

비인두암에서 [¹⁸F]Fluorothymidine PET을 이용한 방사선치료 반응도 예측을 위한 예비 연구: [¹⁸F]FDG PET와의 비교

울산대학교 의과대학 서울아산병원 핵의학과¹, 방사선 종양학과²

백소라¹ · 채선영¹ · 김혜옥¹ · 이상욱² · 오승준¹ · 임기천¹ · 문대혁¹ · 김재승¹ · 류진숙¹

Pilot Study for the Prediction of Response to Radiotherapy Using [¹⁸F]Fluorothymidine PET in Nasopharyngeal Cancer: Comparison with [¹⁸F]FDG PET

Sora Baek, M.D.¹, Sun-Young Chae, M.D.¹, Hye-Ok Kim, M.D.¹, Sang-Wook Lee, M.D.², Seung Jun Oh, Ph.D.¹,
Ki Chun Im, Ph.D.¹, Dae Hyuk Moon, M.D.¹, Jae Seung Kim, M.D.¹, and Jin-Sook Ryu, M.D.¹

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

Purpose: This study was performed to know whether [¹⁸F]Fluorothymidine (FLT) positron emission tomography (PET) can be used to monitor early response to radiotherapy in comparison with [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose (FDG) PET, and to establish the optimal imaging time for prediction of therapy response. **Materials and Methods:** Two patients with nasopharyngeal cancer underwent serial FLT PET and FDG PET before and during radiotherapy. Three on-treatment FLT and FDG PET scans were performed on 1 week, 2 weeks and 3 weeks (at each time of 10 Gy, 20 Gy and 30 Gy delivered). The peak standardized uptake values (SUV_{peak}) of primary tumors were measured on FLT and FDG PET. Then, percent changes of SUV_{peak} after therapy were calculated. **Results:** In two patients, baseline values of SUV_{peak} on FDT PET were higher than those on FLT PET (FLT vs FDG; 3.7 vs 5.0, and 5.7 vs 15.0). In patient 1, FLT SUV_{peak} showed 78%, 78% and 84% of decrease on 1 week, 2 and 3 weeks after treatment, whereas FDG SUV_{peak} showed 18%, 52% and 66% of decrease, respectively. In patient 2, FLT SUV_{peak} showed 75%, 75% and 68% of decrease, whereas FDG SUV_{peak} showed 51%, 49% and 58% of decrease, respectively. Both patients reached to complete remission after radiotherapy. **Conclusion:** After radiotherapy, the decrease of FLT tumor uptake preceded the decrease of FDG tumor uptake in patients with nasopharyngeal cancer, and 1 week after therapy may be appropriate time for the assessment of early response. FLT PET might be more useful than FDG PET for monitoring early response to radiotherapy. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(6):535-542)

Key Words: [¹⁸F]Fluorothymidine, [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose, PET, nasopharyngeal cancer, radiation therapy

서 론

두경부 악성 종양은 비강, 부비동, 인두, 후두, 침샘 등의 조직에서 발생하며 쇄골상부에 국한되는 특징을 가지고 있어 국소적인 치료법으로 완치 가능한 질병 중 하나이다. I, II병기의 두경부암의 경우 외과적 절제와 방사선 치료가 표준 치료법으로 알려져 있으며 III, IV병기의 경우 방사선 치료 단독요법 또는 항암치료, 수술적 치료와의 복합요법이 이루어진다. 국소 진행된 두경부 종양의 완치율은 30~50% 정도이며, 일차 치료 후 완전 관해 여부와 밀접한

• **Received:** 2009. 8. 3. • **Revised:** 2009. 10. 13.
• **Accepted:** 2009. 10. 20.
• Address for reprints: Jin-Sook Ryu, M.D., Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Poongnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: 82-2-3010-4593, Fax: 82-2-3010-4588
E-mail: jsryu2@amc.seoul.kr
※ 이 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(과제고유번호: 0320280).

관련이 있다. 이와 같은 상대적으로 낮은 치료 성공률은 일부 환자에게서는 치료를 지속해도 질병의 호전 없이 원치 않는 부작용만을 야기하고 치료를 계속함으로써 다른 치료 기회를 놓치게 되는 것을 의미한다. 따라서 방사선 치료 반응성을 조기에 예측하는 것이 중요하다.

두경부 종양에서 치료 반응성과 생존율을 예측할 수 있는 생물학적 인자로는 혈관내피 성장인자(vascular endothelial growth factor), 세포증식지수(cell proliferation index), 세포괴사조절 인자(bcl-2, p53, bax expression) 등이 있고, 포도당운반체(glucose transporter protein, GLUT-1), 종양저산소증 등이 관련성이 있다고 알려져 있다.¹⁾ 이런 생물학적 인자들은 이론적으로 방사선 치료의 반응을 예측 할 수 있는 인자들이지만 조직검사와 같은 침습적인 검사방법으로 편의성이 떨어지고 치료 중이나 치료 후 재검사를 시행하기 어렵다.

