

동

향

서

## 종양학 진료에서 PET 이용의 활성화



김덕윤

경희대학병원 핵의학과  
조교수

양전자단층촬영(Positron emission tomography, 이하 PET)은 최근 핵의학에서 급속히 발전하고 있는 기능영상기술로 인체내 각 장기의 기능과 생화학적 및 생리적 반응을 정량화할 수 있다. PET는 1975년 Ter-Pogossian 등이 개발하였으며 초기에는 주로 연구목적에 제한적으로 이용되었다. 최근에는 PET 장비의 발전으로 과거에 비하여 해상력이 더 우수해졌을 뿐만 아니라 PET 가격도 상대적으로 저렴해졌으며 임상에서 사용하기에 편리하도록 고안된 모델 등 선택이 다양해졌다. PET의 이용을 더욱 쉽게 만든 것은 고가의 싸이클로트론을 구입하지 않더라도 PET이용이 가능하게 됨으로써 기본 투자 및 운용에 있어 경비를 획기적으로 낮출 수 있게 된 것이다. 이는 PET와 싸이클로트론을 이용하는 의료기관이 증가함에 따라 동위원소를 쉽게 공급받을 수 있게 되었고 최근 임상에서 사용되는 PET용 동위원소의 대부분이  $^{18}\text{F}$ -FDG(fluorodeoxyglucose)로 단순화 되었기 때문이다.

최근에는 임상에서 흔히 이용되는 SPECT 기기에 특수한 coincidence detection electronics와 더 두꺼운 조준기(collimator)를 부착하여 에너지가 더 높은 감마선을 내는 양전자 영상, 특히 FDG-SPECT를 얻을 수 있게 되었다. 해상력은 떨어지지만 비슷한 예민도로 이용될 수 있어 PET가 없는 병원에서도 FDG 영상을 얻을 수 있으며 더 낮은 의료수가로 더 많은 환자에게 PET영상을 얻을 수 있는 장점이 있다. 그러나 PET에 비하여 발견할 수 있는 병소의 크기가 작은 것이 단점이다. 유방암을 예로 들면 2cm미만의 병소는 발견하기 어렵기 때문에 액와림프절과 같이 병기에 중요한 부위를

평가할 수 없다.

금년 6월 캐나다 토론토에서 개최된 미국핵의학회에서 발표된 PET 연제수는 546편으로 총 연제수 1449편의 38%를 차지하며 SPECT 연제수 329편 (23%)에 비하여 높은 비율이다. 1999년의 PET 연제수 432편, 2000년의 513편과 비교하여 지속적으로 증가하는 추세로 PET가 핵의학에서 중요한 위치를 차지하고 있다.

참고적으로 미국핵의학회에 발표된 연제중 한국에서 발표된 것은 총82편으로 전체 국가 중 4위를 차지하여 2006년 세계핵의학회 유치와 함께 우리나라 핵의학의 위상을 높여졌음을 실감할 수 있었다.

뿐만 아니라 장비전시에서도 PET 장비가 가장 비중있게 다루어지고 있으며 특히 최근에는 PET 장비에 CT가 결합된 CT/PET장비가 시판되어 관심이 집중되고 있다. 이는 해부학적 영상의 장점을 살린 CT에 PET의 생리학적, 기능적 정보를 결합한 획기적이며 이상적인 진단장비로 앞으로 많은 의료기관에서 이용이 증가할 것으로 예상된다.

미국의 특수한 상황에서 제작되었다고 생각되는 Mobile PET는 PET를 단독으로 구매하기 어려운 병원들을 위하여 이동식 PET 영상시스템이 설치된 대형 트레이러로 일정 지역의 병원들을 순회하며 PET검사를 시행하는 특수한 시스템으로 PET가 점차 보편화되고 있음을 확인할 수 있다. 최근에는 동물실험에 사용할 수 있는 소형 PET가 개발되어 연구 목적에 이용되고 있다. 또한 미국의 공공의료보험 지불기관인 HCFA에서 간질의 국소화, 심근 생존능 평가이외에도 유방암, 폐암, 림프종, 대장암, 피부암 등 여러 종양에서 PET이용에 따른 보험금 지급을 인정하고 있으며 앞으로 더 많은 종양으로 확대될 것으로 예측된다. 이는 다른 질환에 대한 보험지급을 점차 엄격하게 규제하는 분위기 속에서도 PET의 유용성을 인정한 것으로

PET의 중요성을 시사하고 있다. 이와 같은 PET 분야의 발전과 주위 환경의 개선은 PET 이용이 더욱 활성화될 수 있는 여건을 조성하고 있다.

