

두경부 편평상피세포암종에서 ¹⁸FDG-PET을 이용한 방사선치료 반응평가*

울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선종양학과¹⁾, 핵의학과²⁾,
이비인후과³⁾, 내과⁴⁾

이상욱¹⁾ · 김재승²⁾ · 류진숙²⁾ · 이병용¹⁾ · 김종훈¹⁾ · 안승도¹⁾ · 신성수¹⁾
김상윤³⁾ · 남순열³⁾ · 송지열¹⁾ · 윤상민¹⁾ · 박진홍¹⁾ · 김성배⁴⁾ · 최은경¹⁾

= Abstract =

Evaluation of the Response of Radiotherapy to Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck using ¹⁸FDG-PET

Sang-wook Lee, M.D.,¹⁾ Jae-seung Kim, M.D.,²⁾ Jin-sook Ryu, M.D.,²⁾
Byong yong Yi, Ph.D.,¹⁾ Jong hoon Kim, M.D.,¹⁾ Seung do Ahn, M.D.,¹⁾
Seong soo Shin, M.D.,¹⁾ Sang yoon Kim, M.D.,³⁾ Soon yuhl Nam, M.D.,³⁾
Siyeol song, M.D.,¹⁾ Sang min Yoon, M.D.,¹⁾ Jin-hong Park, M.D.,¹⁾
Sung-bae Kim M.D.,⁴⁾ Eun kyung Choi, M.D.¹⁾

Departments of Radiation Oncology,¹⁾ Nuclear Medicine,²⁾ Otorhinolaryngology³⁾ and Internal Medicine,⁴⁾
Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Purpose : To evaluate the efficacy of positron emission tomography with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose in discrimination of response in the nasopharyngeal carcinoma patients who treated with radiotherapy.

Methods and Materials : Twenty-four patients who underwent FDG-PET scan before and after radiotherapy for no disseminated head and neck carcinoma at the Asan Medical Center between August 2001 and September 2002 were evaluate by prospective analysis. First FDG-PET scan performed before radiotherapy within 1 month, and second FDG-PET scan performed 1 month after radiotherapy. FDG-PET images were analyzed by standard uptake value (SUV). Follow-up period was more than 6 months.

Results : The pretreatment SUV was 3.4-14.0 (median : 6.0) and posttreatment SUV was ground level-7.7 (median : 2.0). The overall sensitivity and specicity of FDG-PET to evaluate residual tumors in the nasopharyngeal carcinoma patients were 94% and 94%.

Conclusion : FDG-PET is effective in evaluation of radiation response in the nasopharyngeal carcinoma. We think that the timing of one month after finished radiotherapy FDG-PET scan was not too fast to evaluation of radiation response.

KEY WORDS : FDG-PET · Radiotherapy · Head and Neck · Squamous cell carcinoma.

서 론

두경부에 발생하는 종양은 병리학적으로 편평상피세포암

종이 대부분을 차지하고, 비록 주변림프절로 전이가 된다 하여도 두경부에 국한되는 특징을 가지고 있다. 따라서 국소적 치료에 의해 완치될 가능성이 높은 질환이라 할 수 있다. 국소적 치료방법으로 수술과 더불어 방사선치료는

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(02-PJ1-PG3-20802-0009).

교신저자 : 김재승, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 핵의학과

전화 : (02) 3010-4594 · 전송 : (02) 3010-4588 E-mail : jaeskim@amc.seoul.kr

매우 효과적인 치료법이지만 종양이 방사선치료 후 완전히 사멸하였는지 판정하는 것은 매우 어렵다. 그 이유는 우선 방사선치료 후 잔존종양과 방사선치료에 따른 섬유화를 판별하는 것이 용이하지 않기 때문이다. 이런 경우 조직검사를 시행 하고자는 경우 조직검사가 불편하거나 용이하지 않은 경우도 있고 설사 조직을 얻는다 하더라도 방사선에 의한 세포변형과 분열능력을 지닌 잔존세포를 감별 진단하는 것 역시 용이하지 않다. 그러나 실제 임상에서 방사선치료 후 종양을 추적관찰 할 것인지 아니면 최소한으로 줄어든 종양을 그 시점에서 절제할 것인지를 판단하는데 도움이 될 수 있는 검사법이 현재로는 확실한 방법이 없는 상태이다.

