

원발부위미상암에서 F-18 FDG PET (PET/CT)의 임상 이용

김병일

한국원자력의학원 원자력병원 핵의학과

Clinical Application of F-18 FDG PET (PET/CT) in Malignancy of Unknown Origin

Byung Il Kim, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

Diagnosis of primary origin site in the management of malignancy of unknown origin (MUO) is the most important issue. According to the histopathologic subtype of primary lesion, specialized treatment can be given and survival gain is expected. F-18 FDG PET (PET/CT) has been estimated as useful in detection of primary lesion with high sensitivity and moderate specificity. F-18 FDG PET (PET/CT) study before conventional studies is also recommended because it has high diagnostic performance compared to conventional studies. Although there has few data, F-18 FDG PET (PET/CT) is expected to be useful in diagnosis of recurrence, restaging, evaluation of treatment effect, considering that PET (PET/CT) has been reported as useful in other malignancies. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(suppl 1):162-165)

Key Words: MUO, F-18 FDG, PET, PET/CT

서 론

원발부위미상암이라고 함은 주로 경부림프절(또는 기타의 장기)에서 악성종양의 전이가 발견되었으나 병원에서 시행하는 기존의 일련의 검사 과정을 다 거쳤음에도 불구하고 원발부위가 밝혀지지 않은 암을 일컫는다. 전체 악성종양 중에서 0.5-10%를 차지하고 있으며 전신적인 항암치료에 약 1/4이 반응하며 반응하지 않는 경우 약 4.6개월 정도 생존하는 것으로 보고되고 있다.¹⁾ 원발부위미상암의 생존기간은 치료에도 불구하고 평균 6개월 이하로 보고되고 있어 예후가 나쁜 악성종양이다.²⁾

임상 문제

모든 원발부위 미상암에서 치료에 반응이 나쁜 것은 아

니고 원발부위에 따라 치료에 대한 반응이 다르고 예후가 달라 분화가 나쁜 상피암종이나 일반적인 전이성 선암에서는 예후가 나쁘고, 유방암, 난소암, 전립선암에서 전이된 선암에서도 예후가 더 좋으며 편평상피암의 예후가 가장 좋은 것으로 보고되었다.³⁾ 따라서 원발부위의 진단은 원발부위미상암의 치료에서 가장 중요하며 원발부위의 조직학적 특성에 따른 특화된 치료를 적용할 수 있어서 직접적인 암환자의 생존을 향상이 기대된다.

문헌 검토

PubMed에서 PET 또는 positron 또는 positron emission 또는 fluorodeoxyglucose 또는 FDG를 Title/Abstract 내에서 검색하고 다시 MUO 또는 MUP 또는 CUO 또는 CUP를 Title/Abstract 내에서 검색하고 이 두 번의 검색들에서 중복되며 영어로 쓰인 논문을 선정하였다. 선정된 논문들은 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 방법론 체크리스트를 이용하여 근거의 수준을 평가하였고, 이에 따라 권고의 등급을 구별하였다.

• Address for reprints: Byung Il Kim M.D., Department of Nuclear Medicine, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Gongneung-dong 215, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Tel: 82-2-970-1401, Fax: 82-2-970-2404
E-mail: kimbi@krams.re.kr

Table 1. F-18 FDG PET (PET/CT) in Diagnosis of Primary Site of MUO. Results of Literature Search

