

직장암에서 ^{99m}Tc-항CEA 항체 F(ab')₂ 분절을 이용한 수술 전 방사면역신티그라피 및 방사면역지침수술에 관한 기초 연구

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 핵의학과, 일반외과,¹ 진단병리과²

류진숙 · 김진천¹ · 김창남¹ · 공경엽² · 이희경

Radioimmunoscintigraphy Using ^{99m}Tc-anti-CEA F(ab')₂ Fragment in Rectal Cancer and a Pilot Study for Radioimmunoguided Surgery

Jin-Sook Ryu, M.D., Jin Choen Kim, M.D.,¹ Chang Nam Kim, M.D.,¹ Gyungyub Gong, M.D.² and Hee Kyung Lee, M.D.

Departments of Nuclear Medicine, General Surgery,¹ and Diagnostic Pathology,² Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: This prospective study was performed to evaluate the usefulness of preoperative radioimmunoscintigraphy and intraoperative scintimetric examination (radioimmunoguided surgery: RIGS) using ^{99m}Tc-anti-CEA F(ab')₂ fragment. **Materials and Methods:** Nineteen patients with rectal cancer underwent preoperative whole body planar scintigraphy at 4 hours after injection of ^{99m}Tc-anti-CEA F(ab')₂ fragment and SPECT imaging at 18 hours. Surgical operation was performed at 24 hours after injection. During laparotomy, radioactivities from intraabdominal viscera were measured by gamma probe. The radioactivities from excised tumor and lymph nodes were also measured and compared with pathology. **Results:** All nineteen patients were confirmed to have adenocarcinomas in the rectum. Twenty-seven of 97 excised lymph node groups had metastasis and 2 patients had liver metastasis in pathology. Preoperative radioimmunoscintigraphy detected primary tumors in 11 patients (sensitivity 55%) and it could not detect any lymph nodes or liver metastasis. All patients showed high radioactivity in the kidneys, liver, spleen, and major vessels in intraoperative measurement by gamma probe, and tumor activity was not discriminated from background activity. However, radioactivity from excised tumor was higher than normal rectum (T/B ratio; 3.47±2.25). When excised lymph node activity/background activity ratio >1.5 was considered as positive criteria of metastasis, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were 78.6%, 73.9%, 55.0% and 89.5%, respectively. **Conclusion:** Radioimmunoscintigraphy using ^{99m}Tc-anti-CEA F(ab')₂ has no additional value for preoperative staging and use of early RIGS using ^{99m}Tc-anti-CEA F(ab')₂ is inappropriate. For early RIGS using ^{99m}Tc labeled antibodies in rectal cancer patients, further development of more specific antibodies and methods to reduce background activity are needed. (Korean J Nucl Med 2000;34:243-51)

Key Words: ^{99m}Tc-Anti-CEA Antibody, Radioimmunoscintigraphy, Radioimmunoguided surgery, Rectal cancer

Received Nov. 3, 1999; revision accepted June 7, 2000

Corresponding Author: Jin-Sook Ryu, M.D., Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Poongnap-dong, Songpa-Gu, Seoul, 138-736, Korea

Tel: 02-2224-2490, Fax: 02-2224-4588, E-mail: jsryu2@www.amc.seoul.kr

※ 본 연구는 1996년 아산생명과학 연구소의 연구비 지원(96-129)에 의하여 이루어졌음.

서 론

대장암은 근치적 절제술 후에도 30~50% 가량은 원발암소의 국소근위부에서 재발하거나 원격전이 형태로 결국 재발하는 것으로 알려져 있어서, 이들 환자의 예후를 개선하기 위해서는 미시적 수준에서 철저한 종양의 절제가 중요함을 알 수 있다. 따라서, 종양 진단과 치료에 기존의 방법과는 다른 새로운 접근 방법이 요구된다.

방사면역신티그래피(Radioimmunoscintigraphy)는 종양 항원에 대하여 특이적으로 결합하는 항체에 방사성동위원소를 표지하여 인체에 주입하면 마법의 탄환(Magic Bullet)처럼 종양에만 특이적으로 결합하여 종양이 있는 곳에서만 방사선이 방출되고 이를 영상 진단에 이용하는 방법이다. 1978년 Goldenberg 등^{1,2)} 이 대장암 환자에 방사성동위원소를 표지한 항CEA 단세포군 항체를 이용하여 성공적으로 인체에서 종양을 영상한 것을 보고한 이후, 여러 임상 연구에서 방사면역신티그래피는 기존의 방사선학적 영상 방법에 비하여 더 예민하고 정확하게 암을 조기 진단할 수 있음이 입증되었다.^{3,4)} 또한 최근에는 방사성동위원소를 표지한 암 특이 항체를 수술 전에 미리 환자에게 투여하고, 수술시 감마선 탐식자(hand-held gamma-detector probe)를 사용하여 수술장에서 종양 조직과 전이된 림프절을 방사선 계측으로 찾아내어 절제함으로써 종양의 철저한 제거를 시도하는 방사면역지침수술(radioimmunoguided surgery: RIGS)의 개념도 생겨났다.^{5,9)} 방사면역지침수술의 도입은 감마선 탐식자를 병소에 근접시켜서 측정함으로써, 수술 전 체외에서 검사하는 방사면역신티그래피 영상으로 찾기 어려운 1 cm 미만의 작은 병소도 찾아서 절제하는 것이 가능함을 보여주고 있다.¹⁰⁾ 현재까지는 방사면역지침수술에 있어서는 반감기가 60일로 길고, 투과력이 적은 낮은 에너지의 감마선을 내는 I-125가 주로 이용되어 좋은 성적들을 보고하였다.

