

비뇨의학 영상 진단의 신기술과 전망

이 주 용

연세의대 세브란스병원



AT A GLANCE

비뇨의학에서 새로운 영상 진단의 신기술을 이용한 진단법들이 지속적으로 소개되고 있다. 특히 방광내시경 및 신장요관내시경에서 요로상피암의 진단에 도움을 줄 수 있는 비뇨의학 영상 진단을 지속적으로 발전을 이루어왔다.

| 서론

방광내시경을 통하여 방광암 각종 특징을 직접 확인하는 것이 이상적인 진단법이다. 그러나, 내시경으로 통하여 양성종양과 악성종양의 육안적 감별이나 등급과 병기를 확인하는 것은 한계가 있다. 지금까지 널리 사용되고 있는 백색광내시경(white light cystoscopy: WLC)는 방광암에 대한 초기 표준 진단법이나, 몇몇 단점들이 있다. 상피내암종(carcinoma in situ: CIS)와 같은 악성 병변을 양성종양과 감별하기 어려우며, 고등급이나 예상치 못한 침윤성 병변을 확인하지 못하는 경우도 있을 수 있다. 이런 단점들은 경요도방광종양절제술(transurethral resection of bladder tumor; TURBT)을 계획하고 시행하는 단계에서 영향을 줄 수 있으며, 환자의 종양학적 결과에까지 영향을 미칠 수 있다.

최근 새로운 영상 기술을 이용한 방광암 진단법은 WLC의 단점들을 극복할 수 있는 대안으로 제시되고 있다. 새로운 영상 기술을 이용한 진단법은 방광암의 정확한 진단 뿐만 아니라, TURBT 시행 시 정확한 절제 범위를 제시할 수 있다. 방광암에 적용되고 있는 새로운 영상 기술로 구분하여 살펴보려 한다. 새로운 영상 기술은 첫째, 형광 내시경 및 광역동진단법(fluorescence cystoscopy

and photodynamic diagnosis: PDD)이며, 둘째는 협대역 영상 내시경(narrow band image cystoscopy: NBI), 셋째는 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography: OCT), 넷째는 공초점현미경내시경(confocal laser endomicroscopy: CLE)이다. PDD와 NBI는 육안적으로 방광암의 영상을 확인하는 방법이며, OCT와 CLE는 현미경적인 확인 방법이다.

| 본론

형광 내시경 및 광역동진단법

PDD는 photosensitive protoporphyrin analogue를 방광내 조영제(intravesical contrast agents)로 투여하여 375-440 nm의 청색광(blue light)를 조사하여 형광성을 자극하는 방법이다. 광증감제(photosensitizers)로 5-Aminolevulinic acid(5-ALA, Hexvix[®](PhotoCure ASA, Oslo, Norway)) 또는 hexaminolevulinic acid(HAL)을 이용하여 암조직에 선택적인 축적을 통해 청색광을 통하여 관찰하면 종양주변이 붉은 빛을 띄게 된다. 5-ALA와 HAL을 이용한 PDD는 시술 1-2시간 전에 요도 카테터를 통하여 방광내로 조영제를 주입하여 시술하게 된다. PDD의 장점은 CLE나 OCT와는 다르게 청색

광하에서 육안으로 쉽게 영상을 감별할 수 있는 것이다. 문헌에서는 30% 정도의 위양성율이 보고 되고 있으며, 특히 bacille Calmette-Guérin(BCG)를 이용한 방광내 화학요법을 시행한 경우 위양성율이 높을 수 있다. PDD의 가장 큰 단점은 광증감제에 대한 광과민반응(photo hypersensitivity)이다. PDD의 시술 전에 광과민반응의 과거력의 확인은 반드시 필요하다.

