

초음파 유도하 확산광 단층영상을 이용한 유방 병변의 감별

최지수 · 김민정 · 문희정 · 손유미 · 윤정현 · 정현경 · 박소희 · 김은경

연세대학교 의과대학 영상의학교실

목적: 유방의 악성 병변과 양성 병변을 감별하는 데 있어서 초음파 유도하 확산광 단층영상 (diffused optical tomography, DOT)의 임상적 유용성을 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 2008년 5월에 시행한 유방 초음파에서 발견되고, 병리학적으로 증명된 37명 환자의 40예를 대상으로 하였다. 초음파를 이용하여 유방 병변 위치를 결정하고, 초음파 유도하 확산광 단층영상으로 각 병변의 총 헤모글로빈 농도 (total hemoglobin concentration, THC)를 측정하였다.

결과: 총 40예중 28예는 양성 병변이었으며 12예는 악성병변이었다. 양성 그룹의 최대 총 헤모글로빈 농도 (maximum THC) 평균값은 $180.9 \pm 11.6 \mu\text{mol/L}$ 였으며, 악성 그룹의 최대 총 헤모글로빈 농도 평균값은 $289 \pm 14.1 \mu\text{mol/L}$ 였다. 악성 그룹의 최대 총 헤모글로빈 농도는 양성 그룹에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다 ($p < 0.05$). ROC curve 분석 결과, $180 \mu\text{mol/L}$ 을 분리값 (cutoff value)로 하였을 때 악성 병변을 양성 병변과 구분하는데 있어서, 민감도 91.7%, 특이도 53.6%, 양성예측도 45.8%, 음성예측도 93.8%였다.

결론: 비침습적 기능 영상 기법인 초음파 유도하 확산광 단층영상은 유방암과 양성 병변을 감별하는 데 있어서 임상적으로 유용하게 쓰일 수 있다.

Index words: Diffused optical tomography; breast tumor; US; functional imaging

서 론

유방 촬영술을 이용한 유방암 검진에서 고형 병변이 의심되는 경우, 악성 병변과 양성 병변을 구분하는 것은 매우 중요하다. 고형 병변의 특성을 규명하기 위해 유방 촬영술을 보조하는 영상 기법으로 유방 초음파가 많이 이용되며 (1), 치밀 유방을 가진 여성에서 유방 초음파는 검진을 위한 일차 영상 기법으로 이용되기도 한다 (2). 그러나 초음파는 병변의 생리학적 측면이 아닌 형태학적 소견을 평가하기 때문에 악성 병변과 양성 병변의 초음파 소견은 일부 겹칠 수 있다 (3). 초음파 소견만으로 감별이 어려울 경우, 확진을 위해 영상 유도하 생검을 하게 되는데, 유방 병변 생검의 70-80%는 양성으

로 진단된다고 알려져 있다 (4).

최근 유방 병변의 진단과 감별에 있어서 근적외선 광 (near-infrared light)을 이용한 확산광 단층영상 (diffused optical tomography, DOT)이 부각되고 있는데 (5-8), 이 영상 기법은 병변 조직의 광 흡수와 분산 특성을 탐색하여 병변의 구조, 생리, 분자활성에 대한 정보를 제공하며, 비침습적이며 민감하다는 장점을 가지고 있다. 그러나 연부 조직의 강한 광 분산 때문에 영상의 해상도와 병변의 위치 결정에 제한이 있어 임상적으로 널리 쓰이지 않고 있었다. 확산광 단층영상의 이러한 단점을 보완하기 위해 초음파나 MRI와 결합하는 시도가 있었으며, 유방 병변을 감별하는 데 있어 초음파 혹은 MRI 유도하 확산광 단층영상의 유용성이 몇몇 연구를 통해 입증되기도 하였다 (9-11).

