대한방사선의학회지 2001;44:267 - 275

유방암의 생체내 및 시험관내 양성자 자기공명분광법에 대한 연구[1]

정태웅 · 강형근 · 정광우 · 박진균 · 서정진 · 이정희[2]

목적: 생체내 및 시험관내 양성자 자기공명분광법 (^{1}H MRS)에서 유방암의 특징적인 생화학적인 대사 물질을 상호 확인하고 유방암 진단에 있어서의 두 검사 방법의 임상적 유용성과 한계점을 평가하였다.

대상과 방법: ^{1}H MRS는 1.5 T 장비를 사용하여 유방암 9예, 정상유방 2예에서 시행하였다. 생체내 ^{1}H MRS 검사가 가능한 1.5 T MRI 장비를 사용하였다. 축상과 시상 T1 강조영상과 지방억제 T2 강조영상을 획득하여 관심구역을 설정한 후 PRESS와 CHESS 펄스파형을 이용하여 MR 스펙트럼을 획득하였다. MR 스펙트럼은 반복시간 = 3000 msec와 반향시간 = 144 msec의 조건으로 얻었다. 시험관내 ^{1}H MRS는 13예를 대상으로 하였으며, 그 중 2예는 생체내 ^{1}H MRS를 함께 시행하였다. 암부위와 정상 부위에서 각각 조직을 얻어 바로 액체 질소에 보관한 후 과염소산 추출물을 만들어 MR 스펙트럼을 얻었다. 암부위와 정상 부위 조직에서 MR 스펙트럼의 정량 분석은 짝지은 비교 (Paired t - test)를 이용하여 통계 처리하여 분석하였다 ($p < 0.05$).

결과: 생체내 ^{1}H MRS로부터 지질 (3.21 ppm)과 콜린 (1.33 ppm, 0.9 ppm)을 확인하였으며, 콜린의 증가 소견으로 유방암과 정상 조직을 감별할 수 있었다. 시험관내 ^{1}H MRS의 경우 유방암과 정상 조직의 예에서 각 대사물간 상대 농도 비율의 평균±표준편차 (%표준편차)는 콜린이 30.195±2.448(8.108) 및 22.648±1.938(8.556)로 (p=0.026), 삼메틸아민이 3.425±0.335 (9.769) 및 0.640±0.066 (10.325)로 (p=0.001), 사르코신이 3.425±0.335(9.769) 및 0.640±0.099(15.394)로 (p=0.009), 락트산이 16.388±1.134(6.922) 및 9.715±0.385(3.965)로 (p=0.009) 정상조직보다 증가하였으며, 이노시톨이 1.970±0.282(14.334) 및 3.859±0.502(13.020)로 (p=0.006), 타우린이 6.614±0.556(8.412) 및 10.748±1.206(11.222)로 (p=0.008) 정상 조직보다 감소하였으며, 모두 통계학적으로 유의하였다.

결론: 유방암에서 생체내 ^{1}H MRS는 비침습적으로 콜린을 측정할 수 있었고 시험관내 1H MRS의 결과 유방암의 모든 예에서 콜린 농도가 증가했으므로 콜린을 유방암의 인식자로서 사용할 수 있을 것으로 생각되며 생체내 1H MRS와 시험관내 1H MRS는 유방암의 진단에 있어서 상호 보완적으로 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

최근 국내에서 유방 질환, 특히 유방암의 발병 빈도는 매년 1%씩 증가하고 있으며 자궁경부암, 위암 다음으로 흔한 여성암이며 조기 진단을 할 경우 수술로 완치할 수 있으므로 유방암을 조기에 진단할 수 있는 임상 연구가 매우 활발하게 진행되고 있다 (1). 유방암의 진단에는 유방촬영술을 비롯하여 유방초음파촬영술, 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging; MRI) 등이 이용되고 있다. 유방촬영술에서 유방암은 침상 경계의 종양이나 종양 내부의 석회화소견 등으로 진단하지만 종양의 크기가 작을 경우 위음성율이 높으며 악성과 양성 종양의 감별이 쉽지 않고 방사선 피폭의 위험이 있다. 유방초음파촬영술 역시 유방촬영술과 마찬가지로 위음성율이 높고 악성과 양성 종양의 감별이 쉽지 않으며 또한 유경험자가 아니면 검사가 부정확하기 쉽고 유방암의 크기가 작을 때에는 발견하기가 어렵다 (2 - 4). 최근에는 유방 MRI의 시행이 증가하고 있으며 일반적으로 유방촬영술이나 유방초음파촬영술보다 유방종양의 진단의 특이도는 떨어지지만 예민도는 높다고 알려져

[1]전남대학교 의과대학 진단방사선과학교실
[2]울산대학교 의과대학 아산생명과학연구소 방사선의학연구과
본 연구는 전남대학교병원 임상연구소 연구비에 의해 지원되었습니다.
이 논문은 2000년 3월 28일 접수하여 2000년 12월 6일에 채택되었음.

왔다 (5). 조영증강후 MRI에서 유방암과 양성종양의 감별 진단에 특이도가 높다고 보고되고 있는데 (6), 이는 유방암과 양성종양의 조영 증강 속도의 차이를 이용한 것이다. 병소의 조영 증강 양상은 조영제 주사후 역동적 조영 증강 MRI에서 유방암의 거의 대부분은 1분 이내에 의미 있는 조영 증강을 보이고 5분 이후에는 조영 증강이 점차 감소한 반면, 양성종양은 조영제 주사 1분 이후에 조영 증강이 최고치를 보이며 지연 영상 5분 후에도 조영 증강을 보인다 (5 - 8). 그러나 MRI는 이런 우수한 해부 형태학적 장점에도 불구하고 종양의 병리학적 변화 과정에서 수반되는 조직내의 세포 단위의 생화학적 정보 획득이 불가능하며 이러한 MRI의 한계점을 보완할 수 있는 기법이 자기공명분광법(Magnetic Resonance Spectroscopy; MRS)이다. 최근 MRI와 함께 MRS를 시행함으로써 정상 조직, 양성종양, 그리고 악성 종양의 특징적 스펙트럼을 분석하여 이들 병변의 감별 진단을 더욱 증진시킬 수 있다는 보고가 있다 (9).

MRS는 50 여년전 처음 발표된 이래 (10, 11) 화학, 생화학, 물리학, 재료과학등의 분야에 있어서 유기 화합물들의 분자 구조 분석에 주로 사용되어 왔지만 1980년대 초 표면코일(surface coil)이 생체내 MRS에 이용되면서 (12) 의학 분야에서도 생화학적인 대사 물질의 변화와 관련된 임상 연구가 가능하게 되었다. 인체조직을 구성하고 있는 세포의 생명을 유지하기 위해서는 대사 과정이 절대적으로 필요하며, MRS는 이러한 세포단위의 대사 물질에 관한 분자생화학적 정보를 비파괴, 비침습적으로 제공할 수 있는 방법이다 (13). 일반적으로 대사 산물의 종류와 양적인 변화는 질병에 따라 특이성을 나타내므로 MRS를 이용하여 종양의 감별, 항암치료나 방사선치료 후 추적 검사, 재발 종양과 섬유화의 감별 진단에 도움을 줄 수 있다. 또한 MRS를 이용하여 형태 해부학적 구조적인 변화가 오기 전에 세포의 기능 변화를 미리 추적하여 질병의 조기 진단 및 예방에 이용할 수 있다. 유방 질환의 MRS는 여러 다양한 핵종을 대상으로 검사할 수 있는데 그 중 양성자 (^{1}H)와 인 (^{31}P) 핵종이 널리 사용되고 있다 (14, 15).

