

Real-time MRI navigated US의 작동원리 및 유방암 환자에서의 임상적용

박아영 · 서보경 · 조규란 · 우옥희

고려대학교 의과대학 영상의학과

서론

최근 다양한 의료분야에서 medical imaging fusion 기법이 도입되어 쓰이고 있다. Imaging fusion이란 전통적으로는 같은 혹은 다른 장비간의 영상을 겹치는 기술을 뜻하며, 그 방법으로 기존의 촬영된 영상을 현재 이용 중인 영상장치에 coregistration 한 후 두 영상을 모니터에 나란히 배치하여 보여주는 기법 (side-by-side display)을 포함한다 (1, 2). 이러한 imaging fusion에 초음파 (ultrasonography, US)가 널리 이용되고 있는데, 그 이유는 실시간 영상 (real-time image)으로써 초음파 유도 하 중재술이 가능하고, 방사선의 노출이 없으며, 다른 장비와의 영상 융합 및 비교가 용이하기 때문이다 (1). 실제로, CT, MRI, 혹은 PET/CT 등의 영상을 real-time US와 fusion하는 소프트웨어가 몇몇 첨단 초음파 장비에 장착되어 이용되고 있다 (1, 3).

이러한 real-time image fusion은 특히 간 분야에서 활발한 연구와 임상적용이 이루어지고 있다. 여러 연구 문헌에서는 US에 CT 혹은 MRI를 fusion 했을 때, 간 결절, 특히 간세포암종이나 전이를 발견하는데 있어 conventional US 혹은 조영 증강 초음파 (contrast-enhanced ultrasound; CEUS)보다 나은 성적을 보인다는 보고한 바 있다 (4-7). 또한, 초음파 영상 하에 관찰되지 않거나 불명확했던 간세포암종에 대해 image fusion 유도 하 고주파 절제술을 성공적으로 시행할 수 있다는 몇몇 보고가 있었다 (8-11).

최근 몇 년 간, real-time image fusion은 유방 분야에서도 관심을 받고 있다. Yamamoto 등은 삼차원 CT-lymphography 영상을 접목한 real-time US 검사가 감시림프절을 찾아내고, 전이여부를 진단하는데 있어 높은 정확도 (81%)를 보여준다고 보고하였다 (12). 그러나 유방 분야의 image fusion에서 가장 관심을 받는 장비는 MRI이다. MRI는 유방 병변의 진단에 있어 매우 높은 민감도 (86-100%)를 보이거나 상대적으로 낮고 다양한 범위의 특이도 (20-100%)를 보이는 장비이다 (12-16). 또한, MRI에서 발견된 병변에 대해 MRI 유도 하 조직생검이 필요한 경우가 있으나, 장비가 갖춰진 몇몇 병원에서만 시행 가능하며, US 유도 하 조직생검보다 더 많은 비용과 검사 소요 시간을 필요로 하는 단점이 있다. 따라서 MRI 영상과 real-time US를 image fusion (real-time MRI navigated US) 할 때, MRI에서 발견된 병변을 US 상에서 발견하여 평가하고 필요시 US 유도 하 중재술도 가능하게 한다는 보고가 있었다 (17-20).

본 종설에서는 real-time MRI navigated US의 작동원리 및 유방 분야에서 이루어진 임상연구들을 설명하고 본원에서 이루어진 실제 유방암 환자에서의 임상적 이용 사례들을 소개하고자 한다.

1. Real-time MRI navigated US의 작동원리

실제 임상에서는 다음과 같은 다양한 real-time image fusion 장비들이 쓰이고 있다: Volume Navigation (GE Healthcare, Ltd, Chalfont St Giles, England); Real-time Virtual Sonography (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan); Virtual Navigator (Esaote SpA, Genoa, Italy); PercuNav (Philips Healthcare, Best, the Netherlands); eSie Fusion (Siemens Healthcare,

통신저자 : 서보경
(423-707) 경기도 안산시 단원구 적금로 123,
고려대학교 안산병원 영상의학과
Tel. (031) 412-5228, Fax. (031) 412-5224
E-mail : seoboky@korea.ac.kr