현재 고형암에서는 치료 후 해부학적 영상에서 크기 변화의 정도를 기준으로 방사선 치료 반응 여부를 평가하고 있다. 그러나, 전산화단층촬영(computed tomography, CT)과 같은 종양의 크기 변화를 나타내는 해부학적 영상은 변화를 측정할 수 있을 정도로 크기가 감소하기까지 수 주에서 수 개월이 걸려 조기에 방사선 치료 반응성을 예측하는데 한계가 있다. 또한 방사선 조사에 의한 종양의 생물학적 변화, 즉 대사변화, 세포증식도의 변화 등에 대한 정보를 제공하지 못한다는 제한이 있다.

해부학적 변화에 선행하는 기능적, 생화학적 변화를 평가하고 좀 더 빠르고 정확하게 치료 반응을 예측하기 위해서 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)이 이용될 수 있다. 이 중 종양의 포도당 대사를 반영하는 [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG) PET은 치료 후 잔여 암이나 재발암을 진단하고 치료 반응을 예측하는데 널리 이용되고 있다. 많은 연구들에서 두경부 종양에서 치료 중이나 치료 후의 FDG PET이 치료 반응을 예측하는데 있어 해부학적인 영상보다 우수한 결과를 나타낸다고 보고하였다.²⁻⁴⁾ 그러나 포도당은 종양 이외의 여러 정상 조직에서도 사용되는 에너지원으로 FDG는 종양세포에 특이적이지 않으며 감염이나 염증 조직에도 섭취증가를 나타낸다.^{5,6)} 특히 방사선치료에 의해 야기된 급성 염증반응에 의해 치료 직후 종양에 FDG PET에서 섭취증가를 보이므로 종양의 치료 반응을 조기에 평가하는데 제한이 있다고 알려져 있다.^{5,7)} 이러한 FDG PET의 단점을 극복하기 위해서 악성 종양에서 특징적인 세포의 성장을 반영할 수 있는 방사성의약품 개발 하기 위한 다양한 시도들이 이루어졌고 그 중 하나가 [¹⁸F]fluorothymidine (FLT)이다.^{8,9)} FLT

는 1998년 Shields 등에 의해 소개된 thymidine 유도체 방사성의약품으로 thymidine kinase 1 (TK1) 에 의해 분열 증식하는 조직에 섭취가 되며 FLT 섭취 정도는 세포 내의 TK1 활성도와 연관성을 보인다고 알려져 있다. 따라서 FLT PET 영상은 종양의 증식도를 평가할 수 있는 수단으로 활용이 기대된다. 또한 TK1의 활성은 전리 방사선에 민감하게 반응하므로 방사선 치료 후 FLT섭취 변화는 종양세포의 생물학적 변화를 직접적으로 반영함으로써 방사선 치료 반응을 조기에 예측하는 유용한 방사성추적자가 될 것으로 기대된다.¹⁰⁻¹²⁾

이 연구는 방사선 치료 효과를 조기에 평가하는데 FLT PET이 유용한지 알아보는 예비 연구로서, 비인두암으로 진단된 환자를 대상으로 방사선 치료 중 방사선 용량이 증가함에 따른 FLT 섭취변화 양상을 FDG 섭취변화와 비교하여 알아보고, 또 치료 반응도를 조기에 평가할 수 있는 FLT PET의 최적 영상시기가 언제인지 알아보고자 시행하였다.

대상 및 연구

1. 연구대상

조직검사에서 편평상피암종으로 진단된 두경부 종양 환자 중 국소 진행된 비인두암으로 근치적 목적의 방사선 치료 예정인 2명의 환자를 대상으로 하였고 30세 남자 환자(환자1)와 47세 남자 환자(환자2)가 대상으로 포함되었다. 두 환자 모두 이전의 암 병력은 없었으며 병기는 모두 IVA 이었다. 환자1은 방사선 치료 전 유도항암화학요법을 받지 않았으나 환자2는 3차의 유도항암화학요법을 시행 받았다. 이 연구 계획은 병원임상시험심사위원회의 승인을 얻어 연구가 진행되었고 임상시험심사위원회의 규정에 따라 환자의 동의를 얻었다.

2. 방사선 치료

방사선치료는 CT 시뮬레이터를 이용하여 3차원 치료 계획을 하고 세기조절 방사선치료(intensity modulated radiation therapy)를 하여 2~2.2 Gy/fx/day으로 총 누적용량이 각각 60 Gy와 70 Gy가 되도록 조사하였고 총 치료 기간은 30일과 32일이었다.

3. PET 영상

방사선 치료 시작 1 주일 전에 FLT PET과 FDG PET을 모두 시행하였다. 방사선 치료 시작 후 누적 방사선 조사량이 증가됨에 따라 1주(약 10 Gy 조사시점), 2주(약 20

Gy 조사시점), 3주(약 30 Gy 조사시점)째 FLT PET을 시행하였으며 비교를 위해 다음 날 FDG PET을 시행하였고, 스케줄을 맞추기 어려운 경우는 적어도 2일 이내에 시행하였다. 따라서, 한 환자에서 치료 전후에 FLT PET 4회와 FDG PET 4회, 총 8회를 각각 시행하였다.

