대한방사선의학회지 2001;44:177 - 186

간세포암 검출에 있어서 Ferumoxides - 조영증강 MR: CT 문맥조영술 - CT 동맥조영술 병용검사와의 비교[1]

정융기 · 김승훈[2] · 이종화 · 황재철 · 함수연 · 박능화[3] · 남창우[4] · 서재희[5] · 양승오

목적: 간세포암의 수술 전 검출에 있어서 ferumoxides - 조영증강 MR과 CT 문맥조영술 (CTAP) - CT 동맥조영술 (CTHA) 병용검사의 진단 정확도를 비교하고자 하였다.

대상과 방법: 20명의 간세포암 환자에서 수술 전 평가 검사로 ferumoxides - 조영증강 MR과 CTAP - CTHA 병용검사를 시행하였다. MR 영상 획득 기법은 지방억제 호흡조절 고속스핀에코, T2*강조 항정상태 고속다평면 경사회복획득, 양자밀도강조 고속다평면 훼손경사회복에코 및 호흡정지 동위상 T1강조 고속다평면 훼손경사회복에코를 사용하였다. 모든 환자에서 개복을 하였고 절제된 간은 병리학적 검사를 통하여, 남아 있는 간은 수술 중 초음파 검사 및 추적 검사를 통하여 간세포암 존재 유무를 확인하였다. 20명 환자의 160개 분절 중 28개 분절에 30개의 간세포암이 있었다. 영상분석은 세 명의 방사선과의사가 독립적으로 하였고 각 분절에 간세포암 존재 유무에 대하여 다섯 단계의 신뢰 수준으로 점수를 부여하였다. 판독자의 신뢰 수준을 receiver operating characteristic (ROC) 곡선으로 표시하였고, 각 검사 방법의 진단 정확도는 ROC 곡선 밑의 면적(Az 값)을 계산하여 평가하고 비교하였다. 각 검사 방법의 간세포암 검출의 민감도와 특이도를 계산하여 비교하였다. 각 검사 방법의 판독자간의 동의 정도는 κstatistic을 이용하여 평가하였다.

결과: 평균 Az값은 ferumoxides - 조영증강 MR에서 0.958, CTAP - CTHA 병용검사에서 0.948 이었으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 평균 민감도는 ferumoxides - 조영증강 MR에서 92.9%, CTAP - CTHA 병용검사에서 90.9% 이었으며 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 평균 특이도는 ferumoxides - 조영증강 MR에서 98.9%, CTAP - CTHA 병용검사에서 93.6% 이었으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 판독자간 동의 정도는 ferumoxides - 조영증강 MR과 CTAP - CTHA 병용검사 모두 뛰어났다.

결론: Ferumoxides - 조영증강 MR은 간세포암의 수술 전 검출에 있어서 CTAP - CTHA 병용검사와 진단 정확도는 비슷하며 특이도는 높은 검사 방법이다.

간세포암은 국소적으로 분포하고 있으면 수술적 절제를 통하여 완치를 기대할 수 있기 때문에 (1) 수술 전에 간세포암의 분포를 정확히 아는 것은 적절한 치료 방침을 세우는데 매우 중요하다. CT 문맥조영술(CT during arterial portography, 이하 CTAP라 약함)은 간 종양의 검출에 매우 민감하고(2, 3) CT 동맥조영술(CT hepatic arteriography, 이하 CTHA라 약함)은 간세포암과 같은 과혈관성 종양의 검출에 유용하여 CTAP - CTHA 병용검사가 간세포암의 수술 전 평가 검사로 많이 이용되고 있다 (4, 5). 그러나 CTAP - CTHA 병용검사는 병변에 대한 민감도는 높지만 혈류역학에 따른 위양성 병변이 많이 나타날 뿐만 아니라 (6 - 8), 침습적이고, 혈관조영실에서 상장간막동맥과 간동맥에 도관을 삽입하고 CT 촬영실로 옮겨 검사를 시행하기 때문에 불편하며, 심각한 부작용을 일으킬 수 있는 요오드성 조영제를 사용하는 단점이 있다.

Ferumoxides는 T2 이완시간을 단축시키는 초상자성 물질로 Kupffer 세포를 갖는 정상 간 조직에만 섭취되어 종양과 정상 간 실질간의 대조도를 높이는 간 특이적 MR 조영제이다 (9). 그 동안 여러 연구를 통해 ferumoxides - 조영증강 MR이 간세포암을 포함한 간 종양의 검출에 유용하다고 알려져 있으며 (10 - 17), 간 종양 검출에 적정한 ferumoxides - 조영증강 MR 영상획득기법에 대한 연구도 많이 진행되어 있다 (10, 13, 14, 16, 18 - 22). 그러나 간세포암의 검출에 있어서 최신 적

[1]울산의대 울산대학교병원 방사선과
[2]성균관의대 삼성서울병원 방사선과
[3]울산의대 울산대학교병원 소화기내과
[4]울산의대 울산대학교병원 일반외과
[5]울산의대 울산대학교병원 진단병리과
이 논문은 1999년 울산대학교의 연구비에 의하여 연구되었음.
이 논문은 2000년 10월 19일 접수하여 2000년 12월 2일에 채택되었음.

정 영상획득기법을 이용한 ferumoxides-조영증강 MR과 CTAP-CTHA 병용검사의 진단 정확도를 비교한 연구는 없었다.

본 연구의 목적은 간세포암의 수술 전 검출에 있어서 ferumoxides-조영증강 MR과 CTAP-CTHA 병용검사의 진단 정확도를 receiver operating characteristic(ROC) 분석을 이용하여 비교함으로써 ferumoxides-조영증강 MR이 CTAP-CTHA 병용검사 대신 간세포암의 수술 전 평가검사로 이용될 수 있을지 알아보는 것이다.

대상과 방법

환자군

1999년 3월부터 1999년 7월까지 5개월간 간세포암으로 진단된 31명에서 간 절제술을 위한 수술 전 평가 검사로 CTAP-CTHA 병용검사를 시행하였다. 이 중 CTAP-CTHA 병용검사에서 수술적 절제가 불가능하다고 판단된 환자(n=4), ferumoxides-조영증강 MR 시행을 거부한 환자(n=3) 및 수술적 치료를 거부하고 경동맥 화학색전술(n=2) 혹은 경피적 고주파 요법을 시행한 환자(n=2)를 제외한 20명에서 ferumoxides-조영증강 MR을 시행하였다. 남자가 18명 여자가 2명이었고, 연령 분포는 35-66세로 평균 51.2세 였다. 16명에서 B형 간염 표재항원 양성이었고 2명에서 C형 간염 항체 양성이었다.

대상 환자 20명 중 18명에서 부분적 혹은 전체적으로 간을 절제하였는데 4명에서 간분절 절제술, 12명에서 간엽 절제술, 1명에서 확대 간우엽 절제술, 1명에서 간이식을 시행하였다. 나머지 2명은 개복하여 수술 중 고주파 요법으로 치료하였다. 고주파 요법만 시행한 2명은 병리조직학적으로 간세포암을 확진하지는 못하였지만 임상병리검사 및 수술 전 시행한 영상검사와 수술 중 시행한 초음파검사에서 전형적인 간세포암 소견을 보여 간세포암으로 간주하였다. 수술은 전례에서 ferumoxides-조영증강 MR과 CTAP-CTHA 병용검사 시행 후 3주 이내에 시행되었다.

