

갑상선미세유두암의 수술 전 진단에서 ^{18}F -FDG PET/CT: 이중시간 영상의 유용성

충남대학교병원 핵의학과¹, 충남대학교 의과대학 핵의학교실², 외과학교실³
서영덕^{1,2} · 김성민^{1,2} · 김근호^{1,2} · 김제룡³

^{18}F -FDG PET/CT for the Preoperative Diagnosis of Papillary Thyroid Microcarcinoma: The Value of Dual Time Point Imaging

Young-Duk Seo, M.D.^{1,2}, Seong-Min Kim, M.D., Ph.D.^{1,2}, Kun-Ho Kim, M.D.^{1,2},
and Je-Ryong Kim, M.D., Ph.D.³

Department of Nuclear Medicine, ¹Chungnam National University Hospital and ²College of Medicine, Chungnam National University, ³Department of Surgery, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Purpose: We studied the patterns of FDG uptake of primary papillary thyroid microcarcinoma (PTMCA) lesions and benign thyroid nodules in dual time point ^{18}F -FDG PET/CT imaging. **Materials and Methods:** Consecutive 134 patients (154 lesions) with PTMCA and 49 patients (61 nodules) with benign thyroid nodules equal to or less than 1.0 cm who underwent dual time point ^{18}F -FDG PET/CT study before surgery were enrolled. We calculated the maximum standardized uptake value of PTMCA and benign nodules in both time points, and percent change of SUVmax ($\Delta\%$ SUVmax) and lesion to background ratio of SUVmax ($\Delta\%$ L:B ratio) between both time points. The mean time interval between scans was 23.4 ± 4.4 minutes (thyroid to thyroid interval: 10.7 ± 4.4 minutes). **Results:** The mean of SUVmax of PTMCA was increased from 4.9 ± 4.3 to 5.3 ± 4.7 ($p<0.001$) and $\Delta\%$ SUVmax was $12.3\pm 23.6\%$. But, the mean of SUVmax of benign nodules was no definite change (2.1 ± 1.0 to 2.1 ± 1.3 , $p=0.686$) and $\Delta\%$ SUVmax was $-0.3\pm 20.5\%$. Of the 154 PTMCA, 100 nodules (64.9%) showed an increase in SUVmax over time, while 19 (31.1%) of the 61 benign thyroid nodules showed an increase ($p<0.001$). The dual time point ^{18}F -FDG PET/CT found more PTMCA in visual assessment (62.3% vs. 76.6%, $p=0.006$), even in smaller than 0.5 cm (38.6% vs. 60.0%, $p=0.011$). **Conclusion:** Dual time time ^{18}F -FDG PET/CT imaging was more useful than single time point ^{18}F -FDG PET/CT imaging for distinction between PTMCA and benign nodule, especially when nodule showed equivocal or negative findings in single time point ^{18}F -FDG PET/CT imaging or was smaller than 0.5 cm. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(6):543-556)

Key Words: Papillary thyroid microcarcinoma, FDG PET/CT, dual time point imaging

서 론

우리나라 중앙암등록본부에서 2008년에 발표한 자료에 의하면 갑상선암은 2003년에서 2005년까지 3년 동안 다섯 번째 흔한 암으로 발생빈도가 10만 명 당 23.8명(전체 암의

7.6%)이었다. 여성의 경우 두 번째(14.6%, 10만 명 당 36.2명)로 흔하며, 1999년 대비 2005년에는 243% 증가하여 우리나라에서 가장 많이 증가한 암으로 보고되었다. World Health Organization에서 정의한 갑상선미세유두암(papillary thyroid microcarcinoma)은 장축의 직경이 1.0 cm 이하인 갑상선유두암이며,¹⁾ 최근 건강검진의 증가와 초음파의 기계적인 발달 및 보급 확산으로 인해 갑상선미세유두암의 발견이 매우 증가하는 추세이다.²⁾ 우리나라에서 갑상선미세유두암은 보고자에 따라 전체 갑상선암 중 27.3%에서 50.4%까지 보고되고 있으며, 갑상선암 수술의 상당부분을 차지하고 있다.³⁻⁵⁾

여러 연구들에서 ^{18}F -FDG PET은 많은 악성 종양 등에서 높은 진단율을 보인다. 또한 ^{18}F -FDG PET과 CT를 합

• **Received:** 2009. 7. 22. • **Revised:** 2009. 9. 11.
• **Accepted:** 2009. 11. 3.
• Address for reprints: Seong-Min Kim, M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Chungnam national university hospital, 33 Munhwaro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea.
Tel: 82-42-280-8168; Fax: 82-42-280-8162
E-mail: sminee@cnuh.co.kr
※ 이 논문은 2007년도 충남대학교 학술연구비의 지원에 의하여 연구되었음.

친 ^{18}F -FDG PET/CT의 이용이 늘어남에 따라 많은 악성 종양에서 기존의 ^{18}F -FDG PET보다 더 정확한 병소의 평가가 가능하게 되었다.^{6,7)} 일반적으로 ^{18}F -FDG의 섭취 정도를 표준화 섭취 계수(standardized uptake value, SUV)로 계산함으로써 양성병소와 악성병소의 감별을 하는데 도움이 되었으나 일부 양성병소에서도 악성병소처럼 당 대사가 증가되어 감별이 어려운 경우도 있다. 이전의 연구들에 따르면 악성병소는 ^{18}F -FDG 주사 후 몇 시간 뒤까지도 ^{18}F -FDG의 섭취가 지속적으로 증가하였으나 양성병소에서는 지속적인 섭취 증가는 드물었고,⁸⁾ 이를 이용하여 ^{18}F -FDG PET의 이중시간 영상을 통해 유방암, 악성 육종, 두경부암, 폐결절 등에서 악성병소와 양성병소를 구분하는데 도움이 되었다는 보고들이 있었다.⁹⁻¹³⁾

그러나 수술 전 갑상선암 원발 병소 평가에서의 유용성에 대한 보고는 많지 않고, 일부 연구에 의하면 갑상선결절의 악성여부를 판단하는데 있어서 ^{18}F -FDG PET 또는 ^{18}F -FDG PET/CT가 유용하였으나 연구에 따라 결과가 다소 상이하였다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 또한 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 이용하여 갑상선미세유두암 원발 병소를 평가한 연구는 찾아보기 어려웠다.

이 연구에서는 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상에서 갑상선미세유두암 원발 병소와 양성 갑상선결절의 ^{18}F -FDG 섭취 양상 변화 정도를 비교 평가하고, 이를 통한 악성여부의 감별에서 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상의 유용성에 대하여 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

초음파유도하 세침흡인생검술(ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy)을 통해 갑상선유두암으로 처음 진단받은 후 수술 전 병기 설정을 위하여 2007년 9월부터 2008년 9월까지 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT를 시행 받고 수술 후 조직병리검사서 갑상선미세유두암 또는 1.0 cm 이하의 양성 갑상선결절이 확인 된 환자들을 대상으로 하였다. 총 193명의 환자 중 하시모토 갑상선염으로 인한 갑상선 전체의 과도한 FDG 섭취로 인해 ^{18}F -FDG PET/CT에서 갑상선미세유두암 병소를 확인하기 곤란하였던 10명의 환자와 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 제대로 시행하지 못한 18명의 환자를 분석에서 제외하여 총 165명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 수술 후 조직병리학 전문의가 갑상선결절을 측정하여 조직병리학적인 소견과 크기를 기록하였으며, 이를 바탕으로 수술기

록지 및 ^{18}F -FDG PET/CT와 경부초음파 소견을 비교 분석하여 갑상선미세유두암과 양성갑상선결절을 구분하였다.

2. ^{18}F -FDG PET/CT 영상 획득

모든 환자들은 ^{18}F -FDG PET/CT를 시행하기 전 6시간 이상 금식을 하였으며, 정맥주사를 통한 포도당의 주입도 금하여 검사 전 혈당치는 150 mg/dL 이하로 유지하였다. 원활한 이뇨를 통해 신장 신우와 방광의 ^{18}F -FDG 배출을 용이하게 하기 위해서 검사 전 약 1리터 이상의 수분섭취와 이뇨제(furosemide, 10 mg/mL)를 투여를 하였고, 이뇨제 투여 직후 ^{18}F -FDG (8.14 MBq/kg)를 정맥주사하고 침대에 누워 1 시간 안정을 취하였다. PET/CT 영상은 기본 영상과 추가 부분 영상을 얻었으며, 기본 영상은 ^{18}F -FDG 정맥 주사 후 평균 68.4±10.8분 경과 후 허벅지의 중간에서부터 시작하여 두개골 기저부까지 스캔을 시행하였다. 추가 부분 영상은 기본 영상 스캔 직후 환자에게 소변을 보게 한 뒤 바로 환자의 목을 중심으로 1 베드를 스캔 하였고, 주사 후 평균 91.9±11.6분 후에 스캔을 시작하였다. 첫 번째 영상과 두 번째 영상의 시간 차이는 평균 23.4±4.4 (16~39)분이었으며, 갑상선 부위의 스캔 시간을 기준으로 하였을 때 평균 10.7±4.4 (4~27)분의 차이가 있었다. 영상은 PET/CT 카메라(GE Discovery ST-16, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)를 이용하여 획득하였으며, 감쇠보정을 위하여 조영 증강하지 않은 CT영상을 얻었다. 이어서 1 베드 당 3분씩 2D-모드로 방출영상을 얻었다. PET 데이터는 CT 데이터를 이용하여 감쇠보정 한 후 ordered subset expectation maximization (OSEM) algorithm [128x128 matrix, 3.75 slice thickness, subset: 30, iteration: 2, post-filter: 5.14, loop filter 4.69 FWHM (mm), diameter: 60.0 cm]을 이용하여 재구성 하였다. 두 번째 영상의 경우 post-filter 4.28, loop filter 3.91 FWHM (mm), diameter 50.0 cm의 OSEM 방식을 이용하였다.