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수	대상군 특성	PET 영상법 및 판정기준	PET 진단능	다른 진단법과 비교	대상군에 미친 영향
4	2++	진단법평가	53	38-82세의 주로 경부림프절종대로 인한 원발부위미상암	감쇠보정을 하지않은 일반적인 PET / 육안적 분석	PET에 의한 원발부위 진단=38%	경부초음파, 두경부내시경하 조직검사를 포함하여 기존 검사 종합적 진단 예민도 = 0%	38%에서 적절한 치료를 받게하고 조직검사의 위치를 결정함
5	2+	진단법평가	27	36-74세의 경부림프절종대로 인한 원발부위미상암	감쇠보정을 한 일반적인 PET	PET에 의한 원발부위 진단=26%, 27%에서 또 다른 전이진단	경부초음파, 두경부내시경하 조직검사, CT, MRI를 포함하여 기존 검사 종합적 진단 예민도 = 0%	30%에서 치료방침 변경
6	2+	진단법평가	20	18-75세의 다양한 장기(부위)의 원발부위미상암	감쇠보정을 하지않은 일반적인 PET	PET에 의한 원발부위 진단=45%, FP=20%	CT 포함 기존 검사 종합적 진단 예민도 = 0%	1/3에서 extensive 검사를 받지 않게 하고 적절한 치료를 받게함
7	2+	진단법평가	24	35-79세의 다양한 장기(부위)의 원발부위미상암	감쇠보정을 한 일반적인 PET	PET에 의한 원발부위 진단=54%, FP=21%	CT, MRI, USG 포함 기존 검사 종합적 진단 예민도 = 0%	42%에서 치료방침 변경
8	2+	진단법평가	31	22-93세의 경부림프절종대로 인한 원발부위미상암을 제외한 환자군	감쇠보정을 한 일반적인 PET / 기존의 검사결과 참고 판독	PET에 의한 원발부위 진단=26%	기존의 집중적인 검사=0%	38%에서 치료방침변경
9	2+	진단법평가	42	42-77세의 34예의 림프절종대와 8예의 장막전이로 인한 원발부위미상암	감쇠보정을 한 일반적인 PET / 3명의 핵의학 전문의 독립 판독	PET에 의한 원발부위 진단=43(18/42)%, 12%(5/42)에서 dissemination 진단	CT, MRI, USG 포함 기존 검사 종합적 진단 예민도 = 0%	69%에서 치료방침변경
10	2+	진단법평가	41	평균연령 68세의 다양한 장기(부위)의 원발부위미상암	감쇠보정을 하지않은 일반적인 PET / 기존의 검사와 독립적 판독	27%(11명)에서 기존의 검사보다 더 찾음		27%(11명)에서 치료방침변경
11	2+	진단법평가	25	평균연령 58세의 다양한 장기(부위)의 원발부위미상암	감쇠보정을 한 일반적인 PET / 2명의 핵의학의사가 독립적 판독	SEN=100%, SPC=61	CT로만 찾은것이 27%, PET로만 찾은 것이 73%	44%에서 치료방침변경
12	2++	진단법평가		32-78세의 경부림프절종대로 인한 원발부위미상암	감쇠보정을 한 일반적인 PET / 육안적 분석	PET에 의한 원발부위 진단=29%	경부초음파, 두경부내시경하 조직검사를 포함하여 기존 검사 종합적 진단 예민도 = 0%	25%에서 적절한 치료를 받게하고 조직검사의 위치를 결정함
13	1+	메타분석	298	Medline & Cancerlit for the year 1994-2001	PET	SEN=87%, SPC=71%		
16	2+	진단법평가	21	기존의 검사법으로 진단치 못한 조직학적으로 증명된 원발부위미상암	PET/CT	57%에서 원발부위 진단	CT, MRI, USG 포함 기존 검사 종합적 진단 예민도 = 0%	57%에서 치료방침변경
17	2+	진단법평가	21	평균연령 64세의 경부림프절종대로 인한 원발부위미상암	PET/CT / 2명의 핵의학 의사가 독립적 판독	57%에서 원발부위 진단	CT=23%	57%에서 치료방침변경
18	2++	체계적 문헌고찰		Medline for the year 1999-2003	PET	25%		
19	2++	체계적 문헌고찰		Medline search	PET or PET/CT	40%		

1. 원발부위 진단

PET는 기존의 검사법으로 원발부위를 진단치 못한 원 발부위미상암에서 추가적인 검사법으로 기대되기 때문에 이에 대한 연구가 이어지고 있다(Table 1). 초창기 일련의 진단법 평가연구 결과에 의하면 경부림프절의 전이의 형태로 발현되는 원발부위미상암에서 PET를 이용하여 약 1/3 에서 원발부위를 진단할 수 있었으며 원발부위의 진단으로 인해 치료방법의 변경이 적합하게 이루어졌다고 보고되었