국내에서는 1994년 PET가 처음 설치되었으며 1999년 자료에서 PET 검사는 3곳의 종합병원에서 연간 3,100여건을 시행하는 것으로 나타났다. 현재는 6개의 종합병원에서 7대의 PET가 가동중이므로 PET의 연간 검사건수는 급증할 것이며 향후 더 많은 병원에서 PET를 구입할 것으로 전망된다.

초기에는 신경계, 순환기계에 주로 이용되어왔던 PET의 임상 적용이 종양학으로 확대되면서 PET의 임상적 이용이 급증하였으며 전체 PET이용의 70%이상을 차지할 정도로 중요한 위치를 차지하게 되었다.

## 1. PET의 기본원리

인체내의 여러 기본 대사물질에 양전자를 방출하는 방사성동위원소를 표지하여 인체에 투여하면 이 동위원소에서 양전자가 방출된다. 이 방출된 양전자는 주위의 전자와 결합하여 한쌍의 광자를 내며 곧 소멸되는데 이 때 발생하는 소멸방사선(annihilation radiation)은 511KeV의 에너지를 가지고 180도의 방향으로 진행되는 성질을 가지고 있어 체외에서 한쌍의 검출기를 통해서 검출하여 단층촬영 영상을 만드는 것이다.

PET는 방사성동위원소를 표지한 대사물질의 특성에 따라 인체의 생화학적 변화를 영상화 할 수 있으며 조직내의 동위원소 섭취 정도를 반정량적으로 측정할 수 있다.

## 2. 주요 방사성의약품

PET는 사용하는 양전자방출표지 대사물질의

종류에 따라 종양의 혈류량 측정, 종양대사의 관찰, 항암 화학요법제의 체내동태 측정 등이 가능하다. 여러 방사성의약품 중 현재 가장 많이 사용되는 방사성의약품은  $^{18}\text{F}$ -FDG이다. 포도당유도체인 FDG는 세포의 당운반기전에 의해 섭취되며 hexokinase에 의해 인산화된다. Glucose-6-phosphate와는 달리, FDG-6-phosphate는 더 이상 대사되지 않고 세포내에 고정된다.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET를 악성종양분야에 사용하는 기본원리는 암세포가 산소의 존재하에 해당작용(glycolysis)이 매우 항진되어 있는 점을 이용한 것이다. 세포내에는 포도당을 분해하는 해당작용과 포도당을 합성하는 작용이 균형을 이루고 있으나 암세포로 변화되면 해당작용에 관여하는 효소가 세포내에서 상당량 증가하게 된다. 따라서 포도당유도체인  $^{18}\text{F}$ -FDG를 인체에 주입하면 암세포내에서 FDG의 섭취가 정상세포에 비하여 증가한다.

종양 증식의 직접적인 지표인 DNA 합성은  $^{14}\text{C}$ -thymidine의 합성이 어렵고 대사경로가 복잡해 모델 설정과 정량적 해석이 곤란하지만 현재 연구가 진행중이다.  $^{14}\text{C}$ -methionine은 조직의 아미노산 운반을 반영하며  $^{18}\text{F}$ -methyl tyrosine은 단백질의 합성을 반영하여 세포의 성장이 빠른 악성종양에 축적된다. 이외에 DNA의 합성 증가를 평가하는 [ $^{18}\text{F}$ ]-3'-deoxy-3'fluorothymidine(FLT)과 종양의 저산호를 영상화하는 [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoromisonidazole(FMISO), 호르몬 및 약제의 역학 연구에 16- $\alpha$ - [ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroestradiol, 5-FU, tamoxifene 등 다양한 PET용 방사성의약품이 이용된다.

### 3. FDG PET 영상방법

가장 일반적으로 사용되는 FDG PET 영상 촬영은 다음의 방법대로 시행한다.