3. 영상 분석

^{18}F -FDG PET/CT 영상은 1명의 핵의학 전문의와 2명의 핵의학 전공의가 General Electric Medical System에서 제공하는 advanced workstation (Version 4.3)을 이용하여 재구성된 PET 영상과 감쇠보정용 CT 영상, 그리고 PET 영상과 CT 영상의 융합영상을 육안 분석과 반정량적 분석을 시행하였다. 육안 분석은 PET/CT영상에서 주변 조직과 비교하여 뚜렷하게 FDG 섭취가 있는 경우를 양성 소견(positive finding)으로, FDG 섭취가 주변 조직과 같거나 낮으면 음성 소견(negative finding)으로, FDG 섭취가 주

변 조직보다 약간 높은 경우를 불확실 소견(equivocal finding)으로 나누었다.

반정량적 분석은 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상 중 CT 영상에서 저밀도를 보이는 1.0 cm 이하의 병소를 대상으로 FDG의 섭취 정도를 평가하기 위해 매개변수로 영상의 재구성 후에 병소들의 관심영역(region of interest, ROI)을 그려 SUV를 계산하였으며, 최대 표준화섭취계수(maximum standardized uptake value, SUVmax)를 병소의 대표값으로 사용하였다. 병소의 ROI는 첫 번째 영상(first time point, SUVmax1)과 두 번째 영상(second time point, SUVmax2) 모두 같은 방법으로 병소의 크기에 맞게 구형으로 그렸으며, 반대측 정상 갑상선엽 조직의 관심영역은 병소와 같은 단면의 반대측 갑상선엽에서 정상조직 중 가장 FDG 섭취가 낮은 곳을 기준으로 하여 병소와 같은 크기로 그렸다. 병소가 CT영상에서 뚜렷하게 관찰되지 않은 일부 병소의 경우 경부초음파의 장축과 단축의 영상과 비교하여 위치를 확인 한 후 같은 위치로 판단되는 부위에 ROI를 그렸다. 단, 같은 단면에서 반대측 갑상선엽에 주변조직보다 FDG 섭취가 뚜렷하게 높은 병소가 있는 경우 반대측 갑상선엽의 상극 또는 하극에서 위와 같은 방법으로 정상조직의 ROI를 그렸다. SUV는 다음과 같은 식으로 계산하였다.

$$SUV = \frac{\text{Mean ROI activity (MBq/g)}}{\text{Injected dose (MBq) / body weight (g)}}$$

영상 간의 SUVmax 차이를 알기 위하여 백분율 변화(percent change)를 다음과 같은 식으로 계산하였다.

$$\Delta SUV_{max}\% = \frac{SUV_{max2} - SUV_{max1}}{SUV_{max1}} \times 100$$

또한 병소와 정상조직의 FDG 섭취 차이 정도를 알기 위하여 두 번의 영상에서 각각 병소와 정상조직의 SUVmax 비(lesion to background ratio, L:B ratio)를 계산하였고, 다음과 같은 식으로 영상 간의 백분율 변화를 구하였다.

$$\Delta L:B \text{ ratio}\% = \frac{L:B \text{ ratio}2 - L:B \text{ ratio}1}{L:B \text{ ratio}1} \times 100$$

병소의 크기에 따라 두 개의 그룹(그룹 1: 장축 직경 0.5 cm 이하, 그룹 2: 장축 직경 0.5 cm 초과부터 1.0 cm 이하)으로 나누어 각각의 결과를 비교하였다.

4. 통계 분석

모든 자료의 분석은 윈도우용 SPSS 소프트웨어 (Version 12.0)를 이용하여 시행하였다. 1.0 cm 이하의 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절의 FDG의 섭취 정도를 비교하기 위해 SUVmax1과 SUVmax2의 평균값을 대응표본 t-검정을 이용하여 비교하였고, 크기에 따라 나눈 그룹 간의 평균 SUVmax1, SUVmax2, $\Delta\%$ SUVmax, $\Delta\%$ L:B ratio를 독립표본 t-검정을 이용하여 비교하였다. 갑상선미세유두암의 진단적 수치를 선정하기 위해 수신자판단특성곡선(receiver operating characteristics curve, ROC curve)을 이용하여 cut-off 값을 구하였다. 각각의 성적은 카이스퀘어 검정과 Fisher의 정확한 검정을 통하여 비교하였다. p 값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 임상적 특징

1) 환자

총 165명(여자 155명, 47±10세) 중 갑상선미세유두암이 있었던 환자는 134명(여자 126명)이었고, 1.0 cm 이하의 양성 갑상선결절을 동반한 환자는 49명(여자 44명)이었다. 양성 갑상선결절 없이 갑상선미세유두암만 있었던 환자는 116명이었고, 갑상선미세유두암과 1.0 cm 이하의 양성 갑상선결절이 동반된 환자는 18명, 1.0 cm을 초과하는 갑상선유두암과 1.0 cm 이하의 양성 갑상선결절이 동반된 환자는 31명이었다(Table 1).

2) 갑상선미세유두암

갑상선미세유두암을 갖고 있던 134명의 평균 나이는 46±10 (26~74)세이었다. 70명(52.2%)은 갑상선 전절제술을 받았고, 나머지 64명(47.8%)는 갑상선 일엽절제술을 받았다. 수술 전 알고 있던 갑상선미세유두암은 135개이었으나, 수술 후 조직검사서 19개가 더 발견되어 갑상선미세유두암은 총 154개이었다. 78명(58.2%)에서 갑상선미세유두암의 피막침윤이 있었으며, 28명(20.9%)에서 경부중앙림프절 전이가 그리고 7명 (5.2%)에서 경부측부림프절 전이가 있었다. AJCC (American joint committee on cancer, 2006) 병기 I인 환자는 87명(64.9%), 병기 III는 42명(31.4%), 병기 IVa는 5명(3.7%)이었다. 경부측부림프절 전이(N1b)가 있던 7명 중 2명은 45세 미만이어서 병기 I 이었고, 나머지 5명은 45세 이상으로 병기 IVa였다(Table 1).

Table 1. Patient Characteristics

	PTMCA ^{a)}	Benign thyroid nodule	p-value
Number of patients	134	49	
Age (years)	46±10 (26~74)	48±11 (26~71)	0.403
Gender (female / male)	126 / 8	44 / 5	0.338
Operation			
Total thyroidectomy	70 (52.2%)	41 (83.7%)	<0.001
Thyroid lobectomy	64 (47.8%)	8 (16.3%)	
Number of nodules	154	61	
Size	0.6±0.3 cm	0.6±0.2 cm	0.229
Location			
Right lobe	82 (53.2%)	29 (47.6%)	0.449
Left lobe	70 (45.5%)	31 (50.8%)	
Isthmus	2 (1.3%)	1 (1.6%)	
AJCC cancer staging ^{b)}			
Tumor staging			
T1	56 (41.8%)		
T2	0 (0.0%)		
T3	78 (58.2%)		
T4	0 (0.0%)		
Regional lymph node staging			
N0	99 (73.9%)		
N1a	28 (20.9%)		
N1b	7 (5.2%)		
Distant metastasis staging			
M0	134 (100.0%)		
M1	0 (0.0%)		
Stage grouping			
Stage I	87 (64.9%)		
Stage II	0 (0.0%)		
Stage III	42 (31.4%)		
Stage IV	5 (3.7%)		

^{a)}PTMCA: papillary thyroid microcarcinoma; ^{b)}American joint committee on cancer, 2006.

3) 양성 갑상선결절

양성 갑상선결절을 갖고 있던 49명의 평균 나이는 48±11세(26~71)이었다. 41명(83.7%)은 갑상선 전절제술을, 나머지 8명(16.3%)은 갑상선 일엽절제술을 받았다(Table 1). 32명(65.3%)에서 갑상선유두암의 피막침윤이 있었으며, 10명(20.4%)에서 경부중앙림프절 전이 그리고 4명(8.2%)에서 경부측부림프절 전이가 있었다. AJCC 병기 I인 환자는 28명(57.2%), 병기 III는 20명(40.8%), IVa는 1명(2.0%)이었다.

4) 수술 후 조직검사

수술 후 조직학적으로 확인 된 1.0 cm 이하의 결절들은 총 215개였고, 이 중 갑상선미세유두암으로 진단된 결절이 154개 그리고 양성 갑상선결절이 61개이었다. 모든 갑상선결절의 평균 크기는 0.6±0.2 cm (0.1~1.0 cm)이었고, 갑상선미세유두암은 0.6±0.3 cm (0.1~1.0 cm), 양성 갑상선결절은 0.6±0.2 cm (0.2~1.0 cm) 이었다(p=0.229). 갑상선미세유두암은 우엽에 83개(53.9%), 좌엽에 69개(44.8%),

협부에 2개(1.3%)가 있었고, 양성 갑상선결절은 우엽에 29개(47.6%), 좌엽에 31개(50.8%), 협부에 1개(1.6%)가 있었다(Table 1).

