종양질환에서 PET의 임상이용

서울대학교병원 핵의학과

정 준 기

Positron Emission Tomography(PET)는 인체의 생화학적 변화를 영상화 할 수 있는 새로운 촬영기법이다. 우리 몸 대부분의 질병은 해부학적인 형태변화가 생기기 전에 기능적, 생화학적인 변화가 나타난다. 따라서 PET은 생화학적인 변화 이상을 찾아낼 수 있어 각종 질병의 조기 진단 및 미세한 변화를 알 수 있는 장점이 있다.

지금까지 종양의 영상 진단에 주로 사용되고 있는 단순 X선 촬영, 초음파, CT, MRI 등은 우리몸 내부에 생성되는 종괴의 해부학적인 모양을 영상화 하는 방법이었다. 최근들어 기기의 급속한 발전에 의하여 진단 능력이 향상되었으나 아직도 약 1g 정도의 종양이 찾아낼 수 있는 한계치이다. 1g의 악성종양에는 약 10억개의 암세포가 존재하고 있어 사실상 기존의 해부학적인 영상방법으로는 종양의 조기 검출이 이론적으로 불가능한 상태이다. PET은 이러한 종양의 영상진단에 새로운 획기적인 기원을 마련하여 주고 있다.

주요 방사성의약품

현재 종양진단에 연구되고 있는 방사성의약품을 Table 1에 열거하였다. 이중 임상적 이용 가능성이 있는 몇가지를 설명하면 다음과 같다.

Table 1. Radiopharmaceuticals used in PET Oncology

Process	Rediopharmaceutical
General biochemical and physiological processes	
Glucose metabolism (glycolysis)	F-18 FDG
Perfusion	N-13 ammonia
	O-15 water
Oxygen metabolism	O-15 oxygen
Amino acid uptake and protein synthesis	C-11 methionine
	C-11 leucine
	N-13 glutamate
Nucleic acid metabolism (DNA replication)	C-11 thymidine
Polyamine metabolism	C-11 putrescine
Glucosamine uptake	F-18 fluoroacetyl-D-glucosamine
Organ-specific or other specialized biochemical and physiological processes	
BBB premeability	Rb-82
	Ga-68- EDTA
Receptor-specific ligands	F-18 fluoroestrodiol
Monoclonal antibodies	I-124 HMFG1 (epithelial neoplasms)
	I-124 3F8 (neuroblastoma, astrocytoma)
Hypoxic cell agents	F-18 fluoromisonidazole
Chemotherapeutic agents	F-18 UdR
	F-18 tamoxifen
Skeletal metabolic (osteoblastic) activity	F-18 fluoride ion

