

## 국소 진행된 직장암의 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT를 이용한 항암방사선치료의 반응성 예측

한국원자력의학원 방사선종양학과\*, 핵의학과†

강진규\* · 김미숙\* · 최철원\* · 정수영† · 류성렬\* · 조철구\*  
양광모\* · 유형준\* · 천기정† · 신영주\* · 서영석\*

**목적:** 국소 진행된 직장암에서 수술 전 동시항암방사선치료 후 정확한 치료 반응 평가는 매우 중요하다. 본 연구는 국소 진행된 직장암에서 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT를 이용한 수술 전 항암방사선치료의 반응성 예측에 대해 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 2006년 8월부터 2008년 1월까지 원자력의학원에서 국소 진행된 직장암으로 수술 전 항암방사선치료를 시행한 20명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 방사선 치료는 한 회에 1.8 Gy씩 하루 1회 주 5회의 일정으로 총 50.4 Gy 시행되었고, 항암 치료는 3주 간격으로 3회 시행되었다. 모든 환자는 치료 전과 항암방사선치료 종료 6주 후에 각각 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 촬영을 하였다. 모든 환자는 수술을 시행 받았고 수술 후 절제된 조직을 통해 Dworak 분류에 따른 종양의 치료에 대한 반응 정도를 평가하였다.

**결과:** 20명 중 11명의 환자가 Dworak 분류에 따라 반응군에 속했으며, 나머지 9명은 비반응군으로 분류되었다. 수술 후 SUV<sub>max</sub>값과 metabolic volume (SUV가 2.5 이상인 병변의 용적)은 수술 전 SUV<sub>max</sub>값과 metabolic volume보다 현저히 낮았다. 그러나 반응군에서 metabolic volume의 변화를 제외하고는 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 이 연구에서는 치료 후 반응군과 비반응군을 구분하는 cut-off value는 SUV<sub>max</sub>가 67% 감소하는 지점으로 나타났다. 이 cut-off value를 이용하여 반응군과 비반응군을 구분하는 경우 민감도는 45.5%, 특이도는 88.9%였으며, 양성 예측률과 음성 예측률은 각각 71.4% 및 53.8%였다.

**결론:** 비록 본 연구에서는 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못하였지만, 다른 연구들을 통해 봤을 때 국소 진행된 직장암 환자에서 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법의 효과를 판정하고 예측하는데 있어서 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT를 이용한 검사가 유용할 것으로 생각된다.

**핵심어:** <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, 직장암, 항암방사선치료, 치료 반응 평가

### 서 론

국소 진행된 대장암 환자에서 수술 및 방사선 치료, 항암 요법의 병합 치료를 사용하여 국소 재발률의 감소 및 생존율의 증가를 얻을 수 있다.<sup>1~4)</sup> 이 중 수술 전 방사선 치료 및 항암 병합 요법은 수술 후 방사선 및 항암 병합 요법과 비교하여, 특히 심층부 종양(deep-seated tumor)을 가진 환자에서 국소 재발률을 낮추고 괄약근 보존을

(sphincter-preservation)을 높일 수 있음이 알려져 있다.<sup>5~8)</sup> 한편, 일반적으로 수술 전 방사선 및 항암 병합요법을 사용하는 경우 완전 관해율(수술 후 병리 소견 상 pT0)은 15~30%로 알려져 있으며,<sup>9,10)</sup> 몇몇 연구에서는 이 치료에 완전 관해 또는 완전 관해에 가까운 반응을 보인 환자에서 예후가 더 좋았음을 보고하였다.<sup>10,11)</sup> 따라서, 수술 전 병합 요법 시행 후 비침습적(noninvasive)이며 정확한 치료 반응 평가는 예후를 예측하는데 있어서 매우 중요하며 유용할 것이다.

정확한 수술 전 병기 평가는 환자 개개인에 가장 적합한 수술 계획을 세우는데 필수적 요소이다. 일반적으로 장벽(intestinal wall)의 침윤 정도, 림프절 전이 여부는 직장 내 초음파 검사(endorectal ultrasound, ERUS), 전산화 단층 촬영

이 논문은 2009년 6월 25일 접수하여 2009년 8월 3일 채택되었음.  
책임저자: 김미숙, 한국원자력의학원 방사선종양학과  
Tel: 02)970-2484, Fax: 02)970-2412  
E-mail: mskim@kocch.re.kr

영(computed tomography, CT), 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI) 등의 검사를 통해 잘 알 수 있다. 하지만 이렇게 종양의 형태를 보는 영상(morphological imaging) 검사들은 수술 전 치료에 대한 종양 반응을 평가하는 것에는 한계점을 가지고 있다.<sup>12,13)</sup> 이는 방사선 치료 후 섬유유화(fibrosis)나 부종(edema)이 발생하여 종양의 크기가 유지되는 경우, 치료 효과가 과소평가될 수 있기 때문이다. 이러한 방사선 치료에 의한 섬유유화나 부종은 수술 후 조직 병리학적 소견 상(histopathologic analysis) 종종 관찰되며, 국소 진행된 직장암에서 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법에 대한 조직 병리학적 반응은 종양 조직이 섬유 조직으로 대체된 정도로 평가한다.<sup>14,15)</sup>

Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG)를 이용한 양전자 단층 촬영(positron emission tomography, PET)은 종양의 활성도와 직접적으로 연관된 포도당 대사 정도를 기능적 영상(functional imaging)으로 나타낸 것이다.<sup>16)</sup> 이러한 <sup>18</sup>F-FDG PET은 수술 전 방사선 및 항암 치료를 시행 받은 두경부 및 식도의 편평세포암(squamous cell carcinoma)을 포함한 여러 암종에서 치료에 대한 반응을 평가하고 예후를 예측하는데 도움이 된다는 것이 알려져 있다.<sup>17,18)</sup> 따라서 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법을 시행 받은 국소 진행된 직장암 환자에서 종양의 크기 변화를 보는 것 보다는 <sup>18</sup>F-FDG를 이용하여 종양의 대사 변화를 측정하는 것이 치료 효과에 대한 평가로 유용할 것으로 생각된다.