다.⁴⁻⁷⁾ 이외의 복강 내 장막 전이에서의 원발부위 진단 등 다양한 부위의 원발부위미상암을 포함한 연구에서도 26-73%에서 원발부위를 진단하여 우수한 성적들을 보고하였다.⁸⁻¹¹⁾ 2007년에 보고된 Johansen 등¹²⁾의 전향적인 연구에서는 29% 진단능과 25%에서의 치료방침 변경이 보고되었다. 2003년 시행된 15개의 연구들에서 298명의 환자들을 메타분석한 결과에 의하면 FDG PET의 원발부위미상암 진단 예민도는 87%, 특이도는 71%로 높은 예민도와 중등

Table 2. F-18 FDG PET (PET/CT) Study before Conventional Studies in MUO. Results of Literature Search

참고 문헌	근거 수준	연구 형태	대상수	대상군 특성	PET 영상법 및 판정기준	PET 진단능	다른 진단법과 비교	대상군에 미친 영향
10	2+	진단법 평가	41	평균연령 68세의 다양한 장기(부위)의 원발부위미상암	감쇠보정을 하지않은 일반적인 PET / 기존검사결과와 독립적으로 판독	11명에서 기존의 검사보다 더 찾을		11명에서 치료방침변경
11	2+	진단법 평가	25	평균연령 58세의 다양한 장기(부위)의 원발부위미상암	감쇠보정을 한 일반적인 PET / 2명의 핵의학과의사가 독립적으로 판독	PET 또는 기존의 검사로 원발부위 진단=48%	CT로만 찾은것이 27%, PET로만 찾은 것이 73%	44%에서 치료방침변경
14	2++	진단법 평가	50	평균연령 58세의 기존의 검사(CT/MRI & panendoscopy)를 아직 시행하지 않은 경부림프절전이 환자군	감쇠보정을 하거나 하지않은 일반적인 PET / 임상정보 및 세포/조직학적 정보 참고 판독	PET=32%(배타적으로 5% 더 진단), 또다른 전이 진단=14%	기존의검사(CT/MRI & panendoscopy) =27%	원발부위 5%, 또다른 전이 14% 더 진단함.
15	2-	전향적 진단법 평가	14	48-71세의 기존의 검사들(이하적검사, CT, 무작위조직검사)로 원발부위 진단치 못한 SCC 경부림프절전이(임상병기 N2-N3) 환자군	감쇠보정을 한 일반적인 PET / 기존의 검사들과 독립적으로 판독	21%(3명) 진단	7%(1명) 진단	14%에서 원발부위 더 진단

도의 특이도로 임상적으로 유용한 것으로 보고되었다.¹³⁾

PET가 원발부위미상암에서 유용한 것은 여러 연구보고로 밝혀져 있으며 일부 연구에서는 CT, MRI와 같은 기존의 영상검사법을 시행하기 이전에 시행하는 것에 대한 연구 결과를 보고하였다(Table 2). Regelink 등¹⁴⁾ 이 50명을 대상으로 기존의 영상검사 및 두경부 내시경을 시행하기 이전에 PET를 시행하여 보고한 연구에 의하면 기존 검사의 예민도는 27%이나 PET는 32%로 기존의 검사보다 더 많은 원발부위를 찾을 수 있었다. Alberini 등¹⁰⁾, Mantaka 등¹¹⁾, Safa 등¹⁵⁾ 의 결과에서도 역시 기존의 검사보다 PET의 진단이 더 우수하였다.^{10,11,15)} 따라서 PET를 기존의 검사 이전에 시행하는 것도 유용하겠다.

PET/CT를 이용할 경우 PET 단독보다 더 좋은 진단력이 기대된다. Nanni 등¹⁶⁾, Freudenberg 등¹⁷⁾의 연구에 의하면 PET/CT의 경우 57%에서 원발부위를 진단할 수 있었고, 이는 PET 단독 검사보다도 우수하다고 하였다. 문헌 고찰을 통한 연구보고에서는 Jerezek-Fossa 등¹⁸⁾과, Freudenberg 등¹⁹⁾의 고찰에 의하면 PET 또는 PET/CT의 진단력은 25-40% 정도로 추정된다. PET/CT를 대상으로 한 메타분석이 아직 없는 이유는 PET/CT가 최신 장비이고 원발부위 미상암의 발생율이 적기 때문이다.

