



A Comprehensive Review of Hepatocellular Carcinoma Enhancement Patterns in MRI: Emphasis on Gadoxetate-Enhanced Imaging

간세포암의 조영증강 자기공명영상: 가도세틱산 조영증강 영상을 중심으로

Seung-seob Kim, MD , Jin-Young Choi, MD* , Hyungjin Rhee, MD

Department of Radiology, Research Institute of Radiological Science, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

In patients at high risk of hepatocellular carcinoma (HCC), such as those with chronic hepatitis or cirrhosis, the confirmative diagnosis of HCC can be made solely from characteristic imaging findings on contrast-enhanced CT or MR scans. However, in daily practice, HCCs showing atypical imaging features are frequently encountered. Since the criteria for diagnosis of HCC is based on dynamic contrast enhancement patterns, it is essential to thoroughly understand these patterns. In this article, we aim to use gadoxetate-enhanced MRI to comprehensively review the HCC enhancement patterns and the associated histopathologic findings with their prognostic factors.

Index terms Hepatocellular Carcinoma; Gadoxetic Acid; Gadoxetate Disodium; Magnetic Resonance Imaging

서론

조영제는 의료영상에서 인체 조직 간의 해부학적, 생리학적 차이점을 더욱 명확하게 구별하기 위해 사용된다. 간의 MRI 영상에서 사용되는 조영제는 분포하는 조직에 따라 크게 세포외 조영제(extracellular), 혈관 조영제(blood pool), 망상내피조직 조영제(reticuloendothelial), 그리고 간세포 특이 조영제(hepatocyte-specific)의 네 가지로 나눌 수 있다(1, 2).

Received February 12, 2019
Revised April 30, 2019
Accepted May 17, 2019

*Corresponding author
Jin-Young Choi, MD
Department of Radiology,
Research Institute
of Radiological Science,
Severance Hospital,
Yonsei University
College of Medicine,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
Seoul 03722, Korea.
Tel 82-2-2228-7400
Fax 82-2-2227-8337
E-mail gafield2@yuhs.ac

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs
Jin-Young Choi
<https://orcid.org/0000-0002-9025-6274>
Seung-seob Kim
<https://orcid.org/0000-0001-6071-306X>

이 중 현재 실제 임상에서 널리 사용되는 조영제는 세포의 조영제와 간세포 특이 조영제이다(3).

세포의 조영제는 이름 그대로 세포의 공간에 분포된다. 간동맥과 문맥을 통해 간으로 들어가서 간질 공간(interstitial space)에 분포해 있다가 신장을 통해 몸 밖으로 배출된다. 세포의 조영제는 간 MRI 영상에서 가장 오랜 시간 동안 사용되어 온 조영제이고, 요오드(iodine) 기반의 CT 조영제와 약동학적으로 비슷한 방식으로 분포한다. 세포의 조영제를 사용한 역동적 조영증강 영상으로는 주로 병변의 혈관성(vascularity)에 관한 정보를 얻을 수 있다(1, 2). 간세포 특이 조영제는 선택적으로 간세포(hepatocyte)에 섭취되었다가 담도계를 통해 몸 밖으로 배출된다. 현재 가장 널리 사용되는 간세포 특이 조영제인 가도세틱산(gadoxetate, Gd-DTPA-EOB; Primovist, Bayer Healthcare, Germany)은 인체에 주입된 초기에 세포의 조영제와 유사하게 간동맥과 문맥을 통해 간으로 들어가고, 이후 선택적으로 간세포에 섭취된다. 즉, 가도세틱산은 초기의 역동적 영상으로 병변의 혈관성에 관한 정보를 얻는 동시에, 후기의 간담도기 영상(hepatobiliary phase)을 통해 기능적 정보도 같이 얻을 수 있다(1, 2, 4). 간담도기 영상을 통해 얻는 이점으로는, 크게 국소 간 병변의 경계를 보다 명확하게 확인하여 크기가 작은 병변도 발견할 수 있다는 점과 발견된 국소 간 결절의 특성화를 통해 더 정확한 감별 진단을 할 수 있다는 점이다(5). 여러 연구에서 가도세틱산을 사용한 MRI가 기존의 조영증강 CT나 세포의 조영제를 사용한 MRI보다 간세포암을 발견하는데 더 높은 민감도를 가지고(6, 7), 기능적 또는 예후와 관련된 정보도 제공할 수 있다고 보고되고 있다(8).

대부분의 고형암과 달리, 간세포암(hepatocellular carcinoma; 이하 HCC)은 병리학적 진단이 없이도 영상 소견으로 확진할 수 있다. 미국간학회(American Association for the Study of Liver Disease; AASLD)와 유럽간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL)의 권고사항에 따르면, 만성 간염이나 간경변과 같은 간세포암 고위험군 환자의 경우 조영증강 CT나 MRI에서 간세포암의 특징적인 영상 소견만으로 간세포암을 진단할 수 있다(9-11). 그러나 임상에서는 특징적인 영상 소견을 보이지 않는 간세포암이나 간세포암과 유사한 국소 병변을 흔히 마주치게 된다. 간세포암의 영상진단 기준은 역동적 조영증강 형태를 기반으로 하므로 국소 간 병변의 조영증강 형태에 대해 통합적으로 이해하는 것은 매우 중요하다. 본 종설에서는 가도세틱산 조영증강 MRI에서 간세포암의 전형적, 비전형적 조영증강을 통합적으로 고찰하고자 한다(Table 1).

조영증강 기전

간세포 특이 조영제는 간세포를 표적으로 하여 선택적으로 섭취되는 성질을 가진다. 섭취기전에 가장 중요한 요소는 organic anion transporting polypeptide 8 (이하 OATP8; OATP1B3와 동의어) 수송체로 알려져 있다(3). 단계적 간암발생과정(multistep hepatocarcinogenesis)이 진행될수록 OATP8 수송체의 발현 정도가 감소하고, 간세포암에서 OATP8 수송체의 발현과 간담도기 영상에서의 신호강도는 유의한 양의 상관관계를 보인다(12). 간세포에 섭취된 조영제는 multi-drug resistance associated protein 2 (MRP2) 수송체에 의하여 담관으로 배출되거나 다시 동모양 혈관강(sinusoidal space)으로 재섭취된다(13).

가도세틱산 조영증강 영상에서 간담도기 영상은 조영제 주입 후 15~20분이 지난 시점에 얻는

Table 1. Summary of Atypical Enhancement Pattern and Associated Histopathologic and Prognostic Features of HCC

Atypical Enhancement Pattern	Histopathology	Prognosis
Absence of arterial hyperenhancement	Early HCC	Good prognosis
	Poorly-differentiated HCC	Poor prognosis
Absence of "washout"	Early HCC	Good prognosis
	Well-differentiated HCC with trabecular type	Good prognosis
Irregular rim enhancement	Scirrhous HCC (intratumoral fibrosis)	Poor prognosis
	Poorly-differentiated HCC or CC or combined HCC-CC	Poor prognosis
Irregular peritumoral enhancement	Arteriportal shunt or related to microvascular invasion	Poor prognosis when related to microvascular invasion
Peritumoral hypointensity in the hepatobiliary phase	Microvascular invasion	Poor prognosis
Non-smooth tumor margin in the hepatobiliary phase	Microvascular invasion	Poor prognosis
Intratumoral vessels with aneurysmal change	Poorly-differentiated HCC	Poor prognosis
	Intrahepatic CC	Poor prognosis
Hyperintensity in the hepatobiliary phase	Overexpression of OATP8	Good prognosis
Smooth hypointense rim in the hepatobiliary phase	Fibrous capsule	Good prognosis

HCC = hepatocellular carcinoma, HCC-CC = hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma, OATP8 = organic anion transporting polypeptide 8

것을 추천한다. 이 시기에 적절히 촬영된 영상에서는 간 실질이 강하게 조영증강이 되고, 담관 내부도 배출되는 조영제에 의해 조영증강 되는 반면, 혈관 내부는 조영증강 되지 않는다. 일반적으로 간 실질의 신호강도가 간정맥이나 문맥과 같은 혈관의 신호강도보다 높아야 적절히 얻어진 간담도기 영상으로 간주한다(14, 15).