근래에 PET과 CT 영상을 결합하여 해부학적인 영상과 기능적 영상을 동시에 볼 수 있는 PET/CT 기술이 개발되었다. 이러한 PET/CT는 종양의 위치를 파악하는데 더 유용할 뿐 아니라, 장, 근육, 지방, 또는 염증 반응 등의 비특이적인 <sup>18</sup>F-FDG 섭취를 구분할 수 있어서 직장암 환자와 같이 골반 부위 영상이 필요한 환자에서 특히 유용하다.

따라서 이번 연구에서는, 전향적 연구를 통하여 국소 진행된 직장암 환자의 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법 후 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT를 통해 치료 반응을 평가하고, Dworak 분류를 이용한 조직 병리학적 결과와 비교 분석하여 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT이 조직 병리학적 결과를 예측하는데 도움이 될 것인지 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2006년 8월부터 2008년 1월까지 원자력의학원에서 국소 진행된 직장암으로 진단 받고 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법을 시행한 20명의 환자를 대상으로 전향적 연구를

Table 1. Patient Characteristics

|                           | Range              | No. (%)  |
|---------------------------|--------------------|----------|
| Age (yr)                  | 27~71 (Median, 59) |          |
| Sex                       |                    |          |
| Male                      |                    | 18 (90%) |
| Female                    |                    | 2 (10%)  |
| Distance from anal verge* |                    |          |
| ≤5 cm                     |                    | 13 (65%) |
| >5 cm                     |                    | 7 (35%)  |
| Clinical stage            |                    |          |
| II                        |                    | 6 (30%)  |
| III                       |                    | 14 (70%) |
| Operation                 |                    |          |
| LAR <sup>†</sup>          |                    | 7 (35%)  |
| APR <sup>‡</sup>          |                    | 11 (55%) |
| Excision <sup>§</sup>     |                    | 2 (10%)  |

\*distance from anal verge to the tumor, <sup>†</sup>low anterior resection, <sup>‡</sup>abdominoperineal resection, <sup>§</sup>transanal excision

시행하였다. 모든 환자는 직장 수지 검사 및 ERUS, CT, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, 대장 내시경을 통해 검사를 시행 받고 임상적 병기가 결정되었다. 치료 후 수술을 거부하거나 수술이 불가능한 환자들은 연구에서 제외되었으며, 임의로 치료를 중단한 환자 역시 제외되었다. 환자들의 나이 중간 값은 59세(범위, 27~71세)였다. 남자 환자는 18명, 여자 환자는 2명이었으며, 환자에 대한 정보는 Table 1에 기술하였다.

### 2. 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법

방사선 치료는 한 회에 1.8 Gy씩 하루 1회 주 5회의 일정으로 총 50.4 Gy/28회 시행하였다. 모든 환자는 엎드린 자세에서 후문 및 양측 대향 3문으로 방사선 치료를 시행 받았다. 전 골반에 45 Gy 치료 받은 후 조사야를 축소하여 종양 부위에 추가로 5.4 Gy 치료 받았다. 항암 치료는 방사선 치료가 시작되는 날과 같은 날에 시작되었으며, 3주 간격으로 3회 시행되었다. 항암 약제는 5-FU와 leucovorin이 사용되었으며 용량은 각각 500 mg/m<sup>2</sup>, 20 mg/m<sup>2</sup>이었다. 약제는 5일간 연속해서 주입되었다.

### 3. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 프로토콜 및 영상 분석

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 영상은 Discovery LS PET-CT scanner (GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA) 또는 Biograph PET-CT scanner (Siemens, Knoxville, TN, USA)를 이용하여 얻었다. 모든 환자에게 6시간 동안 금식 후에 370 MBq의 <sup>18</sup>F-FDG를 정맥 주사하였으며, 주사 전에 혈중 포도당을 측정하여 농도가 6.6 mmol/L 미만일 경우에만 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 촬영을 시행했다. 먼저, CT 촬영을 시행한 후 곧바로 PET 영상 촬영을 시행했으며, PET은 표지자 주입 후

50분 후에 시행했다. 이후 PET 영상은 ordered subsets expectation maximization (OSEM) 알고리즘을 통한 감쇄 보정 과정을 거쳐 CT를 이용하여 재구성 되었다. 방사선 및 항암 병합 요법 치료 후 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT는 방사선 치료 완료 6주 후에 수술 전 검사로 시행되었다.

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 영상은 1명의 숙련된 핵의학과 의사에 의해 분석되었다. 비정상적인 <sup>18</sup>F-FDG 섭취가 있는 곳에 region of interest (ROI)를 정하였고, 각각의 ROI 내에서 최대 standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>)를 측정하였다. 치료 전 SUV<sub>max</sub>를 SUV<sub>1</sub>으로, 치료 후 SUV<sub>max</sub>를 SUV<sub>2</sub>로 정의한 후 다음과 같은 식으로 계산하여 치료에 대한 반응 정도 분석에 이용하였다.

$$\Delta\text{SUV}=\text{SUV}_1-\text{SUV}_2$$

$$\text{SUV 반응률(reponse index, RI}_{\text{SUV}})=$$

$$[(\text{SUV}_1-\text{SUV}_2)/\text{SUV}_1]\times 100\%$$

또한, SUV가 2.5 이상인 병변의 용적을 계산하여 metabolic volume을 구하였으며, 총 20명 중 2명의 환자는 외부에서 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 촬영을 하여 metabolic volume에 대한 정보를 얻을 수 없었다. 치료 전 metabolic volume을 metabolic volume<sub>1</sub>으로, 치료 후 metabolic volume을 metabolic volume<sub>2</sub>로 정의한 후 역시 다음의 식으로 계산하여 치료 반응 평가 분석에 이용하였다.

$$\Delta\text{metabolic volume}=\text{metabolic volume}_1-\text{metabolic volume}_2$$

$$\text{metabolic volume 반응률(reponse index, RI}_{\text{metabolic volume}})=$$

$$[(\text{metabolic volume}_1-\text{metabolic volume}_2)/$$

$$\text{metabolic volume}_1]\times 100\%$$

#### 4. 수술

모든 환자는 방사선 및 항암 병합 요법 완료 6주 후에 수술을 시행 받았다. 7명의 환자에서 괄약근 보존술인 저위 전방 절제술(low anterior resection, LAR)을 시행 받았으며, 11명의 환자는 복회음 절제술(abdominoperineal resection, APR)을 시행 받았다. 나머지 2명의 경우는 복회음 절제술이 불가피하지만 환자의 거부로 인해 항문 경유 절제술(transanal excision)을 시행 받았으며, 이 2명은 수술 후 10.8~12 Gy의 추가 방사선 치료를 시행 받았다.

