

비소세포 폐암의 병기 결정에서 F-18 FDG PET의 역할

인하대학교 의과대학 핵의학교실
현 인 영

The Role of PET in Staging Non-Small Cell Lung Cancer

In Young Hyun, M.D.

Departments of Nuclear Medicine, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Lung cancer has become a leading cause of cancer death in Korea. Accurate staging of non-small cell lung cancer (NSCLC) is essential to the ability to offer a patient the most effective available treatment and the best estimate of prognosis. PET with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) is indicated for the nodal staging of NSCLC and detection of distant metastases. Use of PET for mediastinal staging should not be relied on as a sole staging modality, and positive findings should be confirmed by mediastinoscopy. FDG PET avoids futile surgery by a more accurate selection of patients, especially by the detection of unexpected distant metastases. (Korean J Nucl Med 38(6):481-485, 2004)

Key Words: F-18 fluorodeoxyglucose (FDG), non-small cell lung cancer (NSCLC), positron emission tomography (PET), staging

폐암은 2002년 한국중앙암등록사업의 보고¹⁾에 따르면 발생률 2위, 남녀 통틀어 사망률이 가장 높은 악성 종양으로 폐암의 발생은 지속적으로 증가하고 있으며 현재까지도 환자의 50% 이상이 진단 후 5년 이내에 사망한다. 폐암은 암덩어리를 이루고 있는 구성세포에 따라 크게 소세포 폐암과 비소세포 폐암으로 나뉘게 되고 이 중 비소세포 폐암이 전체 폐암의 75%를 차지하고 있다. 비소세포 폐암은 근치적 절제술이 유일한 치료 방법이므로 예후에 가장 중요한 것은 TNM 병기이고 병기가 낮을수록 완치의 기회가 많아지기 때문에 병기를 결정하기 위해서 수술 전 여러 가지 검사를 시행하게 된다. 그러나 근치적 수술이 가능하다고 판단된 환자 중 20에서 50%만이 절제가 가능한 것으로 알려져 있기 때문에 비소세포 폐암 환자에서 원발병소와 종격동 림프절 전이, 원격 전이 여부에 대한 정확한 평가는 근치적 수술이 이루어지기 위해 매우 중요하다고 할 수 있다.

양전자단층촬영술(positron emission tomography, PET)은 생체의 생리적 반응을 영상화할 수 있는 방법으로 인체의 해부학적 정보를 얻는 컴퓨터단층촬영(CT), 핵자기공명(MRI)과 같은 형

태적 영상과 비교하여 생체의 기능적인 이상을 찾아내는 검사로 기존의 CT/MRI에 대하여 상호보완적 검사라고 할 수 있다. 비소세포 폐암의 PET 촬영에는 주로 F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)를 이용하며 주 적응증은 폐병소의 악성 여부 판정, 병기 결정, 치료 후 평가, 재발 판정이다.

여기에서는 임상적으로 가장 유용하게 사용되고 있는 비소세포 폐암의 병기 결정 특히, 종격동 림프절 전이와 원격 전이 여부에 대한 평가를 위한 F-18 FDG PET의 역할에 대해서 자세히 검토하고자 한다.

N 병기 결정

정기적인 흉부 X선 검사 등의 조기 진단 노력에도 불구하고 비소세포 폐암의 진단 당시 절제 불가능한 III 병기 비소세포 폐암이 전체 중의 약 30%를 차지하고 있다. 그러므로 III 병기 비소세포 폐암으로부터 절제 가능한 I, II 병기 비소세포 폐암을 감별하는 것은 환자의 예후 결정에 매우 중요하다고 할 수 있다.

많은 연구에서 림프절 전이 결정에 대한 CT 결과는 정확하지 않다고 알려져 있다. CT에서 림프절 전이로 판정한 환자 중 40%는 전이가 아닌 양성질환이었고 반면에 CT상 림프절 전이가 없다고 판정한 환자 중 15%에서 N2,3 림프절에 전이가 있었다고 보고되었다.²⁾ F-18 FDG PET은 기존의 CT보다 비소세포 폐암의 종격동 림프절 전이 진단에 대한 예민도와 특이도가 더 높은 것으로 보고되었다. Gambhir 등³⁾은 FDG PET의 예민도, 특이도

• Received: 2004. 12. 3. • Accepted: 2004. 12. 13.

