대한방사선의학회지 1999;41:577-583

골육종 : T1 Map 영상과 병리 조직학적 소견의 비교 평가

서진석 · 윤미진 · 정은기 · 신규호[1] · 양우익[2]

목적 : 골육종의 T1 map 영상과 절제한 종양조직 map을 비교하여 화학 요법 후 골육종의 괴사 부분과 살아있는 종양 부분을 구별하는데 도움이 되는지 알아보고, 또한 종양내 다양한 조직은 T1 map에서 어떻게 나타나는지 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법 : 골육종을 진단 받고 3차례의 화학 요법을 시행한 후 근치적 종양 절제술을 시행한 20명의 환자중 조직절단면과 비교하기 어려운 9명을 제외하고 11명만을 대상으로 하였다. T1 map 작성을 위한 영상획득은 스핀에코 방법을 사용하였다. 종양중심으로 3-5 개의 시상 영상단면을 선택하여 에코 시간 20 msec 로 하고 펄스 반복 시간만 100, 200, 400, 800, 1600, 2400 msec 까지 여섯차례 영상을 얻었다. T1 map 작성을 위한 C-언어로 프로그래밍을 하였고 영상후처리는 NIH Image를 이용하였다. 병리학자와 방사선과 전문의가 mapping 한 영상과 현미경소견을 동시에 보면서 관심부위를 정하였으며, 또한 T1 map 영상에서 부분적인 T1 값이 다른 부위를 재검토하여 어떠한 조직들로 구성되었는가를 확인하였다. 관심영역의 표현 값은 관심영역의 T1/지방조직의 T1 의 비율로 정상화(normalization)한 값으로 나타내었다.

결과 : 90% 이상의 괴사를 보이는 Grade III는 5명, 100%의 괴사를 보인 Grade IV는 6명이었다. 거의 대부분 종양 세포가 괴사를 보였으며 유골 기질을 주로 함유한 부위는 0.9에서 9.87(평균 4.02), 연골 기질을 주로 함유한 부위는 3.04에서 3.9(평균 3.55), 섬유 조직 증식성 반응의 경우 2.92에서 9.83(평균 7.20), 출혈 부위의 경우 2.65에서 5.96(평균 3.59), 그리고 지방성 괴사를 보이는 경우 1.43에서 3.11(평균 2.68) 까지의 범위를 보였다. 조직학적으로 종양세포의 생존은 대부분 연골 기질 부위에서만 볼 수 있었고 유골을 함유한 부위에서는 매우 작은 부위에 분산되어 있었다. T1 값은 세포 생존 유무에 따른 차이가 없었다. 종양 괴사 부분에도 다양한 조직이 섞여있고 T1 값의 범위가 다양하여 T1 값만으로는 살아있는 종양 여부나 종양의 성분을 예측하기 어려웠다.

결론 : 골육종에서 종양괴사에 수반되는 조직성분들의 변화, 즉 물분자(proton) 수의 증가로 인한 T1 이완시간의 증가를 기대하였지만, 종양 자체가 갖는 성분의 불균일성과 화학요법후 수반되는 주변 조직의 변화에 따라 종양내 각 성분의 T1 값의 범위가 서로 겹치게 되어 T1 map 영상만으로는 종양의 괴사정도를 예측하기 어렵다고 생각한다.

악성 골육종 환자에 있어 수술 전 화학 요법은 환자의 생존을 연장시키는 중요한 치료 수단으로써 이러한 화학 요법에 대한 종양의 괴사 반응은 가장 신빙성 있는 예후 인자이다(1). 또한 수술 전 화학 요법에 대한 종양 반응의 평가는 현재 시행하고 있는 화학 요법의 효과를 판정하여 적절한 약제 선택의 지표가 되며 그리고 가장 적절한 수술 방법을 선택하는데 기여한다. 따라서 화학 요법에 대한 골육종의 반응을 정확히 평가하는 것이 중요한 의미를 지니게 된다.

인체 내의 연부 조직 대조도는 그 조직의 양성자 밀도보다는 주로 이완 시간에 의존하기 때문에 임상적으로 손쉽게 얻을 수 있는 영상들로 T1-강조 영상과 T2-강조영상을 얻는다. 이와 같은 강조영상들은 정상 혹은 병변 조직의 신호강도를 주변 조직과 뚜렷하게 대조가 되도록 영상을 얻는 것이다. 따라서 조직 상호간의 대조도를 비교하여 고 혹은 저 신호강도 등으로 조직의 특성을 표현한다. 그러나, 그러한 대조도에 의한 표현은 생체조직의 T1 혹은 T2 이완시간의 참값(absolute

[1]연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실, 방사선의과학연구소
[2]연세대학교 의과대학 정형외과학교실
[3]연세대학교 의과대학 해부병리학교실
본 논문은 방사선의학회 96년도 쉐링연구비의 보조로 이루어 졌음
이 논문은 1999년 4월 9일 접수하여 1999년 6월 15일에 채택되었음.

value)을 표현할 수 없다. 생체내 조직은 종류에 따라서 상이한 이완시간을 보이며 정상 또는 병변에 따라 다른 값으로 나타난다. 정상 조직의 T1 이완시간은 측정장비의 자장의 세기에 따라서 다소 차이는 있으나 200--1200 msec 범위에 있고 T2 이완시간은 자기장의 세기에 영향을 받지 않으며 대부분 수십 msec(20-100 msec 범위) 이어서 조직의 이완시간을 비교할 경우에 T1 값의 측정이 T2 값의 측정보다는 비교적 많은 차이를 보일 수 있다. 따라서, 병변 조직들도 T1은 큰 폭으로 변하는데 비하여 T2 이완 시간은 그 변화 정도가 적다(2).

