

FDG-PET을 이용한 암 치료 효과의 평가

울산의대 서울중앙병원 핵의학과

류진숙

Evaluation of Cancer Treatment Using FDG-PET

Jin-Sook Ryu, M.D.

Department of Nuclear Medicine

Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

FDG-PET has potential as an effective, non-invasive tool to measure tumor response to anticancer therapy. The changes in tumor FDG uptake may provide an early, sensitive guide to the clinical and subclinical response of tumors to cancer treatment, as well as functional assessment of residual viable tumor. This may allow the evaluation of subclinical response to anticancer drugs in early clinical trials and improvements in patients management. However, monitoring tumor responses with FDG-PET is still in its infancy. The methods of measurement of FDG uptake are currently diverse and timing with respect to anti cancer therapy variable. Therefore, there is a need for larger-scale trials along with standardized methodology and a collection of reproducibility data. The recent guideline from the European group seems to be the most comprehensive. In future, the combination of morphological and metabolic images may improve the quantitative nature of these measurements by relating tumor viability to total tumor mass. More data on sensitivity and specificity of FDG-PET technique are needed along with continued advancement of PET methodology. (Korean J Nucl Med 2002;36:64-73)

key words : ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, positron emission tomography, therapy response

서 론

암 환자의 치료 후 경과를 보기 시행하는 영상 검사는 처음 암의 진단이나 병기 결정을 위해 시행하는 영상만큼 중요하다. 현재 여러 가지 암의 방사선이나 항암제 치료 후 그 효과를 판정하는 방법은

주로 컴퓨터 단층촬영(CT)이나 자기공명영상(MRI)과 같은 해부학적 영상들을 이용하여 치료 전후에 원발 종양이나 전이 병소의 크기 변화를 관찰하는 것으로 이루어지고 있다¹⁾. 그러나, 치료 후 종양의 크기의 변화가 나타나게 되기까지는 상당한 시일이 경과되어야 하므로 치료가 효과적인지 여부를 바로 알기는 어렵다. 또한, 치료가 효과적인 경우에도 치료 종료 후 시행한 CT나 MRI와 같은 해부학적 영상에서는 치료에 의한 조직의 괴사(necrosis)나 섬유화(fibrosis)나 반흔으로 인하여 잔여 종괴가 남아 있어서 살아있는 잔여 암 조직과의 구별이 용이하지 않은 경우가 있어 치료 효과를 판정하는데 문제가

Received Feb. 18, 2002; accepted Feb. 18, 2002

Corresponding author: Jin-Sook Ryu, M.D.

Address: 388-1 Pungnap-dong Songpa-gu Seoul 138-736, Korea

Tel: 02-3010-4593

Fax: 02-3010-4588

E-mail: jsryu2@amc.seoul.kr

된다.

PET은 여러 가지 방사성의약품을 이용하여 종양의 생화학적인 기능 영상을 제공할 수 있는 최신 기법이다. 여러 가지 방사성 의약품이 이용될 수 있으나, 임상적으로 쓰이는 것은 아직 포도당 유도체인 ^{18}F -FDG(flurodeoxyglucose)가 대부분이다.

^{18}F -FDG를 이용한 PET영상(FDG-PET)은 종양의 포도당 대사를 반영하며, 대부분의 악성 종양에서 포도당 대사가 항진되어 있으므로, 최근 여러 가지 암의 진단과 병기 결정에 유용하게 이용되고 있다. 뿐만 아니라, 암의 치료 효과를 판정하여 향후 환자의 치료 방침을 결정하는데 있어서도 위와 같은 해부학적인 영상들의 단점을 보완할 수 있는 영상 방법으로 매우 유용할 것으로 기대된다. 특히, 여러 초보적인 연구들(preliminary reports)에서 항암 화학 요법이나 방사선 치료 후 그 효과를 초기에 판별하여 이후 치료 성과를 예견하고 치료 방침을 결정하는데 FDG-PET을 적용하거나, 치료 종료 후 FDG-PET을 시행하여 잔여 암의 여부를 구별하여 치료의 성공 여부를 판정할 수 있는지 알아보는 데에 FDG-PET을 적용하여 유용성이 있을 것으로 보고하고 있다.

그러나, 아직까지 치료 효과 판정에 있어서 FDG-PET의 유용성에 대한 연구들은 주로 적은 규모의 환자에서 이루어진 제한적인 것들이 대부분으로 이 분야에서 FDG-PET의 역할 규명은 초기 결음마 단계에 불과하다. 최근에는 전 세계적으로 PET 장비의 설치가 가속되고 임상적인 FDG-PET의 이용이 증가되면서 각종 암에서 이와 같은 치료 효과 판정 분야에 적용된 연구 보고들이 점차 증가되고 있는 추세이다. 국내에도 PET 장비 보급의 증가가 기대되고 있어 암 환자의 치료 효과를 판정하고 치료 방침을 결정하는데 있어서 FDG-PET의 적절한 활용이 기대된다.