• Address for reprints: In-Young Hyun, M.D., Department of Nuclear Medicine, Inha University Hospital, #7-206, Shinheung-dong, Jung-gu, Incheon 400-103, Korea
Tel: 82-32-890-3171, Fax: 82-32-890-3164
E-mail: iyhyun@dragon.inha.ac.kr

Table 1. Studies on mediastinal lymph node staging of NSCLC using FDG-PET and CT(n.r.: not reported). Sensitivity and specificity are evaluated patient bases on the number of patients studied. Only studies with more than 35 patients were eligible for this evaluation. Cumulative sensitivities and specificities are 87% and 87% for FDG-PET (1039 patients) and 69% and 65% for CT (504 patients), respectively

| Author | Year | Cases | PET | | CT | |
|----------------------------|------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | | Sensitivity | Specificity | Sensitivity | Specificity |
| Valk ⁶ | 1995 | 76 | 83% | 94% | 63% | 54% |
| Bury ⁷ | 1997 | 66 | 88% | 87% | 79% | 72% |
| Vansteenkiste ⁸ | 1998 | 68 | 92% | 95% | 75% | 63% |
| Marom ⁹ | 1999 | 79 | 97% | 87% | 64% | 78% |
| Liewald ¹⁰ | 2000 | 80 | 92% | 76% | n.r. | n.r. |
| Pieterman ¹¹ | 2000 | 102 | 90% | 85% | 75% | 66% |
| Roberts ¹² | 2000 | 100 | 87% | 90% | n.r. | n.r. |
| Poncelet ¹³ | 2001 | 61 | 66% | 84% | 56% | 68% |
| Kernstine ¹⁴ | 2002 | 237 | 81% | 81% | n.r. | n.r. |
| Vesselle ¹⁵ | 2002 | 118 | 80% | 96% | n.r. | n.r. |
| Von Haag ¹⁶ | 2002 | 52 | 66% | 91% | 50% | 65% |

는 각각 83%, 91% CT는 64%, 74%, Dwamena 등⁴⁾은 메타 분석을 통하여 FDG PET의 예민도, 특이도는 각각 79%, 91%, CT는 60%, 77%로 CT보다 FDG PET이 림프절 전이 판정에 유용하다고 보고하였다. 또한 1039명을 총괄한 분석 결과⁵⁻¹⁶⁾에서도 FDG PET의 예민도, 특이도는 각각 87%, 87%로 CT의 69%, 65%보다 높았다(Table 1). 즉, 림프절 전이에 대한 PET의 진단 성적이 CT보다 월등하다는 데는 다른 의견이 없다고 할 수 있다.

종격동 림프절 전이 진단에 대한 이전의 PET 연구^{17,18)}에서 FDG PET의 위음성 결과는 평균 8%로 종격동 내시경의 위음성

결과인 9%(0-16%)와 비슷하여 만약 수술 전 FDG PET에서 림프절 전이가 없다면 종격동 내시경을 생략할 수 있다고 제시하였다. 그러나 FDG PET에서 림프절 전이가 없다 하더라도 CT에서 커진 림프절이 보이면 임상 의들은 형태학적 정보를 무시할 수 없기 때문에 종격동 내시경을 시행하였고 이에 대한 연구 결과를 보면 PET이 음성이라도 30% 정도에서 림프절 전이가 관찰되었다.¹⁹⁾ 또한, 최근의 연구에서도 종격동 림프절 전이에 대한 FDG PET의 예민도는 61%²⁰⁾, 64%²¹⁾로 비교적 낮았고 N2,3에 대한 FDG PET의 음성 예측도는 87%²⁰⁾로 종격동 림프절 병기 결정에