절제된 간은 분엽 별로 병리조직학적 검사를 하여 간세포암 유무를 확인하고 ferumoxides-조영증강 MR과 CTAP-CTHA 병용검사와 연관하였다. 절제되지 않고 남아 있는 간에 간세포암이 없다는 것은 수술 중 초음파검사(n=7), 혹은 최소한 6개월 이상의 초음파 및 CT 추적검사를(n=20) 통하여 확인하였다.

20명 환자의 160개 분절 중 29개 분절에 간세포암이 있었고 131개 분절에는 없었다. 간세포암이 있는 29개 분절 중 2개 분절에는 간세포암이 2개 있었고, 23개 분절에는 간세포암이 1개 있었고, 2개 분절에는 간세포암 1개와 낭종이 같이 있었으며, 2개 분절은 1개 간세포암에 의하여 전체가 같이 침범되어 있었다. 따라서 전체 간세포암 수는 30개 였다. 종양의 크기는 0.3-14.0 cm으로 평균 4.1 cm이었으며, 크기가 2 cm 이하인 소 간세포암은 10개 였다.

CTAP-CTHA 병용검사

혈관조영실에서 양측 대퇴 동맥을 천자하여 각각에 구경 5F 도관을 삽관하여 각 도관을 상장간막동맥과 총간동맥에 위치시킨 후 상장간막동맥조영술과 총간동맥조영술을 시행하여 간을 공급하는 혈관의 해부학적 상태를 평가하였다. 간동맥의 해부학적 변이로 우간동맥이 상장간막동맥에서 기시하는 경우가 2예, 좌우간동맥이 모두 상장간막동맥에서 기시하는 경우가 1예 있었다.

이후 환자를 CT실로 옮겨 CTAP-CTHA 병용검사를 시행하였다. CTAP 영상은 상장간막동맥에 위치시킨 도관을 통하여 비이온성 조영제 90 mL를 초당 2.5 mL로 자동주입기를 이용하여 주입하고 조영제 주입 시작 25초 후에 얻었다. CTHA 영상은 총간동맥에 위치시킨 도관을 통하여 비이온성 조영제 45 mL를 초당 1.5 mL로 주입하고 조영제 주입 시작 5초 후에 얻었다. CT영상은 나선식 CT 기기(HiSpeed GE Scanner; GE medical systems, Milwaukee, WI, U.S.A.)를 이용하여 머리-다리 방향으로 일회 호흡정지기간 중에 얻었으며, 절편 두께는 7 mm, 테이블 속도는 초당 7 mm로 하였고, 5 mm 간격으로 영상을 재구성하였다. 영상획득시간은 25-30초로 간의 크기에 따라 차이가 있었다.

Ferumoxides-조영증강 MR

Ferumoxides-조영증강 MR 검사는 전례에서 CTAP-CTHA 병용검사 후 4일 이내에 시행하였다. 모든 환자에서 Ferumoxides-조영증강 MR검사 전에 서면으로 동의서를 받았다. Ferumoxides 용액(Feridex IV; Advanced Magnetics Inc., Cambridge, MA, U.S.A.)은 Kg당 15 μmol의 용량을 5% 포도당액 100 mL에 희석하여 30분에 걸쳐 서서히 정맥 주입하였다. MR 검사는 용액 주입을 마친 후 30분이 경과한 후에 시작하였다.

MR 검사는 GE Signa 1.5-T MR 기기(GE Medical system, Milwaukee, Wis, U.S.A.)에서 시행하였고 신호의 송수신은 위상배열 코일을 이용하였다. MR 영상 획득 기법은 두 에코시간 지방억제 호흡조절 고속스핀에코(fat-suppressed respiratory-triggered fast spin echo with two echo times) (TR=3333-8571 msec, TE=18 and 90-117 msec, echo train length=10-18, 2 excitations), T2*강조 항정상태 고속다평면 경사회복획득 (T2*-weighted fast multiplanar gradient-recalled acquisition in the steady state) (TR=130 msec, TE=8.4-9.5 msec, flip angle=30°), 양자밀도강조 고속다평면 훼손경사회복에코 (proton density-weighted fast multiplanar spoiled gradient-recalled echo) (TR=130 msec, TE=8.4-9.5 msec, flip angle=30°), 및 호흡정지 동위상 T1강조 고속다평면 훼손경사회복에코 (breath-hold in-phase T1-weighted fast multiplanar spoiled gradient-recalled echo) (TR=200 msec, TE=4.2 msec, flip angle=90°)를 사용하였다. 모든 MR 영상은 축방향으로 6-8 mm 두께로 얻었고 절편 사이에 2 mm 간격을 두었다.

영상 분석 및 통계

간세포암이 있는 29개 분절 중 1개의 간세포암이 2개 분절 전체를 동시에 침범한 경우를 1개 분절로 간주하였고 간세포암이 없는 131개 분절 중 낭종만 있는 12개 분절은 제외하였기 때문에 영상분석 대상 분절은 총 147개 분절이며 이 중 28개 분절에는 간세포암이 있고 119개 분절에는 없는 것으로 하였다.

Ferumoxides - 조영증강 MR 영상 및 CTAP - CTHA 영상을 각각 3 세트를 준비하고 필름에 기재되어 있는 환자정보를 제거한 후 병변 위치 오인에 따른 오류를 방지하기 위하여 Cauinaud 방식에 (23) 따른 간 분절의 경계를 색연필로 필름에 직접 표시하였다. 영상의 판독은 환자 검사에 참여하지 않은 3명의 복부방사선과학을 전공한 방사선과의사가 서로 독립적으로 시행하였고 판독자에게는 간세포암 환자로 수술 전 평가를 위하여 검사를 시행하였다는 정보만 제공할 뿐 그 외 환자의 병력, 검사 결과, 및 수술 소견에 대한 어떠한 정보도 알지 못하게 하였다. 판독자는 2주일 이상의 간격을 두고 ferumoxides - 조영증강 MR 영상 및 CTAP - CTHA 병용검사 영상을 각각 판독하였다. 각 판독자는 간의 각 분절에 간세포암이 존재하는지 유무를 다섯 단계의 신뢰 수준으로 나누어 판독하였다. 간세포암이 확실히 존재한다고 생각하는 경우는 5점, 아마도 존재한다고 생각하는 경우는 4점, 존재 가능성이 있는 경우는 3점, 아마도 존재하지 않는다고 생각하는 경우는 2점, 확실히 존재하지 않는다고 생각하는 경우는 1점을 부여한다.