Erlangen, Germany); and Smart Fusion (Toshiba Medical Systems Corporation, Tochigi, Japan). 이 장비들은 동일한 구성장비와 작동원리를 기반으로 하며, 구성장비는 US 기계, magnetic sensor가 부착된 US probe, 환자의 병변 부위 근처에 놓여 magnetic field를 생성하는 transmitter, 그리고 magnetic position-sensing unit으로 이루어진다 (Fig. 1). Transmitter와 sensors는 US 기계에 내장된 position-sensing unit과 연결되며, 이를 통해 자기장 영역 내에서 probe의 위치와 방향을 추적하게 된다. 장비가 설치 되면, 기존에 이미 촬영된 MRI 영상을 US 기계로 불러들여 모

니터 상 real-time US 영상과 MRI 영상을 side-by-side display 하고, 두 영상 간의 coregistration을 시행한다. Coregistration의 방법에는 크게 parallel plane registration과 point registration 방법이 있으며, point registration에는 환자의 몸 외부에 표시자를 부착하여 기준점을 등록하는 방법과, 영상 내에서 landmark로 쓰일 수 있는 해부학적 구조물을 세 개 이상 정해서 모니터 상에서 locking하는 방법이 있다. Real-time MRI navigated US를 시행하는 과정 중에도 두 영상 간에 불일치가 있을 경우, 추가적인 point registration을 시행하여 조정할 수 있다. 이때, MRI 영상은