T1 map 과 T2 map을 이용하여 병변에 적용하고 있는 분야는 많지 않느나 현재 임상적으로는 뇌의 병변의 조기 발견과 국소적 병변을 발견하기 위하여 측두엽 간질(temporal lobe epilepsy)에 이용되고 있다(3-5). 임상적으로 T1 map 의 적용은 많지 않으나 연령에 따른 뇌의 국소적 T1 차이(6), 뇌종양 환자에서 주위 뇌부종의 조기 발견(7), 뇌경색(8) 등에 이용하려는 시도가 있었다. 그리고 최근에는 매우 빠른 방법으로 T1 map을 얻을 수 있는 방법이 소개 되고 있다(9,10). 근골격계 영역에서는 T1 과 T2 map 에 대한 연구는 주로 관절 연골영상에 보고되고 있으며(11,12) 근 골격계 종양에 적용한 보고는 없다.

따라서 본 연구에서는 영상의 각각의 화소마다 T1 이완 시간을 계산하여 T1 map 영상을 만들고 수술 후 절제한 종양 조직과 T1 map 영상을 일대일 대응하여 이 방법이 화학 요법 후 골육종의 괴사 부분과 살아있는 종양 부분을 구별할 수 있는가를 알아보고, 또한 T1 map 영상이 종양내 다양한 조직 성분의 차이를 어느 정도 반영하는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상

1996년 3월부터 1997년 12월 까지 2년동안 골육종으로 진단받은 20 명의 환자 중에서 조직절단면과 비교하기 어려운 9명을 제외하고 11명의 환자를 대상으로 하였다. 남자가 9명, 여자가 2명이었다. 이들의 연령 분포는 9세에서 20세까지로 평균 연령은 15.5세 였다. 모든 환자에 있어 골육종은 조직 생검을 통하여 확진 되었다. 골육종의 원발 병소는 왼쪽 대퇴골 원위부가 11 예이었으며 그이외의 부위는 실제 절제된 표본의 방향이 병리조직절편과 비교하기 어려웠으며 따라서 제외한 환자는 경골 근위부가 5예, 상완골 근위부 2예, 그리고 비골 근위부가 1예 였다. 모든 환자들은 초진 후 3차례의 화학요법을 시행한 후 근치적 종양 절제술을 시행하였다.

영상방법

모든 환자에서 수술 전 3차례의 화학 요법 후에 치료에 대한 종양 조직의 반응을 평가하기 위하여 자기 공명 영상을 시행하였다. 자기공명영상 장치는 1.5T (Signa, General Electric, Milwaukee, WI, U.S.A.)를 사용하였으며 지역코일(local coil)은 사지전용코일(extremity coil)이나, 병변의 위치에 따라서 표면코일을 사용하였다. 모든 환자에게 통상적인 검사방법인 T1, T2 강조 영상과 조영 증강 영상을 얻는 것 이외에도 T1 map 영상을 만들기 위해 필요한 영상을 시행하였다. 우선 T1강조영상은 반복시간 400-700msec 와 에코 시간 12-20msec, FOV(field of view) 14-20cm, 횡열수(matrix size)는 256x256, 영상 절편의 두께는 3mm 영상절편 간격은 1mm로 하였다. 획득회수 1-2회를 사용하였으며 T2 강조영상에서는 반복시간 2000-3000msec와 에코 시간 70-80msec를 사용하고 나머지 변수는 T1 강조영상과 동일하게 하였다. T2 강조영상과 T1 강조영상 모두 시상면으로 얻었다. T1 map 작성을 위한 영상획득은 스핀에코 방법을 사용하였고 우선 정중앙 시상면을 중심으로 3-5 절편을 영상단면으로 선택하여 절편 두께를 3mm로 하고 에코 시간 20msec 로 하였고 펄스 반복 시간만 100, 200, 400, 800, 1600, 2400msec까지 다르게 한 영상을 얻었다. 나머지 영상변수들은 T1강조 영상과 동일하게 하였다. 하나의 T1 map을 작성하기 위하여 얻는 다른 TR 값을 가지는 영상들은 동일한 증폭 율을 가져야하기 때문에 영상획득 전에 준비과정에서 시행하는 Auto-PreScan에서 아날로그 증폭률 R1과 디지털 신호 증폭률 R2를 변하지 않도록 하였다.

영상의 재구성

모든 환자에서 획득한 영상을 자기공명영상장치의 컴퓨터에서 네트워크를 통하여 SUN Workstation SPARC(SUN Microsystem, CA, U.S.A.)와 Powermac(Apple Compu-ter, Cupertino, CA, U.S.A.) 컴퓨터로 디지털 전송하여 T1 map 작성 및 영상후처리를 하였다. T1 map 작성을 위하여 SUN Workstation 에서는 GNU C 컴파일러인 gcc(version 2.72)를 사용하였고 메킨토시에서는 MPW(Machintosh Programming Workshop: Apple Computer) 환경에서 MPW C 와 영상처리 전문 소프트웨어인 IDL(Interactive Data Language)을 사용하여 프로그래밍하였고, 메킨토시 컴퓨터에서 영상후 처리를 위하여 NIH Image(version 1.59: 미국 보건원)를 이용하였다(13).

T1 map 의 작성은 다음과 같은 식을 이용하였다.

$$S(TR,\ TE) = \rho(x,y)\ [\exp(-TE/T2)]\ [1-2\exp(\{-TR-Te/2\}/T1)+\exp(-TR/T1)$$

TR, TE 은 각각 반복시간, 에코시간을 의미한다. 특정된 영상군에서 TE를 동일한 값으로주었기 때문에 T1 값을 curve fitting 하여 구할 수 있다. TE를 가장 짧게한 것을 양성자 밀도 영상으로 하였다. 자기공명신호강도 S 는 T1 값과 비선형적 관계를 자기고 있어서 curve-fitting 하여야 한다.