간담도기 영상에서 간 실질의 신호강도가 전반적으로 감소되는 경우가 있으므로 주의를 요한다. 주입된 가도세틱산의 약 50~70% 정도는 세포외 조영제처럼 간질 공간에 분포하다가 신장을 통해 배출되고, 나머지 약 30~50% 정도가 간세포에 섭취되었다가 담도계를 통해 배출된다. 따라서 간이나 신장 기능에 이상이 있으면 간담도기 영상의 신호강도가 변할 수 있다. 간경변과 같은 만성 간질환 환자에서 간세포의 기능이 떨어져 있거나 담즙 정체(cholestasis)로 인해 혈청 빌리루빈 수치가 증가되어 있는 경우, 철이 간에 침착(iron overload)되는 경우에 간 실질의 간담도기 신호강도가 전반적으로 감소하게 된다. 또한 복수나 비장 종대가 동반되어 있거나, 혈액 검사에서의 프로트롬빈 시간 증가, 총 빌리루빈 수치 증가, 알부민 수치 감소, aspartate aminotransferase (AST) 수치 증가, 콜린에스테라아제(cholinesterase) 수치 감소도 전반적인 간담도기 신호강도 감소와 연관이 있다고 알려져 있다. 이런 경우에는 병변과 주변 간 실질 간의 대조도가 낮아지므로 작은 국소 간 병변을 놓칠 가능성이 높아진다(16). 유전적으로 OATP8 수송체에 변이가 있는 경우에도 간 실질의 간담도기 신호강도가 낮아질 수 있다(17). 간에 국소적인 치료(locregional therapy)를 받은 환자의 간담도기 영상도 국소 치료에 의해 손상을 받은 간세포가 간담도기에 저신호 영역으로 보일 수 있으므로 주의해야 한다. 이 경우 가도세틱산보다 세포외 조영제가 더 높은 진단적 정확도를 보일 수 있다(18). 간담도기 영상을 이용해서 간 기능을 예측할 수도 있다. 간 실질

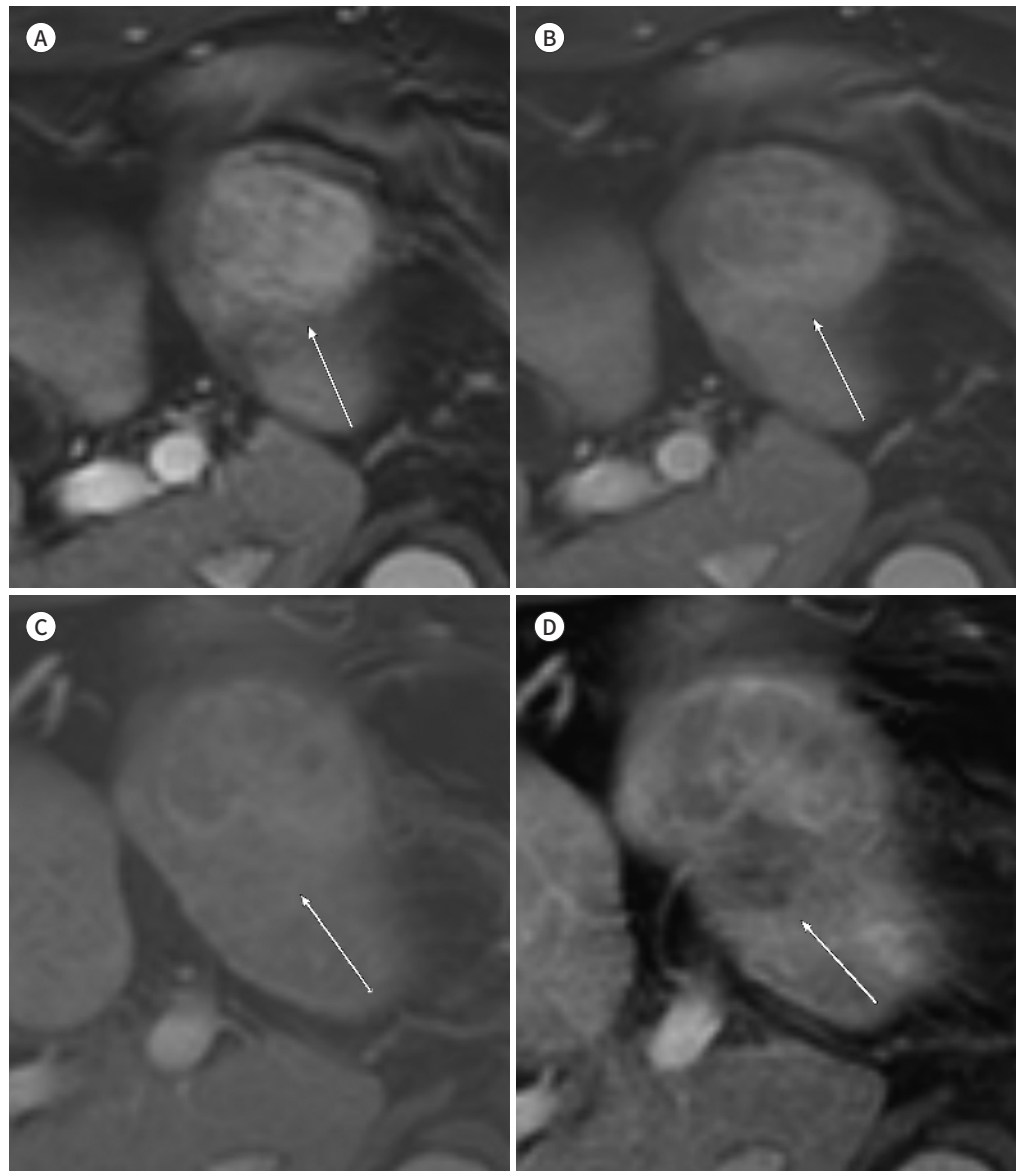
의 간담도기 신호강도나 질감(texture) 분석을 통해 간담도기 영상과 indocyanine green (ICG) 검사 수치를 비롯한 간 기능 관련 인자들과 유의한 상관관계를 보인다고 보고되었다(19, 20).

가도세틱산은 인체에 주입되고 약 90초 이후부터 간세포에 의해 섭취되기 시작하므로 세포외

Fig. 1. Hepatocellular carcinoma without “washout” enhancement patterns, but showing transitional hypointensity. Hepatocellular carcinoma with Edmonson-Steiner grade I-II was confirmed via surgery.

A, B. A 57-year-old male patient with non-alcoholic fatty liver disease underwent MRI using the extracellular contrast agent (gadoterate meglumine; Dotarem, Guerbet, France). The signal intensity of the focal hepatic lesion in the left lateral section is more than that of the adjacent liver parenchyma in both the portal (A, arrow) and the delayed phases (B, arrow). The lesion showed nonrim hyperenhancement in the late arterial phase (not shown).

C, D. After 21 days, the same patient underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadoxetate; Primovist, Bayer Healthcare, Berlin, Germany). The signal intensity of the focal hepatic lesion in the left lateral section is similar to that of the adjacent liver parenchyma in the portal phase (C, arrow). However, in the transitional phase (D, arrow), the signal intensity of the lesion is less than that of the adjacent liver parenchyma. The lesion showed nonrim hyperenhancement in the late arterial phase (not shown).



조영제와 달리 평형기(equilibrium phase)가 존재하지 않는다. 주입 후 약 2분에서 5분 정도까지의 시기를 일반적으로 이행기(transitional phase)라고 부른다. 이 시기에는 배경이 되는 간 실질에 조영제가 점차 섭취됨에 따라 OATP8이 발현되지 않는 국소 간 병변의 신호가 상대적으로 더 낮게 보인다. 따라서 세포의 조영제를 사용했다면 “씻김”(“washout”)을 보이지 않았을 병변에서도 “씻김”처럼 보일 수 있다(Fig. 1) (21). Liver Imaging Reporting And Data System (이하 LI-RADS, 2018년 개정판)에서 정의하는 “씻김”은, 세포의 조영제를 사용한 경우 문맥기(portal venous phase)와 지연기(delayed phase)에서 평가하도록 규정된 반면, 가도세틱산을 사용한 경우에는 문맥기에서만 평가할 수 있다. 이행기에 주변 간 실질에 비해 저신호강도인 경우 이행기 저신호(transitional phase hypointensity)라는 부가적 소견(ancillary finding)으로 “씻김”과 구분해서 사용한다(22). 이행기 저신호 소견은 간세포암 진단의 민감도를 높이거나 특이도는 낮추어 간내 담관암(intrahepatic cholangiocarcinoma)이나 혼합 간세포-담관암(combined hepatocellular-cholangiocarcinoma), 전이암(metastasis)과 같은 병변이 간세포암으로 잘못 진단될 가능성이 있다(21). 세포의 조영제와 가도세틱산 두 개를 모두 사용했던 환자들을 대상으로 LR-5(확실한 간세포암) 진단의 정확도를 비교하였을 때, 이행기 저신호나 간담도기 저신호를 주요 소견(major feature)으로 추가하면, 민감도는 비슷했고 특이도는 가도세틱산의 경우에서 더 높았다고 보고되었다(23). 그러나 간세포암 진단에 있어서 세포의 조영제와 가도세틱산의 비교에 관한 연구들이 일관되지 않으므로 향후 추가적인 연구가 필요하다.

기술적인 고려사항

가도세틱산은 미국 FDA에서 0.025 mmol/kg 용량(dose)으로 승인되었는데, 이는 세포의 조영제의 용량인 0.1 mmol/kg의 4분의 1에 해당한다. 승인된 용량의 두 배인 0.05 mmol/kg을 사용하면 더 강한 조영증강 영상을 얻을 수 있으나(24), 조영제 주입 후 약 10~20초 동안 일시적으로 숨을 못 참는 현상인 일시적 심한 움직임(transient severe motion artifact; 이하 TSM artifact)이 생길 가능성이 높아진다(25). 또한 가도세틱산은 세포의 조영제의 절반인 0.1 mL/kg의 부피(volume)로 사용하고, 2 mL/sec의 속도로 주입하도록 추천된다. 적은 주입량과 빠른 주입 속도로 인해 동맥기 영상을 적절히 포착하기 어려워지고, 절단 인공물(truncation artifact)도 잘 발생한다(15). 이런 경우 조영제 주입 속도를 1 mL/sec으로 낮추거나, 생리식염수로 희석함으로써 인공물을 줄일 수 있다는 보고도 있다.