Ferumoxides - 조영증강 MR 검사 및 CTAP - CTHA 병용검사에서 간세포암 존재 유무에 대한 각 판독자의 신뢰 수준을 maximum likelihood estimation을 이용하여 binomial ROC 곡선으로 표시하였고 각 검사 방법에 대한 세 판독자의 ROC 곡선을 maximum likelihood curve fitting algorithm을 이용하여 하나의 ROC 곡선으로 합성하였다 (24). 각 검사 방법의 진단 정확도는 합성한 ROC 곡선 밑의 면적(Az 값)을 계산하여 나타내었다 (25). 각 검사 방법의 진단 정확도는 two - tailed Student t test를 이용하여 비교하였고 p 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 차이가 있다고 간주하였다. 판독자가 3점 이상의 신뢰수준을 부여한 분절은 간세포암이 있고 2점 이하의 신뢰수준을 부여한 분절은 간세포암이 없다고 판단한 것으로 간주하여, 각 판독자의 ferumoxides - 조영증강 MR 및 CTAP - CTHA병용검사에 대한 간세포암 검출의 상대적 민감도와 상대적 특이도를 계산하였다. 각 검사 방법의 상대적 민감도와 상대적 특이도는 McNemar test를 이용하여 비교하였고 p 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의한 차이가 있다고 간주하였다. Ferumoxides - 조영증강 MR과 CTAP - CTHA 병용검사의 간세포암 존재 유무에 대한 판독자간의 동의 정도를 평가하기 위하여 κ statistic을 이용하였고, κ 점수가 0.6 이상이면 동의 정도가 뛰어난 것으로 하였다 (26).

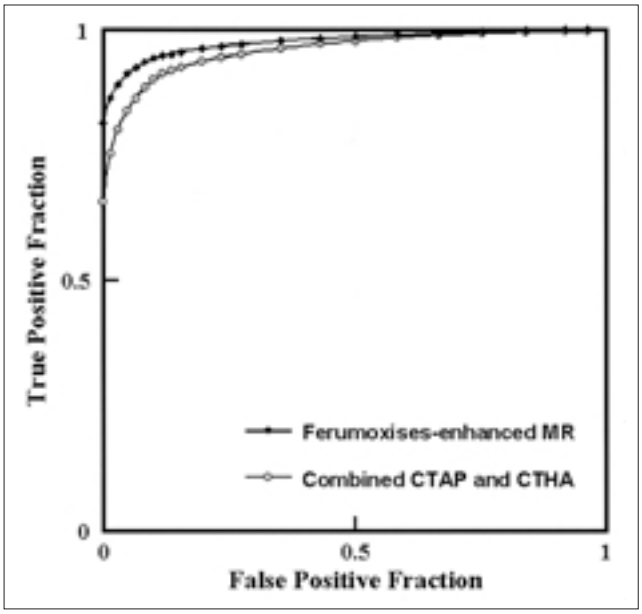

Fig. 1. Graph shows composite receiver operating characteristic(ROC) curves for pooled data reviewed by three observers.

결 과

Ferumoxides - 조영증강 MR과 CTAP - CTHA 병용검사에 대한 세 판독자의 ROC 곡선을 maximum likelihood curve fitting algorithm을 이용하여 하나로 합성한 ROC 곡선은 Fig. 1과 같다.

Ferumoxides - 조영증강 MR과 CTAP - CTHA 병용검사의 진단적 정확도를 나타내는 Az값은 Table 1과 같다. Az값은 세 판독자 모두에서 ferumoxides - 조영증강 MR이 CTAP - CTHA 병용검사보다 높았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었고 평균 Az값도 유의한 차이는 없었다 ($p > 0.05$).

Ferumoxides - 조영증강 MR과 CTAP - CTHA 병용검사의 간세포암의 검출의 상대적 민감도와 상대적 특이도는 Table 2와 같다. 세 판독자의 상대적 민감도와 상대적 특이도는 ferumoxides - 조영증강 MR이 CTAP - CTHA 병용검사보다 같거나 높았고 세 판독자의 평균은 ferumoxides - 조영증강 MR이 CTAP - CTHA 병용검사보다 높았다. 상대적 민감도 평균은 ferumoxides - 조영증강 MR에서 92.9%, CTAP - CTHA 병용

Table 1. Area Under Curve (Az) values for HCC Detection in Ferumoxides-Enhanced MR and Combined CTAP and CTHA

	Az value		
	Ferumoxides-enhanced MR	Combined CTAP and CTHA	
Observer 1	0.982 (0.018)	0.973 (0.022)	$p = 0.591$
Observer 2	0.946 (0.030)	0.931 (0.034)	$p = 0.541$
Observer 3	0.963 (0.025)	0.941 (0.031)	$p = 0.254$
Mean	0.964 (0.014)	0.948 (0.017)	$p = 0.183$

Note — HCC = hepatocellular carcinoma,
CTAP = CT during arterial portography,
CTHA = CT hepatic arteriography.
Numbers in parentheses represent standard deviation.

검사에서 90.5%로 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 (p> 0.05, McNemar test), 상대적 특이도는 ferumoxides-조영증강 MR에서 98.9%, CTAP-CTHA 병용검사에서 93.6%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (p<0.01, McNemar test).

세 판독자가 간세포암을 놓친 분절은 ferumoxides-조영증강 MR에서 총 6분절, CTAP-CTHA 병용검사에서 총 8분절이었으며 간세포암의 크기는 모두 2 cm 미만이었다 (Table 3). 크기가 1 cm 이하인 간세포암 3개 중 1개는 ferumoxides-조영증강 MR에서는 세 판독자 모두 발견하였지만 CTAP-CTHA 병용검사에서는 한 판독자만 발견하였다 (Fig. 2). 크기가 1-2 cm인 간세포암 7개 중 1개는 CTAP-CTHA 병용검사에서는 세 판독자 모두 발견하였지만 ferumoxides-조영증강 MR에서는 세 판독자 모두 놓쳤다 (Fig. 3). 병리조직학적 검사상 분화가 좋은 간세포암으로 ferumoxides-조영증강 MR에서 저신호강도를 보여 재생결절과 구별되지 않았다.

세 판독자가 위양성으로 판정했던 분절은 ferumoxides-조영증강 MR에서 총 4 분절, CTAP-CTHA 병용검사에서 총 22분절이었다. Ferumoxides-조영증강 MR에서 위양성으로