그 전날부터 금식하며 먼저 30분간 투과 스캔을 시행하고 FDG 370-555 MBq(10-15 mCi)를 정맥주사하고 30분후부터 방출스캔을 30분간 시행한다. 방출영상정보를 얻은 후 컴퓨터에 의하여 재구성 영상을 얻고 단층영상을 만들어 판독한다. 필요에 따라 CT나 MRI 영상과 정확히 중첩시켜 해부학적 영상과 기능 영상을 비교하여 평가할 수 있다.

PET는 정량분석이 필요한데 그 이유로는 병변 부위를 정확히 감별하고 반정량화하며 또한 치료의 반응을 평가하는데 유용하기 때문이다.

### 4. 정량 분석

간단한 반정량적 방법으로 정상조직과 이상 조직간의 방사성동위원소의 섭취 비를 측정할 수 있고 인체 내에 주입한 방사성핵종이 균등하게 퍼져있다는 가정하에 병소에 얼마나 평균보다 높은지를 아래와 같은 공식을 이용하여 표준화섭취계수(Standardized Uptake Value, SUV)로 측정한다. 일반적으로 SUV가 2.5이상이면 악성종양으로 진단하며 양성병소와 감별이 가능하다. SUV는 스캔 시간과 partial volume effect에 의해 영향을 받을 수 있으므로 주의해서 판독해야 한다.

$$\text{SUV (kg/ml)} = \frac{\text{병소당 집적된 방사능량 (MBq/ml)}}{\text{주입한 총방사능량 (MBq)/환자체중 (kg)}}$$

이외에도 DUR(differential uptake ratio), 흡수감별율 DAR(differential absorption ratio, distribution activity ratio) 등과 같이 조직의 방사능 농도를 투여량과 체중으로 보정한 값으로 간편하게 정량화하는 방법이 널리 이용되고 있다.

혈액내에 주입된 방사성 핵종의 농도변화를 측정하면서 병소에 섭취된 방사능의 정도를 PET 영상

에서 측정하여 역동학적 모델을 분석하여 병소내 방사성 핵종의 대사율을 절대값으로 표시하는 방법도 이용되고 있다. 특히 이들을 간편화한 Patlak의 방법이 흔히 이용된다.

## 5. 종양에서 PET의 임상이용

우리나라 국민의 질병에 의한 사망 원인중 1위는 암이다. 지난 수십년간 암에 대한 치료법은 빠른 속도로 발전되어 수술, 방사선 치료, 항암제 등으로 생존율이 현저하게 향상되었다. 그러나 현재까지도 암의 치료 효과를 향상시킬 수 있는 가장 중요한 인자는 조기 진단에 의한 조기 치료이다. 조기 진단을 위하여 CT나 MRI와 같은 해부학적 영상이 흔히 이용되나 많은 제한점이 있다. 암조직도 다른 대부분의 질환과 마찬가지로 해부학적 변화에 앞서 대사이상 등 기능적 변화가 먼저 일어나게 된다. PET를 이용하면 해부학적 변화가 생기기 전에 기능적인 이상을 찾아낼 수 있으므로 CT나 MRI에 비하여 조기 진단이 가능하다. 악성 종양분야에서

표 1. 종양분야에서 PET의 이용

진단
양성과 악성의 감별진단
병기결정 (림프절 전이의 진단, 침윤범위의 진단)
악성도의 진단, 예후추정
전이의 진단
생검부위의 결정
치료평가
종양의 생존능 (viability) 평가
치료효과의 조기 예측
치료후 잔존 종양의 평가 (반흔과 재발의 감별)
방사선 피사와 재발의 감별

PET의 중요한 역할은 종양의 검출 및 병기 결정, 원발성 암의 발견, 종양세포의 분화도 평가, 종양 치료후의 효과 판정, 재발 여부 평가 등이다 (표 1).

### 가. 종양의 검출과 진단 및 병기 결정

모든 종양에서 환자의 치료방침을 정할 때 가장 중요한 부분은 원발암의 진단과 병기의 판정이다. 악성종양의 판정에는 SUV등을 이용한 반정량적인 방법이 가장 일반적으로 이용되고 있다. 전신 PET 영상으로 전신 각 부위에 퍼진 암을 한번에 진단할 수 있으며 조직의 생화학적 변화를 반영하므로 종양의 검출과 병기를 결정하는데 있어 높은 정확도를 보인다.