Curve-fitting을 위한 알고리즘은 Gauss-Newton 방법의 변형인 Levenverg-Marquardt 방법을 사용하였다. Leven- verg-Marquardt 알고리즘은 Numerical Recipes C 라이브러리 함수를 사용하였고 사용된 알고리즘의 정확성을 검증하기 위하여 같은 방법으로 IDL 내에서 프로그램하고 얻어지는 T1 map을 비교하였다. 일반적인 자기공명영상의 행렬의 크기가 256 ×256 이어서 65536개의 화소에 대하여 각각의 T1 값을 계산하여야 한다.

각각의 화소에 대하여 계산된 T1 값 자체를 영상 신호의 단

위로 이용하여 새로운 영상인 T1 map 영상을 재구성하여 볼 수 있었으며 T1 map의 영상을 NIH Image를 이용하여 display 하여 보고 관심영역(region of interest)의 부위를 마우스로 그리고 평균 T1 값들을 구할 수 있었다. 평균 T1 값도 환자마다 병변 부위와 주변의 조직들의 구성에 따라서, 사용하는 코일의 종류에 따라서, 혹은 처음 영상획득시 시행하는 Auto-Prescan의 값등에 따라서 달라 질 수 있다. 이러한 변화를 수정(Normaliza- tion) 하는 방법에는 외부 판톰(phantom)을 사용하거나 내부 참고 조직(Internal reference tissue)을 표준으로 사용할 수 있으며 저자들은 후자방법을 사용하였고 그 기준 조직을 지방조직으로 하였다. 따라서 각각의 부위별로 관심영역의 표현은 관심영역의 T1/지방조직의 T1 의 비율로 나타내었다.

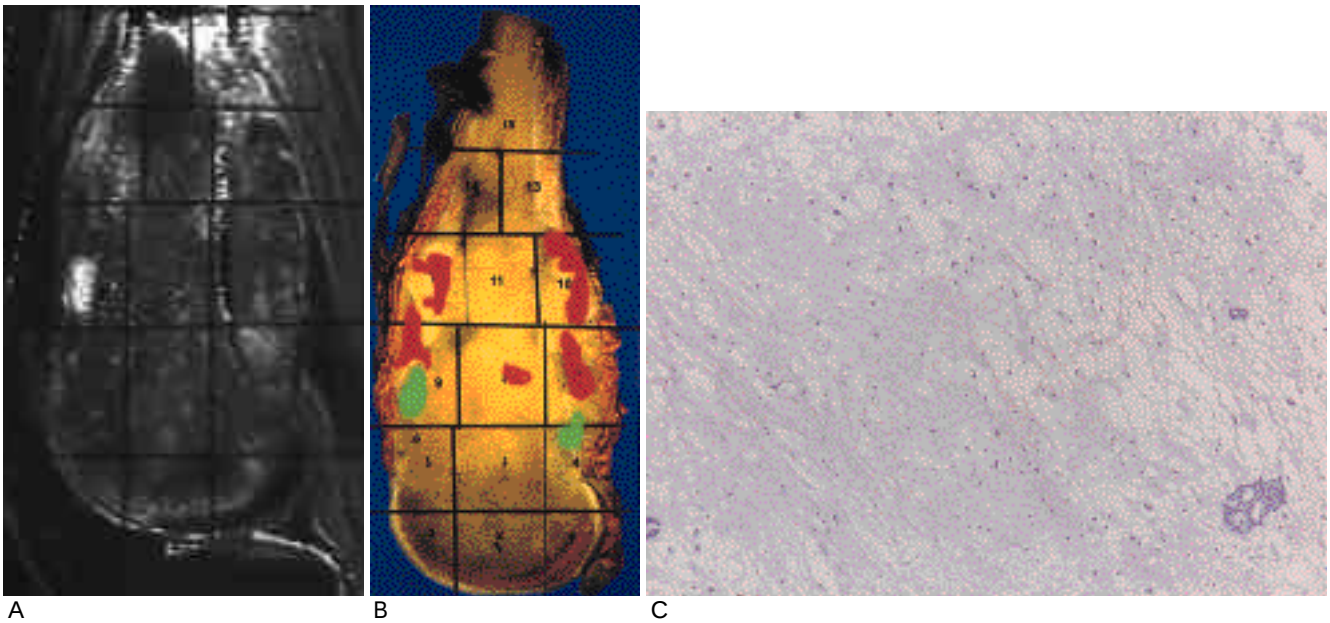
조직절편의 작성

절제한 종양 조직은 T1 map 영상과 마찬가지로 시상면으로 4-5 mm 간격으로 절단하여 영상에서 나타나는 절편과 가능한 한 동일한 부위의 절편을 선택하여 grid mapping을 하고 탈석회화 과정을 거친 조직 절편으로 만들고 모든 환자의 병변을 동일한 병리학자(WI Yang)가 모두 판독하였고 전체종양의 괴사정도를 등급화(Grade I, 50%이하괴사; Grade II, 50% 이상에서 90% 이하; Grade III, 90% 이상; Grade IV, 100% 괴사) 하였고, 괴사부위와 종양세포가 살아있는 부위를 상세히 지도처럼 그려 놓고 각각의 조직절편에서 조직소견을 기술하였다(Fig. 1 and 2). 병리학자와 방사선과 전문의가 영상과 현미경소견을 mapping 한 모든 절편을 동시에 보면서 관심부위를 재확인하였으며 또한 T1 map 영상에서 부분적인 T1 값이 다른 부위를 재검토하여 어떠한 조직들로 구성되었는가를 확인하였다.