[¹⁸F]FDG-PET은 두경부 편평상피세포암에서 예민도와 특이도가 높은 정확한 검사방법중의 하나로 알려지고 있다. 문헌 보고에 의하면 두경부 편평상피세포 종양에서 방사선이나 항암화학제 의한 치료시 [¹⁸F]FDG의 섭취 정도의 변화가 치료반응과 연관이 있는 것으로 알려지고 있다¹⁻³⁾. 따라서 본 저자들은 두경부 종양에서 방사선치료 전후에 [¹⁸F]FDG-PET을 시행하여 방사선 치료결과를 판정하는데 있어서 유용성을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2001년 8월부터 2002년 9월까지 서울아산병원에서 두경부 종양으로 진단 받은 환자들 중에서 조직학적으로 편평상피세포암으로 진단되고, 원격전이 없으며, 근치적 목적의 방사선치료를 시행받은 환자들을 대상으로 하였다. 연

Table 1. Patients characteristics (24 cases).

Characteristics	No. of patients (%)
Gender	
Male	23 (96)
Female	1 (4)
Age	
Range (years)	17-78
Median (years)	59
Primary site	
Nasopharyngeal carcinoma	14 (58)
Pyiform sinus	4 (17)
Tongue cancer	3 (13)
Supraglottic cancer	1 (4)
Glottic cancer	1 (4)
Oropharyngeal wall	1 (4)
Raidation Dose	
Range (Gy)	59.4-78.0
Median (Gy)	70.0

구대상에 포함된 환자는 총 24예였고, 이들 중에서 남자는 23예였고 여자는 1예였다. 연령분포는 17세에서 78세였다(중앙연령값 : 59세). 종양을 해부학적으로 분류해 보면 비인강암이 14예로 가장 많았고, 다음으로 설암이 3예, 하인두암이 4예, 후두암이 2예, 구인두암이 1예였다(Table 1).

2. 연구방법

방사선치료 시작전 4주 내에 제 1 차 [¹⁸F]FDG-PET을 시행하고 방사선치료 종료 후 4주에서 6주 사이에 제 2 차 [¹⁸F]FDG-PET을 시행한다(Fig. 1). [¹⁸F]FDG-PET 촬영을 위해서는 최소 8시간 이상 금식을 한 후 혈당을 측정한다. 만약 당뇨가 있거나 혈당이 높으면 혈당을 조절한 후 시행한다. 환자는 PET scan 1시간 전부터 충분히 긴장을 완하시키고, 약 15mCi [¹⁸F]FDG을 정맥으로 주사한 후 촬영을 시행한다. PET Scanner는 Siemens ECAT HRt를 이용하였다. [¹⁸F]FDG 섭취 정도를 분석하기 위해서 standard uptake value (SUV)를 측정하였다.

$$SUV = \frac{\text{mean regional activity (Bq/mL)}}{\text{injected activity (Bq)/body weight (g)}}$$

SUV 3을 기준으로 악성종양을 나누는 기준으로 이용하였는데, SUV가 2.5에서 3.5인 경우는 경계영역으로 평가하여 조직검사를 시행하였다. 조직검사를 시행하지 않는 경우는 모두 추적조사에 의해 임상적으로 결과를 판정하였다.

결 과

전체 대상환자는 추적되고 있는 상태이며 이들의 추적기간은 7개월에서 16개월이었다. 방사선치료 후 전체 24명의 환자 중에서 2명을 제외한 22명이 완전반응을 보였다. 부분반응을 보인 2예 모두 구제수술을 시행 받았으나 1예는 구제되지 못한 상태로 생존중이고, 1예는 구제수술이 성공하여 무병상태로 추적중이다. 제 2 차 [¹⁸F]FDG-PET scan 후 비인강암 환자와 하인두암 환자 각각 1예에서 간