2. 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상에서 FDG 섭취 변화 양상

1) SUVmax

총 154개의 갑상선미세유두암의 평균 SUVmax1는 4.9±4.3 (1.1~29.9)이었고 평균 SUVmax2는 5.3±4.7 (1.0~33.1)이었다(p<0.001). 61개의 1.0 cm 이하 양성 갑상선결절의 평균 SUVmax1과 평균 SUVmax2는 각각 2.1±1.0 (1.0~5.3)과 2.1±1.3 (0.9~8.0)이었으며(p=0.686), 평균 SUVmax1과 평균 SUVmax2 둘 다 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 사이에 유의한 차이가 있었다(p<0.001, p<0.001, Table 2).

크기에 따라 나누었을 때 0.5 cm 이하의 그룹 1에서 70개의 갑상선미세유두암의 평균 SUVmax1은 2.9±1.7 (1.1~10.3) 그리고 평균 SUVmax2는 3.4±2.3 (1.0~14.1)

Table 2. Comparisons of Parameters between Papillary Thyroid Microcarcinoma (PTMCA) and Benign Thyroid Nodules According to Nodule Size

Parameters	PTMCA	Benign thyroid nodule	p-value
Total (n=215)	n=154	n=61	
SUVmax1 ^{a)}	4.9±4.3 ^{e)}	2.1±1.0 ^{d)}	<0.001
SUVmax2 ^{b)}	5.3±4.7 ^{e)}	2.1±1.3 ^{d)}	<0.001
Δ%SUVmax ^{c)}	12.3±23.6%	-0.3±20.5%	<0.001
Δ%L:B ratio ^{a)}	20.8±28.3%	4.7±22.4%	<0.001
Group 1 = size ≤0.5 cm (n=101)	n=70	n=31	
SUVmax1	2.9±1.7 ^{a)} ^{d)}	1.7±0.6 ^{a)} ^{d)}	<0.001
SUVmax2	3.4±2.3 ^{a)} ^{d)}	1.7±0.8 ^{a)} ^{d)}	<0.001
Δ%SUVmax	15.4±25.8% ^{b)}	0.4±17.1% ^{b)}	0.004
Δ%L:B ratio	23.5±32.4% ^{b)}	6.4±26.3% ^{b)}	0.006
Group 2 = size >0.5 cm and ≤1.0 cm (n=114)	n=84	n=30	
SUVmax1	6.5±5.1 ^{a)} ^{d)}	2.4±1.1 ^{a)} ^{d)}	<0.001
SUVmax2	7.0±5.4 ^{a)} ^{d)}	2.5±1.5 ^{a)} ^{d)}	<0.001
Δ%SUVmax	9.8±21.3% ^{b)}	-1.0±23.8% ^{b)}	0.034
Δ%L:B ratio	18.6±24.3% ^{b)}	3.0±17.9% ^{b)}	<0.001

^{a)}SUVmax1: maximum SUV of the first scan; ^{b)}SUVmax2: maximum SUV of the second scan; ^{c)}Δ%SUVmax: percent change of SUVmax over time; ^{d)}Δ%L:B ratio: percent change of lesion to background ratio of SUVmax over time; ^{e)}p<0.001, between SUVmax1 and SUVmax2 of papillary thyroid microcarcinoma; ^{f)}p=0.686, between SUVmax1 and SUVmax2 of benign thyroid nodule; ^{g)}p<0.001, between group 1 and group 2; ^{h)}p>0.05, between group 1 and group 2; ⁱ⁾p=0.001, between SUVmax1 and SUVmax2; ^{j)}p>0.05, between SUVmax1 and SUVmax2.

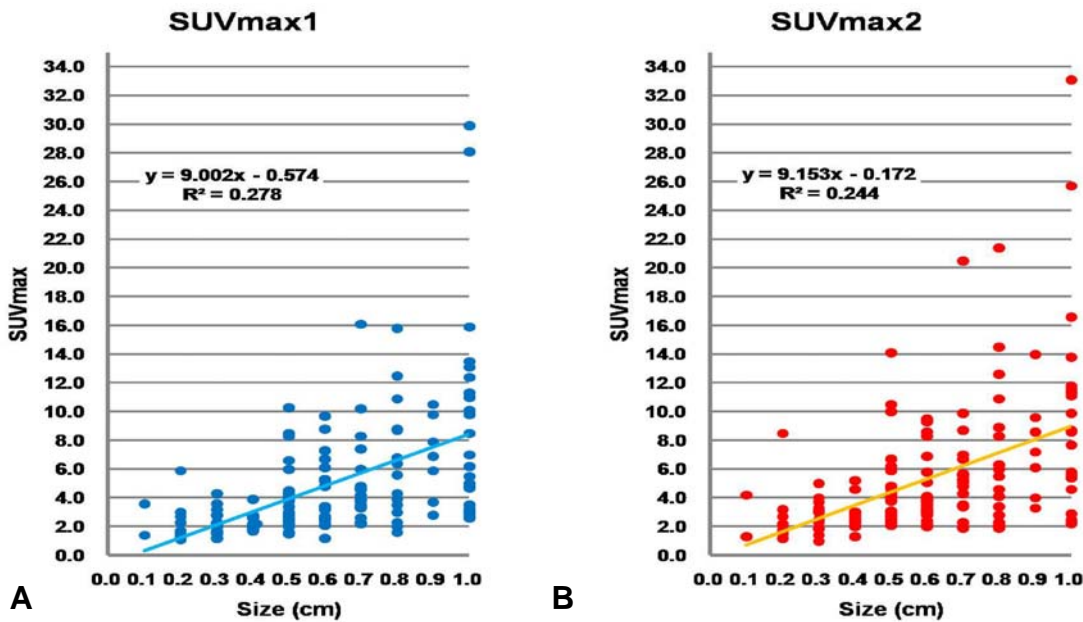


Figure 1. Scattergrams with linear regression show the comparison between SUVmax and size of papillary thyroid microcarcinoma in the first time point (A) and the second time point ¹⁸F-FDG PET/CT (B). The SUVmax increase as size become larger in both scans (p<0.001, p<0.001), but, coefficient of determinations (R²) are 0.278 and 0.244.

이었고(p=0.001), 31개의 양성 갑상선결절은 각각 1.7±0.6 (1.0~3.8)과 1.7±0.8 (1.0~5.2)이었으며(p=0.798), 평균 SUVmax1과 평균 SUVmax2 둘 다 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 사이에 유의한 차이가 있었다(p<0.001, p<0.001, Table 2).

크기가 0.5 cm 초과 1.0 cm이하의 그룹 2에서 84개의 갑

상선미세유두암의 평균 SUVmax1과 평균 SUVmax2는 각각 6.5±5.1 (1.2~29.9)과 7.0±5.4 (1.9~33.1)이었고(p=0.001), 그리고 30개의 양성 갑상선결절은 각각 2.4±1.1 (1.2~5.3)과 2.5±1.5 (0.9~8.0)이었고(p=0.745), 평균 SUVmax1과 평균 SUVmax2 둘 다 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 사이에 유의한 차이가 있었다(p<0.001,

p<0.001, Table 2).

그룹 1과 그룹 2를 비교하였을 때 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 모두 평균 SUVmax1과 평균 SUVmax2에서 그룹 간 유의한 차이가 있었다(p<0.001).

갑상선미세유두암의 크기 별로 분석하였을 때 크기가 클수록 SUVmax가 높아지는 양상을 보이나(p<0.001, p<0.001), SUVmax1과 SUVmax2 모두 결정계수는 높지 않았다(R² = 0.279, R²=0.244, Fig. 1).

2) Δ%SUVmax

첫 번째 영상과 비교하여 두 번째 영상에서 SUVmax가 증가한 경우(Δ%SUVmax > 0.0%)는 갑상선미세유두암 154개 중 100개(64.9%)이었고 SUVmax의 차이가 없거나 감소한 경우(Δ%SUVmax ≤ 0.0%)는 54개 (35.1%)이었으며(Fig 2A), 평균 12.3±23.6% (-34.1~85.3%) 증가하였다. 반면에 양성 갑상선결절 61개 중 19개(31.1%)에서 SUVmax 증가가 있었고 42개(68.9%)에서 차이가 없거나 감소하여 평균 0.3±20.5% (-41.7~118.2%) 감소하였으며(Fig 2B), 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절간의 평균 Δ%SUVmax는 유의한 차이를 보였다(p<0.001)(Table 2).

반대측 정상갑상선조직은 215개 중 41개(19.1%)에서만 증가하였고 나머지 174개(80.9%)에서 차이가 없거나 감소하여 평균 4.8±15.0% (-46.7~66.7%) 감소하였으며(Fig. 2C), 평균 Δ%SUVmax는 갑상선미세유두암과 통계적으로 유의한 차이를 보였으나(p<0.001), 양성 갑상선결절과는 유의한 차이가 없었다(p=0.056).

그룹 1의 평균 Δ%SUVmax은 갑상선미세유두암이 15.4±25.8% (-34.2~82.4%), 양성 갑상선결절이 0.4±17.1% (-26.7~50.0%)이었고(p=0.004), 그룹 2는 각각 9.8±21.3% (-24.1~85.3%)과 -1.0±23.8% (-35.7~95.1%)이었으며(p=0.034), 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 모두 그룹 간에 평균 Δ%SUVmax의 유의한 차이는 없었다(p=0.137, p=0.798)(Table 2).