치료 효과의 조기 평가를 위한 FDG-PET의 적용

방사선이나 항암제 치료에 따른 종양의 대사 변화는 종양의 크기 변화에 앞서서 나타날 것이므로,

FDG-PET을 이용하면 치료에 대한 반응을 조기에 예측할 수 있을 것으로 기대된다. 즉, 종양의 크기가 감소하지 않더라도 포도당 대사가 감소되어 FDG 섭취가 감소하기 시작하면 시행 중인 치료가 효과가 있다는 증거가 될 수 있다.

Brock 등²⁾은 뇌종양 환자에서 치료 시작 후 7일째에 시행한 FDG-PET 결과로서 2 달 뒤의 임상적, 방사선학적 치료 반응 결과를 예측할 수 있었음을 보고하였다. Ogawa 등³⁾은 7명의 뇌종양 환자에서 방사선과 화학요법 치료 한 달 이내에 CT에서는 단지 미약한 변화만을 보인 반면에 포도당 대사율은 31-67%가 변화하였고, 모든 환자들이 임상적으로 호전되었다고 하였다. 두경부 종양에서 첫 1회의 화학요법 치료 후 1주일 째에 FDG-PET을 시행한 다른 연구에서도 FDG 섭취의 변화가 CT상의 용적으로 구한 종양 성장 속도 측정과 높은 상관성을 보였다⁴⁾.

FDG-PET가 이와 같이 조기에 치료 반응을 예측할 수 있는 특성은 치료에 반응하지 않을 것으로 예견되는 경우에는 효과가 없는 치료를 중단하고 항암제나 치료 방법을 신속하게 전환할 수 있게 하여 환자의 치료에 도움을 주고 불필요한 치료비도 절감할 수 있게 한다⁵⁾. 특히, 수술 전 항암 화학 요법을 시행하는 경우(neoadjuvant chemotherapy)에도 치료 경과 중 조기에 항암 화학 요법에 반응하는지를 판별하여 반응을 하지 않는 경우에는 효과 없이 오히려 손해가 되는 치료를 중단하고 수술하도록 전환하는 중요한 지침으로 이용할 수 있다. Weber 등⁶⁾은 식도위접합부의 선암 환자들을 대상으로 수술 전 화학 요법 치료 후 14일 째에 FDG-PET을 시행하였다. 3개월의 화학 요법 치료 종료 후 결과와 비교하였는데, 치료에 반응한 경우는 SUV로 측정된 종양의 FDG 섭취가 $-50\% \pm 17\%$ 감소되고, 반응하지 않은 군은 $-15\% \pm 21\%$ 감소되었으며, 35% 감소를 기준으로 하면 93% 민감도와 95% 특이도로 치료 반응을 예측할 수 있었다고 하였다. 뿐만 아니라, 새로운 항암제를 개발하고 임상 시험을 하는데 있어서도 장점을 지닌다. 예로서 제 1 상의 임상 시험을 FDG-PET과 더불어 시행함으로써 임상적으로 뚜렷하기 이전에 독성과 종양에서의 치료 반응을

예측하는데 이용하는 것이다⁷⁻⁸⁾.

대체로 치료 시작 후 초기에 시행한 FDG-PET에서 종양의 FDG 섭취가 감소되는 경우에는 치료에 반응할 것을 예측할 수 있으나, 이는 치료 방법이나 작용 기전, 검사 시기에 따라서 다르게 나타난다. Dehdadashti 등⁹⁾은 에스트로겐 수용체 양성인 11명의 유방암 환자에서 호르몬 요법으로 tamoxifen을 투여하기 전과 치료 후 7-10일째에 FDG PET을 시행하고 SUV를 측정하였으며 12 개월 동안 추적 관찰하였다. 7명의 반응군은 모두 FDG 섭취 증가를 보였다. 이들은 이와 같은 결과를 항에스트로겐 치료 초기에 임상적으로 약 5-20%에서 보고되고 있는 "metabolic flare" 현상에 기인하는 것으로 설명하였다. 즉, 치료 초기에는 antagonist effect보다 agonist effect가 강하여 일시적으로 나타나는 현상으로 "metabolic flare"가 나타나는 경우는 대개 예후가 좋은 것으로 보고되어 있으므로, FDG-PET으로 임상적으로 뚜렷하지 않은 "metabolic flare"를 초기에 발견함으로써 호르몬 치료 효과를 예측 가능할 것으로 제시하였다. Mortimer 등¹⁰⁾도 비슷한 결과를 보고하였다. 이에 앞서 유방암에서는 호르몬과 화학요법을 병행 치료 전후에 여러 번 FDG-PET을 시행했던 연구¹¹⁾에서는 치료 반응군의 경우는 1회 치료 후 21일째에 68%가 감소되고 이후로 더 감소된 반면에, 치료에 반응하지 않는 군에서는 FDG 섭취나 종양 크기의 유의한 변화가 없었다고 하였다. 이들 연구에서는 치료 후 8일 째에 앞서 시행한 FDG-PET에서는 치료 반응군에서 섭취가 오히려 처음에는 증가된 경우도 있고, 8일째에는 섭취가 감소되었던 환자가 이후에는 진행한 경우도 있어서 치료 후 수 일 이내에 시행한 FDG-PET으로 치료 반응을 예상하여 평가해서는 안된다고 주장하였다. 유방암에서 화학요법만을 단독으로 시행했던 다른 연구들에서는 치료 후 수 일째에 이미 종양의 FDG 섭취가 감소되고 치료 반응을 미리 예측할 수 있었다고 보고하였다¹²⁾. 종합하면, 유방암에서 치료 방법에 따라 호르몬 치료의 경우는 "metabolic flare" 현상 때문에 치료 후 초기에 FDG 섭취가 증가되는 경우에, 항암화학요법의 경우는 FDG 섭취가 감소되는 것으로 치료에 반응하는 것을 미리 평가할 수