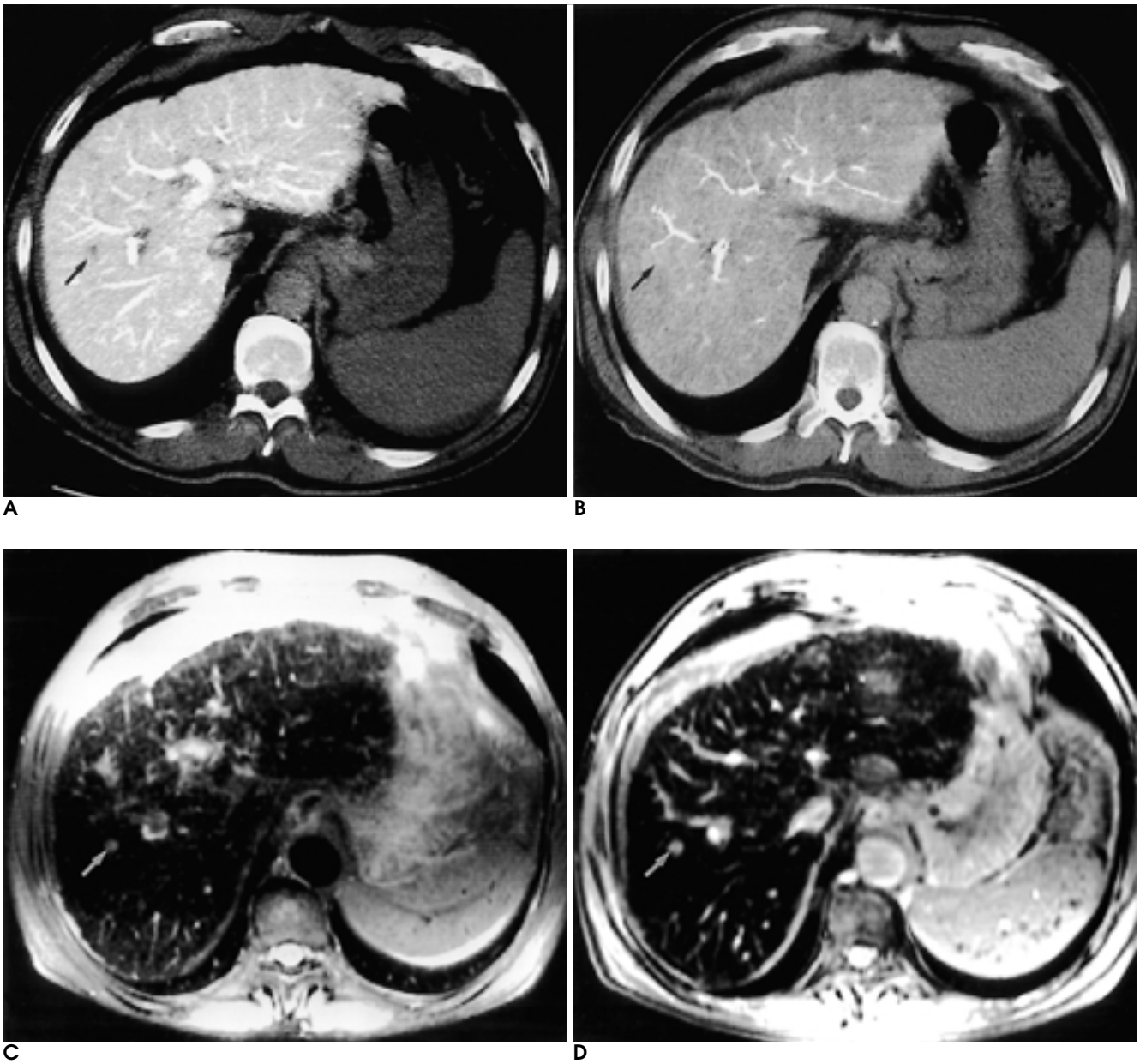

Fig. 2. 56-year-old man with 0.7 cm hepatocellular carcinoma in segment VIII.
A. CT during arterial portography shows poorly defined small portal perfusion defect(arrow).
B. CT hepatic arteriography shows subtle high attenuation(arrow) in the corresponding area of perfusion defect at CT during arterial portography.
C, D. Ferumoxides-enhanced fat-suppressed respiratory-triggered fast spin-echo(TR=5000 msec, TE=18 msec) (**C**) and T2*-weighted fast multiplanar gradient-recalled acquisition in the steady state(TR=130 msec, TE=8.4 msec, flip angle=30°) (**D**) images demonstrate discrete high-signal intensity nodule(arrow).

판정했던 4개 병변은 모두 1 cm 이하로 혈관을 종양으로 오인했던 경우였다 (Fig. 4). CTAP - CTHA 병용검사에서 위양성으로 판정했던 22개 병변 중 19개는(86%) 다양한 형태의 관류 이상을 종양으로 오인했던 경우였다 (Fig. 5).

Ferumoxides - 조영증강 MR과 CTAP - CTHA 병용검사에서 간세포암 존재 유무에 대한 판독자간의 동의 정도를 나타내는 κ 점수는 두 검사방법 모두 0.06 이상으로 뛰어났다 (Table 4).

Table 2. Relative Sensitivities and Specificities for HCC Detection in Ferumoxides-Enhanced MR and Combined CTAP and CTHA

	Ferumoxides-enhanced MR		Combined CTAP and CTHA	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
Observer 1	27/28 (96.4)	117/119 (98.3)	27/28 (96.4)	108/119 (90.1)
Observer 2	25/28 (89.3)	118/119 (99.2)	24/28 (85.7)	113/119 (95.0)
Observer 3	26/28 (92.9)	118/119 (99.2)	25/28 (89.3)	114/119 (95.8)
Total	78/84 (92.9)	353/357 (98.9)	76/84 (90.5)	335/357 (93.6)

Note — HCC = hepatocellular carcinoma, CTAP = CT during arterial portography, CTHA = CT hepatic arteriography. Numbers in parentheses are percentage.