#### 5. 조직 병리학적 분석

수술 후 절제된 조직을 통해 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법의 조직 병리학적 치료 반응 평가를 시행하였다. 모든 조직은 한 사람의 병리과 의사에 의해 관독되었으며, 종양의 치료에 대한 반응 정도는 Dworak 분류<sup>19)</sup>를 사용하여 평가되었다. Dworak 분류에 의한 조직 소견은 다음과

같다; Grade 0: 종양에 변화가 없는 경우; Grade 1: 종양 조직이 우세하면서 섬유화 또는 혈관병증(vasculopathy)이 확실히 있는 경우; Grade 2: 섬유화 변화가 우세하면서 종양 세포가 적은 경우(현미경으로 종양 세포 관찰이 쉬움); Grade 3: 섬유 조직 안에 매우 적은 수의 종양 세포가 남아 있는 경우(현미경으로 종양 세포 관찰이 어려움); Grade 4: 남아있는 종양 세포 없이 섬유 조직만 남아있는 경우(완전 관해). 이 중 Grade 0부터 Grade 2까지의 환자를 치료에 대한 비반응군으로, Grade 3 또는 Grade 4를 보인 환자를 반응군으로 정의하였다.

#### 6. 통계 분석

통계 분석은 SPSS ver. 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 실시하였으며, 결과는 평균 ±1 표준편차로 기술했다. 반응군과 비반응군의 SUV<sub>max</sub> 및 metabolic volume 차이 여부는 Mann-Whitney U test를 통해, 치료 전과 치료 후의 SUV<sub>max</sub> 및 metabolic volume 감소 여부는 paired samples t-test를 통해 검증하였다. Receiver operating characteristics (ROC) 분석을 통해 SUV<sub>max</sub> 및 metabolic volume이 치료 후 감소되는 정도에 따라 반응군과 비반응군을 구분하는 cut-off value를 구하였다. ROC 분석 후에, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 검사의 민감도(sensitivity) 및 특이도(specificity), 양성 예측률(positive predictive value), 음성 예측률(negative predictive)을 계산식에 따라 구하였다.

### 결 과

#### 1. 조직 병리학적 결과

수술 후 절제된 조직을 TNM 병기에 따라 분류하였을 때, 20명 중 5명의(25%) 환자가 0기로 확인되었으며, 6명은(30%) 1기, 5명은(25%) 2기, 나머지 4명은(20%) 3기로 확인되었다.

한편 Dworak 분류에 의하면, 1명의(5%) 환자가 Grade 1이었으며, 8명은(40%) Grade 2, 5명은(25%) Grade 3였으며, 6명은(30%) Grade 4로 확인되었다. 따라서 Dworak 분류에 따라 전체 20명의 환자 중 11명은(55%) 반응군에 속했으며, 나머지 9명은(45%) 비반응군으로 분류되었다.

#### 2. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT에 의한 반응 평가

수술 전 방사선 및 항암 병합 요법 치료 전 SUV<sub>max</sub>, 즉 SUV<sub>1</sub>의 평균값은 11.6±5.5 (범위, 4.9~28.6)이었다. 치료 후 SUV<sub>max</sub>, 즉 SUV<sub>2</sub> 평균값은 4.2±2.3 (범위, 0~10.5)이었으며, 이는 SUV<sub>1</sub>과 비교하여 통계적으로 유의하게 낮은

수치였다(p=0.041, CI=95%). 치료 전과 치료 후 SUV<sub>max</sub>의 차이인 ΔSUV의 평균값은 7.4±4.9였으며, 평균 RI<sub>SUV</sub>는 58.3±23.0%였다.

한편, 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법 치료 전 metabolic volume, 즉 metabolic volume<sub>1</sub>의 평균값은 39.3±31.0 ml (범위, 2.9~114.8 ml)이었다. 치료 후 metabolic volume, 즉 metabolic volume<sub>2</sub>의 평균값은 2.5±3.7 ml (범위, 0~13.5 ml)이었으며, 이 값 또한 metabolic volume<sub>1</sub>과 비교하여 통계적으로 유의하게 낮은 수치였다(p=0.006, CI= 95%). 치료 전과 치료 후 metabolic volume의 차이인 Δmetabolic volume의 평균값은 36.8±28.8 ml이었으며, 평균 RI<sub>metabolic volume</sub>은 91.9±10.6%였다.

Dworak 분류에 의한 반응군 및 비반응군과 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 결과를 비교하였다. 반응군과 비반응군 모두에서 SUV<sub>2</sub> 및 metabolic volume<sub>2</sub>가 각각 SUV<sub>1</sub> 및 metabolic volume<sub>1</sub>에 비해 수치 감소를 보였으나 paired t-test를 통해 검증했을 때 반응군에서 metabolic volume 변화를 제외하고는 통계적으로 유의한 수치의 감소는 아니었다. 반응군에서 SUV<sub>max</sub>는 치료 전 12.7±6.9에서 치료 후 4.2±2.9로 감소하

였으며(p=0.136), metabolic volume은 치료 전 38.3±40.0 ml에서 치료 후 2.7±4.4 ml로 감소하였다(p=0.038). 비반응군에서 SUV<sub>max</sub> 및 metabolic volume은 각각 치료 전 10.4±2.9, 치료 후 4.3±1.2 (p=0.204) 및 치료 전 40.4±20.8 ml, 치료 후 2.2±3.0 ml로(p=0.232) 감소하였다. 반면, Wilcoxon signed rank test 기준으로는 모든 수치가 통계적으로 유의한 결과값을 보였다(Table 2, 3).