일시적 심한 움직임을 줄이기 위해 높은 시간 해상도(temporal resolution)의 시퀀스로 동맥기를 여러 번 얻는 다중 동맥기 영상(multiple arterial phase acquisition)을 이용할 수 있다. 이는 동맥기 영상을 빠르게 여러 번 얻음으로써 환자의 호흡에 영향을 받지 않는 영상을 하나 이상 얻는 방법이다(26). 최근에는 높은 시간 해상도를 유지한 채 공간 해상도(spatial resolution) 및 신호-잡음-비율(signal-to-noise ratio, SNR)도 향상시킨 시퀀스가 개발되고 있다. 이외에도 시간 해상도를 더 높여 환자가 숨을 참아야 하는 시간을 최소화하는 병렬획득기법(parallel acquisition imaging), 데이터 샘플링을 줄인 압축 센싱(compressed sensing), 혹은 k-space를 방사형 격자

(radial trajectory)으로 채움으로써 숨을 쉬면서(free-breathing) 영상을 얻을 수 있는 시퀀스나 이를 병합한 기법 등이 다양하게 시도되고 있다.

간세포암의 전형적인 조영증강 형태

역동적 조영증강 형태

일반적으로 간세포암을 진단하는 역동적 조영증강 영상은 조영증강 전, 동맥기(조영제 주입 15~20초 후), 문맥기(50~70초 후), 이행기(2~5분 후), 간담도기(15~20분 후)를 포함한다. 동맥기는 초기동맥기(early arterial phase)와 후기동맥기(late arterial phase)로 나눌 수 있는데 간문맥의 조영증강 여부로 구분한다. 간세포암은 보통 초기동맥기보다 후기동맥기에서 더 강한 조영증강을 보이고, 때로는 후기동맥기에서만 조영증강을 보이기도 하므로 적절한 후기동맥기를 얻는 것이 필수적이다(27).

LI-RADS에 의하면 간세포암을 시사하는 주요 소견은 비가장자리 동맥기 과조영증강(nonrim arterial phase hyperenhancement), 비가장자리 “씻김”(nonperipheral “washout”), 조영증강 되는 “피막”(enhancing “capsule”)이다. 비가장자리 동맥기 과조영증강은 동맥기 영상에서의 조영증강 강도가 병변의 일부 혹은 전체에서 주변부 간보다 더 높은 경우를 의미하고, 가장자리에 국한되지 않아야 한다. 비가장자리 “씻김”은 세포외 조영제에서는 문맥기 혹은 지연기에 판단하고, 가도세탁산에서는 문맥기에 평가하여, 주변부 간에 비해 병변의 신호강도가 낮은 경우를 의미한다. “씻김”으로 평가하려는 영역이 반드시 동맥기에 과조영증강을 보인 부분일 필요는 없으나, 조영증강이 전혀 되지 않는 괴사(necrosis) 조직 영역은 제외된다. 조영증강 되는 “피막”은 부드럽고 일정한 두께의 명확한 테두리가 병변의 경계에서 관찰되고, 문맥기, 지연기, 이행기에서 조영증강 되는 경우를 의미한다(22). 조영증강 되는 “피막”의 민감도는 42~64%, 특이도는 86~96%로 동맥기 과조영증강이 동반된 “씻김”의 경우와 비슷한 수준으로 높지만, 보통 함께 관찰되는 경우가 많아 추가적인 진단적 이득은 불분명하다. 그러나 세 가지 주요 소견 모두 1 cm 이하의 병변에서는 위양성률이 높아 MRI의 정확도가 50% 이하이다(11).

간담도기 저신호

이형성 결절(dysplastic nodule)에서 고분화 간세포암(well-differentiated HCC), 중등도 분화 간세포암(moderately differentiated HCC) 등으로 단계적 간암 발생과정이 진행될수록 OATP8 수송체의 발현 정도가 감소하고 이에 따라 간담도기 영상에서의 신호강도도 감소한다(12, 13, 28, 29). 간담도기 저신호강도는 신생혈관이 형성되는 시기보다 먼저 나타나므로 역동적 조영증강 영상에서 과조영증강 되지 않는 초기 간세포암(early HCC)의 진단에 특히 유용하다(Fig. 2) (30).

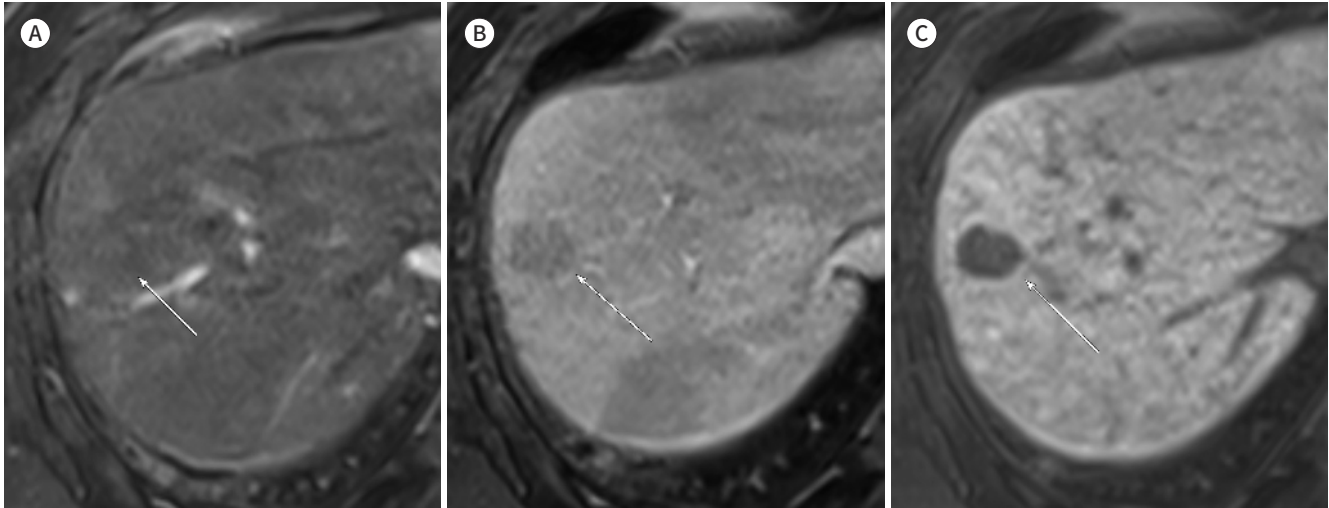
동맥기 과조영증강 없이 간담도기 저신호로만 관찰되는 병변에는 초기 간세포암뿐 아니라 고등급 이형성 결절, 일부 저등급 이형성 결절, 큰 재생성 결절(regenerative nodule), 혹은 결절 형태의 간섬유화(nodular area of fibrosis)도 포함된다(Fig. 3) (31). 간담도기 저신호 소견은 간세포암 진단에 있어 민감도는 높지만 특이도는 낮으므로 LI-RADS에서 부가적 소견으로 간주된다(22). 그

Fig. 2. Early hepatocellular carcinoma without arterial hyperenhancement, but showing hypointensity in the hepatobiliary phase. A 57-year-old male patient with liver cirrhosis underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadobetate). Early hepatocellular carcinoma was confirmed via surgery.

A. The focal hepatic lesion in the right hemiliver is not clearly delineated due to the absence of arterial hyperenhancement in the late arterial phase (arrow).

B. In the portal phase, the signal intensity of the lesion is less than that of the adjacent liver parenchyma (arrow).

C. In the hepatobiliary phase, the lesion shows hypointensity (arrow).



러나 간담도기 저신호를 보이는 저혈관성 결절을 1년 이상 추적 관찰했을 때 동맥기 과조영증강을 보이는 간세포암으로 발전하는 위험도가 높은 것으로 일관되게 보고된다. 1 cm 이상 크기의 저혈관성 간담도기 저신호 결절의 16~44%가 1년 이내에 과혈관성 간세포암으로 발전한다. 특히 결절 크기가 1 cm 이상이거나 빠르게 커질 때, T1 신호나 T2 신호가 증가되어 있거나 확산 제한(diffusion restriction)이 동반되었을 때 그 위험도는 더욱 높다(32). 간세포암 환자에서 동반된 저혈관성 간담도기 저신호 결절은 치료 후 높은 재발률 및 나쁜 예후와도 연관된다(3, 33, 34).

간담도기 저신호 소견은 국소 결절형 병변의 감별진단에도 유용하다. 간동맥문맥 단락(arterioportal shunt)은 간담도기에서 주변 간 실질과의 등신호(isointensity) 여부로 가병변(pseudolesion)을 판단할 수 있다. 가병변의 약 15%에서는 간담도기에서도 약하게 저신호를 보일 수 있어 확산 제한 소견도 함께 고려하는 것이 감별진단에 도움이 된다(35). 국소결절성과증식(focal nodular hyperplasia)도 대부분(> 90%) 간담도기 영상에서 등신호 혹은 고신호강도를 보이므로 감별진단에 도움이 된다(36). 그러나 일부 비전형적인 국소결절성과증식의 경우, 간담도기에 저신호를 보이고(37), 간세포선종(hepatocellular adenoma), 혈관종(hemangioma), 국소호산구성간질환(focal eosinophilic liver disease), 전이암이나 간내 담관암과 같은 대부분의 결절성 병변이 간담도기 영상에서 저신호강도를 보이므로 반드시 역동적 조영증강 형태를 함께 고려해야 한다.

