

구강 악안면 영역의 암종 진단에 있어서 [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose를 이용한 양전자방출 단층촬영의 임상적 연구

김재환 · 김경욱* · 김용각

원자력병원 치과 구강악안면외과, 단국대학교 치과대학 구강악안면외과학교실*

Abstract

CLINICAL STUDY OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY WITH [¹⁸F]-FLUORODEOXYGLUCOSE IN MAXILLOFACIAL TUMOR DIAGNOSIS

Jae-Hwan Kim, Kyung-Wook Kim*, Yong-Kack Kim

Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Korea Cancer center Hospital

*Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry, Dankook University**

Positron Emission Tomography(PET) is a new diagnostic method that can create functional images of the distribution of positron emitting radionuclides, which when administered intravenously in the body, makes possible anatomical and functional analysis by quantity of biochemical and physiological process. After genetic and biochemical changes in initial stage, malignant tumor undergoes functional changes before undergoing anatomical changes. So, early diagnosis of malignant tumors by functional analysis with PET can be achieved, replacing traditional anatomical analysis, such as computed tomography(CT) and magnetic resonance image(MRI), etc. Similarly, PET can identify malignant tumor without confusion with scar and fibrosis in follow up check.

In the Korea Cancer Center Hospital(KCCH) from October 1997 to September 1999, clinical study was performed in 79 cases that underwent 89 times PET evaluation with [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose for diagnosis of oral and maxillofacial tumors, and the data was analysed by Bayesian 2 × 2 Classification Table.

The results were as follows :

Evaluation for initial diagnosis with FDG-PET (P<0.005)

1. Agreement rate or accuracy rate is 88.9%.
2. Sensitivity is 95.2%, and specificity 66.7%.
3. Positive predictive rate is 90.9%, and negative predictive rate 80.0%.
4. In consideration of tumor stage, diagnostic rate in less than stage II was 90% and in greater than stage III 100%.
5. In consideration of tumor size, diagnostic rate in less than T2 was 92.3% and in greater than T3 100%.

After primary treatment, evaluation for follow up check with FDG-PET (P < 0.001)

1. Agreement rate or accuracy rate is 85.4%.
2. Sensitivity is 87.5%, and specificity 82.4%.
3. Positive predictive rate is 87.5%, and negative predictive rate 82.4%.
4. In 24 recurred cases, 6 had distant metastasis, and 5 of them were diagnosed with FDG-PET, resulting in diagnostic rate of FDG-PET of 83.3%.

From the above results, Positron Emission Tomography with [¹⁸F]- Fluorodeoxyglucose appears to be more sensitive and accurate for detecting the presence of oral and maxillofacial tumors, and has various clinical applications such as early diagnosis of tumor in initial and follow up check and detection of distant metastasis.

I . 서 론

김 재 환

139-240, 서울특별시 노원구 공릉동 215-4

원자력병원 구강악안면외과

Jae-Hwan Kim

Dept. of OMFS, Korea Cancer Center Hospital.

215-4, Gongneung-Dong, Nowon-Ku, Seoul, 139-240, Korea

Tel : 82-2974-2501 Fax : 82-2-978-2005

양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET)은 최근에 개발된 새로운 핵의학적 영상 진단 방법으로, 보다 높은 민감도와 해상력을 지닌 3차원적 영상과 더불어 질병부위의 상태를 양적으로 표현한 기능적 영상(Functional Image)을 보여주는 진단 방법이다. 즉, 질병이 형태학적인 변화를 나타내기 이전에

세포수준에서 유전자 변화 및 생화학적 변화과정을 거쳐 당, 아미노산의 이용 증가와 같은 기능적 변화가 나타나기 때문에 이를 응용해, 질병에서 증가된 대사율을 보이는 물질에 양전자를 방출하는 방사성 추적자(Radiotracer)로 표시한 PET용 방사성 핵종(Radionuclide)을 체내에 투여 후 그의 분포와 농도를 조사하여 질병부위의 위치 및 활성도를 알아보는 진단 방법이다⁴⁾. 이를 자세히 살펴보면, 질병부위에 축적된 양전자를 방출하는 PET용 방사성 핵종으로부터 나온 양전자는 수 밀리미터 이동 후 곧 몸 안에 풍부하게 존재하는 전자와 만나서 소멸 반응을 일으키게 된다. 그 결과 항상 서로 180° 방향으로 진행하는 511keV의 에너지를 가진 두 개의 광자를 동시에 방출하게 되며, 이 두 개의 광자를 원형 검출기를 통해 검출해 컴퓨터로 영상을 구성하게 된다. 이때 질병의 기능적 상태에 따라 방사성 핵종의 축적 농도가 달라져 방출되는 양전자의 수가 달라지기 때문에 그에 따른 기능적 영상을 얻을 수 있게 된다⁵⁾. 이와 같은 PET의 특성을 이용하여 임상적으로는 간질에 있어서 원발부위의 진단 및 잔여 뇌조직의 평가, 치매의 조기 진단, 뇌졸중, 관상동맥 질환 그리고, 종양의 진단 등에 널리 이용되고 있다.

여기서 종양학적인 관점에 초점을 맞추어 보면, 종양도 초기 유전자 변화와 생화학적 변화가 나타난 뒤, 해부학적 변화 이전에 기능적 변화가 선행되기 때문에 PET를 이용한 종양의 조기 진단의 가능성이 제시되고 있다. 즉, 컴퓨터 단층촬영(Computed Tomography, CT)이나 자기공명영상(Magnetic Resonance Image, MRI)과 같은 기존의 진단 방법들은 해부학적 형태변화에 근거하여 종양을 진단하기에 어느 정도 크기 이상으로 종양이 자라나야만 진단이 가능하며 특히, 수술 및 방사선 치료와 같은 일차 암종 치료 후 추적 검사(Follow Up Check)시 이전의 치료들로 인하여 근막구조(Fascial Plane)가 변형되거나 파괴되어진 경우, 기존의 해부학적 영상 진단으로는 재발병소와 잔존 암종들을 반흔(Scar)이나 섬유증식증(Fibrosis)등과 명확히 구별하는데 어려움이 있었다. 그러나, PET는 형태적 변화에 의존하지 않고 기능적 변화에 초점을 맞추어 종양을 진단하기에 이러한 문제들에 제한되지 않는 장점이 있다^{23,24)}.

