

Optimal Scan time Analysis for Pancreatic Cancer Distinction in Dual time PET-CT Exam

Boseok Chang

Department of Radiological Science, Collage of Health Sciences, Gimcheon University

Received: November 17, 2018. Revised: December 26, 2018. Accepted: April 30, 2019

ABSTRACT

In this study, present the most useful delay scan time by statistical analysis of SUVm data for 30 suspected pancreatic cancer patients. Two statistical analysis and a mathematical model was applied to the theoretical formula by glucose and insulin mechanics, and a mathematical model was created. Statistical analysis was performed via Metlab p/g. Optimal delay scan time was suggested by Metlab p/g for the change of SUV value over time. In this study, for diagnosis pancreatic cancer by dual time point PET/CT, propose optimal delay scan time 131.5 minutes. The proposed delay scan time showed statistical reliability applicable to the diagnosis of pancreatic cancer ($p < 0.05$). Delayed scanning with the suggested delay scan time of 131.5 minutes is considered to be useful for the diagnosis of pancreatic cancer compared to general PET / CT scan. hen the delayed test is performed with the proposed delay scan time 131.5 minutes, Compared with general PET/CT scans,

Keywords: PET/CT, Pancreatic cancer, Optimal Delay Scan time,

I. INTRODUCTION

의료장비의 눈부신 발전에도 불구하고 발병률은 낮지만, 5년 생존율이 상복부 타 장기암에 비해 낮은 생존율을 보이고 있는 암이 바로 췌장암이다.^[1] 4차 의료 산업의 발달에 따라 대부분의 고형암이 정복되고 있지만 췌장암만 생존율이 감소하고 있다.^[2-3] 췌장암은 조기 발견만이 생존률을 높일 수 있는 유일한 방안이다. 따라서 의료계에서는 췌장암은 조기발견을 위한 정확도 높은 검사방법의 다양한 개발이 요구되고 있다. 방사선 영상의학적인 검사에서도 조기 발견의 난제로 여겨져 왔던 췌장암과 췌장염을 구분할 수 있는 명확한 병기 확정을 위한 시도들이 있었다. 나선형 CT에서 조영제를 이용해서 암을 먹여 살리는 기형 혈관의 발견이 췌장암 판별에 도움을 준다.^[4] 그러나 초기에 진행되고 있는 췌장암의 경우 혈관 조영의 한계가 있으므로 CT 영상에서 췌장암이 발견된 경우 대다수가 이미

진행된 경우가 많아 조기 발견에 어려움이 있다. ¹⁸F 방사성 핵종에 포도당 유사체인(Fluoro-Deoxy-Glucose, FDG)를 합성해서 만든 ¹⁸F-FDG 방사성 의약품을 인체내 주입하면 인체내 포도당 정상세포보다 암세포에 포도당 대사율이 증가하는 것을 이용하여 췌장암의 유무를 구별할 수 있으며 췌장암과 췌장염 등의 진단 및 암의 전이성 여부를 알 수 있다.^[5-6] 핵의학분야에서 사용하는 현존하는 영상학적 암 검사 장비 중 가장 정확도가 높은 검사가 ¹⁸F-FDG PET/CT 검사이다. 이중 시간 PET/CT 검사에서 대장암 세포의 포도당 대사의 증감률을 이용한 암과 염증을 구별할 수 있는 지연검사(delay scan)의 필요성에 대한 연구가 있었다.^[7] PET/CT검사에서 지연검사가 필요한 이유는 암세포가 정상세포 보다 포도당 대사가 5-8배 높은 것을 이용해서 일정 시간(2-3시간)이 경과한 후에 염증세포의 수치는 일시적으로 증가되었다가 급속히 감소하지만, 암 세포는 염증 세포와는 달리 지연 검사에서 최대 표준화