있다. 따라서, 이들을 병행하여 치료하는 경우에는 초기의 FDG 섭취로서 치료 성과를 예측하기 어렵게 된 것이다.

간 전이가 있는 직장대장암 환자를 대장으로 항암 화학요법 치료 전과 치료 후 1-2주, 4-5주에 각각 FDG-PET을 시행하여 관찰한 연구 보고에서는 1-2주에 시행한 FDG-PET 결과는 치료 반응군과 반응하지 않는 군 간에 유의한 차이가 없었다는 보고도 있다¹³⁾. 방사선 치료와 병행하여 FDG-PET을 시행하면서 치료 처음에는 병소에 FDG가 섭취되었다가 감소되는 예도 보고되어 있다¹⁴⁾. 따라서 치료 후 초기에 시행한 FDG-PET으로 치료 효과를 조기에 판정 가능한지 여부는 원발 종양이나 치료 방법에 따라서, 여러 가지 항암 치료 방법들을 병행하는지 여부에 따라서 더 연구가 필요하다.

치료 후 잔여 암 진단을 위한 FDG-PET의 적용

치료 효과를 판정하는데 있어서 종양의 크기보다는 종양을 구성하는 성분이 더 중요할 수도 있다. 치료 후 시행한 CT에서 종괴가 지속적으로 남아 있는 경우에 괴사된 조직이나 섬유화된 반흔 조직에 비하여 살아 있는 암조직에서는 포도당 대사가 항진되어 FDG 섭취가 증가될 것이므로 치료 종료 후 잔여 암의 감별에 FDG-PET이 유용할 것으로 생각된다.

그러나, 치료 후 잔여 암 진단을 위한 FDG-PET의 적용에 있어서도 실제적으로 보고된 연구 결과는 아직 매우 제한적이지만, 악성 림프종에서는 특히 치료 후 섬유화로 흔히 이용되는 CT로 잔여암을 진단하기가 어렵기 때문에 FDG-PET이 치료 후 종양의 활성도(tumor viability)를 결정하는데 유용하다고 보고되었다¹⁵⁻¹⁶⁾. Cermerius 등¹⁷⁾은 72명을 대상으로 후향적으로 시행한 연구에서 FDG-PET은 치료 후 잔여 암을 진단하는 민감도는 88%, 특이도는 83%, 정확도는 85% 였고, 중등도의 위험군에서는 90% 이상에서 완전 관해를 예측할 수 있었던 반면, 고위험군에서는 50-60%의 음성예측율을 나타내었다고 하였다. Spaepen 등¹⁸⁾은 93명의 비호치킨 림프

중 환자들을 대상으로 한 전향적인 연구에서 치료 후 잔여 질병이 있었던 26명중 14명은 오직 PET에서만 진단이 가능했다고 하면서 치료 후 FDG 섭취가 남아 있는 경우에는 잔여 질환이나 재발 질환을 진단할 수 있고 예후를 반영한다고 하였다.

크기가 큰 seminoma의 경우에도 화학요법 치료 후 남아 있는 병변의 크기가 3 cm 이상인 경우 종양의 활성도를 진단하는데 있어서 FDG-PET의 양성 예측율 100%, 음성예측율 97%로 우수하다는 보고도 있다¹⁹⁾. 식도암에서 방사선, 화학 요법 치료 후 수술 전 시행한 FDG-PET를 수술 후 조직 검사와 비교한 연구에서는 조직검사에서 10%미만의 암세포를 지닐 때를 치료 반응군으로 본다면 PET은 양성 예측율은 72%, 음성 예측율은 100% 라고 보고하였다²⁰⁾(Figure 1).

Vansteenkiste 등²¹⁾은 폐암의 항암제 치료 후 종격동의 림프절 전이를 진단하는데 있어서 FDG-PET은 9명의 환자에서 조직 검사 소견과 비교한 결과 100%의 정확도를 보인 반면 CT는 67%의 정확도를 보였고, PET 결과는 환자의 예후와 잘 연관됨을 보고하였다. Ryu 등²²⁾은 제 3기의 비소세포폐암의 수

술 전 항암화학-방사선 치료 (neoadjuvant chemoradiotherapy) 전 후에 FDG-PET을 시행하고 수술 후 조직 검사 소견과 비교한 연구에서 FDG-PET은 치료 효과를 평가하는데 유용하였지만, 잔여 암을 진단하는데 민감도는 88%였고 완전 관해가 이루어진 경우에도 남아있던 종괴에 섭취가 증가되어 있는 예들이 있어서 잔여 암을 감별하는데는 특이도가 67%로 낮았다. 이는 주로 방사선에 의한 조직 괴사에 동반된 염증 반응에서도 섭취가 증가되어 위양성을 나타내었기 때문이었다. 치료 후 병기를 재설정하는데 있어서는 종격동의 림프절의 전이 병소에 대한 민감도가 58%, 특이도는 93%로 치료 후 미세 전이를 진단하는 민감도는 낮았으나, 특이도는 높았다고 보고하였다.

