

수소 자기공명 분광분석(^1H MR Spectroscopy)을 이용한 유방암의 비침습적 감별진단

대구 효성가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 방사선학교실*

박성환 · 박기호 · 이한일 · 주대현 · 박기혁 · 유용운 · 김종기*

= Abstract =

Differential Diagnosis between Malignant and Benign Breast Diseases Using Localized Proton Magnetic Resonance

Sung Hwan Park, M.D., Ki Ho Park, M.D., Han Il Lee, M.D., Dae Hyun Joo, M.D.,
Ki Hyuk Park, M.D., Yong Oon Yoo, M.D., and Jong Ki Kim, Ph.D.*

Department of Surgery and Radiology, School of Medicine, Catholic University of Taegu-Hyosung*

Proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) has demonstrated its abilities to detect an increase of choline containing compounds (Cho) in various brain tumors and prostatic cancer tissues. Based on preclinical works done by other authors using multinuclei MRS, it is reasonable to assume malignant breast tumors will have elevated level of Cho compared to that of normal tissues and benign breast lesions. Several challenges must be met to obtain clinically useful ^1H breast spectrum. Good water and fat suppression, B₀ homogeneity are required to detect low level metabolic signals like choline if any. In this study, we investigated the clinical utility of ^1H MRS with simultaneous suppression of water and fat signals, using breast imaging surface coil for evaluating breast cancer with small lesions. All studies were performed using a GE signa MRI unit (1.5 T, Ver 5.5) and 2-channel breast coil (GE). Water suppression was achieved by chemical selective saturation, and fat signal was attenuated using inversion recovery sequence. Spectroscopic data were acquired with PRESS sequence. Twenty-three patients, age 14-75, were examined. Eleven of these patients presented with invasive ductal carcinoma. The remaining patients presented with benign processes including fibroadenoma, fibrocystic change, galactocoele, adenosis, ductal ectasia and dystrophic calcification. The size of lesions were variable (8-90 mm in diameter). Choline at 3.25 ppm was visible in the spectra of all cancer patients, while invisible in the spectra of all benign lesions except a lesion of dystrophic calcification. We concluded that in vivo detection of choline containing compounds in breast carcinomas using proton magnetic resonance spectroscopy demonstrated its potential as a noninvasive tool for differential diagnosis of malignant and benign breast lesions larger than 7 mm in diameter. (*Korean J of Breast Cancer* 1998;1:1~3)

Key Words: Proton magnetic resonance spectroscopy, Choline containing compounds, Breast cancer

서 론

암을 비롯한 각종의 질환들은 이환된 부위의 세포 및 조직의 생화학적 변화를 동반하며, 이러한 변화들은 자기공명 분광분석을 통해 비침습적 방법으로 관찰할 수 있다. 유방암의 경우, 자기공명 분광분석을 이용하여 유방 조직에서의 대사변화를 조사함으로써 유방암의 진단과 치료에 응용할 수 있을 것으로 기대되고 있다¹⁾. 본 연구에서는 유방암 조직에서 증가한다고 알려진 choline containing compounds (이하 Cho)를 수소 자기공명 분광분석법으로 검사하여 양성 및 악성 질환의 감별 가능 여부 및 감별 가능한 병변의 최소 크기를 조사하였다^{2,3)}.

대상 및 방법

저자들은 유방질환이 의심되는 환자에서 먼저 유방 자기공명 영상을 얻었다. 확인된 병변은 3 차원적으로 voxel을 설정하여 수소 자기공명 분광분석을 시행하였다. 설정된 부위의 정확한 signal을 얻기 위해 유방에 잘 밀착되도록 고안된 2 channel breast surface coil을 사용하였으며, 병변이 클 경우에는 여러 부위를 설정하여 분석하였다. 얻어진 수소 분광(¹H spectrum)은 유방 조직 성분의 많은 부분을 차지하는 물과 지방에서 나온 수소 signal을 chemical selective saturation⁶⁾ 및 inversion recovery sequence⁷⁾를 이용, 선택적으로 억제하여 Cho에서 나온 signal이 잘 나타나도록 하였다(Fig. 1, 2). 수소 자기공명 분광은 PRESS sequence⁸⁾를 이용하여 얻었으며, Cho signal의 유무는 유방 병변의 수술 또는 세침흡인 세포 검사(FNA, fine needle aspiration cytology)시행후 확인된 병리조직학적 소견과 비교 분석하였다. 대상환자는 모두 23명으로 유방암 11예 및 유방 섬유선종을 비롯한 양성 질환 12 예이었다. 연구에 사용된 MR 기종은 GE Signa Horizon 1.5 Tesla를 이용하였다.