섭취 계수(maximum standard uptake value, SUVm) 수치가 증가한다는 연구가 있었다.^[8,9] 다양한 종류의 악성종양과 염증성 질환의 구별을 위하여 지연 검사를 적용하는 이중 시간 PET/CT 검사의 유용성이 국내외 여러 건의 보고가 있었다.^[10-14] 그럼에도 불구하고 암과 염증성 질환에 대한 정확한 감별을 가능한 지연 검사 시간 (Delay scan time)에 대한 통계적 기준이나 정보가 부재하여 의료기관마다 주치의의 주관적 판단에 의해 다르게 적용되었다. 또한 ¹⁸F-FDG 주입 60분을 기준으로 단일 시간 PET/CT 검사만 시행하므로 단일 PET/CT 1회 검사에서 판별이 불확실할 경우, 고화질 멀티채널 CT 검사 또는 MRI 검사를 유도하여 불필요한 의료피복과 비용 부담을 증가시키는 문제가 발생한다, 따라서 본 연구를 통해 주치의의 육안적 판단에 의한 경험적 관행에서 벗어나, 이중시간 PET/CT 검사에서 췌장암 감별을 위한 최적의 지연시간을 수학적 모델을 통해 제시하고자 한다. 인체 내 포도당 역학 관계를 이용한 대사 작용은 근사적으로(Lotka-Volterra model : L-V model)을 이용하여 방정식으로 유도할 수 있다. Dalla 등은 인체 내 포도당 대사 작용의 역학관계를 L-V 모델을 이용하여 Matlab을 통해 시뮬레이션하였다.^[15] Shiang 등은 L-V model을 응용해서 글루코오스 역학과 인슐린 분비모델의 차별적 방정식(OEDs)을 언급 하였다.^[16] 그러나 (OEDs)시스템은 이론적 모델의 예측값과 실험적 측정치의 차이를 줄이지 못하는 한계가 있다. 본 연구는 (Matlab R2016B) 프로그램을 이용하여 포도당 대사에 의한 췌장암 세포에 집접되는 SUV 수치와 시간의 변화에 따른 방사능 붕괴식을 예측하여 포도당 표적 인지인 SUV 흡수치의 변화를 근사적으로 계산 할 수 있다. 이것을 지연 시간 검사에 적용해서 시간의 변화에 따른 가장 높은 포도당 섭취율을 타나내는 정보를 제공하여 췌장암 판별을 위한 최적의 지연 검사 시간을 제시하고자 한다.

II. MATERIAL AND METHODS

1. 연구 대상

본 연구는 2010년 01월부터 2016년 12월 사이에 PET/CT 운영 병원인 P 병원과 Y 병원에서 이중 시

간 PET/CT 검사를 받은 환자 중 조직검사 등 해부 병리학적 검사를 통해 췌장암(pancreatic cancer)으로 확진을 받은 환자 총 40명을 대상으로 지연검사 시간이 다른 두 그룹으로 나누어 실험하였다. ¹⁸F-FDG 주입 60분을 기준으로 1차 검사(Primary Scan)을 시행하고, 췌장암이 의심될 경우 Y 병원은 2차 지연 검사(Delay Scan)을 120분에 시행하였으며, P 병원은 180분에 시행하였다. 본 연구의 정확도 향상을 위해 검사 전 공복 시 혈당 100mg/dL 미만 환자를 대상으로 시행하였고, 단일 췌장암 환자를 대상으로 제한했으며, 당뇨 및 2차 전이성 췌장암 환자는 제외되었다. 수집된 Data는 의료 영상 저장 전송 시스템(Picture Archiving and Communication System, PACS)을 기반으로 영상 처리된 SUV 수치를 확인 후 후향적으로 분석되었다. 환자에게 정맥 주사하는 ¹⁸F-FDG의 방사선량으로는 대한핵의학협회에서 권장하는 성인 몸무게 1 kg당 0.15 mCi (5.55 MBq/kg)를 기준으로 하였다. PET/CT Scanner는 (Discovery 690 VCT.PET /CT 스캐너, GE Healthcare Medical System, USA)를 사용하여 ¹⁸F-FDG 주입 60분 후 전신 Scan을 한 뒤 포도당 대사에 의해 집중되는 췌장암 의심영역(region of interest. ROI)을 설정하여 SUV 값을 측정하였다. Yamada 등은 선행 연구에서 ¹⁸F-FDG 주입 60분 후 검사에서 SUV 수치가 3.0 이상을 표시할 때 췌장암으로 의심하는 보고가 있었다.^[10] 본 연구에서는 보수적인 관점에서 ¹⁸F-FDG 주입후 60분 SCAN에서 SUV 수치가 2.5 보다 높은 특정 범위에만 집중되는 Hot spot 이 보일 때 지연 검사를 시행하였다.