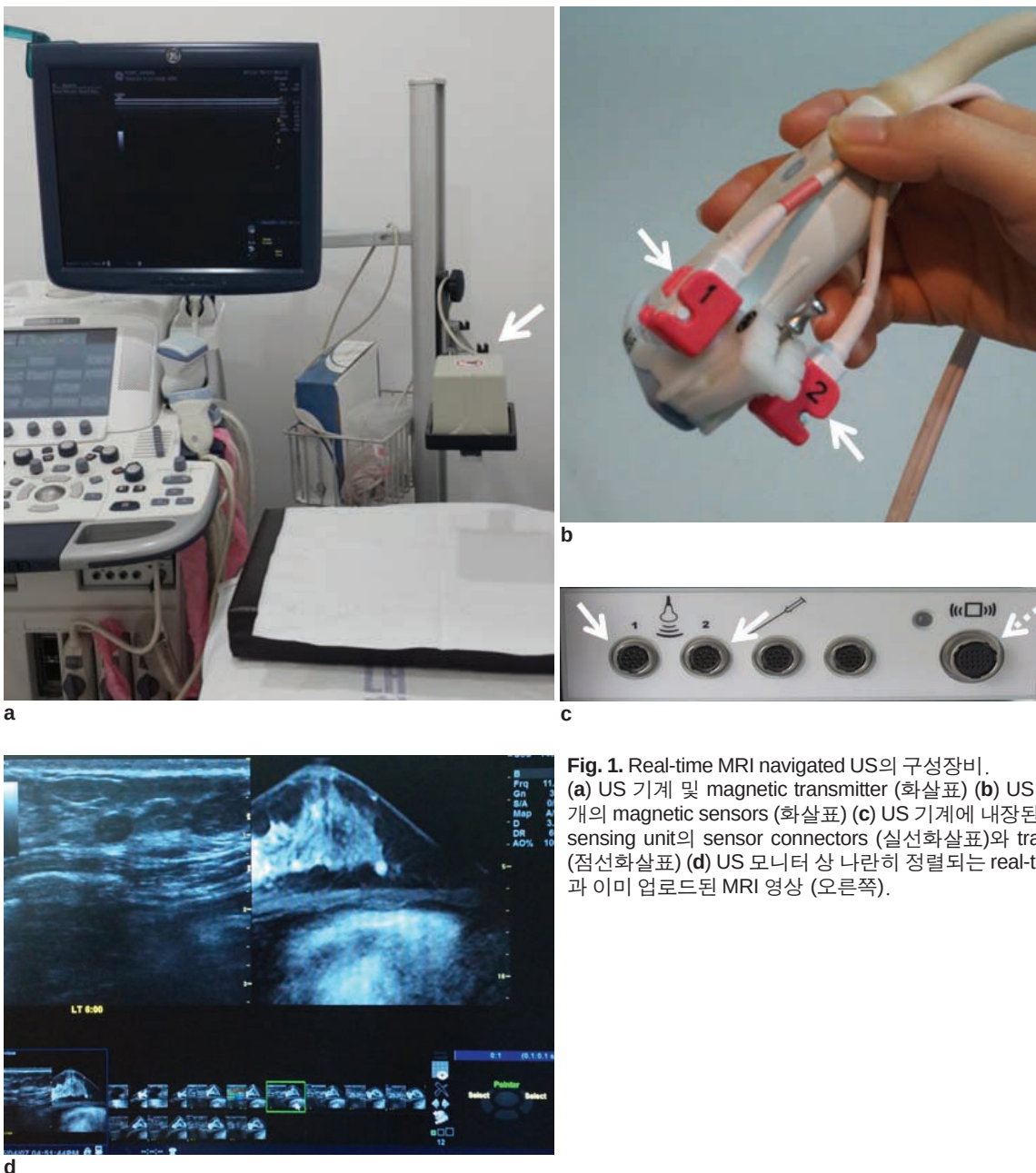


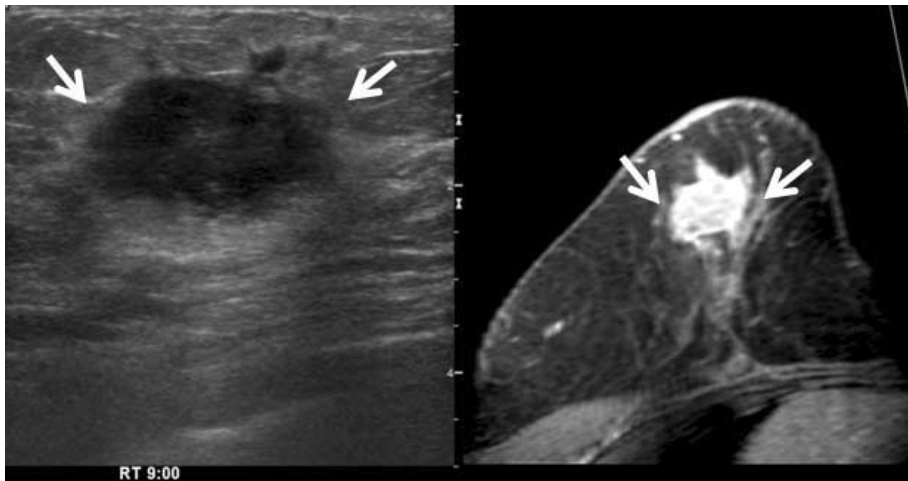
Fig. 1. Real-time MRI navigated US의 구성장비. (a) US 기계 및 magnetic transmitter (화살표) (b) US probe에 장착된 두 개의 magnetic sensors (화살표) (c) US 기계에 내장된 magnetic position-sensing unit의 sensor connectors (실선화살표)와 transmitter connector (점선화살표) (d) US 모니터 상 나란히 정렬되는 real-time US 영상 (왼쪽) 과 이미 업로드된 MRI 영상 (오른쪽).

multiplanar reconstructed image로 구현되어 real-time US 영상과 같은 축 및 위치의 영상으로 보여지게 된다.

2. Real-time MR navigated US를 이용한 유방 분야 임상연구

유방 분야에서 real-time MRI navigated US의 이용에 대한 몇몇 임상연구가 있었으며, 주로는 유방암 환자의 수술 전 MRI 상 발견된 유방 병변에 대한 second-look US의 보조적 수단으로써의 유용성을 연구한 논문들이 많았다. Second-look US는 MRI 상 우연히 발견된 조영증강 병변을 US 상 발견하고 평가하며 필요 시 US 유도하 중재술을 통해 진단 및 치료까지 가능하게 하는 중요한 과정으로써, MRI 유도하 조직생검의 비용 및 시간적 번거로움을 줄여줄 수 있는 장점을 가진다. 그러나 최근 167개의 MRI 상 발견되었던 유방 병변을 대상으로 한 논문에서 second-look US의 민감도는 46%