결 과

11명의 환자에 있어 종양의 조직학적 형태는 7명이 골모세포성(osteoblastic)골육종이었고 나머지 4명은 골모세포성과 연골모세포성(chondroblastic)의 혼합형 골육종이었다. 화학요법에 대한 종양 조직의 반응은 4가지의 등급으로 나누어 분류하였는데 Grade III 는 5명이었고 Grade IV는 6명이었다.

정상 조직과 종양 조직의 화학 요법에 따른 조직학적 반응은 다음과 같았다. 우선 종양 조직은 종양 세포가 살아있는 부분과 괴사된 부분이 있었다. 종양 세포가 살아있는 부분은 대부분 연골 기질이 있는 부위였다. 유골 기질이 있는 부위에서는 살아있는 종양 세포는 작은 부위에서 드물게 발견할 수 있었다(Fig. 2). 종양의 괴사는 화학 요법에 의하거나 또는 자발적으로 일어날 수 있으나 유골 또는 연골 기질이 그대로 또는 일부 변성된 채 남은 부분, 골 경화를 일으킨 부분, 섬유 조직 증식성 반응을 일으킨 부분 그리고 출혈 등을 보이는 부분이 포함되어 있었다.



A B C

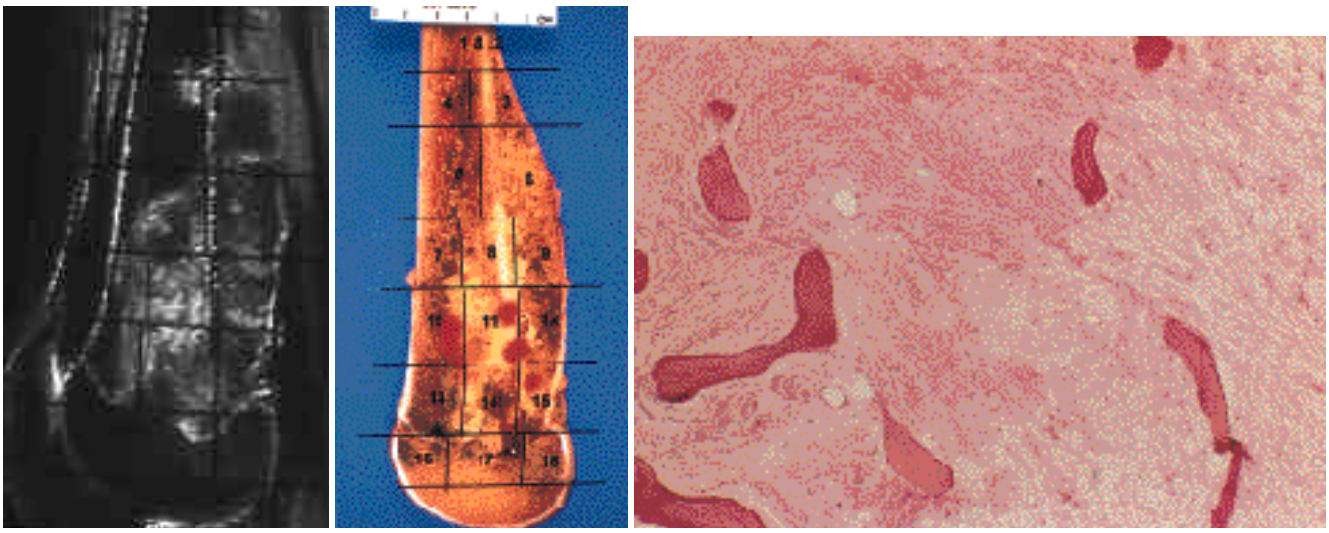
Fig. 1. Osteosarcoma with osteoblastic and chondroblastic components, having over 90 % tumor necrosis.
A, B. T1 map image(A) is different from the T1-weighted image in terms of the tissue contrast phenomenon. Fat tissue has low T1 value, revealing low intensity in the T1 map and muscle has intermediate value, showing intermediate intensity in the T1 map. Tumor is penetrating through the anterior and posterior cortex. The red-colored areas in zone 7, 9, 10, and 12 of the histological map(B) have viable tumor cells and the chondroid matrix, which revealed relatively low value(average, 3.22). Most zones with intermediate value(average 3.40) in the center of the tumor corresponded to necrotic tumor cells with myxoid degeneration and osteoid matrix. T1 map image(A) shows areas with high values (average, 9.94 and 7.32), matched by areas with green color in zone 4 and 9 of the histological map(B), which turned out to be loose connective tissue with dilated vessels. Zone 14 with low value(average, 1.94) consisted of dense osteoid without degenerative changes. Zone 13 with high value(average, 10.0) are reactive marrow changes without tumor.
C. No evedence of necosis of numerous chondrocyte within cartilageneous matrix seen in the red-colored mean in B.

인접 골 및 골수 그리고 골막 등 정상 조직에서는 신생골 형성이나 지방 괴사 그리고 섬유 조직 증식성 반응 등이 있었다.