간세포암의 비전형적인 조영증강 형태

동맥기 과조영증강의 부재

신생 혈관이 충분히 형성되기 전의 초기 간세포암은 동맥기 과조영증강을 보이지 않는다(14, 38).

간암 발생과정이 진행되면서 신생 단독 동맥이 형성되고 동시에 정상적인 동맥과 문맥 혈류는 점차 감소한다. 진행성 간세포암(progressed HCC)은 신생 단독 혈관이 충분히 형성되고 정상 동맥, 문맥 혈류가 거의 사라져서 전형적인 과혈관성을 보인다.

Fig. 3. Dysplastic nodule showing hypointensity in the hepatobiliary phase. A 61-year-old male patient with hepatitis B-related cirrhosis underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadotetate). The high-grade dysplastic nodule was confirmed via surgery.

- A.** In the precontrast T1-weighted image, the focal hepatic lesion in the right hemiliver shows hyperintensity (arrow).
- B.** In the arterial phase with the subtraction technique, the lesion shows no arterial hyperenhancement (arrow).
- C.** In the portal phase, the lesion shows isointensity with the adjacent liver parenchyma (arrow).
- D.** In the hepatobiliary phase, the lesion shows hypointensity (arrow).

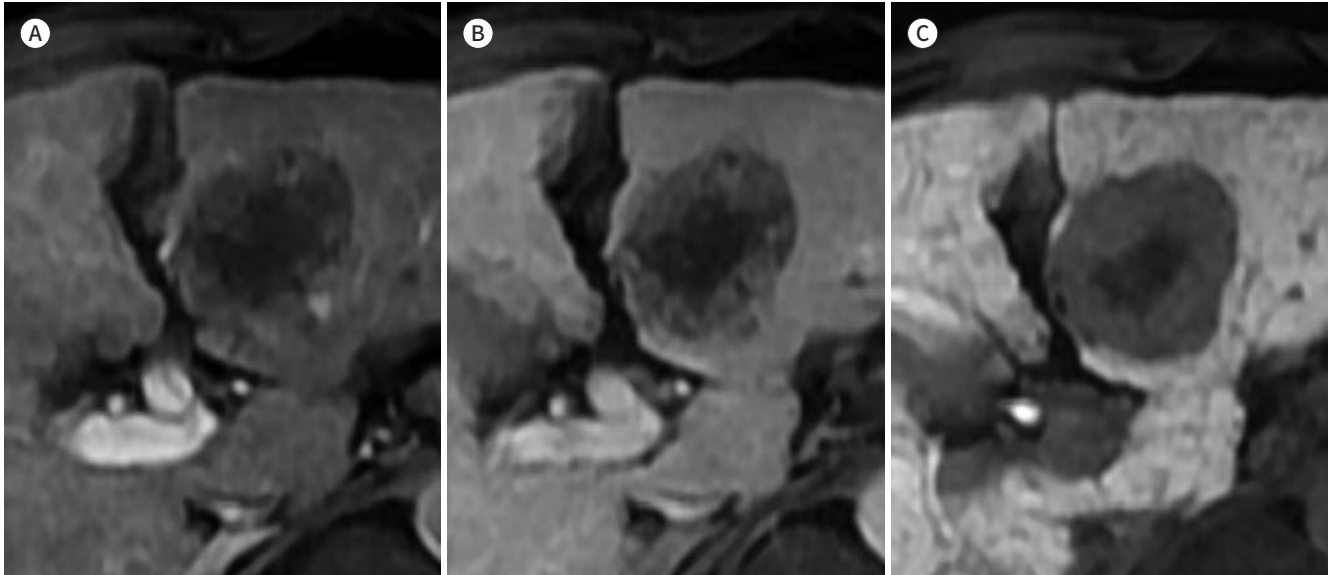


Fig. 4. Poorly differentiated hepatocellular carcinoma without arterial hyperenhancement. A 61-year-old female patient with hepatitis B-related cirrhosis underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadoxetate). The poorly differentiated hepatocellular carcinoma was confirmed through surgery. The hematoxylin-eosin staining slide displayed a large area of central necrosis (not shown).

A. The focal hepatic lesion in the left lateral section shows no arterial hyperenhancement in the late arterial phase.

B. In the portal phase, the signal intensity of the lesion is less than that of the adjacent liver parenchyma. The central portion of the lesion showed no contrast enhancement throughout the entirety of the dynamic sequences (not shown).

C. In the hepatobiliary phase, the lesion shows hypointensity.



그러나 저분화 간세포암(poorly-differentiated HCC)에서는 동맥 혈류가 다시 감소하므로 주의해야 한다(Fig. 4) (39-41). 신생 단독 동맥은 중등도에서 저분화 간세포암으로 진행되면서 다시 개수가 감소한다(39, 41). 동맥수의 감소 기전이 명확히 밝혀져 있지는 않지만, 저분화 간세포암 세포들에서 허혈성 해당(glycolysis) 대사의 비율이 올라가고(41), 혈관 형성 인자들의 발현이 감소하는 기전이 제시되었다(42). 종양 세포가 혈관내피세포보다 더 빠른 속도로 분열하면서 모세혈관 사이의 거리가 멀어지고 내부 간질 압력이 올라가면서 모세혈관이 눌러 괴사되므로 동맥기 과조영증강이 보이지 않을 수도 있다(43). 동맥기 과조영증강 영역 내부에 조영증강 되지 않는 영역이 함께 있는 소견으로 저분화 간세포암을 예측할 수 있다는 보고도 있다(40).

“씻김”의 부재

동맥기 과조영증강과는 달리 “씻김”이 영상 검사에서 보이는 기전은 명확하지 않다. 동맥을 통해 종양으로 들어간 조영제가 정맥으로 빠르게 빠져나가면서 관찰되는 진정한 의미의 씻김뿐만 아니라, 주변부 간의 점진적인 조영증강, 종양 내로의 문맥 혈류 감소, 종양 세포의 과밀화로 인한 세포의 공간의 감소, 혹은 병변 자체의 저신호강도 등의 다양한 이유에 의해서 “씻김”이 보일 수 있다. LI-RADS에서 “씻김”을 말할 때, 따옴표(“)를 사용하거나 washout appearance (씻김 현상)라는 용어를 사용하도록 권고하는 것도 영상에서 관찰되는 “씻김”이 실제 병변의 씻김을 의미하는 것은 아닐 수 있기 때문이다(3, 22).

일반적으로 “씻김”이 관찰되지 않는 간세포암은 주로 크기가 작은 고분화 간세포암에서 동맥정

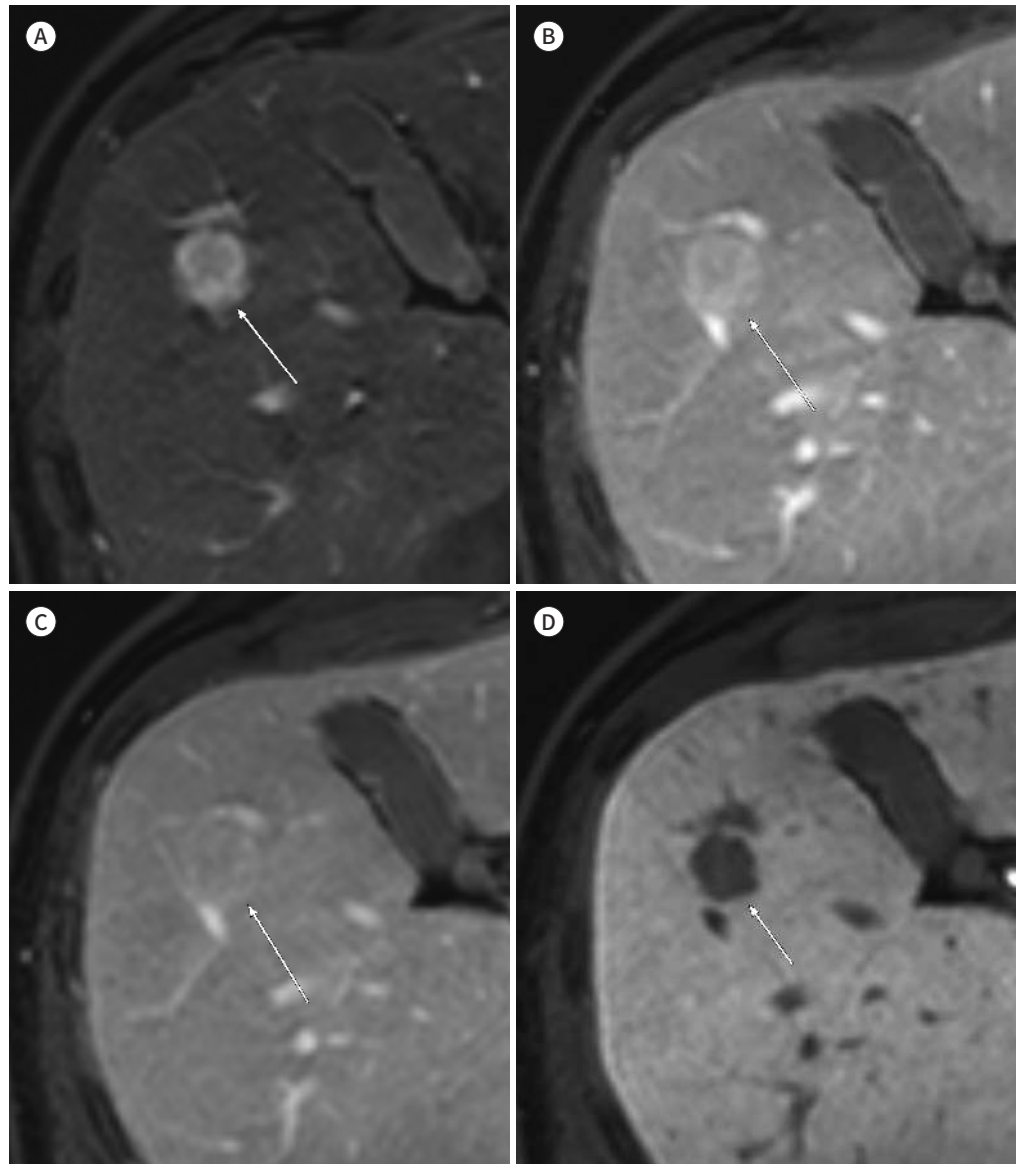
맥 단락(arteriovenous shunt)이 아직 형성되어 있지 않은 경우, MRI 조영제의 저류, 종양 내 섬유화 등이 있다(44). 간세포암의 병리학적 유형 중 육주형(trabecular type)의 경우, 분화도가 좋을수록 종양판(tumor plate)과 동모양판(sinusoid plate)의 두께가 얇아 혈류가 느려져 씻김이 관찰되지 않을 수 있다(45). 풍부한 섬유화를 동반하는 경화형 간세포암(scirrhous HCC)은 “씻김”이 동반되지 않는 경우가 많으므로 주의해야 한다(Fig. 5). 경화형 간세포암은 일반적으로 강한 동맥