2. Delay scan time의 수학적 모델

Lotka-Volterra model은 포식자와 피식자의 방정식으로 아래 식 (1)과 같이 포도당과 인슐린의 생물학적 시스템의 설명할 수 있는 미분 방정식이다. L-V Simulation을 이용해서 인체 내 주입된 포도당의 상호작용을 유도할 수 있다. 두 실험군의 시간의 변화에 따른 SUV수치의 변동량을 (Matlab R2016B) 프로그램을 통해 포도당 대사를 이용한 췌장암 세포에 집접되는 SUV 수치와 시간에 따른 F-18 핵종의 물리적 감쇠식을 적용한 세포내 포도당 농도를 식 (3)에서 예측할 수 있다.

k는 실험그룹의 몸무게 평균값을 k 인자로 적용

하였다. 식 (1)에 의해 Y를 소거하면, 식 (2)과 같이 세포안에 들어간 포도당 농도를 구할 수 있다

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \alpha x - \beta xy \\ \frac{dy}{dt} &= \delta x - \gamma xy \end{aligned} \quad (1)$$

- α: 시간에 따른 혈중 포도당 유입 상수
β: 포도당 역학관계에 의한 세포내 포도당 유입 상수
δ: 시간에 따른 인슐린 유입 상수
r: 포도당 역학관계에 의한 인슐린 유입 상수
x: 일정 시간 경과후 포도당의 집적률
y: 일정 시간 경과 후 인슐린의 집적률
k: 포도당을 SUV 변환 상수

$$\begin{aligned} -\frac{1}{\beta} \left(\frac{d^2x}{dt^2} \right) \times x + \left(\frac{dx}{dt} \right)^2 \\ = \delta x - \gamma x \times \left(\frac{\alpha}{\beta} \right) + \left(\frac{\gamma}{\beta} \right) \times \frac{dx}{dt} \times x^2 \end{aligned} \quad (2)$$

췌장암 세포에 집적되는 SUV 수치와 시간에 따른 ^{18}F 핵종의 물리적 감쇠식을 적용한 세포 내 포도당 농도를 식 (3)의 수학적 모델 만들어 구할 수 있다.

$$x' = \kappa \chi_t \times e^{-\frac{0.693}{T}t} \quad (3)$$

X(t)는 암세포 내 포도당 역학 관계에 의하여 일정시간 이후 세포내 들어온 포도당이다. 즉 췌장암 검사를 위해 인체에 주입된 포도당 유사체 ^{18}F -FDG의 시간에 따른 변화량은 SUV 수치로 표현할 수 있다. 관심영역에 집적된 SUV 수치는 암세포를 먹여 살리는 포도당 변화량으로 구별할 수 있다. ^{18}F 방사성 핵종과 포도당이 합성된 ^{18}F -FDG 방사성 의약품은 반감기에 의한 감쇠가 일어나므로 식 (3)은 암세포 내 섭취된 포도당의 시간에 따른 대사 작용에 ^{18}F 핵종의 반감기를 고려한 감쇠 방정식이다.

3. Matlab을 이용한 ^{18}F -FDG 집적률 분석

^{18}F -FDG 핵종은 암세포에 섭취된 포도당의 양과 비례하며 ^{18}F 핵종의 반감기에 의한 감쇠곡선을 가진다. 시간에 따른 세포내로 유입된 포도당량을 알 수 있는 L-V 모델의 응용한 식 (2)과 ^{18}F 핵종의 반감기에 의한 세포내 포도당 감쇠 방정식 식 (3)은 Matlab 구현을 통해 포도당 대사에 의한 감쇠곡선으로 췌장암 판별을 위한 최적의 지연 검사 시간 결정을 위한 이론값을 제시할 수 있다. L-V 모델을 통해 ^{18}F -FDG 방사능 붕괴식이 적용된 예측한 값은 식 (4)와 같다.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= 0.1x - 50xy \\ \frac{dy}{dt} &= 2x - 1xy \end{aligned} \quad (4)$$