1) FLT PET

FLT는 Oh 등의 방법대로 TracerLab MX (GEMS, Liege, Benelux SA, Belgium) FDG module 및 양성자 용매를 사용하여 자동화 기법으로 생산하였다.^{13,14)} 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 정제 후의 방사화학적 수율은 50~60%였고, 방사화학순도는 95~99%이었으며 비방사능(specific activity)은 평균 3800 Ci/mmol 이었다. FLT PET 영상은 570 ± 12 MBq의 FLT를 주사한 후 64 ± 10 분 후에 이루어 졌으며 검사 전 금식은 시행하지 않았다. 환자1의 경우 ECAT HR+ PET 스캐너 (SIEMENS, Knoxville, TN, USA)를 이용하였고 PET 영상은 방사선 치료가 이루어지는 1 bed의 두경부의 국소 영상을 15분간(10분 방출영상, 5분 투과영상) 2D 방식으로 얻었다. 방출 스캔은 산란과 감쇠보정을 시행하고 128 x 128 매트릭스로 iterative reconstruction algorithm으로 영상을 재구성 하였다. 환자2의 경우 PET-CT 스캐너(Biograph Sensation 16, SIEMENS, Knoxville, TN, USA)를 사용하였으며 CT 영상은 110 mAs, 120 kV, 5 mm 두께, 0.5 겐트리 회전시간으로 조건을 설정하여 얻었으며, PET 방출영상은 2 bed의 국소 영상으로 1 bed 당 5분간 3D 방식으로 얻었다. 128 x 128 매트릭스로 변환 후 CT로 감쇠 보정하였으며 이를 Fourier rebinning, attenuation weighted OSEM (ordered subset expectation maximization, 2 iterations and 16 subsets)를 통하여 재구성하였다.

2) FDG PET

환자들은 검사 전에 6시간 이상 금식하였다. 매 검사마다 FDG 투여 전 환자의 혈당을 측정하였고, 환자1의 경우 4회의 FDG PET 시행 전 혈당치의 중앙값은 89 mg/dL (범위, 83-102 mg/dL), 환자2의 경우는 106 mg/dL (93-117 mg/dL) 였다. FDG 제조는 통상적인 방법으로 실시되었으며, FDG 559 ± 12 MBq 주사 후 68 ± 14분 후에 PET 영상을 FLT PET과 동일한 방법으로 획득하였다.

3) PET 영상분석

FLT와 FDG PET에서 중앙섭취에 대한 정량적인 분석을 위해 PET 장비에서 제공하는 소프트웨어(TrueD,

SIEMENS, Knoxville, TN, USA)을 이용하였다. PET영상에서 원발 종양 병변내의 최대 표준화 섭취계수(maximum standardized uptake value, SUV_{max})를 나타내는 픽셀을 중심으로 12 mm 직경의 구형의 관심용적(volume of interest, VOI)를 그려 VOI내의 용적이 약 1 cm³이 되게 하였고 VOI 내부의 평균값을 구하여 병변의 peak standardized uptake value (SUV_{peak})로 정의하였다.¹⁵⁾ FDG와 FLT의 중앙 섭취 변화를 상대적으로 비교하기 위해 SUV_{peak} 변화량을 다음과 같이 정의하여 평가하였다.

$$\text{SUV}_{\text{peak}} \text{ 변화량}(\%) = \frac{(\text{치료 전 병변의 SUV}_{\text{peak}} - \text{치료 중 병변의 SUV}_{\text{peak}}) \times 100}{\text{치료 전 병변의 SUV}_{\text{peak}}}$$

4. 치료 후 결과 판정

방사선 치료 종료 6주 후 전신 FDG PET을 시행하고 6개월 후 두경부 CT를 촬영하여 방사선 치료에 대한 반응을 평가하였다. 환자는 이후 약 3개월마다 외래를 방문하고 약 12개월마다 두경부 CT를 촬영하여 병변의 재발 여부를 확인하였다.

결 과

Figure 1과 Figure 2는 각각 환자1, 환자2에서 방사선 치료 전후의 FLT PET과 FDG PET 소견이며, Figure 3은 원발 종양의 SUV_{peak}의 변화를 나타내는 그래프이다.

환자1에서 치료 전 원발 병변은 장경 7.5 cm 크기로 FDG PET의 SUV_{peak}은 5.0이고 FLT PET의 SUV_{peak}은 3.7로 FLT와 FDG PET에서 모두 뚜렷한 섭취 증가를 보였으며 FDG PET에서의 SUV_{peak}가 FLT PET에서보다 1.4배 높았다(Fig. 1). 치료 후 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy의 방사선이 조사된 시점인 1주, 2주, 3주째의 FLT PET에서 SUV_{peak}는 78%, 78%, 84%의 감소를 보여, 1주째에 급격한 감소를 보이고 이후 비슷하게 낮게 유지되었다. 반면, FDG PET에서 SUV_{peak}는 누적 방사선량이 증가함에 따라 점차적으로 감소하는 양상으로, 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy의 방사선이 조사된 시점에서 18%, 52%, 66%의 감소를 보였다(Fig. 3A).