본 연구의 목적은 현재 임상용으로 사용 가능한 1.5 T MRI 장비를 사용하여 생체내 ^{1}H MRS를 획득하고, 아울러 7T 고자장의 시험관내 ^{1}H MRS를 이용하여 유방암의 특징적인 생화학적 대사 물질을 상호 확인하고, 유방암 진단에 있어서의 생체내 ^{1}H MRS와 시험관내 ^{1}H MRS의 임상적 유용성과 한계점을 평가하고자 하였다.

대상과 방법

대상 환자

유방촬영술이나 유방초음파촬영술에서 종괴가 발견되어 수술을 시행하고 유방암으로 확진된 환자 20예와 정상인 2예를 대상으로 하였다. 나이는 32 - 75세 (평균 45.8세)이었다. 생체내 ^{1}H MRS의 대상은 총 11예로 유방암이 9예, 정상이 2예였다. 시험관내 ^{1}H MRS는 유방암으로 확진된 13예를 대상으로 하였으며 그 중 2예는 수술 전에 생체내 ^{1}H MRS를 함께 시행하였다. 조직은 종양과 정상 부위에서 각각 얻었다. 종양의 직경은 1 - 4 cm (평균 2.4 cm)이었다.

자기공명영상

생체내 ^{1}H MRS를 시행했던 환자는 MRS 검사 전에 MRI를 시행하였다. 1.5T Signa Horizon Echospeed MR Scanner (GE Medical Systems, Milwaukee, U.S.A.)로 유방용 표면코일을 이용하였다. 검사는 복와위에서 시행하였으며, T1 강조영상 (T1 - weighted image; 이하 T1WI)에서는 TR/TE = 500 msec/8 msec, 지방억제 T2 강조영상 (T2 - weighted image; 이하 T1WI)에서는 TR/TE=4000 msec/100 msec을 사용하였으며, 각각 축상 및 시상 영상을 얻었다. Matrix는 256×192, 영상범위 (FOV)는 16 cm, NEX (number of excitation)는 2, 절편 두께는 4 mm, 절편 간격은 1.5 mm로 하였다.

생체내 양성자 자기공명분광법

VOI의 설정

MRI에서 얻은 T1WI와 T2WI를 이용하여 MRS의 관심구역 (volume of interest; 이하 VOI)을 설정하였으며, 복셀용량 (voxel volume)은 병변을 대부분 포함하는 범위인 약 3.4 cm^3 (1.5 cm×1.5 cm×1.5 cm)으로 하였다 (Fig. 1).

MR 스펙트럼의 획득

MRS를 시행하기 전에 관심구역의 국소자기장 균일도를 보정하기 위하여 자기장보정 작업을 하였다. 먼저 자동보정 (autoshimming)을 시행한 다음 예비 스캔을 시행하였으며 자동보정이 실패하였을 때는 3차원 공간상에서 X, Y, Z축 조합의 쉬밍 코일의 전류를 변화시켜 수동보정(manual shimming)을 시행하였으며, 화학적 이동선택포화(CHEmical Shift Selection; 이하 CHESS) 펄스 파형을 이용하여 수분 억제를

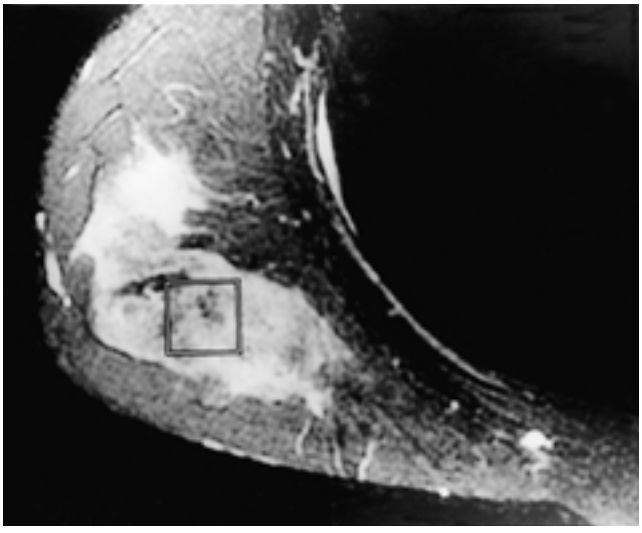

Fig. 1. Fat-suppressed T2-weighted image shows a voxel localization (□) for in vivo ^{1}H MR spectroscopic examination. The voxel size was chosen and positioned well within the tumor area. The nominal voxel volume was 3.4 cm^3.

하였다. 보정을 통해 원하는 VOI내 자기장의 균일성을 보정시킨 다음 중심 주파수와 투과게인(transmit gain)을 조정한 후 PRESS (Pointed RESolved Spectroscopy) 펄스 파형을 이용하여 VOI로부터 ^{1}H MRS를 얻었다. MRS를 얻을 때 사용한 코일은 유방용 표면코일이었다. ^{1}H MRS에 사용된 파라메터들은 다음과 같다: Matrix=256×192, NEX = 2, TR=3000 msec, TE = 144 msec, number of averaging = 128, spectral width = 2500 Hz, number of data point = 2048. 총 스펙트럼(spectrum) 획득 시간은 약 7분 24초 정도였다.

MR 스펙트럼의 후처리

단일 RF펄스에 의해 여기된 후 얻은 자기공명신호인 자유유도붕괴(free induction decay; FID) 신호의 정보를 최대화시키기 위하여 후처리를 시행하였다. 각각의 시행마다 얻은 FID 신호는 Sun SPARC Station IPC (Sun Microsys - tems, Inc., Mountain View, California, U.S.A.)로 전송한 다음 SAGETM data analysis package (GE Medical system, Milwaukee, U.S.A.)를 이용하여 후처리를 하였다. FID 신호를 처리하는 순서는 잡음제거, 제로필링(zero - filling), 포리어 트랜스포메이션(Fourier transformation), 위상교정, 기준선 교정, 화학적 이동 확인, 대사 물질 지정, 관심대사물질 면적적분, 대사비율 산출 등의 과정을 거쳤다. 먼저 디지털 주파수 분해능을 향상시키기 위하여 FID 자료를 제로필링한 뒤 신호대비 잡음비율(Signal to noise ratio: SNR)을 증가시키기 위해서 6Hz의 가우스 필터(Gaussian filter)를 사용하여 아포디제이션(apodization)을 하였다. 아포디제이션 작업은 시간 차원의 신호를 수학적으로 조정하는 과정으로서 SNR과 분해능을 인위적으로 조정할 수 있는데 일반적으로 SNR과 분해능은 서로 반비례한다. 다시 말하면, SNR을 향상시키면 분해능은 감소하고 분해능을 향상시키면 SNR은 감소한다.

FID 신호를 주파수 영역의 스펙트럼으로 변환시키기 위해서 1D FFT (one - dimensional fast Fourier transform)를 실시하였으며, 이어서 위상교정을 하였다. 위상교정은 먼저 스펙트럼 상에 있는 모든 피크가 같은 비율로 교정되는 스칼라 곱의 0차(zero order)교정을 한 후, 위상교정의 비율이 스펙트럼에서 선형적으로 증가되는 1차(frequency order)교정을 실시하였다. 정량분석에 있어서 오류를 제거하기 위해 기준선 교정(baseline correction)을 하였고, 대사 물질의 화학적 이동(chemical shift)을 이용하여 대사 물질을 확인하고 관심대사물질을 면적 적분을 하여 농도를 계산하였다.