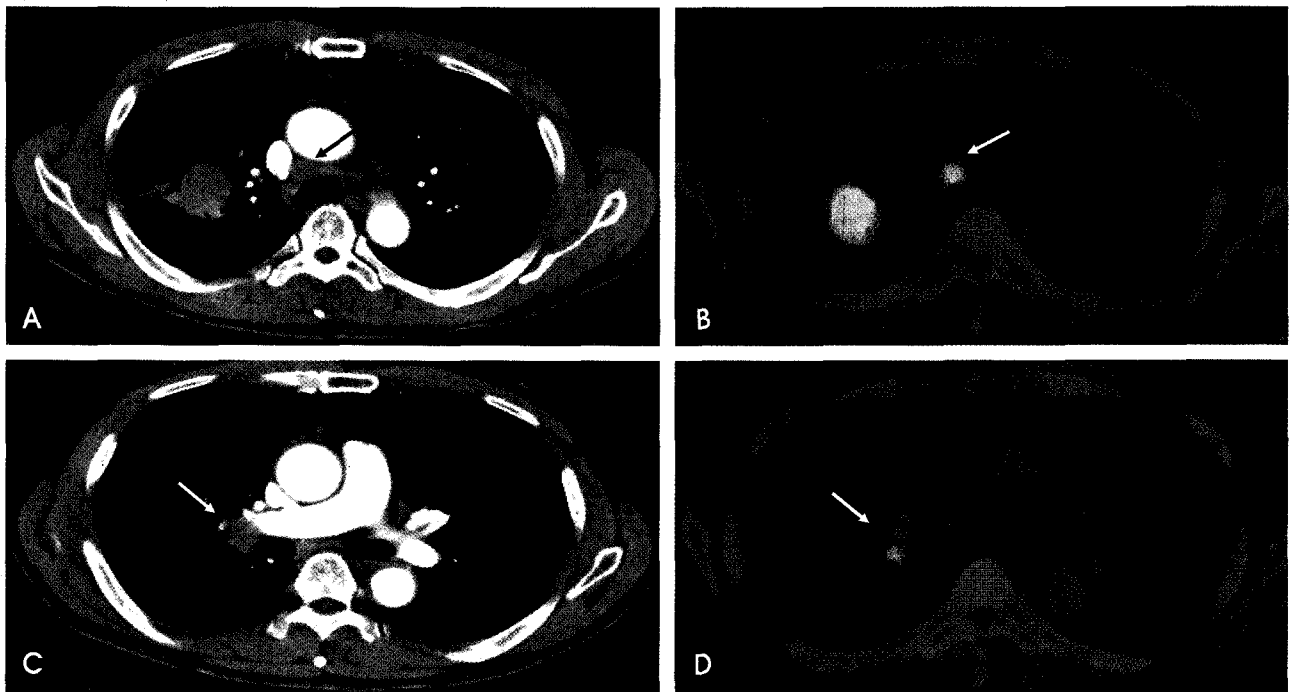


Fig. 1. A 62-y-old man with non-small cell lung cancer. (A, and B) Chest CT and F-18 FDG PET scan shows an enlarged subcarinal lymph node with FDG uptake. (C, and D) Chest CT and F-18 FDG PET scan shows an enlarged right hilar lymph node with FDG uptake. However, excisional biopsy with mediastinoscopy confirmed no tumor cells in subcarinal and right hilar lymph nodes.