환자2에서 치료 전 원발 병변은 장경 6.3 cm 크기로 FDG PET의 SUV_{peak}은 15.0이고 FLT PET의 SUV_{peak}은 5.7로 높은 섭취를 보였고 FDG PET에서의 SUV_{peak}가 FLT PET에서보다 2.6배 더 높았다. 환자1과 마찬가지로 FLT의 SUV_{peak}는 치료 후 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy의 방사선

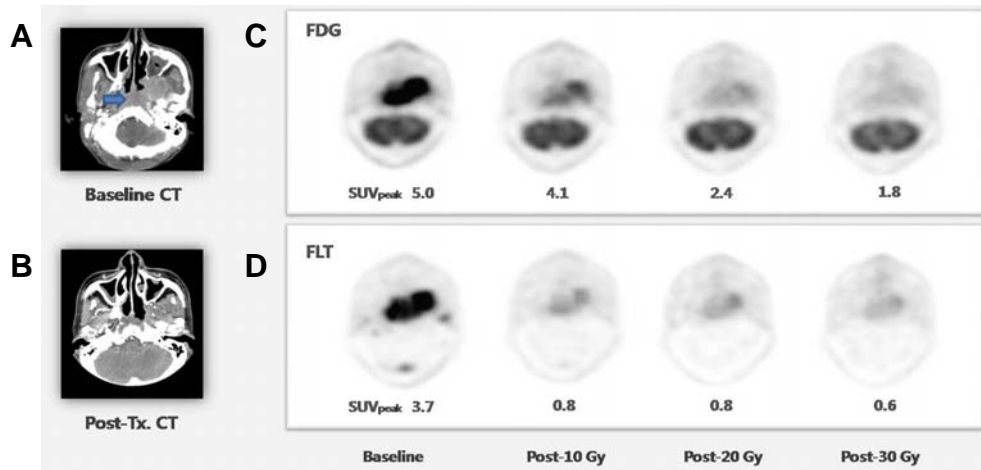


Figure 1. Serial transverse axial images of FDG PET (C) and FLT PET (D) in Patient 1 demonstrate uptake changes in tumor after radiotherapy. After irradiation of 10 Gy on 1 week, % decrease of FLT tumor uptake is larger than that of FDG tumor uptake. On CT images at 6 months after radiation treatment (B), nasopharyngeal mass (A, arrow) is disappeared.

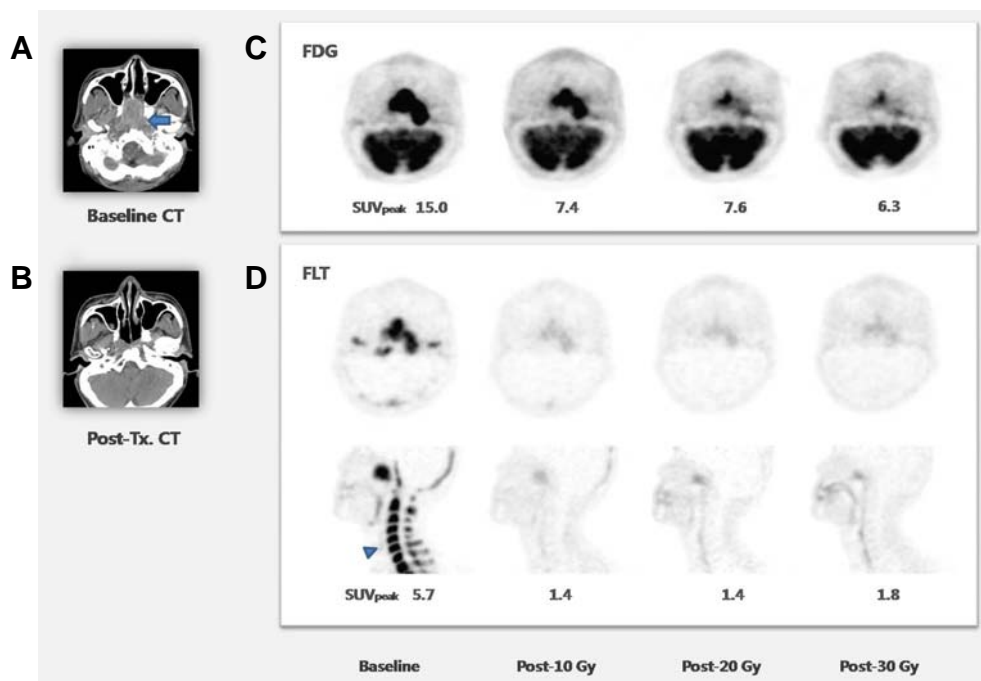


Figure 2. Serial transverse axial images of FDG PET (C) and transverse axial and sagittal images FLT PET (D) in Patient 2 demonstrate uptake changes in tumor after radiotherapy. After irradiation of 10 Gy on 1 week, % decrease of FLT tumor uptake is larger than that of FDG tumor uptake. Bone marrow activity (arrow head) is also markedly decreased on FLT PET scan (D). On CT images at 6 months after radiation treatment (B), nasopharyngeal mass (A, arrow) is disappeared.

이 조사된 시점인 1주, 2주, 3주째에는 75%, 75%, 68% 감소를 보였다(Fig. 3B). 즉, 10 Gy의 방사선이 조사된 1주째에 종양 전체의 FLT 섭취가 급격히 감소하여 지속적으로 낮은 섭취를 유지하였다(Fig.2D). FDG 섭취는 치료 1주, 2주, 3주째에 SUV_{peak}는 51%, 49%, 58%의 감소를 나타내

어 1주째에 감소 후 SUV_{peak}는 비슷하였지만(Fig. 3C), 2주, 3주째에 섭취 증가를 나타내는 종양의 범위가 점차로 감소하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 2C).