한편 반응군과 비반응군 간의 SUV<sub>1</sub>, SUV<sub>2</sub>, ΔSUV, RI<sub>SUV</sub>, metabolic volume<sub>1</sub>, metabolic volume<sub>2</sub>, Δmetabolic volume, RI<sub>metabolic volume</sub> 수치는 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았다(Table 4, 5). Dworak 분류에 의한 반응군과 비반응군에서 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 결과는 Fig. 1, 2에 Box plot으로 나타내었다.

Dworak 분류에 의한 반응군 및 비반응군에 대한 SUV<sub>1</sub>, SUV<sub>2</sub>, ΔSUV, RI<sub>SUV</sub> 수치의 ROC 분석 결과는 Table 6에 정리하였다. Metabolic volume에 대한 ROC 분석은 불가능하여 분석 결과를 얻을 수 없었다. ΔSUV 및 RI<sub>SUV</sub>에 대한 ROC 곡선의 면적은 각각 0.586, 0.566으로 나타났다(Fig. 3). 이 연구에서는 치료 후 반응군과 비반응군을 구분하는

Table 2. Comparison of Fluorodeoxyglucose Uptake before and after Neoadjuvant Therapy According to Tumor Response

|               | No. | SUV* <sub>1</sub> | SUV <sub>2</sub> | t-test <sup>†</sup> (p-value) | W-test <sup>‡</sup> (p-value) |
|---------------|-----|-------------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Responder     | 11  | 12.7±6.9          | 4.2±2.9          | 0.136                         | 0.003                         |
| Non-responder | 9   | 10.4±2.9          | 4.3±1.2          | 0.204                         | 0.008                         |
| Total         | 20  | 11.6±5.5          | 4.2±2.3          | 0.041                         | <0.001                        |

\*standardized uptake value, <sup>†</sup>paired samples t-test, <sup>‡</sup>Wilcoxon signed rank test

Table 3. Comparison of Metabolic Volume before and after Neoadjuvant Therapy According to Tumor Response

|               | No. | Metabolic volume <sub>1</sub> (ml) | Metabolic volume <sub>2</sub> (ml) | t-test* (p-value) | W-test <sup>†</sup> (p-value) |
|---------------|-----|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Responder     | 9   | 38.3±40.0                          | 2.7±4.4                            | 0.038             | 0.003                         |
| Non-responder | 9   | 40.4±20.8                          | 2.2±3.0                            | 0.232             | 0.008                         |
| Total         | 18  | 39.3±31.0                          | 2.5±3.7                            | 0.006             | <0.001                        |

\*paired samples t-test, <sup>†</sup>Wilcoxon signed rank test

Table 4. Comparison of Fluorodeoxyglucose Uptake before and after Neoadjuvant Therapy between the Responders and the Non-responders

|               | No. | SUV* <sub>1</sub> |         | SUV <sub>2</sub> |         | ΔSUV              |         | RI <sup>†</sup> <sub>SUV</sub> (%) |         |
|---------------|-----|-------------------|---------|------------------|---------|-------------------|---------|------------------------------------|---------|
|               |     | Mean              | p-value | Mean             | p-value | Mean <sup>‡</sup> | p-value | Mean                               | p-value |
| Responder     | 11  | 12.7              | 0.656   | 4.2              | 0.882   | 8.5               | 0.552   | 58.7                               | 0.656   |
| Non-responder | 9   | 10.4              |         | 4.3              |         | 6.1               |         | 57.9                               |         |
| Total         | 20  | 11.6              |         | 4.2              |         | 7.4               |         | 58.3                               |         |

\*standardized uptake value, <sup>†</sup>response index, <sup>‡</sup>calculated by Mann-Whitney U test

Table 5. Comparison of Metabolic Volume before and after Neoadjuvant Therapy between the Responders and the Non-responders

|               | No. | Metabolic volume <sub>1</sub> (ml) |                      | Metabolic volume <sub>2</sub> (ml) |         | ΔMetabolic volume (ml) |         | RI* <sub>metabolic volume</sub> (%) |         |
|---------------|-----|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|---------|------------------------|---------|-------------------------------------|---------|
|               |     | Mean                               | p-value <sup>†</sup> | Mean                               | p-value | Mean                   | p-value | Mean                                | p-value |
| Responder     | 9   | 38.3                               | 0.297                | 2.7                                | 0.666   | 35.5                   | 0.340   | 89.6                                | 0.796   |
| Non-responder | 9   | 40.4                               |                      | 2.2                                |         | 38.1                   |         | 94.3                                |         |
| Total         | 18  | 39.3                               |                      | 2.5                                |         | 36.8                   |         | 91.9                                |         |