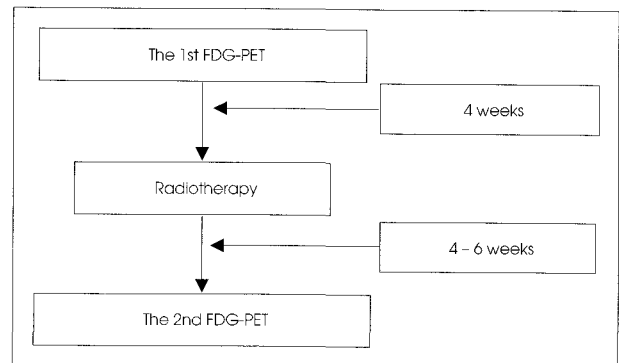


Fig. 1. Diagram of study design.

Table 2. Standard uptake value(SUV) of 24 tumors before and 1 month after radiotherapy

SUV	Primary (median)	Lymph node (median)
Pre-radiotherapy	3.4-14.0(6.5)	1.0-13.9(3.5)
Post-radiotherapy	basal status-6.7(2.5)	basal status-7.7(1.0)

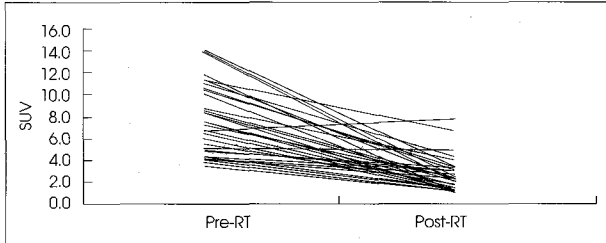


Fig. 2. SUVs of 24 tumors before and 1 months later radiotherapy.

	Abnormal diagnosis	Normal diagnosis	
Abnormal subjects	TP (40) 1.00	FN (0) 0.00	TP + FN = 1
Normal subjects	FP (7) 0.13	TN (49) 0.87	FP + TN = 1
	TP + FP 1.13	FN + TN 0.87	

Fig. 3. Diagram of diagnostic values.

에 전이가 발견되어 추적중이다. 방사선치료 종료 후 완전 반응으로 평가되어 추적중인 22명의 환자중에서 설암 1예가 국소 재발하였다. ^{18}F FDG-PET의 감도와 특이도 그리고 정확도를 계산하기 위하여 ^{18}F FDG-PET sacn의 결과를 원발병소와 림프절로 나누어 SUV를 측정하였다. 단 림프절이 2개 이상 양성인 경우는 가장 높은 SUV 1개만을 측정하였다. 따라서 총 92개 측정된 SUV를 분석하였다(Table 2). 방사선치료 전 SUV는 원발병소에서 중앙값이 6.5(범위 : 3.4-14.0)이었고 방사선치료 후 2.5로(basal status-6.7) 변화하였다. 림프절은 6.0이었으나(범위 : 2.0-13.9) 방사선치료 후 2.0(범위 : basal status-2.3)으로 변화하였다(Fig. 2). 잔존종양이 의심되지 않는 증례에서 SUV가 방사선치료 후 완전히 basal status로 떨어지지 않은 이유는 방사선치료에 의한 비특이적 염증조건 때문일 것으로 생각된다(Fig. 3).

Sensitivity : 100% $[\text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})] \times 100$

Specificity : 87% $[\text{TN}/(\text{TN}+\text{FP})] \times 100$

Overall Diagnostic Accuracy : 90.6%

$[\text{F}^* \times \text{AP} + (1-\text{F}) \times \text{AN}] \times 100$

$\text{F}^* = [\text{TP} + \text{FP}]/[\text{TP} + \text{FP} + \text{FN} + \text{TN}]$

$\text{AP} = \text{TP}/[\text{TP}+\text{FP}]$ AP : accuracy of positive test

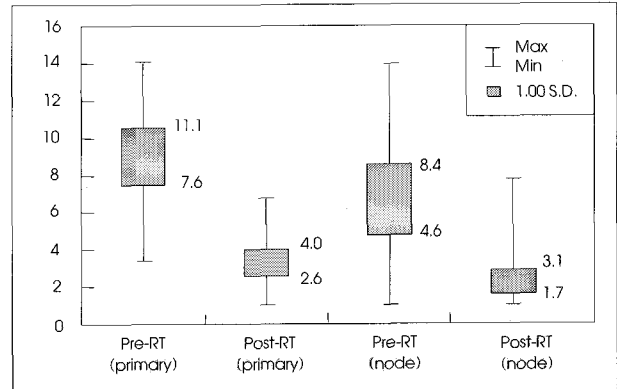


Fig. 4. SUVs before and 1 month later radiotherapy between primary or node lesion.