### 나. 종양세포의 분화도 평가

FDG 섭취가 많은 암세포는 대사가 항진되어 있고 해당과정이 증가와 종양세포의 성장속도와 비례한다. 따라서 FDG는 종양의 진단 뿐만 아니라 종양의 증식속도와 등급에 대한 정보를 제공한다. 뇌종양, 연부조직 육종, 림프암 등에서 병리 소견상 암세포의 악성도가 높은 환자에서 FDG 섭취가 증가됨이 밝혀져 있다. 특히 신경교종(glioma)라는 뇌종양에서는 세포의 악성도가 증가할수록 FDG 섭취가 증가하는 것이 잘 알려져 있다. 두경부종양에서도 FDG 섭취가 높을수록 임상경과가 더욱 악성경과를 나타내며 병의 진행속도가 빠르다. 이와 같은 정보는 환자의 진료와 예후판정에 매우 중요한 지침이 된다.

### 다. 치료효과 판정

암 환자에서 치료효과의 조기판정은 보다 적절한 치료를 제공할 수 있어 큰 의미를 갖는다. 항암제나 방사선 치료시 <sup>18</sup>F-FDG PET를 이용하면 CT나 MRI에 비하여 치료에 대한 반응을 조기에 예측

할 수 있다. 즉 종양에서 포도당 대사가 감소하여 FDG 섭취가 감소하기 시작하면 치료효과가 있음을 시사한다.

유방암, 폐암, 두경부 종양 등에서 항암제 치료후 FDG 섭취 변화가 수개월 후 종양의 해부학적 변화를 조기에 잘 반영한다. 그러나 방사선 치료나 항암제 사용후 초기에는 FDG 섭취에 영향을 줄 수 있으므로 각 종양마다 치료효과 판정에 적합한 시기가 결정되어야 할 것이다.

#### 라. 재발판정

수술이나 방사선 조사후 암의 재발을 진단하는데 있어 치료후 점막조직의 비후나 결합조직의 섬유화 및 반흔으로 인하여 CT나 MRI로 재발과 명확하게 감별되지 않는 경우가 많다.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET를 이용하여 이런 조직의 FDG 섭취를 평가하면 재발 여부를 쉽게 감별할 수 있다. 최근에는 혈액검사중 종양 표지자를 측정하여 재발 여부를 평가하는 방법이 이용되는데 종양표지자가 증가하여 재발이 분명히 의심되는데도 재발 부위를 찾아내지 못하는 경우가 흔하다. 이 경우  $^{18}\text{F}$ -FDG 전신 PET를 시행하면 FDG 섭취가 증가된 재발부위를 찾아낼 수 있다. 따라서 기존의 어떤 검사방법보다도 조기에 종양의 재발부위를 진단할 수 있다. 갑상선 종양의 재발 판정에는 기존에  $^{131}\text{I}$ 을 이용한 전신 스캔이 주로 이용되어 왔다. 이 방법의 가장 큰 단점은 전이병소에서  $^{131}\text{I}$ 의 섭취를 높이기 위해 환자에게 필요한 갑상선 호르몬 투여를 약 1개월간 중단함으로써 환자가 갑상선기능저하증으로 고생하는 것이다. 이 경우  $^{18}\text{F}$ -FDG PET를 이용하면 갑상선호르몬 투여를 중단하지 않고도 더 좋은 성적을 얻을 수 있다.

#### 마. 원발암의 발견

원발부위 미상암이란 전이성 병소에서 일차적

로 암이 진단된 후 원발부위를 찾지 못하는 경우로  $^{18}\text{F}$ -FDG PET가 원발암을 찾아내는데 도움을 줄 수 있다. 이는 종양 조직에 대한 높은 예민도와 전신 촬영이 가능하기 때문에 가능하며, 기존의 검사 방법으로 원발부위를 찾을 수 없었던 환자의 30%에서 PET로 암이 발생한 부위를 정확하게 찾아낼 수 있었다고 한다.