\*response index, <sup>†</sup>calculated by Mann-Whitney U test

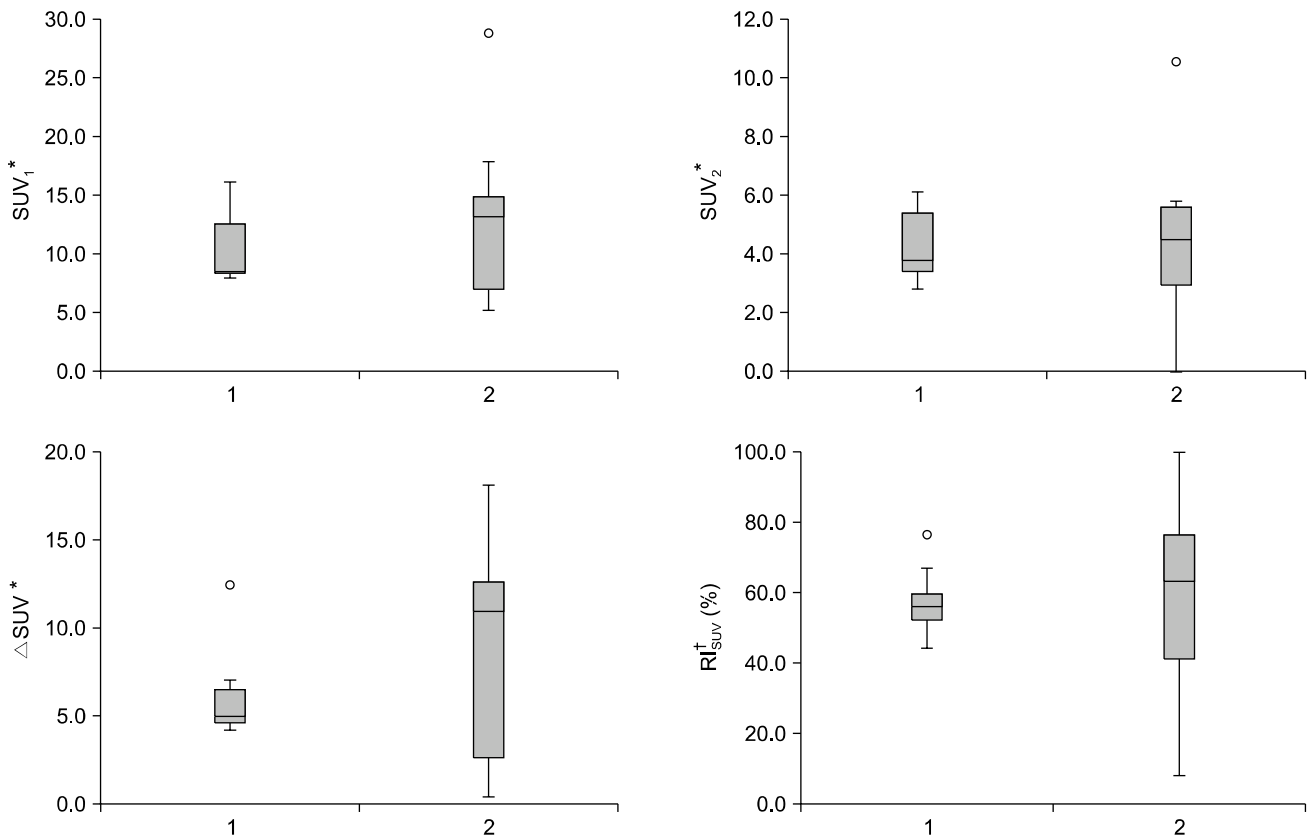


Fig. 1. The fluorodeoxyglucose uptake for responder and non-responder according to Dworak's classification. The box illustrates interquartile distribution, the error bar shows 10% and 90%, and the transverse axis in the box shows median value. No. 1 is non-responder, and No. 2 is responder. \*standardized uptake value, <sup>†</sup>response index.

cut-off value는 SUV<sub>max</sub> 67% 감소하는 지점으로 나타났다. 이 cut-off value를 이용하여 반응군과 비반응군을 구분하는 경우 민감도는 45.5%, 특이도는 88.9%였으며, 양성 예측률과 음성 예측률은 각각 71.4% 및 53.8%였다.

### 고안 및 결론

국소 진행된 직장암에서 수술 전 보조 요법의 사용으로

기존 치료에 비해 더 좋은 예후를 기대할 수 있게 되었다. 직장암에서 수술 전 보조 요법으로 방사선 및 항암 병합 요법을 시행하는 경우 국소 재발을 줄일 수 있으며, 장기 생존을 또한 증가시킬 수 있다는 보고들이 있다.<sup>20,21)</sup> 특히, 원위부 직장암의 경우 수술 전 보조 요법에 반응이 좋은 경우 등에서 괄약근 보존술을 시행할 수 있어 환자의 삶의 질을 높일 수 있는 장점이 있다.<sup>22)</sup> 한편, 수술 전 보조 요법 후 정확한 병기의 재설정(restaging)은 향후 치료