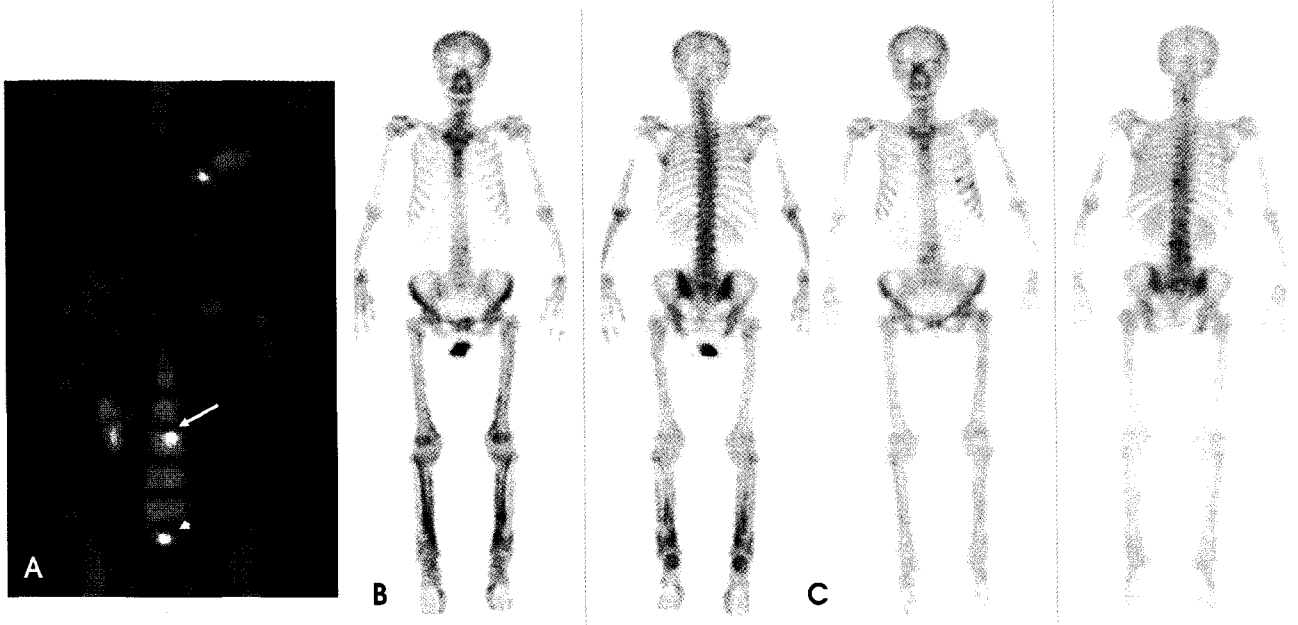


Fig. 2. A 42-y-old woman with non-small cell lung cancer. (A) F-18 FDG PET scan shows an area of FDG uptake in the left upper lobe and subaortic lymph node. Another sites of increased FDG uptake are discovered in L3 (arrow) and S1 (arrowhead) spines. (B) Tc-99m MDP bone scan shows a findings of hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and no areas of increased uptake to suggest bone metastasis. (C) A follow-up bone scan 6 mo later shows multiple areas of increased uptake including L3 and S1 to suggest bone metastasis.

중격동 내시경을 생략할 수 없다고 보고하여 중격동 내시경을 대체할 PET의 역할에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

중격동 내시경 검사의 생략 여부에 대한 다른 제한점으로 FDG PET의 특이도가 완벽하지 않다는 문제점이 있다. FDG는 포도당 대사능을 반영하는 물질로 암특이적인 추적자가 아니기 때문에 대사가 향진되는 염증에서도 섭취가 증가되어 위양성 결과를 초래할 수 있다. 그러므로 FDG PET에서 N2,3 림프절 전이가 있다고 판정된 환자에서도 위양성 결과(Fig. 1)가 있을 수 있고 만약 이 때문에 근치적 절제술이 시행되지 않았다면 환자에게는 완치의 기회가 없어지는 것이므로 FDG PET에서 N2,3 림프절 전이가 있다고 판정된 환자에서도 중격동 내시경을 적극적으로 시행하여 위양성 결과를 일으킬 수 있는 다른 양성 질환을 배제하는 것이 필요하다.

결론적으로 비소세포 폐암 환자에서 중격동 림프절 전이에 대한 PET의 진단 성적은 CT보다는 월등히 좋지만 완벽하지 않은 예민도와, 염증 때문에 초래될 수 있는 위양성 결과 때문에 아직 중격동 내시경을 대신할만한 성적을 보이고 있지는 않은 것으로 추정된다.