협대역 영상 내시경

NBI는 방광암 조직과 정상 요로상피세포에 대하여 조직 조영을 증가시키는 기술이나, PDD와 같이 외부에서 주입되는 조영제가 필요하지 않은 시술법이다. 1994년에 일본에서 동경대 개발팀과 올림푸사가 공동으로 연구를 진행하였다. 암과 염증 병변과의 파장의 차이를 분석하기 위해 식도, 위, 결장, 방광조직에서 2,000개가 넘는 샘플을 분석하였다. 병변에 빛을 조영하였을 때 반사되어 나오는 빛의 파장을 수치화하여 분석하는 분광법(spectroscopy)을 이용하였다. NBI는 415 ± 15 nm, 540 ± 15 nm 파장의 빛만을 투과시키는 필터가 있어 기존의 백색광(white light)으로 관찰하다가 협대역 영상으로 전환하기 위해 스위치를 누르면 이 필터가 삽입되어 두 파장의 좁은 영역만 투과하게 된다. 병변을 조영하고 반사되는 빛을 단색집광판(monochromal charge coupled device)에서 흡수하여 영상을 구현하게 된다. 흑백의 영상은 해상도가 낮기 때문에 단색집광판에 흡수된 빛을 다시 RGB 색으로 합성하여 컬러영상을 구현한다(Figure 1). NBI의 위양성율은 약 36% 정도로 PDD와 유사하나, TURBT 중 발생하는 출혈은 전체 방광조영 및 진단의 정확성을 떨어뜨리는 것으로 알려져 있다.

빛간섭단층촬영

OCT 시스템은 백색광 간섭계의 원리와 공초점 현미경 방식의 조합으로 생체조직내부의 미세구조를 획득한다. 기본적인 OCT 시스템은 가간섭성(coherence)이 매우 짧은 광원을 이용한 마이켈슨 간섭계로 구성된다. 저 가간섭 광원(low coherence source)에서 나온 빛은 광분배기(beam splitter, BS)에서 양분되고 한쪽은 대물렌즈를 통해 생체조직(sample)에 집광된다. 입사된 빛의 일부는 조직 내부의 굴절률이 서로 다른 물질 사이에서 산란이

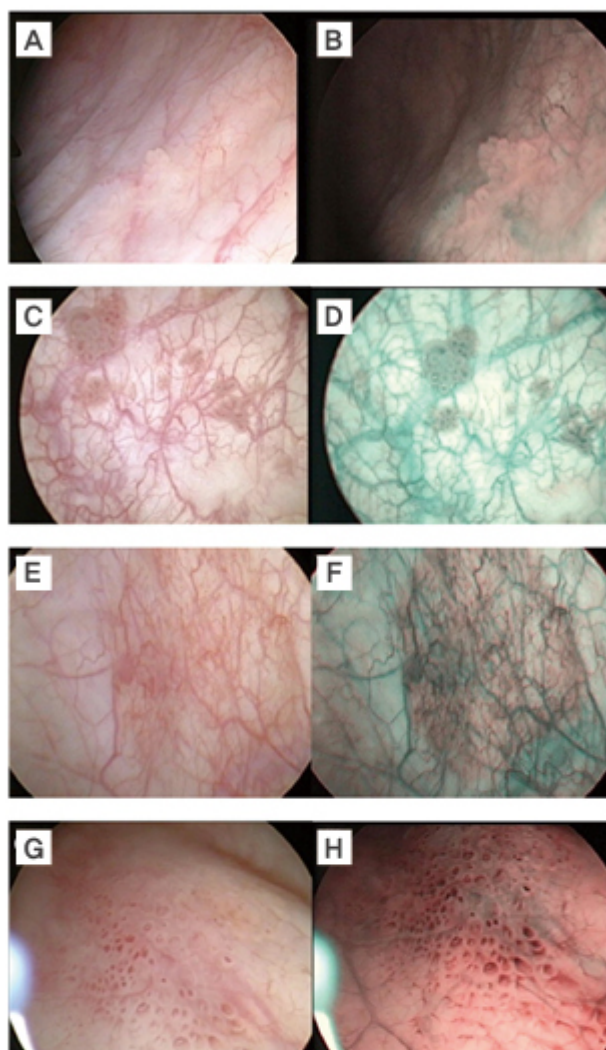


그림 1. Examples of WLI and NBI images (A) Tumor which was overlooked by WLI, (B) Improved detection by NBI (pathology, pTaG3), (C) WLI image of multiple pTaG1 tumors, (D) Enhanced contrast of same tumors with NBI, (E) WLI image of CIS, (F) Enhanced visualization of CIS with NBI, (G) False-positive lesion near the right orifice identified by WLI, (H) Same lesion identified by NBI (pathology showed reactive tissue).

*출처: Cauberg EC, Kiben S, Visser M, de la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V, Pesi M, Duskova J, de Reijke TM. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology*, 2010; 76:658-63.