에 그치는 것으로 보고되었다 (21). 최근 몇 년간, real-time MRI navigated US가 이러한 second-look US의 낮은 병변 발견률을 향상시킬 수 있다는 임상연구 결과가 있었다. Nakano 등의 연구에서 conventional US에 비해 real-time MRI navigated US가 MRI 상 발견된 67개의 유방 병변을 발견하는데 있어 더 높은 민감도를 보여주었다 (90% vs. 30%, $P < 0.001$) (17-19). Real-time MRI navigated US는 특히 유선조직 내 위치한 병변보다는 유선 근막 (mammary fascia) 주변에 위치한 병변의 발견률을 의미있게 높였다 ($P = 0.23$) (17). Pons 등도 43개의 병변에 대해 비슷한 결과를 보여주었는데, real-time MRI navigated US의 병변 발견률이 conventional US에 비해 의미있게 높았으며 (91% vs. 43%, $P < 0.001$), 최종 조직병리 결과와 correlation 한 결과, real-time MRI navigated US의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 96.3%, 18.8%, 66.7%, 75%였다 (20).



a



b

Fig. 2. 침윤성 관상암을 진단받은 56세 환자의 real-time MRI navigated US 영상.

(a) 우측 유방 9시 방향에 침윤성 관상암 진단받은 병변이 관찰됨 (화살표) (b) MR에서 발견된 우측 유방 상방 중앙의 조영증강 종괴가 real-time MRI navigated US 상에서 우측 1시 방향에 0.6 cm 크기의 irregular non-parallel shape으로 관찰되며 (화살표), ACR BI-RADS category 4c 병변으로, US 유도 하 조직생검 시행하여 침윤성 관상암 진단받음.

Real-time MRI navigated US가 유방암의 크기를 더 정확하게 평가할 수 있다는 연구결과도 있었다. Chang 등에 의하면, conventional US로 측정한 종양 크기보다 real-time MRI navigated US로 측정한 종양 크기가 조직학적 종양크기와 더 큰 연관성을 보여주었고 ($r=0.688$ vs. $r=0.540$), 특히 비종괴 조영증강 (non-mass enhancement) 병변과 수술전 항암치료를 받은 환자에서 종양크기의 예측도를 향상시켰다 ($P=0.012$, and $P=0.011$) (22).

Pons 등의 연구에서, conventional US에서 발견하지 못했던 chest wall 근처 깊은 부위에 위치한 겨드랑이 림프절 두 개를 real-time MRI navigated US를 통해 발견하였으며 두 병변 모두 조직검사를 시행하여 유방암 전이를 확인했다고 보고하기도 하였다 (20).