방사면역신티그래피와 방사면역지침수술은 방사성 표지항체를 인체에 한 번 투여하여 모두 시행하는 것이 이상적이겠으나, 현실적으로는 사용되는

항체의 성질과 방사성 핵종의 물리적 성질이 두 가지 목적을 동시에 만족하기 어려워서 같이 시행되지 못하고 있다. 또한, 국내에서는 항 CEA 항체에 대한 몇몇 연구들이 보고되어 있으나,^{11,12)} 임상에서 사용 가능한 항체가 미비하고 방사면역지침수술에 관한 연구는 아직 없는 실정이다.

따라서, 본 연구는 항체로는 면역부작용이 거의 없고 체내에서 제거가 빠른 것으로 알려진¹³⁾ 항 CEA 항체의 F(ab')₂ 분절을 이용하고, 방사성 핵종으로는 감마카메라 영상에 최적의 조건을 구비하고 있는 Tc-99m을 이용하여, 직장암 환자에서 수술 전 방사면역신티그래피의 유용성을 전향적으로 평가하고자 시행하였다. 또한, 방사면역신티그래피 후 이어서 방사면역지침수술을 시도하여 ^{99m}Tc-항CEA 항체 F(ab')₂ 분절을 이용한 방사면역지침수술의 조기 시행 가능성을 알아보고자 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 5월부터 9월까지 대장 내시경 및 방사선 대장조영술과 복부 및 골반 CT 등을 시행하여 직장암으로 처음 진단 받은 환자로서, 다른 치료경력이 없고 수술 예정인 성인 환자 19명을 연구대상으로 환자의 동의를 얻어서 전향적인 연구를 시행하였다. 남자가 9명, 여자가 10명이었고, 평균 연령은 59세(연령 범위 33~77세)였다(Table 1). 환자들은 모두 수술 전 2주 이내에 채혈하여 혈청 CEA가 측정되었다.

2. 방사성 의약품의 준비

방사성 표지항체는 항CEA 항체(F023C5)를 효소처리 및 gel filtration chromatography로 처리한 F(ab')₂ 분절에 Tc-99m을 표지하게 되어 있는 상품화된 kit (M-CEATEC[®], Sorin Biomedica, Italy)를 사용하였다. 즉, 0.5 mg의 항체분절, 0.02 mg의 stannous chloride, 2.0 mg의 sodium tartrate, 7.7 mg의 potassium phthalate의 혼합물이 있는 바이알에 발생기에서 용출한 약 740~1110 MBq의 ^{99m}Tc-pertechnetate 1 ml를 섞고 15분간 실온에 방

Table 1. Summary of pathology, scintigraphic result, measurement of radioactivity by gamma probe after excision of primary tumor

| Case No. | Sex | Age | Stage | | Pathology | | Scan result | Radioactivity by gamma probe | | |
|----------|-----|-----|------------|-----------------|-----------|------------|-------------|------------------------------|------------|------------------------|
| | | | Duke class | Differentiation | Size (cm) | Tumor CEA* | | Tumor | Background | T/B ratio [§] |
| 1 | F | 48 | A | WD [†] | 2 | 2 | N | 67 | 44 | 1.52 |
| 2 | M | 65 | C | MD [‡] | 3.5 | 2 | N | 46 | 20 | 2.30 |
| 3 | F | 61 | A | WD | 4 | 2 | N | 41 | 13 | 3.15 |
| 4 | M | 70 | A | MD | 3.5 | 2 | N | 75 | 15 | 5.00 |
| 5 | M | 50 | D | MD | 4.5 | 2 | N | 139 | 25 | 5.56 |
| 6 | M | 59 | D | MD | 6.5 | 2 | N | 176 | 31 | 5.68 |
| 7 | M | 69 | B | WD | 7 | 3 | N | 75 | 12 | 6.25 |
| 8 | F | 73 | A | WD | 1.5 | 2 | N | 128 | 12 | 10.67 |
| 9 | F | 66 | B | WD | 4.3 | 2 | P | 71 | 42 | 1.69 |
| 10 | M | 53 | C | WD+MD | 7 | 2 | P | 118 | 55 | 2.15 |
| 11 | F | 75 | B | MD | 3 | 2 | P | 37 | 16 | 2.31 |
| 12 | M | 33 | A | MD | 4.5 | 2 | P | 415 | 146 | 2.84 |
| 13 | F | 38 | C | MD | 6.5 | 1 | P | 176 | 49 | 3.59 |
| 14 | F | 47 | C | MD | 3 | 2 | P | 76 | 20 | 3.80 |
| 15 | F | 51 | C | Mucinous | 7.5 | 2 | P | 61 | 15 | 4.07 |
| 16 | M | 62 | B | MD | 3 | 2 | P | 134 | 29 | 4.62 |
| 17 | F | 65 | C | WD | 5 | 2 | P | 65 | 12 | 5.42 |
| 18 | F | 66 | B | MD | 3 | 2 | P | 66 | 10 | 6.60 |
| 19 | M | 77 | C | MD | 3.5 | 2 | P | 63/128 | 14 | 4.50/9.14 |