본 연구는 유방 초음파에서 고형 병변이 의심되는 경우, 악성 병변과 양성 병변을 감별하는 데 있어 초음파 유도하 확산광 단층영상의 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

통신저자 : 김민정
(120-752) 서울시 서대문구 성산로 250,
연세대학교 의과대학 영상의학교실
Tel. (02)2228-7400, Fax. (02) 393-3035
E-mail: mines@yuhs.ac

대상 및 방법

1. 환자

이 연구는 후향적 연구로 임상시험심사위원회 (institutional review board) 의 승인을 받았고 고지에 의한 동의서는 필요하지 않았다. 본원에서 2008년 5월에 시행한 초음파에서 발견되고 병리학적 (총생검, 맘모톰 생검, 수술적 절제술)으로 증명된 병변만이 포함되었다. 총생검에서 고위험병변 (예를들어, 비정형 관내 유두종, 엽상종 등)으로 진단된 병변들은 이후 맘모톰 종괴제거술 또는 수술적 절제술을 받은 예만 이 연구에 포함되었다. 최종적으로 총 37명 환자 (평균나이: 45.9세, 범위: 24-73세) 에서 40개의 병변이 포함되었다. 모든 대상 환자들은 진료를 위해 초음파 유도하 확산광 단층촬영영상 검사를 시행하는 것에 동의하였다.

2. 초음파 유도하 확산광 단층영상 기법을 이용한 영상 분석

OPTIMUS type II 유방 영상 시스템은 초음파와 근적외선 광 단층영상 (optical tomography)를 결합한 영상 기법으로, 두 개의 파장 (785 nm과 830 nm)으로 부터 얻은 분광분석 정보를 이용해 조직의 기능학적 정보를 제공한다. 주가 되는 기능학적 매개변수는 총 헤모글로빈 농도 (total hemoglobin concentration, THC)로 두 파장의 흡수 계수를 이용하여 계산된 값이다. 근적외선 파장 범위 안에서 주요 발색단 (chromophore)은 산화 헤모글로빈 (oxygenated hemoglobin)과 비산화 헤모글로빈 (deoxygenated hemoglobin)이며 각각 다른 분광 반응을 보인다. 이 시스템은 785 nm과 830 nm에서 두 개의 레이저 (laser)를 이용하여 산화 헤모글로빈과 비산화 헤모글로빈 농도의 추정치를 계산할 수 있고, 이 두 값의 합이 총 헤모글로빈 농도이다 (10).

하이브리드 (hybrid) 탐촉자는 가운데 위치한 초음파 선형탐촉자와 양 측면에 위치한 아홉 개의 광 섬유 (optical fibre), 열 개의 광학 가이드 (optical guide)로 구성되었다. 광학 영상 시스템은 광 섬유와 연결된 광 스위치 (optical switch)를 조절하여 영상을 얻는 동안 선택된 파장 (785 nm 과 830 nm)의 광이 전해지게 하였고, 광 가이드와 연결된 탐지자 (detector)를 통해 탐촉자가 위치한 조직에서 반사된 확산 광 (diffused light)을 획득하였다. 광원은 고주파 (100 MHz)로 조절되었으며, 탐지된 신호는 광 확산의 진폭 (amplitude)과 위상 (phase)을 나타내기 위해 처리 과정을 거쳤다. 확산광 단층영상은 90개의 경로 (9개의 광원과 10

개의 탐지자)로 전해지는 광학 데이터를 통해 재구성되었다. 시스템 소프트웨어는 초음파와 광학 시스템을 동시에 제어하여 데이터를 획득하였고, 영상을 완성하였다 (10).

모든 병변은 OPTIMUS type II 유방 영상 시스템 (XinaoMDT Technology Co., Ltd, China)을 이용해 발견되었으며, 이 시스템은 초음파 장치 (Terason T3000 ultrasound, with linear 7-12 MHz probe)와 광 단층영상시스템으로 구성되었다. 한 명의 유방 영상 의학을 전공한 전문의 (S.Y.M. 1년의 경험이 있음)가 모든 검사를 시행하였다. 먼저 종래의 초음파로 병변의 정확한 위치를 찾아낸 후, 병변의 크기와 전반적인 초음파 소견을 평가하였다. 병변의 가장 큰 지름이 보이는 프레임에서 하이브리드 탐촉자를 이용해 광학 영상 분석을 시행하였다. 수평 광학 데이터를 먼저 얻은 후, 탐촉자를 90° 각도로 돌려 수직 광학 데이터를 획득하였고, 이 과정을 거친 후 병변의 광학 매개 변수를 획득하였다. 병변과 대칭이 되는 위치의 반대쪽 유방의 정상 조직에서 위와 같은 과정으로 광학 매개 변수를 획득하였으며, 이는 기준 (reference)으로 쓰였다. 병변 위치에서 얻은 측정값과 기준 장소에서 얻은 측정값의 차이를 바탕으로 하여 광학 영상을 재구성하였다. 총 헤모글로빈 농도값은 관심구역 (region of interest, ROI) 안의 최대 헤모글로빈 농도를 반영하였다.