나 반사를 일으키게 된다. 조직에 의해 산란된 빛 중에서 대물렌즈의 초점 심도 안에서 산란된 빛만이 시스템으로 되돌아오며, 최초의 광분배기에서 기준 거울(reference mirror)에서 반사된 빛과 결합된다. 이때, 사용된 광원의

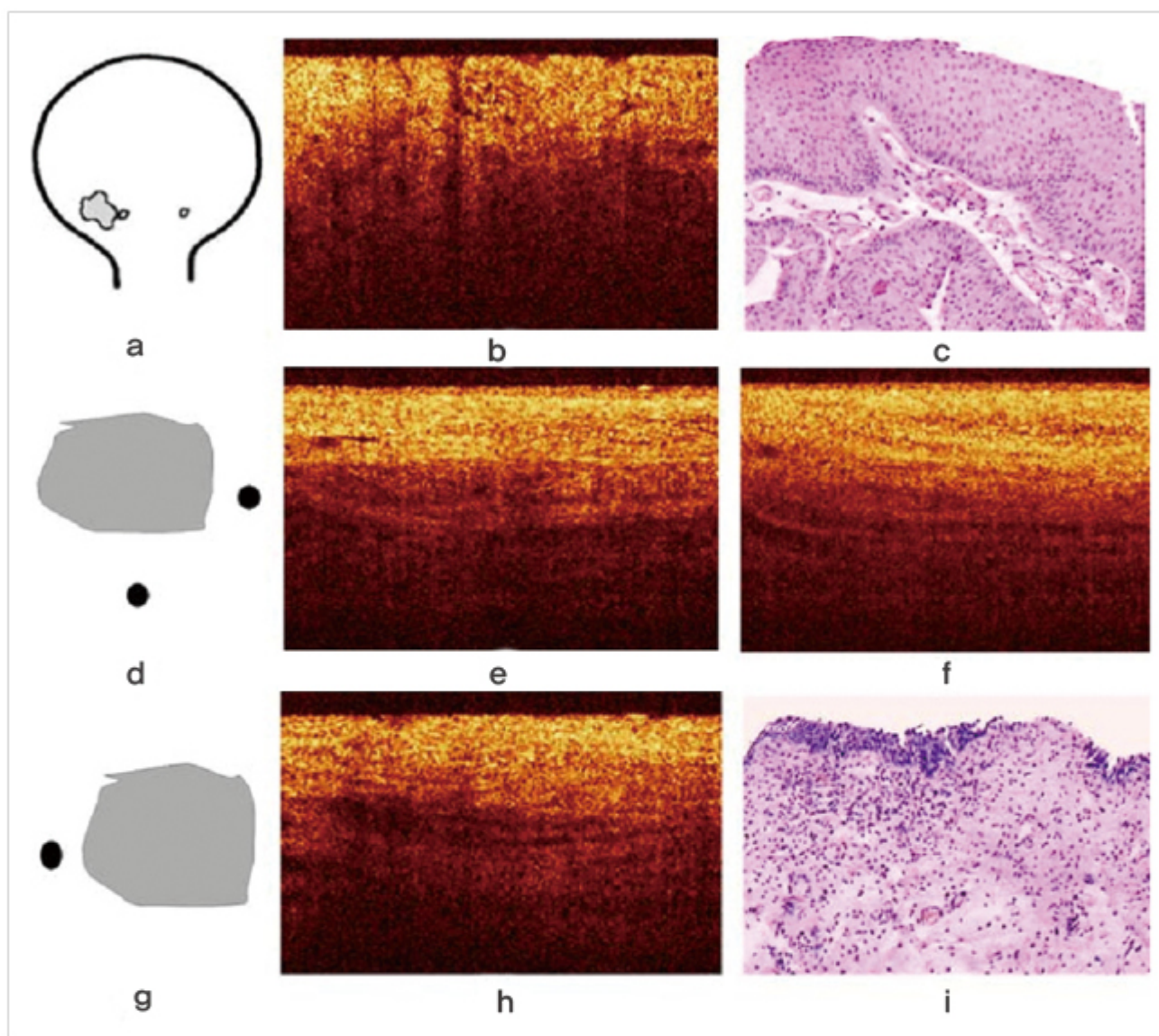


그림 2. Intraoperative OCT planning of resection line during TUR (T1G2). Scheme of tumor localization (a); OCT image of tumor focus (b); the corresponding histology of tumor focus (c); scheme of OCT scanning along two directions of conventional clock-dial (3 and 6 o'clock) (d); OCT images of benign type at 6 o'clock (e) and at 3 o'clock (f); scheme of localization of OCT image of suspicious type at 9 o'clock (g); OCT image from the point at 9 o'clock (h); the corresponding histology - urothelial dysplasia (i).