* Degree of positivity in CEA immunohistochemistry (0 : negative, 1 : weak positive, 2 : moderate positive, 3 : strong positive)

[†] Well differentiated

[‡] Moderately differentiated

[§] Tumor/Background radioactivity ratio

^{||} Double primary tumors

치하였다. 방사성표지 항체의 표지효율 측정에는 ITLC (instant thin layer chromatography)를 이용하여 methyl ethyl keton을 용매로 전개시켜 측정하였고, 표지 효율이 적어도 90% 이상이 되는 것을 사용하였다.

3. 방사면역신티그라피

수술 예정일 하루 전에 약 740~1110 MBq의 방사성표지 항체분절을 환자에게 정맥주사하고 주사 후 약 4시간째에 전면 및 후면의 전신 평면영상 (whole body planar image)을 얻고, 18시간째에는 복부 및 골반부의 SPECT 영상을 얻었다. 전신평면

영상은 이중헤드 감마카메라(Biad, Trionix, Twinsburg, OH)에 초고해상 조준기를 장착하고 140 keV $\pm 10\%$ 에너지 영역에서 256 \times 256 word-mode matrix로 20분간 전후면을 동시에 디지털 영상으로 획득하였고, SPECT 영상은 대시야 삼중헤드 감마카메라(Triad XLT, Trionix, Twinsburg, OH)에서 시행하며 4° 간격으로 1 frame당 30초씩 15분간, 128 \times 128 매트릭스로 자료를 획득하고, Hanning filter를 이용 역재투사(filtered backprojection) 방법으로 영상을 재구성하고, 횡단면, 시상면, 관상면의 3개 평면으로 단면상을 얻고 3차원의 재투사 영상(reprojection image)을 얻었다. 영상의 판독은 핵

의학 전문의가 환자의 병력과 상관영상(correlative imaging)의 정보 및 모든 검사 소견을 가능한 이은 상태에서 판정하였으며, 정상 생리적인 섭취 부위와 구별되는 국소 섭취 증가가 있는 경우를 양성으로 판정하였다.

4. 방사면역지침수술(RIGS)

수술은 방사성 표지항체를 정맥 주사한 뒤 24시간에 시행하였다. 감마선 탐식자(Neoprobe® 1000, Neoprobe Co., Columbus, OH)는 텅스텐 조준기를 부착하고 멸균처리 후 사용하였으며, 외과 전문의가 개복 직후 2초씩 심전 흥부, 간, 비장, 신장, 대동맥과 주요 혈관, 췌장, 소장과 대장 등으로 체계적으로 움직여서 생체분포(biodistribution)의 방사능치를 측정하여 기록하였다. 원발 종양과 골반부 림프절의 방사능도 측정하였다. 원발 종양의 절제와 더불어 수술 시야에서 원발 종양 주변의 국소 골반부 림프절과 크기가 증가되어 전이가 의심되는 림프절 및 주변 혈관과 비슷하거나 증가된 방사능을 나타내는 림프절을 수술로 제거하였다. 적출한 조직은 다시 감마선 탐식자로 원발 종양과 원발 종양에서 5 cm 떨어진 정상 부위, 제거된 림프절에서의 방사능 및 배후 방사능을 2초씩 측정한 후, 방사선 계측치를 기록한 라벨을 붙여서 병리 검사를 의뢰하였다. 림프절은 18명에서 모두 97개의 골반부 림프절군이 적출 후 방사능이 측정되었고, 한 명에서는 림프절 적출 후 방사능측정이 이루어지지 않았다.

5. 조직의 병리 검사

진단 병리 전문의가 H&E 염색한 조직 소견으로 원발 종양과 림프절의 전이 유무를 판정하고, CEA에 대한 항체(monoclonal, DAKO, U.S.A.)를 이용하여 면역조직화학 염색을 하여 염색되는 정도를 4단계(0: 음성, 1: 약한 양성, 2: 중등도 양성, 3, 강양성)로 나누어서 분석하였다.