두 환자의 경우 모두 10 Gy의 방사선 조사 시점에서 방사선이 조사된 경로를 따라 골수의 FLT 섭취가 현저히 감

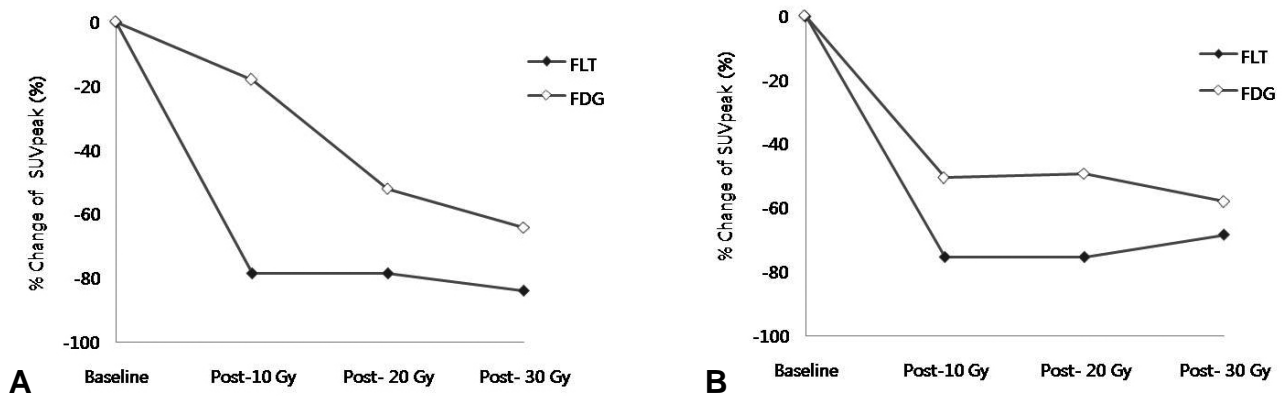


Figure 3. The graphs show the changes in % decrease of peak standardized uptake values (SUVpeak) of tumor on FLT or FDG PET during radiation therapy of Patient 1(A) and 2(B). FLT PET shows more rapid decrease of tumor SUVpeak than FDG PET.

소하여 FLT 섭취가 거의 관찰되지 않았다(Fig. 2D).

두 환자에서 치료 종료 약 6 주 후 치료 반응을 평가하기 위해 촬영한 FDG PET에서 관심용적 내의 SUV_{peak}는 1.5, 1.1로 정상 비인두의 생리적 섭취와 구분되지 않았다. 치료 종료 6개월 후 CT에서 잔여 병소가 남아있지 않아 두 환자 모두 완전 관해를 이룬 것으로 평가되었으며 추가 치료 없이 6년, 4년간 각각 무질병 상태로 추적관찰 중이고 추적 기간 중 재발은 없었다.

고 찰

방사선 치료로 완전 관해를 이룬 진행된 비인두암 환자에서 치료 개시 후 10 Gy의 방사선이 조사된 시점인 1주째 이미 FLT 섭취는 현저한 감소를 보이는 것을 확인하였다. 두 환자에서 모두 치료 전 종양의 SUV_{peak}는 FDG가 FLT보다 높았으나, 치료 후 FLT가 FDG보다 섭취 감소의 변화량이 더 크고 초기에 나타났다. 이는 FLT 섭취 변화가 치료 중 방사선에 의한 세포의 증식도 변화를 조기에 반영하여 유용한 치료 예측인자가 될 가능성을 제시하고 있다.

방사선 치료에 대한 세포 변화는 감지자(sensors), 전환자(transducers), 작동자(effectors)의 신호 전달 체계에 의해 이루어지며, 전리 방사선에 의해 DNA가 손상되면 작동자에 의해 세포 성장의 정지, DNA 손상의 복구, 세포고사 등이 일어난다. 추가적인 전리 방사선이 조사되면 DNA 합성전기(G1기)에서 DNA 합성기(S기)로의 진행이 저해되고 DNA 합성 후기(G2)에서 정체가 일어난다. 따라서 상대적으로 조직 내 S기의 세포 분율이 감소하게 되고 이에 비례해 TK1 활성도가 감소하게 된다. 악성 종양세포에서

