

종 양 핵 의 학



김 병 태

삼성의료원 핵의학과

암은 우리나라 사망원인중 1위를 차지하는 질환이며 미국에서도 심장질환에 이어 2위를 차지하고 있으며 또한 선진국의 예를 보면 산업의 발전에 따라 암의 발생율은 점점 증가하는 추세이다. 역학조사에 의하면 각종 암의 75~80%가 흡연, 음주, 식사, 방사선조사(X-선), 직업 등의 환경적 요인에 의하여 발생한다고 한다. 폐, 대장, 유방, 전립선의 암들은 과거 30년동안 발생율이 꾸준히 증가하였으며, 미국에서의 폐암 발생율의 현저한 증가는 흡연여성의 수가 급증하였기 때문으로 생각되고 있다. 우리나라에서는 별로 문제가 되지 않고 있는 후천성면역결핍증도 앞으로 암발생율을 증가시키는 주요원인이 될 것이다. 이와는 달리 위암과 자궁경부암의 발생율은 현저히 감소하고 있는 추세인데 그 원인으로서는 정확한 조기진단을 들 수 있으며 소아 암환자에게 생존율을 높일 수 있었던 원인으로 수술기법의 발달과 항암화학요법의 개선을 들 수 있다. 그러나 식도, 간, 췌장, 폐의 암은 진단 당시에 이미 수술이 불가능한 경우가 많아서 아직도 생존율의 개선이 별로 이루어지지 않았다. 암이 의심되거나 확진된 사람에게 방사성동위원소를 이용한 핵의학적 검사는, 간단하게 암을 진단할 수도 있고 그 암의 전이여부도 함께 판단할 수 있으며 치료후 재발 또는 생존암세포의 유무를 가려낼 수도 있어 거의 필수적인 검사이다. 현재 암환자에게 가장 많이 시행되는 핵의학검사인 뼈신티그라피 이외에도 종양추적자인 갈륨(Ga-67), 탈륨(Tl-201) 등의 이용이 날로 늘어나고 있으며 종양의 악성정도나 치료에 대한 반

응정도를 알아보는 데에는 최근 급격히 임상이용이 증가되고 있는 양전자방출단층촬영술이 각광을 받게 될 것이고 방사성동위원소를 표지한 단클론항체들은 암의 진단뿐만 아니라 치료에도 이용될 전망이다. 뼈전이기가 있는 환자들의 통증을 없애주는 테레니움(Re-186), 스트론튬(Sr-89), 사마리움(Sm-153), 그리고 갑상선암 환자에서의 요오드(I-131), 관절염환자에서의 디스프로지움(Dy-165) 등은 이미 치료에 없어서는 안될 중요한 치료방법이다. 또한 암환자의 치료과정에 있어 초래될 수 있는 심장, 신장 등의 정상 장기의 기능이상을 알아보기 위하여 핵의학적 검사방법을 이용하고 있다.

여기에서는 이러한 암질환에서의 핵의학의 역할에 대하여 최근 경향을 중심으로 서술하고자 한다.

뼈 신티그라피

양성 뼈종양에서의 뼈신티그라피는 그 역할이 제한되어 있어 대개는 방사선과 검사로 진단이 되지만 osteoid osteoma는 X-선 사진에 나타나기 전에도 뼈신티그라피에는 거의 100% 검출된다. 특히 척추와 근위부 골반에 병변이 있는 경우에도 찾아낼 수 있다. Fibrous dysplasia가 전신에 다발적으로 있는 경우에도 한번의 검사로 찾아낼 수 있는 장점이 있다. 또한 악성 뼈종양의 경우 치료후 추적검사로 치료에 대한 반응을 알아보는데 매우 유용하다. 뼈로의 전이암인 경우 대부분이 중심축을 침범하고 90% 이상이 다발성이므로 뼈신티그라피는 이들의 진

단에 가장 예민도가 높은 검사방법이다. 특히 단광자방출단층촬영술을 시행하면 더욱 예민도를 높일 수 있다.