종양의 기능적 또는 대사적 특성을 살펴보면 1976년 Weber⁶⁾가 종양에선 초기부터 유전적 변화가 나타나 핵산 합성과 아미노산 이용 그리고, 해당작용(Glycolysis)과 같은 대사작용에 있어 변화가 생긴다고 보고한 이래, 최근에는 암세포에서 포도당 섭취(Glucose Uptake)가 증가되어 있으며, 이러한 포도당 섭취에 관여하는 인자로서 포도당 운반체(Glucose Transporter, Glut)와 포도당 분해효소(Glycolytic Enzymes) 및 기타 생물학적 요소들이 관여함이 보고됨으로 보다 심도 있게 확인되고 있다²⁵⁾. 그리고, 1980년 Larson 등⁴⁾은 이러한 대사적 특성들로 인하여 [³H]-Thymidine, [³H]-Uridine, [¹⁴C]-2-Deoxyglucose와 같은 방사성 핵종(Radionuclide)들이 주변 정상조직보다 종양조직에 많이 축적되므로, 이를 통해 양전자를 이용한 영상을 얻을 수 있다고 보고하였다. 또한, Sokoloff 등⁶⁾은 [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose(FDG)의 종양 축적 및 이를 통한 PET촬영의 가능성을 보고하였으며, 1988년 Minn 등⁷⁾은 특별히 시준된 감마카메라로 종양의 당섭취를 촬영

함으로 현재의 FDG-PET 촬영의 근거를 마련하였다.

근래에 PET에 사용되는 방사성 핵종들은 아미노산 이용도를 보여주는 [¹⁴C]-Methionine⁸⁾, 단백질 합성에 대한 정보를 제공하는 [¹⁴C]-Tyrosine⁹⁾ 그리고, DNA합성과 세포증식을 보여주는 [¹⁴C]-Thymidine¹⁰⁾과 [¹⁸F]-Fluorodeoxyuridine¹⁰⁾ 그리고, 최근에 개발되어 널리 이용되고 있는, 해당작용(glycolysis)을 보여 주는 [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose (FDG)¹¹⁾가 있다. FDG는 약리적 특성이 잘 알려져 있고, 반감기가 길고, 제작하기도 쉽고, 상업적으로도 유용하며, 대부분의 종양들이 FDG를 이용해 영상화될 수 있으므로 최근에는 PET의 방사성 추적자로 가장 많이 이용되고 있다.

이러한 배경 하에 저자는 구강 악안면 영역의 암종 진단에 있어서 초진 및 추적 검사시 [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose를 이용한 양전자 방출 단층촬영의 진단 효용성과 임상연구를 유용성에 대해 임상연구를 시행하여 다소의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1997년 10월부터 1999년 9월까지 2년간 한국 원자력 병원(Korea Cancer Center Hospital, KCCH)에서 구강악안면 영역의 암종 진단을 위해 내원한 79명에서 89회 [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose (FDG)를 이용한 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET)을 시행한 결과를 대상으로 하여, 최종적으로 PET 결과의 진위(眞僞)여부 판별이 가능했던 64명, 68회의 촬영 결과를 임상 연구하였다. 이중 초진(初診)시 악성종양 진단 여부를 조사하기 위해 27명, 27회의 촬영결과를 연구하였고, 추적검사(Follow Up Check)시 PET의 종양의 재발여부 진단을 알아보기 위해 37명, 41회의 촬영결과를 연구하였다. 남자는 42명, 여자는 22명으로 2 : 1의 성비(性比)를 보였으며, 평균 연령은 52.3세였다.

종양의 발생 부위별 분포 및 조직학적 분포는 Table 1, 2에 요약되어 있다. Table 1, 2에서 초진시 기타(Etc) 6에는 종양 여부의 판별을 위해 PET 촬영을 시행하였기에 비종양(非腫瘍) 병소가 포함되었음을 나타낸다. 이러한 병소들은 최종적으로 설열(2), 상악동염(1), 혈관종(1), 방사선 골 괴사증(1), 구내염(1) 등으로 판명되었다.

2. 연구 방법

본 연구에 사용된 PET 기종은 공간 해상도(Spatial Resolution)가 1cm 정도인 GE Advance™ PET Scanner로 Table 3에 기종설명이 요약되어 있다. 검사 규약(Protocol)은 2D High sensitivity mode로 촬영하였으며 68회의 촬영 모두에서 투과검사(Transmission Scan)는 시행하지 않았다. 촬영 전 6시간 전부터 금식을 시행하였고, 시약은 [¹⁸F]-FDG를 사용하여 350MBq를 정맥을 통해 주사한 후 40~60분 뒤에 전신 PET 촬영(Whole Body PET Scan)을 시행하였다. 단층면(Slice)당 4.25mm 간격으로 35단층면을 1구도(Frame)로 하여 1구도 당 7분씩 5~6구도를 연속적으로 촬영해

Table 1. Distribution of Studied Cancers by Site

	Initial Diagnosis	F/U check	Total
Squamous Cell Ca.	12	20	32
Adenoid Cystic Ca.	4	7	11
Mucoepidermoid Ca.	0	1	1
Sarcomas	3	3	6
Non-Hodgkin's Lymphoma	2	0	2
Malignant Melanoma	0	5	5
Verrucous Ca.	0	1	1
Etc	6	0	6
Total	27	37	64

Abbreviation

Ca. : Carcinoma

전신 PET 촬영을 하였다. 이후 Zasadny 등¹⁰⁾에 의해 고안된 아래의 공식으로 표준 흡착치(Standardized Uptake Value, SUV) 즉, 체내에 축적된 시약의 평균 농도에 대한 중앙의 시약 축적 농도 값을 측정하여 PET 판독시 참고치로 사용하였다.

$$SUV = \frac{\text{Radioactivity Concentration in ROI}}{\text{Injected Dose Patient's Weight}}$$

ROI : Region of Interest

PET 촬영 결과에 대한 판독은 3명의 핵의학자 중 2명 이상의 동의로 내려졌다. 중앙 여부에 대한 최종 확진은 조직검사 및 세포병리학적 검사, 방사선학적 검사를 통해 이루어졌으며, 임상 검사상 비종양 병소로 추정되거나 추적 검사시 의심되는 소견이 없는 경우 연구 대상자의 동의를 얻고 1년 이상의 임상적 관찰로 중앙 여부를 결정하였다.