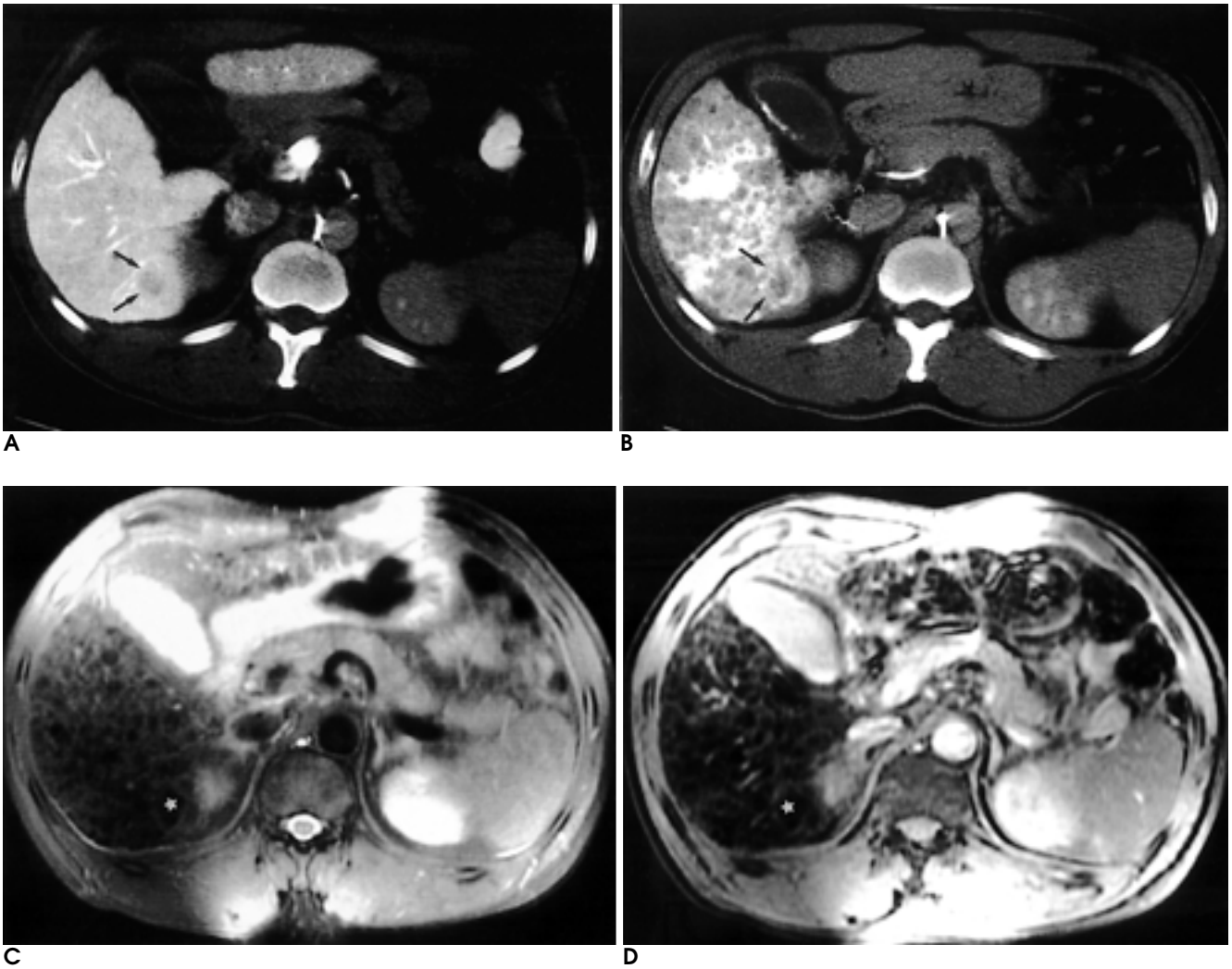

Fig. 3. 52-year-old man with 1.5 cm well differentiated hepatocellular carcinoma in segment VI.
A. CT during arterial portography shows oval portal perfusion defect(arrows).
B. Perfusion defect appears as area of low attenuation with irregular high attenuation rim(arrows) on CT hepatic arteriography. Note numerous tiny low attenuation lesions, all of which were proved as regenerative nodules histologically.
C, D. On ferumoxides-enhanced fat-suppressed respiratory-triggered fast spin-echo(TR = 4000 msec, TE = 18 msec) (**C**) and T2*-weighted fast multiplanar gradient-recalled acquisition in the steady state(TR = 130 msec, TE = 8.4 msec, flip angle = 30°) (**D**), corresponding area shows low signal intensity(star), which can not be differentiated from adjacent regenerating nodules.

고 찰

간 종양의 검출에 있어서 ferumoxides -조영증강 MR의 유용성은 여러 연구를 통하여 보고된 바 있다 (10-17). 연구에 따르면 전이성 간암의 검출에 있어서 ferumoxides -조영증강 MR은 조영증강 전 MR과 조영증강 CT보다는 우월하고 (11, 12, 18, 27) CTAP와는 비슷한 정확도를 갖고 있다고 보고하

Table 3. False-Negative Results of Ferumoxides-Enhanced MR and Combined CTAP and CTHA, According to HCC Size

Size of Largest	Ferumoxides-enhanced MR			Combined CTAP and CTHA		
HCC	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3	Obs. 1	Obs. 2	Obs. 3
≤ 1 cm (n = 3)	0	2	1	1	3	2
1 - 2 cm (n = 7)	1	1	1	0	1	1
≥ 2 cm (n = 18)	0	0	0	0	0	0

Note — HCC = hepatocellular carcinoma, CTAP = CT during arterial portography, CTHA = CT hepatic arteriography, Obs. = observer. Data are number of segments containing hepatocellular carcinoma missed by observers.

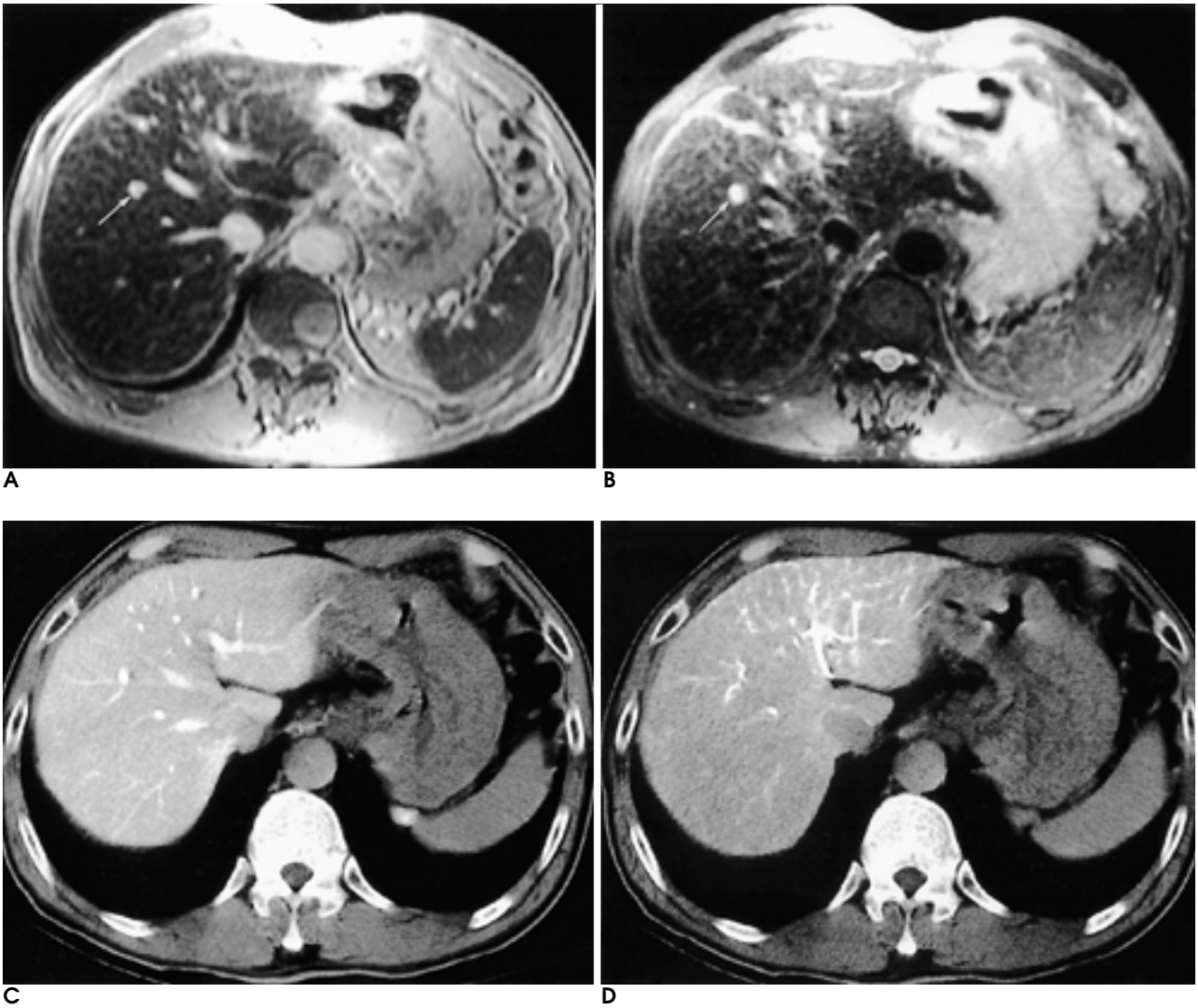

Fig. 4. 59-year-old man with 2.2 cm hepatocellular carcinoma in segment V (is not shown).
A, B. Ferumoxides-enhanced fat-suppressed respiratory-triggered fast spin-echo(TR = 6000 msec, TE = 18 msec) (**A**) and T2*-weighted fast multiplanar gradient-recalled acquisition in the steady state(TR = 130 msec, TE = 8.4 msec, flip angle = 30°) (**B**) show discrete small round high signal intensity nodule(arrow). Two observers interpreted this nodule as small hepatocellular carcinoma.
C, D. There is no perfusion defect at CT during arterial portography(**C**) or high attenuation nodule at CT hepatic arteriography(**D**) in corresponding area. This false positive lesion at MR images is attributed to small vessel.