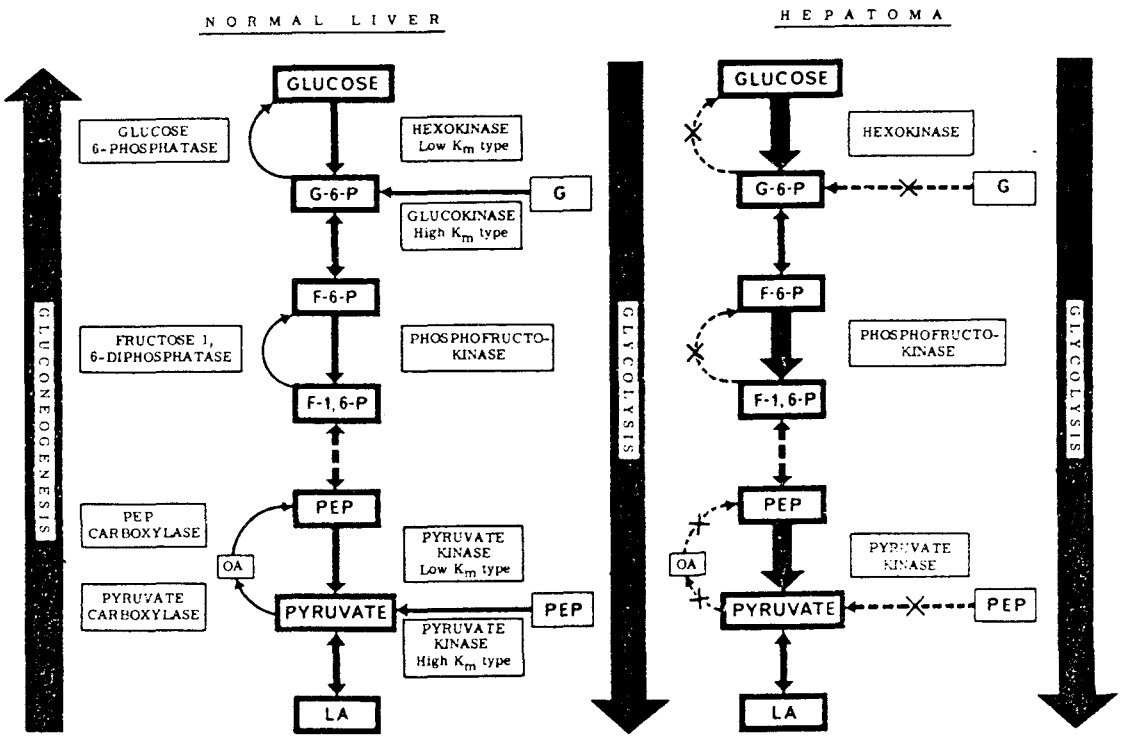

Fig. 1. Biochemical strategy of cancer cells as revealed in the quantitative and qualitative imbalance in carbohydrate metabolism.

1. F-18-flourodeoxyglucose(FDG)

암세포의 특징은 산소의 존재하에서 해당작용(glycolysis)이 매우 항진되어 있다는 점이다. 인체의 세포내에는 포도당을 분해하는 해당작용과 포도당을 합성하는 작용(gluconeogenesis)이 균형을 이루고 있으나 암세포로 변화가 되면 gluconeogenesis에 관계되는 세포내 효소가 없어지고 해당작용에 관여하는 효소가 증가하게 된다. 특히 hexokinase, phosphofructokinase, pyruvate dehydrogenase가 세포내에서 상당량 증가하게 된다(Fig. 1). 따라서 포도당 유도체인 F-18 FDG를 인체에 주입하게 되면 암세포내에서 섭취가 정상세포에 비해서 증가하게 된다.

FDG가 암세포에 섭취되는 기전에 대한 몇가지 연구가 진행되고 있다. 세포막에서 포도당의 이동에 관여하는 운반체의 농도가 악성종양에서 증가하고 특히 ras, src 암유전의 존재와 상관관계가 있다는 연구가 밝혀져 있다.

2. O-15-water

악성종양의 관류상태를 평가할 수 있는 방사성의약품이다. 그러나 종양에 따라서 관류상태가 다양하고 뇌종양 등에서는 관류의 변화 정도가 임상적인 특성과 관련성이 적다는 것이 밝혀져 있다.

3. C-11-아미노산(Methionine, Leucine)

악성종양에서 단백질의 생성속도가 증가되어 있다는 것은 잘 알려진 사실이고 따라서 C-11 표지 아미노산의 섭취가 증가된다. FDG로 영상화되지 않는 경우에 사용할 수 있고, 치료후 재발암의 경계를 찾는데 쓰일 수 있다.

4. C-11-thymidine

방사성동위원소 표지 핵산은 DNA의 복사나 세포분열 속도를 영상화 할 수 있다. 핵산의 변화는 방사선 치료나 화학요법 치료후의 치료반응을 판단하는데 사용할 수 있다.

5. I-124 표지 단일클론항체

종양 항원에 특이성을 갖는 단일클론항체에 I-124를 표지시켜 면역시티그라피를 PET에서도 이용할 수 있다.

6. F-18-estradiol

에스트로겐 수용체의 존재 여부를 PET에서 in vivo 상태에서 영상화 할 수 있다.

7. F-18-fluorodeoxyuridine

항암 화학요법제인 5-FU에 방사성동위원소를 표지시켜 종양을 영상화 할 수 있을 뿐만 아니라 인체내에서 이 약물의 약력학적 동태를 측정할 수가 있다.