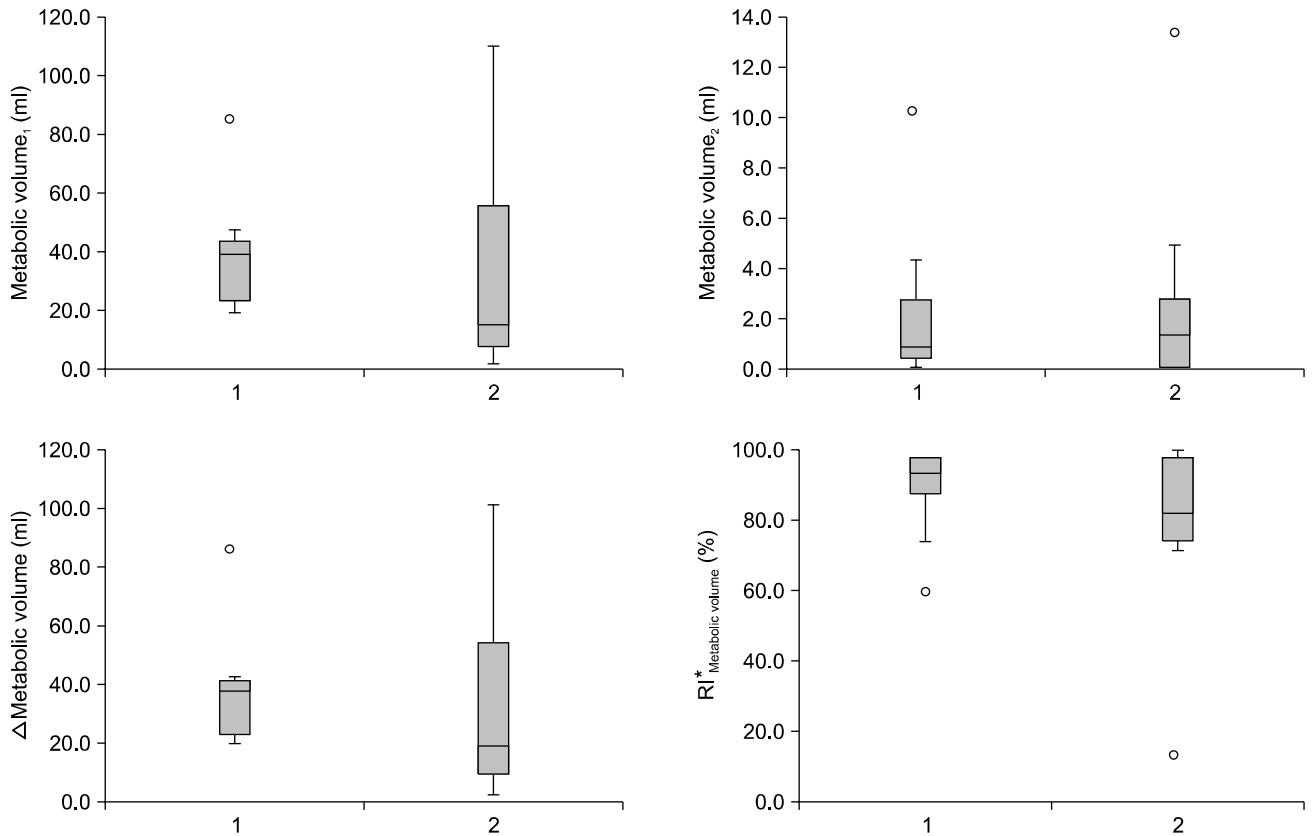


Fig. 2. The metabolic volume of tumor before and after neoadjuvant therapy according to Dworak's classification. The box illustrates interquartile distribution, the error bar shows 10% and 90%, and the transverse axis in the box shows median value. No. 1 is non-responder, and No. 2 is responder. \*response index.

Table 6. The results of SUV\*<sub>1</sub>, SUV<sub>2</sub>, ΔSUV, RI<sup>†</sup><sub>SUV</sub> for Responder and Non-responder According to Dworak's Classification

|                   | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Cut-off value | AUC <sup>‡</sup> |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|
| SUV <sub>1</sub>  | 54.5            | 88.9            | 12.5          | 0.566            |
| SUV <sub>2</sub>  | 33.3            | 100             | 2.5           | 0.531            |
| ΔSUV              | 54.5            | 88.9            | 7.0           | 0.586            |
| RI <sub>SUV</sub> | 45.5            | 88.9            | 67.0          | 0.566            |

\*standardized uptake value, <sup>†</sup>response index, <sup>‡</sup>area under curve

계획 수립에 매우 중요하다. 수술 전 보조 요법 후 치료에 대한 반응 정도에 따라 원위부 직장암의 팔약근 보존술 또는 수술 부위의 축소, 수술 중 방사선 치료(intraoperative radiation therapy) 계획의 고려 등과 같이 상황에 따른 적합한 치료 계획을 세울 수 있기 때문이다. 또한, 수술 전 보조 요법에 대한 반응 정도에 따라 장기적인 예후 예측을 할 수 있다는 점에서도 치료 후 병기 재설정은 중요하다.

최근까지도 ERUS 및 CT, MRI와 같이 종양의 형태를 보는 영상 검사들이 수술 전 보조 요법 후 병기 재설정을 위

한 검사로 주로 사용되었다. ERUS 및 CT, MRI가 직장 주위 조직이나 장기 침범 등을 확인하는데 매우 정확한 검사 이긴 하지만,<sup>23,24)</sup> 병기 재설정을 위한 검사로 사용하기에는 한계가 있다. 이는 위와 같이 해부학적 형태를 보는 영상 검사들의 수술 전 보조 요법에 대한 반응 평가 정확도는 30~60% 정도로 낮게 보고되고 있어,<sup>12,13,16,23,25)</sup> 수술 방법을 변경하는 등의 향후 치료 계획을 결정하는 근거로 삼기에는 부족하기 때문이다. 이렇게 병기 재설정시 ERUS 및 CT, MRI 검사의 정확도가 낮은 것은, 치료에 의한 조직 병리학적인 반응에도 불구하고 섬유화나 부종이 발생하여 종양의 크기가 그대로 유지되는 등의 여러 가지 요소에 기인한다. 이러한 이유로 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법 후 반응을 ERUS, CT, MRI로 평가하는 경우 일반적으로 치료 성적이 과소평가 되는 경향이 있다.

이에 반하여, <sup>18</sup>F-FDG PET을 이용한 기능적 영상은 수술 전 보조 요법 후 종양의 반응을 평가하는데 유용하다. Amthauer 등<sup>26)</sup>은 국소 진행된 직장암 환자 20명을 대상으로, 수술 전 보조 요법의 효과를 예측하는데 ERUS와