3. 유방암 환자 평가에서의 임상적 이용 실례

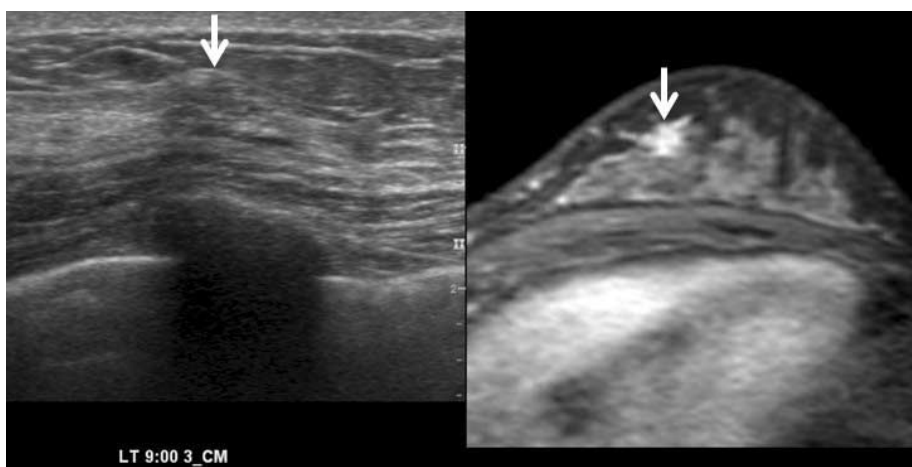
본원에서도 2013년 10월부터 유방암 환자를 대상으로

수술 전 MRI에서 발견된 조영증강 병변에 대해 conventional US 와 real-time MRI navigated US을 이용하여 second-look US를 진행해오고 있다. 따라서 본 종설을 통해 real-time MRI navigated US가 유방암 환자의 정확한 진단 및 치료 방침 결정에 도움을 주었던 몇 가지 경험들을 간단히 소개하고자 한다.

US 장비는 15-6 MHz linear transducer가 장착된 conventional US (LOGIQ E9, GE, Milwaukee, USA), MRI navigation 장비는 Volume navigation (LOGIQ E9, GE, Milwaukee, USA)을 이용하였다. MRI은 Achieva 3.0T TX (Philips Healthcare, Best, Netherlands) 와 dedicated phased-array breast coil을 이용하여 prone position으로 시행하였다. Late axial post-contrast phase MR 영상을 navigation scanning에 이용하였으며, 환측 nipple을 기준점으로 US 영상과 MRI 영상을 point registration하였다. 이후에 두 영상에서 명확하게 관찰되는 병변 혹은 기



a



b

Fig. 3. 침윤성 관상암을 진단받은 40세 환자의 real-time MRI navigated US 영상.

(a) 좌측 유방 2시 방향에 침윤성 관상암 진단받은 병변이 관찰됨 (화살표) (b) MR에서 발견된 좌측 유방 내측 중앙의 비종괴 조영증강 병변이 real-time MRI navigated US 상에서 우측 유방 9시 방향에 0.9 cm 크기의 BI-RDAS category 4a의 non-mass lesion으로 관찰되며 (화살표), US 유도 하 조직생검에서 비정형 유관 증식증 진단받음.

타 해부학적 구조물 (혈관, 림프절, 등) 들에 대하여 추가적인 point registration을 시행하여 US와 MRI 두 영상간의 불일치를 최소화하였다.

Fig. 2는 침윤성 관상암을 진단받은 환자에서 real-time MRI navigated US를 통해 수술 전 다발성 암을 진단한 예이다. 수술 전 MRI 영상에서 암을 진단받은 우측 유방 9시 병변 외에도 우측 유방 상방 중앙에 작은 조영증강 종괴가 있어 second-look US를 시행하였고, real-time MRI navigated US에서 우측 유방 1시 방향에 ACR BI-RADS category 4c의 결절이 관찰되어 조직생검한 결과 침윤성 관상암을 진단받았다. 환자는 우측 변형근치유방절제술을 받았다.

Fig. 3은 침윤성 관상암을 진단받은 환자에서 real-time MRI navigated US 영상을 통해 동반된 고위험 병변을 진단한 예이다. 수술 전 MRI에서 암을 진단받은 좌측 유방 2시 방향 병변 외에도 좌측 유방 내측 중앙에 비종괴 조영증강 병변이 있어 second-look US를 시행하였고, real-time MRI navigated US에서 좌측 유방 9시 방향에 BI-RADS category 4a의 비종괴 병변이 관찰되어 조직생검한 결과 비정형 유관 증식증을 진단받았다. 환자는 2시 방향 암병변에 대해 유방보존술과 함께, 9시 병변에 대해 절제술을 시행받았다.

위의 예들이 시사하는 바와 같이, real-time MRI navigated US는 conventional US로는 발견하지 못했던 다발성 암 병변 혹은 고위험 병변의 발견률을 높임으로써, 정확한 수술 전 임상병기를 평가하고 최종 치료 방침을 바꾸는데 영향을 미칠 수 있다.