TK1 활성도는 약 3~5 Gy의 X-ray 조사 후 24시간 내에 유의하게 감소하는 것으로 보고된 바 있다.¹⁶⁾ FLT는 TK1의 기질로 FLT의 섭취 정도는 세포 증식도, TK1의 활성도와 양의 상관관계를 보인다.¹⁰⁾ 본 연구에서 10 Gy의 방사선이 조사된 시점인 1주일 만에 FLT 섭취가 약 75% 이상 감소한 결과는 방사선 조사 후 TK1 활성의 빠른 감소로 설명될 수 있다. 종양 세포에 방사선이 조사되면 유사분열사(mitotic death), 세포고사(apoptosis)의 두 기전에 의해 세포사멸이 일어난다. 방사선 조사에 의한 DNA 손상으로 사멸될 예정이고 세포증식이 더 이상 진행되지 않는 세포에서도 비교적 오랜 기간 세포의 생존능은 유지될 수 있다. 따라서, 방사선 조사 후 FLT 섭취 감소가 FDG보다 먼저 일어나는 것은 FLT가 TK1 활성의 감소를 직접적으로 반영하여 초기에 빠른 섭취 감소를 나타내는 반면, FDG 섭취는 사멸 예정이지만 생존능은 유지된 세포의 포도당 대사를 반영함으로써 FLT 섭취 감소보다 서서히 감소하는 결과를 보인 것으로 해석할 수 있다. 뿐만 아니라 방사선에 의해 야기되는 염증 반응으로 중성구, 림프구, 섬유모세포 등의 침윤에 의해 FDG 섭취가 종양 부위에 오랜 기간까지 남아있는 결과를 나타낼 수 있지만, FLT는 FDG에 비해 염증 세포의 섭취 정도가 낮다고 알려져 있어^{17,18)} FLT 섭취 감소가 더 현저하게 나타난 것으로도 볼 수 있다. 특히 본 연구는 종양이 비특이적인 FDG 섭취가 보다 많은 구강점막, 연구개, 편도 조직과 연해 있는 비인두암을 대상으로 하였기 때문에 이러한 영향이 있었을 것으로 생각된다.

이와 같은 결과는 Yang 등¹⁹⁾이 마우스의 편평상피암인 SCCVII 종양을 이식한 마우스를 대상으로 한 연구에서 10 Gy의 방사선이 조사된 24시간 후 종양의 FLT 섭취가 주

위 정상 조직과 비슷한 정도로 급격히 감소한 반면에, FDG 섭취 변화는 현저하지 않았던 것과 일치하는 결과이다. Murayama 등²⁰⁾이 마우스에서 SCCVII 종양을 대상으로 한 연구에서도 2, 6, 20, 60 Gy의 방사선 조사 후 1일째 종양의 FLT 섭취가 대조군에 비해 유의하게 감소하였지만 FDG 섭취는 대조군에 비해 오히려 증가 했다는 결과를 보였으며 Sugiyama 등²¹⁾도 20 Gy의 방사선 조사 후 SCCVII 종양의 FLT 섭취가 6시간 이후부터 급격히 감소 하였으나 FDG 섭취감소는 3일째에 나타났다고 유사한 보고를 하였다.

최근에는 FLT PET을 이용하여 방사선 치료 반응을 조기에 평가하려는 임상 연구들이 시도되었다. Roels 등²²⁾과 Wieder 등²³⁾은 항암방사선 치료를 받는 대장직장암 환자에서 FLT 섭취 변화로 치료 반응을 조기에 예측할 수 있다는 가능성을 제시하였고, Eviritt 등²⁴⁾은 항암방사선 치료를 받는 비소세포성 폐암환자들을 대상으로 한 연구에서 2-10 Gy의 방사선 조사를 받은 후에 종양의 FLT 섭취가 유의하게 감소한다는 결과를 보고하였으며, 이는 본 예비 연구 결과와도 부합한다. 이들 연구에서는 FDG PET과의 비교는 시행되지 않았다.

본 연구에서는 종양세포뿐만 아니라 방사선에 민감한 조직중의 하나인 골수 조직의 FLT 섭취도 치료 1주일 만에 급격히 감소하여 FLT 섭취 변화가 방사선 조사에 대한 DNA손상과 세포증식도 감소를 예민하게 반영한다는 사실을 뒷받침 한다.

PET으로 치료 반응을 판단하기 위해서는 정량적인 값으로 분석하는 측정값의 재현성이 중요하다. 비교적 크기가 큰, 고정된 관심용적 내의 SUV가 단일 픽셀의 SUV보다 재현성이 높은 것으로 알려져 있다.²⁵⁾ 본 연구에서는 FLT 섭취와 FDG 섭취 변화를 측정하고 비교하기 위해 Wahl 등¹⁶⁾이 제안한 “PERCIST” 라는 기준으로 제시한 방법대로 최대 SUV를 포함하는 직경 12 mm의 구형의 관심용적 내의 평균 SUV인 SUV_{peak}를 구해 반정량 분석을 하였다. 이는 관심용적의 크기는 비교적 작지만 재현성이 높은 방법이다. 다만, Wahl 등은 측정의 재현성을 유지하기 위해 간 조직의 평균 SUV도 구하여 0.3 이상 변하지 않는지 확인할 것을 권고하고 있으나 이 연구에서는 두경부 국소 부위만 PET 영상 범위에 포함되어 있어 이를 시행하지 못한 제한점이 있다. 그 밖에 치료 후 병변의 SUV와 크기가 크게 변화하는 경우 병변의 크기 감소에 의한 영향까지 고려하여 병변 내 SUV와 크기를 곱한 “종양 내 총섭취 (total lesion glycolysis, TLG)”를 평가하는 방법도 제안된 바 있다.²⁶⁾ 본 연구에서도 환자2의 FDG PET에서 치료 후