6. 자료의 분석

방사면역신티그라피 결과는 최종 병리 소견을 근거로 분석하여 원발 병소 종양을 진단하는데 있

어서의 민감도를 구하였고, 림프절 전이 병소를 진단하는데 있어서 민감도와 특이도를 구하였다. 방사면역지침수술 결과는 수술 중 탐식자로 측정된 방사능의 생체분포 측정치 및 수술로 제거한 조직의 방사능계수치를 최종병리 소견과 비교하였고, 림프절 전이 여부를 진단하는데 있어서의 민감도와 특이도, 양성예측률, 음성예측률 등을 구하였다.

결 과

1. 병리 소견

원발 병소는 19례 중 1례는 뮤신 선암이었고, 나머지 18례는 모두 중등도 또는 고분화 선암(moderately or well differentiated adenocarcinoma)이었다. 듀크(Duke) 병기는 A가 5명, B가 5명, C가 7명, D가 2명이었으며, 1례에서는 직장의 두 곳에 원발 병소가 있었다. 원발 병소의 크기는 평균 4.4 ± 2.0 cm(범위 1.5~7.5 cm)였고, 2례에서 간에 전이 병소가 각각 3군데와 한 군데에 있었다. 원발 종양 조직의 CEA에 대한 면역조직화학 검사는 1례에서 약한 양성, 1례에서 강양성 소견을 보였으며, 나머지 예들에서는 모두 중등도 양성 소견을 보였고, 음성례는 없었다(Table 1). 제거된 골반부 림프절군은 97개 중 27개의 림프절군에서 전이가 있었다.

2. 방사면역신티그라피

수술 전 방사면역신티그라피는 4시간이나 18시간 평면 영상만으로는 단 1례에서만 양성으로 판정할 수 있었다(민감도 5%). 18시간 SPECT를 시행했을 때는, 원발 병소 20개 중 11예에서 양성 소견을 보여 원발 종양을 진단하는데 민감도는 55%였다. SPECT에서 양성인 병소들은 대부분 방광에 있는 방사능과 겹쳐서 평면 영상으로는 직장에 위치한 병소의 섭취 여부를 확인하기 어렵고, 18시간 SPECT에서 확인이 가능하였다(Fig. 1). 수술 전 다른 방사선학적 검사들과 마찬가지로 림프절 전이나 간 전이 병소를 수술 전 방사면역신티그라피에서 발견할 수 있었던 예는 한 명도 없어서 전이를 진단하는데 민감도는 0%였다. 위양성은 없었으나(특