결과는 비모수적 방법으로, 최종 결과와 PET 검사 모두에서 중앙 진단시 진양성(True Positive), 모두 비종양 판정시 진음성(True Negative), 최종 판정에서 비종양으로 판정되었으나 PET는 중앙으로 진단한 경우는 가양성(False Positive), 최종 판정에서 중앙으로 판정되었으나 PET는 비종양으로 진단한 경우는 가음성(False Negative)으로 설정 후 Bayesian 2×2 Classification Table 분석법(12-15)을 통하여 일치율 또는 정확도(Agreement or Accuracy Rate) 및

Table 2. Distribution of Studied Cancers by Histology

	Initial Diagnosis	F/U check	Total
Maxillar Ca.	4	8	12
Mandibular Ca.	3	6	9
Palatal Ca.	3	5	8
Parotid Ca.	1	2	3
Buccal Cheek Ca.	1	3	4
RMT Ca.	2	3	5
Tongue Ca.	2	5	7
FOM Ca.	4	2	6
Gingival Ca.	1	3	4
Etc	6	0	6
Total	27	37	64

Abbreviation

Ca. : Carcinoma

RMT : Retromandibular triangle

FOM : Floor of Mouth

민감도(Sensitivity), 특이도(Specificity), 양성 예견율(Positive Predictive Rate), 음성 예견율(Negative Predictive Rate) 등을 구하였다.

Ⅲ. 연구 결과

1. 초진 검사

초진시 악성 종양 진단을 위해 [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose(FDG)를 이용해 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET)을 시행한 결과 진양성(True Positive)은 20, 진음성(True Negative)은 4, 가양성(False Positive)은 2, 가음성(False Negative)은 1에 나타났다. 이에 대한 Bayesian 2×2 Classification Table 분석을 통해, 일치율 또는 정확도(Agreement or Accuracy Rate)는 88.9%, 민감도(Sensitivity)는 95.2%, 특이도(Specificity)는 66.7%, 양성 예견율은 90.9%, 음성 예견율은 80.0%로 조사되었으며, 각각의 신뢰도는 99.5% 이상(P < 0.005)으로 나타났다(Table 4).

병기에 따른 분석을 보면 Stage I, II에서 PET의 중앙 진단율은

Table 3. Parameter of Positron Emission Tomography in Korea Cancer Center Hospital

- GE ADVANCE -

PARAMETER		PARAMETER	
Detector Material	BGO	Cassette	6 detector units
Detector Spacing	4.00×8.50×30.00mm	Cassette No.	56
Crystals/Detector Unit	36(6×6)	Axial FOV	15.3cm
PMT/Detector Unit	2 dual photocathode	Transverse FOV	55cm
Detector Unit Area	12cm ²	Image Planes No.	35 continuous planes
Detector Ring Diameter	93.9cm	Center to Center Plane Spacing	4.25mm
Detector/Ring	672	Coincidence Time Resolution	5.0 nsec (BGO-BGO)
Detector Ring No.	18	Coincidence Windows	12.5 nsec
Total Detector No.	12096	Energy Resolution	20% FWHM

Table 4. Assessment of Initial Diagnosis (P<0.005)

Confirm	PET		Total
	Positive	Negative	
Positive	20	1	21
Negative	2	4	6
Total	22	5	27
Agreement rate	88.9%		
Sensitivity	95.2%		
Specificity	66.7%		
Positive Predictive Rate	90.9%		
Negative Predictive Rate	80.0%		

Table 5. Diagnostic Rate of PET according to the Stage

Stage	No.	Diagnosis	Diagnostic Rate
I	4	3	90%
II	6	6	
III	6	6	100%
IV	5	5	

Table 6. Diagnostic Rate of PET according to the T-Stage

T-Stage	No.	Diagnosis	Diagnostic Rate
I	4	3	92.3%
II	9	9	
III	5	5	100%
IV	3	3	

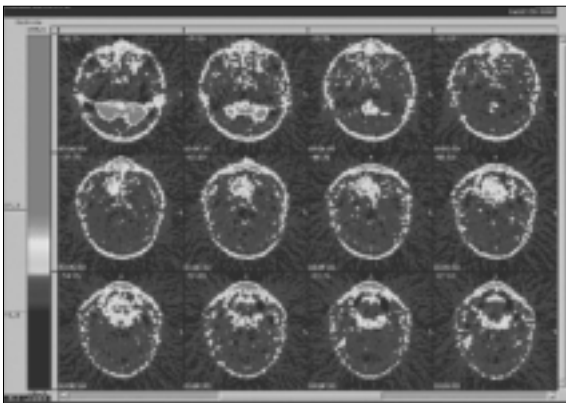


Fig. 1. Case of early detection in initial diagnosis. The whole body FDG-PET scan shows high FDG uptake in right palate. This area was found a adenoid cystic carcinoma with excisional biopsy.

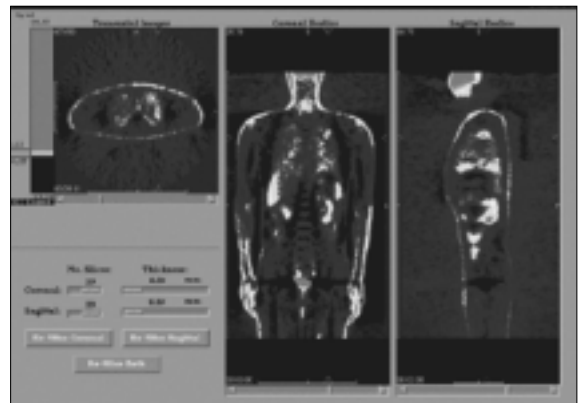


Fig. 2. Case of detection of distant metastasis in follow-up check. The whole body FDG-PET scan demonstrates focal high metabolic lesion in the left upper lung. Palliative treatment was indicated in this case rather than attempted curative surgery.