시험관내 양성자 자기공명분광법

시료 준비

① 암 조직과 정상 부위 조직 200 - 500 mg을 적출한 즉시 액체 질소로 냉동시킨 후 밀폐된 용기에 담아 - 70℃를 유지한 초저온 냉동보관실에 냉동 보관 후 막자사발에서 액체 질소를 혼합하며 분쇄한다.

② 4.5% perchloric acid (PCA, DClO4, SIGMA)를 조직 1 g 당 6 - 10 ml를 넣고 균질화시켜 원심분리 (12,000 rpm, 15 min, 4℃)한 후 상층액을 취하여 9M potassium hydroxide (KOH)용액으로 pH 7.0 (6.5 - 7.0)으로 중성화시킨 후 재차 원심분리 (3,000 rpm, 10 min, 4℃)를 시행한다.

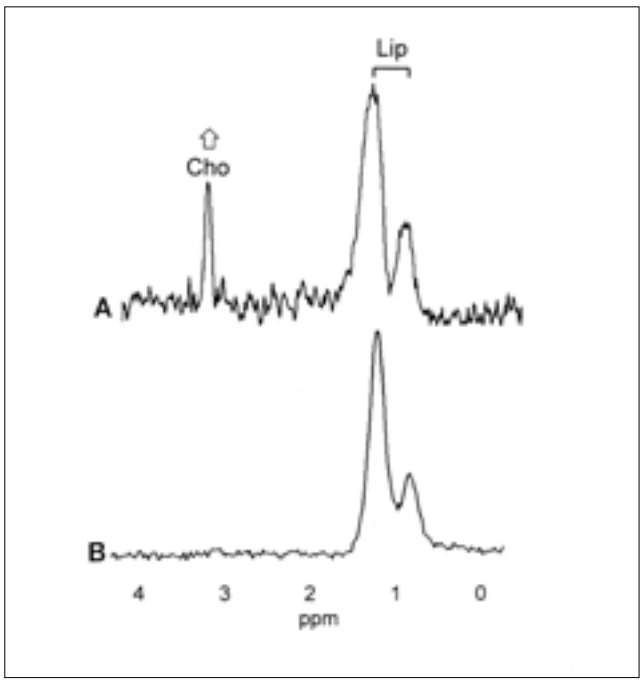

Fig. 2. In vivo ^{1}H MR spectra of carcinoma (**A**) , and normal breast tissue (**B**). Choline peak was present in spectra of breast carcinoma at 3.21 ppm, but not detectable in spectra of normal breast. The distinction between carcinoma and normal breast tissue was based on an increase in choline.

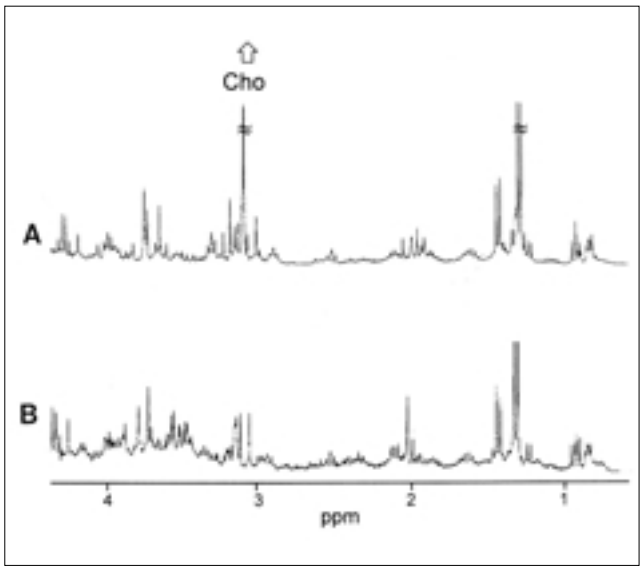

Fig. 3. In vitro ^{1}H MR spectra of carcinoma (**A**) and normal breast tissue (**B**). Note that in vitro MRS detected almost all the metabolites including choline from the samples, whereas in vivo MRS (fig. 2) was limited to two metabolites only.

③ 상층액을 취하여 액체 질소를 이용하여 동결 건조를 시킨다 (12시간 이상).

MR 스펙트럼의 획득

TSP (3 - trimethylsitylpropionic acid, C6H13O2SiNa, SIGMA)를 포함한 D2O WILMAD, U.S.A). 600 μℓ정도를 동결 건조된 시료에 넣어 해동시킨 후 마이크로 원심분리 (15,000 rpm, 10 min, 4℃)하여 미립자를 제거한 다음, 상층액을 NMR 튜브 (직경 5 mm, 길이 18 cm)에 넣어 7 T (300 MHz)의 자기공명분광기 기초과학지원연구소 광주분소 (Varian Unity Plus 300, U.S.A.)를 이용하여 ^{1}H MRS를 얻어냈다. 이때 사용된 90 °펄스폭은 7.3 μsec을 사용하였다.

결과의 분석

MR 영상으로부터 형태 해부학적 이상 소견을 진단하였으며, 생체내 ^{1}H MRS로부터 지질(lipid)과 콜린(choline)대사 물질을 확인하였으며, 시험관내 ^{1}H MRS를 이용하여 류신(Leucine), 발린(Valine), 3 - 하이드록시브티르산 (3 - hydroxybutylate), 락트산(Lactate), 알라닌(Alanine), 아세트산(Acetate), 글루탐산(Glutamate), 글루타민(glutamine), 사르코신(sarcocine), 삼메틸아민(trimethylamine), 크레아틴(creatin), 포스포크레아틴(phosphocreatin), 콜린, 이노시톨(inositol), 타우린(taurine), 글라이신(glycine), β-갤락토스(β-galactose) 등 17종의 대사 물질을 정성 분석하고 공명피크의 면적을 이용하여 해당 대사 물질의 양을 측정하였다. 정상과 비정상 부위에서 얻은 MR 스펙트럼의 정량 분석은 " 개인용 컴퓨터와 SAS 6.12 for windows 통계 프로그램을 사용하여 짝지은 비교 (Paired t - test)를 이용하여 통계 처리하여 분석하였으며, p 값이 0.05미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

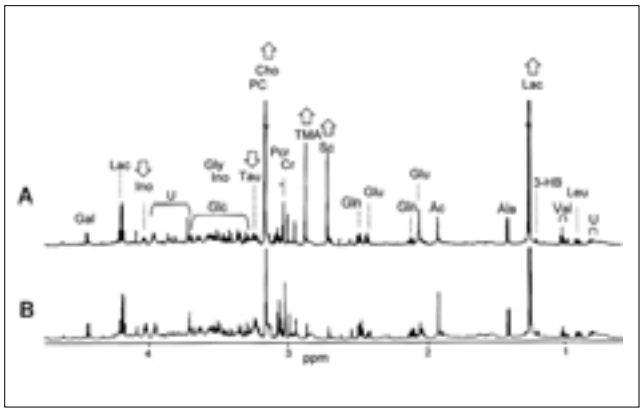

Fig. 4. In vitro ^{1}H MR spectra of carcinoma (**A**) and normal breast tissue (**B**) from a patient with breast cancer. High level of choline, lactate, sarcosine, and trimethylamine and lower levels of taurine and inositol were characteristic findings in the breast cancer as compared to normal breast tissue. Abbreviation: U, unknown; others shown in Table 1.