M 병기 결정

원격 전이 진단에 대한 PET의 우수성은 전신을 촬영한다는

점과 한 번의 검사로 원발병소와 림프절 전이, 원격 전이에 대한 평가를 동시에 할 수 있다는 점이다. 원격 전이의 진단에 대한 PET의 탁월한 성능은 골전이와 부신 전이를 특이적으로 진단하고, 예상하지 못했던 다른 일차 악성 종양을 찾을 수 있다는 점이다. 폐암에서 골전이에 대한 PET의 예민도와 특이도는 90-92%, 98%로 전신골스캔의 76%, 69%와 비교하면 월등히 높았고 위음성은 1-2%, 위양성 결과는 8-10%로 매우 적었다.^{9,22} 이 등²³의 연구에서는 기존의 검사로 수술이 가능하다고 결정된 환자의 9%에서 전신골스캔보다 PET으로 골전이를 먼저 발견하여 불필요한 개흉술을 줄일 수 있었다(Fig. 2). 폐암 환자의 수술 전 CT의 약 20% 정도에서 커진 부신이 발견되어 전이와의 감별이 필요하다.²⁴ 부신 전이에 대한 PET의 진단 성적은 위음성 결과가 거의 없고 MRI, 또는 세침 검사와 비슷한 성적을 보이기 때문에 만약 CT 상 커진 부신에 FDG 섭취가 없다면 부신에 대한 침습적 검사를 하지 않고 개흉술을 바로 시행할 수 있다고 알려져 있다 (Fig. 3).^{9,22,25,26} 그러나 원격 전이 중 뇌전이 진단에는 PET이 유용하지 않다. Deoxyglucose는 포도당 유도체이므로 인체 내 포도당을 가장 많이 사용하는 뇌에 정상적으로 섭취되기 때문에 뇌전이 평가에는 MRI를 이용하여야 한다. 그 외, PET의 장점은 예상하지 못했던 다른 일차 악성 종양을 같이 찾을 수 있다는 것이다. Reed 등²⁰은 폐암의 병기 결정에 이용된 PET으로 1%의 환자에서 다른 일차 악성 종양(대장, 폐, 갑상선)을 찾아 수술 전 PET

Table 2. Detection of unexpected extrathoracic metastases and frequency of change in patients' management as compared to the intended treatment caused by FDG-PET (studies with more than 35 patients). n.r.: not reported

| First author | Year | Cases | Unexpected M1-stage | Change of patients' management |
|----------------------------|------|-------|---------------------|--------------------------------|
| Bury ⁷ | 1997 | 109 | 7/69 (10%) | 14/109 (13%) |
| Graeber ²⁷ | 1999 | 66 | 6/64 (9%) | 6/66 (9%) |
| Gupta ²⁸ | 1999 | 103 | 6/98 (6%) | 11/103 (11%) |
| Mac Manus ²⁹ | 2001 | 167 | 32/167 (19%) | 32/167 (19%) |
| Marom ⁹ | 1999 | 100 | 9/54 (17%) | 20/100 (20%) |
| Pieterman ³⁰ | 2000 | 102 | 11/102 (11%) | 11/102 (11%) |
| Saunders ³¹ | 1999 | 97 | 16/97 (16%) | 36/97 (37%) |
| Valk ⁶ | 1995 | 99 | 11/99 (11%) | 11/99 (11%) |
| van Tinteren ³² | 2002 | 92 | 7/92 (8%) | n.r. |
| Vesselle ¹⁵ | 2002 | 142 | 24/142 (17%) | 35/142 (25%) |
| Weder ³³ | 1998 | 100 | 13/100 (13%) | 13/100 (13%) |
| Total | | 1177 | 142/1084 (13.0%) | 189/1085 (18%) |