Table 4. Interobserver Agreement for HCC Detection in Ferumoxides-Enhanced MR and Combined CTAP and CTHA

	Ferumoxides-enhanced MR	Combined CTAP and CTHA
Observer 1 versus 2	0.955	0.771
Observer 1 versus 3	0.977	0.832
Observer 2 versus 3	0.978	0.809

Note — HCC = hepatocellular carcinoma, CTAP = CT during arterial portography, CTHA = CT hepatic arteriography. Data are κ scores, which indicate the degree of agreement between two observers regarding the presence or absence of HCC in a segment.

고 있다 (15). 간세포암의 검출에 있어서는 CTAP - CTHA 병용검사가 역동적 가돌리늄 - 조영증강 MR보다 우월하다는 보고가 있고 (28, 29), ferumoxides - 조영증강 MR과 역동적 가돌리늄 - 조영증강 MR의 간세포암의 검출 능력을 비교해 보면 역동적 가돌리늄 - 조영증강 MR이 더 민감하다는 보고도 있지만 (30) ferumoxides - 조영증강 MR이 더 민감하다는 보고도 있어 (17) 우열을 가릴 수 없는 상태이다. 따라서 지금까지의 연구 결과를 종합하면 간세포암의 검출에는 CTAP - CTHA 병용검사가 가장 우월한 검사방법이라고 추정할 수 있다.

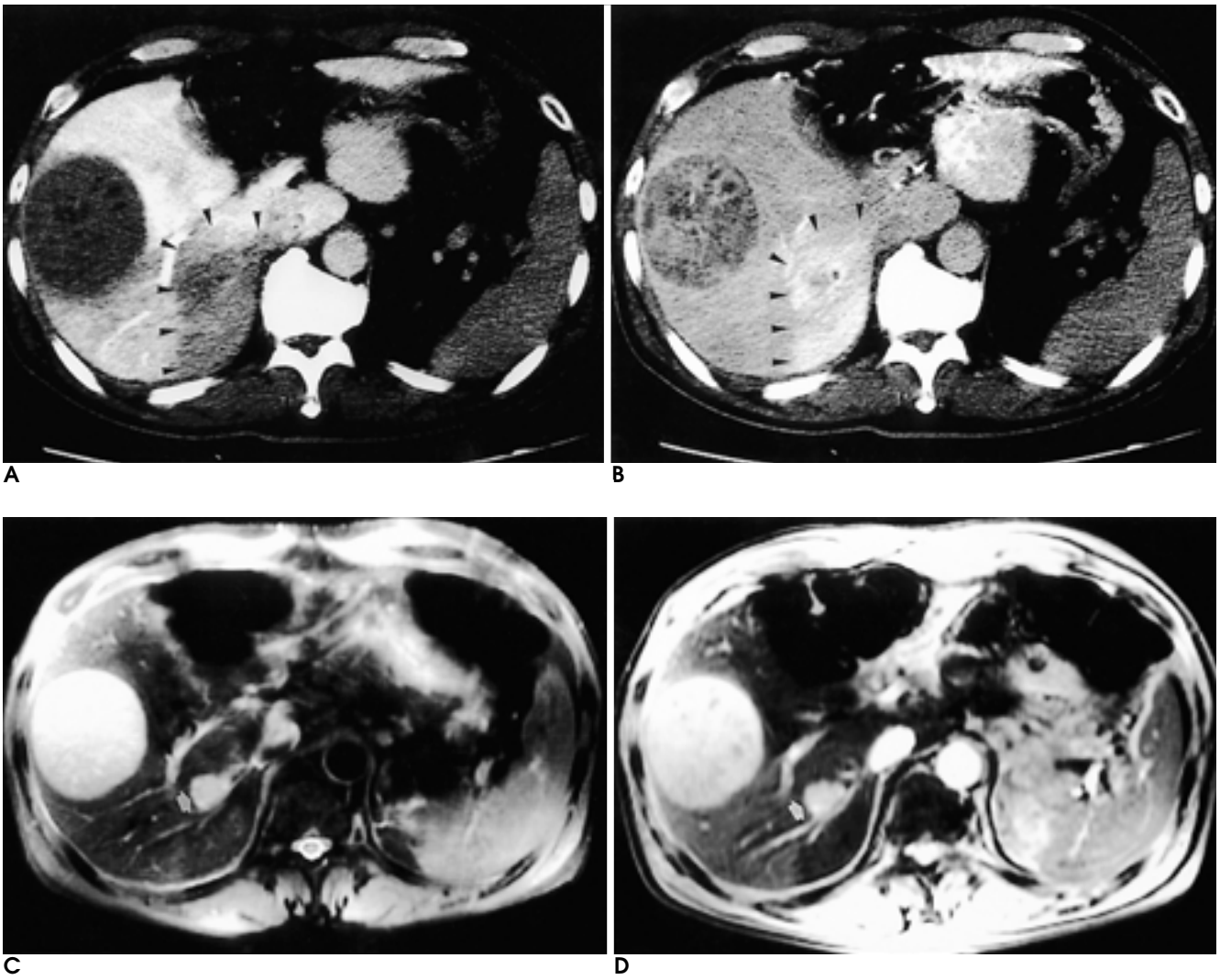

Fig. 5. 48-year-old man with two hepatocellular carcinomas measuring 6.5 cm and 1.5 cm in segment V and VI.
A. CT during arterial portography shows 6.5 cm round portal perfusion defect in segment V. Note geographic low attenuation(arrowheads) in posteromedial aspect of right hepatic lobe.
B. Portal perfusion defect in segment V on CT during arterial portography shows low attenuation containing irregular high attenuation on CT hepatic arteriography. Heterogeneous high attenuation area(arrowheads) corresponds to geographic perfusion defect on CT during arterial portography.
C, D. On ferumoxides-enhanced fat-suppressed respiratory-triggered fast spin-echo(TR = 6000 msec, TE = 18 msec) (**C**) and proton density-weighted fast multiplanar spoiled gradient-recalled echo (TR = 130 msec, TE = 8.4 msec, flip angle = 30°) (**D**), segment V mass show high signal intensity. Note another 1.5 cm high signal intensity nodule(arrow) in segment IV, which is uncertain on CT during arterial portography and CT hepatic arteriography.

CTAP가 작은 간 종양 검출에 매우 민감한 검사방법이지만 (2, 3, 29) 문맥 폐색, 동맥문맥 단락, 위장정맥의 이상배출 등과 관련된 관류 이상으로 많은 위양성 소견이 나타난다 (6-8). 또한 환자마다 혈류 역학이 다르기 때문에 고화질의 영상획득을 위한 적절한 조영제 주입량과 주입방식 및 적정한 영상획득 기간을 설정하는데 기술적 어려움이 있다. 한 연구에 따르면 간 경화증이 있는 환자에서 간 실질이 적절하게 조영증강된 CTAP 영상을 얻을 수 있었던 경우는 43%에 불과하였다고 보고하고 있다 (31). CTHA는 동맥문맥 단락이나 간동맥의 해부학적 변이로 인하여 간 실질의 균질한 조영증강을 얻는데 기술적 문제가 있을 수 있고, 간 실질이 비균질적으로 조영증강 되면 영상 해석에 어려움이 있을 수 있다 (Fig. 5). 간세포암 검출에 대한 삼상 나선식 CT와 CTAP-CTHA 병용검사를 비교한 최근 연구에 의하면 CTAP-CTHA 병용검사는 위양성율만 높고 민감도는 삼상 나선식 CT와 별 차이가 없는 것으로 보고하고 있다(32). 따라서 CTAP와 CTHA는 수술적 절제로 완치를 기대할 수 있는 환자에서 위양성 소견으로 인해 근치적 수술을 막을 수 있는 개연성을 내포하고 있다.