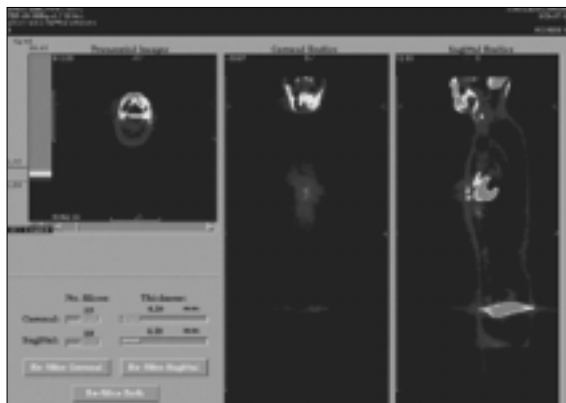


Fig. 3. Case of detection of subclinical recurrence in follow-up check. The whole body FDG-PET scan shows small high metabolic area in the left floor of mouth. But, other diagnostic methods missed this lesion. Because of early subclinical detection, treatment to it could be done with only simple excision.

90%이었으며, stage III 이상에서는 100%이었다(Table 5).

원발병소 크기에 따른 분석에선 T-Stage 1, 2에 대한 PET의 진단율은 92.3%이었고, T3 이상에서는 100%로 나타났다(Table 6).

2. 추적 검사

추적 검사시 재발 종양의 진단을 위해 [¹⁸F]-FDG를 이용해 PET를 시행한 결과 진양성(True Positive)은 21, 진음성(True Negative)은 14, 가양성(False Positive)은 3, 가음성(False Negative)은 3에 나타났다. 이에 대한 Bayesian 2×2 Classification Table 분석을 통해, 일치율 또는 정확도(Agreement or Accuracy Rate)는 85.4%, 민감도(Sensitivity)는 87.5%, 특이도(Specificity)는 82.4%, 양성 예견율은 87.5%, 음성 예견율은 82.4%로 조사되었으며, 각각의 신뢰도는 99.9%이상(P<0.001)으로 나타났다(Table 7).

재발된 24예 중 6예에서 원격 전이(Distant Metastasis)가 확인되었고 이중 5예를 PET가 양성으로 진단해 83.3%의 진단율을 보였다(Table 8).

Table 7. Assessment of Follow-Up Check (P < 0.001)

Confirm	PET		Total
	Positive	Negative	
Positive	21	3	24
Negative	3	14	17
Total	24	17	41
Agreement rate	85.4%		
Sensitivity	87.5%		
Specificity	82.4%		
Positive Predictive Rate	87.5%		
Negative Predictive Rate	82.4%		

Table 8. Diagnostic Rate of PET for Distant Metastasis

Distant Metastasis	No.	Diagnosis	Diagnostic Rate
Lung	4	3	83.3%
Bone	1	1	
Multiple Organ	1	1	

Ⅳ. 총괄 및 고찰

양전자 방출 단층촬영(Positron emission tomography, PET)은 양전자를 방출하는 방사성 핵종(Radionuclide)을 함유한 약물을 체내에 투여하여 방출되는 감마선을 검출해 인체 내부를 영상화하는 새로운 진단 방법으로, 인체 내에서 일어나는 생화학적-생리학 과정 양적으로 분석할 수 있는 특징을 가지고 있다. 즉, 질병에 있어서 신경전달물질 수용체(Neurotransmitter Receptor) 이상과 같은 세포간의 정보교환 이상이나 포도당이나 아미노산의 이용과 핵산 등의 비정상적 합성 등에 대한 평가도 가능하다^{14,17)}. 이로 인해 임상적으로, 질병이 해부학적인 변화를 나타내기 이전에 기능적 변화가 선행한다는 사실에 근거하여 병소의 조기 진단이 중요한 질병과 병소의 위치 확인 뿐 아니라 병소의 활성도 여부의 판별이 중요한 질병 등의 진단에 유용하다. 그리하여, 종양의 원발성 및 전이성 병변의 발견 그리고, 간질의 원발부위 진단 및 잔여 뇌조직의 기능 평가, 치매와 뇌졸중 등의 조기 진단 및 위험환자의 규명, 관상동맥 및 심근질환 등의 진단 및 평가 등 다양하게 임상 응용되고 있다.

PET를 종양학적인 관점에 초점을 두고 살펴보면, 1976년 Weber⁹⁾가 종양에선 초기부터 유전적 변화가 나타나 핵산 합성과 아미노산 이용 그리고, 해당작용(Glycolysis)과 같은 대사작용에 있어서 변화가 생긴다고 보고한 이래, 최근에는 암세포에서 포도당 섭취(Glucose Uptake)가 증가되어 있으며, 이러한 포도당 섭취에 관여하는 인자로서 포도당 운반체(Glucose Transporter, Glut)와 포도당 분해효소(Glycolytic Enzymes) 및 기타 생물학적 요소들이 관여함이 보고됨으로 Weber의 주장을 보다 심도 있게 확인해 주고 있다²³⁾. 그리고, 1980년 Larson 등⁴⁾은 이러한 대사적 특성들로 인하여 ³H-Thymidine, ³H-Uridine, ¹⁴C-2-Deoxyglucose와 같은 방사성 핵종들이 주변 정상조직보다 종양조직에 많이 축적되며, 1989년에는 PET에 사용되는 여러 방사성 핵종들이 정상조직보다

Table 9. Review of Literatures for Initial Diagnosis

	KCCH*	McGuirt	Laubenbacher
	1998년	1998년	1995년
	14명	45명	25명
Sensitivity	95.2 %	83 %	90 %
Specificity	66.7 %	82 %	96 %

*: 원자력 병원(KOREA CANCER CENTER HOSPITAL, KCCH)

Table 10. Review of Literatures for Follow-Up Check

	KCCH*	Lowe	Anzai	Lapela
	1998년	1997년	1996년	1995년
	19명	28명	12명	15명
Sensitivity	87.5%	90%	88%	88%
Specificity	82.4%	83%	100%	86%

*: 원자력 병원(KOREA CANCER CENTER HOSPITAL, KCCH)