종양에 섭취되는 방사성동위원소

1) 염화탈륨(^{201}Tl -chloride)

염화탈륨은 부갑상선과 갑상선의 촬영에 널리 이용되어 왔으나 최근에 뇌, 뼈, 연부조직의 종양을 검사하고 후천성면역결핍증 환자에서 폐암과 감염의 감별진단에 유용성이 인정되고 있다. 염화탈륨의 세포에 섭취되는 기전은 칼륨과 유사하며 세포막을 통한 나트륨과 포도당수송과 관계된다. 그러나 심근에서의 탈륨섭취는 주로 혈류에 의존하지만 암세포에서는 세포의 생존능과 악성도가 또 다른 중요영향인자가 된다. 갈륨섭취와는 달리 방사선치료나 화학요법에 의해 영향을 별로 받지 않는다. 단층촬영술은 천막 상부의 뇌종양에 있어서 치료후의 변화와 종양의 재발을 감별하는데 유용하며, ¹⁸F-DG 양전자방출단층촬영술과도 높은 일치율을 보인다. 천막 하부의 종양은 단광자방출 단층촬영술이나 양전자방출단층촬영술 모두에서 평가하기 어려운데 그 이유는 후두와 자체가 영상을 얻기에 기술적으로 어려운 부위이며 종양자체의 악성도도 낮기 때문이다. 뇌전기도 역시 정확하게 평가할 수 있으며 생검을 위한 정확한 부위도 정할 수 있다. 염화탈륨은 외상, 섬유성이형성증, 급성 감염 등의 경우에도 섭취가 증가할 수는 있으나 뼈종양이 악성인지 양성인지 감별하거나 연부조직육종의 평가에 유용하다. 화학치료에 대한 반응도 정확하게 평가할 수 있으며 그 섭취정도는 병리학적 소견과 잘 일치한다. 후천성면역결핍증 환자에서 폐에 이상이 있는 경우 탈륨과 갈륨스캔을 같이 시행하면 비관혈적으로 감염과 종양을 보다 정확히 구분할 수 있다. 림프종을 비롯한 다른 암들은 탈륨과 갈륨신티그라피에 모두 양성을 나타내지만 카포시육종은 탈륨신티그라피에는 양성이고, 갈륨신티그라피에서는 음

성으로 나타났다. 화농, 감염은 일반적으로 갈륨신티그라피에는 양성이나 탈륨검사에는 음성소견을 보인다. 갑상선암환자에서 혈중 티로글로불린농도가 상승되어 있고, 옥소신티그라피 소견이 불분명한 경우와 호산구성암의 경우에도 유용하게 이용된다. 탈륨신티그라피의 또다른 유용성은 부갑상선증식증이나 선종에서 테크네슘신티그라피와 병용하여 갑상선영상을 얻어 부갑상선을 정확히 국소화하는 것이며 이는 다른 영상법으로는 어려운 일이다. 최근에는 흉부의 림프종, 유방암, 폐암에도 이용되고 있으나 그 유용성은 아직 명확치 않아 더 많은 연구가 필요하다.

2) 구연산 갈륨(^{67}Ga citrate)

갈륨은 1960년대 후반부터 사용되기 시작하였으며 감마카메라와 단층촬영기법의 발달로 종양의 검출에 있어 예민도가 매우 높아졌다. 현재까지 주로 이용되어 온 질환은 호지킨씨병을 비롯한 림프종의 병기결정과 치료효과판정, 뼈와 연부조직의 육종, 흑색종, 간암 등이다. 갈륨이 종양세포에 섭취되는 기전은 transferrin에 의해 매개되는 것으로 생각되고 있으며 세포표면의 transferrin 수용체와 결합하여 세포내로 들어가는 것이며 이는 주로 활발하게 자라는 종양세포에서 일어난다. 종양에 방사선을 조사하면 일시적 혹은 영구적으로 갈륨섭취가 소실되며 화학요법후 생존종양세포가 있더라도 치료 후 어느 기간동안에는 갈륨섭취가 억제된다. 따라서 치료를 한 경우에는 정확한 검사를 하기 위하여 4~6주후에 갈륨신티그라피를 시행하는 것이 필요하다.

3) 테크네슘-99^m세스타미비(^{99m}Tc -Sestamibi)

원래 심근관류검사용으로 널리 알려져 있으나 탈륨과 유사한 점이 있어 종양학에 적용하기 위한 많은 연구가 있었다. 이 물질이 세포에 섭취되는 기전은 아직 명확치 않지만 국소혈류, 세포막전위, 미토콘드리아의 함유물 모두에 의해 영향을 받는 것으로 생각되고 있다. 현재까지 가장 유용하게 이용

되고 있는 분야는 부갑상선이며 탈륨보다 표적대 배후의 비가 높다. 특히 주사후 2~3 시간이 지난 뒤에 지연영상을 얻으면 예민도는 더욱 높아진다. 그 외에도 뇌, 폐, 뼈, 갑상선, 림프종 등에도 이용되고 있으나 유용성을 확립하기 위해서는 보다 많은 연구가 필요하다.