FDG는 염증 세포에도 섭취되며, 특히 방사선 치료 후에는 종양의 기질(stroma)내에 있거나 주변 점막(mucosa)에 있는 염증 세포들의 FDG 섭취가 항진될 수 있음이 보고된 바도 있다¹⁴⁾. 대식 세포(macrophage)에서는 암세포와 마찬가지로 해당 작용(glycolysis)이 항진되고 암세포보다 2~4 배 가량까지도 증가될 수도 있다. 이러한 변화는 드물지만

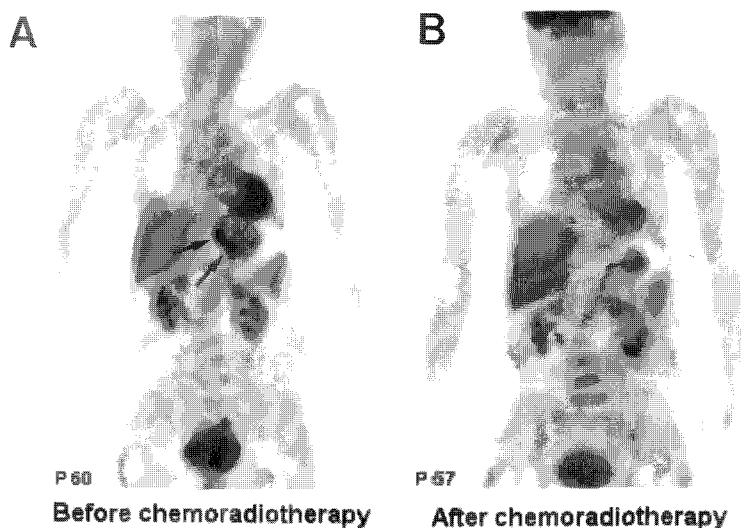


Figure 1. FDG-PET images of a 62-year-old woman with distal esophageal squamous cell carcinoma before and after adjuvant chemoradiotherapy. Two focal hypermetabolic lesions in distal esophagus and left gastric lymph nodes (arrows) on pre-treatment images(A) are disappeared on post-treatment images.

방사선 치료 종료 후 수 개월까지도 지속된다고도 한다.

연부조직 육종(soft tissue sarcoma)에서 고열과 항암치료를 시행하는 경우에도 치료 전 FDG 섭취가 높으면 치료에 반응을 잘 하는 것을 예견할 수 있었는데, 치료 전 후 FDG 섭취 변화 정도는 적어서 FDG-PET으로 부분 관해와 완전 관해를 구별하는데는 한계가 있었다고 하였다²³⁾ 특히 조직 검사 상에서는 염증조직이나 위막(pseudocapsule)로 구성되어 있던 병변의 가장 자리의 섭취가 증가는 관독에 어려움이 있었다. 즉, 치료 후 종양의 FDG 섭취는 감소되어 CT 상에 부피를 가진 종괴가 남아 있다더라도 관해가 된 것으로 관독할 수 있는데, FDG 섭취가 감소되었으나, 주변 조직보다는 여전히 약간 증가되어 있는 경우에는 잔여 암과 염증 조직을 감별하기 어렵다.

유방암에서는 항암제 치료 후 수술 전에 FDG-PET를 시행하고 수술 후 조직 검사 결과와 비교한 연구²⁴⁾에서 치료 후의 잔여 암을 발견하는데 있어서 민감도는 75%가 되지 않았는데, 유방조영술의 민감도 62.5%보다는 높았으나 유방 초음파의 87.5% 민감도보다는 낮았다. Burcombe 등²⁵⁾도 FDG-PET으로 수술 전 항암화학요법으로 완전 관해가 되었는지 파악하는 것은 부적당하다고 하였다. 이는 치료 후 암세포의 대사가 감소되었거나 크기가 너무 작기 때문으로 여겨진다. 치료 후 남아 있는 암세포의 수나 암 조직의 크기가 매우 작아서 현미경적으로만 진단이 가능한 미세한 잔여 암 조직이 있는 경우에는 FDG-PET 역시 해상도의 한계로 인해 진단이 불가능하였다.

방사선 치료나 항암치료 후에 FDG 섭취가 감소하는 것은 대개 활발한 종양 세포의 숫자가 감소되는 것에 기인하나, FDG 섭취의 감소가 반드시 예후가 좋을 것을 예견하지는 못한다는 보고도 있다²⁶⁾. FDG는 대사가 일어나는 살아 있는 세포와 죽은 세포를 구별할 수 있지만, 아직 살아있지만 죽어가고 있는 세포를 구별할 수는 없다. 일부 환자에서는 방사선 치료 후 FDG 섭취의 감소는 오랜 시간을 두고 서서히 지속적으로 일어나지만 모든 환자가 그런 것은 아니기 때문에, FDG-PET을 통하여 치료에

잘 반응하고 있는지를 평가할 수 있다고 하더라도 암이 재발할 것인지 여부를 예측하는 것은 불확실할 수도 있다.