3) Δ%L:B ratio

갑상선미세유두암에서 병소와 정상조직의 SUVmax 비가 증가한 경우(Δ%L:B ratio > 0.0%)는 총154개 중 121개(78.6%), 같거나 감소한 경우(Δ%L:B ratio ≤ 0.0%)는 33개(21.4%)이었고, 양성 갑상선결절은 총 61개 중 25개(41.0%)가 증가하였으며 나머지 36개(59.0%)는 모두 감소하였다. 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절의 평균 Δ%L:B ratio는 각각 20.8±28.3% (-35.7~95.1%)와 4.7±22.4% (-30.8~95.0%)이었다(p<0.001)(Table 2).

그룹 1의 평균 Δ%L:B ratio는 갑상선미세유두암이 23.5±32.4% (-41.7~118.2%), 양성 갑상선결절이 6.4±26.3% (-26.7~95.0%)이었고(p=0.006), 그룹 2는 각각 18.6±24.3% (-21.4~105.9%)과 3.0±17.9% (-30.8~60.7%)이었으며(p<0.001), 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 모두 그룹 간에 평균 Δ%L:B ratio의 유의한 차이는 없었다(p=0.299, p=0.562)(Table 2).

3. 첫 번째 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상을 이용한 육안적 분석

1) 전체 갑상선 결절

총 154개의 갑상선미세유두암 중 96개(62.3%)가 주변 조직보다 뚜렷하게 FDG 섭취 증가(양성 소견)를 보였다. 30개(19.5%)의 갑상선미세유두암은 육안적으로 불확실 소견을 나타내었고, 나머지 28개(18.2%)는 음성 소견을 보였다(Table 3).

양성 갑상선결절은 61개 중 8개(13.1%)가 양성 소견을 보였고 5개(8.2%)가 불확실 소견을 그리고 나머지 48개(78.7%)가 음성 소견을 보였다.

2) 그룹 1(장축 직경0.5 cm 이하)

장축의 직경이 0.5 cm 이하인 총 70개의 갑상선미세유두암 중 27개(38.6%)가 양성 소견을 보였고, 19개(27.1%)가 불확실 소견을, 그리고 나머지 24개(34.3%)는 음성 소견을 나타내었다(Table 3). 양성 갑상선결절은 31개 중 1개(3.2%)만 양성 소견을 보였고 3개(9.7%)는 불확실 소견을, 나머지 27개(87.1%)는 음성 소견을 보였다.

3) 그룹 2(장축 직경 0.5 cm 초과부터 1.0 cm 이하)

장축 직경 0.5 cm 초과부터 1.0 cm 이하인 총 84개의 갑상선미세유두암 중 69개(82.1%)가 양성 소견을 보였고, 11개(13.1%)가 불확실 소견을, 나머지 4개(4.8%)는 음성 소견을 나타내었다(Table 3). 양성 갑상선결절은 30개 중 7개(23.3%)만 양성 소견을 보였고 2개(6.7%)는 불확실 소견을, 나머지 21개(70.0%)는 음성 소견을 보였다.

4. 두 번째 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상을 이용한 육안적 분석

1) 전체 갑상선 결절

두 번째 영상을 시행하였을 때 첫 번째 영상에서 육안적으로 불확실 소견을 보였던 30개의 갑상선미세유두암 중 16개가 FDG 섭취 정도가 증가하여 양성 소견으로 바뀌었고(Fig. 3), 13개는 여전히 불확실 소견을 보였으며 나머지

Table 3. Results of Dual Time Point ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging in Papillary Thyroid Microcarcinoma: Visual and Semiquantitative Assessment

Parameters	Visual Assessment				Semiquantitative Assessment ^{a)}			
	First time point	Second time point	Dual time point	p-value ^{b)}	Single time point	Second time point	Dual time point	p-value ^{b)}
Total (n=154)								
Positive finding	96 (62.3%)	111 (72.1%)	118 (76.6%)	0.006	129 (83.8%)	135 (87.7%)	139 (90.3%)	0.090
Negative finding ^{c)}	58 (37.7%)	43 (27.9%)	36 (23.4%)		25 (16.2%)	19 (12.3%)	15 (9.7%)	
Group 1 = size ≤ 0.5 cm (n=70)								
Positive finding	27 (38.6%)	38 (54.3%)	42 (60.0%)	0.001	48 (68.6%)	55 (78.6%)	56 (80.0%)	0.122
Negative finding ^{c)}	43 (61.4%)	32 (45.7%)	28 (40.0%)		22 (31.4%)	15 (21.4%)	14 (20.0%)	
Group 2 = size > 0.5 cm and ≤ 1.0 cm (n=84)								
Positive finding	69 (82.1%)	73 (86.9%)	76 (90.5%)	0.116	81 (96.4%)	80 (95.2%)	83 (98.8%)	0.310
Negative finding ^{c)}	15 (17.9%)	11 (13.1%)	8 (9.5%)		3 (3.6%)	4 (4.8%)	1 (1.2%)	

^{a)}Cut-off value of SUVmax1 and SUVmax2 = 2.1; ^{b)}between first time point and dual time point; ^{c)}Equivocal finding or negative finding in visual assessment.

1개에서 음성 소견으로 변화했다. 또한 음성 소견을 보이던 28개 중 6개가 양성 소견으로 변화하여(Fig. 4), 총 22개 (37.9%)의 갑상선미세유두암이 양성 소견으로 변화했다. 결과적으로 첫 번째 영상에서 양성 소견을 보인 96개와 두 번째 영상에서 추가적으로 양성 소견을 보인 22개의 갑상선미세유두암을 합친 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상의 발견율은 76.6% (118개/154개)이었고, 첫 번째 영상(96개)과 비교하였을 때 유의한 차이가 있었다(p=0.005)(Table 3).

불확실 소견을 보였던 양성 갑상선결절 5개 중 1개만 양성 소견으로 변화했고 2개는 여전히 불확실 소견을 보였으며 나머지 2개는 음성 소견으로 변화했다.

2) 그룹 1(장축 직경 0.5 cm 이하)

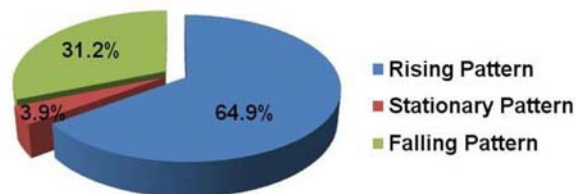
첫 번째 영상에서 육안적으로 불확실 소견을 보였던 19개의 갑상선미세유두암 중 10개가 두 번째 영상에서 양성 소견으로 바뀌었고 음성 소견을 보이던 24개 중 5개가 양성 소견으로 변화하여 총 15개(34.9%)의 갑상선미세유두암이 양성 소견으로 변화했으며, 결과적으로 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상의 발견율은 60.0% (42개/70개)로 첫 번째 영상(27개)에 비해 높았다(p=0.011)(Table 3).

불확실 소견을 보였던 양성 갑상선결절 3개 중 1개만 양성 소견으로 변화했고, 나머지는 불확실 소견 또는 음성 소견을 보였다. 음성 소견을 보이던 양성 갑상선결절들은 여전히 음성 소견을 나타내었다.

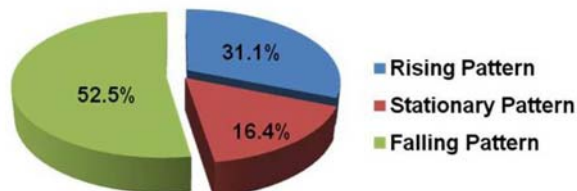
3) 그룹 2(장축 직경 0.5 cm 초과부터 1.0 cm 이하)

첫 번째 영상에서 육안적으로 불확실 소견을 보였던 11개의 갑상선미세유두암 중 6개가 두 번째 영상에서 양성 소견으로 바뀌었고 음성 소견을 보이던 4개 중 1개가 양성

A. Papillary Thyroid Microcarcinoma



B. Benign Thyroid Nodule



C. Contralateral Normal thyroid tissue

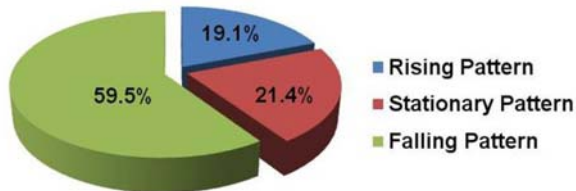


Figure 2. SUVmax change over time between the first time point and second time point of papillary thyroid microcarcinoma (A), benign thyroid nodule (B), and contralateral normal thyroid tissue (C). While many papillary thyroid microcarcinoma show an increase in the SUVmax over time (rising pattern, Δ%SUVmax > 0.0%), many benign thyroid nodules and normal thyroid tissues showed either no change or a decrease in the SUVmax over time (stationary or falling pattern, Δ%SUVmax = 0.0% or < 0.0%).

