

<붙임 4>

기관고유연구사업 최종보고서							
연구분야(코드)	I-4	과제번호	1310740-1		지원 프로그램	모험	
과제성격(기초,응용,개발)	응용	실용화 대상여부	실용화	공개가능여부 (공개,비공개)			비공개
연구과제명	(국문)IVIM (3차원 화소내 비간섭성 운동영상)을 위한 소프트웨어 개발과 유방암으로의 임상적용을 위한 예비연구 (영문)Development of software for IVIM and Preliminary Study for clinical application of breast cancer						
과제책임자	소 속		영상의학과	직 위		의사직	
	성 명		고경란	전 공		유방영상	
세부과제	구분	세부과제명			세부과제책임자		
					성명	소속(직위)	전 공
	1	IVIM (3차원 화소내 비간섭성 운동영상)을 위한 소프트웨어 개발과 유방암으로의 임상적용을 위한 예비연구			고경란	영상의학과 (의사직)	영상의학과 (유방영상)
	2						
	3						
총 연구기간	2013년 4월~ 2013년 12월(총 9 개월)		참여연구원수 (단위: 명, MY)		2MY		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구 기간	계	국립 암센터	기업부담금		
					소계	현금	현물
	계	2013.04~2013.12	30,000	30,000			
	제1차	~					
	제2차	~					
	제3차	~					
참여기업	명 칭		전화		FAX		
기관고유연구사업관리규칙에 따라 본 연구개발사업을 성실히 수행하였으며 아래와 같이 최종보고서를 제출합니다.							
2013년 10 월 31 일							
		과제책임자		고경란		(서명)	
국립 암 센터 원 장 귀 하							
(첨부서류)							

작성요령

- 반드시 편집순서에 따라 작성하여야 함
- 전년도 연차실적을 포함하여 전체 사업기간에 대한 연구결과와 성과를 중심으로 기술함
- 필요한 경우 소제목을 설정하여 체계적인 형식을 갖추도록 함
- 요약문은 연구목표, 연구내용 및 방법, 연구성과 등을 중심으로 작성함
- 요약문중 중심단어(key words)는 5개 이내로 반드시 기재해야 함
- 번호나 기호를 사용한 보고서 형태로 작성하고 표나 그림을 이용할 수 있음. 단, 동 보고서와 함께 제출하는 전산파일에도 같은 표와 그림이 첨부되어 있어야 함

목 차

< 요약 문 >

(한글)

(영문)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함
(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

< 요약 문 >

<p>연구목표 (200자 이내)</p>	<p>종양영상의 하나인 확산강조영상 기법 중 IVIM 영상을 임상적으로 적용하기 위한 예비연구로 IVIM을 임상적용할 수 있는 소프트웨어를 개발하고, 개발된 소프트웨어의 임상적 적용가능성을 검토할 기반을 구축한다.</p>
<p>연구내용 및 방법 (500자 이내)</p>	<p>연구내용</p> <ul style="list-style-type: none"> - IVIM은 Le Bihan등이 MRI영상에서 각각의 voxel내에서 일어나는 microscopic translation을 양적으로 측정하기 위해 개발되었다. 이들은 한 voxel내의 pure molecular diffusion과 microcirculation(blood perfusion)을 구별할 수 있다고 생각하였고, 이를 위해 low b value(<200 sec/mm²)와 high b values(>200/mm²)을 포함하는 여러 개의 b values를 사용하여 확산강조 영상을 얻었고, 이를 biexponential function으로 계산하였다. 이들 계산식에서 pure molecular diffusion parameter인 D와 perfusion-related parameter인 D^*, f를 얻었고 한 voxel내에서 pure diffusion과 perfusion을 구별하고자 하였다. 그러나 이는 상용화된 프로그램은 아니며 이전에 neuroradiologic application되다가 최근 MRI의 기술적 진보에 힘입어 respiration-triggering combined parallel imaging등의 도움으로 호흡운동으로 인해 임상적 적용이 어려웠던 복부 장기로의 임상적용이 조심스럽게 시도되고 있는 단계이다. - 유방은 간 등의 복부 장기만큼 perfusion이 많은 장기는 아니나, 유방암은 정상 조직에 비해 혈관에 의한 관류가 많으며, 따라서 개발된 IVIM을 유방암과 정상 유방 조직에 적용하여 이 가설-즉 한 voxel내에서 확산과 관류가 분리되었을 때 관류에 의한 영향을 제거 할 수 있다면, 남은 순수한 확산이 유방암 조직에서 어떤 영향을 주는 지-을 확인하고, 임상적용할 수 있는 기초 연구가 될 수 있을 것이다. 따라서 이 연구에서는 IVIM-based DWI를 위한 소프트웨어를 개발하여 임상적 적용가능성을 검토할 기반을 마련하고자 한다. - 현재 유방암에서의 DWI는 그 ADC값이 유방암에서 얼마나 높게 나타나는지만을 알아볼 뿐 그 값 안에 perfusion의 분율과 pure diffusion의 분율을 구별하지 못하며, 또한 유방암과 정상 조직에서의 ADC값의 overlap이 크다. 유방에서 DWI를 위해서는 두 개의 b 값을 사용하여 영상을 얻고 있지만, IVIM을 위해서는 여러 개(기존 논문에서는 8개 이상 사용함)의 b 값을 사용하여 영상을 얻는다. <p>연구방법</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 기존에 사용되던 두 개의 b 값을 사용한 DWI를 먼저 얻고, 이를 통해 ADC값을 구한다. 2. 영상장비는 3T MRI(HDx, GE Medical, USA or TX3, Phillips Medical, USA)를 사용하며 IVIM-based diffusion weighted image를 구하기 위해 multi-b values를 정한다. 3. b value는 0~1.000 sec/mm²사이에서 low to high b values를 나누어 결정하고 다른 논문을 리뷰하여 적절한 b 값의 개수와 값을 결정한다.