치료 결과를 판정하고 예후를 예측하는데 있어 한 가지 암에서 관찰된 결과를 다른 암에 그대로 유추하여 적용하기 어렵다. 앞으로의 연구에서는 더 큰 규모의 환자에서 연구가 이루어져야 할 뿐만 아니라, 연구 대상에 대한 기술도 더 자세히 분류되어 기술되어 FDG-PET이 유용한 경우와 그렇지 못한 경우를 구분할 수 있어야 될 것이다.

치료 효과의 평가를 위해 FDG-PET를 시행할 때 고려할 사항들

1. FDG-PET의 시행 시기

아직 치료 후 어느 시점에서 FDG-PET을 시행하는 것이 조기에 치료 효과를 평가하거나 잔여 암이 있는지 진단하는데 적절한지에 정하기는 어렵다. 이제까지의 연구들은 연구마다 다른 시점에서 시행되었다. 다른 종양의 종류에 따라 항암 화학요법에 대한 감수성이 다르고, 항암제의 작용기전이 다르고, 같은 종양에서도 이질성(heterogeneity)이 존재하기 때문에 치료 후 FDG-PET 검사를 언제 시행하는 것이 적절할 것인지에 관하여 일률적으로 기간을 정해 두기는 어렵다. 특히 방사선 치료 후 FDG-PET을 시행하는 적정 시기에 대한 것은 여전히 주요 문제로 남는다. 잔여 암세포 없이 성공적인 방사선 치료 후에도 지속적으로 FDG 섭취가 증가되어 있는 것은 주로 방사선에 의한 염증 반응에 기인한다. Harberkom 등²⁷⁾은 방사선 치료 후의 염증 반응의 영향을 완전히 배제하기 위해서는 치료 후에 시행하는 FDG-PET 검사는 3~6 개월 후나 시행되어야 한다고 권고하였다. 방사선 치료 후 너무 빨리 FDG-PET이 시행되면 종양의 18F-FDG 섭취가 과대 평가(overestimation)될 수 있는데, 그 이유는 첫째, 일부 암세포에서는 치명적인 손상을 입었지만 아직 포도당 대사는 남아 있을 수 있고, 종양에 침윤된 염증 세포들이 높은 포도당 대사를 보일 수 있기 때문이다. 너무 늦게 시행되면 종양 세포가 다시

자라나기 시작하여 치료 효과 자체를 제대로 반영하지 못하게 된다.

2. 종양의 FDG 섭취 정도의 평가 방법

이제 지 수행되어 온 치료 반응 평가와 관련한 연구들은 FDG-PET을 시행하는 프로토콜들이 조금씩 다르고 FDG의 종양의 섭취 정도를 평가하는 방법도 연구마다 달라서 이들을 서로 비교하는 것이 쉽지 않다. 어떤 연구자들은 육안 판정에 의한 정성적인 평가만을 수행하기도 하였고, SUV(standardized uptake value) 또는 종양-대비-정상 섭취비를 이용하기도 하였다. 치료 반응을 객관적으로 평가하기 위해서는 정성적인 방법 보다 역시 정량적인 방법이 장점을 지닌다. 일부 연구자들은 동적 영상을 얻어서 역동학적 모델링(kinetic modeling)을 통해 종양의 포도당 대사율을 정량적으로 얻을 것을 권고하였지만²⁸⁾, 이는 임상 환경에서는 실제적으로 수행하기는 어렵기 때문에 표준 방법이 되기는 어렵다²⁹⁾. 치료 전후의 포도당 대사의 변화를 객관적으로 나타내기 위해서 정량적인 방법에 비하여 여러 가지 제한점이 있음에도 불구하고^{30,32)}, 검사의 간편성 때문에 대부분 반정량적인 방법인 SUV가 가장 많이 이용되었다.

그러나, SUV의 측정치는 매우 여러 가지 요소에 의하여 영향을 받는다. 즉, 주사 후 촬영까지의 섭취 시간, 혈중 포도당의 농도, 체중에 따라서 SUV의 측정치가 달라진다. PET 스캐너의 성능, 스캔 시간, 주사된 방사능의 측정치도 SUV의 정밀도와 정확도에 영향을 미친다. 관심영역을 설정하는 방법도 SUV 측정값에 영향을 준다. 역동 모델을 통한 정량적 측정을 하더라도 이러한 여러의 가능성들은 마찬가지로 존재한다. 치료 전후를 비교하여 FDG 섭취 정도로서 치료 반응을 평가하기 위해서는 측정의 재현성이 좋도록 PET 검사를 수행하는 것이 무엇보다 중요하므로, FDG 섭취 측정에 영향을 미칠 수 있는 다른 요인들을 일정하게 하여 이런 요인들의 영향을 최소화 할 수 있도록 검사 프로토콜을 표준화하여 일정하게 시행되어야만 한다³³⁻³⁵⁾.