2. 치료효과판정/재발 진단/재발 시 병기결정

아직 이 분야에서는 다수의 환자를 포함한 연구가 보고되고 있지 않다. 발생빈도가 드물기 때문이며, 타종양에서의 연구결과를 참고하면 원발부위 미상암에서도 PET 또는 PET/CT 검사는 유용하리라 기대된다.

결론

1. 원발부위 진단

원발부위미상암에서 PET또는 PET/CT는 원발부위의 진단은 높은 예민도와 중등도의 특이도로 원발부위를 진단할 수 있어서 임상적으로 유용하다(권고의 등급 A). 기존의 검사보다 더 우수하다는 연구결과를 바탕으로 기존 검사 이전의 사용도 권장된다(권고의 등급 B).

2. 치료효과판정/재발 진단/재발 시 병기결정

원발부위 미상암 자체에서 보고된 연구결과는 아직 미흡하지만 타 악성종양에서 치료효과판정, 재발 진단 및 재발 시 병기결정에서 PET 또는 PET/CT가 유용하다고 보고되었으므로 원발부위 미상암에서도 치료효과판정, 재발 진단 및 재발 시 병기결정에서 유용하리라 추정된다. 타 종양에서 권고의 등급이 A이므로 권고의 등급은 B 이상이 되리라 기대된다(권고의 등급 B).

References

1. Song SY, Kim WS, Lee HR, Jung HS, Oh SY, Kim JH, et al. Adenocarcinoma of unknown primary site. *Korean J Intern Med* 2002;17:234-9.
2. Chorost MI, McKinley B, Tschoi M, Ghosh BC. The management of the unknown primary. *J Am Coll Surg* 2001;193:666-77.
3. Greco FA, Hainsworth JD. The management of patients with adenocarcinoma and poorly differentiated carcinoma of unknown primary site. *Semin Oncol* 1989;16:116-22.
4. Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000;41:816-22.
5. Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, et al. 2[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary

- cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:294-301.
6. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. 18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer* 1999;35:1076-82.
 7. Lonneux M, Reffad A. Metastases from Unknown Primary Tumor. PET-FDG as Initial Diagnostic Procedure? *Clin Positron Imaging* 2000;3:137-41.
 8. Scott CL, Kudaba I, Stewart JM, Hicks RJ, Rischin D. The utility of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in the investigation of patients with disseminated carcinoma of unknown primary origin. *Mol Imaging Biol* 2005;7:236-43.
 9. Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. *Ann Oncol* 2001;12:1605-9.
 10. Alberini JL, Belhocine T, Hustinx R, Daenen F, Rigo P. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumours (CUP syndrome). *Nucl Med Commun* 2003;24:1081-6.
 11. Mantaka P, Baum RP, Hertel A, Adams S, Niessen A, Sengupta S, et al. PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients' diagnostic and therapeutic management. *Cancer Biother Radiopharm* 2003;18:47-58.
 12. Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck* 2008;30:471-8.
 13. Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003;44:1301-14.
 14. Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruijm J, van der Laan BF, Vaalburg W, et al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1024-30.
 15. Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB, et al. The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers. *Cancer J Sci Am* 1999;5:214-8.
 16. Nanni C, Rubello D, Castellucci P, Farsad M, Franchi R, Toso S, et al. Role of 18F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:589-92.
 17. Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W, Gutzeit A, Rosenbaum SJ, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Med Princ Pract* 2005;14:155-60.
 18. Jereczek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary. *Cancer Treat Rev* 2004;30:153-64.
 19. Freudenberg LS, Rosenbaum-Krumme SJ, Bockisch A, Eberhardt W, Frilling A. Cancer of unknown primary. *Recent Results Cancer Res* 2008;170:193-202.