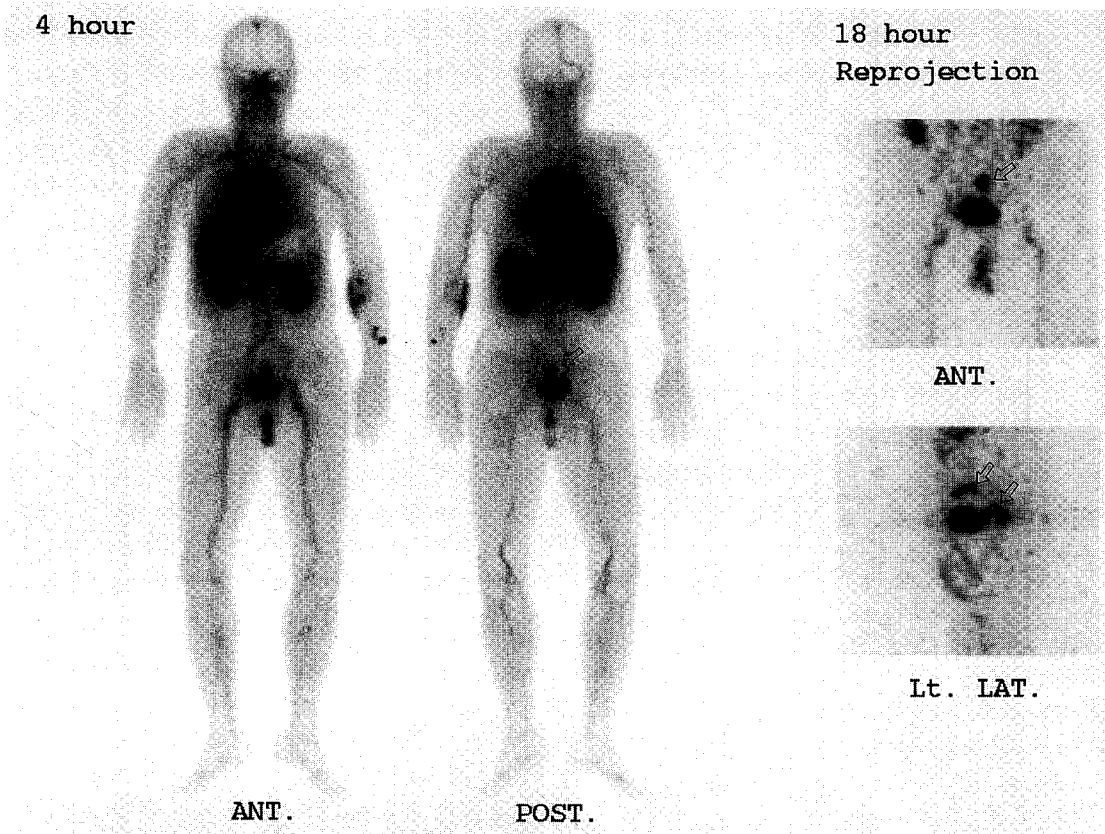


Fig. 1. Whole body scintigraphic images at 4 hours after injection of ^{99m}Tc -Anti CEA F(ab')_2 show marked blood pool, kidneys and bladder activity. Above bladder activity, faint tumor activity is shown (arrow). SPECT reprojction images at 18 hours show two foci of focal increased activity above and behind the bladder (arrows).

이도 100%), 4례에서 소장이나 대장에 미약한 미만성 섭취 증가를 보이는 경우가 있었다. 기존 다른 진단 방법에 더하여 부가적인 정보를 제공할 수 없었으며, 수술 전 환자의 정확한 병기를 결정에 도움이 되지 않았다.

3. 방사면역지침수술

방사면역지침수술은 간, 비장, 신장, 대동맥 및 주요 혈관의 방사능이 모든 환자에서 1,000~6,000으로 매우 높았고, 원발 종양부위와 림프절의 방사능 측정치는 주변 주요 장기와 혈관의 방사능의 영향으로 정상 대장이나 소장의 방사능과 전혀 구분되지 않았다.

수술로 적출한 조직들을 다시 감마선 탐식자로

방사능을 측정하였을 때, 원발 종양의 방사능 측정치의 비(병변/비병변 비)는 평균 3.47 ± 2.25 (범위 1.52~10.7)로 종양에서 정상 조직에 비하여 방사능의 집적이 증가되어 있었다(Table 1). 그러나, T/B 비는 신티그래피에서의 양성 유무 또는 종양의 크기와는 유의한 관계가 없었고, 혈청 CEA치, 종양의 위치, 병기 및 조직학적 분화도와도 무관하였다.

또한, 병리 소견에 따라 적출한 림프절군의 방사능치를 분석하면, 배후 방사능보다 2배 이상 높은 방사능치를 양성 기준으로 판정할 때 전이에 대한 민감도, 특이도, 양성 예측률과 음성 예측률은 각각 65.4%, 87.1%, 65.4% 와 85.9%였다. 배후 방사능보다 1.5배 이상 높은 방사능치를 양성 기준으로 판정하면, 민감도, 특이도, 양성예측률과 음성예측

율은 각각 78.6%, 73.9%, 55.0%와 89.5%였다.

고 찰

쉽고 저렴하게 쓸 수 있는 핵종인 Tc-99m 표지 항체를 한번 주사함으로써 방사면역신티그라피를 시행하고 조기에 방사면역지침수술을 모두 할 수 있다면, 현재 사용되는 진단 기법을 크게 보완할 수 있을 것을 기대하였으나. 이상의 결과는 Tc-99m 표지 항체는 분절을 사용한다 하더라도 이제까지 보고된 I-125를 이용한 방사면역지침수술에 비하여^{5,9)} 성적이 부진하였고, 방사면역신티그라피도 수술 전 병기 결정에 도움이 되지 않았다. Tc-99m의 반감기가 6시간이므로 방사면역 지침수술을 24시간 내지 48시간 이내에 시행하여야만 하고, 이 경우 혈액풀과 신장 등 주요 장기의 방사능 집적으로 배후방사능이 높아서 대조도가 충분히 높지 않기 때문에 신티그라피나 수술 중 탐식자를 이용한 측정에서 모두 예민도가 높지 않았던 것으로 해석된다. 실제로 종양을 적출하여 방사능치를 계수를 하였을 때 대부분의 종양이 배후방사능에 비하여 방사능 집적이 증가되어 있었는데도 스캔에서 음성으로 보일 수 있었던 것은, T/B비는 높더라도 방광이나 주변 혈관의 배후 방사능이 높으면 스캔에서는 종양의 방사능이 구분되어 보이지 않을 수 있기 때문에 T/B비나 종양 계수와 스캔의 양성 여부가 관련이 없는 것으로 나타난 것으로 생각된다.