T1 map 영상이 위에서 기술한 바와 같은 조직학적 반응의 차이를 어느 정도 반영하는지 알아보기 위하여 T1 map 영상과 모든 조직 절편을 일대일 대응하여 비교 분석하고 조직절편을 현미경하에서 관찰하여 종양세포의 괴사부위와 생존부위(viable region)를 찾은 후에 T1 map 영상에서 관심영역(region of interest)를 그려 측정하고자 하는 부위 각각에서 조직 성분의 T1 값을 측정하였다. 하나의 조직 성분 내에서 보이는 T1 값은 일정 범위를 보였으며 이를 주변 정상 골수의 T1 값으로 나누어 비를 구하였다. 거의 대부분 종양 세포가 괴사를 보였던 유골 기질의 경우 0.9에서 9.87(평균 4.02)의 범위를 보였다(Fig. 2). 그러나 조직의 변성(cystic or myxoid degeneration)의 정도가 심한 부위는 2.19에서 9.87(평균 5.33)이었고 조직변성이 경미한 경우는 0.9에서 2.92(평균 1.89)의 범위를 보였다. 유일하게 살아 있는 종양 세포가 남아 있었던 연골 기질의 경우 3.04에서 3.9(평균 3.55)의 범위를 보였다(Fig. 1). 섬유 조직 증식성 반응의 경우 2.92에서 9.83(평균 7.20), 출혈 부위의 경우 2.65에서 5.96(평균 3.59)(Fig. 3), 그리고 지방성 괴사를 보이는 경우 1.43에서 3.11(평균 2.68) 까지의 범위를 보였다(Fig. 4). 즉, 같은 조직 성분이라 할지라도 그것이 갖는 T1 값은 일정 정도의 범위를 나타냄을 알 수 있었다. 또한 유일하게 살아있는 종양 세포가 있었던 연골 기질의 T1 값은 세포 생존 유무의 부위가 영상에서 뚜렷이 구분되지 않고 일정 범위를 나타내고 다른 괴사 조직의 T1 값과도 그 범위가 겹치므로 T1 값만으로는 살아 있는 종양 여부나 종양의 성분을 예측하기 어려웠다.

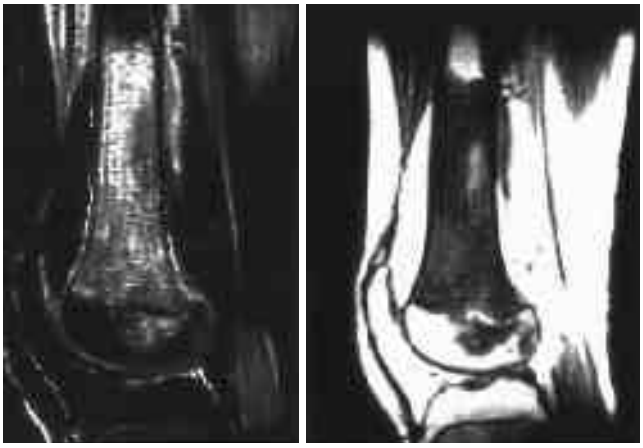
고 찰

수술 전 화학 요법에 대한 종양의 괴사 반응 정도는 환자의 예후 및 치료 방법을 결정하는 가장 중요한 요소이므로 이를 가장 정확히 평가하기 위해 수많은 연구가 시행되었다. 가장 고전적인 방법인 단순 촬영 사진에서는 종양 내부 또는 종양의 가장자리에 골화가 증가되거나 전체적인 종양 용적의 감소 등의 변화에 의존하여 종양의 화학 요법에 대한 반응성을 평가하였다(14-15). 그러나 종양 용적의 감소는 단순 사진만으로는 정확히 측정할 수 없으며 종양에서 보이는 골화 증가는 화학 요법에 반응하지 않는 종양에서도 역시 보일 수 있어 종양의 반응성을 평가하기에는 적당하지 못하다(16). 뿐만 아니라 단순 사진상의 변화는 종양의 병리학적 등급을 반영하지는 못한다(17). 이에 반하여 전산화 단층 촬영 영상의 경우 종양에 대한 단면 영상을 얻을 수 있으며 단순 사진에 비해 종양에 의한 골외 연부 조직 종괴나 골수 침범 여부 그리고 석회화나 골화 여부를 좀 더 쉽게 평가할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 종양의 치료에 대한 반응성의 평가에 있어서, 전산화 단층 촬영에서의 기준 역시 단순 촬영에서와 같이 종양 용적의 감소나 골화 증가와 같은 소견을 비교하는 것으로써 단순 촬영에서와 같은 한계를 지니며 골수 침범의 정확한 범위를 알기 어렵고 연부조직



A B C

Fig. 2. Osteosarcoma , osteoblastic type with near 100% tumor necrosis
A, B. T1 map(A) shows high signal value(average 5.24) areas in the center of the tumor which correspond to tumor and fat necrosis and loose fibrin deposition in zone 11, 13, and 14 in the histological section(B). Viable tumor cells were observed at red-colored, small, multiple foci in zone 10, 11, 12, and 15. However, these regions are inseparable from the adjacent tissues on the basis of the T1 value. Most areas in zone 14 and 15 consisted of tumor necrosis with osteoid, having intermediate value(average 3.44). The area encircled by red line in zone 14 consisted of dead compact cells without osteoid where low value(average, 2.35) was measured. Relatively low value(average 2.89) area in zone 7 and 8 consisted of dense tumor osteoid with cystic degeneration. Periosteal new bone formation are found in zone 3, 6, and 9, showing relatively low value(average, 2.09). Zone 5 has compact normal bone with minimal tumor osteoid.
C. Ghost cells with no residual nucleocytoplasmic details.



A B

Fig. 3. Osteosarcoma, osteoblstic type with 100% tumor necrosis
A. T1 map show high signal value(average 12.1) in the proximal region of the tumor with fibro-proliferative changes and low signal value(average 3.85) in the hemorrhagic region. Intermediate value(average 4.5) in the mid-portion of the tumor were tumor necorsis filled with acellular osteoid matrix. Relatively low T1 value (average 2.78) area at the proximal tumor margin were found to have fat necrosis.
B. Corresponding T1-weighted image show high signal at the hemorrhagic region.