결 과

생체내 양성자 자기공명분광 소견

유방암 환자 (n = 9)와 정상인 (n = 2)으로부터 획득한 생체내 MR 스펙트럼에서 2가지 대사 물질을 다음과 같이 확인하였다: 콜린 (3.21 ppm), 지질 (1.33 ppm, 0.9 ppm). 유방암 환자의 모든 예에서는 콜린 피크를 확인할 수 있었으나 정상인 전 예에서는 콜린 피크를 확인할 수 없었다 (Fig. 2).

시험관내 양성자 자기공명분광법 소견

유방암 조직과 정상 조직으로부터 획득한 시험관내 MR 스펙트럼 상에서 Cho (3.21 ppm)을 포함한 17가지 대사 물질을 다음과 같이 확인하였다 (Fig. 3): 류신 (0.94 ppm, 0.96 ppm), 발린 (0.98 ppm, 1.04 ppm), 3 - 하이드록시브티르산 (1.20 ppm), 락트산 (1.33 ppm, 4.23 ppm), 알라닌 (1.47 ppm), 아세트산 (1.92 ppm), 글루탐산 (2.10 ppm, 2.35 ppm, 3.70 ppm), 글루타민 (2.10 ppm, 2.45 ppm, 3.72 ppm), 사르코신 (2.73 ppm, 3.61 ppm), 삼메틸아민 (2.88 ppm), 크레아틴 (3.04 ppm), 포스포크레아틴 (3.05 ppm), 콜린 (3.21 ppm, 3.22 ppm), 이노시톨 (3.27 - 4.05 ppm), 타우린 (3.22 - 3.40 ppm, 3.22 - 3.26 ppm), 글라이신 (3.40 - 3.90 ppm), β-갤락토스 (4.52 ppm).

시험관내 MR 스펙트럼으로부터 확인된 17가지의 대사 물질의 상대적인 농도를 해당 공명신호의 면적을 기초로 하여 환산한 결과는 다음과 같았다.

유방암 조직에서의 상대 농도 비율의 평균±표준편차 (%표

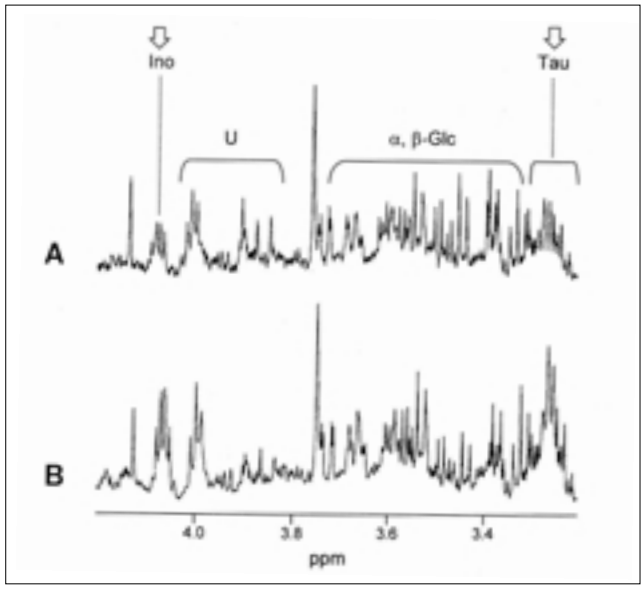

Fig. 5. In vitro ^{1}H MR spectra of carcinoma (**A**) and normal breast tissue (**B**), which were expanded from the same spectral regions (3.0 - 4.2 ppm) shown in fig. 4. Low levels of taurine and inositol were characteristic findings in carcinoma (**A**) as compared to normal breast tissue (**B**).

준편차)는 류신 : 발린 : 3 - 하이드록시브티르산 : 락트산 : 알라닌 : 아세트산 : 글루탐산 : 글루타민 : 사르코신 : 삼메틸아민 : 크레아틴 : 포스포크레아틴 : 콜린 : 이노시톨 : 타우린 : 글라이신 : β- 갤락토스 = 1.066±0.169 (15.869) : 2.140±0.295 (13.769) : 0.474±0.045 (9.474) : 16.388±1.134 (6.922) : 2.033±0.161 (7.921) : 2.369±0.235 (9.913) : 4.781±0.521 (10.900) : 4.397± 0.285 (6.480) : 3.452± 0.426 (12.329) : 3.425±0.335 (9.769) : 1.345±0.305 (22.653) : 0.732±0.132 (17.978) : 30.195±2.448 (8.108) : 1.970± 0.282 (14.334) : 6.614±0.556 (8.412) : 0.669±0.063 (9.461) : 1.485±0.100 (6.726) 이었고, 정상 조직에서의 상대 농도 비율의 평균±표준편차 (%표준편차)는 류신 : 발린 : 3 - 하이드록시브티르산 : 락트산 : 알라닌 : 아세트산 : 글루탐산 : 글루타민 : 사르코신 : 삼메틸아민 : 크레아틴 : 포스포크레아틴 : 콜린 : 이노시톨 : 타우린 : 글라이신 : β- 갤락토스 = 1.172± 0.154 (13.153) : 1.206±0.110 (9.103) : 0.515±0.029 (5.701) : 9.715±0.385 (3.965) : 2.240±0.208 (9.270) : 5.107±0.141 (2.767) : 5.490±0.239 (4.348) : 4.483±0.261 (5.819) : 0.640±0.066 (10.325) : 0.640±0.099 (15.394) : 1.555±0.255 (16.406) : 0.962±0.180 (18.664) : 22.648± 1.938 (8.556) : 3.859±0.502 (13.020) : 10.748±1.206 (11.222) : 0.732±0.258 (35.221) : 1.431±0.221 (15.414) (Fig. 3 - 7, Table 1,2)이었다.

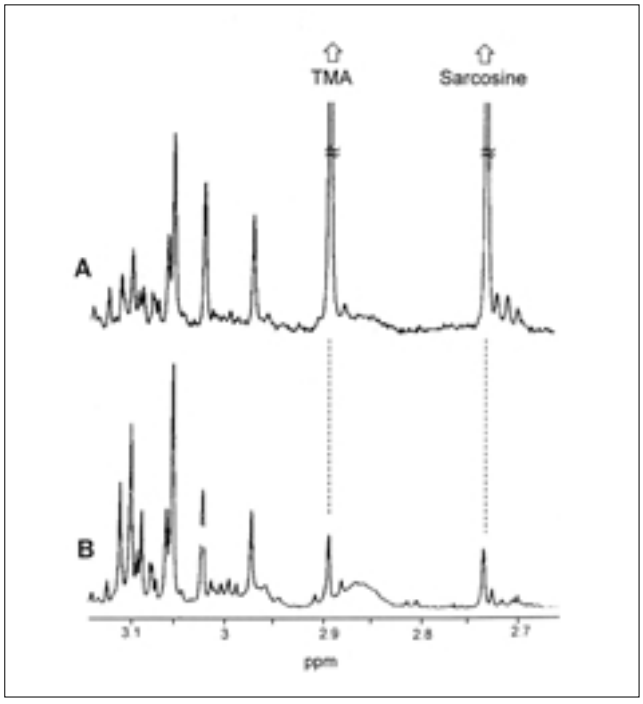

Fig. 6. In vitro ^{1}H MR spectra of carcinoma (**A**) and normal breast tissue (**B**), which were individually zoomed from the same spectral regions (2.7 - 3.1 ppm) shown in Fig. 4. High levels of trimethylamine and sarcosine were characteristic findings in the MR spectrum of carcinoma. The major peaks assigned to trimethylamine and sarcosine were truncated at 50% of their actual intensities.