이론적으로 가장 이상적인 것은 방사성 표지 항체를 인체에 한번 투여하여 수술 전에 체외에서 방사면역신티그라피로 영상을 얻고, 이어서 암 병소에 집적된 방사능을 수술장에서 감마선 탐식자를 이용하여 방사면역지침수술을 시행할 수 있게 하는 것이나, 현실적으로는 이 두 가지 목적을 모두 만족시키는 이상적인 방사성 핵종은 없는 실정이다. 즉, 방사면역지침수술에 주로 이용되어 온 I-125는 긴 반감기가 길기 때문에 항체 투여 후 2주정도 경과하여 병소 이외의 배후 방사능이 소실된 시점에서 수술이 가능하고 30 KeV라는 낮은 감마선에너지는 탐식자로 근접한 암소로부터 나오는 방사능과 원거리의 배후 방사능을 감별하는데 매우 유리한 성질

을 지니는 반면에, 에너지가 낮아서 체외에서 수술 전 방사면역신티그라피를 시행하여 영상으로 병변을 국소화할 수 없으며, 반감기가 길어서 환자나 시술자 등 주변에 방사선노출이 증가하는 단점이 있다. 따라서, 여러 가지 다른 방사성 핵종들도 방사면역지침수술에 시도되었다. 즉, I-125 대신 Tc-99m 또는 In-111 표지 항CEA IgG 항체를 이용하여 환자에게 한번 투여로 방사면역신티그라피를 시행하고 방사면역지침수술을 이어서 하는 시도가 있었다.^{14,15)} 그러나, Reuter 등¹⁴⁾은 역시 반감기가 비교적 짧은 Tc-99m 표지 항체는 병변 감별에 있어서 높은 병변/비병변 배후방사능(T/B) 비를 얻지 못하였음을 보고하였고, Tc-99m으로는 아직까지 방사면역지침수술에서 썩 좋은 성적은 보고되지 않고 있다. Tc-99m은 임상핵의학 영상에 가장 흔히 사용되고 있는 방사성 핵종으로 가격이 싸고 쉽게 구할 수 있을 뿐만 아니라 감마카메라로 가장 선명한 영상을 얻을 수 있는 방사성 핵종이나,¹⁶⁾ 단지 항체가 종양부위에 집적되는데 오랜 시간이 걸리는데 반해 Tc-99m은 반감기가 6시간으로 비교적 짧다는 것이 문제로 지적되어 왔다.

한편, 항체의 Fab 또는 F(ab')₂ 분절 등을 사용하면 24시간 영상에 항체가 충분히 종양에 집적됨이 보고되었다.¹¹⁾ 보통은 단일클론항체의 IgG를 사용하여 영상화하고 있으나, 이러한 면역글로블린은 분자의 크기가 커서 종양내 침투가 어렵고 인체에 주입시 면역원으로 작용하여 바람직하지 않은 면역 반응을 일으킬 수가 있기 때문에, 최근에는 Fc 분절을 제거한 Fab 또는 F(ab')₂ 등의 분절이 사용되었다. 이들은 종양 내 침투가 용이하며, 항원성이 큰 Fc분절의 제거로 사람 항마우스 항체(human antimurine antibody: HAMA)형성 등의 여러 면역 반응이 감소될 수 있을 뿐만 아니라 제거율이 IgG보다 빠르며 병변/비병변 배후방사능 비가 더 높아서 조기에 대조도가 높은 영상을 얻을 수 있다는 장점이 있다. 1995년 Behr 등¹⁷⁾은 Tc-99m을 표지한 항CEA항체 IgG 영상과 F(ab')₂ 분절 영상을 대장암 환자에서 직접 비교하였을 때, F(ab')₂ 분절 영상검사가 더 예민하고, 배후방사능의 제거가 빨라서 더 선명한 영상을 얻을 수 있음을 보고하였다.

따라서 본 연구는 Tc-99m 표지 항CEA 항체분절을 이용하여 영상을 얻고 국내에서는 처음으로 방사면역지침수술을 시도하였다. I-125 핵종을 사용했을 때보다 대조도는 높지 않겠으나, 종래의 Tc-99m 표지 IgG 항체 자체를 사용했을 때보다 이론적으로 배후방사능에 대한 병변의 대조도를 향상시킬 수 있을 것으로 기대하였다. 그러나, Behr 등이 이용한 것과 같은 Tc-99m 표지 항CEA항체(F023C5)의 F(ab')₂ 분절을 이용하였으나, 이미 알고 있는 원발 종양을 찾는 데 있어서도 예민도가 55%로 낮았으며, 전이 병소는 전혀 찾을 수 없었다. 다만, 적출된 조직에서 방사능을 측정하였을 때는 모든 원발 종양에서 비종양과 구분하기에 충분한 방사능 섭취비를 나타내었으므로 종양이 있는 병소로 항체가 어느 정도 집적되었음을 알 수 있었다. 즉, 항체 분절을 사용하여 신장을 통한 제거가 빨리 이루어진다고 하더라도 신티그라피 영상에서 볼 수 있듯이 여전히 높은 혈액 방사능을 보이고 있어서 이와 같은 높은 배후 방사능 때문에 방사면역지침수술을 시행하는데 제한점으로 생각되었다. 또한 매우 높은 신장의 방사능과 방광에 저류된 방사능은 영상의 질을 저하시킬 뿐만 아니라, 탐식자에 조준기를 부착하여도 산란선에 의하여 신장 주변에서 탐식자를 이용하여 병변을 찾는 것이 불가능하였다.