Fig. 5. Scirrhous hepatocellular carcinoma without “washout” enhancement patterns. A 47-year-old male patient with hepatitis B-related cirrhosis underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadoxetate). Scirrhous hepatocellular carcinoma was confirmed via surgery.

A. The focal hepatic lesion in the right hemiliver shows arterial hyperenhancement in the late arterial phase (arrow).

B, C. In the portal (**B**, arrow) and transitional (**C**, arrow) phases, contrast enhancement is persistent without “washout.”

D. In the hepatobiliary phase, the lesion shows a targetoid appearance from the contrast retention at the central area (arrow).



기 조영증강 소견을 보이고, 지연기로 가면서 점차 지속되는 조영증강 형태를 보이는데, 크기가 큰 경우에는 중심부 조영증강(central enhancement)에 의한 과녁모양으로 보일 수도 있다(46).

일본 간암 학회(Japan Society of Hepatology; Liver Cancer Study Group of Japan)에서 제안하는 권고사항에서는 동맥기 과조영증강을 보이거나 “씻김”은 없는 병변이 간담도기에 저신호강도를 보이면 간세포암으로 진단할 수 있다(47). 대한간암학회-국립암센터에서 제안하는 권고사항에서도 간담도기 저신호를 “씻김”에 포함하고 있으나(48), 미국 및 유럽 간학회 권고사항에서는 문맥기에서만 “씻김”을 평가하도록 명시하고 있다(9, 10). 서구권에서는 영상진단의 특이도를 높이는 것이 중요한 반면, 동아시아권에서는 높은 민감도를 통해 보다 조기에 치료를 시작하는 것이 더 중요할 수 있기 때문에 권고사항에도 이러한 지역적 차이가 반영되어 있다. “씻김”에 간담도기 저신호강도를 포함시킬 경우 간세포암 진단의 민감도는 높일 수 있으나 특이도는 감소한다(21).

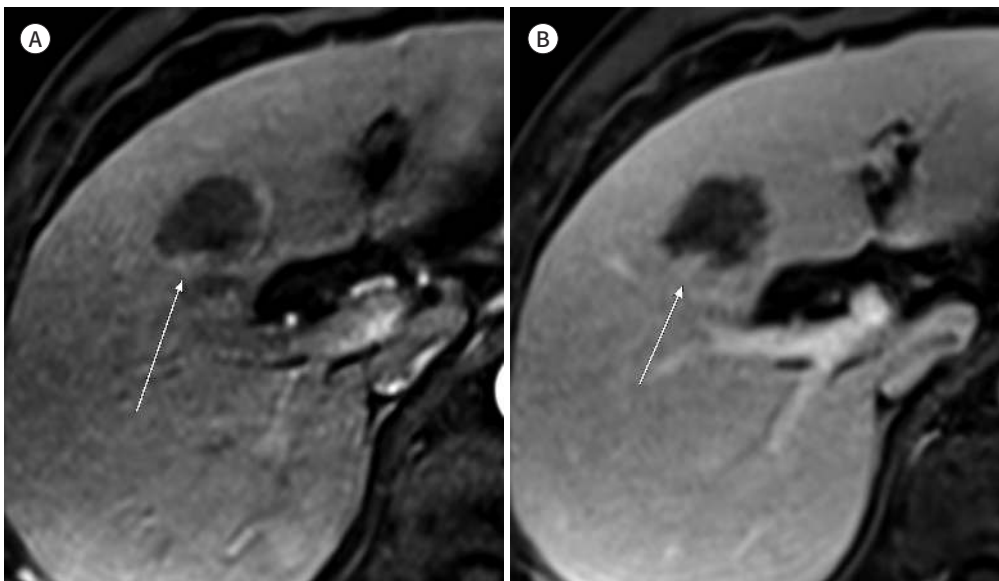
불규칙한 가장자리 조영증강 형태

일반적으로 병변의 가장자리를 따라서 불규칙한 모양으로 동맥기 조영증강 되는 소견은 간세포암이 아닌 다른 악성 종양인 간내 담관암, 혼합형 간세포암-담관암이나 전이암을 시사하는 소견으로 알려져 LI-RADS에서 LR-M으로 분류된다. 그러나 분화도가 나쁜 간세포암에서도 이와 같은 조영증강 형태를 보일 수 있고, LR-M 분류의 약 63~76% 정도가 간세포암이므로 주의해야 한다(Fig. 6) (49, 50). 이러한 조영증강 형태를 보이는 간세포암은 일반적인 간세포암에 비해 공격적인

Fig. 6. Hepatocellular carcinoma showing irregular rim enhancement. A 61-year-old male patient with chronic B-viral hepatitis underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadoxetate). Hepatocellular carcinoma was confirmed via surgery. The hematoxylin-eosin staining slide displayed a large area of central necrosis (not shown).

A. The focal hepatic lesion in the right hemiliver shows irregular rim enhancement in the late arterial phase (arrow).

B. In the transitional phase, the lesion shows persistent irregular rim enhancement (arrow). The central portion of the lesion showed no contrast enhancement throughout the entirety of the dynamic sequences (not shown).



경향을 보이고, 병리적으로 나쁜 예후를 시사하는 인자인 침윤형(infiltrative growth pattern), 피막의 부재, 저분화암, 풍부한 섬유성 기질(abundant fibrous stroma), 줄기세포 관련 표지자 발현(stemness-related marker expression)과 연관되며 수술 후 재발이 많고 생존율이 낮다(51, 52).

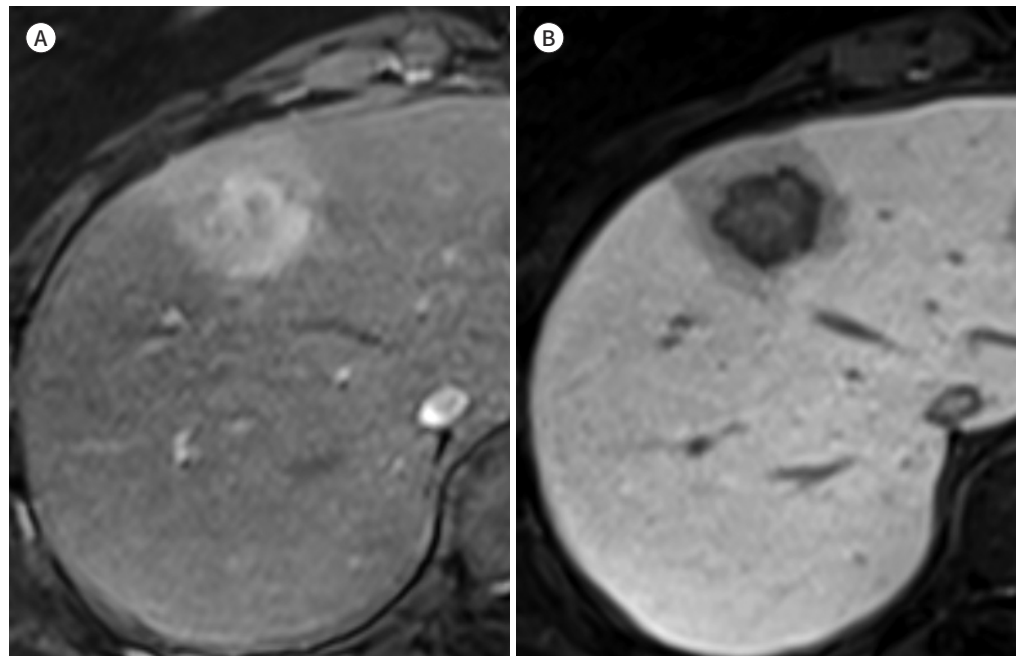
코로나 조영증강과 불규칙한 종양 주변 동맥기 조영증강

코로나 조영증강(corona enhancement)은 종양 주변부의 유출되는 부위에 조영증강 되는 현상으로 정의되는데, 과혈관성 종양에서 주변부 간 실질의 동모양 혈관강이나 소문맥으로 조기에 유출되는 혈류에 의한 소견이다. 과혈관성 간세포암의 약 89%에서 관찰되고, LI-RADS의 간세포암을 시사하는 부가적 소견으로 간주된다. 코로나 조영증강은 종양 주변부 간의 혈액학적 관류 상태에 변화가 있음을 의미하고, 다중 동맥기 영상에서 후기 동맥기나 문맥기에 주로 관찰되며 평형기나 이행기에는 보이지 않는다. 코로나 조영증강을 보이는 간 실질은 간세포암이 주변에 파급될 때 가장 먼저 미세전이 되는 부위를 시사하지만 이 소견 자체가 나쁜 예후를 의미하지는 않는다(53). 코로나 조영증강은 종양 내에 들어온 조영제가 주변 간 실질로 유출되는 것이므로 동맥기 종양 주변부의 불규칙한 조영증강과 구별된다. 동맥기에 종양 주변부가 불규칙한(irregular, distorted) 형태로 조영증강 되는 경우, 이는 미세혈관 침윤(microvascular invasion) 및 나쁜 예후와 연관될 수 있으나 동맥문맥 단락의 소견일 수도 있다(Fig. 7) (54).

