 역류되는 조영제 분율($K_{ep}=K_{trans}/V_e$), V_p 는 혈관 내 plasma volume, 그리고 V_e 는 혈관/세포 외 volume을 말한다[6,7]. 급성 뇌졸중에는 혈액학적 지표영상을 얻을 수 있는 DSC 관류영상이 주로 이용되는데 반해, 뇌종양의 경우 동역학적 지표영상을 얻을 수 있는

관류 자기공명영상

관류는 모세혈관 내 혈류의 미세 순환에 의해 만들어지며, 외인성 조영제와 내인성 조영제를 사용하는 방법이 있다. 조영제를 사용하는 외인성 관류영상기법에는 T2신호 감소를 이용하는 dynamic susceptibility contrast enhanced (DSC) 관류영상과 T1신호 증가를 이용하는 dynamic contrast enhanced (DCE) 관류영상이 있으며, 내인성 조영제로 여기시킨 동맥혈을 이용하는 arterial spin labeling (ASL) 관류영상이 있다. ASL기법은 조영제를 사용하지 않으므로 반복하여 스캔할 수 있고, 조영제를 사용하기 어려운 환자에서 이용할 수 있는 장점이 있다.

DSC 관류영상은 상대적 뇌혈류량(relative cerebral blood volume, rCBV), 뇌관류량(relative cerebral blood flow), 최고조영증강시간(time to peak), 평균통과시간(mean transit time) 등의 혈액학적 지표영상을 얻으며,

는 DCE 관류영상이 많이 이용된다.

종양을 평가하는 DSC 관류영상은 주로 rCBV 지표영상을 이용하며, 신경아교종의 악성도가 높을수록 rCBV의 혈류량이 증가한다. 다만, 희소돌기아교세포종(oligodendroglioma)은 악성도에 관계없이 혈류량이 증가하여 rCBV가 증가한다. 종양의 투과율을 나타내는 DCE 관류영상의 K_{trans} 및 K_{ep} 지표영상에서, 시간에 따른 조영제 이동으로 점진적인 조영증강을 보이는 양성종양에 비해 악성도가 높을수록 급속한 조영증강을 보여주는 높은 투과율과 빠른 관류의 패턴을 보여준다(Figure 5)[8,9].

ASL 관류 자기공명영상은 근위부 동맥혈을 자화시켜 얻은 자화영상에서 비자화 배경영상의 감산으로 얻어지며, labeled spin에 의한 신호강도는 관류에 비례하여 관류량을 정량화할 수 있다. 신생 종양혈관이 증가하여 관류량이 증가하는 혈관성 또는 악성도가 높은 종양일수록 ASL 관류영상에서 고신호강도 영상을 보인다(Figure 6).