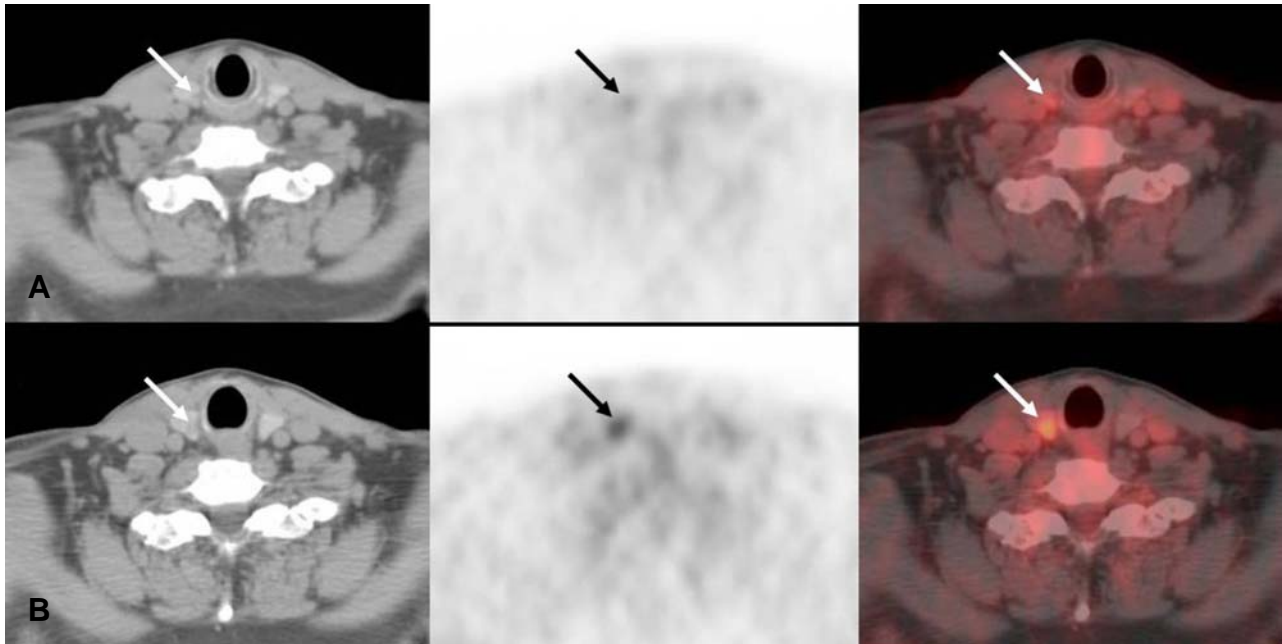


Figure 3. A 61-year-old male with 0.6 cm sized papillary thyroid microcarcinoma underwent dual time point ^{18}F -FDG PET/CT (A, B) before surgery. Mild ^{18}F -FDG uptake was seen (equivocal finding) in right thyroid gland in the first scan (A), whereas focal increased FDG uptake was seen (positive finding) in this thyroid nodule in second scan (B). The SUVmax of papillary thyroid microcarcinoma in the first scan was 2.6, whereas that of the second scan was 3.3. The percent change of SUVmax was 26.9%.

소견으로 변하여 총 7개(46.7%)의 갑상선미세유두암이 양성 소견으로 변하였으며, 결과적으로 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상의 발견율은 90.5% (76개/84개)이었다 ($p=0.116$)(Table 3).

양성 갑상선결절 중 불확실 소견 또는 음성 소견을 보였던 23개 중 양성 소견으로 변한 결절은 없었다.

5. 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 이용한 반정량적 분석

1) 전체 갑상선 결절

SUVmax1과 SUVmax2의 갑상선미세유두암과 1.0 cm 이하의 양성 갑상선결절 간 감별성적을 알아보기 위하여 ROC 곡선 분석을 시행하였고 SUVmax1과 SUVmax2 모두 2.1이 cut-off 값이었다(Fig. 5A). 이를 이용하였을 경우 첫 번째 영상에서의 갑상선미세유두암의 발견율은 83.8% (129개/154개)이었고, 첫 번째 영상에서는 음성 소견이었으나 두 번째 영상에서 양성 소견으로 변한 갑상선미세유두암(10개)을 합친 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상의 발견율은 90.3% (139개/154개)로 첫 번째 영상과 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다($p=0.063$)(Table 3).

ΔSUVmax 와 $\Delta\%L:B$ ratio의 갑상선미세유두암과 1.0 cm이하의 양성 갑상선결절 간 감별성적을 알아보기 위하

여 ROC 곡선 분석을 시행하였고 ΔSUVmax 의 cut-off 값은 0.5%, $\Delta\%L:B$ ratio는 1.9% 이었다(Fig. 5B). 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상의 결과에 ΔSUVmax 와 $\Delta\%L:B$ ratio의 감별방법을 추가적으로 적용하였을 때 발견율이 각각 94.8%와 96.1%로, 첫 번째 영상과 비교하여 모두 유의한 차이가 있었고($p<0.001$, $p<0.001$) 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상과 비교하여 역시 모두 유의한 차이가 있었다($p<0.001$, $p<0.001$).

2) 그룹 1(장축 직경 0.5 cm 이하)

첫 번째 영상에서 갑상선미세유두암의 발견율은 68.6% (48개/70개)이었고, 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 이용할 경우 8개의 갑상선미세유두암이 추가적으로 양성 소견을 보여 발견율이 80.0% (56개/70개)이었다($p=0.122$)(Table 3). 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상의 결과에 ΔSUVmax 와 $\Delta\%L:B$ ratio의 감별방법을 추가적으로 적용하였을 때 발견율은 각각 88.6%와 91.4%로 첫 번째 영상($p<0.001$, $p<0.001$)과 비교했을 때와 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상($p<0.001$, $p<0.001$)과 비교했을 때 모두 유의한 차이가 있었다.

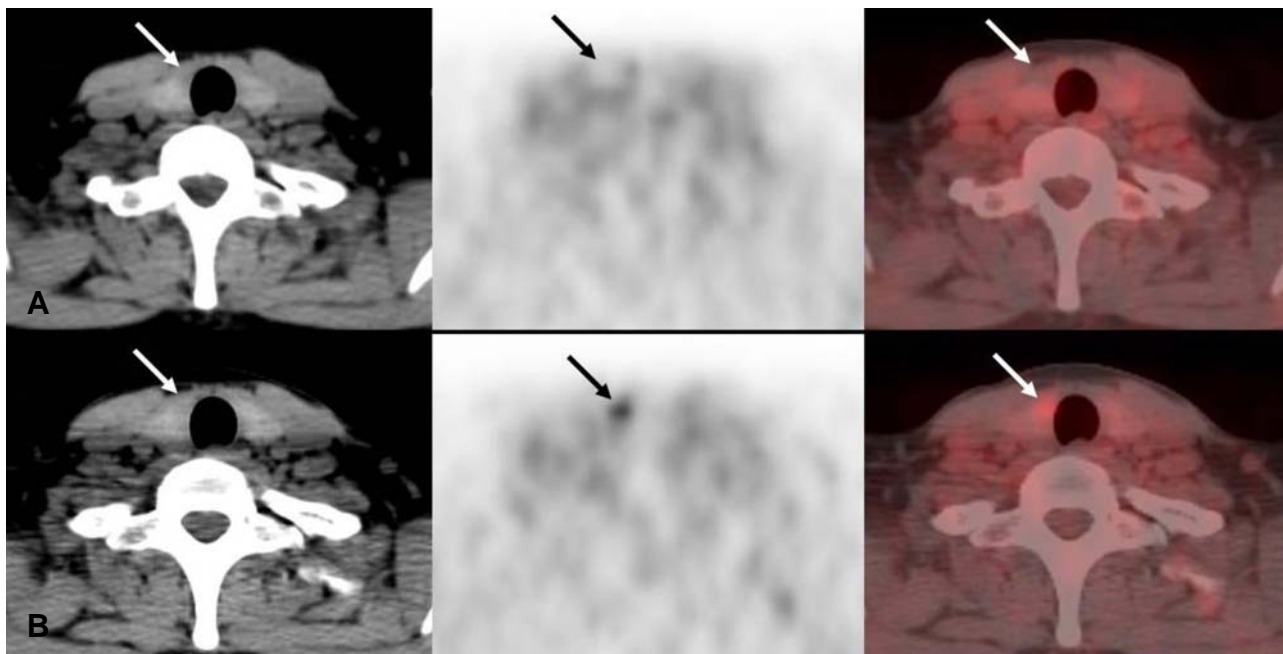


Figure 4. A 39-year-old female with 0.3 cm sized papillary thyroid microcarcinoma underwent dual time point ¹⁸F-FDG PET/CT (A, B) before surgery. Hypermetabolic lesion was not seen (negative finding) in first scan (A), but focal increased ¹⁸F-FDG uptake was seen (positive finding) in right thyroid gland in second scan (B). The SUVmax of papillary thyroid microcarcinoma in the first scan was 1.8, whereas that of the second scan was 3.1. The percent change of SUVmax was 72.2%.