2주, 3주의 종양 섭취 범위의 감소되나 SUV_{peak}는 변화가 적어 SUV_{peak}는 치료에 의한 종양의 전반적인 변화를 반영하지 못하는 것을 볼 수 있었고, TLG를 구하는 분석 방법은 방사선 치료 효과를 전체적으로 더 잘 반영할 가능성이 있을 것으로 여겨진다. 그러나, 치료 후 종양의 명확한 범주를 관심부위로 설정하는 것이 어려워 본 연구에서도 실제적인 적용은 불가능하였다. 앞으로 치료 효과를 가장 잘 반영하는 최적의 PET의 정량 평가 방법에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 다른 제한점으로는 같은 환자에서 FDG와 FLT를 같이 비교하였지만 두 방사성의약품이 모두 [¹⁸F]으로 표지되어 있기 때문에 실제 동시에 시행하는 것은 불가능하여 하루 정도의 시간 간격이 있었던 점이 있다. 그러나, 대부분 FLT PET가 FDG PET 보다 하루 먼저 시행 되었으므로 FLT의 섭취 변화가 FDG의 섭취 변화보다 더 선행하여 현저하게 나타나는 점은 분명하게 관찰할 수 있었다. 또한 이 연구는 2명의 제한된 환자에서만, 특히 방사선 치료에 잘 반응한 비인두암 환자군에서만 시행되어 이 연구 결과를 일반화하는 데에 무리가 있다. 같은 환자에서 FLT와 FDG PET을 여러 번 반복적으로 시행하는 연구는 방사선 피폭의 문제로 다수에서 시행하기는 어렵다. 앞으로, FLT PET에 의하여 FDG PET 보다 방사선 치료 반응을 조기에 잘 예측할 수 있는지에 대해서 방사선 치료에 반응하지 않는 환자에서는 FLT와 FDG 섭취가 조기에 어떤 양상으로 변화하는지 확인이 필요할 것이다. 또한, FLT PET에 의해 치료 반응군(responder)과 비반응군(nonresponder)의 구분 기준이 되는 변화량을 설정하는 연구와 치료 반응의 초기 평가가 궁극적으로 암 환자의 치료 성적의 향상에 기여할 수 있는지에 대한 연구도 이루어져야 할 것이다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 예비 연구는 방사선 치료로 완전 관해가 된 진행된 비인두암 환자에서 FLT는 FDG에 비해 조기에 현저한 섭취 감소를 보이는 것을 확인하였고, 치료 시작 1주 후에 FLT PET을 시행하여 방사선 치료 반응 예측의 가능성을 확인할 수 있었다. 앞으로 FLT PET은 방사선 치료에 대한 반응성을 빠르게 예측하여 불필요한 치료로 생기는 삶의 질적 저하를 예방하고 다른 치료의 기회를 제공함으로써 암 환자 치료를 개선하는데 기여할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목적: 세포 증식성을 영상 할 수 있는 FLT PET는 종양 치료 후 치료 반응도를 조기에 평가할 수 있는 새로운

진단 방법으로 기대되고 있다. 이 연구는 방사선 치료 후 치료 반응도를 조기에 나타낼 수 있는지 FLT PET와 FDG PET을 비교하고 FLT PET의 최적 영상 시기가 언제 알아보고자 시행하였다. **대상 및 방법:** 본 연구는 전향적 예비연구로 비인두암(nasopharyngeal cancer)으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 방사선 치료 전 FDG PET과 FLT PET을 시행하였고 각각 10 Gy, 20 Gy, 30 Gy의 방사선이 조사된 시점인 1주, 2주, 3주째에 두경부에 대한 FLT와 FDG PET 영상을 하루 간격으로 시행하였다. 종양의 SUV_{peak}을 분석하였으며 치료 전 후 SUV_{peak}의 변화량을 치료 전 SUV_{peak}로 나눈 퍼센트 변화량을 구하여 FLT, FDG 섭취 변화 양상을 비교하였다. 방사선 치료 종료 후 환자의 경과를 추적 관찰하여 방사선 치료에 대한 최종 효과를 판정하였다. **결과:** 두 환자에서 모두 FDG SUV_{peak}가 FLT SUV_{peak}에 비해 높았다(FLT vs. FDG: 3.7 vs 5.0, 5.7 vs 15.0). 환자 1에서 1주, 2주 3주째 FLT SUV_{peak}는 치료 전에 비해 78%, 78%, 84% 감소를 보였고, FDG SUV_{peak}는 18%, 52% and 66%로 상대적으로 완만히 감소하였다. 환자 2에서 치료 전 FLT SUV_{peak}는 75%, 75%, 68% 감소를 보였고 FDG SUV_{peak}는 51%, 49%, 58% 감소하였다. 두 환자는 방사선 치료 후 완전 관해가 되었다. **결론:** 방사선 치료로 완전 관해가 된 진행된 비인두암 환자에서 치료 개시 후 1주일 째 FLT는 FDG에 비해 현저한 섭취 감소를 보이는 것을 확인하였고, 치료 시작 1주일 후에 FLT PET을 시행하여 방사선 치료 반응 여부를 예측할 수 있을 가능성을 확인하였다. 따라서 방사선 치료 반응을 조기에 평가하는데 있어 FLT PET가 FDG PET보다 유용할 것으로 기대된다.