1999년 유럽 여러 기관의 전문가들로 구성된 EORTC (European Organization for Research and

Treatment of Cancer) PET 그룹에서는 치료 전후의 FDG 섭취 비고가 가능하고 서로 다른 기관에서 검사가 수행되더라도 비교할 수 있도록 표준화하여 FDG-PET을 시행하도록 환자 준비, 치료 후 FDG-PET을 시행하는 시기, FDG 섭취의 측정 방법, 관심 영역의 설정 방법 등에 대해 합의 가능한 부분에 대해서 권고안을 제시하였다³⁴⁾. 요약하면, 환자 준비에 있어서는 다음과 같은 내용들이다. 적어도 6 시간 이상 금식 후 시행하여 검사 직전에 정맥의 혈중 포도당이 4-7 mmol/l 정도가 되도록 한다. 혈당이 높은 환자에서 혈중 포도당을 낮추는 적절한 방법은 합의를 보지 못하였는데, 제1형 당뇨병인 경우는 전날 밤부터 금식하여 오전에 검사를 시행하면 적당할 것으로 여겨지며, 제2형 당뇨병인 경우는 인슐린을 사용할 수도 있다. 수분 공급을 충분히 하고 가능하면 FDG 주사 후 500 ml의 물을 마시게 한다. FDG 섭취 영향을 줄 수도 있는 약물의 투여는 반드시 기록하고, 근육을 이완시키기 위해 Diazepam을 사용하는 경우에도 기록한다.

FDG 섭취의 측정 방법에 있어서는 FDG는 지방에는 섭취가 되지 않으므로 체중에 근거한 SUV보다는 포도당 대사율을 더 잘 반영한다고 보고되어 있는 체표면적이나 지방을 제외한 체적(lean body mass)에 대한 SUV를 사용할 것을 권하였다. 특히 항암 치료를 받는 환자들은 치료 전후 기간에 심한 체중 감소가 동반되는 경우도 많아서, 체중에 근거한 SUV 측정치 변화로 치료 전후의 종양의 대사율의 변화를 가늠하는 것은 부정확할 것이다. SUV는 영상을 획득하는 시간에는 이미 종양의 FDG 섭취가 평형을 이룬 상태라는 가정에 근거하나 실제로 종양의 경우에는 주사 후 3-4 시간 뒤까지 평형에도달하지 않는 경우가 있어서 주사 후 영상을 얻는 시점에 따라서도 SUV값이 달라질 수 있음을 염두에 두어야 한다. 즉, EORTC PET 그룹에서는 현실적인 PET 검사실의 사정을 감안하여 주사 후 50-70분에 스캔을 얻고 적어도 체표면적에 근거한 SUV를 측정하도록 권고하였다. 관심영역을 살아있는 종양 조직을 나타내주는 FDG 섭취증가 부위만을 관심 영역으로 선택하고, 평균과 최고 SUV 값을 측정하고, 섭취된 종양의 크기 변화를 기록하도록 하였

다. FDG 섭취에는 부분 용적 효과(partial volume effect)가 영향을 미치므로 가능하면 해부학적인 영상에서 보이는 종양의 크기를 PET 해상도와 관련하여 기록할 것을 권하였다.

3. 치료 반응에 대한 FDG-PET의 평가 기준

기존의 CT와 같은 해부학적인 영상을 이용한 치료 반응 평가는 종양의 크기를 측정하고 그 변화의 정도에 따라 기준을 정하여 진행 질환(progressive disease), 안정 질환(stable disease), 부분 관해(partial remission), 완전 관해(complete remission)로 나누어 판정하고 있으나, FDG-PET을 이용한 연구에서는 연구자마다 FDG 섭취 정도의 변화에 대하여 각기 다른 기준을 적용하여 판정하였다.

Figure 2는 이제까지 치료 후 여러 시점에서 FDG-PET을 시행한 FDG 섭취와 치료 반응간의 관계를 보여 주는 여러 기초적인 연구 결과들 토대로 종양의 FDG 섭취 정도의 변화와 추후 임상적인 치료 성과와의 관계에 대한 가설(hypothesis)을 설명하는 그래프이다³⁴). EORTC PET 그룹에서는 이제까

지의 자료들을 바탕으로 2-3회의 화학 요법 후 25% 이상의 FDG 섭취 감소를 보이는 경우를 종양이 치료에 반응하는 것으로 간주하고, 앞으로의 연구에서 객관적으로 종양의 치료 효과를 판정하기 위하여 FDG-PET을 사용할 때의 치료 반응에 대한 평가 기준을 일단 다음과 같이 제시하였다.