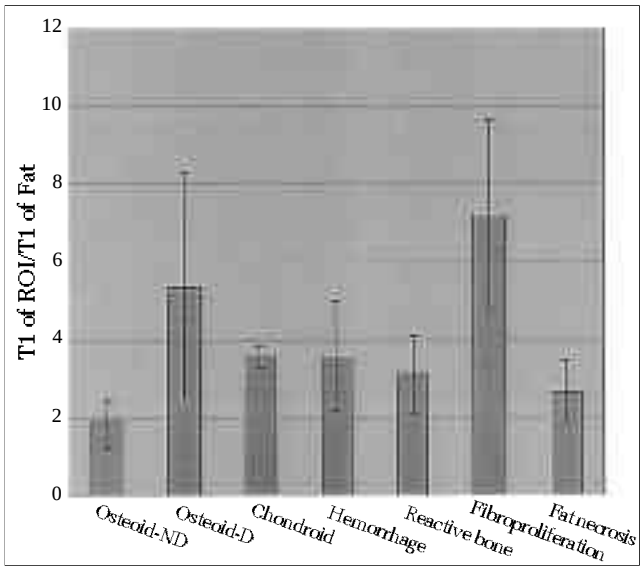


Fig. 4. Summary of ratio of T1 of various tumor tissues to fat tissue. Abbreviation D and ND indicate degeneration and lack of degeneration, respectively.

의 대조도가 좋지 않기 때문에 살아있는 종양과 괴사된 종양 사이의 구별은 불가능하였다(18). 혈관 조영술의 경우 화학 요법 후 시행한 혈관 조영술상 종양 혈관의 현저한 감소는 치료에 대한 좋은 반응성과 연관이 있다. 그러나 혈관 조영술만으로는 치료에 반응하는 많은 종양을 반응하지 않는 것으로 잘못 판단하게 하는 문제점이 있다(19). 기타 Tc-99m-MDP, Ga-67-citrate, Thallium 201등 방사선 동위원소를 이용한 골 스캔은 공간 분해능이 나빠 종양의 범위 등에 대한 해부학적 정보를 주지 못하지만 종양의 활성도를 잘 반영하며 원발 병소 이외의 전이 부위를 찾는데 도움을 주었다(20). 결국 이상에서 언급한 방법들은 진단과 병기 결정에는 도움이 될 수 있으나 종양의 조직학적 특성을 반영하지는 못하는 방법이었다.

자기 공명 영상의 경우 신호강도는 주어진 조직에서의 물분자의 물리적 또는 화학적 특성에 따라 결정되고 여러 조직간의 상대적인 신호 대조도가 높게 나타나도록 선택한다. 즉, T1 과 T2 이완시간 강조영상등은 직접적인 T1 이완시간과 T2 이완시간을 나타내지는 않지만 영상획득을 위한 펄스연쇄(pulse sequence)에 따라서 혹은 매개변수(parameter)의 선택에 따라서 특정 조직 신호들이 강조되어 나타난다. 이러한 탁월한 연부 조직간의 대조도에 따라 특정 조직의 특성을 예측할 수 있다는 것이 자기 공명 영상이 갖는 큰 장점이다. 따라서 자기 공명 영상은 특히 종양 조직의 조직학적 특성을 이해하는데 널리 이용되어 왔다. T1 강조 영상의 경우 골수 내 종양과 골수 내 정상 지방 조직 사이의 구별에 용이하여 종양의 골수 침범 여부를 잘 보여 준다(21). 그러나 T1, T2 강조 영상 모두에서 살아있는 종양 조직, 괴사된 종양 조직, 염증 반응, 부종 등이 서로 중복되는 신호 강도를 보이므로 조직간의 특이도가 낮아 정확한 치료 반응을 평가하기는 어렵다(22-23). 조영 증강을 시행한 T1 강조 영상에서는 괴사된 종양 조직이 조영 증강되지 않는 반면 살아있는 종양 조직은 조영 증강을 보이므로 둘 사이의 구별이 가능하게 된다. 그러나 결정적인 단점으로 비종양성 섬유 세포 증식성 조직과 종양 주변부의 부종이 같이 조영 증강되어 살아 있는 종양성 조직으로부터 구별이 되지 않으므로 살아 남아있는 종양 조직이 실제보다 과대 평가되고 치료에 대한 종양의 괴사 반응은 과소 평가되게 된다(24). 다른 연구자들은 이러한 정적 조영 증강 영상의 한계를 극복해 보고자 역동적 조영 증강을 시행하였고 시간에 따른 조영 증강 정도의 기울기를 측정하거나 조영 증강의 양상을 관찰하여 살아있는 종양 조직과 비종양성 섬유 세포 증식성 조직 또는 종양 주위 부종을 감별하고자 하였다. 살아있는 종양 조직의 경우 조영 증강의 기울기가 괴사된 종양 부위보다 더 급한 양상을 보이고 조영 증강 초기에 급속한 조영 증강을 보인다(25-26). 그러나 화학 요법에 잘 반응하는 환자에서 흔히 보이는 혈관이 풍부한 섬유 세포 증식성 조직의 경우 조영 증강의 기울기가 급한 강한 조영 증강을 보여 위양성을 나타낼 수 있으며 살아있는 종양 부위라도 용적이 작은 부위는 주변 조직과 신호 강도가 평균화(averaging)되므로 종양 괴사를 과대 평가하게 되는 위음성이 나타날 수 있다는데 문제가 있다. 즉 역동적 조영 증강 영상으로도 종양의 살아있는 부위와 괴사된 부위를 구별하기 어려운 경우가 있으므로 치료에 대한 종양의 반응을 정확히 평가하지 못할 경우가 있다.

본 연구에서는 종양의 살아있는 부위와 괴사된 부위를 구별할 수 있는 영상 방법으로써 T1 map 영상의 유용성을 평가하고자 하였다. T1 map 영상을 이용하게 된 배경은 다음과 같다.