#### 바. 임상적용에

##### 1) 폐암

폐암은 발생빈도가 매우 높은 암으로 흡연과 매우 밀접한 관계가 있다. 폐암의 진단에 있어 X-선 사진, CT, MRI와 같은 해부학적 영상은 원발병소에 대하여 52-80%, 림프절 전이에 대하여 25-71%의 예민도를 나타내며 관찰되는 병소의 악성 여부를 명확하게 알 수 없을 때가 많다.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET에서 악성 종양은 포도당 섭취가 유의하게 높아 양성종양과의 감별이 가능하며 1.0cm 이상의 종괴에서는 우수한 성적을 나타낸다.

고립성 단일 폐결절을 대상으로 시행한  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 연구결과들을 종합하여 555명의 환자에서 분석한 자료에 따르면 악성종양을 예민도 95%, 특이도 81%로 진단할 수 있었다. 폐암의 종격동 림프절 전이에 대한  $^{18}\text{F}$ -FDG PET의 양성예측도는 88-93%, 음성예측도도 92-95%로 매우 높다. CT에서 위음성으로 진단된 전이성 병소도 정확하게 찾아내는 것으로 보고되고 있다.

##### 2) 유방암

방사선 유방조영술은 유방암의 진단에 일차적으로 흔히 사용되는 검사방법이다. 그러나 이 검사는 진한 유방 (dense breast)이나 섬유낭포성 질환(fibrocystic disease)과 같이 흔히 관찰되는 양

성 질환에 합병된 유방암의 진단은 매우 어렵다. 이 경우  $^{18}\text{F}$ -FDG PET를 사용하면 악성 종양 유무를 판정할 수 있으며 검사의 예민도와 특이도가 90%로 높게 보고되고 있다. 유방암의 경우 원발암의 크기 뿐만 아니라 림프절 전이 등이 예후에 큰 영향을 미치는데 특히 림프절의 전이는 비교적 발병초기부터 발생할 수 있으므로 조기 진단이 요구된다. 이 경우에도  $^{18}\text{F}$ -FDG PET가 도움이 될 수 있다. 그러나 1.0cm미만의 병소에서는 위음성 결과를 초래할 위험성이 높고 예민도가 57-100%, 특이도가 66-100%로 매우 다양하게 보고되고 있어 액와림프절의 미세전이(micrometastasis)의 진단에는 PET의 역할이 제한적이라는 의견이 많다. 기타 전이병소의 진단에는 유용하게 사용될 수 있다.

$^{18}\text{F}$ -16- $\alpha$ -17-fluoroestradiol을 이용한 에스트로겐 수용체 영상은 섭취 정도와 수용체 농도 사이에 좋은 상관관계가 있어 항에스트로겐 치료 전에 비침습적인 방법으로 수용체의 정량적 분석을 시행함으로써 치료효과를 예측할 수 있다.

### 3) 대장암

대장암의 초기진단에 PET의 유용성은 잘 알려져 있지 않으나 몇몇 연구에서 예민도가 100%로 보고되고 있어 50%에 불과한 CT 등의 기존 영상법에 비하여 우수한 성적을 시사하고 있다. 대장암의 진단은 내시경과 조직학적 검사 등에 주로 의존하므로 폴립 등 양성 병소와의 감별을 위해 PET를 이용하지는 않을 것으로 생각된다. 그러나 PET를 이용하면 간 등 다른 장기로의 전이를 쉽게 관찰할 수 있다. 국소 림프절에 대한 전이 여부는 정확하게 평가할 수 없는데 이는 수술시 쉽게 판정할 수 있어서 임상적으로는 크게 문제가 되지 않는다.

대장암은 수술후 2년내에 25-30%의 환자에서

재발하므로 종양의 재발과 반흔을 감별하는 것이 이들 환자의 치료방침을 결정하는데 중요하다.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET는 재발 병소를 찾아내는 정확도가 90%로 매우 높아 치료방침에 중요한 정보를 제공한다. FDG는 종양조직에 대한 강한 섭취를 보이므로 반흔조직과 감별할 수 있고, 검사의 예민도는 91-94%, 특이도는 80-100%로 보고되어 CT의 예민도, 52-60%와 특이도, 72-80%에 비하여 높은 수치이다. 또한 CEA의 측정은 대장암의 재발 여부를 평가하는 중요한 혈액검사인데 CEA가 증가되고 기존의 영상법으로 재발병소를 찾아낼 수 없을 때 전신 PET를 사용할 수 있다.