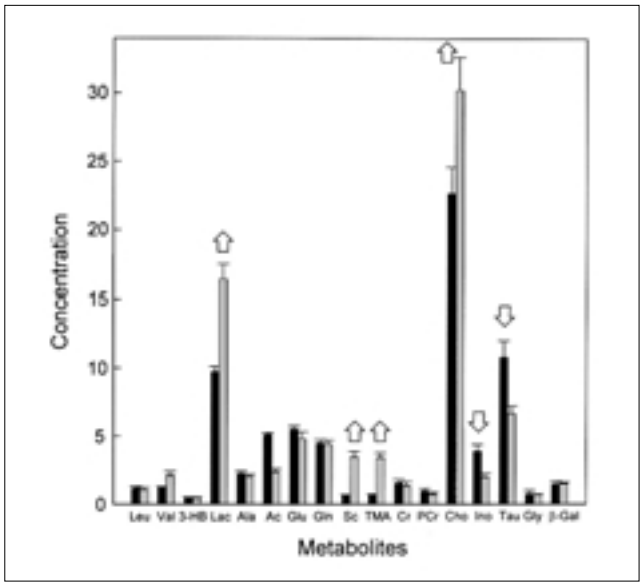

Fig. 7. Comparison of the concentrations of metabolites between carcinoma (▒) and normal (■)breast tissue. Arrow implies statistically significant variation of the relative concentration of carcinoma compared to normal breast tissue.

Table 1. Assignment of Metabolites of the Human Breast Extract in ^{1}H MR Spectra

Metabolites	Functional Group (Multiplicity)	Chemical Shift (ppm)	Remarks
Leucine	- CH_3 (d)	0.94	
	- CH (t)	0.96	
Valine	- CH (t)	0.98	
	β- CH (d)	1.04	
3-Hydroxybutyrate	- CH_3 (d)	1.20	
Lactate	- CH_3 (d)	1.33	↑
	α- CH (q)	4.23	
Alanine	- CH_3 (d)	1.47	
Acetate	- CH_2 (s)	1.92	
Glutamate	β- CH_2 (m)	2.10	
	α- CH_2 (m)	2.35	
	α- CH (t)	3.70	
Glutamine	β- CH_2 (m)	2.10	
	α- CH_2 (m)	2.45	
	α- CH (t)	3.72	
Sarcosine	- CH_3 (s)	2.73	↑
	- CH_2 (s)	3.61	
Trimethylamine	- CH_3 (s)	2.88	↑
Creatine	- CH_2 (s)	3.04	
Phosphocreatine	- CH_2 (s)	3.05	
Choline	- CH_3 (s)	3.21	↑
Inositol	- CH (t)	3.27 - 4.05	↓
Taurine	- N - CH_2 - (m)	3.35 - 3.40	
	- S - CH_2 - (m)	3.22 - 3.26	↓
Glucose	α β- CH (s)	3.40 - 3.90	
Glycine	- CH_2 (s)	3.55	
βGalactose	β- CH (d)	4.52	

Note: Arrow implies variation of the relative concentration of carcinoma compared to normal breast tissue.
(s): singlet, (d): doublet, (t): triplet, (q): quadraplet, (m): multiplet

Table 2. Comparison of Concentrations for the Metabolites Measured in ^{1}H MR Spectra of Extracted Carcinoma and Normal Breast Tissue

Metabolites	Normal			Carcinoma		
	Mean	SD	% SD	Mean	SD	% SD
Leucine	1.172	0.154	13.153	1.066	0.169	15.869
Valine	1.206	0.110	9.103	2.140	0.295	13.769
3-Hydroxybutyrate	0.515	0.029	5.701	0.474	0.045	9.474
Lactate	9.715	0.385	3.965	16.388	1.134	6.922
Alanine	2.240	0.208	9.270	2.033	0.161	7.921
Acetate	5.107	0.141	2.767	2.369	0.235	9.913
Glutamate	5.490	0.239	4.348	4.781	0.521	10.900
Glutamine	4.483	0.261	5.819	4.397	0.285	6.480
Sarcosine	0.640	0.066	10.325	3.452	0.426	12.329
Trimethylamine	0.640	0.099	15.394	3.425	0.335	9.769
Creatine	1.555	0.255	16.406	1.345	0.305	22.653
Phosphocreatine	0.962	0.180	18.664	0.732	0.132	17.978
Choline	22.648	1.938	8.556	30.195	2.448	8.108
Inositol	3.859	0.502	13.020	1.970	0.282	14.334
Taurine	10.748	1.206	11.222	6.614	0.556	8.412
Glycine	0.732	0.258	35.221	0.669	0.063	9.461
βGalactose	1.431	0.221	15.414	1.485	0.100	6.726

Note: 1. The concentrations of metabolites were derived from the peak integral on 1H MR spectra in vitro.
2. The concentrations are mean±standard deviation (%standard deviation).
3. Reference metabolite was HDO peak at 4.78 ppm.
#SD: standard deviation

통계 분석

생체내와 시험관내 ^{1}H MRS에서 콜린 농도의 증가가 유방암에서 동일하게 확인되었다. 유방암의 시험관내 ^{1}H MRS소견은 정상 조직의 분광소견에 비하여 콜린 농도의 증가 ($p=0.026$)와 함께 삼메틸아민 ($p=0.001$)과 사르코신 ($p=0.009$), 락트산 ($p=0.009$) 농도의 증가가 추가로 확인되었으며, 또한 이노시톨 ($p=0.006$), 타우린 ($p=0.008$) 농도의 감소하는 소견을 보였고, 이들 변화는 모두 통계학적으로 유의하였다 ($p < 0.05$).

고 찰

MRS는 MRI의 모체가 되는 기법으로서 1948년 Bloch, Purcell 등 (10, 11)에 의해 처음 발표된 이래 여러 자연과학 분야에 이용되고 있으며, 새로운 핵종에 관한 기법, 새로운 코일의 도입 등에 힘입어 의학 분야에 있어서도 생화학적인 대사 물질의 변화와 관련하여 질병의 연구가 가능하게 되어 오늘날 최첨단 의료 장비로서 사용되고 있다 (13 - 17). MRS에 사용되는 핵종으로는 ^{1}H, ^{31}P, ^{13}C, ^{15}N, ^{19}F, ^{23}Na 등이 있는데 의학 영역에서는 ^{1}H과 ^{31}P가 가장 많이 사용되고 있다 (13 - 16). 갑상선, 자궁경부, 난소 그리고 대장에서 생검 조직을 이용한 시험관내 MRS에서 악성 종양과 양성 종양의 감별을 시도하고 있으며 (18, 19), 시험관내 ^{1}H MRS의 연구에서 전립선 종양의 감별에 있어 예민도 (100%)와 특이도 (95.5%)가 매우 높다는 보고가 있다 (20). 또한 최근 유방 조직 절편을 이용한 ^{1}H MRS연구에서 유방암과 양성 유방 종양의 감별에 대한 특이도는 96%, 예민도는 95%에 이른다는 보고가 있다 (9). 유방 MRS에 대한 보고는 1986년 Degani 등 (21)에 의한 유방암의 시험관내 ^{31}P MRS에 대한 연구가 효시로서 양성 종양보다 유방암에서 삼인산아데노신(adenosine triphosphate; ATP)과 포스포모노에스터(phosphomonoester; PME)가 3배 이상 검출되었다고 보고하였다. 그 후 1987년 Chu 등 (22)이 ^{1}H MRS에 대한 최초 연구 보고를 하였다. 이상의 연구는 시험관내에서 시행했던 연구들이며 생검을 하지 않고도 조직 대사 물질을 분석할 수 있는 생체내 MRS를 시행하기에는 많은 난관이 있다. 이는 생체내 MRS를 이용할 경우 정성、정량 분석을 할 수 있는 수준은 매우 제한되어 있으며, 아울러 해상도가 만족스런 수준에 다다르지 못하고, 또한 검사 시간이 너무 많이 소요된다는 단점 때문에 수준 높은 연구를 하기에는 많은 무리가 따른다 (23). 최근 이에 대한 많은 연구가 이루어지고 있지만 아직 실험 단계에 머무르고 있으며 특히 생체내 유방 MRS에 대한 연구는 매우 적다. 다른 부위의 종양과 같이 유방에서도 양성자와 인을 이용한 MRS가 많이 사용되고 있으며 19F MRS 그리고 13C MRS의 연구가 진행되고 있다 (23).