1. 진행되는 대사 질환(PMD; progressive metabolic disease)은 종양의 SUV가 기저보다 25% 이상 증가되거나, FDG가 섭취되는 종양의 범위가 증가되는 경우(장축 20%이상) 또는 FDG가 섭취 되는 새로운 전이 병소가 보이는 경우
2. 안정적인 대사 질환(SMD; stable metabolic disease)은 종양의 SUV가 25% 미만의 증가 또는 15% 미만의 감소를 보이고 관찰되는 종양의 범위가 증가되지 않는 경우(장축 20%이상)
3. 부분적인 대사 반응(PMR; partial metabolic disease): 1 회(1 cycle)의 화학 요법 후 종양의 SUV가 적어도 15-25%의 감소를 보이고, 1 단계 이상의 치료 종료 후 25%이상의 감소를 보이는 경우 (이때 각 기관에서 수행한 측정값의 재현성에 대한 보고가 동반되어

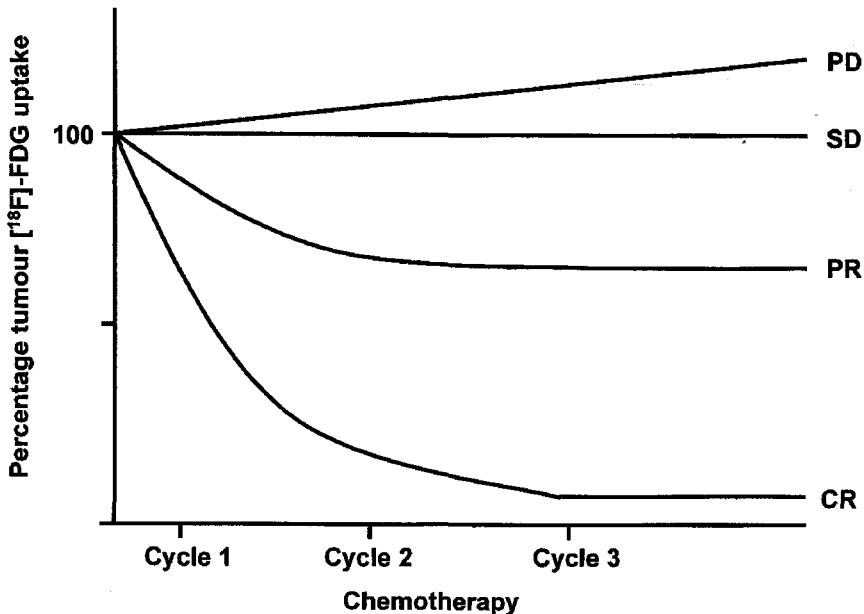


Figure 2. Hypothetical illustration of how tumor FDG uptake may be related to clinical outcome. PD, progressive disease; SD, stable disease; PR, partial response; CR, complete response³⁴⁾.

야 한다. 부분적인 대사 반응에서 FDG 섭취를 보이는 종양의 크기 감소는 필수 사항이 아니다.)

4. 완전 대사 반응(CMR; complete metabolic response): 주변 조직과 구별이 되지 않을 정도로 종양 내의 FDG 섭취가 감소되는 경우

EORTC PET 그룹이 제시한 이러한 기준은 단지 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구 결과로부터 도출된 것이므로 앞으로 이러한 기준이 적절한지에 관하여서는 여러 가지 암에서 각각 큰 규모의 연구들을 통한 확인이 필요하다고 하였다.

항후 암 치료 효과 판정에서 FDG-PET의 이용

FDG-PET을 이용하여 각종 암의 치료 효과를 모니터링하고 치료 결과를 판정하는데 있어서는 종양의 FDG 섭취를 육안으로 판정하기보다는 정량적 또는 반정량적인 방법으로 측정해야 하며, 이 때 측정의 재현성을 높이도록 PET 검사 프로토콜을 표준화하고 엄격하게 유지할 수 있어야 한다. 특히, 치료 효과를 PET으로 조기에 판정하려면 적어도 15%이내의 재현성을 유지하여 측정의 신뢰도를 높여야 가능한 것이다. 가급적 각 기관마다 평가 방법을 같게 해야 서로 결과를 비교할 수 있어서 연구 결과의 활용도도 높아질 것이다.

또한, 여러 가지 종양에서 많은 수의 환자를 대상으로 연구가 이루어져서 FDG-PET을 이용한 치료 효과의 판정이 임상적 치료 결정에 미치는 효과 (clinical impact)와 더불어 비용-효과에 관한 측면에서도 효율적이라는 것이 증명되어야 FDG-PET의 임상적인 이용이 더 활성화 될 것이다³⁶⁾.

이제까지는 FDG-PET이 주로 이루어 졌으나, 항후 FDG이외에도 세포 증식을 반영하는 C-11-methionin, C-11-tyrosine, C-11-thymidine, F-18-fluoro-L-thymidine 등을 이용한 방법들이 치료 반응을 평가하는데 더 적용되어 FDG-PET의 단점을 보완하고 치료 효과 평가에서 PET 역할을 점차 확대시킬 수 있을 것이다³⁷⁾.