*출처: Zagaynova E, Gladkova N, Shakhova N, Gelikonov G, Gelikonov V, Endoscopic OCT with forward-looking probe: clinical studies in urology and gastroenterology, J Biophotonics, 2008;1:114-28.

저가간섭성(low coherence)에 의해, 기준 거울에 의해 반사되어 나온 빛과 산란광 사이에 광경로차가 가간섭거리 안에 있는 경우에만 두 빛이 보강 또는 상쇄 간섭을 일으키게 된다. 이와 같은 간섭 현상을 시간영역 방법 또는 주파수 영역 방법으로 검출하여 이미지를 구현하게 된다(그림 2).

방광암의 경우, 점막고유판(lamina propria) 이상 침

범한 경우, 요로상피의 각 층의 구분이 붕괴시키고, 이를 OCT를 통하여 확인이 가능하다. OCT 영상의 획득은 CLE와 이슈하게 probe-based WLC를 통하여 시술하게 된다. 최근 보고된 메타분석에서는 OCT의 진단오차는 138.88(95% CI: 29.63 - 650.89)이며, 곡선아래면적(AUC)는 0.9735로 매우 높은 진단율을 보여주었다(표 1).

표 1. Diagnostic accuracy of OCT in bladder cancer in 9 selected studies.

Data analysis	Pooled value	95% confidence interval
Sensitivity	0.96	0.94-0.98
Specificity	0.82	0.80-0.85
PLR	6.83	3.24-14.41
NLR	0.05	0.02-0.16
DOR	138.88	29.63-650.89

OCT, optical coherence tomography; DOR, diagnostic odds ratio; PLR, positive likelihood ratio; NLR, negative likelihood ratio.

*출처: Huang J, Ma X, Zhang L, Jia H, Wang F, Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis, Mol Clin Oncol, 2018;8:603-8

공초점현미경내시경

CLE는 레이저를 광원으로 사용함으로써 단일파장의 강한 빛을 이용하여 형광을 발생시키고, 반사경(mirror)을 이용하여 특정 파장의 형광영상만을 얻는다. 이러한 방법

으로 1~5 μm 의 해상도로 1,000 배의 확대영상을 얻을 수 있어 실제 조직을 절단하지 않고 고정이나 염색 없이 광학적 절단만으로 세포와 핵의 구별이 가능하다. 이러한 원리를 내시경에 접목시킨 공초점현미경내시경은 형광체인 fluorescein 주사제나 acriflavin 산포제를 사용하는데