^{1}H MRS는 다른 핵종에 비해 자연 상태에서 조직 내에 가장 많이 존재하는 수소 원자를 이용하므로 예민도가 높기 때문에 1.5 T에서 1 cm^{3} 정도로 검사에 필요한 체적이 작으며 표면코일, 리시버와 증폭기 등을 MRI와 같이 사용할 수 있는 장점이 있다 (24). 그러나 ^{1}H MRS에서 관찰되는 대사 물질들의 화학적 이동 폭이 작으므로 해상도가 저하되어 MR 스펙트럼의 분석을 어렵게 한다. 또한 유방조직의 수분과 지방으로 인하여 이러한 애로점은 더욱 심해지므로 수분과 지방을 억제하는 기법을 사용해야 한다 (21). 최근 인체내 수분속의 수소 신호를 억제시켜 대사 물질 내에 함유된 저농도의 양성자들을 검출할 수

있도록 고안된 PRESS와 STEAM같은 펄스 파형의 개발에 따라 ^{1}H MRS가 널리 사용되고 있다 (23). 31P MRS는 ^{1}H MRS에 비하여 그 민감도가 낮기는 하지만 유방에서 많이 사용되는데 그 이유로서는 31P는 100% 자연적으로 풍부한 상태로 존재하므로 MR신호를 감지하는데 이상적이고, 31P 대사 물질들은 생체 내부의 세포 대사를 조절해 주는 고에너지 화합물로서 중요한 생물학적 물질들이며, 이 대사 물질들의 화학적 변이 폭이 40 ppm으로 비교적 넓어서 MRS에서 비교적 쉽게 포착되고, 생체내부의 비침습적인 pH측정이 가능하기 때문이다 (14, 15, 25, 26). 그러나 31P MRS의 문제점은 인체 조직내의 농도가 양성자 대사 물질에 비해 1/10정도이기 때문에 SNR이 매우 작아서 1.5 T에서 병변의 부피가 40 cm^3 정도를 요구하므로 임상적 응용에 어려움이 많을 뿐만 아니라 또한 T2 이완시간이 매우 짧은 경우 MR신호를 손실할 수 있다 (27).

Chu 등 (22)은 조직 절편을 이용한 시험관내 ^{1}H MRS결과 악성 종양은 수분 - 지방 비율이 정상 조직보다 상승하였다고 발표하였으며 Sijen 등 (28)도 생체 ^{1}H MRS연구에서 유방암에서 수분 - 지방 비율 (평균, 2.2; 범위, 1.2 - 5.0)이 정상조직 (평균, 0.3; 범위, 0.25 - 0.4)에서 증가하여 감별이 가능하다고 보고하였으나, 최근 Roebuck 등 (29)의 보고에 따르면 수분 - 지방 비율이 유방암 (평균, 23.0; 범위, 1.1 - 180)과 양성종양 (평균, 3.1; 범위, 0.54 - 170)에서 모두 상승하여 수분 - 지방 비율의 상승 소견은 유방암과 양성 종양의 감별에 도움이 되지 않는다고 하였다.

본 연구에서 유방암 환자로부터 적출한 유방암 조직과 정상 조직을 7 T 고분해능 시험관내 ^{1}H MRS로 관찰한 결과, 유방암 조직에서만 발견할 수 있는 대사 물질을 정성ㆍ정량 분석할 수 있었으며 시험관내 ^{1}H MRS의 유방암의 진단도구로서의 유용성을 입증할 수 있었다. 정성적으로 확인된 17종의 대사 물질 중에서 특히 사르코신와 삼메틸아민은 정상조직에 비해 400%이상 증가하였으며 발린, 락트산, 콜린 역시 30%이상 증가하였다. 반면 이노시톨, 타우린은 감소하였으며, 그 밖의 대사 물질들은 통계학적으로 유의할만한 변화는 없었다. 그리고 생체내 ^{1}H MRS에서는 상기 대사물 중 콜린와 지질만을 확인할 수 있었으며 유방암 환자에서 정상인 보다 콜린의 증가 소견이 있었다.

악성 종양은 MRS에서는 정상 조직 보다 포스포다이에스터 (phosphomonoester; PDE)의 신호가 증가한다 (17, 30). PME와 PDE는 인지질 합성의 중간 생성물로써 종양세포 번식의 표식자로 알려져 있다. ^{1}H MRS에서는 모든 콜린 성분이 3.21 ppm에서 관찰할 수 있으며 유방 ^{1}H MRS에 대한 보고에서 유방암에서 양성 종양과 정상 조직에 비해 콜린 농도가 상승한다고 하였으며 (28, 29, 31 - 35), 이 소견을 이용한 진단 예민도는 95%이고 특이도는 96%에 이른다는 보고가 있다 (9). 그러나 최근 Gribbestad 등 (36)의 연구에서는 10예의 양성 종양중 2예 그리고 수유중인 정상 유방 조직에서도 콜린 농도가 증가하여 악성 종양의 진단에 콜린 농도의 증가가 절대적이지 않다는 반론을 제기하였다. 유방암에서 콜린의 증가 원인은 다른 부위의 종양과 마찬가지로 세포 분열의 증가 즉 인지질 합성 및 세포막 턴오버의 증가 때문이라고 보고되었다 (31, 33, 34). 본 연구에서도 시험관내 MRS에서 콜린 농도가 정상보다 유방암에서 약 40% 증가하였으며, 생체내 MRS에서는 유방암에서는 콜린 피크를 확인할 수 있었으나, 정상 조직에서는 나타나지 않았다.

Gribbestad 등 (36)의 유방의 시험관내 ^{1}H MRS연구에서 유방암은 정상 조직에 비하여 락트산치가 증가한다고 보고하였는데 본 연구의 경우 역시 시험관내 ^{1}H MRS에서 유방암은 평균 16.39, 정상은 9.71로 유방암에서 증가하였다. 일반적으로 락트산의 증가는 암 조직내의 산소 결핍과 허혈 현상 때문에 혐기성 해당작용의 산물인 락트산의 축적 때문이라고 추정한다.