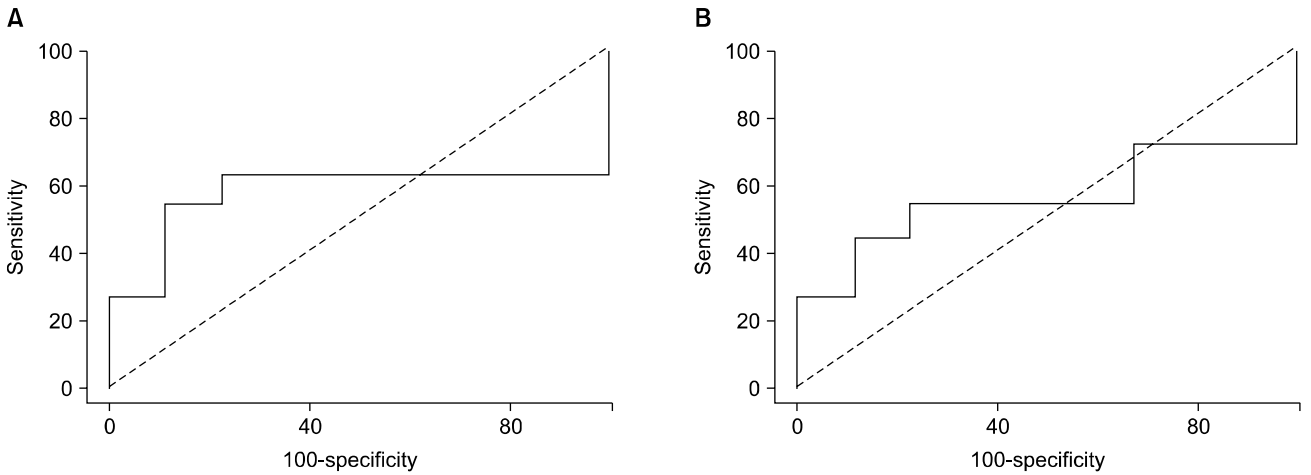


Fig. 3. The receiver operating characteristic analytic curve for (A)  $\Delta$ SUV\* (area under curve=0.586), (B)  $RI^+_{SUV}$  (%) (area under curve=0.566). \*standardized uptake value,  $^+$ response index.

<sup>18</sup>F-FDG PET을 이용하는 것이 효과적이라는 연구 결과를 발표하였다. 또한, 반응군과 비반응군을 구분하는 cut-off value로 치료 전후 SUV 36% 감소를 제시하였다. Deneka 등<sup>27)</sup>은 23명의 국소 진행된 직장암 환자를 대상으로, 수술 전 보조 요법의 효과를 예측하는데 CT, MRI와 <sup>18</sup>F-FDG PET 중 어느 방법이 효과적인지에 대한 연구를 시행하였다. <sup>18</sup>F-FDG PET이 치료 효과를 예측하는데 더 효과적이라는 결론을 내렸으며, 반응군과 비반응군을 구분하는 cut-off value로 SUV 36% 감소를 제시하였다. 한편 Capirci 등<sup>20)</sup> 역시 국소 진행된 직장암 환자에서 수술 전 보조 요법 시행 후 치료 효과를 예측하는데 있어서 <sup>18</sup>F-FDG PET의 역할에 대해 연구를 하였다. 48명에 대해 연구를 시행하였으며, <sup>18</sup>F-FDG PET이 치료 반응 평가 및 예측에 효과적이라는 결론을 도출하였다. TNM 병기와 Mandard 분류에 따라 조직 병리학적 반응군과 비반응군을 구분하였으며, 치료 전후 SUV 66.2% 감소를 반응군과 비반응군을 구분하는 cut-off value로 제시하였다.

이번 연구에서는 ROC 분석 결과, Dworak 분류에 따른 반응군과 비반응군 구분하는 cut-off value는 SUV 67% 감소로 나타났으며, 이 경우 민감도는 45.5%, 특이도 88.9%, 양성 예측률 71.4%, 음성 예측률 53.8%였다. 하지만 통계적으로 의미 있는 결과는 아니었다. 이와 같은 결과가 나온 이유는 Dworak 분류에 따른 반응군과 비반응군 간의  $SUV_1$ ,  $SUV_2$ ,  $\Delta$ SUV,  $RI_{SUV}$ , metabolic volume<sub>1</sub>, metabolic volume<sub>2</sub>,  $\Delta$ metabolic volume,  $RI_{metabolic\ volume}$  값이 통계적으로 차이가 나지 않기 때문으로 해석된다. 이렇게 반응군과 비반응군의 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 결과가 차이가 나지 않았던 것에 대해 두 가지 측면에서 고려해 볼 수 있는데, 첫 번째

로 Dworak 분류 자체에 대한 측면과 두 번째로 연구에 등록된 환자 수에 대한 측면이다. 우선, Dworak 분류에 따라 Grade 1과 Grade 2를 비반응군으로 Grade 3와 Grade 4를 반응군으로 구분한 것에 대한 고려이다. Grade 3 또는 Grade 4라면 완전 관해 또는 거의 완전 관해에 가까운 결과인데, 일반적으로 직장암 환자에서 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법에 의한 완전 관해율이 15~30%에 불과한 점에 비춰 봤을 때, 이 기준이 과도하게 엄격하다고 생각될 수 있다. 하지만, Willet 등<sup>11)</sup>이나 Ruo 등<sup>10)</sup>이 수술 전 보조 요법 후에 종양이 병리적 소견 상 완전 관해 또는 거의 완전 관해에 가까운 결과를 보일 때 장기적인 결과가 개선된다는 것을 보고한 연구를 볼 때, 이번 연구에서 사용한 기준은 엄격하다고 볼 수 없고 적절한 기준으로 생각된다. 또한 Capirci 등<sup>20,28)</sup>의 연구에서도 Dworak 분류와 비슷한 분류인 Mandard 분류를 본 연구와 비슷한 기준으로 사용한 점도 이를 뒷받침한다. 다음으로 본 연구에 등록된 환자 수가 20명으로 매우 적다는 점이다. 이는 결국 한, 두 명의 환자에서만이라도 결과가 오차 범위 밖에 있거나 오류가 있는 경우 전체 결과 해석에 크게 영향을 미칠 수 있다는 것이다. 그러나, 이러한 문제점은 본 연구가 전향적 연구이고, 진행 중인 점을 고려할 때 향후 지속적인 정보 갱신을 통해 개선될 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로, 비록 본 연구에서는 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못하였지만, 그 동안 보고된 다른 연구들을 통해 봤을 때 국소 진행된 직장암 환자에서 수술 전 방사선 및 항암 병합 요법의 효과를 판정하고 예측하는데 있어서 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT를 이용한 검사가 유용할 것으로 생각된다. 한편, 이러한 몇몇 연구에도 불구하고 아직까지 명확한