는 종양에 보다 더 많이 축적되는 경향이 있음을 보고하였다¹⁸⁾. 또한, Sokoloff 등⁶⁾은 [¹⁸F]-Fluorodeoxyglucose(FDG)의 종양 축적 및 이를 통한 PET촬영의 가능성을 보고하였으며, 1988년 Minn 등⁷⁾은 특별히 시준된 감마카메라로 종양의 당섭취를 촬영함으로써 현재의 FDG-PET 촬영의 근거를 마련하였다. 최근에는 FDG가 방사선 핵종으로 많이 이용되는데, 이는 종양에 있어서 해당작용(Glycolysis)이 증가함을 이용한 방사성 핵종으로 약리적 특성이 잘 알려져 있고, 반감기가 길고, 제작하기도 쉽고, 상업적으로도 유용하며, 대부분의 종양들이 FDG를 이용해 영상화될 수 있는 장점이 있다. 악성종양과 관련되어 해당작용이 증가함은 1930년 대부터 발견되었으며 Warburg^{19,21)}의 지속적인 연구로 종양세포는 높은 호기성 해당작용(Aerobic Glycolysis)을 보임이 밝혀져 왔다. 이와 같은 연구들로 PET를 이용한 진일보한 종양 진단 개념들이 제시되고 있는데, 종양의 해부학적 변화에 선행하는 기능적 변화를 감지하여 초진 및 추적 검사시 종양의 조기 진단이 가능하다는 것과 방사선 치료나 항암 화학 요법과 같은 치료 후 종양의 기능적 상태를 비교하여 치료 효과를 판정하거나 종양의 예후 판정 등에 이용될 수 있다는 주장들이 제시되고 있다.

1992년 Bailet 등²⁰⁾은 초진시 두경부 영역의 암종에 대한 진단을 위해 FDG를 이용한 PET의 유용성을 평가하였는데, 16명의 환자 모두에서 암종을 진단해 내 PET의 유용성을 보고하였다. 또한, McGuirt 등²⁰⁾도 25명의 환자를 연구하여 PET로 22명에서 암종을 진단하였으나 1명은 가음성(False Negative) 그리고, 나머지 2명은 불확정적 병소로 판명되었다고 보고하였다. 이와 유사하게 Rege 등²⁴⁾과 Greven 등²⁵⁾, Wong 등²⁶⁾도 PET가 초진시 암종진단에 있어서 유용하다고 보고하였다. 실제로 암종진단에 있어서 기존의 CT나 MRI와 같은 해부학적 영상방법으로는 암종이 어느 정도 자라나 구조적 또는 형태학적인 변화가 나타나야 진단이 가능하지만 PET는 종양의 생화학적인 변화에 초점을 맞추어 진단하므로 보다 정확하고 빠르게 진단할 수 있기에 1991년 Wagner²⁷⁾는 PET가 CT나 MRI와 같은 기존의 진단 방법들을 대체할 것이라고 주장하였다. 1998년 McGuirt 등²⁸⁾은 다시 45명의 환자를 대상으로

PET-FDG를 이용해 경부 임파절 전이 여부를 검사한 결과, 83%의 민감도와 82%의 특이도를 보고하였다. 1995년 Laubenbacher 등²⁹⁾도 22명의 환자를 대상으로 PET 검사를 시행한 결과, 90%의 민감도와 96%의 특이도를 보고하였다. McGuirt 등과 Laubenbacher 등의 결과와 본 연구의 조사결과 비교는 Table 9에 요약되어 있다. 여기서 특이한 것은 본 연구의 결과에서만 특이도가 민감도보다 매우 낮게 나타났는데, 이는 환자 대상에 있어서의 차이 때문인 것으로 고려된다. 즉, 본 연구에서는 종양이 의심되는 경우에서 종양 검사 및 타부위의 전이 여부를 알아보기 위해 PET-FDG 검사를 시행하였기에 가양성(False Positive)으로 오진될 가능성이 높은 비종양 환자가 포함되어 특이도가 낮아졌지만, McGuirt 등과 Laubenbacher 등은 종양이 확인된 환자에서 병기 결정을 위해 경부 및 원격전이 여부를 확인한 것이었기에 특이도가 높게 나타났다고 사료되어진다.

또한, PET는 재발 또는 잔여 암종의 진단에 있어서도 유용한 것으로 보고되고 있는데, 기존의 CT와 MRI는 수술이나 방사선 치료 후 근막 구조(Fascial Plane)가 변형되거나 파괴된 경우 반흔(Scar)이나 섬유증식증(Fibrosis)등과 종양을 구별해 내는데 어려움이 있다. 그러나, 이러한 경우에도 PET는 암종의 대사적 변화에 초점을 두고 진단하므로 매우 유용한 것으로 보고되고 있다. Greven 등³⁰⁾은 18명의 환자를 대상으로 방사선 치료 후 PET로 재발 여부를 진단하여 11명에서는 정상소견을 보였고 결국에도 재발이 안된 것으로 나타났으나 7명에서는 비정상적인 PET소견을 보여 조직검사 결과 6명이 재발한 것으로 판명되었다고 보고하였다. 또한, Bailet 등³¹⁾은 방사선 치료를 받은 10명의 환자를 대상으로 PET와 MRI를 통한 재발 여부 조사를 비교하였는데 MRI상에서는 10명의 환자 모두에서 음성 또는 진단이 불확정적인 것으로 판명되었으나 PET는 10명 모두에서 정확히 재발여부를 판별하였다고 보고하였다. 암종에 대한 일차 치료 후 추적 검사시 재발 여부 확인을 위해 PET-FDG 검사시 본 연구에서의 결과는 민감도(Sensitivity) 91%, 특이도(Specificity) 75%로 나타났으며, Myers 등³²⁾과 Lowe 등³³⁾, Aizai 등³⁴⁾, Lapela 등³⁵⁾과의 결과 비교는 Table 10에 요약되어 있다.

또한, PET는 다양한 방사선 치료나 약물 치료 후 암종의 반응을 평가하는 데에도 사용될 수 있다고 보고되고 있다.^{30,36-38)} Chaiken 등³⁶⁾은 방사선 치료 후 FDG-PET의 활성도가 증가된 경우 9명중 8명에서 재발 내지 지속되는 종양이 관찰되었고 방사선 치료후 잘 치유된 암종의 경우 감소된 FDG-PET활성도를 보이거나 정상조직에선 치료 전후로도 변화가 없어 연속적인 PET 촬영으로 방사선 치료의 효과를 알 수 있다고 보고하였다. 이에 부가적으로 Greven 등^{30,37)}은 방사선 치료 후 FDG-PET의 활성도는 초기에는 오히려 증가하다가 치료 종료시 처음 수준으로 돌아온 후 점차적으로 시간이 경과함에 따라 감소하므로 방사선 종료 후 4개월 정도 지난 후에 PET 검사를 할 것을 추천하였다.