Fig. 7. Hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. A 58-year-old male patient with chronic B-viral hepatitis underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadoxetate). Hepatocellular carcinoma with microvascular invasion and infiltrative tumor margin was confirmed via surgery.

A. The focal hepatic lesion is seen in the left medial section. In the late arterial phase, the lesion shows non-rim arterial hyperenhancement. Irregular enhancement is also seen in the peritumoral liver parenchyma.

B. In the hepatobiliary phase, the lesion shows hypointensity and a non-smooth margin. The peritumoral liver parenchyma also shows hypointensity.



종양 내부의 혈관 및 동맥류 형태

일부 간세포암에서는 종양 내부의 혈관(intratumoral vessels)이 보이고 간혹 이 혈관들이 동맥류처럼 변화되기도(aneurysmal change) 한다(Fig. 8) (55). 종양 내부의 혈관은 중등도 분화나 저분화 간세포암과 같이 진행된 간세포암에서 주로 관찰되고, 특히 동맥류 변화 소견이 동반되었을 때에는 저분화 간세포암을 더욱 강하게 시사한다(56). 이 소견은 간내 담관암에서도 보일 수 있으므로 다른 역동적 조영증강 양상도 함께 고려해서 판단해야 한다(57).

간담도기 영상을 통해 얻을 수 있는 추가적인 정보

간담도기 고신호

대부분의 간세포암은 OATP8 수송체가 감소하므로 간담도기에서 저신호강도를 보이지만, 약 5~12%의 간세포암에서는 OATP8 수송체가 과발현되어 간담도기에서 고신호강도를 보인다(Fig. 9). 이런 간세포암은 병리적으로 대부분 중등도, 간혹 고분화 간세포암이고(12, 28, 58, 59), 저분화 간세포암인 경우는 매우 드물다(60). OATP8 수송체가 과발현되는 기전으로는 Wnt/ β -catenin 신호 전달체계 활성화 및 hepatic nuclear factor 4 alpha (HNF4 α)의 활성화를 포함한 분자적 기작에 의한 것으로 설명되고 있다(13, 61, 62).

간담도기에서 고신호강도를 보이는 간세포암은 다른 양성 병변, 특히 국소결절성과증식과의 감

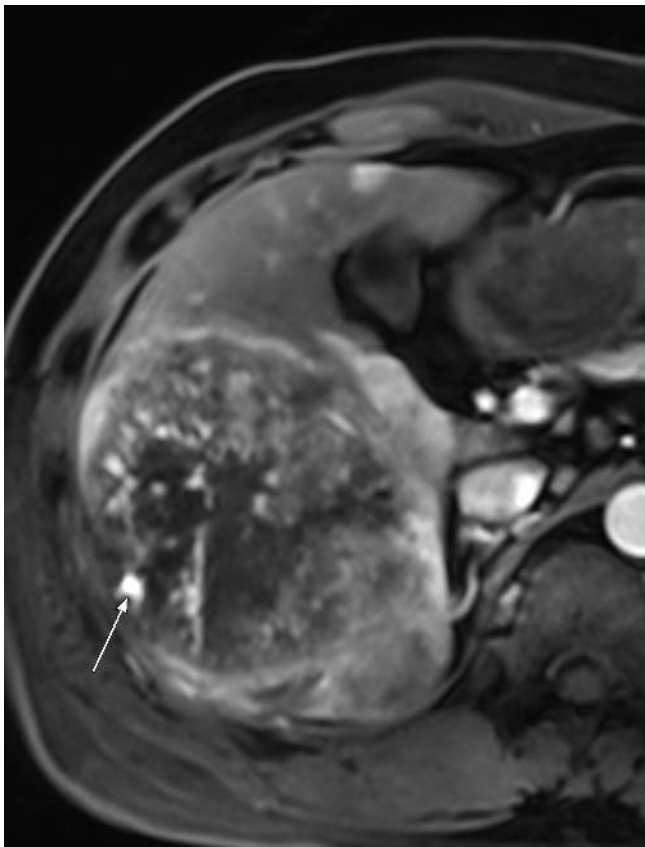
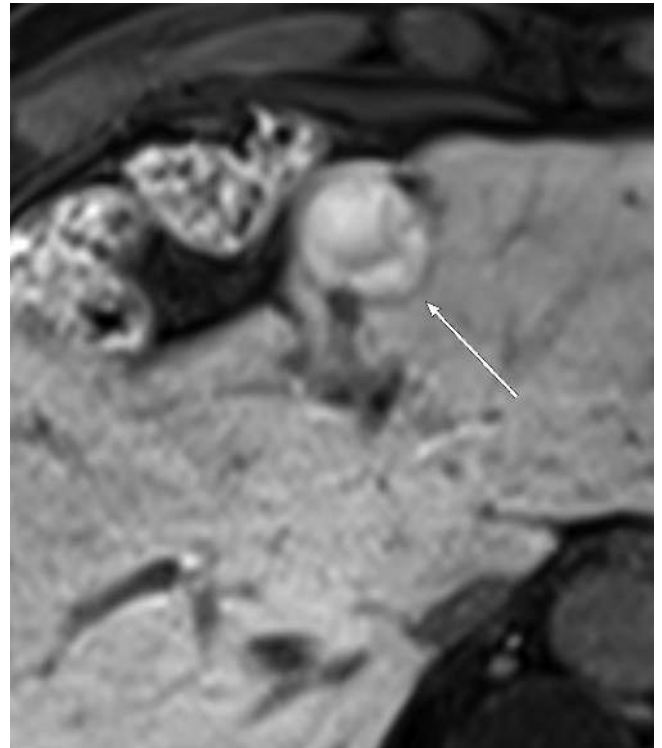


Fig. 8. Hepatocellular carcinoma showing intratumoral vessels with aneurysmal change. A 47-year-old male patient with chronic B-viral hepatitis underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadobetate). A large mass is seen in the right hemiliver. Strongly enhancing vessels are seen inside the tumor in the late arterial phase, some of which accompany aneurysmal change (arrow). Poorly differentiated hepatocellular carcinoma was confirmed via surgery. The hematoxylin-eosin staining slide demonstrated a large area of central necrosis and multiple intratumoral vessels with a pseudoaneurysmal change (not shown).

Fig. 9. Hepatocellular carcinoma showing hyperintensity in the hepatobiliary phase. A 73-year-old male patient with chronic B-viral hepatitis underwent MRI using the hepatocyte-specific contrast agent (gadoxetate). The focal hepatic lesion in the left lateral section shows homogeneous hyperintensity in the hepatobiliary phase (arrow). The lesion showed arterial hyperenhancement and no “washout” or transitional hypointensity in the dynamic sequences (not shown). Moderately differentiated hepatocellular carcinoma was confirmed via surgery. Expression level of the organic anion transporting polypeptide 8 was higher in the tumor than in the adjacent liver parenchyma (not shown). The tumor did not recur for over five years after the surgery.



별이 어려울 수 있다. 이런 경우 간세포암을 시사하는 소견으로는 1) 간담도기 고신호인 병변 내부에 국소적으로 저신호를 보이는 영역이 있거나, 2) 간담도기 저신호 띠(hepatobiliary hypointense rim), 3) 결절-내부-결절(nodule-in-nodule), 4) 내부에 격막(septum)이 있거나, 5) 중심부 반흔(central scar) 소견이 없을 경우 등이 있다(58). “씻김”도 감별에 도움이 될 수 있으나(63), 국소결절성과증식에서도 “씻김”을 보이는 경우가 있으므로 주의해야 한다(37). 그 외에도 Wnt/ β -catenin 신호 전달체계가 활성화되어 있는 일부 간세포선종(염증성 선종, inflammatory type; 베타-카테닌 활성화 선종, beta-catenin activated type)은 OATP8 수송체 발현 또한 증가되어 간담도기에서 고신호강도를 보일 수 있다(64). 간내 담관암에서는 OATP8 수송체가 발현되지 않지만, 풍부한 섬유성 기질에 의해 넓은 영역의 세포외 공간을 가지므로 조영제가 저류되어 등신호 또는 고신호강도로 보일 수 있다. 대부분의 간내 담관암은 간담도기에 전반적인 저신호강도를 보이면서 내부에 고신호 영역들이 불균일(heterogeneous)하게 섞여 있거나, 드물게 중심부에 명확한 고신호 영역이 과녁 모양(target appearance)으로 보이기도 한다(65). 간담도기 과녁 모양은 LI-RADS에서 LR-M 분류를 시사하는 소견 중 하나이고(22), 특히 혼합 간세포-담관암보다는 간내 담관암을 더 시사한다(66). 그러나 일부 비전형적인 간세포암, 특히 경화형 간세포암의 경우에서도 간담도기 과녁 모양 소견이 관찰될 수 있으므로 피막이나 격막의 동반 등 다른 부가 소견이 감별에 도움이 될 수 있다(46).