결 과

본 연구에서는 유방암 11예 모두에서 Cho signal

을 확인할 수 있었다. 이와는 대조적으로 전체 12예의 유방 양성질환중 이영양성 석회화(dystrophic calcification) 1예를 제외한 나머지 11예에서는 Cho signal이 나타나지 않았다(Table 1, 2). 따라서 수소 자기공명 분광분석을 이용해서 확인된 Cho signal의 유무는 유방암과 유의한 관계가 있음을 알 수 있었다(X^2 test, $P < 0.01$). 유방암을 비롯한 모든 관찰 가능한 병변의 크기는 8 mm 이상이었으며, 그 이하의 크기에서는 정확한 수소 분광을 얻을 수 없었다.

고 찰

자기공명 분광분석은 세포와 조직의 생화학적인

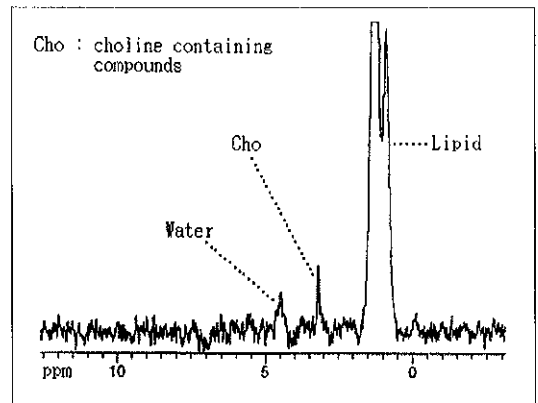


Fig. 1. Visible Cho signal by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in breast cancer patient (F/45).

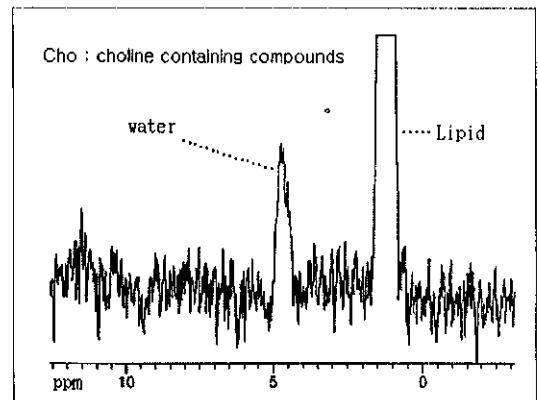


Fig. 2. Invisible Cho signal by Proton Magnetic Spectroscopy in fibroadenoma patient (F/44).

Table 1. Cho-positive breast lesions

Case No.	Age	Site	Size (mm)	Pathologic Diagnosis
1	36	Rt	30	invasive ductal cancer
2	45	Lt	50	invasive ductal cancer
3	49	Rt	15	invasive ductal cancer
4	63	Lt	13	invasive ductal cancer
5	65	Lt	10	invasive ductal cancer
6	74	Lt	13	invasive ductal cancer
7	75	Lt	21	invasive ductal cancer
8	60	Lt	32	invasive ductal cancer
9	60	Lt	35	invasive ductal cancer
10	63	Lt	22	invasive ductal cancer
11	41	Rt	30	invasive ductal cancer
12	34	Rt	10	dystrophic calcification

Cho, choline containing compounds.