포스포크레아틴은 이인산아데노신(adenosine triphosphate; ADP)에서 ATP를 형성하기 위한 인산화인자(phosphorylating agent)이며 근육이나 신경 조직에서 중요한 대사 물질이다. Sijen 등 (28)의 생체내 ^{31}P MRS연구에서 유방암에서는 포스포크레아틴치이 검출되지 않았으며 반면 정상 유방 조직에서는 포스포크레아틴치가 높았으며, 항암요법으로 종양의 크기가 줄어든 예에서는 포스포크레아틴치가 증가하였다고 보고하였다. Gribbestad 등 (36)의 시험관내 ^{1}H MRS연구에 따르면 크레아틴은 3.04 ppm 그리고 포스포크레아틴은 3.05 ppm에서 신호가 나타나며 포스포크레아틴이 검출된 11예 중 2예에서만 유방암이었는데 이는 잔여 정상 조직에서 유래한 것으로 추정하고 있다. 본 연구에서는 시험관내 ^{1}H MRS에서 포스포크레아틴과 크레아틴 신호의 차이는 발견할 수 없었으며 생체내 ^{1}H MRS연구에서는 포스포크레아틴과 크레아틴신호를 발견할 수 없어 유방암 진단에 도움이 되지 않았다.

이노시톨은 내분비 대사에 중요한 대사 물질로서 정상 조직보다 종양에서 의의 있는 감소를 보인다. 본 연구의 경우에도 시험관내 ^{1}H MRS 연구에서 유방암 (평균 1.97)이 정상 조직 (평균 3.86) 보다 감소하였다.

특히 삼메틸아민 대사 물질은 최근 연구보고 (9)에 의하면 유방암의 표식자로서 사용될 수 있는 가장 중요한 화합물로 인정된 만큼, 본 연구 결과 유방암에서의 삼메틸아민 변화량이 정상 조직보다 월등하다는 사실로 미루어 보아 시험관내 ^{1}H MRS의 유방암 진단 도구로서의 탁월한 성능을 입증한 셈이다. 또한 메틸아미노아세트산인 사크로신이 유방암에서 급격히 증가한 연구 결과는 매우 흥미로우며 아직까지는 연구 발표되지 않은 것으로 미루어 보아, 향후 매우 흥미로운 연구 주제가 될 것으로 믿는다.

생체내 ^{1}H MRS에서는 시험관내 MRS에서 측정할 수 있었던 여러 대사 물질 중에서 콜린 이외의 신호는 측정할 수 없었다. 그 이유는 MR장치의 자장 세기에 따라 측정할 수 있는 대사 물질이 제한되며, 현재 많이 사용하고 있는 1.5T 정도의 자장 세기에서도 영상을 획득하는데는 지장이 없지만 이 같은 자장의 세기에서는 MRS에서 분석할 수 있는 대사 물질은 매우 적기 때문이다. 그러므로 생체내 MRS를 위해서는 더 이상의 자장 세기를 갖는 장비를 사용해야 하는데 적어도 3 - 4 T 자장 세기의 MR 장비가 필요하다 (32, 37). 또한 생체내 ^{1}H

MRS은 MR 스펙트럼을 얻기 위해서는 최소 1 cm^3 이상의 종양 크기가 필요하므로 그 이하 크기의 유방암의 진단이 불가능하다는 단점이 있다.

이상의 연구 결과를 종합하면 생체내와 시험관내 ^1H MRS에서 콜린 농도의 증가가 유방암에서 동일하게 확인되었으며, 아울러 시험관내 ^1H MRS에서는 콜린 농도의 증가와 함께 삼메틸아민과 사크로신, 락트산 증가가 추가로 확인되었으며, 또한 이노시톨, 타우린 농도의 감소도 확인되었다. 비록 7 T의 고자장 시험관내 MRS에 비하여 1.5 T MR장비에서 시행했던 생체내 ^1H MRS에서는 콜린 이외의 다른 대사 물질의 변화를 측정할 수 없었으나, 비침습적으로 자연 상태에서 환자를 대상으로 MRS를 시행할 수 있다는 장점과 함께, 시험관내 ^1H MRS의 연구 결과와 같이 유방암의 모든 예에서 콜린 농도가 증가한다는 사실로 미루어 보아 콜린을 유방암의 인식자로서 사용할 수 있다는 점을 확인할 수 있었다. 따라서 생체내 MRS와 시험관내 MRS는 유방암의 진단에 있어서 상호 보완적으로 사용할 수 있으며 향후 고자장의 생체내 MR 장비의 개발로 고해상도의 MRS가 가능해지면 유방암의 진단에 있어서 생체내 ^1H MRS는 보다 정확하고 풍부한 생화학적 대사과정에 대한 정보를 제공할 수 있을 것이며 따라서 유방암의 진단에 있어서 보다 유용하게 사용될 것으로 믿는다.