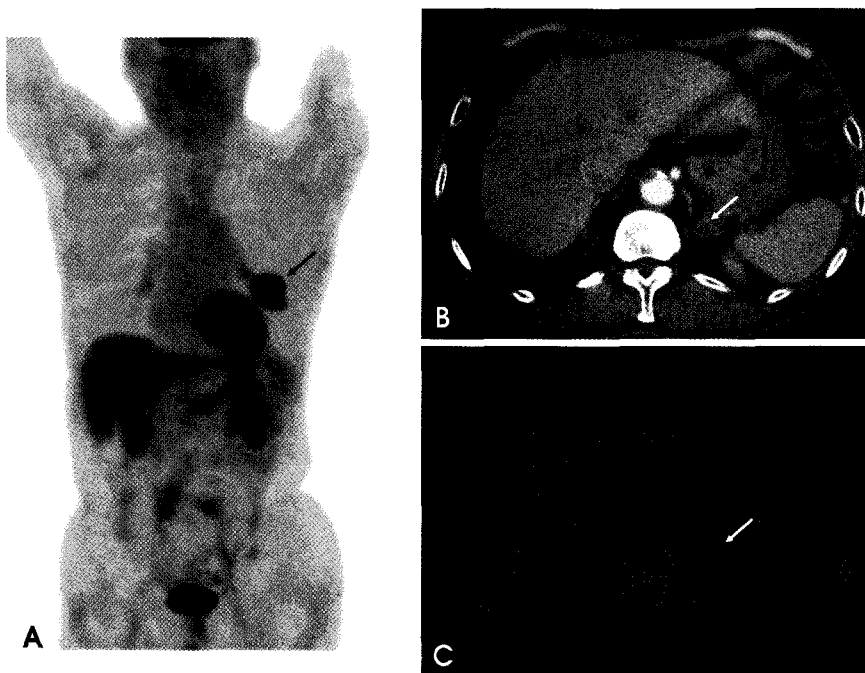


Fig. 3. A 76-y-old man with non-small cell lung cancer. (A) F-18 FDG PET scan shows an area of FDG uptake (arrow) in the left lower lobe. (B) CT scan shows a small nodular lesion in left adrenal gland. (C) A transverse section of PET/CT fusion image shows no increased FDG uptake in left adrenal gland. A follow-up CT scan 6 mo later revealed no interval change in the nodular lesion of left adrenal gland.

이 매우 유용하였다고 보고하였다.

여러 연구^{6,7,9,27-33})를 종합하면 비소세포 폐암의 병기 결정에 PET을 추가함으로써 기존의 검사로 발견되지 못한 원격전이를 13%에서 발견하여 환자에 대한 치료 방침을 18%에서 변화시킬 수 있었다(Table 2). Tinteren 등³²)은 기존의 검사로 병기를 결정하여 근치적 수술을 시행한 환자 중 20%에서 1년 이내에 폐암이 재발되거나 사망하였으나 PET을 같이 시행한 환자에서는 11%만이 재발 또는 사망하였다고 보고하였다. 즉, 비소세포 폐암의 원격 전이 진단에 PET을 사용함으로써 환자에게 근치적 절제술이 되지 못한 불필요한 개흉술을 줄일 수 있는 것이다. 또한 폐암 환자에서 기존의 고식적 검사에 PET을 추가하여 미국은 1154

달러, 일본은 951-1493 달러의 비용을 절감하였다고 보고하였다.^{34,35}) 미국, 일본과는 상이한 우리나라의 PET 수가를 고려한다면 PET의 추가로 더 많은 비용이 절감될 수 있을 것으로 생각되고 앞으로 이에 대한 적극적 연구의 필요성이 있을 것으로 생각된다.