References

- Silva P, Homer JJ, Slevin NJ, Musgrove BT, Sloan P, Price P, et al. Clinical and biological factors affecting response to radiotherapy in patients with head and neck cancer: a review. *Clin Otolaryngol* 2007;32:337-45.
- Greven KM, Williams DW, 3rd, McGuirt WF, Sr., Harkness BA, D'Agostino RB, Jr., Keyes JW, Jr., et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:942-6.
- Greven KM. Positron-emission tomography for head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2004;14:121-9.
- Berlangieri SU, Brizel DM, Scher RL, Schifter T, Hawk TC, Hamblen S, et al. Pilot study of positron emission tomography in patients with advanced head and neck cancer receiving radiotherapy and chemotherapy. *Head Neck* 1994;16:340-6.
- Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1409-15.
- Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishiwata K, Tamahashi N, Ido T. Intratumoral distribution of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and granulation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992;33:1972-80.
- Hautzel H, Muller-Gartner HW. Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy. *J Nucl Med* 1997;38:1384-6.
- Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, et al. Imaging proliferation in vivo with ^{18}F -FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998;4:1334-6.
- Mankoff DA, Shields AF, Krohn KA. PET imaging of cellular proliferation. *Radiol Clin North Am* 2005;43:153-67.
- Rasey JS, Grierson JR, Wiens LW, Kolb PD, Schwartz JL. Validation of FLT uptake as a measure of thymidine kinase-1 activity in A549 carcinoma cells. *J Nucl Med* 2002;43:1210-7.
- He Q, Skog S, Welander I, Tribukait B. X-irradiation effects on thymidine kinase (TK): I. TK1 and 2 in normal and malignant cells. *Cell Prolif* 2002;35:69-81.
- Schwartz JL, Tamura Y, Jordan R, Grierson JR, Krohn KA. Effect of p53 activation on cell growth, thymidine kinase-1 activity, and 3'-deoxy-3'-fluorothymidine uptake. *Nucl Med Biol* 2004;31:419-23.
- Oh SJ, Mosdzianowski C, Chi DY, Kim JY, Kang SH, Ryu JS, et al. Fully automated synthesis system of 3'-deoxy-3'- ^{18}F fluorothymidine. *Nucl Med Biol* 2004;31:803-9.
- Yun M, Oh SJ, Ha HJ, Ryu JS, Moon DH. High radiochemical yield synthesis of 3'-deoxy-3'- ^{18}F fluorothymidine using (5'-O-dimethoxytrityl-2'-deoxy-3'-O-nosyl-beta-D-threo pentofuranosyl) thymine and its 3-N-BOC-protected analogue as a labeling precursor. *Nucl Med Biol* 2003;30:151-7.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122S-50S.
- He Q, Skog S, Welander I, Tribukait B. X-irradiation effects on thymidine kinase (TK): II. The significance of deoxythymidine triphosphate for inhibition of TK1 activity. *Cell Prolif* 2002;35:83-92.
- Lee TS, Ahn SH, Moon BS, Chun KS, Kang JH, Cheon GJ, et al. Comparison of ^{18}F -FDG, ^{18}F -FET and ^{18}F -FLT for differentiation between tumor and inflammation in rats. *Nucl Med Biol* 2009;36:681-6.
- van Waarde A, Cobben DC, Suurmeijer AJ, Maas B, Vaalburg W, de Vries EF, et al. Selectivity of ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG for differentiating tumor from inflammation in a rodent model. *J Nucl Med* 2004;45:695-700.
- Yang YJ, Ryu JS, Kim SY, Oh SJ, Im KC, Lee H, et al. Use of 3'-deoxy-3'- ^{18}F fluorothymidine PET to monitor early responses to radiation therapy in murine SCCVII tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:412-9.
- Murayama C, Harada N, Kakiuchi T, Fukumoto D, Kamijo A, Kawaguchi AT, et al. Evaluation of D- ^{18}F -FMT, ^{18}F -FDG, L- ^{11}C -MET, and ^{18}F -FLT for monitoring the response of tumors to radiotherapy in mice. *J Nucl Med* 2009;50:290-5.
- Sugiyama M, Sakahara H, Sato K, Harada N, Fukumoto D, Kakiuchi T, et al. Evaluation of 3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine for monitoring tumor response to radiotherapy and photodynamic therapy in mice. *J Nucl Med* 2004;45:1754-8.
- Roels S, Slagmolen P, Nuyts J, Lee JA, Loeckx D, Maes F, et al. Biological image-guided radiotherapy in rectal cancer: is there a role for FMISO or FLT, next to FDG? *Acta Oncol* 2008; 47:1237-48.

23. Wieder HA, Geinitz H, Rosenberg R, Lordick F, Becker K, Stahl A, et al. PET imaging with [¹⁸F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine for prediction of response to neoadjuvant treatment in patients with rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:878-83.
24. Everitt S, Hicks RJ, Ball D, Kron T, Schneider-Kolsky M, Walter T, et al. Imaging cellular proliferation during chemoradiotherapy: a pilot study of serial ¹⁸F-FLT positron emission tomography/computed tomography imaging for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1098-104.
25. Nahmias C, Wahl LM. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by ¹⁸F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med* 2008;49:1804-8.
26. Francis RJ, Byrne MJ, van der Schaaf AA, Boucek JA, Nowak AK, Phillips M, et al. Early prediction of response to chemotherapy and survival in malignant pleural mesothelioma using a novel semiautomated 3-dimensional volume-based analysis of serial ¹⁸F-FDG PET scans. *J Nucl Med* 2007;48:1449-58.