4. Real-time MRI navigated US의 한계점 및 해결책

유방 분야에서 Real-time MRI navigated US의 주된 한계점은 real-time US 영상과 upload MRI 영상간의 정확한 coregistration이 어려울 수 있다는 것이다. 유방의 MR 촬영은 높은 영상의 질을 얻기 위하여 prone position으로 이루어지나 US는 supine position으로 이루어진다는 차이가 무엇보다도 큰 이유이다. 또한, 유방은 전체가 soft tissue로 이루어진 기관이므로 그 자체로서 mobility를 갖으며, 환자의 호흡이나 생리주기에 따른 유방 조직의 생리학적 변화 등에 의한 차이도 두 영상 간의 정확한 coregistration을 저해할 수 있다. 이러한 부정확한 coregistration은 병변 발견률은 물론 병변의 모양 및 크기의 정확한 평가에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, MRI와 real-time MR navigated US를 가능한 같은 자세로 촬영하는 것이 바람직하겠다 (23). Rizzatto 등은 최근 논문에서 conventional sec-

ond-look US에서 발견되지 않는 병변에 한해서 supine position으로 additional MRI를 촬영하고 곧바로 같은 자세로 real-time MR navigated US를 시행하라고 권하고 있다 (23). 실제 Rizzatto 등 연구팀은 다섯명의 healthy volunteers를 대상으로 supine으로 촬영한 MRI 영상과 real-time US 영상을 image fusion 하여, 그 정확도와 재현성을 입증하였다 (24). 두 명의 radiologists가 세개의 체외 기준 점 (9, 12, 3시 방향의 유방 피부에 vitamin E pill을 부착)을 이용하여 point registration 한 후, 세 개의 체외 기준점과 nipple, internal mammary artery 포함 총 5개의 points of interest (POI)에 대하여, MRI 상 POI가 보일 때 probe 위치와 실제 POI 위치 사이의 피부 표면에서의 거리를 두 번씩 측정하였다 (24). 그 결과, 거리는 근소한 값을 보였으며, 두 번 측정한 값 사이에도 차이가 없었다 (radiologist 1, 0.42 ± 0.32 cm와 0.58 ± 0.41 cm, $p=0.161$; radiologist 2, 0.50 ± 0.32 cm와 0.56 ± 0.52 cm ($p=0.928$) (24). 그러나 real-time MRI navigated US를 위해 MR을 supine position으로 추가 촬영하는 것이 임상적으로 번거롭고 여의치 않을 수 있을 것이다. 그러므로, 가능한 많은 개수의 point registration을 시행하여 두 영상간의 불일치도를 최소화하는 것이 중요하겠다. 두 영상에서 명확히 보이는 병변, 혈관, 림프절, 유선구조, 흉근을 포함한 체내 landmark는 물론, nipple, skin boundary, 임의로 피부에 부착하는 marker 등의 체외 landmark를 최대한 활용하는 것이 바람직하다 (1, 23).

결론

여러 연구결과 및 본원에서의 임상적 경험을 통해, 유방암 환자의 수술 전 평가에서 real-time MRI navigated US의 유용성을 확인할 수 있었다. 특히, 수술 전 MRI에서 발견된 병변에 대한 second-look US에서, conventional US로는 발견되지 않았던 다발성 암 및 고위험 병변의 발견률을 높이고, US 유도하 중재술을 통해 병리적 진단을 용이하게 함으로써, 최종적으로 수술 방법 및 범위의 결정에도 영향을 주었다. 또한, 병변의 크기 측정에 정확도를 높이며 전이 임파절의 진단에도 도움을 줄 수 있겠다.