References

1. Annual report of the Korea central cancer registry: Based on registered data from 134 hospitals. Ministry of Health and Welfare. 2003
2. Deterbeck FC, Falen S, Rivera MP, Halle JS, Socinski MA. Defining the appropriate phase for positron emission tomography imaging in the staging

- of patients with suspected lung cancer. *Chest* 2004;125:2300-8.
3. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42(5 Suppl):1S-93S.
 4. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s; meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213:530-6.
 5. Baum RP, Hellwig D, Mezzetti M. Position of nuclear medicine modalities in the diagnostic workup of cancer patients: lung cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:119-42.
 6. Valk PE, Pounds TR, Hopkins DM, Haseman MK, Hofer GA, Greiss HB et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1575-81; discussion 1581-2.
 7. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Hustinx R, Ghaye B, et al. Whole-body 18FDG positron emission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1997;10:2529-34.
 8. Vansteenkiste JF, Strobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2142-9.
 9. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-9.
 10. Liewald F, Grosse S, Storck M, Guhlmann A, Halter G, Reske S, et al. How useful is positron emission tomography for lymph-node staging in non-small lung cancer? *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:93-6.
 11. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2003;343:254-61.
 12. Roberts PF, Follette DM, con Haag D, Park JA, Valk PE, Pounds TR, et al. Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1154-9; discussion 1159-60.
 13. Poncelet AJ, Lonnet M, Coche E, Weynand B, Noirhomme P. PET-FDG scan enhances but does not replace preoperative surgical staging in non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:468-74; discussion 474-5.
 14. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP, Kahn DJ, Bushnell DL, et al. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable non-small cell lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2002;73:394-401; discussion 402.
 15. Vesselle H, Pugsley JM, Vallieres E, Wood DE. The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:511-9.
 16. Von Haag DW, follette DM, Roberts PF, Shelton D, Segel LD, Taylor TM. Advantages of positron emission tomography over computed tomography in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. *J Surg Res* 2002;103:160-4.
 17. Deterbeck FC, Jones DR, Parker LA Jr. Intrathoracic staging. In: Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: and evidence bases guide for the practicing clinician. Philadelphia, PA: W.D. Saunders, 2001;73-93.
 18. Kim B-T. The role of PET in lung cancer *Korean J Nucl Med* 2002;36:28-33
 19. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:879-92.
 20. Reed CE, Horpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050: The utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1943-51.
 21. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant F, O'Halloran E, Coleman RE, Harpole DH, et al. A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1900-5.
 22. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1244-7.
 23. 이승희, 조재화, 류정선, 이홍렬, 현인영, 광승민. 폐암 병기 결정에서 CT와 PET-CT의 비교. *대한폐암학회지*. 2004;4:44 (abstract)
 24. Boland GW, Goldberg MA, Lee MJ, Mayo-Smith WW, Dixon J, McNicholas MM et al. Indeterminate adrenal mass in patients with cancer: evaluation at PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1995;194:131-4.
 25. Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:1357-60.
 26. Deterbeck FC, Jones DR, Molina PL. Extrathoracic staging. In: Deterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, et al, eds. Diagnosis and treatment of lung cancer: and evidence-bases guide for the practicing clinician. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2004;94-1170.
 27. Graeber GM, Gupta NC, Murray GF. Positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose is efficacious in evaluating malignant pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:917-27.
 28. Gupta NC, Graeber GM, Rogers JS, Hishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with FDG and computed tomographic scanning in preoperative staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1998;229:286-91.
 29. MacManus MP, Hicks RJ, Matthews JP, Hogg A, McKenzie AF, Wirth A, et al. High rate of detection of unsuspected distant metastases by PET in apparent stage III non-small-cell lung cancer: implications for radical radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:287-93.
 30. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH. Et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
 31. Saunders CA, Dussek JE, O'Doherty MJ, Maisey M. Evaluation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose whole body positron emission tomography imaging in the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999;67:790-7.
 32. Wan Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1388-92.
 33. Weder W, Schmid RA, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess GK, Steinert H. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998;66:886-92.
 34. Kosuda S, Ichihara K, Watanabe M, Kobayashi H, Kusano S. Decision-tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of whole-body FDG PET in the management of patients with non-small-cell lung carcinoma in Japan. *Ann Nucl Med* 2002;16:263-71.
 35. Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of non-small-cell lung carcinoma. *J Nucl Med* 1996 37:1428-36.