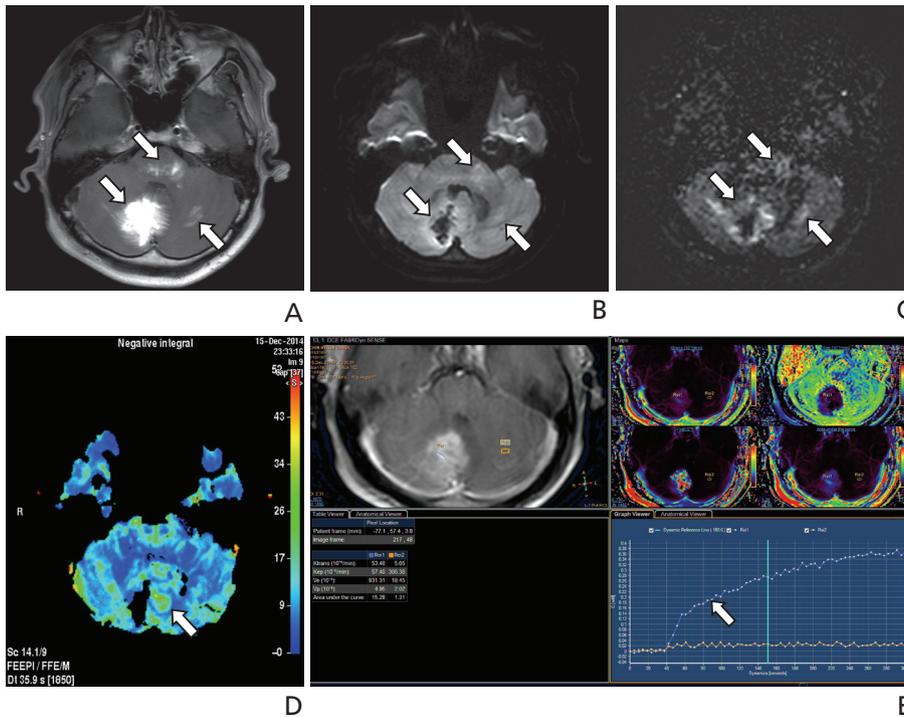


Figure 6. A 37-year-old man with peripheral T-cell lymphoma (arrows) at both cerebellum. Tumors (arrows) are well detected on enhanced T1 weighted image with improved motion-sensitized driven-equilibrium technique (A), which are diffusivity restricted lesion with high signals on diffusion weighted image (B). They show increased perfusion on arterial spin labeling perfusion (C), relative cerebral blood volume map of dynamic susceptibility contrast enhanced perfusion (D) and dynamic contrast enhanced perfusion magnetic resonance imaging (E) with gradually delayed increased permeability (blank arrow).

상을 만들 수 있다. FA map을 통해 정량화한 FA값은 신경다발의 손상 정도에 따른 물분자운동의 분할 비등방성을 반영한다. 종양의 괴사, 신경다발의 손상, 종양세포들의 신경다발 침윤 등에 의해 FA값이 감소하며, 종양의 악성도에 비례한다. 전이암이나 저등급 신경아교종은 종양 주변 백질에 종양 침윤이 적으나 악성도가 높은 신경아교종은 종양 침윤이 많아 FA값이 감소한다[11].

조영제에 의한 종양 자기공명영상

자기공명영상 조영제는 T1강조 영상에서 고신호강도로 보이는 T1 조영제인 가돌리늄과 망간, T2 강

확산강조영상 및 확산텐서영상

확산강조영상(diffusion-weighted Image)은 조직 내 물분자의 확산 특성을 영상화하는 기법으로, 일반적으로 확산경사계수(b value, sec/mm²) 값을 1,000으로 최적화하여 촬영하며, 그 외 b value=0인 T2강조영상과 apparent diffusion coefficient (ADC)영상으로 구성된다. 물분자 확산운동의 정도는 ADC (mm²/sec)라는 지표로 표시되며, 수치가 작을수록 확산이 제한되는 것을 의미하며 ADC영상에서 저신호는 확산강조영상에서 고신호로 나타난다. ADC 값은 종양의 악성도가 높아 세포충실성이 높을수록 낮아 종양의 위치 결정과 감별진단에 유용하게 이용되고 있다 (Figures 5,6)[10].

확산텐서영상(diffusion tensor image)은 조직 내 물분자의 분할 비등방성(fractional anisotropy, FA) 확산현상을 영상화하는 기법으로, 뇌 백질 신경다발의 tractography영

조 영상에서 저신호강도로 보이는 T2조영제인 초상자성 산화철(super paramagnetic iron oxide, SPIO)이 있으며, SPIO는 간의 전이암과 임파절 전이의 진단용 조영제로 이용된다. 낮은 농도에서 민감도가 높은 SPIO는 종양 표적 자기공명 분자영상에 이용되어 E-selectin 항체와 결합하여 혈관 내피세포의 손상유무를 특이적으로 진단한다.