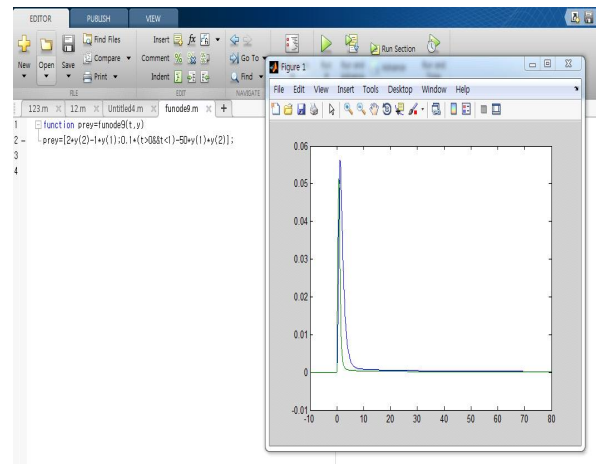


Fig. 1. Simulation on Analysis of ^{18}F -FDG uptake rate using Matlab.

4. Optimal Delay Scan Time 분석

PET/CT 1차 SCAN 은 ^{18}F -FDG 주입 후 60분을 기준으로 반감기를 고려한 SUV값의 감쇠 방정식을 ^{18}F -FDG 인체 내 섭취에 의한 시간에 따른 변화량의 곡선을 L-V 방정식과 ^{18}F -FDG의 반감기를 고려하여 시간에 따른 SUV 수치의 변화값을 Matlab p/g을 통해 예측하였다. 이 감쇠곡선을 통해 암세포에 섭취된 포도당 추적 지표인 SUV의 정보

를 알 수 있으며, SUV 수치가 최고값에 이르는 시간의 변화에 따른 최적의 지연 검사시간을 구할 수가 있다. L-V 이론적 모델의 예측값과 환자에게 ^{18}F -FDG를 주입하여 실험적으로 측정된 SUV 값 사이의 차이를 최소화 하는 함수를 적용하여 파라메타를 설정하였으며, 두 실험군 PET/CT 환자 40명의 데이터를 적용해서 Matlab으로 분석한 값은 Fig. 2와 같다.

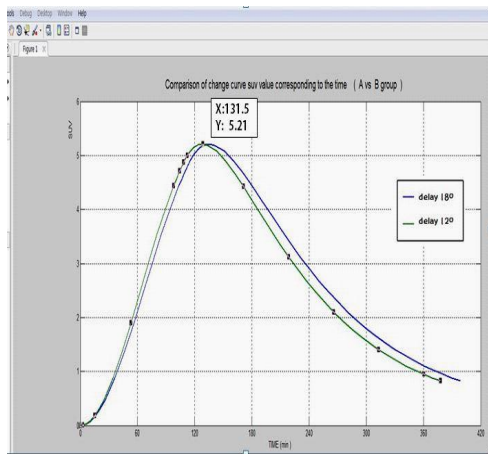


Fig. 2. Simulation on Analysis of Optimal delay time graph using Matlab

III. RESULT

1. Optimal Delay Scan Time 제시

췌장암의 조기 발견과 환자의 중복검사로 인한 피폭 경감 효과를 가져다 줄 수 있으며 긴급으로 췌장암의 유무를 확인해야 될 경우 췌장암 판별에 유용한 최적의 지연 검사 시간에 대해서 두 실험군 데이터를 이용한 분석하였다. 통계적 분석과 포도당 역학 작용에 의한 이론적 모델에 방사성 붕괴식에 적용된 새로운 수학적 예측 모델을 만들어 Matlab p/g을 통해 시뮬레이션하였다. 이중 시간 PET/CT 검사에서 지연 검사 시간을 131.5분을 적용했을 때 췌장암 지표인 시간에 따른 SUV 변동률 (SUV change rate on time after injection, C-Value) 값의 차이는 95% 신뢰구간에서 통계학적 유의 수준이 확인되었다. ($p < 0.05$) 포도당 대사의 방사성 붕괴식이 적용된 L-V 시뮬레이션에서 40명의 췌장암