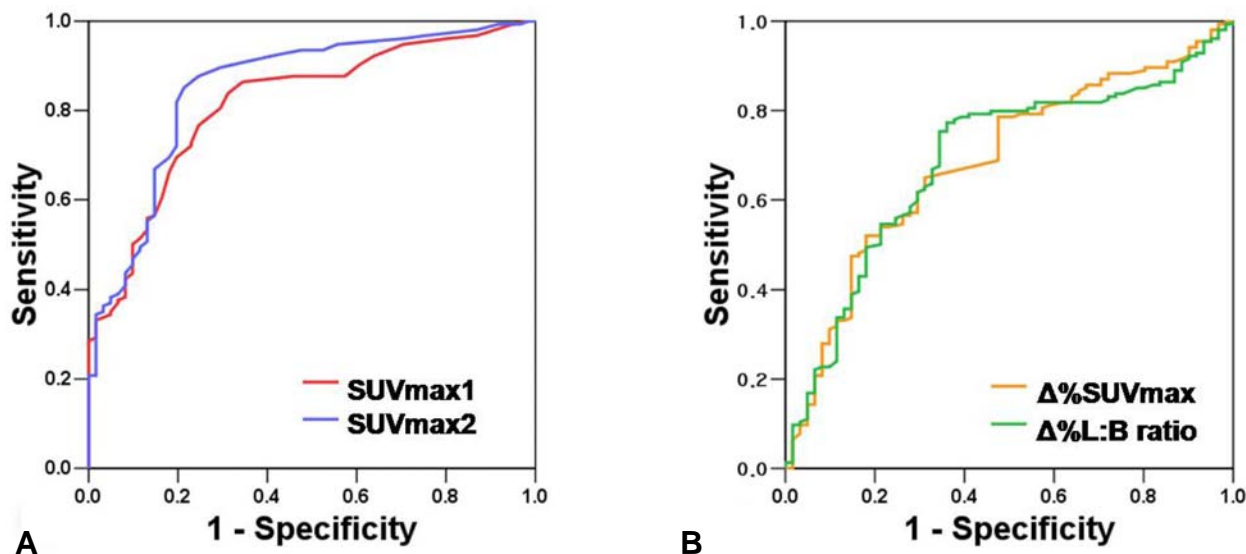


Figure 5. The receiver operating characteristic (ROC) curve revealed that ideal cut-off value for SUVmax1 (red line) and SUVmax2 (blue line) are 2.1 and 2.1, each (A). The percent change of SUVmax ($\Delta\%$ SUVmax, orange line) and the percent change of lesion to background ratio of SUVmax ($\Delta\%$ L:B ratio, green line) are 0.5% and 1.9%, each (B).

3) 그룹 2(장축 직경 0.5 cm 초과부터 1.0 cm 이하)

첫 번째 영상에서 갑상선미세유두암의 발견율은 96.4% (81개/84개)이었고, 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상을 이용할 경우 2개의 갑상선미세유두암이 추가적으로 양성 소견을 보여 발견율이 98.8% (83개/84개)이었다($p=0.310$)

(Table 3). 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상의 결과에 $\Delta\%$ SUVmax와 $\Delta\%$ L:B ratio의 감별방법을 추가적으로 적용하였을 때 발견율은 각각 100.0%와 100.0%로, 첫 번째 영상과 비교하여 유의한 차이가 있었으나($p<0.001$, $p<0.001$), 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상($p=0.316$, $p=0.316$)과

비교하여 유의한 차이는 없었다.

고 찰

이 연구는 단일시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상에서 위음성을 보일 수 있는 1.0 cm 이하의 갑상선미세유두암 병소에 대하여 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 통한 FDG 섭취 변화 양상과 병소 발견율을 평가하였다. 이전에 갑상선미세유두암만을 대상으로 한 ^{18}F -FDG PET/CT에 관한 연구는 드물었으며, 특히 갑상선미세유두암의 원발 병소 평가에서 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상에 관한 연구는 찾기 어려웠다. 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 이용할 경우 모든 갑상선미세유두암 중 64.9%에서 SUVmax가 증가하였으나 양성 갑상선결절은 31.1%에서만 증가하였으며, 크기가 0.5 cm 이하인 경우에도 68.6%에서 SUVmax가 증가하였으나 양성 갑상선결절은 35.5%에서만 증가하였다. 육안적 분석을 하였을 때 첫 번째 영상에서 154개의 갑상선미세유두암 중 96개(62.3%)가 양성 소견을 보였으나 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 이용할 경우 첫 번째 영상에서 불확실한 소견 또는 음성 소견을 보인 갑상선미세유두암 58개 중 22개가 양성 소견으로 변하여 총 118개(76.6%)가 양성 소견을 보였다. 특히 크기가 0.5 cm 이하인 경우에도 첫 번째 영상에서 27개(38.6%)만 양성 소견이었으나 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 이용할 경우 확실한 소견 또는 음성 소견을 보인 갑상선미세유두암 43개 중 15개가 양성 소견으로 변하여 총 42개(60.0%)로 증가하여, 두 영상 간 FDG 주사 시간 차이가 23.4분(갑상선 부위를 기준으로 하였을 때 평균 10.7분)으로도 갑상선미세유두암의 발견에 도움이 되었다.

갑상선암에서 ^{18}F -FDG PET 또는 ^{18}F -FDG PET/CT는 수술 후 재발평가 뿐만 아니라 수술 후 병기 재설정 및 재발 또는 전이된 병소의 치료 후 평가에 유용하게 사용되고 있고, 특히 분화도가 낮은 갑상선암에서 갑상선글로불린(thyroglobuline)의 수치가 높으나 ^{131}I 전신 스캔에서 음성으로 보이는 경우에 재발 평가에 큰 도움을 줄 수 있다는 보고가 많다.¹⁸⁻²¹⁾ 그러나 이제껏 수술 전 갑상선암의 원발 병소 평가에서 ^{18}F -FDG PET 또는 ^{18}F -FDG PET/CT의 유용성에 대한 보고는 많지 않았고, 일부 연구에서 수술 전 갑상선결절의 악성여부를 판단하는데 있어서 ^{18}F -FDG PET 또는 ^{18}F -FDG PET/CT가 유용하게 사용될 수 있었다고 보고 하였으나, 연구에 따라 결과가 다소 상이하였고 대상 결절의 수가 많지 않았으며 일부는 결절의 크기에 따라 성적을 평가하지는 않았다.¹⁴⁻¹⁷⁾

갑상선미세유두암에서 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 이용하였을 경우 FDG 섭취 양상이 어떻게 변하는지 분석해 본 결과, 갑상선미세유두암의 평균 SUVmax1과 평균 SUVmax2의 차이는 통계적으로 유의하였으나($p < 0.001$) 양성 갑상선결절은 그렇지 않았고($p = 0.686$), 갑상선미세유두암에서는 두 번째 영상에서 SUVmax가 평균 $12.3 \pm 23.6\%$ 증가하였으나 양성 갑상선결절은 평균 $0.3 \pm 20.5\%$ 감소하였다($p < 0.001$). 뿐만 아니라 0.5 cm 이하의 갑상선 결절에서도 갑상선미세유두암에서만 평균 SUVmax1과 평균 SUVmax2의 차이가 통계적으로 유의하였고($p = 0.001$), 평균 $\Delta\%$ SUVmax역시 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 간에 유의한 차이가 있었다($p = 0.001$).

FDG의 섭취는 악성병소에 특이적이지 않고, 정상 근육이나 감염 또는 염증이 있는 부위 등의 양성병소에서도 FDG의 섭취가 증가되어 관찰될 수 있기 때문에 SUV만으로는 양성병소와 악성병소의 감별하는데 있어서 민감도가 낮게 측정이 될 수 있다.²³⁻²⁵⁾ Zhuang 등은 동물 및 인체를 대상으로 한 연구에서 악성병소들은 포도당-6-인산분해효소(glucose-6-phosphatase)의 활성도가 낮고 포도당 운반체(glucose transporter proteins)를 통한 당의 섭취가 높기 때문에 ^{18}F -FDG 주사 후 몇 시간 뒤까지도 ^{18}F -FDG의 섭취가 지속적으로 증가되나, 염증세포와 같은 양성병소나 정상 조직에서는 지속적인 섭취 증가는 드물기 때문에 이중시간영상을 이용한 ^{18}F -FDG PET/CT가 양성병소와 악성병소의 감별에 도움을 준다고 하였다.⁸⁾ Lodge 등은 양성 또는 악성 연조직을 갖고 있는 29명의 환자를 대상으로 하여 ^{18}F -FDG PET/CT에서 연조직의 고분화 육종의 경우 4시간에 FDG 섭취가 최대가 되지만 양성병소의 경우는 30분 이내에 최고가 되어 지연영상의 시행이 고분화 육종과 양성병소의 감별에 도움이 된다고 보고하였다.²⁶⁾ Hustinx 등의 두경부에 악성병소 또는 염증 병소를 갖고 있는 21명의 환자를 대상으로 한 연구에서 첫 번째 ^{18}F -FDG PET/CT영상을 얻은 후 평균 28분 뒤 두 번째 영상을 시행했을 때 악성병소는 SUVmax가 평균 12% 증가하였으나 염증 병소는 단지 평균 0.6%만 증가하였다.²⁷⁾ 이전 연구들에서 보고된 다른 악성 종양들과 마찬가지로 크기가 작은 갑상선미세유두암에서도 양성 갑상선결절과 비교하여 시간에 따라 좀 더 지속적인 FDG 섭취 증가가 있는 것을 알 수 있었다.