4) ^{131}I -MIBG(meta-iodobenzylguanidine)

이 물질은 norepinephrine의 재섭취기전에 의해 섭취되며, 부신수질세포와 교감신경말단의 카테콜아민저장소낭에 축적된다. 따라서 갈색세포종, 부신경절종, 신경아세포종의 진단에 이용된다. 갈색세포종의 약 10%는 다발성이거나 진단시에 이미 전이되어 있으므로 ^{131}I -MIBG를 주사한 후 전신촬영하여 이들을 확인하는 것은 임상적으로 매우 필요한 일이다. 특히 부신외에 원발성갈색세포종이 있는 경우와 국소적 개발이 있는 경우에 유용하다. 신경아세포종은 소아의 고형암 중 3위를 차지하는 종양으로서 ^{131}I -MIBG 신티그라피는 정확히 그 위치를 찾아낼 수 있다. 최근 국내에서도 ^{131}I 대신 ^{123}I 를 표지한 MIBG를 이용하여 영상의 질을 높혀 검출율의 개선이 시도되고 있다. 또 ^{131}I -MIBG는 전이성갈색세포종의 경우에는 방사성동위원소의 투여용량을 늘려 치료에도 이용하고 있다.

간 혈관종

간에 생기는 양성종양중 가장 많으며 전이암과의 감별이 힘들 때가 많다. 초음파검사로 예민하게 찾아낼 수는 있으나 악성과의 감별이 안되며, dynamic CT에서도 엄격한 기준을 사용할 경우 55~79%의 환자만 확진할 수 있다. 자기공명영상도 예민한 방법이지만 특이도가 낮다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -적혈구신티그라피는 이 질환에서 비관혈적인 검사방법중 가장 특이도가 높아 그동안 보고된 바에 의하면 거의 100%이다. 최근에는 다중검출기를 부착한 감마카메라를 이용하여 SPECT 영상을 얻으면 직경이 0.5cm 정도의 작은 종양도 찾아낼 수 있다.

동맥내도관 신티그라피

전신동맥을 통한 항암제주입시 야기되는 많은 부작용을 피하기 위하여 동맥내도관을 삽입하여 항암제를 투여하는 방법이 많이 이용되고 있다. 이 동맥내도관이 정확한 위치에 있는지 또는 항암제투여시 원하지 않는 곳으로 항암제가 가서 부작용이 생기지 않았는지 등을 알아보기 위하여 예전에는 방사선과의 조영술이 이용되어 왔으나, 이는 조영제를 주입할 때의 속도가 실제 항암제를 투여할 때의 속도와 달라 정확한 평가가 안된다. 그러나 동맥내도관 신티그라피는 항암제투여시와 같은 속도로 주입하기 때문에 그 부작용을 정확히 예측할 수 있고 방사선 조사량도 방사선과의 조영술에 비해 훨씬 적어 약 10년전부터 임상에 널리 이용되고 있다.

수용체 영상

종양세포의 성장은 호르몬과 성장인자에 의해 영향을 받는다는 사실이 알려지고 이들에 대한 수용체가 종양세포에 있다는 것이 밝혀지게 되어 이를 이용하여 종양을 영상화하는 새로운 방사성의약품이 개발되었으며 그 중에서도 somatostatin유도체인 Octreotide가 현재 가장 많이 연구된 물질이다. 이를 이용할 수 있는 종양은 내분비관련종양으로서 췌장의 내분비계 종양, 유암(carcinoid), 폐의 소세포암, 갈색세포종, 뇌종양, 림프종 등이다. 병기판정에 많은 도움이 되며 수용체의 생물학적 성장을 밝혀 앞으로 새로운 치료방침을 찾아내는데 중요한 역할을 할 것이다.