정량적 분석

PET를 사용하여 종양내의 방사성동위원소 표지화합물의 섭취 정도를 영상화하여 정성적인 분석을 할 수 있을 뿐만 아니라 몇가지 정량적인 측정도 가능하다. 간단한 반정량적인 방법으로 정상조직과 종양 조직간의 방사성동위원소의 섭취비를 측정할 수 있고 인체내에 주입한 방사성핵종이 균등하게 퍼져 있다는 가정하에 종양내에 얼마나 평균보다 높게 섭취하는지를 아래와 같은 공식을 이용하여 SUV (Standardized Uptake Value)로 측정한다.

$$SUV = \frac{\text{종양 1g당 집적된 방사능량}}{\text{주입한 총 방사능량/환자 체중 (g)}}$$

그러나 혈액내에 주입된 방사성핵종의 농도변화를 측정하면서 종양조직에 섭취된 방사능의 정도를 PET 영상에서 측정하여 kinetic modeling을 통하여 종양내에 방사성핵종의 섭취율을 절대값으로 표시할 수 있는 방법이 이용되고 있다. 특히 이들을 간편화한 Patlak의 방법을 이용하여 임상적으로 사용하고 있다.

임상 이용

PET이 임상적으로 이용되면서 특히 종양의 진단에 널리 사용되기 시작 되었다. 여러가지 방사성의약품중 F-18-FDG가 가장 흔히 사용되고 있으며 일부 종양에서는 C-11-methionine이 이용되고 있다. 특히 요즈음은 전신 PET 촬영법이 보편화 되어 전신 각 부위에 퍼진 암의 진단에 유용하게 쓰인다. 임상적으로 PET는 악성종양의 검출 및 병기 결정, 악성도 평가, 치료효과의 판정, 재발 유무의 판정 등에 쓰인다.

1. 뇌종양

뇌종양에서 PET은 종양의 대사, 종양의 혈류나 혈뇌장벽투과성의 변화에 대한 평가를 할 수 있어 종양의 악성정도, 종양의 예후 및 치료후 종양의 재발을 찾아내는데 임상적으로 유용하게 쓰인다. 특히 치료후에 괴사가 있는 경우에도 기존의 영상방법으로는 괴사후에 나타나는 섬유화및 조직의 재생과 재발암을 감별할 수 없으나 FDG PET에서는 재발암에서 포도당 대사의 증거가 있기 때문에 감별이 용이하다.

특징적으로 신경교종(glioma) 같은 뇌종양의 악성정도는 FDG의 집적과 정비례한다. 즉 병리학적으로 악성도가 높은 종양에서는 FDG의 축적이 증가되어 있는 반면 악성도가 낮은 종양에서는 FDG의 축적이 감소되어 있다. 또 FDG의 집적이 높으면 예후가 나쁘다고 보고되어 있다.

정상 뇌조직에도 FDG의 섭취가 증가되기 때문에 악성도가 낮은 뇌종양에서는 FDG 섭취가 낮고 이러한 경우가 C-11-methionine이 사용될 수 있다. 특히 이 C-11-methionine은 뇌종양의 치료후 효과 판정에 우수한 예민도를 보인다. 그 이외에도 C-11-L-doperenyl로 MAO-B(monoamine oxidase)의 함량이 높은 뇌하수체 선종을 영상화 할 수 있고, C-11-raclopride로 prolactinoma를 진단할 수 있다.

2. 두경부암

두경부에 생기는 평편 상피세포암도 FDG로 잘 영상화 된다. 지금까지 흔히 쓰이는 MRI는 원발 부위 및 전이 림프절의 종괴크기에 따라 판정을 내리나 PET은 FDG 섭취로 진단을 내릴 수 있다. MRI 보다 일반적으로 진단율이 높으며 특히 치료후의 호전여부를 조기에 예측할 수 있다. C-11-methionine도 두경부암 진단에 사용된다. FDG나 methionine의 섭취 정도는 병리조직학적 분류나 등급과 상관관계는 없다.

3. 유방암

FDG 스캔은 유방암의 진단 특히 림프절의 전이여부를 찾아내는데 유용할 뿐 아니라 치료후 반응을 조기에 예측하는데 사용된다. 즉 CT와 같은 해부학적인 병변의 변화전에 화학요법 후에 FDG 섭취가 감소되면 치료효과가 있음을 조기에 나타내어 주는 증거가

된다.