참 고 문 헌

1. *한국인 암등록 조사자료 분석보고서* (1993.1.1-1993.12.31), 대한민국 보건복지부 발간, 1995
2. de Paredes ES. *Atlas of films-screen mammography*, Baltimore: Urban & Schwerzenberg, 1988:18-39
3. Kopans DB. *Breast Imaging.* Philadelphia: Lippincott, 1989:43-58
4. Feig SA. Breast masses: mammographic and sonographic evaluation. *Radiol Clin North Am* 1992;64:1977-1983
5. Revel D, Brasch RC, Paajanen H, et al. Gd-DTPA contrast enhancement and tissue differentiation in MR imaging of experimental breast carcinoma. *Radiology* 1986;158:319-323
6. Morris EA, Schwartz LH, Dershaw DD, Van Zee KJ, Abramson AF, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology* 1997;205:437-440
7. Stack JP, Redmond OM, Codd MB, Dervan PA, Ennis JT. Breast disease: tissue characterization with Gd-DTPA enhancement profiles. *Radiology* 1990;174:491-494
8. Brookes JA, Murray AD, Redpath TW, Needham G, Gilbert FJ. Choice of contrast enhancement index for dynamic magnetic resonance mammography. *Magn Reson Imaging* 1996;14:1023-1031
9. Mackinnon WB, Barry PA, Malycha PL, et al. Fine-needle biopsy specimens of benign breast lesions distinguished from invasive cancer ex vivo with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1997;204: 661-666
10. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in solids. *Phys Rev* 1946;69:37-42
11. Bloch F, Hansen WW, Packard MD. Nuclear introduction. *Phys Rev* 1946;69:127-132
12. Ackerman JJ, Grove TH, Wong GG, Gadian DG, Radda GK. Mapping of metabolites in whole animals by 31P NMR using surface coils. *Nature* 1980;283:167-170
13. Matson GB, Weiner MW. *Spectroscopy.* In Stark DD, Bradley WG Jr. *Magnetic Resonance Imaging*, 3rd ed. St. Louis: Mosby. 1999: 181-214
14. Cousins JP. Clinical MR spectroscopy: fundamentals, current applications, and future potential. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164: 1337-1347
15. Bottmley PA. Human in vivo NMR spectroscopy in diagnostic medicine: clinical tool or research probe? *Radiology* 1989;170:1-15
16. 윤권하, 이문규, 이정희, 김창근, 오용호. 간경변증환자에서 생체내 31P자기공명분광술을 이용한 간의 인대사물의 정량적 변화에 대한 연구. *대한방사선의학회지* 1998;39:1171-1176
17. Negendank W. Studies of human tumors by MRS: a review. *NMR Biomed* 1992;5:303-324
18. Mountford CE, Lean CL, Mackinnon WB. *The use of proton MR in cancer pathology. Annual reports on NMR spectroscopy.* London: G.A. Webb, 1993:173-215
19. Wallace JC, Raaphorst GP, Somorjai RL, Ng CE, Senterman M, Smith ICP. Classification of ^1H MR spectra of biopsies from untreated and recurrent ovarian cander using linear discriminant analysis. *Magn Reson Med* 1997;38:569-576
20. Hahn P, Smith ICP, Leboldus L, Littman C, Somorjai RL, Bezabeh T. The classification of benign and malignant human prostatic tissue by multivariate analysis of ^1H magnetic resonance spectra. *Cancer Res* 1997;57:3398-3401
21. Degani H, Horowitz A, Itzchak Y. Breast tumors: evaluation with P-31 MR spectroscopy. *Radiology* 1986;161:53-55
22. Chu DZJ, Yamanashi WS, Frazer J, et al. Proton NMR of human breast tumors: correlation with clinical prognostic parameters. *J Surg Oncol* 1987;36:1-4
23. Merchant TE. MR spectroscopy of the breast. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994;2:691-703
24. Howe FA, Maxwell RJ, Saunders DE, Brown MM, Griffiths JR. Proton spectroscopy in vivo. *Magn Reson Q* 1993;93:31-59
25. Moon RB, Richards JH. Determination of intracellular pH by 31P magnetic resonance. *J Biol Chem* 1973;248:7276-7278
26. Schunk K, Pitton M, Duber C, Kersjes W, Schadmand-Fischer S, Thelen M. Dynamic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the quadriceps muscle: effects of age and sex on spectroscopic results. *Invest Radiol* 1999;34:116-125
27. Lenkinski RE. Clinical MR spectroscopy. In: Book: Syllabus:special course MR, eds. Kressel HY, Modic MT, Murphy WA. *Radiol Clin North Am* 1990:47-53
28. Sijens PE, Wijrdemann HK, Moerland MA, Bakker CJ, Vermeulen JW, Luyten PR. Human breast cancer in vivo: H-1 and P-31 MRS at 1.5 T. *Radiology* 1988;169:615-620
29. Roebuck JR, Cecil KM, Schnall MD, Lenkinski RE. Human breast lesions: characterization with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1998;209:69-275
30. Robinson SP, Barton SJ, McSheehy PMJ, Griffiths JR. Nuclear magnetic resonance spectrosocpy of cancer. *Br J Radiol* 1997;70: 60-69
31. Ruiz-Cabello J, Cohen JS. Phospholipid metabolites as indicators of cancer cell function. *NMR Biomed* 1992;5:226-233
32. Gribbestad IS, Fjosne HE, Haugen OA, Nilsen G, Krane J, Petersen SB, Kvinnsland S. In vitro proton NMR spectroscopy of extracts from human breast tumours and non-involved breast tissue. *Anticancer Res* 1993;13:1973-1980
33. Gribbestad IS, Petersen SB, Fjosne HE, Kvinnsland S, Krane J. ^1H NMR spectroscopic characterization of perchloric acid extracts from breast carcinomas and non-involved breast tissue. *NMR Biomed* 1994;7:181-194
34. Ting YLT, Sherr D, Degani H. Variation in energy and phospholipid metabolism in normal and cancer human mammary epithelial cells. *Anticancer Res* 1996;16:1381-1388

35. Speckter H, Blumich B, Just M, Tromel U, Mitze M, Thelen M. In vitro NMR spectroscopy of healthy, pathologically changed and carcinomatous breast tissue samples correlated with histological findings. *ROFO* 1994;161:147-153
36. Gribbestad IS, Sitter B, Lundgren S, Krane J, Axelson D. Metabolite composition in breast tumors examined by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Anticancer Res* 1999;19: 1737-1746
37. Malych P, Mountford C. Magnetic resonance spectroscopy and breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1998;68:859-862

J Korean Radiol Soc 2001;44:267 - 275

Human Breast Cancer: In Vivo And In Vitro ^{1}H MR Spectroscopy[1]

Tae Woong Chung, M.D., Heoung Keun Kang, M.D., Gwang Woo Jeong, Ph.D.,
Jin Gyoon Park, M.D., Jeong Jin Seo, M.D., Jung Hee Lee, Ph.D[2].

[1]*Department of Diagnostic Radiology, Chonnam National University Medical School*
[2]*Department of Radiological Sciences, Asan Institute for Life Sciences, University of Ulsan College of Medicine*

Purpose: The purpose of this study was to determine, using in vivo and in vitro ^{1}H MRS (MR spectroscopy) , the characteristic biochemical metabolites related with breast cancer, and to assess the clinical usefulness and limitations of this modality.

Materials and Methods: For in vivo ^{1}H MRS, nine patients with breast cancer and two normal volunteers were examined on a 1.5 T MR imager equipped with facilities for spectroscopy. In order to localize the breast lesion, axial and sagittal T1-weighted images and fat-suppressed T2-weighted images were obtained just prior to MRS; MR spectra were acquired at TR = 3000 msec and TE = 144 msec. For in vitro ^{1}H MRS, breast tumor and adjacent normal tissue were extracted from 13 patients with breast cancer, and in two of these, both in vivo and in vitro ^{1}H MRS were performed. All in vitro ^{1}H MRS specimens were immediately immersed in liquid nitrogen, and then in a preparation of perchloric acid. For quantitative analysis of the MR spectra of cancerous and normal breast tissue, the paired t-test was used ($p < 0.05$).

Results: At ^{1}H MRS in vivo, choline and two lipids were identified at 3.21 ppm, and 1.33 ppm and 0.9 ppm, respectively. The distinction between cancerous and normal breast tissue was based on the higher level of choline (3.21 ppm) present in the former. At ^{1}H MRS in vitro, on the other hand, mean and standard deviation (% standard deviation) for the various metabolites in cancerous and normal breast tissue were as follows: choline, 30.195±2.448(8.108) and 22.648±1.938(8.556); trimethylamine, 3.425±0.335(9.769) and 0.640± 0.066(10.325); sarcosine, 3.425±0.335(9.769) and 0.640±0.099(15.394); lactate, 16.388±1.134(6.922) and 9.715±0.385(3.965); inositol, 1.970±0.282(14.334) and 3.859±0.502(13.020); and taurine, 6.614± 0.556(8.412) and 10.748±1.206(11.222). High levels of choline ($p = 0.026$), trimethylamine ($p = 0.001$), sarcosine ($p = 0.009$), and lactate ($p = 0.009$), and lower levels of inositol ($p = 0.006$) and taurine ($p = 0.008$) were characteristic findings in cancerous as compared with normal breast tissue, with significantly different results.

Conclusion: ^{1}H MRS both in vitro and in vivo showed that increased choline levels were present in cancerous breast tissue, but that normal tissue does not contain choline. The presence of choline could therefore be used as a marker for malignancy in breast lesions. Information provided by in vitro ^{1}H MRS, together with the development of in vivo ^{1}H MRS with high field strength and high resolution, may be very useful for the diagnosis of breast cancer.

Index words : Magnetic resonance(MR), spectroscopy
Breast neoplasms, MR

Address reprint requests to : Tae Woong Chung, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Chonnam National University Medical School
8, Hak-dong, Dong-gu, Kwangju 501-757, Korea.
Tel. 82-62-220-5882 Fax. 82-62-226-4380 E-mail: ctw744@cnuh.chonnam.ac.kr