간세포암에서 keratin 19와 같은 담관 기원의 표지자가 발현되어 있거나(67), cytokeratin 19 및 epithelial cell adhesion molecule과 같은 전구체 세포 표지자(progenitor cell marker)들이 발현되어 있을 때(52, 68), 간담도기 신호강도가 더 유의하게 낮을 수 있다. 이 표지자들이 발현되어

있는 간세포암은 일반적인 간세포암에서보다 예후가 좋지 않고(52), 더 낮은 간담도기 신호 자체 만으로도 예후가 좋지 않다고 보고되었다(52, 67, 68). 반면 OATP8 수송체 발현이 증가되어 간담도기 신호강도가 등신호 또는 고신호를 보이는 간세포암은 저신호강도의 종양보다 예후가 더 좋다(59, 62). 따라서 간세포암의 간담도기 신호강도는 영상학적 예후 예측 인자(imaging biomarker)로서의 가능성이 있다.

종양 주변 간담도기 저신호

간담도기에서 간세포암 주변부 간 실질의 신호강도가 정상 간 실질보다 감소되어 있는 경우가 있다(Fig. 7). 이는 민감도는 낮으나 미세혈관 침윤을 시사하는 소견으로 종양 혈전에 의해 문맥이 침윤되어 해당 부위가 저신호강도를 보인다고 추정된다. 종양 주변 간담도기 저신호 자체로도 나쁜 예후와 연관된다고 보고되기도 했다(69). 그 외에도 미세혈관 침윤을 시사하는 소견으로는 종양 크기가 5 cm 이상으로 크거나, 다발성(multifocality), 불규칙한 종양 주변 동맥기 조영증강이나 종양 경계가 매끄럽지 않은(non-smooth margin) 경우, 종양표지자가 상승된 경우 등이 있다(8). 확산 강조 영상 소견도 미세혈관 침윤을 예측하는 데 도움이 된다는 보고도 있다(8).

부드러운 간담도기 저신호 띠

영상에서 조영증강 되는 “피막”이 보이는 경우, 항상 병리적으로 섬유성 피막(fibrous capsule)이 존재하는 것은 아니고 섬유 조직과 확장된 동모양 혈관강이 뒤섞인 가성 피막(pseudocapsule)도 포함된다(70). 섬유성 피막은 진행된 간세포암에서 흔히 보이는 소견이지만, 종양 세포들이 피막을 뚫고 주변 간으로 침윤하는 것을 물리적으로 막아주기 때문에 비슷한 크기와 분화도에서 섬유성 피막이 없는 간세포암보다는 좋은 예후 인자이다(14).

간담도기에서 종양 주위에 피막처럼 매끄럽고 균일한 두께의 저신호 띠(smooth hypointense rim)가 보이는 경우가 있다. 이는 LI-RADS에서 조영증강 되지 않는 “피막”(nonenhancing “capsule”)으로 분류되어 간세포암을 시사하는 부가적 소견으로 간주된다. 간담도기 저신호 띠 소견이 병리학적 섬유성 피막의 존재를 시사하여 간세포암 진단에 도움이 된다는 보고가 있으나(71), 민감도 및 정확도를 오히려 낮춘다는 보고도 있어(72) 그 의의에 대해서는 아직 정립되지 않았다.

결론

가도세틱산을 사용한 MRI는 역동적 조영증강뿐 아니라 간담도기를 통해 병변을 발견하고 특성화를 하는데 도움을 준다. 간세포암의 전형적, 비전형적 조영증강 형태에 대해 통합적으로 이해함으로써 연관된 병리 소견 및 예후 인자에 관한 정보도 함께 얻을 수 있다.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Xiao YD, Paudel R, Liu J, Ma C, Zhang ZS, Zhou SK. MRI contrast agents: classification and application (review). *Int J Mol Med* 2016;38:1319-1326
2. Gandhi SN, Brown MA, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. MR contrast agents for liver imaging: what, when, how. *Radiographics* 2006;26:1621-1636
3. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014;273:30-50
4. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol* 2004;14:559-578
5. Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, Hong HS, Chung YE, Choi JY. Added value of gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2010;255:459-466
6. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109
7. Yoon JH, Lee JM, Lee YJ, Lee KB, Han JK. Added value of sequentially performed gadoxetic acid-enhanced liver MRI for the diagnosis of small (10-19mm) or atypical hepatic observations at contrast-enhanced CT: a prospective comparison. *J Magn Reson Imaging* 2019;49:574-587
8. An C, Kim MJ. Imaging features related with prognosis of hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:509-516
9. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Heimbach JK, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401-421
10. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236
11. Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG, et al. Evidence supporting LI-RADS major features for CT- and MR imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Radiology* 2018;286:29-48
12. Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Kobayashi S, Koda W, et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. *Radiology* 2010;256:817-826
13. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Shinmura R, Koda W, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoxetic acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011;21:2056-2066
14. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology* 2014;272:635-654
15. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver: part 1, protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:13-28
16. Higaki A, Tamada T, Sone T, Kanki A, Sato T, Tanimoto D, et al. Potential clinical factors affecting hepatobiliary enhancement at Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging. *Magn Reson Imaging* 2012;30:689-693
17. Nassif A, Jia J, Keiser M, Oswald S, Modess C, Nagel S, et al. Visualization of hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2012;264:741-750
18. Rimola J, Davenport MS, Liu PS, Brown T, Marrero JA, McKenna BJ, et al. Diagnostic accuracy of MRI with extracellular vs. hepatobiliary contrast material for detection of residual hepatocellular carcinoma after locoregional treatment. *Abdom Radiol (NY)* 2019;44:549-558
19. Asayama Y, Nishie A, Ishigami K, Ushijima Y, Takayama Y, Okamoto D, et al. Histogram analysis of noncancerous liver parenchyma on gadoxetic acid-enhanced MRI: predictive value for liver function and pathology. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:1751-1757
20. Jin YJ, Lee SH, Cho SG, Kim JH, Lee JW, Lee KY, et al. Prediction of postoperative liver failure using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1349-1356
21. Joo I, Lee JM, Lee DH, Jeon JH, Han JK, Choi BI. Noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to wash-out? *Eur Radiol* 2015;25:2859-2868
22. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data

- System (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology* 2018;289:816-830
23. Kim YN, Song JS, Moon WS, Hwang HP, Kim YK. Intra-individual comparison of hepatocellular carcinoma imaging features on contrast-enhanced computed tomography, gadopentetate dimeglumine-enhanced MRI, and gadoxetic acid-enhanced MRI. *Acta Radiol* 2018;59:639-648
 24. Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Sou H, Onohara K, Muhi A, et al. Double-dose gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chronic liver disease. *Invest Radiol* 2011;46:141-145
 25. Davenport MS, Bashir MR, Pietryga JA, Weber JT, Khalatbari S, Hussain HK. Dose-toxicity relationship of gadoxetate disodium and transient severe respiratory motion artifact. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:796-802
 26. Pietryga JA, Burke LM, Marin D, Jaffe TA, Bashir MR. Respiratory motion artifact affecting hepatic arterial phase imaging with gadoxetate disodium: examination recovery with a multiple arterial phase acquisition. *Radiology* 2014;271:426-434
 27. Kambadakone AR, Fung A, Gupta RT, Hope TA, Fowler KJ, Lyschchik A, et al. LI-RADS technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:56-74
 28. Narita M, Hatano E, Arizono S, Miyagawa-Hayashino A, Isoda H, Kitamura K, et al. Expression of OATP1B3 determines uptake of Gd-EOB-DTPA in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2009;44:793-798
 29. Jin YJ, Cho SG, Lee KY, Kim JM, Lee JW. Association between relative liver enhancement on gadoxetic acid enhanced magnetic resonance images and histologic grade of hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7580
 30. Bartolozzi C, Battaglia V, Bargellini I, Bozzi E, Campani D, Pollina LE, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of 102 nodules in cirrhosis: correlation with histological findings on explanted livers. *Abdom Imaging* 2013;38:290-296
 31. Golfieri R, Renzulli M, Lucidi V, Corcioni B, Trevisani F, Bolondi L. Contribution of the hepatobiliary phase of Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI to dynamic MRI in the detection of hypovascular small (≤ 2 cm) HCC in cirrhosis. *Eur Radiol* 2011;21:1233-1242
 32. Suh CH, Kim KW, Pyo J, Lee J, Kim SY, Park SH. Hypervascular transformation of hypovascular hypointense nodules in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:781-789
 33. Lee DH, Lee JM, Lee JY, Kim SH, Kim JH, Yoon JH, et al. Non-hypervascular hepatobiliary phase hypointense nodules on gadoxetic acid-enhanced MRI: risk of HCC recurrence after radiofrequency ablation. *J Hepatol* 2015;62:1122-1130
 34. Lee DH, Lee JM, Yu MH, Hur BY, Yi NJ, Lee KW, et al. Non-hypervascular hepatobiliary phase hypointense nodules on gadoxetic acid-enhanced MR can help determine the treatment method for HCC. *Eur Radiol* 2019;29:3122-3131
 35. Motosugi U, Ichikawa T, Sou H, Sano K, Tominaga L, Muhi A, et al. Distinguishing hypervascular pseudolesions of the liver from hypervascular hepatocellular carcinomas with gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *Radiology* 2010;256:151-158
 36. Zech CJ, Grazioli L, Breuer J, Reiser MF, Schoenberg SO. Diagnostic performance and description of morphological features of focal nodular hyperplasia in Gd-EOB-DTPA-enhanced liver magnetic resonance imaging: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 2008;43:504-511
 37. Choi JY, Lee HC, Yim JH, Shim JH, Lim YS, Shin YM, et al. Focal nodular hyperplasia or focal nodular hyperplasia-like lesions of the liver: a special emphasis on diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1004-1009
 38. Choi YS, Rhee H, Choi JY, Chung YE, Park YN, Kim KW, et al. Histological characteristics of small hepatocellular carcinomas showing atypical enhancement patterns on gadoxetic acid-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:1384-1391
 39. Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, Nishihara Y, Aishima S, Tajima T, et al. Poorly versus moderately differentiated hepatocellular carcinoma: vascularity assessment by computed tomographic hepatic angiography in correlation with histologically counted number of unpaired arteries. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:188-192
 40. Nakachi K, Tamai H, Mori Y, Shingaki N, Moribata K, Deguchi H, et al. Prediction of poorly differentiated hepatocellular carcinoma using contrast computed tomography. *Cancer Imaging* 2014;14:7
 41. Asayama Y, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Aishima S, Taketomi A, et al. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:W28-W34