데이터를 가지고 Matlab으로 분석을 한 결과 131.5분에서 SUV수치가 가장 높은 5.21으로 확인되었다. 이 값은 지연시간 120분을 적용하는 Y 병원의 SUV 수치 5.0 보다 4.2 % 높았고, 지연 시간 180분을 적용하는 P병원의 SUV 수치 4.17보다 24.9 % 높은 수치이다. 췌장암 감별을 위해 제안한 지연 시간으로 이중시간 PET/CT 검사를 시행하였을 때, SPSS 이용한 통계적 분석에서 1차 60분 검사에서 SUV의 값과 지연 검사에서 SUV 수치의 변화량을 나타내는 C-Value 값의 차이는 95% 신뢰구간에서 통계학적 유의수준이 확인 되었다. 따라서 이중시간 PET/CT 1차 검사에서 췌장암이 의심될 경우 131.5분에 지연검사를 시행하였을 때, 췌장암일 경우 지연시간 131.5분에서 SUV 수치가 1차 검사 60분에서 SUV 수치와 비교했을 때 상승할 확률이 95% 이상이며, 이것이 기존의 검사보다 췌장암 판별의 유용한 정보를 제공할 것이다. 따라서 이중시간 PET/CT 검사에서 췌장암 판별을 위한 최적의 지연시간 은 135.5분이며 제안된 시간을 적용할 때 기존에 경험적으로 적용되어 사용되고 있는 지연 시간 120, 180분 보다 췌장암 판별에 정확도 높은 정보를 제공해줄 것으로 사료된다.

IV. DISCUSSION

Matlab을 통한 공학적 분석과 SPSS를 통한 통계적 분석을 통해 췌장암 판별을 위한 최적의 지연 검사 시간이 Time이 131.5분으로 나타났다. 향후 전향적 실험으로 더 많은 실험 데이터를 통해 증명할 수 있을 것으로 판단되어 지며, 췌장암 이외에 기타 상복부 암에 대해서도 각 장기별 포도당 대사율에 의한 암판별의 지표인 최고의 C-value 값을 나타내는 최적의 지연 검사 시간에 대한 연구가 필요하다.

V. CONCLUSION

그동안 병원마다 주치의의 경험적 판단에 의해 다르게 적용되어온 이중 시간 PET/CT 검사에서 지연 검사 시간에 대한 결정은 경우에 따라 불필요한 중복 검사와 비용 확대를 초래해 왔다. 본 연구는 matlab 시뮬레이션을 통해 췌장암 조기발견을 위한

최적의 지연 검사 시간을 제시하였으며 췌장암 조기 발견 및 5년 생존률 향상에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다. 현대 의학의 난제로 여겨졌던 상복부 암의 조기 감별에 대한 검사 방법 적인 개발 연구는 지연시간에 대한 최적의 수학적 예측 모델을 통해 도움을 줄 수 있을 것으로 사료되며, 기타 상복부 암에 대해서도 이중 시간 PET/CT 검사에서 최적의 지연 검사 시간에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Acknowledgement