본 연구의 결과에 의하면 ferumoxides -조영증강 MR과 CTAP-CTHA 병용검사의 간세포암의 진단 정확도는 비슷하였다. 간세포암 검출의 민감도도 ferumoxides -조영증강 MR에서 92.9%, CTAP-CTHA 병용검사에서 90.5%로 차이가 없었다. 기존 연구에 의한 ferumoxides -조영증강 MR의 간세포암 검출 민감도는 78-92% (13, 30), CTAP-CTHA 병용검사의 간세포암 검출 민감도는 89-95%이다 (4, 5).

본 연구에 의하면 ferumoxides -조영증강 MR이 CTAP-CTHA 병용검사보다 간세포암 검출에 특이도가 높았다. 더욱이 ferumoxides -조영증강 MR은 덜 침습적이고 조영증강 후 넓은 적정 영상획득 기간을 갖는다는 장점이 있다. 또한 CTAP와 CTHA가 기술적 측면에서 어느 정도 확립된 검사 방법인데 반하여 ferumoxides -조영증강 MR은 MR 영상획득 기법의 발달에 따라 미래에는 좀 더 진단적 정확도가 향상될 가능성이 높은 검사 방법이다.

초기 연구에 따르면 ferumoxides-조영증강 MR에서 가장 적정한 영상 획득기법은 양자밀도강조영상 혹은 첫 에코로 얻은 스핀에코 T2 강조영상으로 알려져 있다 (10, 14, 33). 이는 첫 에코로 얻은 스핀에코영상은 간 실질의 신호강도를 충분히 억제하면서 충분한 정도의 해부학적 해상도를 보여주는 반면에 두 번째 에코로 얻은 영상은 간 실질의 신호강도가 너무 낮아 영상의 질이 나빠지기 때문이다. 경사회복에코 기법은 자기장의 비균질성에 의한 위상분산을 재초점하지 않기 때문에 ferumoxides와 같은 초상자성 물질에 민감한 기법이다 (18, 34, 35). 따라서 최근의 연구에서는 ferumoxides -조영증강 MR 영상 획득 기법에 경사회복에코 기법을 포함시키는 추세이며 (13, 16, 21, 22, 27, 30), 적절한 경사회복에코 기법을 사용하여 간 종양 검출에 높은 민감도를 얻었다고 보고하고 있다 (21, 36). 본 연구에서는 T2*강조 항정상태 고속다평면 경사회복획득과 양자밀도강조 고속다평면 훼손경사회복에코를 사용하였다.

본 연구는 몇 가지의 한계를 가지고 있다. 첫째는 전체 160개 분절 중 76개 분절만 간 절제 후 병리조직학적 검사를 통하여 간세포암 유무를 확인하였을 뿐 나머지 절제하지 않은 84개 분절은 수술 중 초음파검사와 추적 영상검사만으로 확인하였다는 것이다. 둘째는 본 연구에서 검사시간이 너무 길어지기 때문에 조영증강 전 MR을 얻지 않았다는 것이다. 조영증강 전 MR은 ferumoxides-조영증강 MR에서 보이는 고신호강도 작은 점이 작은 혈관에 의한 위양성 소견인지 진짜 병변인지 구별하는데 중요하다고 알려져 있다 (36). 그러나 본 연구에서는 조영증강 전 MR을 얻지 않고도 위양성 소견은 적었다. 셋째는 본 연구는 분절 대 분절 비교만 하였기 때문에 두 개의 간세포암을 갖고 있거나 간세포암과 양성 병변을 함께 갖고 있던 분절의 경우(14%, n=4) 각각의 병변에 대한 비교를 할 수 없었다는 것이다. 마지막으로 본 연구에 포함된 간세포암 중 직경 2 cm 이하의 소 간세포암의 숫자가 적었다는 것이다(36%, n=10).

요약하면 ferumoxides -조영증강 MR은 간세포암의 수술 전 검출에 있어서 CTAP-CTHA 병용검사와 진단적 정확도는 비슷하고 특이도는 높은 검사 방법이다. 따라서 저자들은 간세포암의 수술 전 평가 검사로 침습적인 CTAP-CTHA 병용검사보다는 ferumoxides -조영증강 MR을 추천한다.

참 고 문 헌

1. Malt RA. Current concepts: surgery of hepatic neoplasms. *N Engl J Med* 1985;313:1591-1595
2. Heiken JP, Weyman PJ, Lee JKT, et al. Detection of focal hepatic masses: prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology* 1989;171:47-51
3. Nelson RC, Chezmar JL, Sugarbaker PH, Bernardino ME. Hepatic tumors: comparison of CT during arterial portography, delayed CT, and MR imaging for preoperative evaluation. *Radiology* 1989;172:27-34
4. Kanematsu M, Hoshi H, Imaeda T, Murakami T, Inaba Y, Nakamura H. Detection and characterization of hepatic tumors: value of combined helical CT hepatic arteriography and CT during arterial portography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1193-1198
5. Murakami T, Oi H, Hori M, et al. Helical CT during arterial portography and hepatic arteriography for detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:131-135
6. Peterson MS, Baron RL, Dodd GD III, et al. Hepatic parenchymal perfusion defects detected with CTAP: imaging-pathologic correlation. *Radiology* 1992;185:149-155
7. Soyer P, Lacheheb D, Levesque M. False-positive CT portography: correlation with pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160:285-289
8. Bluemke DA, Soyer P, Fishman EK. Nontumorous low-attenuation defects in the liver on helical CT during arterial portography: frequency, location, and appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:1141-1145
9. Clement O, Siauve N, Cuenod C-A, Frija G. Liver imaging with ferumoxides (Feridex): fundamentals, controversies, and practical aspects. *Top Magn Reson Imaging* 1998;9:167-182
10. Winter TC III, Freeny PC, Nghiem HV, et al. MR imaging with IV superparamagnetic iron oxide: efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:1191-1198