$\text{AN} = \text{TN}/[\text{TN}+\text{FN}]$ AN : accuracy of negative test

96개 병소에 대한 감도는 100%였고, 특이성은 87%였다. 궁극적인 진단의 정확도는 93.5%로 나타났다. 방사선치료 후 SUV가 각각 4.9와 6.7로 측정된 2예는 모두 임상적으로 부분반응을 보였는데, 2예 모두 수술 후 조직학적으로 잔존종양이 확인되었다. 2예 중 1예는 재발성 설암으로 방사선치료 전 SUV가 11.4였고 방사선치료 후 6.7로 낮아졌지만, 과도한 ^{18}F FDG 섭취가 있는 범위는 변화를 보이지 않았다. 다른 1예는 수술 후 재발한 성문암으로 방사선치료 전 SUV가 5.1이었고 방사선치료 후에는 4.9였다. 방사선치료 후 SUV가 정상범위로 측정되었으나 국소 재발한 경우는 1예로 처음 있던 병변과는 다른 부위의 혀에 재발한 경우로 71세 여자 환자로 방사선치료 전 SUV가 10.6이었고 방사선치료 후 방사선치료 종료 후 3.1로 낮아졌다. 그러나 방사선치료 종료 후 3개월 째 혀에 종양이 발견되어 구제수술을 시행하였다.

고 찰

두경부에는 다양한 해부학적 위치에 병리학적으로 다양한 종양이 발생 할 수 있지만 대부분은 편평상피세포암종이 발생하는데 편평상피세포암종은 방사선치료에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다. 이런 이유로 두경부 종양에 대한 국소적인 치료방법에서 수술과 더불어 방사선치료는 매우 중요한 위치를 차지하고 있다. 한편 두경부에는 생명유지에 중요한 장기들이 집중되어 있어 광범위한 수술적 절제를 시행하는 경우 정상장기의 기능손상으로 삶의 질 저하가 심각한 문제로 되어 왔다. 하지만 방사선치료시 장기보존이 가능하기 때문에 수술에 의한 장기손상으로 인한 삶의 질 저하를 막을 수 있는 장점이 있다 하겠다. 그러나 방사선치료의 단점으로 지적되는 것은 첫째, 방사선치료에 대한 반응유무나 정도를 미리 예측할 수 없다는 점이다. 둘째, 방

사선치료 종료 후 반응을 평가하기 용이하지 않다는 점이 다. 상기 두 가지 문제점을 극복하는데 PET이 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

방사선치료의 반응을 미리 예측하는데 FDG-PET가 유용함은 이미 여러 문헌 보고상에서 밝혀지고 있다⁴⁾⁵⁾. 방사선치료 종료 후 잔존종양이 의심된다면 조기에 구제수술을 시행하는 것은 잔존 암세포의 원격장기로의 전이를 막을 수 있고 가속재증식에 의한 국제수술의 기회를 잃을 가능성을 줄일 수 있기 때문에 이론적으로 타당하다고 생각된다. 따라서 방사선종양학과 의사 입장에서는 방사선치료 종료후 가능한 조기에 잔존종양유무를 판정하는 것은 치료를 향상에 매우 중요한 문제이다. 이런 문제 역시 FDG-PET을 이용하면 비교적 정확하게 판단할 수 있음이 여러 종양에서 밝혀져 있다⁶⁻¹¹⁾. 비인강암에서 방사선치료 후 재발 유무를 판정하는데 FDG-PET이 유용성이 보고되고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 방사선치료 종료 후 FDG-PET를 시행한 경우 FDG의 섭취가 3개월까지 지속적으로 감소함으로 일반적으로 방사선 치료 후 위양성의 가능성을 줄이기 위해서 FDG-PET을 시행하는 시점을 3개월 이후로 제안하는 주장도 있다¹⁵⁻¹⁷⁾. 그러나 FDG-PET를 늦게 시행하는데 있어서의 단점은 우선 방사선치료 후 종양의 크기가 현저히 감소된 경우 환자가 구제수술에 동의하지 않고 추적조사가 되지 않을 가능성 있다. 반대로 환자가 불안한 경우 방사선치료 결과를 알려주는데 너무 장시간을 소요되면 환자나 가족의 불안이 가중될 수 있는 단점이 있다.