		<p>4. 결정된 b value의 조합에 맞추어 IDL(Interactive Data Language)소프트웨어를 사용하여 한 voxel내에서 pure diffusion parameter와 perfusion-related parameter를 구별하여 표현할 수 있는 소프트웨어를 만든다.</p> <p>5. 만들어진 소프트웨어를 팬텀 혹은 임상 적용하여 수정, 보완하고, user에 가장 적합한 형태로 만든다.</p>														
연구개발에 따른 기대성과		<p><정량적 성과¹⁾></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치¹⁾</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td>IVIM 소프트웨어 개발</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값</p> <p><정성적 성과></p> <p>- 이 연구의 당초 계획이 IVIM을 유방암환자에게 임상적으로 적용하기 위해 미리 소프트웨어를 만드는 것이었고, 당해 년도에 해당 소프트웨어를 완성하였음.</p>			구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수			IF 합			기타 성과	IVIM 소프트웨어 개발	100%
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)														
SCI 논문 편수																
IF 합																
기타 성과	IVIM 소프트웨어 개발	100%														
색인어	국문	확산강조영상	IVIM	유방암												
	영문	Diffusion-weighted Image	IVIM	Breast cancer												

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

Project Summary

Title of Project	Development of software for IVIM and Preliminary Study for clinical application of breast cancer
Key Words	diffusion-weighted image, IVIM, breast cancer
Project Leader	Kyungran Ko
Associated Company	

Object: To develop a prototype for IVIM software and finally to try to apply it to the breast cancer patient clinically.

Materials and Methods:

1. Obtain diffusion weighted images using multiple b values
2. To use following formulations, to make IVIM prototype
(Magnetic Resonance in medicine 2011;65:1437-47)

$$M_{\text{high}} = M_0((1 - f_p) \exp(-bD_t))$$

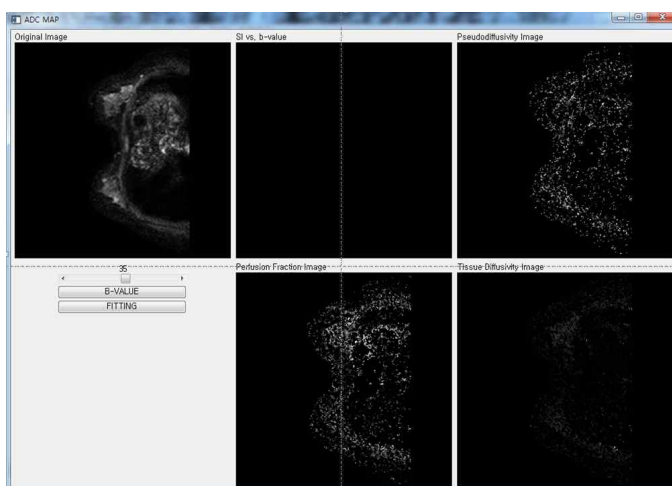
$$f_p = \frac{M_0 - M_{\text{int}}}{M_0}$$

$$M = M_0(f_p \exp(-bD_p) + (1 - f_p) \exp(-bD_t))$$

3. To plan to plant the prototype to the computer and to do fine-tuning for user convenience.

Results:

1. prototype 완성



※ 연구목표, 연구방법, 연구성과를 영문으로 요약하여 2쪽이내의 분량으로 작성

1. 연구의 최종목표

중양영상의 하나인 확산강조영상 기법 중 IVIM 영상을 임상적으로 적용하기 위한 예비연구로 IVIM을 임상적용할 수 있는 소프트웨어를 개발하고, 개발된 소프트웨어를 향후 유방암에 임상적용 가능하기 위한 기반을 구축하려 한다.

2. 연구의 내용 및 결과

① 임상 유방MRI에 적용하기 위한 b값 선정

- 기존 문헌을 고찰하여 다양한 b값의 조합을 얻어 예비 영상(preliminary images)을 얻음.
- 얻어진 몇 개의 예비 영상을 시각적으로 분석하여 (visual assessment) 정성적으로 분석하고, 이후 영상신호변화를 정량화하여 가장 좋은 조합의 b값을 얻을 예정.