어느 특정 조직이 화학 요법에 의해 변화가 생기면 원래 조직과는 다른 물리적 또는 화학적 환경을 형성하여 T1 과 T2 이완 시간이 달라지게 된다. 그리고 이들 이완 시간의 변화는 병

변의 종류와 진행 정도에 따라 다르다. 대개 병변이 있는 조직들은 T2 이완 시간보다는 T1 이완 시간이 더 큰 폭으로 변한다. 따라서 T1 과 T2 이완 시간을 측정함으로써 어떤 조직이 갖는 물분자의 동적 특성과 주변 환경을 예측해 볼 수 있게 된다. 본 연구에서는 보다 더 큰 폭으로 변하는 T1 이완 시간을 측정하여 이를 기초로 T1 map 영상을 만들어 종양 조직의 각기 다른 성분을 어느 정도 반영하는지, 종양의 살아있는 부위와 괴사된 부분을 서로 구별할 수 있는지 등에 대하여 절제한 종양 조직과 비교하여 보았다. 종양 기질 중 유골 기질의 경우 같은 유골 기질을 포함하고 있음에도 불구하고 다양한 T1 이완 시간을 보였다. 이러한 차이에 대해 병리 조직과 비교해 본 결과 기질 내부에 포함된 조직의 다양성, 종양 세포가 죽고 남은 기질의 변성 정도, 결체조직 반응의 다양성, 그리고 유골 기질의 밀도에 차이가 있었고 아마도 이러한 원인에 의해 일정 범위의 T1 값을 보인 것으로 추정해 볼 수 있었다. 연골 기질의 경우 유일하게 살아있는 종양 세포가 포함되어 있는 부위가 있었는데 이들 부위가 종양이 괴사부위와 T1 값으로는 구별되지 않았다. 즉 종양 세포의 생존 유무가 전체 T1 이완 시간에 미치는 영향이 적음을 알 수 있었다. 섬유 조직의 증식 반응이 활발한 부위의 T1 값 역시 일정 범위를 보였는데 조직학적 소견과 비교하여 볼 때 조직 내부의 세포 밀도나 혈관의 다소, 교원질 성숙도등 다양한 요인의 조합에 따라 다른 T1 값을 보였다.

본 연구를 수행함에 있어서 해결하기 어려웠던 점은 거의 모든 골 육종 환자가 항암제 치료를 하고 수술을 시행하게 되므로 항암제를 투여하지 않고 곧바로 수술을 시행한 증례를 대상에 넣을 수 없다는 것이다. 연구 초기에는 항암제를 투여한 후에도 종양 세포의 생존부위가 여러 군데 남아 있으리란 기대를 하였으나 결과는 연골 기질이 있는 부위에서만 생존 종양세포를 발견할 수 있었으며 유골 기질이 있는 부위에서 생존 종양세포들을 발견할 수 없었으며 그 평가를 제대로 할 수 없었다. 이 논문의 목적이 자기공명영상과 조직학적 소견의 비교에 있었지만 또 다른 아쉬운 점은 항암제 치료전, 후의 비교도 병행이 되었으면 하는 점이었다. 하지만 대부분의 환자가 이미 본 병원에 내원할 때에 다른 병원에서 자기공명영상검사를 가지고 오기 때문에 T1-map을 작성할 수 없었다.

결론적으로 골육종에서 종양괴사에 수반되는 조직성분들의 변화, 즉, 물분자(proton) 수의 증가로 인한 T1 이완시간의 증가를 기대하였지만, 종양 자체가 갖는 성분의 불균일성과 화학요법후 수반되는 주변 조직의 변화에 따라 종양내 각 성분의 T1 값이 일정 범위로 나타나고 또한 서로 겹치게 됨으로써 T1 값에 의거하여 구성한 T1 map 영상만으로는 종양의 괴사정도를 예측하기 어렵다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic Factors in Osteosarcoma: A Critical Review. *J Clin Oncol* 1994;12:423-431
2. Morris P.J. *Nuclear magnetic resonance in medicine and biology*, Clarendon Press, London 1986
3. Grunewald RA, Jackson GD, Connelly A, Duncan JS. MR detection of hippocampal disease in epilepsy: factors influencing T2 relaxation time. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1149-1156
4. Martin AJ, Poon CS, Thomas GM, Kapusta LR, Shaw PA, Henkelman RM. MR evaluation of cervical cancer in hysterectomy specimens: correlation of quantitative T2 measurement and histology. *J Magn Reson Imaging* 1994;4:779-786
5. Cheng KH. In vivo tissue characterization of human brain by chisquares parameter maps:multiplanar proton T2-relaxation analysis. *Magn Reson Imaging* 1994;12:1099-1109
6. Cho S, Jones D, Reddick WE, Ogg RJ, Steen RG. Establishing norms for age-related changes in proton T1 of human brain tissue in vivo. *Magn Reson Imaging* 1997;15:1133-1143
7. Steen RG, Gronemeyer SA, Kingsley PB, Reddick WE, Langston JS, Taylor JS. Precise and accurate measurement of proton T1 in human brain in vivo: validation and preliminary clinical application. *J Magn Reson Imaging* 1994;4:681-691
8. Reddick WE, Ogg RJ, Steen RG, Taylor JS. Statistical error mapping for reliable quantitative T1 imaging. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6:244-249
9. Blum S, Schad LR, Stepanow B, et al. Spin-lattice relaxation time measurement by means of a TurboFLASH technique. *Magn Reson Med* 1993;30:289-295
10. Chen Z, Prato FS, McKenzie C. T1 fast acquisition relaxation mapping(T1-FARM):an optimized reconstruction. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1998;17:155-160
11. Kaufman JH, Regatte RR, Bolinger L, Kneeland JB, Reddy R, Leigh JS. A novel approach to observing articular cartilage deformation in vitro via magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:653-662
12. Kim DJ, Suh JS, Jeong EK, Shin KH, Yang WI. Correlation of laminated MR appearance of articular cartilage with histology; ascertained with artificial landmarks on the cartilage. *J Magn Reson Imaging* (in press)
13. 정은기, 서진석, 이종태추성실이삼현, 권영길. T1 이완시간의영상화. *한국의학물리학회* 1995;6:83-92
14. Riebel T, Lassrich MA, Kumpan W. Roentgenologic follow-up on primarily conservatively treated osteogenic sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106[suppl]:38-42
15. Den Heeten GJ, Thijn CJP, Kamps WA, Koops HS, Oosterhuis JW, Oldhoff J. The effect of chemotherapy on osteosarcoma of the extremities as apparent from conventional roentgenograms. *Pediatr Radiol* 1986;16:407-411
16. Kumpan W, Lechner G, Wittich GR, et al. The angiographic response of osteosarcomam following preoperative chemotherapy. *Skeletal Radiol* 1986;15:96-102
17. Smith J, Heelan RT, Huvos AG. Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following Intensive chemotherapy: radiological-pathological correlation in 63 patients. *Radiology* 1982;143:355-360
18. Mail JT, Cohen MD, Mirkin LD, Provisor AJ. Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high-dose methotrexate chemotherapy: CT evaluation. *AJR* 1985;144:89-93
19. Carrasco CH, Charnsangavej C, Raymond AK, et al. Oateosarcoma: angiographic assessment of response to preoperative chemotherapy. *Radiology* 1989;170:839-842
20. McKillop JH, Etcubanas E, Goris ML, *The indications for and limitations of bone scintigraphy in osteogenc sarcoma*: a review of 55 patients. *Cancer* 1981;48:1133-1138
21. Fletcher BD. Response of Osteosarcoma and Ewing Sarcoma to Chemotherapy: Imaging Evaluation. *AJR* 1991;157:825-833
22. Sanchez RB, Quinn SF, Walling A, Estrada J, Greenberg H. Musculoskeletal neoplasma after intraarterial chemotherapy: correlation of MR images with pathologic specimens. *Radiology* 1990;174:237-240