Real-time MRI navigated US의 작동 원리 및 적절한 사용 방법을 숙지한다면, 실제 임상에서 유방암 환자의 second-look US를 포함한 수술 전 평가의 보조적 수단으로써 용이하고 유용하게 이용할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Ewertsen C, Săftoiu A, Gruionu LG, Karstrup S, Nielsen MB. Real-Time image fusion involving diagnostic ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:249-255
2. Maintz JB, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Med Image Anal* 1998;2:1-36
3. Toshikuni N, Tsutsumi M, Takuma Y, Arisawa T. Real-time image fusion for successful percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J Ultrasound Med* 2014;33:2005-2010
4. Okamoto E, Sato S, Sanchez-Siles AA, et al. Evaluation of virtual CT sonography for enhanced detection of small hepatic nodules: a prospective pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1272-1278
5. Kunishi Y, Numata K, Morimoto M, et al. Efficacy of fusion imaging combining sonography and hepatobiliary phase MRI with Gd-EOB-DTPA to detect small hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:106-114
6. Lee MW, Rhim H, Cha DI, Kim YJ, Lim HK. Planning US for percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinomas (1-3 cm): value of fusion imaging with conventional US and CT/MR images. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:958-965
7. Stang A, Keles H, Hentschke S, et al. Real-time ultrasonography-computed tomography fusion imaging for staging of hepatic metastatic involvement in patients with colorectal cancer: initial results from comparison to US seeing separate CT images and to multidetector-row CT alone. *Invest Radiol* 2010;45:491-501
8. Kawasoe H, Eguchi Y, Mizuta T, et al. Radiofrequency ablation with the real-time virtual sonography system for treating hepatocellular carcinoma difficult to detect by ultrasonography. *J Clin Biochem Nutr* 2007;40:66-72
9. Kitada T, Murakami T, Kuzushita N, et al. Effectiveness of real-time virtual sonography-guided radiofrequency ablation treatment for patients with hepatocellular carcinomas. See comment in PubMed Commons below *Hepatol Res* 2008;38:565-571
10. Minami Y, Chung H, Kudo M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: value of virtual CT sonography with magnetic navigation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:335-341
11. Lee MW, Rhim H, Cha DI, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: fusion imaging guidance for management of lesions with poor conspicuity at conventional sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:1438-1444
12. Yamamoto S, Maeda N, Tamesa M, Nagashima Y, Yoshimura K, Oka M. Prospective ultrasonographic prediction of sentinel lymph node metastasis by real-time virtual sonography constructed with three-dimensional computed tomography-lymphography in breast cancer patients. *Breast Cancer* 2012;19:77-82
13. Kuhl CK. The "coming of age" of nonmammographic screening for breast cancer. *JAMA* 2008;299:2203-2205
14. Sardanelli F, Giuseppetti GM, Panizza P, et al. Italian Trial for Breast MR in Multifocal/Multicentric Cancer. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in Fatty and dense breasts using the whole-breast pathologic examination as a gold standard. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1149-1157
15. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8469-8476
16. Sardanelli F, Podo F, D' Agnolo G, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology* 2007;242:698-715
17. Nakano S, Kousaka J, Fujii K, et al. Impact of real-time virtual sonography, a coordinated sonography and MRI system that uses an image fusion technique, on the sonographic evaluation of MRI-detected lesions of the breast in second-look sonography. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:1179-1188
18. Nakano S, Yoshida M, Fujii K, et al. Real-time virtual sonography, a coordinated sonography and MRI system that uses magnetic navigation, improves the sonographic identification of enhancing lesions on breast MRI. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:42-49
19. Nakano S, Yoshida M, Fujii K, et al. Fusion of MRI and sonography image for breast cancer evaluation using real-time virtual sonography with magnetic navigation: first experience. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:552-559
20. Pons EP, Azcón FM, Casas MC, Meca SM, Espona JL. Real-time MRI navigated US: role in diagnosis and guided biopsy of incidental breast lesions and axillary lymph nodes detected on breast MRI but not on second look US. *Eur J Radiol* 2014;83:942-950
21. Demartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. Utility of targeted sonography for breast lesions that were suspicious on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:1128-1134
22. Chang JM, Han W, Moon HG, et al. Evaluation of tumor extent in breast cancer patients using real-time MR navigated ultrasound: preliminary study. *Eur J Radiol* 2012;81:3208-3215
23. Rizzatto G, Fausto A. Breast imaging and volume navigation: MR imaging and ultrasound coregistration. *Ultrasound Clin* 2009;4:261-271
24. Fausto A, Rizzatto G, Preziosa A, et al. A new method to combine contrast-enhanced magnetic resonance imaging during live ultrasound of the breast using volume navigation technique: a study for evaluating feasibility, accuracy and reproducibility in healthy volunteers. *Eur J Radiol* 2012;81:332-337