11. Bellin MF, Zaim S, Auberton E, Sarfati G, Duron JJ, Khayat D, Grellet J. Liver metastases: safety and efficacy of detection with superparamagnetic iron oxide in MR imaging. *Radiology* 1994;193: 657-663
12. Hagspiel KD, Neidl KF, Eichenberger AC, Weder W, Marincek B. Detection of liver metastases: comparison of superparamagnetic iron oxide-enhanced and unenhanced MR imaging at 1.5 T with dynamic CT, intraoperative US, and percutaneous US. *Radiology* 1995;196:471-478
13. Yamamoto H, Yamashita Y, Yoshimatsu S, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: detection with unenhanced and iron oxide-enhanced MR imaging. *Radiology* 1995;195:106-112
14. Ros PR, Freeny PC, Harms SE, et al. Hepatic MR imaging with ferumoxides: a multicenter clinical trial of the safety and efficacy in the detection of focal hepatic lesions. *Radiology* 1995;196:481-488
15. Seneterre E, Taourel P, Bouvier Y, et al. Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 1996; 200:785-792
16. Oudkerk M, van den Heuvel AG, Wielopolski PA, Schmitz PIM, Borel Rinkes IHM, Wiggers T. Hepatic lesions: detection with ferumoxides-enhanced T1-weighted MR imaging. *Radiology* 1997;203: 449-456
17. 곽효성, 이정민, 김인환, 등. 간세포암의 발견율: 역동Gd -DTPA조영증강영상과 SPIO조영증강자기공명영상의 비교. *대한방사선의학회지* 2000;42:265-272
18. Fretz CJ, Elizondo G, Weissleder R, Hahn PF, Stark DD, Ferrucci JT. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging: pulse sequence optimization for detection of liver cancer. *Radiology* 1989; 172:393-397
19. Schwartz LH, Seltzer SE, Tempany CM, et al. Superparamagnetic iron oxide hepatic MR imaging: efficacy and safety using conventional and fast spin-echo pulse sequences. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:566-570
20. Van Beers BE, Lacrosse M, Jamart J, et al. Detection and segmental location of malignant hepatic tumors: comparison of ferumoxides-enhanced gradient-echo and T2-weighted spin-echo MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:713-717
21. Ward J, Chen F, Guthrie JA, et al. Hepatic lesion detection after superparamagnetic iron oxide enhancement: comparison of five T2-weighted sequences at 1.0 T by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 2000;214:159-166
22. 김인환, 이정민, 곽효성, 등. 간경변증 환자에서 간세포암 발견을 위한 SPIO조영증강 MR 영상: 적절한 MR 영상 기법군의 선택을 위한 여러 기법의 비교. *대한방사선의학회지* 2000;42:787-796
23. Dodd GD III. An American 's guide to Couinaud numbering system. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:574-575
24. Metz CE. ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 1986;21:720-723
25. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1992;143: 29-36
26. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:150-174
27. Ward J, Naik KS, Guthrie JA, Wilson D, Robinson PJ. Hepatic lesion detection: comparison of MR imaging after the administration of superparamagnetic iron oxide with dual-phase CT by using alternative-free response receiver operating characteristic analysis. *Radiology* 1999;210:459-466
28. Kanematsu M, Hoshi H, Murakami T, et al. Detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: MR imaging versus angiographically assisted helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:1507-1515
29. Hori M, Murakami T, Oi H, et al. Sensitivity in detection of hypervascular hepatocellular carcinoma by helical CT with intra-arterial injection of contrast medium, and by helical CT and MR imaging with intravenous injection of contrast medium. *Acta Radiol* 1998; 39:144-151
30. Tang Y, Yamashita Y, Arakawa A, et al. Detection of hepatocellular carcinoma arising in cirrhotic livers: comparison of gadolinium- and ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1547-1554
31. Oliver JH III, Baron RL, Dodd GD III, Peterson MS, Carr BI. Does advanced cirrhosis with portosystemic shunting affect the value of CT arterial portography in the evaluation of the liver? *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:333-337
32. Jang H-J, Lim JH, Lee SJ, Park CK, Park HS, Do YS. Hepatocellular carcinoma: are combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography in addition to triple-phase helical CT all necessary for preoperative evaluation? *Radiology* 2000;215:373-380
33. Weissleder R. Liver MR imaging with iron oxides: toward consensus and clinical practice (editorial). *Radiology* 1994;193:593-595
34. Gillis P, Koeing SH. Transverse relaxation of solvent protons induced by magnetized spheres: application to ferritin, erythrocytes, and magnetite. *Magn Reson Med* 1987;5:323-345
35. Josephson L, Lewis J, Jacob P, Hahn PF, Stark DD. The effects of iron oxides on proton relaxivity. *Magn Reson Imaging* 1988;6:647-653
36. Soyer P. Will ferumoxides-enhanced MR imaging replace CT during arterial portography in the detection of hepatic metastases? Prologue to a promising future. *Radiology* 1996;201:610-611

J Korean Radiol Soc 2001;44:177 - 186

Ferumoxides -enhanced MR in the Detection of Hepatocellular Carcinoma: Comparison with Combined CT During Arterial Portography and CT Hepatic Arteriography[1]

Yoong Ki Jeong, M.D., Seung Hoon Kim, M.D.[2], Jong Hwa Lee, M.D., Jae Cheol Hwang, M.D., Soo Youn Ham, M.D., Neung Hwa Park, M.D.[3], Chang Woo Nam, M.D.[4], Jae Hee Seo, M.D.[5], Seoung-Oh Yang, M.D.

[1]Department of Radiology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine
[2]Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine
[3]Department of Gastroenterology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine
[4]Department of General Surgery, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine
[5]Department of Diagnostic Pathology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine

Purpose: To compare the diagnostic accuracy of ferumoxides-enhanced MR with that of combined CT during arterial portography (CTAP) and CT hepatic arteriography (CTHA) in the preoperative detection of hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and Methods: For preoperative evaluation, 20 patients with HCC underwent ferumoxides-enhanced MR and combined CTAP and CTHA. The MR protocol included fat-suppressed respiratory-triggered fast spin echo, T2*-weighted fast multiplanar gradient-recalled acquisition in the steady state, proton density-weighted fast multiplanar spoiled gradient-recalled echo, and breath-hold in-phase T1-weighted fast multiplanar spoiled gradient-recalled echo. In all patients, laparotomy was performed. The presence or absence of HCC was confirmed by pathologic examination in the resected liver and by intraoperative ultrasonography of remaining liver, or by follow up. Images were reviewed by three radiologists working independently; regarding the presence or absence of HCC in each segment, each observer assigned one of five confidence levels. A receiver operating characteristic (ROC) curve was fitted to these confidence ratings, and the diagnostic accuracy of each modality was evaluated by calculating the Az value (area under the ROC curve) and compared with that of other modalities. The sensitivity and specificity of each modality in the detection of HCC were also calculated and compared, and using a κstatistic, inter-observer agreement for each modality was assessed.

Results: In 28 of 160 liver segments, 30 HCCs were present. For ferumoxide-enhanced MR the mean Az value was 0.958, and for combined CTAP and CTHA this value was 0.948. The difference was not statistically significant. The mean sensitivities of ferumoxide-enhanced MR and combined CTAP and CTHA were 92.9% and 90.9%, respectively, the difference being statistically insignificant. The mean specificities of these modalities were, respectively, 98.9% and 93.6%. The difference was statistically significant. For both ferumoxide-enhanced MR and combined CTAP and CTHA, interobserver agreement was excellent.

Conclusion: In the preoperative detection of HCC, ferumoxide-enhanced MR imaging of the liver showed a diagnostic accuracy similar to that of combined CTAP and CTHA. Its specificity, however, was higher.

Index words : Iron
Liver, MR
Liver, CT
Liver neoplasms
Magnetic resonance (MR), contrast enhancement

Address reprint requests to : Seung Hoon Kim, M.D., Department of Radiology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea.
Tel. 82-2-3410-2542, 2518 Fax. 82-2-3410-2559 E-mail: shkim@smc.samsung.co.kr