본 연구 결과에 의하며 방사선치료 종료 후 4주에 시행한 FDG-PET상 SUV가 3이상이면서 조직검사상 암세포가 없는 경우는 6예였다. 하지만 6예 중에서 4예는 진단당시 SUV의 1/2 이하로 감소하였고, 나머지 2예는 SUV가 3.1과 3.3이어서 모두 3.5이하이므로 경계영역으로 생각되었다. 따라서 위음성이 나올 가능성은 위양성이 나올 가능성 보다 상대적으로 낮고 방사선치료 후 조기에 FDG-PET를 시행하는 경우 위양성의 가능성은 있다 하겠다. 방사선치료 후 SUV가 4.0 이상인 경우는 단 1예에 불과하고 만약 FDG 섭취가 높게 나타나는 부위가 있다면 그곳에 조직검사를 시행하여 확인하면 진단이 가능하므로, 위양성의 가능성을 감안한다 하더라도 4주째 FDG-PET를 시행해도 무방할 것으로 생각되었다.

두경부 종양은 비록 경부 림프절로의 전이가 있다 할지라도 채골상부에 국한되는 특징을 가지고있어 수술이나 방사선치료 등 국소적인 치료방법에 의해 완치 가능한 질병이다. 따라서 정확한 종양의 범위를 파악하고 적절한 치료를 시행하는 것은 두경부 종양 치료의사에 있어서 매우 중요한 과제이다. 경부 림프절 전이 유무를 진단하기 위해서 이학적 검사, CT, MRI 등의 형태학적인 검사 방법이 시행

되어 왔는데, 이런 진단 방법은 한계가 있어 CT 검사상 1cm 미만인 경우도 수술후 병리학적으로 40%에서 전이가 있는 것으로 알려져 있어 경부림프절에 대한 방사선치료 범위를 결정하는데 어려움이 있다¹⁸⁾. 반면 경부림프절은 주변장기의 염증에 의해서도 종대가 잘됨으로 비특이적 림프절 종대 가능성을 배제하는 것도 용이하지 않다. 그러나 FDG-PET은 약 5mm 정도 크기의 림프절도 발견할 수 있어 매우 고무적이라 할 수 있다. 이런 비특이적 림프절 종대를 감별 진단하는데 FDG-PET은 매우 정확도가 높은 검사법으로 알려져 있다. 본 연구 결과에서도 보면 감도와 특이성이 매우 높게 나타났는데, 특히 방사선치료 전 FDG-PET 검사 결과는 매우 정확한 것으로 생각되었다. 문헌 보고에 따르면 SUV가 3 이상인 경우 악성종양으로 판단하는 기준으로 이용하고 있다¹⁹⁻²¹⁾. 진단당시 경부림프절을 양성과 악성으로 나누는 기준값으로 SUV 3.0을 이용하는 것은 효과적이라 생각된다. 향후 방사선치료전 병기 결정하는 데 있어서 FDG-PET이 매우 유용하게 이용될 수 있을 것으로 예측된다. FDG-PET을 이용해서 정확한 종양의 범위를 파악하는 것은 치료성적이나 예후를 예측하는데 도움이 되기도 할뿐더러 기존의 방사선조사 범위를 줄일 수 있다면 치료성적의 저하 없이 환자의 삶의 질 향상에도 많은 기여를 할 수 있을 것으로 기대된다.