3. 통계학적 분석

양성 그룹과 악성 그룹 간에 총 헤모글로빈 농도가 차이가 있는지 알아보기 위해 t test를 이용하였고, p 값이 0.05보다 작을 때 통계학적으로 유의한 차이가 있다고 보았다. 진단적 가치를 평가하기 위해 ROC curve 분석을 이용하여 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도를 측정하였다. 통계 분석은 SPSS for Windows 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 을 이용하여 이루어졌다.

결 과

40개의 병변 중에서 악성 병변은 12예 (30%)였고, 양성 병변은 28예 (70%)였다. 병변의 최종 병리학적 진단은 Table 1과 같다. 악성 병변은 침윤성 관상피암 (invasive ductal carcinoma)이 가장 많았으며, 양성 병변은 섬유낭성변화 (fibrocystic change)가 가장 많았다. 모든 병변들의 평균 크기는 13.6 mm (범위 3-37 mm)였으며, 양성 그룹은 10.4 mm (범위 3-20 mm), 악성 그룹은 21.1 mm (범위 8-37 mm)로 측정되었다.

양성 그룹의 최대 총 헤모글로빈 농도 (maximum THC) 평균값은 $180.9 \pm 11.6 \mu\text{mol/L}$ 였으며, 악성 그룹의 최대 총 헤모글로빈 농도 평균값은 $289 \pm 14.1 \mu\text{mol/L}$ 였다. 악성 그룹의 최대 총 헤모글로빈 농도는 양성 그룹에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다 ($p = 0.015$, Fig. 1). ROC curve 분석 결과, 악성 병변을 양성 병변과 구분하는데 있어서 $180 \mu\text{mol/L}$ 을 분리값 (cutoff value)로 하였을 때 진단 정확도가 가장 높았으며, 민감도 91.7%, 특이도 53.6%, 양성예측도 45.8%, 음성예측도 93.8%, 곡선하면적 (area under the curve) 0.756 이었다. 전형적인 악성 병변과 양성 병변의 광학 흡수맵 (optical absorption map) 은 Fig. 2와 Fig. 3에 나타내었다.

Table 1. The Final Pathologic Results of 40 Breast Lesions

	Pathologic Diagnosis	No. of Lesions (%)
Malignant	Invasive ductal carcinoma	11 (27.5)
	Malignant phyllodes tumor	1 (2.5)
Benign	Fibrocystic change	10 (25)
	Fibroadenoma	6 (15)
	Intraductal papilloma	5 (12.5)
	Hyperplasia	3 (7.5)
	Fibrosis	2 (5)
	Hemangioma	1 (2.5)
	Fat necrosis	1 (2.5)

고 찰

광 단층영상 (optical tomography)은 종괴의 혈관형성 (angiogenesis)과 저산소증 (hypoxia)에 대한 기능학적 정보를 제공함으로써 임상적인 유용성을 가진다. 그러나 조직의 강한 광 분산으로 인한 광 단층영상의 낮은 해상도 때문에 임상적 응용에 제한이 많았다. 최근 이러한 문제를 극복하기 위해 형태적 영상을 볼 수 있는 초

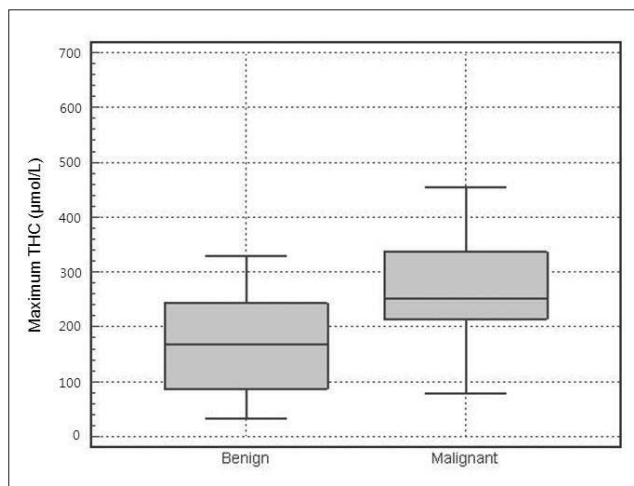


Fig. 1. Box plot shows maximum total hemoglobin concentration (THC) distribution in the benign and malignant groups.