42. Tanaka S, Sugimachi K, Yamashita Yi Y, Ohga T, Shirabe K, Shimada M, et al. Tie2 vascular endothelial receptor expression and function in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:861-867
43. Jain RK. Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res* 1988;48:2641-2658
44. Le Moigne F, Durieux M, Bancel B, Boublay N, Boussel L, Ducerf C, et al. Impact of diffusion-weighted MR imaging on the characterization of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *Magn Reson Imaging* 2012;30:656-665
45. Okamoto D, Yoshimitsu K, Nishie A, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, et al. Enhancement pattern analysis of hypervascular hepatocellular carcinoma on dynamic MR imaging with histopathological correlation: validity of portal phase imaging for predicting tumor grade. *Eur J Radiol* 2012;81:1116-1121
46. Min JH, Kim YK, Choi SY, Jeong WK, Lee WJ, Ha SY, et al. Differentiation between cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma with target sign on diffusion-weighted imaging and hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR imaging: classification tree analysis applying capsule and septum. *Eur J Radiol* 2017; 92:1-10
47. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Imai Y, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan. *Liver Cancer* 2014;3:458-468
48. Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center. *Practice guidelines for management of hepatocellular carcinoma 2018*. Seoul, Goyang: KLCA, NCC 2018
49. Kim YY, An C, Kim S, Kim MJ. Diagnostic accuracy of prospective application of the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) in gadoxetate-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2018;28:2038-2046
50. Kim YY, Kim MJ, Kim EH, Roh YH, An C. Hepatocellular carcinoma versus other hepatic malignancy in cirrhosis: performance of LI-RADS version 2018. *Radiology* 2019;291:72-80
51. An C, Park S, Chung YE, Kim DY, Kim SS, Kim MJ, et al. Curative resection of single primary hepatic malignancy: Liver Imaging Reporting and Data System category LR-M portends a worse prognosis. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209:576-583
52. Choi SY, Kim SH, Park CK, Min JH, Lee JE, Choi YH, et al. Imaging features of gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging for identifying cytokeratin 19-positive hepatocellular carcinoma: a retrospective observational study. *Radiology* 2018;286:897-908
53. Chernyak V, Tang A, Flusberg M, Papadatos D, Bijan B, Kono Y, et al. LI-RADS® ancillary features on CT and MRI. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:82-100
54. Kim H, Park MS, Choi JY, Park YN, Kim MJ, Kim KS, et al. Can microvessel invasion of hepatocellular carcinoma be predicted by pre-operative MRI? *Eur Radiol* 2009;19:1744-1751
55. Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB Jr, Lamm RL, Beaulieu CF, Jain KA. Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement at arterial phase CT. *Radiology* 2000;215:746-751
56. Lee JH, Lee JM, Kim SJ, Baek JH, Yun SH, Kim KW, et al. Enhancement patterns of hepatocellular carcinomas on multiphasic multidetector row CT: comparison with pathological differentiation. *Br J Radiol* 2012;85:e573-583
57. Tsunematsu S, Chuma M, Kamiyama T, Miyamoto N, Yabusaki S, Hatanaka K, et al. Intratumoral artery on contrast-enhanced computed tomography imaging: differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging* 2015;40:1492-1499
58. Suh YJ, Kim MJ, Choi JY, Park YN, Park MS, Kim KW. Differentiation of hepatic hyperintense lesions seen on gadoxetic acid-enhanced hepatobiliary phase MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W44-W52
59. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, Kozaka K, Kobayashi S, Koda W, et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: correlation between biologic features and signal intensity on gadoxetic acid-enhanced MR images. *Radiology* 2012;265:780-789
60. Erra P, Puglia M, Ragozzino A, Maurea S, Liuzzi R, Sabino G, et al. Appearance of hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced hepato-biliary phase MR imaging: a systematic review. *Radiol Med* 2015;120:1002-1011
61. Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, Komuta M, Effendi K, Tanami Y, et al. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoxetic acid in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:1080-1087
62. Yamashita T, Kitao A, Matsui O, Hayashi T, Nio K, Kondo M, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging and alpha-fetoprotein predict prognosis of early-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology*

2014;60:1674-1685

63. Kim JW, Lee CH, Kim SB, Park BN, Park YS, Lee J, et al. Washout appearance in Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: a differentiating feature between hepatocellular carcinoma with paradoxical uptake on the hepatobiliary phase and focal nodular hyperplasia-like nodules. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1599-1608
64. Guo Y, Li W, Cai W, Zhang Y, Fang Y, Hong G. Diagnostic value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging to distinguish HCA and its subtype from FNH: a systematic review. *Int J Med Sci* 2017;14:668-674
65. Kim R, Lee JM, Shin CI, Lee ES, Yoon JH, Joo I, et al. Differentiation of intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma on gadoxetic acid-enhanced liver MR imaging. *Eur Radiol* 2016;26:1808-1817
66. Hwang J, Kim YK, Park MJ, Lee MH, Kim SH, Lee WJ, et al. Differentiating combined hepatocellular and cholangiocarcinoma from mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2012;36:881-889
67. Choi JY, Kim MJ, Park YN, Lee JM, Yoo SK, Rha SY, et al. Gadoxetate disodium-enhanced hepatobiliary phase MRI of hepatocellular carcinoma: correlation with histological characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:399-405
68. Jeong HT, Kim MJ, Kim YE, Park YN, Choi GH, Choi JS. MRI features of hepatocellular carcinoma expressing progenitor cell markers. *Liver Int* 2012;32:430-440
69. Shin SK, Kim YS, Shim YS, Choi SJ, Park SH, Jung DH, et al. Peritumoral decreased uptake area of gadoxetic acid enhanced magnetic resonance imaging and tumor recurrence after surgical resection in hepatocellular carcinoma: a STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7761
70. Ishigami K, Yoshimitsu K, Nishihara Y, Irie H, Asayama Y, Tajima T, et al. Hepatocellular carcinoma with a pseudocapsule on gadolinium-enhanced MR images: correlation with histopathologic findings. *Radiology* 2009;250:435-443
71. An C, Rhee H, Han K, Choi JY, Park YN, Park MS, et al. Added value of smooth hypointense rim in the hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MRI in identifying tumour capsule and diagnosing hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2017;27:2610-2618
72. Kim B, Lee JH, Kim JK, Kim HJ, Kim YB, Lee D. The capsule appearance of hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MR imaging: correlation with pathology and dynamic CT. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11142

간세포암의 조영증강 자기공명영상: 가도세틱산 조영증강 영상을 중심으로

김승섭 · 최진영* · 이형진

간세포암은 만성 간염이나 간경변과 같은 간세포암 고위험군 환자의 경우 병리학적 진단이 없이도 조영증강 CT나 MR에서의 특징적인 영상 소견만으로 확진할 수 있다. 그러나 임상에서는 특징적인 영상 소견을 보이지 않는 간세포암이나 간세포암과 유사한 국소 간 병변을 흔히 마주치게 된다. 간세포암의 영상진단 기준은 역동적 조영증강 형태를 기반으로 하므로 국소 간 병변의 조영증강 형태에 대해 통합적으로 이해하는 것은 매우 중요하다. 본 종설에서는 가도세틱산 조영증강 MRI에서 간세포암의 전형적, 비전형적 조영증강 형태 및 연관된 조직병리 소견과 예후 인자에 대해 통합적으로 고찰하고자 한다.

연세대학교 의과대학 세브란스병원 방사선외과학연구소 영상의학과