② 정해진 b값들을 이용하여 관련 변수를 계산함

- IVIM에서 사용되는 변수로는 가상 확산(pseudodiffusion), 확산 비율(diffusion fraction), 조직 확산도 (tissue diffusivity)가 있으며 이를 구하는 공식을 사용하여 handheld software를 작성할 예정 (by 분자영상치료연구과, 김대홍 박사팀)

$$M = M_0(f_p \exp(-bD_p) + (1 - f_p) \exp(-bD_t)).$$

$$M_{\text{high}} = M_0((1 - f_p) \exp(-bD_t)).$$

$$f_p = \frac{M_0 - M_{\text{int}}}{M_0}.$$

③ 소프트웨어의 적절성을 살펴봄

- 만들어진 소프트웨어를 사용하여 이를 펜텀에 적용해보고, user에게 얼마나 적절한 지 등을 테스트하고, 미비한 점을 수정 보완하여 적절한 소프트웨어의 프로토콜을 만듦. 또한 만들어진 소프트웨어의 재현성을 확인하기 위한 검사 수행 (by 분자영상치료연구과, 김대홍 박사팀)

3. 연구결과 고찰 및 결론

확산강조영상(diffusion weighted image, 이하 DWI)이 국소 진행성 유방암의 신보조화학요법 (neoadjuvant chemotherapy)의 치료 반응성 예측이나 혹은 유방암의 범위를 보는 데 있어서 유용하다는 여러 보고들이 있었음. 이 때 사용되는 ADC값은 유방암과 양성 병변에서 중복되는 부분이 많기 때문에 악성과 양성을 구별하기 위한 ADC값의 threshold에 대한 논의가 있었음.

Le Bihan등은 MRI의 DWI가 voxel-based image이고, 따라서 이 한 voxel내에 물분자의 free diffusion이 microvascular structure의 microperfusion과 혼동되었을 가능성을 제시하였음. 이런

이론적 배경으로 탄생한 것이 IVIM(intravoxel incoherent motion)이며 이 이론에 의하면 voxel base image에서 diffusion과 microperfusion을 분리하여 좀 더 순도높은 diffusion image를 얻을 수 있음. 하지만 IVIM은 아직도 연구단계이고 사용화된 software는 없는 실정임.

유방암 환자에서 IVIM을 임상적용한 논문에 의하면 IVIM에서 사용되는 parameter가 유방암의 initial grading, progression monitoring 혹은 치료반응성 평가시 vascular and cellular biomarker로서의 가능성을 보인다고 하였음(reference 1).

따라서 본 과제는 향후 본원의 유방암 환자에서 IVIM software를 일상적으로 사용할 수 있는 배경을 조성하기 위한 연구이며 향후 임상적용을 위한 발판을 마련했다는 데 그 의의가 있음.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

IVIM software의 prototype개발하였음.

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
IVIM software 개발	1차년도	IVIM software를 위한 prototype개발	IVIM software를 위한 prototype개발		100
		user에 적합한 형태의 소프트웨어 개발	user에 적합한 형태의 소프트웨어로 조절 중		
	2차년도				
	3차년도				

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
user에 적합한 software이며 임상적용이 수월한가	현재는 컴퓨터에 이식할 단계이고, 보완이 필요함.

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

IVIM software는 현재 간 등의 복부장기에 시험적으로 사용되고 있으며 아직 유방암으

로의 적용은 많지 않은 실정임. 따라서 이 소프트웨어를 사용하여 본원의 유방암환자에게 임상적용하여 어떤 임상적 의의가 있는지 알아볼 계획임.

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1	Journal of MRI (IF 2.286, 2012년 기준) or Korean journal of radiology (IF 1.917, 2012년 기준)
산업재산권 등록		
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

유방암 환자에서 임상적 의의가 있다면 향후 유방 MRI의 routine protocol에 적용할 계획.

6. 참고문헌

- (1) Intravoxel Incoherent Motion Imaging of Tumor Microenvironment in Locally Advanced Breast Cancer. E. E. Sigmund, G. Y. Cho, S. Kim et al. *Magnetic Resonance in Medicine* 2011; 65:1437-1447
- (2) Intravoxel Incoherent Motion in Body Diffusion-Weighted MRI: Reality and Challenges. Dow-Mu Koh, David J. Collins, Matthew R. Orton *AJR* 2011; 196:1351 - 1361
- (3) Low b-Value Diffusion-Weighted Imaging: Emerging Applications in the Body. Taro Takahara, Thomas C. Kwee. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012;35:1266-1273
- (4) Liver Cirrhosis: Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging-Pilot Study. Alain Luciani, Alexandre Vignaud, Madeleine Cavet et al. *Radiology* 2008;249:891-899

7. 첨부서류