세포특이 조영제의 일종으로, 임상에 이용된 간세포 특이 조영제, 멀티헨스(gadobenate dimeglumine; Bracco, Princeton, NJ, USA)는 주사량의 5% 이내가 간세포에 섭취되고 1시간 이상 지나야 담도로 배설되어 간담도기 영상을 얻을 수 있는 단점으로, 최근에는 많이 사용되지 않는다. 간세포 기능적 영상을 보여주는 프리모비스트(gadoxetate disodium; Bayer, Berlin, Germany)는 주사량의 약 50%가 섭취되어 간세포 조영효과를 빠르고 강하게 얻을 수 있으며, 주사 후 20분 이내에 간담도기영상을 얻을 수 있다. 간세포조영제 자기공명영상을 사용한 역동기영상은 일반 조영

제를 사용한 경우보다 정맥기 및 평행기에서의 간세포암의 특이적 소견인 Washout효과를 뚜렷하게 나타낼 수 있으며, 역동기영상에서 잘 관찰되지 않는 병변이 간담도기 영상에서 나타낼 수 있는 장점이 있다. 간세포특이 조영제가 병변에 섭취되는 것은 활동성 간세포가 풍부함을 의미하며 조영제가 병변에 섭취되는 정도를 통해 병변의 특성을 알 수 있으며, 간담도기영상으로 병변의 대조도를 높여 병변 발견율을 높인다[12].

역동적 조영증강 자기공명영상과 간담도영상을 함께 얻으면 간세포암의 진단은 예민도 10%, 음성예측도 33%까지 높일 수 있고, 간세포조영 자기공명영상을 추가하면 기존의 검사로 수술이 가능한 것으로 판단된 간세포암의 18%에서 추가병변이 발견될 수 있다고 보고되었다. 간세포암과 감별진단이 필요한 과혈관성 병변이 간담도기영상에서 조영증강이 잘되고, 내부에 섬유화성 반흔을 보이면 국소성과증식증을 진단할 수 있다. 특히 섬유화성 반흔은 초음파나 컴퓨터단층촬영 또는 일반조영제를 사용한 자기공명영상에서는 잘 보이지 않으나 간세포 특이조영제를 사용한 간담도기 영상에서는 관찰할 수 있다.

T2-FLAIR 조영증강 영상 및 iMSDE 혈류억제 조영증강기법

조영증강 후 지연영상 T2-fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상(10분, 20분, 4시간 등)을 얻으면, 뇌혈관장벽의 파괴로 인한 조영제의 유출 및 확산이 증가하여 종양 피막이나 뇌막, 피사 또는 낭성부위의 조영증강 효과가 상승한다. 그에 반해 종양의 고형부분은 조영제의 고농도축적이나 washout으로 인해 조영효과가 낮게 보이는 경우가 많다. 이러한 특성을 이용하여 종양의 진단율을 높힐 수 있다. FLAIR영상에서는 저농도의 조영제에서 더 민감하게 조영증강 효과가 나타나 뇌혈관장벽 파괴가 적은 종양의 진단율을 높인다(Figure 2)[13].

iMSDE (improved motion-sensitized driven-equilibrium) 영상기법은 조영증강되는 혈류의 신호를 억제하는

black blood 기법으로, 특히 조영증강되는 작은 크기의 종양과 주변 조직과의 대조대잡음비(contrast noise ratio)를 올려 진단율을 높인다(Figures 5,6)[14,15].

자기공명 탄성영상

자기공명 탄성영상(magnetic resonance elastography)은 조직의 표면에 특정 주파수의 파장을 만들어 인체 내부로 전파되는 파장의 속도와 변화를 위상영상기법을 이용하여 조직의 탄성도를 영상으로 나타내는 기법이다. 외부에서 압박을 가하는 절차가 필요하지 않아 신체의 표층부뿐 아니라 신체의 깊은 곳에 위치하는 장기에도 적용할 수 있다. 특히, 자기공명 탄성영상은 유방이나 간의 섬유화 정도를 정량적으로 측정하거나 양성 및 악성 종양의 감별진단, 종양의 재발유무의 평가 등에 유용하다.

결론

단순한 해부학적 정보를 제공하는 기존의 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상과 더불어 종양의 병태 생리와 기능적 요소를 반영하는 CEST영상, 분자영상, magnetic resonance spectroscopy, 관류영상, 확산 및 확산텐서영상, 관류영상, 조영제영상기법, 자기공명 탄성영상 등 다양한 자기공명영상 진단방법들이 개발되어 광범위하게 이용되고 있다. 이러한 다양한 영상기법으로 정확한 영상진단과 병변의 분석이 가능해져 치료와 치료 후 평가에 효과적으로 이용되고 있다.