양전자방출단층촬영술(Positron Emission Tomography, PET)

PET는 그 특성상 종양학분야에 있어 연구뿐만 아니라 임상에도 많은 도움을 주게 될 것이다. 즉 대사과정을 영상화할 수 있어 종양세포의 생존능, 악성도, 치료에 대한 반

응 등을 비판철적으로 손쉽게 평가할 수 있다. 또한 1990년대에 들어와서 실용화된 전신영상법은 종양의 전이 여부, 병기결정을 더욱 용이하게 하여 주었다. 현재까지는 사용되는 방사성의약품이 ^{18}F -FDG, ^{11}C -methionine, ^{11}C -thymidine 등의 소수에 국한되었지만 앞으로 종양특이대사에 필요한 방사성의약품을 개발하게 되면 종양세포의 성장속도 등도 측정할 수 있게 되어 치료효과 예측 또는 치료방침결정에 있어서 많은 도움을 줄 수 있을 것이다. 최근 각광을 받고 있는 치료방침결정에 있어서 많은 도움을 줄 수 있을 것이다. 최근 각광을 받고 있는 방사성의약품을 살펴보면 위에서 언급한 것을 제외하고 저산소세포에 축적되는 ^{18}F -fluoromisonidazole, ^{124}I 로 표지한 단클론항체 등이 있다.

단클론항체

1975년 Kohler와 Milstein에 의해 hybridoma기법이 개발된 이후 단클론항체를 양산할 수 있게 되어 이들에 방사성동위원소를 표지하여 진단과 치료에 이용하고자하는 시도가 계속되어 왔다. 흑색종, 림프종, 신경아세포종, 유방암, 난소암, 대장암에서는 다른 검사방법으로는 찾아낼 수 없었던 잠재암을 이 방법으로 찾아내었으며 특히 대장암의 경우 잠재암, 간전이 등을 발견하여 치료방침결정에 중대한 영향을 끼쳤다는 보고가 많았다. 미국 식품위생국에서도 ^{111}In -B72.3은 대장암이나 난소암의 의심스러운 경우 그 평가에 사용하는 것을 인정하였다. 보다 나은 영상을 얻기 위하여 ^{131}I 대신 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 표지한 단클론항체(항CEA항체, 항AFP항체 등)에 대한 연구가 최근에 활발하게 진행되고 있어 조만간 상품화될 전망이다. 단클론항체를 이용한 방사면역치료로는 신경아세포종에 ^{131}I -3F8, T-세포에 ^{111}In -T101, 골수세포의 CD33항원에 대한 ^{131}I -M195 등이 비교적 일관적인 효과를 보였으며 대장암, 유방암, 난소암에서도 그동안의 연구결

과로 보아 앞으로 널리 이용될 전망이다. 또 유전공학이 발전하여 인(humanized)항체를 이용할 수 있게 되면 쥐항체를 사용함으로써 야기되는 HAMA(humananti-mouse antibody)문제가 해결되어 반복투여가 가능해질 것이다.

치 료

유방암과 전립선암 환자의 약 50%정도가 뼈전이가 되는데 이들은 대부분 다발성이며 통증을 유발하므로 통증을 관리하는 것은 임상 의들에게 중요한 문제가 된다. 물론 방사선치료가 효과가 있지만 치료를 할 수 있는 부위가 제한되어 있으며 많은 부작용이 따른다. 이에 반하여 방사성동위원소를 투여하여 통증을 완화시키는 방법은 광범위한 부위를 동시에 다룰 수 있고 부작용이 적다는 이점이 있다. 방사성인-32가 오래전부터 사용되었으나 약 50~70%의 환자에서 효과가 있으며 골수독성이 있다. 칼륨 유사물질인 스트론튬-89는 79%~83%의 환자에서 효과를 보이며 골수독성이 거의 없어 많이 이용되어 왔다. 이 스트론튬의 단점은 영상화에 적합한 감마선을 내지 않기 때문에 국소화되는 것을 확인할 수 없고 흡수선량을 계산할 수 없다는 점이다. 최근에는 이 단점을 보완할 수 있는 레니움-186 HEDP, 사마리움-153 EDTMP가 연구되고 있으며 이들 방사성동위원소는 스트론튬-89보다 반감기가 짧아서 원발부위의 암까지 치료할 수 있는 가능성도 있다. 이상 나열한 것을 요약해보면 새로운 화합물의 개발, 감마카메라 성능의 개선, PET와 같은 새로운 영상기법, 컴퓨터의 발달로 인한 타 영상기법과의 융합, 새로운 단클론항체의 개발 등으로 암환자의 조기진단, 손쉬운 병기판정으로 인한 치료방침의 조기결정, 다발성 전이가 있는 암환자에서는 단클론항체에 다량의 방사성동위원소를 표지하여 치료할 수 있게 될 것이며 핵의학에 있어 종양학분야는 앞으로도 많은 발전이 있을 것이다.