PET는 종양의 예후 판정에 있어서도 유용한 것으로 보고되고 있는데 Haberkorn 등³⁸⁾은 항암화학요법 후 지속적인 CT촬영에 의한 종양의 성장율과 FDG 분포와의 관계를 연구하여 두경부 영역의 암종에 있어서, FDG-PET 활성도의 증가와 종양세포의 증

식 지표(Proliferation Index)간에 긴밀한 관계가 있음을 주목하고 PET에서 FDG 섭취량을 측정하여 종양의 악성도를 예견하는데 이용할 수 있다고 주장하였다. 또한, Reisser 등³⁹⁾은 50명의 환자를 대상으로 치료전 초진시 FDG 섭취량이 높은 경우 보다 나쁜 예후를 보인다고 보고하였다.

한편, PET는 전술한 여러 장점들이 있으나 이의 근거가 되는 기능적 변화 감지와 관련된 몇 가지 문제점들이 있다. 1993년 Wahl 등⁴⁰⁾은 종양에 있어서 FDG 섭취는 종양내 혈관 인자, 허혈 정도와 같은 생리적 요소에 따라 크게 영향을 받는다고 주장하였고, 1994년 Kubota 등⁴¹⁾은 종양 주위에 침범한 림프구와 대식세포에서 포도당 대사가 증가함을 보고하였는데, 이는 종양 치료 후에 증가된 대식세포 침윤과 관련되어 가양성율(False Positive Rate)이 높아질 수 있음을 의미한다. 1994년 Larson 등⁴²⁾은 PET-FDG 검사시 급성 육아종이나 농양과 같은 염증상태가 가양성으로 진단될 수 있다고 보고하면서, PET-FDG는 민감도는 높으나 특이도는 부정확하므로 조심스러운 환자 선택으로 염증상태 등을 배제한 가운데 검사를 시행해야 한다고 주장하였다. 또한, Keyes 등⁴³⁾은 주사한 FDG의 양과 주사 후 PET 검사까지의 시간 및 환자의 혈당량(Plasma Glucose Level) 등에 따라서도 FDG 섭취량이 달라지기 때문에 PET-FDG 검사의 정확도에 영향을 줄 수 있다고 보고하였다. 본 임상 연구 과정에서도 14명의 환자를 대상으로 한 초진시 FDG-PET의 유용성 연구에서 2명의 환자에서 가양성(False Positive)이 확인되었는데, 이들은 비종양 병소로 혈관분포가 왕성한 혈관종과 염증세포의 침윤이 우세한 골 괴사증 환자로 판명되었다. 진음성(True Negative)으로 판명된 경우는 실염 2명, 상악동염 1명이었는데, 모두 염증상태가 미약한 상태에서 진단상 혼동을 유발하지 않은 것으로 추측된다. 27명의 환자중 21명이 종양으로 확인되었으며, 가음성(False Negative)으로 진단된 1명은 타병원에서 T1NM₀ 상태에서 조직검사를 시행 후 전원이 되어 PET-FDG 검사를 시행하였기에, 조직검사로 인해 종양이 완전히 절제되었을 가능성도 배제할 수는 없었다. PET의 또 다른 문제점은 해부학적 지표(Anatomical Landmark)가 분명치 않아 해부학적으로 병소의 정확한 크기나 위치를 정할 때에 기존의 CT나 MRI보다 뒤쳐지는 경향이 있다는 것이다. 그러나, 최근에는 CT나 MRI와 같은 해부학적 영상과 PET와의 영상 합성에 의해 보다 정확한 병소의 크기 및 해부학적 위치를 얻을 수 있게 되었다. 이러한 영상 합성은 상호 기록법(Co-registration Technique)에 의해 컴퓨터를 통해 이루어지는데 Chen 등⁴⁴⁾과 Pelizzari 등⁴⁵⁾에 의해 개발된 표면 적합 연산(Surface-fit Algorithm)등을 통해 영상을 합성하게 된다. 이러한 해부학적 영상과 PET의 기능적 영상을 합성함으로써 암종의 조기 진단과 더불어 해부학적으로 보다 정확한 위치에서 조직검사 등을 시행함으로써 종양의 정확한 진단을 내릴 수 있게 되었다.

본 연구 과정에서 PET 검사에 대한 최종 확인은 조직검사 및 1년 이상의 임상적 검사와 기타 2 이상의 진단 방법에서의 결과를 기준으로 내렸다. 초진시 PET의 유용성을 확인한 27예의 연구에서 PET가 양성으로 진단한 22예 모두에선 조직검사로 최종 확인을 하였고, 진음성(True Negative) 4예는 연구 대상의 동의를 얻고

1년 이상의 임상적 관찰로 최종 확인을 하였으며, 1예의 가음성(False Negative)은 임상적으로 의심되는 소견이 나타나 조직 검사로 최종 확인을 하였다.

추적 검사시 재발 종양 진단에 대한 PET의 유용성을 평가한 41예의 연구에선 진양성(True Positive) 21예 중 1년 이상의 임상적 관찰 및 기타 진단장치에서 재발병소로 진단된 1예를 제외하곤 모두 조직검사도 확인하였고, 가양성(False Positive) 3예도 조직 검사로 확인하였다. 진음성(True Negative) 14예는 재발이 의심되었던 4예에서만 조직검사로 확인하였고, 나머지 10예는 연구 대상의 동의를 받고 1년 이상 임상적 관찰로 확인하였으며, 가음성(False Negative) 3예는 모두 조직 검사로 확인하였다. 초진 및 재발 병소의 연구 모두에서 경부 임파절 전이에 대한 평가는 PET가 임파절 전이의 존재 여부를 진단하였는가만 평가하였고 그 수에 대한 진단 여부는 배제하였다.