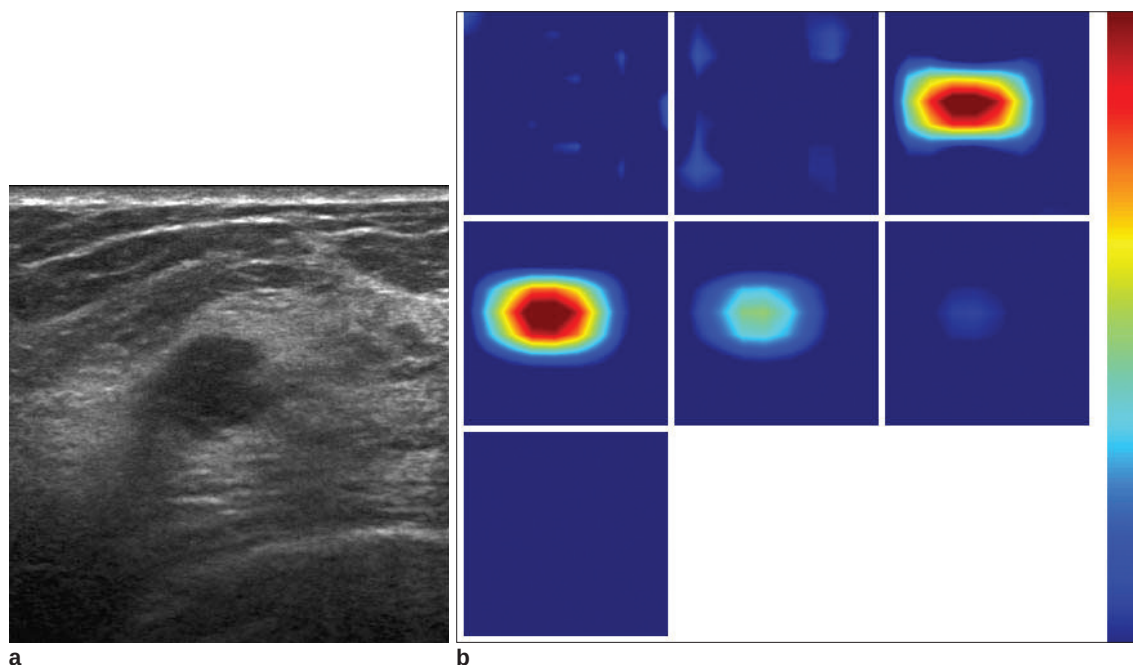


Fig. 2. A 50-year-old woman with invasive ductal carcinoma. **a.** Gray-scale ultrasound image shows a hypoechoic mass with irregular shape, indistinct margins, measuring 1.2 cm in diameter. **b.** A reconstructed optical absorption map shows a distinct mass with high maximum THC of $223.2 \mu\text{mol/L}$. The first section (slice 1, top left) is $6 \times 6 \text{ cm}$ spatial x-y image (coronal plane of the body) obtained at a depth of 0.5 cm, as measured from the skin surface. The last section (slice 7, bottom left) is $6 \times 6 \text{ cm}$ spatial x-y image (coronal plane of the body) obtained at a depth of 3.5 cm, as measured from the skin surface. Spacing between sections is 0.5 cm in the direction of propagation.