에스트로겐 수용체에 F-18-16-alpha-fluoroestradiol이 결합하는 것이 체외검사로 측정하는 수용체 농도와 좋은 상관관계가 있다. 이 PET 영상방법은 항에스트로겐 치료법 전에 비관혈적인 검사로 유용하며, 원발부위와 전이부위 모두 치료효과를 예측할 수 있다.

4. 폐암

FDG PET 스캔은 원발성 폐암과 전이성 폐암의 진단 뿐만 아니라 양성 종양과 악성 종양의 감별에도 사용된다. 즉, 악성종양에서 FDG 섭취가 양성인 종양보다 의미있게 증가되어 있다. 종격동이나 폐유문부의 암전이를 진단하는데 있어서 기존의 CT는 50% 내외의 예민도와 특이도를 보이나 FDG PET는 85%의 예민도, 특이도를 보인다.

종양의 분화정도와 FDG 섭취는 관계가 없는 것으로 밝혀져 있고 C-11 methionine의 경우에는 평편세포암 보다는 기관지 선암에서 섭취가 더 증가되어 있다. 화학요법의 효과 판정에 있어서 FDG 섭취 변화가 CT에 의한 종양 용적의 변화보다 먼저 나타나며 방사선 치료후의 경과관찰에서도 재발을 다른 해부학적인 영상보다 먼저 예민하게 찾아낼 수 있다.

5. 대장암

대장암은 수술후 많은 환자에서 재발이 나타나며 이러한 재발과 수술후 생기는 연조직과의 감별이 중요하다. FDG 섭취로 이러한 경우를 쉽게 감별 진단할 수 있다. 또한 수술후 재발 유무를 혈청 CEA로 추적검사하나 대부분의 경우 혈청 CEA가 상승되어 있어도 임상적으로나 기존의 촬영방법으로는 재발조직을 확인하지 못하는 경우가 빈번하다. 이러한 경우에 FDG PET로 다른 어떠한 검사법 보다 조기 재발암을 영상화할 수 있다.

6. 난소암

부인과 종양중에서 가장 악성인 난소암은 임상적으로 수술 후 재발 유무를 조기에 찾아 내는 것이 가장 중요하다. 특히 수술후 생기는 유착 조직과 재발암의 감별은 기존의 CT나 MRI로는 거의 불가능하여 현재는 치료후 second look operation을 하고 있는 실정이다. FDG PET는 이의 감별에 유용하게 쓰일 수 있다.

7. 기타암

림프암, 육종, 흑색종, 간암, 갑상선암 등에서도 FDG의 섭취가 정상조직보다 증가되어 있는 것이 보고되어 있고 양성종양과의 감별도 가능한 것으로 보고되어 있다. 양성 종양에서도 일부에서는 FDG의 섭취가 나타날 수 있으나 악성종양에 비해서 그 정도가 약하고 또한 시간 경과에 따라 FDG의 배설이 나타나므로 정량적인 PET 영상을 통해서 악성종양과 감별이 용이하다.

REFERENCES

1) Weber G: *Enzymology of cancer cell. New Eng J Med 1977;269(10):541-551*
2) Mineura K, Sasajima T, Kowada M, et al.: *Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas. Cancer 1994; 73:2386-2394*
3) Rege S, Maass A, Chaiken L, et al.: *Use of Positron Emission Tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. Cancer 1994;73:3047-3058*
4) Whal RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE: *Primary and metastatic breast carcinoma: Initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology 1991;179:765-770*
5) Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, et al.: *Focal pulmonary abnormalities: Evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. Radiology 1993;188:487-490*
6) Ito K, Kato T, Tadokoro M, et al.: *Reccurent rectal cancer and scar: Differentiation with PET and MR imaging. Radiology 1992;182: 549-552*
7) Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, et al.: *Assessment of primary and metastatic ovarian cancer by Positron Emission Tomography using 2-[F-18]-deoxyglucose. Gynecol Oncol 1993;51:197-204*
8) Okada J, Yoshikawa K, Itami M, et al.: *Positron Emission Tomography using Fluorine-18 fluorodeoxyglucose in malignant lymphoma: A comparison with proliferative activity. J Nucl Med 1992;33:325-329*