PET-FDG검사의 유용성 평가에 있어서 고려해야할 부분으로 또 다른 중요한 것은 경제성 여부이다. 1996년 Peter등⁴⁶⁾은 29명의 환자를 대상으로 PET의 경제성을 평가하였는데, 술전 종양에 대한 검사시 PET를 통해 임파절 전이에 대한 정확한 병기판정 및 원격 전이 여부 확인 등으로 9명에서 치료계획의 변경이 나타나 비적응증의 수술을 피할 수 있었고, 미국을 기준으로 2 : 1 정도의 경제적 절감효과를 기대할 수 있었다고 보고하였다. 본 연구에서도 초진시 및 추적 검사시에 PET-FDG 전신 검사를 통해 원격전이를 확인해, 치료계획이 수술에서 전신적 항암 화학요법으로 변경된 것이 8예 존재하며(Fig. 2), 1예의 골육종 경우에선 기존의 진단 방법들로 진단되지 않은 재발 병소를 조기에 발견해 국소마취하의 간단한 절제술로 재발 종양을 완전 절제한 경우가 있었다(Fig. 3). 이러한 결과들을 토대로 PET-FDG의 경제성을 통계적으로 증명하기는 어려우나 한 번에 종양을 조기 진단함과 더불어 원격전이 여부를 확인할 수 있다는 점에서는 유용성이 있는 것으로 고려된다.

1996년 Anzai 등³⁶⁾은 PET와 MRI의 비교 연구 후 추적 검사시 경제성을 고려한 알고리즘(Algorithm)을 제안하였는데, 임상 검사 후 재발 여부가 의심스러운 경우엔 조직 검사를 시행 후 여기서 양성으로 진단된 경우, PET 및 MRI 촬영을 시행해 기타 임파절 전이여부 및 해부학적 위치를 확인 후 재발 종양에 대한 치료를 시행하며, 조직 검사에서 음성으로 확인되거나 임상적으로 별다른 특이소견이 없는 경우엔 전신 PET 검사를 시행해 임상적으로 불명확한 재발 종양 및 원격 전이여부를 판별하고, PET에서 음성인 경우엔 계속적인 추적검사만 시행하며, 양성으로 진단된 경우엔 조직 검사를 시행해 종양인지 여부를 확인해 역시 양성인 경우엔 MRI를 추가 촬영하여 해부학적 위치를 확인 후 치료에 들어가며, 조직 검사에서 음성인 경우엔 계속적인 추적검사를 시행해야 한다고 주장하였다. 그의 이와 같은 주장은 PET가 정확한 해부학적인 위치를 제공하기엔 어려움이 있다는 것과, 민감도는 높으나 특이도는 다소 떨어진다는 Larson 등의 일반적인 견해를 반영한 것으로, 염증상태와 같은 가양성으로 진단될 수 있는 경우들을 고려해 적절한 PET 촬영의 검사규약(Protocol)이 필요함을 보여준다.

마지막으로, PET-FDG는 종양의 기능적 상태를 영상화한다는 점에서 넓은 응용 범위를 가지며, 종양의 예후 판정 및 방사선 치료나 항암 화학요법과 같은 치료 전후의 효과 비교 등 많은 응용 부분들이 계속 연구중이고, 기존의 해부학적 영상기기와의 비교, 분석을 통해 보다 기능적이면서도 해부학적으로도 정확한 영상을 제공하기 위한 영상 합성법 등이 새로이 제시되고있는 등 향후 전도 유망한 진단방법으로 사료되고 있다. 이에 저자는 구강 악안면 영역의 암종 진단에 있어서 초진 및 추적 검사의 두 군(Group)으로 나누어¹⁸F-Fluorodeoxyglucose를 이용한 양전자 방출 단층촬영의 임상적 유용성에 대해 연구 조사하였다.

V. 결 론

양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET)은 종양의 대사적 특성을 이용해 기능적 영상(Functional Image)을 제공해주는 새로운 진단 장치로, 암종의 진단에 있어서 조기 진단, 병기 결정 및 치료 계획의 수립에 있어서 유용하리라 사료되고 있다. 이에 저자는 ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose를 시약으로 사용해 64예의 구강 악안면 영역의 암종에 대해 68회 PET 촬영을 시행하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

초진시 PET의 임상적 유용성에 대한 연구 결과는 다음과 같다. (P<0.005)

- 1) 일치율 또는 정확도(Agreement or Accuracy Rate)는 88.9%로 판명되었다.
- 2) 민감도(Sensitivity)는 95.2%, 특이도(Specificity)는 66.7%로 나타났다.
- 3) 양성 예견율은 90.9%, 음성 예견율은 80.0%로 조사되었다.
- 4) 병기에 따른 분석을 보면 Stage I, II에서 PET의 종양 진단율은 90%이었으며, stage III 이상에서는 100%이었다.
- 5) 원발병소 크기에 따른 분석에선 T-Stage 1, 2에 대한 PET의 진단율은 92.3%이었고, T3 이상에서는 100%로 나타났다.

추적 검사(Follow Up Check)시 PET의 임상적 유용성에 대한 연구 결과는 다음과 같다. (P<0.001)

- 1) 일치율 또는 정확도 85.4%로 판명되었다.
- 2) 민감도는 87.5%, 특이도는 82.4%로 나타났다.
- 3) 양성 예견율은 87.5%, 음성 예견율은 82.4%로 조사되었다.
- 4) 원격 전이(Distant Metastasis)에 대한 진단율은 83.3%로 조사되었다.

이상의 결과를 종합하면, ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose를 이용한 양전자 방출 단층촬영은 구강 악안면 영역의 암종 진단에 있어서 우수한 정확도 및 높은 민감도를 나타냈으며, 초진시 및 추적 검사시 조기 진단 및 원격 전이 여부 판별과 같은 다양한 임상적 유용성을 보였다.

참 고 문 헌

1. Weber G : Enzymology of cancer cells. New Engl J Med 296(1) : 541-551, 1976.
2. Pauwels EKJ, Ribeiro MJ, Stoot JHMB, et al : FDG accumulation and