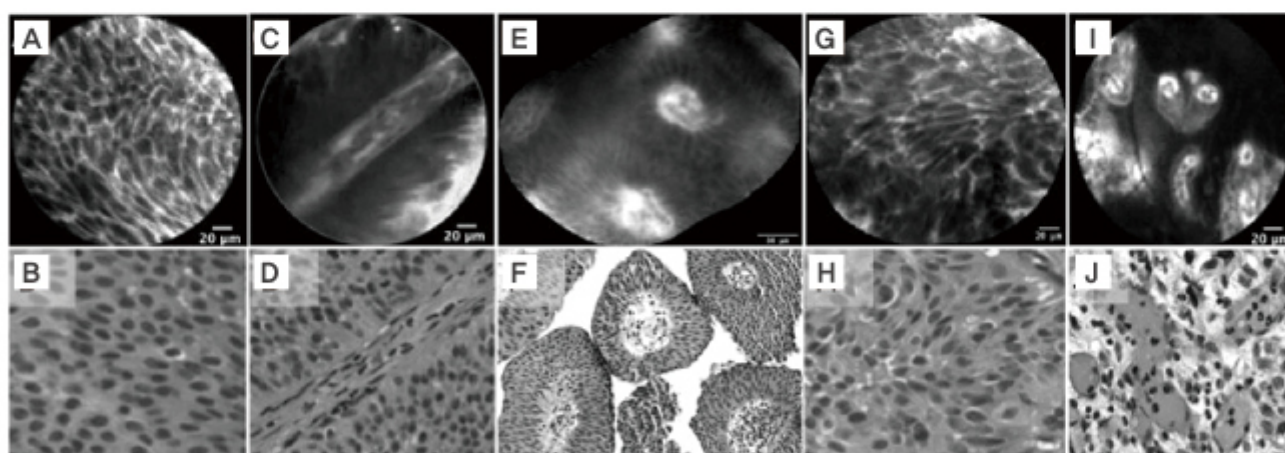


그림 3. Characteristic in vivo microscopy features of low and high grade urothelial carcinoma compared with corresponding H&E sections. Low grade urothelial carcinoma: (A, B) Crowding of uniform-appearing cells, (C, D) Fibrovascular stalk with a thickened endothelial layer, (E, F) Cross-sectional mosaic view of the fibrovascular stalk containing erythrocytes in the vascular core, High-grade urothelial carcinoma: (G, H) Pleomorphic and distorted sheet of cells, (I, J) Distorted fibrovascular stalk with variably sized vascular cores.

*출처: Wu K, Liu JJ, Adams W, Sonn GA, Mach KE, Pan Y, Beck AH, Jensen KC, Liao JC, Dynamic real-time microscopy of the urinary tract using confocal laser endomicroscopy, Urology, 2011;78:225-31.

fluorescein은 점막표면부터 250 μ m 심부까지 관찰이 가능하여 세포, 혈관, 결체조직이 잘 관찰되며, acriflavine은 표면 상피세포에 더 강하게 염색되고 세포핵 구조도 관찰됨으로 동시에 부여하여 사용할 수 있다(그림 3).

방광암에서는 fluorescein을 방광내 또는 정맥 주사하여 CLE를 시행하고 있다. 2.6 mm의 반지름을 갖는 imaging probe를 표준 방광내시경이나, resectoscope의 working channel을 통하여 삽입하고, CLE 영상이 필요한 조직에 probe를 직접 접촉시키므로써 영상을 획득할 수 있다. 최근 개발된 1.4 mm probe는 연성방광내시경(flexible cystoscope)으로 진입이 가능하여 CLE의 방광암 적용에 큰 기대가 되고 있다.

| 결론

앞서 살펴본 방광암에 있어 새로운 영상 진단법들은 안과, 소화기내과, 심장내과 등에서 이미 사용되고 있는 기술이나, 아직 방광암에 있어서 널리 사용되지 못하고 있다. 각각의 진단법들은 단장점들이 명확하며, OCT와 CLE 등은 아직까지 현미경적 표본에 대한 해석의 문제로 널리 보급되지 못한 실정이다. 이러한 새로운 진단법들을 각 환자별로 종양의 개별 특성에 맞추어 적용하게 된다면, 방광암의 진단에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다. 

References

1. Chang, T.C.; Liu, J.J.; Hsiao, S.T.; Pan, Y.; Mach, K.E.; Leppert, J.T.; McKenney, J.K.; Rouse, R.V.; Liao, J.C. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol* 2013;27:598-603.
2. Liu, J.J.; Droller, M.J.; Liao, J.C. New optical imaging technologies for bladder cancer: Considerations and perspectives. *J Urol* 2012;188:361-368.
3. Ku, J.H.; Lerner, S.P. Strategies to prevent progression of high-risk bladder cancer at initial diagnosis. *Curr Opin Urol* 2012;22:405-414.
4. Lee, J.Y.; Lee, D.H.; Diaz, R.R.; Shin, T.Y.; Cho, K.S.; Choi, Y.D. Effect of photodynamic therapy in patients with recurrent bladder cancer refractory to standard bacille calmette-guérin immunotherapy. *Korean J Urol* 2012, 53 Supplement 2, 190.
5. Huang, J.; Ma, X.; Zhang, L.; Jia, H.; Wang, F. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2018, 8, 603-608.
6. Cauberg EC, Kloen S, Visser M, de la Rosette JJ, Babjuk M, Soukup V, Pesi M, Duskova J, de Reijke TM. Narrow band imaging cystoscopy improves the detection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology*. 2010;76:658-63.
7. Zagaynova E, Gladkova N, Shakhova N, Gellikonov G, Gellikonov V. Endoscopic OCT with forward-looking probe: clinical studies in urology and gastroenterology. *J Biophotonics*. 2008;1:114-28.
8. Wu K, Liu JJ, Adams W, Sonn GA, Mach KE, Pan Y, Beck AH, Jensen KC, Liao JC. Dynamic real-time microscopy of the urinary tract using confocal laser endomicroscopy. *Urology*. 2011;78:225-31.