병소의 크기가 작은 경우 ^{18}F -FDG PET/CT의 공간해상력의 한계에 의한 부분 용적 효과(partial-volume effect) 때문에 갑상선미세유두암과 같은 1.0 cm 이하의 원발 갑상선암 병소들을 찾는 데 어려움이 있을 수 있는 보

고가 있다.^{14,15,22)} Mitchell 등의 총 48개의 갑상선결절의 평가에 대한 ¹⁸F-FDG PET/CT의 연구 성적은 SUVmax의 cut-off 값을 5.0으로 하였을 때 민감도 60%, 특이도 91%, 양성예측도 75%, 음성예측도 83%, 그리고 정확도가 81%였고,¹⁴⁾ Kim 등의 연구에서도 수술 전 ¹⁸F-FDG PET/CT에서 1.0 cm 이상의 갑상선유두암은 모두 육안적으로 FDG 섭취 양성 소견을 보여 역시 높은 음성예측도를 예상할 수 있었으나,¹⁵⁾ 두 연구 모두 크기가 1.0 cm 이하 또는 미만의 갑상선유두암의 경우 많은 수가 ¹⁸F-FDG PET/CT에서 위음성을 보였다고 보고하였다. 이번 연구에서 육안적으로 분석하였을 때 첫 번째 영상의 갑상선미세유두암의 발견율은 62.3%로 이전의 연구들에 비하여 높았으며, 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상을 이용할 경우 통계적으로 유의하게 발견율을 높였고(76.6%, $p=0.006$), 크기가 0.5 cm 이하인 그룹 1에서도 역시 발견율을 상승시켰다(38.6% vs. 60.0%, $p=0.011$). Mitchell 등¹⁴⁾의 연구는 대상 갑상선암 결절의 수가 많지 않았고 높은 SUVmax cut-off 값(5.0)으로 분석하였기 때문에 위음성율이 높았을 것으로 보이며, Kim 등¹⁵⁾의 연구에서 1.0 cm 이하의 갑상선미세유두암의 개수는 총 22개로 이번 연구의 154개와 비교하여 수가 작았고 특히 0.5 cm 이하의 갑상선미세유두암은 각각 11개와 70개로 차이가 있어 이번 연구와 비교하여 발견율이 낮게 평가되었을 수 있겠다.

장축의 크기 0.5 cm을 기준으로 두 그룹으로 나누어 평가하였는데, 크기가 0.5 cm 초과 1.0 cm 이하인 갑상선미세유두암 그룹의 경우 첫 번째 영상과 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT영상의 발견율에 통계적으로 유의한 차이는 없었으나(82.1% vs. 90.5%, $p=0.116$), 두 영상 모두 비교적 높은 발견율을 보였다. 이전의 다른 연구들은 크기를 1.0 cm 이하 또는 미만으로만 나누어서 비교 분석하였고 그런 그룹에서는 SUVmax가 낮아 ¹⁸F-FDG PET/CT에서 위음성율이 높다고 보고하였는데,^{14,15,22)} 이번 연구에서 크기가 0.5 cm 이하인 그룹은 첫 번째 영상의 육안적인 발견율(38.6%)이 낮았으나 0.5 cm를 초과하는 그룹은 육안적인 발견율(82.1%)이 높았으며, 평균 SUVmax1는 각각 2.9 ± 1.7 과 6.5 ± 5.1 ($p<0.001$), 평균 SUVmax2는 각각 3.4 ± 2.3 과 7.0 ± 5.4 ($p<0.001$)로 유의한 차이가 있었고, 크기가 1.0 cm 이하 또는 미만이라든 0.5 cm를 초과하는 갑상선미세유두암은 ¹⁸F-FDG PET/CT에서 발견율이 높음을 알 수 있었다.

갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 간 감별성적을 알아보기 위하여 ROC 곡선 분석을 시행하여 반정량적으로 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT영상의 결과를 평가하였을 때,

SUVmax만 이용하였을 경우 첫 번째 영상과 비교하여 발견율의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(83.8% vs. 90.3%, $p=0.090$). 이는 갑상선미세유두암은 크기가 작아 SUVmax가 전체적인 갑상선유두암에 비해 비교적 낮을 수 있고 암의 진행이 더디어 당대사가 비교적 낮은 갑상선미세유두암이 섞여 있을 수 있기 때문에, cut-off 값(SUVmax 2.1)이 낮아져 첫 번째 영상의 발견율이 과대평가 되어 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT영상의 발견율과 유의한 차이가 없었을 수 있겠다. 또한 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT영상을 통한 $\Delta\%SUV_{max}$ 및 $\Delta\%L:B$ ratio를 추가적으로 적용하였을 경우 모두 첫 번째 영상보다 높은 발견율을 보였으나($p=0.002$, $p<0.001$), 첫 번째 영상에서 SUVmax가 2.0 이하지만 0.1만 증가하여도 $\Delta\%SUV_{max}$ 가 5.0%가 되므로 발견율이 과대평가될 수 있겠으며, SUVmax 2.0 이하 갑상선미세유두암의 평균 $\Delta\%L:B$ ratio이 22.3%나 되어 역시 발견율이 과대평가될 수 있어 일반적으로 적용하기에는 곤란하겠다. 그러나 다른 악성 종양들과 마찬가지로 갑상선미세유두암도 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상에서 SUVmax가 증가하는 양상을 보여 도움을 줄 수 있으므로, 향후 SUVmax가 낮은 경우를 대상으로 $\Delta\%SUV_{max}$ 및 $\Delta\%L:B$ ratio 등에 대한 다른 연구가 필요하겠다.

이번 연구에서 경부초음파에서 양성 결절의 소견을 보여 조직검사를 하지 않았던 19개(동측 5개, 반대측 14개)의 갑상선미세유두암 중 4개(21.1%, 동측 2개, 반대측 2개)가 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상에서 육안적으로 양성소견을 보였다. 수술 전 갑상선결절의 평가에 경부초음파(neck ultrasonography)가 널리 이용되고 있는데, 갑상선유두암에서 미세석회화는 29~59%에서 동반되어 있고 이를 이용하였을 때 경부초음파의 특이도는 85.8~95%, 양성예측도는 41.8~94.2%로 보고되고 있다. 또한 병소의 경계가 불명확한 경우 민감도가 53~89%, 경계가 불규칙한 경우는 7~97%로 다양한 결과를 보여, 이러한 경부초음파 소견만으로는 악성과 양성 결절을 구분하는데 이용하기 어려워 반드시 미세침흡인술을 통한 조직검사를 시행하여야 한다.²⁸⁾ 그러나 미세침흡인술을 통한 조직검사는 갑상선미세유두암과 같이 병소가 작은 경우 22.5~33% 정도에서 평가하기에 불충분한 조직검체를 얻었다고 보고되고 있어,²⁹⁾ 이중시간 ¹⁸F-FDG PET/CT 영상을 통한 FDG 섭취 정도를 이용할 경우 수술 전 1.0 cm이하의 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절의 감별에 도움이 되겠다.

Lan 등⁹⁾의 폐암, 위장관암, 췌장암 등 59명의 환자에서 FDG 주사 후 2.5~3.0시간 뒤 두 번째 영상을 시행한 연구

와 Demura 등¹⁰⁾의 폐암의증 환자 80명에서 림프절 전이 평가를 위해 FDG 주사 후 3.0시간 뒤 두 번째 영상을 시행한 연구에서 두 번째 영상이 첫 번째 영상과 비교하여 민감도, 특이도, 정확도를 증가시켰다. Matthies 등은 38개의 폐결절을 대상으로 하여 SUV의 증가가 10% 이상일 때 양성 소견으로 한다면 첫 번째 영상에서 SUV가 2.5 이상을 양성 소견으로 볼 때 보다 민감도, 특이도, 정확도가 증가하였다고 보고하였다.¹¹⁾ 또한 Kumar 등은 유방암 환자에서 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 이용하여 SUVmax의 증가가 3.75% 이상 일 경우 특이도가 39%에서 83%로 상승하였고 높은 민감도와 특이도를 보여 유방암병소와 염증성 유방병소를 구분하는데 도움이 될 수 있다고 보고하였다.¹²⁾ 이러한 연구들은 모든 환자에서 두 번째 영상을 시행하여야 한다고 하였으나, 현실적으로 모든 갑상선미세유두암 환자를 대상으로 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 시행하기에는 시간적인 제약이 있어 불가능하므로 첫 번째 영상에서 육안적으로 불확실 소견 또는 음성 소견을 보일 경우만 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 시행한다면 크기가 작더라도 수술 전 갑상선미세유두암의 발견에 도움이 되겠다.

크기가 작아 ^{18}F -FDG PET/CT에서 위음성을 보일 수 있는 갑상선미세유두암의 원발병소를 평가하는데 있어서 첫 번째 영상에서 불확실 소견 또는 음성 소견을 보인 경우 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상의 이용은 갑상선미세유두암의 발견율을 증가시켰다. 연구마다 차이가 있었지만 이중시간 ^{18}F -FDG PET 영상을 이용한 다른 일부 연구에서는 첫 번째 영상과 두 번째 영상 간의 시간차이가 1시간 정도였던 반면에 이번 연구에서는 평균 23.4분(갑상선 부위 기준 평균 10.7분)으로 비교적 짧았다. Lodge 등의 연구에서 악성 연조직 종양은 FDG 주사 후 4시간까지도 FDG의 섭취가 증가하였으나 양성 연조직은 30분 이내에 FDG의 최대 섭취를 보여 시간이 지날수록 악성병소와 양성병소의 FDG 섭취 정도의 차이가 더 컸다.²⁶⁾ 그러나 모든 갑상선미세유두암 환자에서 FDG 주사 후 2~4시간 뒤에 스캔을 시행하는 것은 현실적으로 불가능하고 환자에게 시간적인 불편함을 줄 수 있으며, FDG 주사와 스캔과의 시간이 길어질수록 영상의 질이 떨어질 수 있어 다른 부위에서 위양성의 소견을 보일 수 있다. 이번 연구는 첫 번째 영상을 얻은 직후 환자에게 소변을 보게 한 뒤 바로 두 번째 영상을 시행하여 환자의 총 검사 시간이 단지 약 6분 정도 더 소요되었지만, 갑상선미세유두암의 발견율을 유의하게 증가시켰다.