두경부암에서 방사선치료 후 치료결과를 판정하는데 FDG-PET는 정확도가 매우 높은 유용한 검사 방법으로 생각되었다. 하지만 향후 더 많은 증례를 통한 임상연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : FDG-PET · 방사선 치료 · 두경부 편평세포암종.

References

- 1) Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, et al : Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. *J Nucl Med.* 1993 ; 34 : 12-17
- 2) Kitagawa Y, Sadato N, Azuma H, et al : FDG PET to evaluate combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy of head and neck neoplasms. *J Nucl Med.* 1999 ; 40 : 1132-1137
- 3) Lowe VJ, Dunphy FR, Varvares M, et al : Evaluation of chemotherapy response in patients with advanced head and neck cancer using [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Head Neck.* 1997 ; 19 : 666-674
- 4) Kunkel M, Forster GJ, Reichert TE, et al : Radiation response non-invasively imaged by [18F]FDG-PET predicts local tumor control and survival in advanced oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology.* 2003 ; 39 : 170-177
- 5) Brun E, Kjellen E, Tennvall J, et al : FDG PET studies during treatment : Prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2002 ; 24 (2) : 127-135

- 6) Nuutinen J, Jyrkkio S, Lehtikoinen P, Lindholm P, Minn H : *Evaluation of early response to radiotherapy in head and neck cancer measured with [11-C] methionine-positron emission tomography. Radiother Oncol. 1999 ; 52 : 225-232*
- 7) Janson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J : *Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer : A method for early therapy evaluation? J Clin Oncol. 1995 ; 13 : 1470-1477*
- 8) Schelling M, Avril N, Nahrig W, et al : *Positron emission tomography using 18F Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol. 2000 ; 18 : 1689-1695*
- 9) Schulte M, Brecht Krauss D, Werner M, et al : *Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG-PET. J Nucl Med. 1999 ; 40 : 1637-1643*
- 10) Romer W, Hanauske A-R, Ziegler S, et al : *Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma : assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. Blood. 1998 ; 91 : 4464-4471*
- 11) Brock C, Young H, O'Reilly S, et al : *Early evaluation of tumor metabolic response using 18 F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography : a pilot study after the phase II chemotherapy schedule for temozolamide in recurrent high grade gliomas. Br J Cancer. 2000 ; 82 : 608-615*
- 12) Fischbein NJ, Assar OS, Caputo GR, et al : *Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Am J Neuroradiol. 1998 ; 19 : 1189-1196*
- 13) Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen RF, Yen TC : *Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and comparison with computed tomography. J Clin Oncol. 1998 ; 16 : 3550-3555*
- 14) Lapela M, Grenman R, Kurki T, et al : *Head and neck cancer : detection of recurrence with PET and 2[F-18]fluoro-2-dexoy-D-glucose. Radiology. 1995 ; 197 : 205-211*
- 15) Greven KM, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, et al : *Distinguishing tumor recurrence from irradiation sequelae with positron emission tomography in patients treated for larynx cancer. Int J Radiat Oncol. 1994 ; 29 : 841-845*
- 16) Greven KM, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, et al : *Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. Cancer. 1994 ; 74 : 1355-1359*
- 17) Mitsuhashi N, Hayakawa K, Hasegawa M, et al : *Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation of radiation response of patients with nasopharyngeal tumor. Anticancer Res. 1998 ; 18 : 2827-2832*
- 18) Eichhorn T, Schroeder HG, Glanz H, Schwerk WB : *Histologically controlled comparison of palpation and sonography in the diagnosis of cervical lymph node metastases. Laryngol Rhinol Otol. 1987 ; 66 : 266-274*
- 19) Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G : *Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med. 1998 ; 25 : 1255-1260*
- 20) Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, et al : *Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. J Nucl Med. 1995 ; 36 : 1747-1757*
- 21) Haberkorn U, Strauss LG, Reisser C, et al : *Glucose uptake, perfusion, and cell proliferation in head and neck tumors : relation of positron emission tomography to flow cytometry. J Nucl Med. 1991 ; 32 : 1548-1555*