결론을 낼 수 있는 연구가 없어, 향후 명확한 결론을 도출하고 치료 반응을 예측할 수 있는 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 결과의 기준을 제시하기 위한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 지속적인 연구를 통하여 생존율 등의 장기적인 결과와의 비교 분석도 필요할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. **Gastrointestinal tumor study group.** Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-1472
2. **Madoff RD, Dykes SL.** What's new in colon and rectal surgery. *J Am Coll Surg* 2004;198:91-104
3. **Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al.** Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740
4. **Swedish rectal cancer trial.** Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987
5. **Minsky BD, Cohen AM, Kemeny N, et al.** Enhancement of radiation-induced downstaging of rectal cancer by fluorouracil and high-dose leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1992;10:79-84
6. **NIH consensus conference.** Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450
7. **Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al.** Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: national surgical adjuvant breast and bowel project protocol R-02. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:388-396
8. **Yoon MS, Nam TK, Kim HR, et al.** Results of preoperative concurrent chemoradiotherapy for the treatment of rectal cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2008;26:247-256
9. **Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al.** Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the lyon R0-04 phase II trial. *J Clin Oncol* 2003;21:1119-1124
10. **Ruo L, Tickoo S, Klimstra DS, et al.** Long-term prognostic significance of extent of rectal cancer response to preoperative radiation and chemotherapy. *Ann Surg* 2002;236:75-81
11. **Willett CG, Warland G, Hagan MP, et al.** Tumor proliferation in rectal cancer following preoperative irradiation. *J Clin Oncol* 1995;13:1417-1424
12. **Hoffmann KT, Rau B, Wust P, et al.** Restaging of locally advanced carcinoma of the rectum with MR imaging after preoperative radio-chemotherapy plus regional hyperthermia. *Strahlenther Onkol* 2002;178:386-392
13. **Rau B, Hunerbein M, Barth C, et al.** Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc* 1999;13:980-984
14. **Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al.** Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma: clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-2686
15. **Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al.** The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:752-760
16. **Kubota K.** From tumor biology to clinical pet: a review of positron emission tomography (PET) in oncology. *Ann Nucl Med* 2001;15:471-486
17. **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;24:127-135
18. **Weber WA, Ott K, Becker K, et al.** Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-3065
19. **Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A.** Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23
20. **Capirci C, Rampin L, Erba PA, et al.** Sequential FDG-PET/CT reliably predicts response of locally advanced rectal cancer to neo-adjuvant chemo-radiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1583-1593
21. **Medical Research Council Rectal Cancer Working Party.** Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348:1605-1610
22. **Mohiuddin M, Regine WF, Marks GJ, Marks JW.** High-dose preoperative radiation and the challenge of sphincter-preservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:569-574
23. **Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J.** Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging: a meta-analysis. *Radiology* 2004;232:773-783
24. **Kwok H, Bissett IP, Hill GL.** Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:9-20
25. **Kim YH, Kim DY, Kim TH, et al.** Usefulness of magnetic resonance volumetric evaluation in predicting response to preoperative concurrent chemoradiotherapy in patients with resectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:761-768
26. **Amthauer H, Denecke T, Rau B, et al.** Response prediction by FDG-PET after neoadjuvant radiochemotherapy and combined regional hyperthermia of rectal cancer: correlation with endorectal ultrasound and histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:811-819
27. **Denecke T, Rau B, Hoffmann KT, et al.** Comparison of CT, MRI and FDG-PET in response prediction of patients with locally advanced rectal cancer after multimodal preoperative therapy: is there a benefit in using functional imaging? *Eur Radiol* 2005;15:1658-1666
28. **Capirci C, Rubello D, Chierichetti F, et al.** Restaging after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal adenocarcinoma: role of F18-FDG PET. *Biomed Pharmacother* 2004;58:451-457



---

*Abstract*

---

## The Usefulness of $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for Predicting the Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy

Jin-Kyu Kang, M.D.\*, Mi-Sook Kim, M.D.\*, Ph.D., Chul Won Choi, M.D.\*, Su Young Jeong, M.D.<sup>†</sup>, Seong Yul Yoo, M.D., Ph.D.\*, Chul Koo Cho, M.D., Ph.D.\*, Kwang Mo Yang, M.D., Ph.D.\*, Hyung Jun Yoo, M.D.\*, Gi Jeong Cheon, M.D.<sup>†</sup>, Young-Joo Shin, M.D.\* and Young Seok Seo, M.D.\*

Departments of \*Radiation Oncology, <sup>†</sup>Nuclear Medicine, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

**Purpose:** This study aimed at assessing the value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET) for predicting the response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant CRT.

**Materials and Methods:** Between August 2006 and January 2008, we prospectively enrolled 20 patients with locally advanced rectal cancer and who were treated with neoadjuvant CRT at the Korea Institute of Radiological and Medical Sciences. The treatment consisted of radiation therapy and chemotherapy, and this was followed by curative resection 6 weeks later. All the patients underwent  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT both before CRT and 6 weeks after completing CRT. The measurements of the FDG uptake ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ), the absolute difference ( $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ ) and the percent  $\text{SUV}_{\text{max}}$  difference (response index,  $\text{RI}_{\text{SUV}}$ ) between the pre- and post-CRT  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT scans were assessed. The measurements of the metabolic volume, the absolute difference ( $\Delta\text{metabolic volume}$ ) and the percent metabolic volume difference (response index,  $\text{RI}_{\text{metabolic volume}}$ ) were also assessed.

**Results:** Of the 20 patients who underwent surgery, 11 patients (55%) were classified as responders according to Dworak's classification. The post-CRT  $\text{SUV}_{\text{max}}$  was significantly lower than the pre-CRT  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . However, there were no significant differences in the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  and the metabolic volume reduction between the responders and non-responders. We used a minimum  $\text{SUV}_{\text{max}}$  reduction of 67% as the cut-off value for defining a response, with a sensitivity of 45.5%, a specificity of 88.9%, a positive predictive value of 77% and a negative predictive value of 53.8%.

**Conclusion:** Although there were no statistically significant results in this study, other studies have revealed that  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT has the potential to assess the tumor response to neoadjuvant CRT in patients with locally advanced rectal cancer.

---

**Key Words:**  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, Rectal cancer, Chemoradiation therapy, Assessment of tumor response