이 연구의 제한점으로는 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT

영상을 시행하기 전 이미 갑상선유두암을 알고 있는 환자들만을 대상으로 하였기 때문에 불확실 소견으로 볼 수 있는 일부 갑상선미세유두암들을 양성 소견으로 판정할 수 있어 발견율이 과대 평가 되었을 수 있겠다. 그러나 첫 번째 영상에서 육안적으로 양성 소견을 보였던 갑상선미세유두암의 SUVmax는 2.6 이상이었고, 89.6% (86개/96개)가 SUVmax 3.0 이상이었으며, 두 번째 영상에서 양성 소견으로 변한 갑상선미세유두암의 SUVmax 역시 한 명 (SUVmax 2.4)을 제외하고 모두 2.6 이상이었기 때문에 많은 수에서 과대평가 되었다고 보기는 어려울 것으로 생각되지만 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 판단된다. 두 번째로 갑상선유두암이 있는 환자의 양성 갑상선결절만을 대상으로 하였기 때문에 모든 사람에서의 양성 갑상선결절을 대표할 수는 없을 것으로 판단된다. 마지막으로 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상에 관한 다른 연구들과 달리 두 영상간 시간차이가 비교적 짧았고, FDG 섭취 변화 정도를 시간에 따라 평가 할 수 없어 가장 적정한 두 번째 스캔 시간을 정하기 곤란하였으나, 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절 간 변화 정도가 유의하게 차이를 보였으며 향후 이에 대한 연구가 더 필요할 것이다.

결론적으로 1.0 cm이하의 갑상선미세유두암 역시 이전 연구들에서 보고된 다른 악성 종양들과 마찬가지로 양성 갑상선결절과 비교하여 시간에 따라 좀 더 지속적인 FDG 섭취 증가가 있었고, 특히 크기가 0.5 cm 이하인 갑상선미세유두암의 경우에도 SUVmax가 상승하며, 시간 경과에 따라 병소와 정상갑상선 조직 간의 비(L:B ratio)가 더 뚜렷해짐을 알 수 있었다. 이를 이용하여 일반적인 단일 ^{18}F -FDG PET/CT 영상(single time point ^{18}F -FDG PET/CT imaging)에서 불확실 소견 또는 음성 소견을 보이는 경우나 크기가 작은 경우에 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상을 시행한다면 원발 갑상선미세유두암 병소와 양성 갑상선결절을 감별하는데 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다.

요 약

목적: 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT 영상(dual time point ^{18}F -FDG PET/CT imaging)을 통해 갑상선미세유두암 원발 병소와 양성 갑상선결절의 FDG 섭취 양상을 비교 평가하고자 하였다. **대상 및 방법:** 갑상선유두암으로 진단 받고 수술 전 이중시간 ^{18}F -FDG PET/CT를 시행한 환자들 중 134명의 갑상선미세유두암(154개)과 49명의 1.0 cm 이하의 양성 갑상선결절 양성 갑상선결절(61개)을 대상으

로 후향적 분석을 시행하였다. 두 번의 영상에서 모두 갑상선미세유두암과 양성 갑상선결절의 최대 표준화섭취계수(SUVmax)와 두 영상 간 SUVmax의 백분율 변화(Δ SUVmax), 병소와 정상조직의 SUVmax의 백분율 변화(Δ L:B ratio)를 계산하였다. 두 영상 간의 시간 차이는 평균 23.4 \pm 4.4분(갑상선 부위 기준 평균 10.7 \pm 4.4분)이었다. **결과:** 이중시간 18 F-FDG PET/CT 영상에서 154개의 갑상선미세유두암은 평균 SUVmax가 4.9 \pm 4.3 (1.1~29.9)에서 5.3 \pm 4.7 (1.0~33.1)로 증가하였고($p < 0.001$) 평균 12.3 \pm 23.6% (-34.1~85.3%) 증가하였으나, 61개의 양성 갑상선결절은 2.1 \pm 1.0 (1.0~5.3)에서 2.1 \pm 1.3 (0.9~8.0)으로 변화하였고 평균 0.3 \pm 20.5% (-41.7~118.2%) 감소하였다. 또한 갑상선미세유두암은 100개(64.9%)가 두 번째 영상에서 SUVmax가 증가하였으나 양성 갑상선결절은 19개(31.1%)만 증가하였다. 첫 번째 영상보다 이중시간 18 F-FDG PET/CT 영상에서 더 많은 수의 갑상선미세유두암이 육안적으로 양성 소견을 보였고(62.3% vs. 76.6%, $p = 0.006$), 크기가 0.5 cm 이하인 경우에도 발견율이 증가하였다(38.6% vs. 60.0%, $p = 0.011$). **결론:** 갑상선미세유두암의 평가에 있어서 일반적인 한 번의 영상검사(single time point 18 F-FDG PET/CT imaging)에 비해 이중시간 18 F-FDG PET/CT 영상이 원발 갑상선미세유두암 병소와 양성 갑상선결절을 감별하는데 도움이 되었고, 특히 특히 단일 18 F-FDG PET/CT 영상에서 불확실 소견 또는 음성 소견을 보이는 경우나 크기가 0.5 cm 이하인 경우에 이중시간 18 F-FDG PET/CT 영상을 시행하는 것이 병소의 악성여부 감별에 더 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다.

References

- Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. The WHO histological classification of thyroid tumors: A commentary on the second edition. *Cancer* 1989;63:908-11.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Piotto A, Bernante P, Pagetta C, et al. Papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): prognostic factors, management and outcome in 403 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1144-8.
- Lee JD, Yun JS, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Papillary thyroid microcarcinoma: clinicopathologic characteristics and treatment strategy. *J Korean Surg Soc* 2007;72:276-82.
- Lee SH, Jin JS, Rho YS, Kim JH, Lee SS, Choi HJ. Clinical characteristics of thyroid micropapillary carcinoma. *Korean J Otolaryngol* 2007;50:627-31.
- Tae K, Chung JH, Lee YS, Choi YY, Park YS, Kim DS, et al. Characteristics of papillary thyroid microcarcinoma according to tumor Size. *J Korean Thyroid Assoc* 2008;1:142-7.
- Palmedo H, Bucerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, et al. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: Diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006;47:616-24.
- von Schulthess GK, Steinert HC, Hany TF. Integrated PET/CT: current applications and future directions. *Radiology* 2006;238:405-22.
- Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point 18 F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001;42:1412-7.
- Lan XL, Zhang YX, Wu ZJ, Jia Q, Wei H, Gao ZR. The value of dual time point 18 F-FDG PET imaging for the differentiation between malignant and benign lesions. *Clin Radiol* 2008;63:756-64.
- Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, Mizuno S, Totani Y, Ameshima S, et al. 18 F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med* 2003;44:540-8.
- Matthies A, Hickeson M, Cuchiara A, Alavi A. Dual time point 18 F-FDG PET for the evaluation of pulmonary nodules. *J Nucl Med* 2002;43:871-5.
- Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A, et al. Potential of dual time point imaging to improve breast cancer diagnosis with 18 F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1819-24.
- Zytoon AA, Murakami K, El-Kholy MR, El-Shorbagy E. Dual time point FDG-PET/CT imaging. Potential tool for diagnosis of breast cancer. *Clin Radiol* 2008;63:1213-27.
- Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO, Parangi S. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18 F-FDG-PET/CT. *Surgery* 2005;138:1166-75.
- Kim TS, Yun M, Cho A, Lee JD. FDG uptake in the pathologically proven papillary thyroid cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2007;41:22-9.
- Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 2003;133:294-9.
- de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, et al. 18 F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med* 2006;47:770-5.
- Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, et al. Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative I-131 whole-body scan. *J Nucl Med* 1999;40:986-92.
- Alnafisi NS, Driedger AA, Coates G, Moote DJ, Raphael SJ. FDG PET of recurrent or metastatic 131 I-negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000;41:1010-5.
- Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koesnikov H, et al. Clinical impact of 18 F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative 131 I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001;42:1464-9.
- Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131 I scan. *J Nucl Med* 2001;42:71-6.
- Choi WH, Chung YA, Kim KJ, Park CS, Jung HS, Sohn HS, et al. Comparison of FDG uptake with pathological parameters in the well-differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2009;43:40-7.
- Bakheet SM, Powe J. Benign causes of 18-FDG uptake on whole

- body imaging. *Semin Nucl Med* 1998;28:352-8.
24. Sugawara Y, Braun D, Kison P, Russo J, Zasadny K, Wahl R. Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1238-43.
 25. Zhuang HM, Duarte PS, Pourdehand M, Shnier D, Alavi A. Exclusion of chronic osteomyelitis with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. *Clin Nucl Med* 2000;25:281-4.
 26. Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. A PET study of ^{18}F FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999;26:22-30.
 27. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1345-8.
 28. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27:847-60.
 29. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 2008;159:659-73.