이 논문은 2018년도 김천대학교 교내학술연구비 지원에 의한 것임

Reference

- [1] Korea Central Cancer Registry, National Cancer Center, "Annual report of cancer statistics in Korea in 2012," Ministry of Health and Welfare, 2014
- [2] <http://www.hira.or.kr/>
- [3] www.cancer.go.kr/
- [4] T. Kamisawa, M. Imai, P. Yui Chen, Y. Tu, N. Egawa, K. Tsuruta, A. Okamoto, M. Suzuki, N. Kamata, "Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer," *Pancreas*, Vol. 37, No. 3, pp. e62-e67, 2008.
- [5] K. Kubota, "From tumor biology to clinical Pet: a review of positron emission tomography (PET) in oncology," *J. of Ann. Nucl. Med.*, Vol. 15, No. 6, pp. 471-486, 2001.
- [6] M. S. Woo, C. I. Baek, J. E. Yoo, J. W. Song, "Clinical Correlation between the Autoimmune Thyroid Disease for the Thyroid Autoimmune Antibodies and the Maximum Standardized Uptake Value: Base on the Hashimoto's Thyroiditis and the Graves' Disease," *J. of Korean Soc. Radiol.*, Vol. 8, No. 5, pp. 240-248, 2014.
- [7] J. S. Kim, S. T. Lim, Y. J. Jeong, D. W. Kim, H. J. Jeong, M. H. Sohn, "The Clinical Value of Dual Time Point F-18 FDG PET/CT Imaging for the Differentiation of Colonic Focal Uptake Lesions," *Nucl. Med. Mol. Imaging*, Vol. 43, No. 4, pp. 309-316, 2009.
- [8] H. Zhuang, M. Pourdehnad, E. S. Lambright, A. J. Yamamoto, M. M. Lanuti, P. Li, P. D. Mozley, M. D. Rossman, S. M. Albelda, A. Alavi, "Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes," *J. Nucl. Med.*, Vol. 42, No. 9, pp. 1412-1417, 2001.
- [9] M. A. Lodge, J. D. Lucas, P. K. Marsden, B. F. Cronin, M. J. O'Doherty, M. A. Smith, "A PET study of 18F-FDG uptake in soft tissue masses," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, Vol. 26, No. 1, pp. 22-30, 1999.
- [10] S. Yamada, K. Kubota, R. Kubota, T. "High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxy-glucose in turpentine-induced inflammatory tissue," *J. of Nucl. Med.*, Vol.36, No.7, pp. 1301-1306, 1995.
- [11] G. H. Ryu, "Utility of 18F-FDG PET/CT and delayed scan for differentiation of pancreatitis from pancreatic cancer," Soon-chun-hyang University: Asan, 2010.
- [12] L. W. Matthiessen, H. H. Johannesen, K. Skougaard, J. Gehl, H. W. Hendel, "Dual time point imaging fluorine-18 flourodeoxyglucose positron emission tomography for evaluation of large loco-regional recurrences of breast cancer treated with electrochemotherapy," *J. of Radiol. Oncol.*, Vol. 47, No. 4, pp. 358-365, 2013
- [13] S. Houshmand, A. Salavati, E. A. Segtnan, P. Grupe, P. F. Høilund-Carlsen, "Dual- time point Imaging and Delayed-time-point Fluoro deoxyglucose PET/Computed Tomography Imaging in Various Clinical Settings," *J. of PET. Clin.*, Vol. 11, No. 1, pp. 65-84, 2016.
- [14] H. G. Lee, M. S. Han, Y. K. Kim, S. Y. Seo, M. C. Jeon, T. H. Kim, S. J. Hong, "Evaluate Utility of Thyroid Cancer Discrimination by 18F-FDG PET/CT Delay Scan Images," *J. of Kor. Academia -Industrial cooperation Society*, Vol. 14, No. 6, pp. 2958-2965, 2013.
- [15] C. D. Man, D. M. Raimondo, R. A. Rizza, C. Cobelli, "GIM, simulation software of meal glucose-insulin model," *Journal of Diabetes Science & Technology*, Vol. 1, No. 3, pp. 323-330, 2007.
- [16] L. M. Hamberg, G. J. Hunter, N. M. Alpert, N. C.

Choi, J. W. Babich, A. J. Fischman, "The dose uptake ratio as an index of glucosmetabolism: useful parameter or oversimplification" J. Nucl. Med., Vol. 35, No. 8, pp.1308-1312, 1994.

이중시간 PET/CT 검사에서 췌장암 판별을 위한 최적의 Scan time 분석

장보석

김천대학교 방사선학과

요 약

본 연구에서는 이중 시간 PET/CT 검사에서 지연검사 시간이 다른 두 그룹의 40명의 췌장암 환자에 대한 SUV 데이터의 통계 분석을 통해 최적의 지연검사 시간을 제시하였다. 췌장암의 유무를 확인해야 될 이중 시간 PET/CT 검사에서 새로운 수학적 예측 모델을 만들어 정확도 높은 최적의 지연검사 시간을 제시하였다. 시간에 따른 포도당 대사를 적용한 방사능 붕괴식을 예측 모델로 제시하였다. 지연검사 시간이 다른 두 그룹의 데이터를 가지고 시뮬레이션한 결과 PET/CT에서 췌장암 판별을 위한 최적의 지연검사 시간이 131.5분으로 제시하였다. 제안된 지연검사 시간은 췌장암 결정에 적용될 수 있는 통계적 유의 수준을 보였다($p < 0.05$). 제안된 지연 검사 시간 131.5분을 결정하여 검사를 진행할 때, 췌장암 조기 판별에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

중심단어: 양전자방출단층촬영, 췌장암, 최적화, 지연검사 시간

연구자 정보 이력

	성명	소속	직위
(단독저자)	장보석	김천대학교 방사선학과	교수