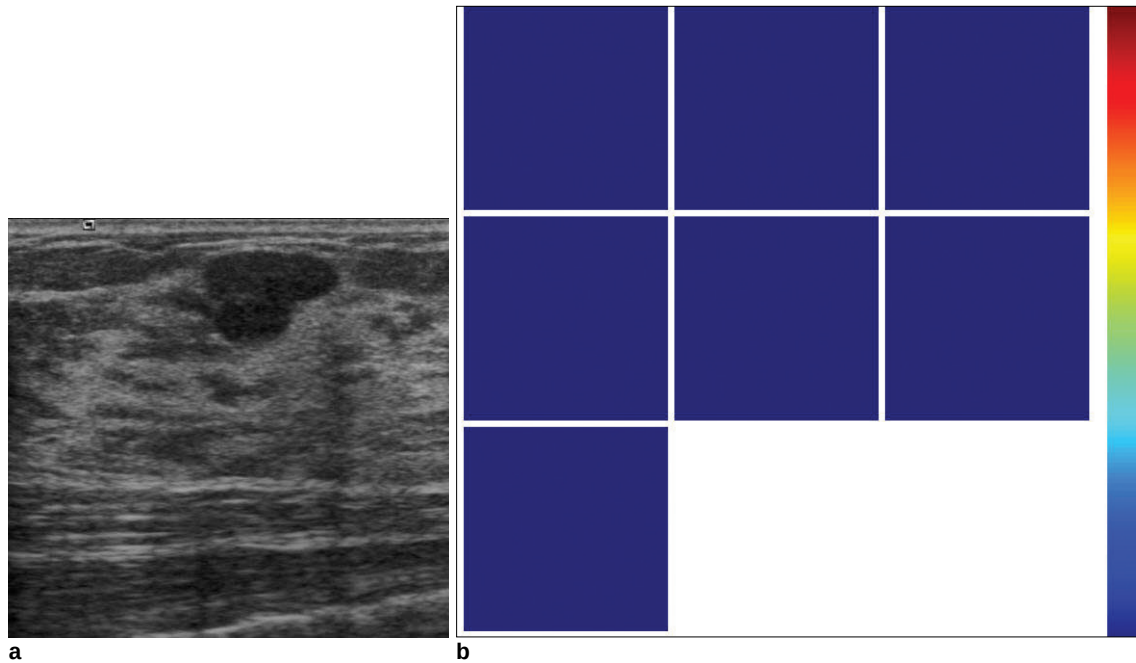


Fig. 3. A 36-year-old woman with fibrocystic change. **a.** Gray-scale ultrasound image shows a hypoechoic mass with well-defined margins, measuring 1.0 cm in diameter. **b.** A reconstructed optical absorption map shows no resolvable lesion in each section, and maximum THC of $65.5 \mu\text{mol/L}$. The first section (slice 1, top left) is $6 \times 6 \text{ cm}$ spatial x-y image (coronal plane of the body) obtained at a depth of 0.5 cm, as measured from the skin surface. The last section (slice 7, bottom left) is a $6 \times 6 \text{ cm}$ spatial x-y image (coronal plane of the body) obtained at a depth of 3.5 cm, as measured from the skin surface. Spacing between sections is 0.5 cm in the direction of propagation.

음파나 MRI 를 확산광 단층영상 (diffused optical tomography, DOT)과 결합시킨 영상 기법에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다 (6, 9-12). 확산광 단층영상을 이용한 초기의 연구들은 다양한 파장을 사용하여 조직의 헤모글로빈 농도, 헤모글로빈 산소 포화도, 물과 지방의 함유량, 파장의 분산과 같은 매개 변수를 측정하였으며, 이 매개 변수들은 유방 생리와 질병과 연관이 있음이 입증되었다 (13-14). 또한 최근 You 등(10)과 Zhu 등(11)은 초음파 유도하 확산광 단층영상을 이용하여 유방의 악성 병변과 양성 병변을 감별할 수 있다고 보고하였다. 그러나 국내 문헌에 이와 관련하여 보고된 바가 없었다.

본 연구 결과 악성 병변의 총 헤모글로빈 농도 (THC)는 양성 병변의 총 헤모글로빈 농도보다 통계적으로 유의하게 높았다. 이는 최근 보고된 초음파 유도하 확산광 단층영상을 이용한 연구 결과 (10, 11)와 일치하였다. Zhu 등(15)은 6예의 침윤성 유방암 병변을 대상으로 확산광 단층영상을 이용해 측정한 총 헤모글로빈 농도가 종괴의 미세혈관 밀도와 강하게 관련되어 있다는 것을 보고하였다. 따라서 초음파 유도하 확산광 단층영상은 전통적인 영상 기법의 형태학적 소견뿐만 아니라, 체내에서 진행되는 종괴의 혈관형성 정도까지 알아낼 수 있는 영상기법이라 하겠다.