항후 보다 친화도(Affinity)와 특이도가 높은 항체를 사용하고, Tc-99m의 경우 배후방사능을 줄일 수 있도록 항체와 방사성 핵종을 따로 주사하는 기법, 즉 avidin-biotin 시스템을 이용하여 우선 방사성표지가 없는 항체를 주사하고, 항체가 종양에 고농도로 부착할 만큼 충분한 시간이 경과한 뒤 방사성 핵종을 주사하여 항체에 결합시키는 기법^{18,19)}을 사용하여 영상의 질을 높일 수 있을 것이다. 또한, 방사성 표지항체의 주사와 동시에 리신(lysine) 함유 아미노산 수액제를 지속적으로 주사하면 신장의 방사능 과다 집적을 줄일 수 있다는 연구도 보고되고 있다.²⁰⁾ 따라서, 이 연구에서 앞서의 다른 연구들과 마찬가지로 Tc-99m을 이용한 방사면역지침수술을 시행하여 좋은 성적을 얻지는 못하였으나, 앞으로 위와 같은 방법들과 더불어 꾸준히 배후 방사능을 줄이고 종양의 특이 결합을 향상시키는 방법들을

개발하는 것이 필요하다고 생각된다.

특히, 직장암의 경우는 측방림프절 전이에 의한 재발이 빈번하여 진행암에 대한 근치적 림프절절제술이 필요하게 되는데, 이는 정상 림프절까지 함께 절제되는 광범위한 수술로서 수술시간 지연, 출혈, 신경 손상, 수술 후 배도 및 생기능 장애와 여전히 잔여 미세 병소가 남을 수 있는 문제점이 있다. 만약, 지속적인 방법의 개선으로 효과적인 방사면역지침수술을 이용한 수술방식을 개발할 수 있다면 불필요한 골반 림프절 절제를 피하면서도, 미세 전이된 림프절들을 철저히 절제하는 수술을 시행할 수 있을 것으로 기대되며 직장암 환자의 생존과 삶의 질을 향상시키는 데도 기여할 수 있을 것이다.

요 약

목적: 본 연구에서는 Tc-99m 표지 항 CEA 항체의 F(ab')₂분절을 이용하여, 직장암 환자에서 수술 전 방사면역신티그라피의 유용성을 전향적으로 평가하고자 시행하였으며, 더불어 수술 시야에서 방사선 탐식자로 종양을 검출하는 조기 방사면역지침수술을 시도하였다. **대상 및 방법:** 직장암으로 처음 진단 받은 환자로 수술 예정인 성인 환자 19명을 대상으로 ^{99m}Tc 표지 항CEA항체(F023C5)의 F(ab')₂ 분절을 정맥 주사 후 4시간 전신 평면 영상과 18시간 복부와 골반부의 SPECT 영상을 얻어서 국소 섭취 증가 부위를 양성으로 판정하였다. 방사면역지침수술은 주사 후 21~26시간에 시행되었고, 감마선 탐식자를 이용하여 개복 후 각 장기와 종양, 골반 림프절 및 배후 방사능을 측정하고, 수술로 적출된 종양과 림프절군의 방사능을 다시 측정하였으며, 병리 소견과 비교하였다. **결과:** 19명 모두에서 수술 전 검사에서 발견되었던 병변들이 선암으로 진단되었고, 제거된 97개의 림프절군 중에 27개에서 림프절 전이가 있었고 2례에서 간 전이가 있었다. 수술 전 방사면역신티그라피의 SPECT 영상에서는 20개의 원발 병소들 중 11례에서만 양성 소견을 보여 민감도는 55%였고, 림프절 전이나 간 전이 병소를 수술 전 발견할 수 있었던 예는 없었다. 수술 중 모든 환자에서 간, 비장, 신장, 대동맥 및 주