Table 2. Cho-negative breast lesions

Case No.	Age	Site	Size (mm)	Pathologic Diagnosis
13	21	Rt	25	Fibroadenoma
14	26	Rt	15	Fibroadenoma
15	44	Lt	14	Fibroadenoma
16	14	Rt	90	Giant fibroadenoma
17	18	Bilat.	35	Fibroadenoma, multiple
18	38	Lt	40	Fibrocystic change
19	57	Rt	20	Fibrocystic change
20	26	Rt	12	Galactocele
21	42	Rt	10	Adenosis
22	43	Rt	75	Ductal ectasia
23	50	Lt	8	Adenomyoepithelioma

Cho, choline containing compounds

성분에 대한 정성적 분석과 대사변화의 직접적으로 관찰 가능하게 해준다. 즉 비침습적으로 병변 부위의 조직대사 과정과 생화학적 구성에 대한 정보를 제공함으로써 자기공명 영상의 해석에 도움을 줄 수 있음은 물론, 질병의 진단, 병변 및 정상 부위의 감별, 암재발의 감시, 치료 효과의 판정과 예후 결정 등^{9,10)}에 이용할 수 있을 것으로 기대되며 미국 등 세계 각국에서 이를 이용한 뇌, 간, 대장, 신장, 심장, 전립선, 유방, 근육 등 인체 거의 모든 부위의 질환에 대한 연구가 활발히 진행중에 있다. 특히 PET를

제외한, 신뢰성이 높은 비침습적 진단방법이 별로 없는 현재의 상황에서 자기공명 분광분석에 의한 유방질환의 진단은 많은 기대를 갖게 하고 있다.

자기공명 분광분석에는 ^{31}P , ^1H , ^{19}F , ^2H , ^{13}C 등이 각종의 질병 진단과 치료에의 적용을 위한 검토가 이루어지고 있다. 이중 유방 질환에서는 ^{31}P 와 ^1H 가 주로 이용되고 있으며 수소(^1H)를 이용한 자기공명 분광분석은 작은 병소에 대한 sensitivity가 ^{31}P 보다 더 우수하다^{11,12)}고 알려져 있으나 이를 이용한 연구는 별로 이루어져 있지 않다.

병변 부위의 여러 물질들 속에 함유된 수소핵들은 자기장 안에서 각각의 물질들에 따라 서로 다른 주파수에서 자기공명을 일으키며 또한 수소 분광의 고유한 위치에서 각각의 signal을 확인할 수 있다¹³⁾. 이러한 수소의 분광들은 그 특정 분광을 나타내는 수소가 함유된 물질들의 상대적 농도를 반영하게 되며, 따라서 특징의 수소 함유 물질의 증감을 확인할 수 있다. 이들 수소 분광들중 3.25 ppm에서 나타나는 Cho peak는 설정된 조직의 free choline, phosphocholine, glycerophosphocholine의 농도와 그리고 cellular density를 반영한다²⁾.

Choline은 phospholipid인 lecithin의 주요 성분으로 세포막의 필수 구성요소이다. Choline containing compounds중 특히 phosphocholine과 glycerophosphocholine은 유방암 조직에서 증가한다고 알려져 있다⁴⁾. 이러한 사실은 수소 자기공명 분광분석으로 증가된 Cho를 확인함으로써 유방암의 비침습적 진단 및 치료의 응용이 가능할 것인가에 대한 연구의 기초가 된다.

수소 자기공명 분광분석을 이용한 유방질환의 임상적 응용에서 극복되어야 할 문제는 해상력이 높은 자기공명 분광을 얻는 일이다^{11,12)}. 즉 Cho의 농도에 비해 과도하게 높은 물과 지방의 signal에 의해 미미한 Cho의 signal은 묻혀버려서 발견이 어려워지기 때문이다. 본 연구에서는 각각 chemical selective saturation과 inversion recovery sequence 방법을 이용하여 물과 지방의 signal을 억제하여 비교적 좋은 수소 자기공명 분광을 얻을 수 있었다.