23. Vanel D, Lacombe M-J, Couanet D, Kalifa C, Spielmann M, Genin J. Musculoskeletal tumors: follow-up with MR imaging after treatment with surgery and radiation therapy. *Radiology* 1987;164:243-245
24. Erlemann R, Sciuk J, Bosse A, et al. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology* 1990;175:791-796
25. Baere T, Vanel D, Shapeero LG, Charpentier A, Terrier P, Paola M. Osteosarcoma after chemotherapy: evaluation with contrast material-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 1992;185:587-592
26. Lang P, Honda G, Roberts T, et al. Musculoskeletal neoplasm: perineoplastic edema versus tumor on dynamic postcontrast MR images with spatial mapping of instantaneous enhancement rates. *Radiology* 1995;197:831-839

J Korean Radiol Soc 1999;41:577-583

Osteosarcoma : Correlation of T1 Map and Histology Map[1]

Jin-Suck Suh, M.D., Mi-Jin Yun, M.D., Eun-Kee Jeong, Ph D.,
Kyoo-Ho Shin, M.D.[2], Woo-Ick Yang, M.D.[3]

[1]*Depatement of Diagnostic Radiology, Research Institute of Radiological science Yonsei University, College of Medicine*
[2]*Department of Orthopedic Surgery, Yonsei University, College of Medicine*
[3]*Department of Pathology, Yonsei University, College of Medicine*

Purpose : To determine whether T1 mapping shows regional differences between viable and necrotic regions of osteosarcomas after anticancer chemotherapy and to assess whether this mapping is able to express the characteristics of various intramural tissue components.

Materials and Methods : Eleven of 20 osteosarcomas were included in this study, while the remaining nine were excluded because the tumor site was inappropriate for comparison of T1 map and tumor macrosection. All patients underwent MR imaging for the purpose of T1 mapping, followed by pre-operative chemotherapy and subsequentl limb-salvage surgery. Spin echo pulse sequencing was used with varying TR (100, 200, 400, 800, 1600, and 2400 msec) and a constant TE of 20 msec. Using a C-language software program, T1 relaxation time was calculated on a pixel-by-pixel basis and then a T1 map was generated by using a post-processing program, NIH Image. We attempted correlation of the T1 map and histologic findings, particularly in regions of interest(ROI) if certain areas were different from other regions on either the T1 or histologic map. Value was expressed as an average of the ratio of T1 of ROI and T1 of fat tissue, and this was used as an internal reference for normalization of the measurement.

Results : Tumor necrosis was 100%(Grade IV) in six specimens, and over 90 % (Grade III) in five. Viable tumor cells were found mostly in regions with chondroid matrix and seldom in regions with osteoid matrix. Regardless of cell viability, values ranged from 0.9 to 9.87(mean, 4.02) in tumor necrotic area with osteoid matrices, and from 3.04 to 3.9(mean, 3.55) in areas with chondroid matrices. Other regions with fibrous tissue proliferation, hemorrhage, and fatty necrosis showed values of 2.92-9.83(mean, 7.20), 2.65-5.96(mean, 3.59), and 1.43-3.11(mean, 2.68) respectively. The values of various tissues overlapped. No statistically significant difference was found between regions in which tumors were viable and those with tumor necrosis.

Conclusion : Although we hypothesized that areas of necrotic tumor would show an increased water component(proton number) and would have a longer T1 value than viable tumor tissues, our results were otherwise. Necrotic osteosarcoma tissves showed a wide range of T1 values according to the prevailing tissue components.

Index words : Bone neoplasms, MR
Magnetic resonance (MR), image display
Magnetic resonance (MR), tissue characterization
Magnetic resonance (MR), image processing
Osteosarcoma

Address reprint requests to : Jin-Suck Suh, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine
#132 Shinchon-dong Seodaemun-gu Seoul, Korea.
Tel. 82-2-361-5840 Fax. 82-2-393-3035 E-mail. jss@yumciris.yonsei.ac.kr