요 혈관의 방사능이 매우 높았고, 원발 종양부위와 림프절의 방사능 측정치는 정상 대장이나 소장 방사능과 구분되지 않았다. 그러나, 제거된 조직들을 다시 감마선 탐식자로 방사능을 측정하였을 때, 원발 종양과 배후방사능의 방사능 측정치는 평균 3.47 ± 2.25 로 종양에서 방사능의 집적이 증가되어 있었다. 절제 후 97개 림프절군의 방사능 측정치를 분석하면, 배후 방사능보다 1.5배 이상 높은 방사능치를 양성 기준으로 판정할 때 민감도, 특이도, 양성예측률과 음성예측률은 각각 78.6%, 73.9%, 55.0%와 89.5%였다. **결론:** 이상의 결과는 Tc-99m 표지 항체는 항 CEA 항체의 F(ab')₂분절을 사용한다 하더라도 높은 배후 방사능으로 조기 방사면역지침수술을 하는데 부적당하였고, 방사면역신티그라피도 수술 전 병기 결정에 도움이 되지 않았다. 향후, 직장암 환자에서 Tc-99m 표지 항체를 이용하여 조기 방사면역지침수술을 시행하기 위해서는 배후 방사능을 줄이고 종양의 특이 결합을 향상시키는 방법들을 더 개발하는 것이 필요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Goldenberg DM. Carcinoembryonic antigen and other tumor-associated antigens in colon cancer diagnosis and management. In: Grundmann E ed: Colon Cancer. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1978 p. 163-78.
- 2) Goldenberg DM, Kim EE, Deland FH, Benne HS, Prinurs FJ. Radio-immunodetection of cancer with radioactive antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1980;40:2984-92.
- 3) Goldenberg DM, Kim EE, Bennett SJ, Nelson MO, Deland FH. Carcinoembryonic antigen radioimmunodetection in the evaluation of colorectal cancer and in the detection of occult neoplasms. *Gastroenterol* 1983;84:524-32.
- 4) Goldenberg DM, Larson SM. Radioimmunodetection in cancer identification. *J Nucl Med* 1992;33:803-14.
- 5) Arnold MW, Schneebarm S, Berens A, Mojzisk C, Hinkle E, Montin EW. Radioimmunoguided surgery challenges traditional decision making in patients with primary colorectal cancer. *Surgery* 1992;112:624-30.
- 6) Kim JA, Triozz PL, Martin ZW: Radioimmunoguided surgery for colorectal cancer. *Oncology* 1993;7:55-60.
- 7) Arnold MW, Schneebaum S, Berens A, Petty L, Mojzisk C, Hinkle CT, et al. Intraoperative detection of colorectal cancer with radioimmunoguided surgery and CC49, a second generation monoclonal antibody. *Ann Surg* 1992;216:627-32.
- 8) Martin EW Jr. Mojzisk CM, Hinkle GH Jr., Sampsel J, Siddiqi MA, Tuttle SE, et al. Radioimmunoguided surgery using monoclonal antibody. *Am J Surg* 1988;156:386-92.
- 9) O'Dwyer PJ, Mojzisk CM, Hinckle GH, Rouseau M, Olsen J, Tuttle SE, et al. Intraoperative probe directed immunodetection using a monoclonal antibody. *Arch Surg* 1986;121:1391-4.
- 10) Gulec SA, Moffat FL, Carroll RG. The expanding clinical role for intraoperative gamma probes. In: Freeman LM ed. Nuclear Medicine Annual 1997, p 209-37, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997
- 11) Chung JK, Lee DS, Lee MC, Chung HK, Koh CS, Hong MK, et al. Establishment of I-131, Tc-99m labeling methods to in-house anti-CEA antibodies and evaluation of the immunological characteristics. *Korean J Nucl Med* 1992;26:346-54.
- 12) Moon DH, Chung JK, Lee MC, Koh CS, Chung HK, Park JG. Tc-99m-labeling of monoclonal antibody to carcinoembryonic antigen and biodistribution. *Korean J Nucl Med* 1992;26:380-91.
- 13) Wahl RL, Parker CW, Philpot CT. Improved radioimaging and tumor localization with monoclonal F(ab')₂. *J Nucl Med* 1983;24:316-25.
- 14) Reuter M, Montz R, de Heer K, Schifer H, Klapdor R, Desler K, et al. Detection of colorectal carcinoma by intraoperative RIS in addition to preoperative RIS: surgical and immunohistochemical findings. *Eur J Nucl Med* 1992;19:102-9.
- 15) Lechner P, Lind P, Binter CT. ^{99m}Tc-labeled Anti-CEA antibodies in intra-operative diagnosis of colorectal cancer. *Nuklearmedizin* 1995;34:8-14.
- 16) Baum RP, Hertel A, Lorenz M, Schwarz A, Encke A, Hor G. Tc-99m labelled anti-CEA monoclonal antibody for tumor immunoscintigraphy: First clinical results. *Nucl Med Commun* 1989;10:345-52.

- 17) Behr TW, Becker WS, Bair HJ, Klein KW, Stihler CM, Cidlinsky KP, et al. Comparison of complete versus fragmented technetium-99m-labeled anti-CEA monoclonal antibodies for immunoscintigraphy in colorectal cancer. *J Nucl Med* 1995;36:430-41.
 - 18) Hnatowich DJ, Virzi F, Ruscigowski M. Investigations of avidin and biotin for imaging applications. *J Nucl Med* 1987;28:1294-302.
 - 19) Paganelli G, Malcovati M, Fazio F. Monoclonal antibody pretargeting techniques for tumor localization: the avidin biotin system. *Nucl Med Commun* 1991;12:211-34.
 - 20) Behr TM, Becker WS, Sharkey RM, Juweid ME, Dunn RM, Bair HJ, et al. Reduction of renal uptake of monoclonal antibody fragments by amino acid infusion. *J Nucl Med* 1996;37:829-33.
-