본 연구에서는 유방 자기공명 영상에서 병변이 확인된 유방 침투성 관선암(invasive ductal carcinoma) 11예 모두에서 Cho signal이 확인되었다. 대조적으로 유방 양성질환에서는 이형양성 석회화(dystrophic calcification) 1예를 제외한 다른 11예에서는 Cho signal이 나타나지 않았다. 이는 유방암 조직에서 증가된 Cho의 농도를 반영한 것으로 생각되며, 유방질환의 악성여부를 감별하는 데에 이용될 수 있음을 시사하고 있다(X^2 test, $P<0.01$). 침투성 관선암은 물론, 관내 유방암에서도 Cho signal을 확인한 보고가 있다¹²⁾.

유방 양성질환중에는 tubular adenoma에서 Cho

signal을 확인한 보고¹²⁾가 있으며, 본 연구에서 나타난 이형양성 석회화의 경우와 함께 추후 유방 양성 질환에 대해서도 광범위한 연구가 필요함을 의미한다.

본 연구에서는 자기공명 영상에서 확인 가능하고 직경 8 mm 이상의 병변에서만 수소 자기공명 분광을 얻을 수 있었으며, 유방영상(mammogram)의 microcalcification이나 7 mm 이하의 병변은 수소 자기공명 분광을 얻을 수 없었다. 따라서 추후 임상적 적용을 위해서는 검사의 민감도 향상 및 병변 확인 방법의 개발 등이 매우 중요하다고 생각된다.

결 론

수소 자기공명 분광분석을 이용한 Cho signal의 유무검사는 비침습적 방법으로 유방질환의 악성 여부를 감별하는 데 유용할 것으로 생각되며, 임상적 적용을 위해서는 추후 계속적인 연구가 필요하나, 기기 성능의 향상과 더불어 가까운 시일안에 직경 8 mm 미만의 작은 병소 진단에도 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Merchant TE: MR spectroscopy of the breast cancer. *Magnetic Resonance Imaging Clin N Am* 2(4):691-703, 1994
- 2) Miller BL, Chang L, Booth R, Ernst T, et al: In vivo ^1H MRS choline; correlation with in vitro chemistry/histology. *Life science* 58(22):1929-1935, 1996
- 3) Gribbestad IS, Petersen SB, Fjell HE, Kvinnsland S, et al: ^1H NMR spectroscopic characterization of perchloric acid extracts from breast carcinomas and non-involved breast tissue. *NMR Biomedicine* 7(4):181-184, 1994
- 4) Ting YL, Sherr D, Degani H: Variations in energy and phospholipid metabolism in normal and cancer human mammary epithelial cells. *Anticancer research* 16(3B):1381-1388, 1996
- 5) Gribbestad IS, Fjell HE, Haugen OA, Nilsen G, et

- al: In vitro proton NMR spectroscopy of extracts from human breast tumors and non-involved breast tissue. *Anticancer research* 13(6A):1973-1980, 1993
- 6) JD de Certaines, WMMJ Bovee, F Podo: Magnetic resonance spectroscopy in biology and medicine. Pergamon Press, Oxford, 149-162, 1992
- 7) JD de Certaines, WMMJ Bovee, F Podo: Magnetic resonance spectroscopy in biology and medicine. Pergamon Press, Oxford, 18-22, 1992
- 8) JD de Certaines, WMMJ Bovee, F Podo: Magnetic resonance spectroscopy in biology and medicine. Pergamon Press, Oxford, 107-108, 1992
- 9) JD de Certaines: High resolution NMR spectroscopy in clinical biology: application in oncology. *Anticancer research* 16(3B):1325-1331, 1996
- 10) JD de Certaines, WMMJ Bovee, F Podo: Magnetic resonance spectroscopy in biology and medicine. Pergamon Press, Oxford, 1992, 295
- 11) JR Roebuck, RE Lenkinski, L Bolinger, MD Schnall: Proton magnetic resonance spectroscopy of human breast at 4.0 T. *Proceedings of the international society for magnetic resonance in medicine* 2:1246, 1996
- 12) JR Roebuck, RE Lenkinski, MD Schnall: Spatially localized proton magnetic resonance spectroscopy of human breast disease. *Proceedings of the international society for magnetic resonance in medicine* 2:1247, 1996
- 13) JD de Certaines, WMMJ Bovee, F Podo: Magnetic resonance spectroscopy in biology and medicine. Pergamon Press, Oxford, 1992, 36-41