### 4) 뇌종양

신경교종(glioma)의 경우 뇌종양의 악성도와 포도당 대사의 항진 정도와는 상관관계가 있어 악성도가 높을수록 높은 FDG 섭취를 보이고 아미노산 대사의 정도도 악성도를 반영한다. PET는 균일하지 않은 종양조직 중 생화학적으로 활성도가 높은 조직을 찾아낼 수 있으므로 뇌종양의 생검부위를 정하는데도 도움을 준다. 종양조직의 포도당 섭취는 환자의 예후와 역상관관계가 있어 예후 판정에도 도움이 된다.  $^{11}\text{C}$ -methionine PET는 종양의 악성도 평가 뿐만 아니라 종양의 진단과 침윤 범위의 평가에도 유용하다.


뇌종양에 대한 수술, 방사선 치료 및 화학요법 후에는 여러 가지 변화가 조직에 나타난다. 이중 종양의 재발과 방사선에 의한 조직 괴사의 감별은 자주 문제가 되는데 재발성 종양에서는 포도당 대사가 항진되는데 비하여 조직 괴사에서는 포도당 이용이 저하되어 있어  $^{18}\text{F}$ -FDG PET으로 감별할 수 있다. 또한 양성교종의 약 20%에서 악성 변화를 일으킬 수 있어 추적검사시 FDG 섭취가 증가하면 악성 변화를 의심할 수 있다.

## 5) 림프종

림프종의 병기 결정에 있어 PET의 예민도는 86%로 CT의 81%에 비하여 약간 우수한 정도이지만 특이도는 96%로 CT의 41%에 비하여 월등하게 우수하다. 즉 CT는 위양성 결과를 많이 초래하는 것으로 알려졌으며 PET로 CT에서 진단하지 못했던 병소를 17%나 더 찾아낼 수 있었다. 8-16%의 환자에서 FDG PET을 통하여 병기가 변경되어 치료방침이 수정되었다.

### 맺는 말

해부학적 변화가 나타나기 전에는 검출이 어려운 기존의 검사방법과 비교하여 PET는 생리적, 생화학적 변화를 조기에 검출할 수 있으므로 종양의 병태생리에 대한 연구와 정량화가 가능하며 치료방

향의 설정, 치료효과 판정 및 예후판정에 유용하게 사용된다. PET장비의 지속적인 발전과 과거에 비하여 저렴한 경비로 이용가능한 임상 PET의 등장과 함께 핵의학에서 PET가 차지하는 비중은 빠른 속도로 증가하고 있다. 앞에서 임상적용 예를 든 종양 외에도 두경부암, 피부암(흑색세포종), 갑상선암, 전립선암, 신장암, 간암 등 여러 종류의 암의 진단 및 치료 평가에 PET가 이용되고 있다. 그러나 아직 각 종양에서 PET의 임상적용의 범위와 역할에 대하여 명확하게 규명되지 않은 부분도 많이 있어 더 많은 임상 연구가 요망된다. 향후 PET는 더 높은 해상력과 종양을 더 특이적으로 반영할 수 있는 방사성 추적자의 개발을 통하여 종양의 병태생리에 대한 연구 및 진단에 더욱 유용하게 사용되며, 각 종양에서 임상 적용이 보다 명확해질 것으로 전망된다. 

## 참 고 문 헌

1. 이명철 : 양전자방출단층촬영. 고창순편저. 핵의학 (2판), p167-192, 고려의학, 서울 1997
2. 최창운 : Clinical PET in oncology. 제 18차 대한핵의학연수교육 (핵의학의 최신 진전), 대한핵의학회, 1999
3. Bar-Shalom R et al : PET imaging in oncology. Sem Nucl Med 30:150-185, 2000
4. Wagner HN : Highlights 2001 lecture: Against all odds, nuclear medicine has thrived. J Nucl Med 42:12N-30N, 2001
5. Symposium on positron emission tomography. Nucl Med Commun 21:221-233, 2000