이외 혈관형성을 비침습적으로 알아볼 수 있는 영상 기법으로는 Doppler 초음파가 있지만, Reinikainen 등 (16)의 연구에 의하면 Doppler 초음파를 이용하여 유방 종괴의 혈관분포정도 (vascularity)를 정량화하였으나, 양성 병변과 악성 병변의 값이 겹쳐서 식별값 (threshold value)를 찾을 수 없다고 하였다. 본 연구에서 $180 \mu\text{mol/L}$ 을 분리값으로 하였을 때, 악성 병변을 양성 병변과 구분하는데 있어서 초음파 유도하 확산광 단층영상의 민감도는 91.7%, 특이도는 53.6%였다. 대부분의 악성 병변은 분리값보다 높은 값의 총 헤모글로빈 농도를 보였으나, 1예 (침윤성 관상피암, $80.4 \mu\text{mol/L}$)에서 낮은 값을 보였다. 이 병변은 조직학적으로 관내 상피암 성분이 많이 포함된 침윤성 관상피암이었다. MRI를 이용한 유방 관류 연구에서 관내 상피암은 침윤성 관상피암보다 낮은 미세혈관생성을 보인다고 알려져 있다 (17). 따라서 낮은 총 헤모글로빈 농도를 보이는 악성 병변의 경우 관류가 부족한 상태의 병변일 가능성이 있으며, 낮은 총 헤모글로빈 농도를 보이는 악성 병변에 대한 연구는 앞으로 더 이루어져야 할 것이다.

임상적으로 초음파 유도하 확산광 단층영상을 이용하는 데에 있어서 기술적인 제한점이 있다. 흉벽이 탐촉자로부터 1-2 cm 깊이에 존재할 경우 먼 곳의 광원-탐지자 쌍(source-detector pair)에서 얻어지는 광학 측정

값이 흉벽의 근육과 뼈에 의해 왜곡될 수 있다 (18). 본 연구에서 사용된 확산광 단층영상 시스템은 유방 조직의 두께가 최소 1.5 cm 이상일 것을 권하고 있다. 또한 이 시스템은 광 투과 (penetration)에 제한이 있어, 병변이 피부로부터 0.5 cm 이내에 있거나, 3.5 cm 이상의 깊이 에 위치할 때는 광 흡수맵을 재구성할 수 없어서 연구에서 제외되어야 했다. 또 유두 밑의 병변처럼, 유방과 탐촉자 간의 접촉이 잘 되지 않을 경우에 측정이 어렵고, 유두처럼 피부에 색소침착이 있는 경우 정확도가 떨어질 수 있다고 보고된 예(11)가 있으나 이견이 있다 (10). 따라서 작은 유방을 가진 환자에게 광학 영상 기법을 적용하기 위해서는 이러한 기술적인 문제가 해결되어야 할 것이다.

이 연구에 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 실제로 확산광 단층영상을 이용하여 측정한 총 헤모글로빈 농도 값과 병리적인 혈관밀도를 직접적으로 비교하진 않았다. 둘째, 악성 유방 병변의 크기 및 위치 등의 병변의 성질에 따라 확산광 단층영상의 진단 수행 능력이 달라지는지 알아보진 않았다. 따라서 초음파와 유도하 확산광 단층영상이 임상적으로 널리 쓰이기 위해서 이에 대한 추가적인 연구가 앞으로 이루어져야 할 것이다.

결론적으로 초음파와 유도하 확산광 단층영상은 비침습적으로 유방 병변의 생리학적 정보를 제공하여, 유방암과 양성 병변을 감별하는 데 있어서 임상적으로 유용하게 쓰일 수 있다.