찾아보기말: 자기공명영상; 종양; 화학적교환 포화전이 영상; 분자영상; 관류자기공명영상

ORCID

Dong Woo Park, <http://orcid.org/0000-0002-7507-1175>

REFERENCES

1. Zhou J, Zhu H, Lim M, Blair L, Quinones-Hinojosa A, Messina SA, Eberhart CG, Pomper MG, Laterra J, Barker PB, van Zijl PC, Blakeley JO. Three-dimensional amide proton transfer MR imaging of gliomas: initial experience and comparison with gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2013;38:1119-1128.
2. Togao O, Yoshiura T, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Suzuki Y, Suzuki SO, Iwaki T, Hata N, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Sagiyama K, Takahashi M, Honda H. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades. *Neuro Oncol* 2014;16:441-448.
3. Song HT, Suh JS. Cancer-targeted MR molecular imaging. *J Korean Med Assoc* 2009;52:121-124.
4. Caivano R, Lotumolo A, Rabasco P, Zandolino A, D'Antuono F, Villonio A, Lancellotti MI, Macarini L, Cammarota A. 3 Tesla magnetic resonance spectroscopy: cerebral gliomas vs. metastatic brain tumors. Our experience and review of the literature. *Int J Neurosci* 2013;123:537-543.
5. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:146-153.
6. Jahng GH, Kim HS, Kim SM, Ryu CW. Principles and technical aspects of perfusion magnetic resonance imaging. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2011;15:91-101.
7. Kim HG, Jahng GH, Oh CH. Simulations of perfusion signals of pulsed arterial spin labeling MRI. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2011;15:191-199.
8. Cho SK, Na DG, Ryoo JW, Roh HG, Moon CH, Byun HS, Kim JH. Perfusion MR imaging: clinical utility for the differential diagnosis of various brain tumors. *Korean J Radiol* 2002;3:171-179.
9. Choi CG, Jung AK, Kim JH, Kang SH, Lee HK. Perfusion MR imaging of cerebral gliomas: comparison with histologic tumor grade. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2001;5:130-137.
10. Koo JH, Yoon YC, Kim JH. Diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI of metastatic bone tumors: correlation of the apparent diffusion coefficient, K(trans) and ve values. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2014;18:25-33.
11. Kim YT, Chung TW, Yoon W, Kang HK. The usefulness of diffusion-tensor MR imaging (DTI) in the grading of gliomas. *J Korean Radiol Soc* 2008;58:333-339.
12. Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to Dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol* 2011;21:1233-1242.
13. Jeong B, Choi DS, Shin HS, Choi HY, Park MJ, Jeon KN, Na JB, Chung SH. T1-weighted FLAIR MR imaging for the evaluation of enhancing brain tumors: comparison with spin echo imaging. *J Korean Soc Magn Reson Med* 2014;18:151-156.
14. Nagao E, Yoshiura T, Hiwatashi A, Obara M, Yamashita K, Kamano H, Takayama Y, Kobayashi K, Honda H. 3D turbo spin-echo sequence with motion-sensitized driven-equilibrium preparation for detection of brain metastases on 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:664-670.
15. Wang J, Yarnykh VL, Yuan C. Enhanced image quality in black-blood MRI using the improved motion-sensitized driven-equilibrium (iMSDE) sequence. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:1256-1263.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 인체 여러 종양의 진단 및 치료반응 평가에 있어 MRI를 이용한 최신 진단기법에 대한 간결하고 명료하게 설명한 논문이다. 이전부터 사용되었던 자기공명분광법, 확산강조영상, 조영제를 이용한 관류영상 뿐만 아니라 최근 많은 이용이 두드러지는 조영제를 쓰지 않는 ASL 관류영상, CEST 영상, DCE 영상, MR elastography 그리고 종양표적 자기공명 분자영상 등 첨단 방법들까지 모두 망라하여 전체적인 흐름을 쉽게 알 수 있게 기술된 리뷰논문으로 상기의 첨단기법들을 처음 접하는 의사들에게 매우 유익한 논문이 될 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]