

in vivo Non-invasive Surrogate Marker

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학교실

이 상 옥

두경부에는 생명유지에 중요한 장기들이 밀집해 있기 때문에 종양에 대한 치료가 종료된 후에도 환자가 치료 전과 같은 삶의 질을 유지할 수 있는가 하는 점을 치료 계획 시 고려해야 한다. 만약 광범위한 절제가 수술 테크닉의 발전에 의해 가능해진다면 해도 환자의 삶의 질을 고려하면 모든 환자에서 수술적 치료를 적용하는 것은 바람직한 치료라 생각되지 않는다. 장기보존이 가능한 비수술적 치료방법을 적용함에 있어서 제한요소는 치료전에 치료의 반응을 예측할 수 있는 확실한 방법이 없다는 점이다.

종양의 치료에 있어서 진단방법, 치료방법 등은 꾸준히 발전을 거듭하고 있다. 특히 방사선치료방법은 3차원 입체조형치료, 세기조절방사선치료, 정위방사선치료 등으로 급속한 발전을 하고 있고 방사선치료성적 역시 상당히 향상될 것으로 기대된다. 그러나 아직까지 방사선치료나 항암치료는 반응을 치료 전에 예측할 수 없다는 문제점을 가지고 있다. 방사선생물학적 연구가 진행되어 몇몇 방사선치료 반응을 예측할 수 있는 인자들이 밝혀졌지만 연구자에 따라 재현성이 낮고 방법이 복잡하고 어려워 실제 임상에서 적용은 불가능한 경우가 대부분이다. 따라서 방사선치료에 대한 효과 예측시험(predictive assay)으로 적절한 표준적 방법은 아직까지 없다고 할 수 있다. 다만 항암제 반응이 있는 경우 방사선치료에 반응 보일 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.

PET은 현재 새롭게 발전하고 있는 기능적 영상진단 방법이다. PET은 종양세포의 대사활동 상태를 파악하여 종양의 재발, 방사선에 의한 조직괴사, 종양내의 저산소 상태 구별, 종양세포의 증식상태 파악 등에 유용하게 활용될 수 있어 종양학 분야에서 발전 가능성이 매우 높은 검사방법이라 생각된다. FDG-PET은 종양 내 대사활동을 측정하는 기능적 영상진단 방법으로 매우 전망이 밝다고 할 수 있는데 방사선치료에 대한 반응을 손상 받은 암세포의 대사활동 변화를 통해 조기에 예측할 수 있는지 알아본 연구결과에 따르면 다음과 같다. 방사선치료 중 FDG-PET의 변화가 전혀 없는 경우는 방사선에 저항을 보이는 것으로 생각되었다. 방사선치료 종료 시점에서 FDG-PET상 완전반응을 보이지 않는 경우 종양이 잔존할 가능성이 매우 높다고 생각되었다. 따라서 방

사선치료 중에 시행하는 FDG-PET이 방사선치료 반응을 미리 예측하는데 도움이 될 것으로 생각하고 있다.

종양 내 존재하는 저산소증 암세포는 종양치료의 주요한 실패원인 중의 하나이다. 저산소증 상태에 있는 종양세포는 악성도가 심해지고 예후 역시 불량한 것으로 알려져 있다. 저산소증 암세포는 방사선치료나 항암제에 대해서도 내성을 나타내는 것으로 알려져 있으며 혈관공급의 부족으로 약물이 효과적으로 전달되지 못하는 문제점을 가지고 있다. 또한 수술 후 치료결과에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 종양내 저산소증을 확인하기 위한 비침습적 방법중에서 2-nitroimidazoles은 가장 보편적으로 많이 연구되어온 물질이고, 저산소증 세포에 결합하고 결합된 조직에 대한 영상을 얻는 것이 가능한 것이 증명되었다. 저산소증 증감제로 개발된 nitroimidazole 계통의 화합물인 misonidazole과 fluoromisonidazole은 저산소 상태의 조직에서 비가역적으로 축적되는 것으로 알려져 있다. Fluorine-18 fluoromisonidazole (^{18}F FMISO)이 저산소증 조직에 결합한다는 사실은 *in vitro*, *in vivo* 실험에서 증명되어 있다. ^{18}F FMISO-PET 검사를 통해서 뇌경색이나 뇌출혈로 인한 뇌조직에서 저산소증을 증명하였고, 사람종양에서도 확인하였다.

세포 증식성을 반영하는 방사성 표지 thymidine이 있으며, 세포실험과 동물실험에서 새로 생성되는 DNA로 결합되어 들어감이 밝혀져 있다. 체내에서 대사되지 않고 안정적이면서 반감기도 긴 방사성 동위원소가 표지된 물질이 필요하게 되었고, 시도된 여러 화합물 중 이에 가장 적합한 화합물 중의 하나가 ^{18}F -FLT(3-Deoxy-3- ^{18}F Fluorothymidine)이다. ^{18}F -FLT의 *in vitro* 세포 섭취 실험들과 제한된 임상 연구보고 결과들은 ^{18}F -FLT가 차세대 유망 종양 영상용 방사성의약품임을 보여 주고 있다. 이를 이용한 PET 영상은 종양의 증식성을 측정, 악성도를 평가하고 치료의 반응 여부를 평가할 수 있는 효과적인 새로운 방법으로 기대를 받고 있다.

이런 개발되었거나 개발 가능한 PET tracer를 적절히 이용한다면 치료전 치료의 결과를 예측할 수 있을 것으로 생각된다.