참 고 문 헌

1. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, Dennis MA, Parker SH, Sisney GA. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123-134
2. Corsetti V, Ferrari A, Ghirardi M, Bergonzini R, Bellarosa S, Angelini O, et al. Role of ultrasonography in detecting mammographically occult breast carcinoma in women with dense breasts. *Radiol Med* 2006;111:440-448
3. Lamb PM, Perry NM, Vinnicombe SJ, Wells CA. Correlation between ultrasound characteristics, mammographic findings and histological grade in patients with invasive ductal carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 2000;55:40-44
4. Gur D, Wallace LP, Klym AH, Hardesty LA, Abrams GS, Shah R, et al. Trends in recall, biopsy, and positive biopsy rates for screening mammography in an academic practice. *Radiology* 2005;235:396-401
5. Leff DR, Warren OJ, Enfield LC, Gibson A, Athanasiou T, Patten DK, et al. Diffuse optical imaging of the healthy and diseased breast: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:9-22
6. Ntziachristos V, Yodh AG, Schnall MD, Chance B. MRI-guided diffuse optical spectroscopy of malignant and benign breast lesions. *Neoplasia* 2002;4:347-354
7. Pogue BW, Poplack SP, McBride TO, Wells WA, Osterman KS, Osterberg UL, et al. Quantitative hemoglobin tomography with diffuse near-infrared spectroscopy: pilot results in the breast. *Radiology* 2001;218:261-266
8. Tromberg BJ, Cerussi A, Shah N, Compton M, Durkin A, Hsiang D, et al. Imaging in breast cancer: diffuse optics in breast cancer: detecting tumors in pre-menopausal women and monitoring neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res* 2005;7:279-285
9. Brooksby B, Pogue BW, Jiang S, Dehghani H, Srinivasan S, Kogel C, et al. Imaging breast adipose and fibroglandular tissue molecular signatures by using hybrid MRI-guided near-infrared spectral tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:8828-8833
10. You SS, Jiang YX, Zhu QL, Liu JB, Zhang J, Dai Q, et al. US-guided diffused optical tomography: a promising functional imaging technique in breast lesions. *Eur Radiol* 2010;20:309-317
11. Zhu Q, Cronin EB, Currier AA, Vine HS, Huang M, Chen N, et al. Benign versus malignant breast masses: optical differentiation with US-guided optical imaging reconstruction. *Radiology* 2005;237:57-66
12. Zhu Q, Huang M, Chen N, Zarfes K, Jagjivan B, Kane M, et al. Ultrasound-guided optical tomographic imaging of malignant and benign breast lesions: initial clinical results of 19 cases. *Neoplasia* 2003;5:379-388
13. Quaresima V, Matcher SJ, Ferrari M. Identification and quantification of intrinsic optical contrast for near-infrared mammography. *Photochem Photobiol* 1998;67:4-14
14. Srinivasan S, Pogue BW, Jiang S, Dehghani H, Kogel C, Soho S, et al. Interpreting hemoglobin and water concentration, oxygen saturation, and scattering measured in vivo by near-infrared breast tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:12349-12354
15. Zhu Q, Kurtzma SH, Hegde P, Tannenbaum S, Kane M, Huang M, et al. Utilizing optical tomography with ultrasound localization to image heterogeneous hemoglobin distribution in large breast cancers. *Neoplasia* 2005;7:263-270
16. Reinikainen H, Rissanen T, Paivansalo M, Paakko E, Jauhiainen J, Suramo I. B-mode, power Doppler and contrast-enhanced power Doppler ultrasonography in the diagnosis of breast tumors. *Acta Radiol* 2001;42:106-113
17. Boetes C, Strijk SP, Holland R, Barentsz JO, Van Der Sluis RF, Ruijs JH. False-negative MR imaging of malignant breast tumors. *Eur Radiol* 1997;7:1231-1234
18. Zhu Q. Optical tomography with ultrasound localization: initial clinical results and technical challenges. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4:235-244

US-guided Diffused Optical Tomography: Benign Versus Malignant Breast Lesions

Ji Soo Choi, MD, Min Jung Kim, MD, Hee Jung Moon, MD, Yoo Mi Son, MD,
Jung Hyun Yoon, MD, Hyun Kyung Jung, MD, So Hee Park, MD, Eun-Kyung Kim, MD

Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine

Purpose: To investigate feasibility and clinical utility of ultrasound (US)-guided diffused optical tomography (DOT) in differentiating malignant breast lesions from benign lesions.

Materials and Methods: 37 women with 40 lesions performed US on May 2008 were included in this study. Conventional US was used to locate the breast lesion, and DOT to measure the total hemoglobin concentration (THC) for each lesion.

Results: There were 28 benign lesions and 12 malignant lesions. The maximum THC of all 40 lesions was calculated from DOT. The average maximum THC in benign lesions was $180.9 \pm 11.6 \mu\text{mol/L}$, and in malignant lesions $289 \pm 14.1 \mu\text{mol/L}$. The maximum THC of malignant lesions was significantly higher than that of benign lesions ($p = 0.015$). When a maximum THC of a $180 \mu\text{mol/L}$ was used as the cutoff value for differentiating breast cancer from benign lesions, the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were 91.7%, 53.6%, 45.8%, and 93.8%, respectively.

Conclusion: US-guided DOT, a noninvasive functional imaging, has potential utility for differentiating malignant breast lesions from benign lesions.

Index words: Diffused optical tomography; breast tumor; US; functional imaging

Corresponding author: Min Jung Kim, M.D.