- tumor biology. Nucl Med Biol 25 : 317-322, 1998.
3. Smith TAD : FDG uptake, tumor characteristics and response to therapy : A review. Nucl Med Commun 19 : 97-155, 1998.
 4. Larson SM, Grunbaum Z, Rasey JS : Positron imaging feasibility studies. I. Selective Tumor Concentration of 3H-thymidine, 3H-uridine, and 14C-2-deoxyglucose, based on the characteristic metabolism of malignancy. Radiology 134(3) : 771-773, 1980.
 5. Lowe VJ, Hoffman JM, DeLong DM, et al : Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. J Nucl Med 36 : 1771-1776, 1994.
 6. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al : The [14C] Deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values on the conscious and anesthetized albino rat. J Neurochem 28 : 897-916, 1977.
 7. Minn H, Joensuu H, Ahonen A, et al : Fluorodeoxyglucose imaging : a method to assess the proliferation activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. Cancer 61 : 1776-1781, 1988.
 8. Bergstrom M, Muhr C, Lundberg PO, et al : Rapid decrease in amino-acid metabolism in prolactin-secreting pituitary adenomas after bromocriptine treatment : A PET study. JCAT 11 : 815-823, 1987.
 9. Willemsen ATM, Vanwarde A, Paans AMJ, et al : In vivo protein synthesis rate determination in primary or recurrent brain tumors using L-[1-C-11]tyrosine and PET. J Nucl Med 36 : 411-419, 1995.
 10. Shields AF, Lim K, Grierson J, et al : Utilization of labeled thymidine in DNA synthesis : Studies for PET. J Nucl Med 31 : 337-342, 1990.
 11. Reivich M, Alavi A, Wolf A, et al : Glucose metabolic rate kinetic model parameter determination in humans : The lumped constants and rate constants for [18F]-fluorodeoxyglucose or [11C]-deoxyglucose. J Cereb Blood Flow Metab, 5 : 179-192, 1985.
 12. Zasadney KR, Wahl RL : Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose : Variations with body weight and a method for correction. Radiology 189 : 847-850, 1993.
 13. Begg CB, McNeil BJ : Assessment of radiologic tests : Control of bias and other design considerations. Radiology 167 : 565-569, 1988.
 14. Chang PJ : Bayesian analysis revisited : A radiologist's survival guide. AJR 152 : 721-727, 1989.
 15. Phillips WC, Scott JA : Medical decision making : Practical points for practicing radiologists. AJR 154 : 1149-1155, 1990.
 16. Begg C : Statistical issues in diagnostic medicine. Course syllabus(Lecture 7). New York : Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1990.
 17. Wagner HN Jr, Szabo Z, Buchanan JW, et al : What it is and What it does. In Principles of Nuclear Medicine. New York : 1-8, 1995.
 18. Larson SM : Positron emission tomography in oncology and allied diseases. In : Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. CANCER, Principles and Practice of Oncology. 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott publishing 1989;3(2):1-12
 19. Warburg O, Wind F, Neglers E : On the metabolism of tumors in the body. IN: Metabolism of tumors (Warburg O, ed) Constable, London, 1930:254-270
 20. Warburg O : The metabolism of Tumors. Smith RR Inc. New York 129-169, 1931.
 21. Warburg O : On the origin of cancer cells. Science 123 : 309-314, 1956.
 22. Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, et al : Positron emission tomography : A new precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. Laryngoscope 102 : 281-288, 1992.
 23. McGuirt WF, Greven KM, Keyes JW Jr, et al : Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 104 : 274-278, 1995.
 24. Rege S, Chaiken L, Hoh CK, et al : Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. Cancer 73 : 3047-3058, 1994.
 25. Greven KM, McGuirt WF, Watson X, et al : PET in the evaluation of laryngeal carcinoma. Ann Oto Rhinol Laryngol 104 : 274-278, 1995.
 26. Wong WL, Chevretton E, McGurk M, et al : PET-FDG imaging in the clinical evaluation of head and neck cancer. JR Soc Med 88 : 469-473, 1995.
 27. Wagner HN Jr : Clinical PET : Its time has come. J Nucl Med 32 : 561-564, 1991.
 28. McGuirt WF, Greven KM, Williams DW, et al : PET scanning in head and neck oncology : A review. Head Neck 20 : 208-215, 1998.
 29. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner MC, et al : Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous cell carcinomas. J Nucl Med 36(10) : 1747-1757, 1995.
 30. Greven KM, Williams DW, Keyes JW, et al : Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. Cancer 74 : 1355-1359(b), 1994.
 31. Bailet JW, Sercarz JA, Abemayor E, et al : The use of positron emission tomography for early detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma in postradiotherapy patients. Laryngoscope 105 : 135-139, 1995.
 32. Myers L, Wax K, Nabi H, et al : Positron emission tomography in the evaluation of the N0 Neck. Laryngoscope, 108 : 232-237, 1998.
 33. Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, et al : Evaluation of chemotherapy response on patients with advanced head and neck cancer using [F-18] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Head Neck 19(8) : 666-674, 1997.
 34. Anzai Y, Carroll WR, Quint DJ, et al : Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation : Prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. Radiology 200(1) : 135-141, 1996.
 35. Lapela M, Grenman R, Kurki T, et al : Head and neck cancer : Detection of recurrence with PET and 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 197(1) : 205-11, 1995.
 36. Chaiken L, Rege S, Hoh C, et al : Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27 : 455-464, 1993.
 37. Greven KM, Williams DW, Keyes JW, et al : Distinguishing tumor recurrence from irradiation sequelae with positron emission tomography in patients treated for larynx Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29 : 841-845(a), 1994.
 38. Haberkorn V, Strauss LG, Antonia D, et al : Fluorodeoxyglucose Imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. J Nucl Med 34 : 12-17, 1993.
 39. Reisser C, Haberkorn V : Chemotherapeutic management of head and neck malignancies with positron emission tomography. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 121(3) : 272-276, 1995.
 40. Wahl RL, Clavo AC : Effects of hypoxia on cultured human tumor cell uptake of thymidine, L-methionine and FDG. J Nucl Med 34 : 73, 1993.
 41. Kubota R, Kubota K, Yamada S, et al : Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. J Nucl Med 35(1) : 104-112, 1994.
 42. Larson SM : Cancer or inflammation? : A holy grail for nuclear medicine(editorial). J Nucl Med 35 : 1653-1655, 1994.
 43. Keyes JW Jr : SUV : Standard uptake or silly useless value? J Nucl Med 36 : 1836-1839, 1995.
 44. Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR, et al : Accurate three-dimensional registration of CT, PET and/or MR images of the brain. J Comput Assist Tomogr 13 : 20-26, 1989.
 45. Levin DN, Pelizzari CA, Chen GT, et al : Retrospective geometric correlation of MR, CT and PET images. Radiology 169 : 817-823, 1988.
 46. Peter EV, Thomas RP, Ruth DT, et al : Cost effectiveness of PET imaging in clinical oncology. Nucl Med Biol 23 : 737-743, 1996.