또한, CT/PET, MRI/PET 등의 해부학적인 영상

들과 융합 영상을 얻을 수 있도록 장비의 개발이 가속되고 있어서 해부학적인 위치를 확실히 지적하기 어려웠던 단점도 보완되고, 병변을 해부학적인 변화와 더불어 대사 변화에 관한 파악을 할 수 있을 뿐만 아니라, 근육이나 위장관과 같이 정상 생리적인 FDG 섭취가 병변으로 오인되는 것을 줄여 FDG-PET의 위양성을 낮추고 염증 병변과 같은 양성 질환에 의한 FDG 섭취와의 감별에도 도움을 받을 수 있을 것으로 기대된다. 이러한 PET 장비와 영상 처리 기술의 발전과 더불어서 계속적인 FDG-PET의 민감도나 특이도에 대한 자료도 축적되어야 할 것이다.

참고 문헌

1. Husband J, MacVicar D. Assessment of response to treatment and detection of relapse. In: Husband JES, Rezenek RH, editors. *Imaging in oncology*. Oxford: Isis Medical Media Ltd.: 1998. P.899-924.
2. Brock CS, Young H, O'Reilly SM, Matthews J, Osman S, Evans H, et al. Early evaluation of tumour metabolic response using[18F]fluorodeoxyglucose and positron emission tomography; a pilot study following the phase II chemotherapy schedule for temozolomide in recurrent high -grade gliomas. *Br J Cancer* 2000;8:608-15.
3. Ogawa T, Uemura K, Shishido F, Yamaguchi T, Murakami M, Inugami A, et al. Changes of cerebral blood flow, and oxygen and glucose metabolism following radiochemotherapy of glioma; a PET study. *J Comp Assist Tomogr* 1988;12:290-7.
4. Haberkorn U. Strauss LG. Dimitrakopoulou A. Seiffert E. Oberdorfer F. Ziegler S. et al. Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. *J Nucl Med* 1993;34:12-7.
5. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxy-glucose. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1641-74.

6. Weber WA, Ott K, Becker K, Dittler HJ, Helmberger H, Avril NE, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-65
7. Brock CS, Meikle SR, Price P. Dose fluorine-18 fluorodeoxy-glucose metabolic imaging of tumours benefit oncology? *Eur J Nucl Med* 1997;24:691-705
8. Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Paola ED, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib(STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors; a phase I study. *Lancet* 2001;358: 1421-3
9. Dehdadashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen IA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to anti-estrogen therapy. *Eur J Nucl Med* 1999, 26; 51-6.
10. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2797-803.
11. Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemoradiotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993,11,2101-11.
12. Jansson T, Westlin JE, Ahlstrom H, Lilja A, Langstrom B, Bergh J. Positron emission tomography studies in patients with locally advanced and/or metastatic breast cancer: a method for early therapy evaluation? *J Clin Oncol* 1995;13:1470-7.
13. Findly M, Young H, Cuning D, et al. Noninvasive monitoring of tumor metabolism using fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in colorectal cancer liver metastasis; correlation with tumor response to fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14: 700-8.
14. Hautzel H, Müller-Gärtner HW, Early changes in fluorine-18-FDG uptake during radiotherapy *J Nucl Med* 1997;38:1384-6
15. Wiedmann E, Baican B, Hertel A, Baum RP, Chow KU, Knupp B, et al: Positron emission tomography(PET) for staging and evaluation of response to treatment in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1999;34:545-51
16. Zinzani PL, Magagnoli M, Chierichetti F, Zompatori M, Garraffa G, Bendandi M, et al. The role of positron emission tomography (PET) in the management of lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999;10: 1181-4.
17. Cermerius U, Fabry U, Kroll U, Zimny M, Neuerburg J, Osieka R, et al. Clinical value of FDG-PET for therapy monitoring of malignant lymphoma-results of retrospective study in 72 patients. *Nuklearmedizin* 1999;38;24-30.
18. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, Van Steenweghen S, Thomas J, Vandenberghe P, et al. Prognostic value of positron emission tomography (PET) with fluorine-18 fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG) after first-line chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma: is ^{18}F FDG-PET a valid alternative to conventional diagnostic methods? *J Clin Oncol* 2001;19:414-9.
19. De Santis M, Bokemeyer C, Becherer A, Stoiber F, Oechsle K, Kletter K, et al. Predictive impact of 2-18fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for residual postchemotherapy masses in patients with bulky seminoma. *J Clin Oncol* 2001;19:3740-4.
20. Brucher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001;233: 300-9.
21. Vansteekiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on 18F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer; an analysis of 125 cases. *J Clin Oncol* 1999; 7: 3201-6.

22. Ryu JS, Choi NC, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ; FDG-PET instaging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. *Lung Cancer* 2002; 35:179-87.
23. van Ginkel RJ, Hoekstra HJ, Pruim J, Nieweg OE, Molenaar WM, Paans AM, et al. FDG-PET to evaluate responses to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996;37: 984-90.
24. Bassa P, Kim EE, Inoue T, Wong FC, Korkmaz M, Yang DJ, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine 18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med* 1996; 37:931-8.
25. Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Cancer*, 2002;38:375-9.
26. Ichiya Y, Kuwabara Y, Otsuka M, Tahara T, Yoshikai T, Fukumura T, et al. Assessment of response to cancer therapy using fluorine-18-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1991; 32:1655-60.
27. Harberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, et al. PET studies of fluorodeoxy glucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J Nucl Med* 1991;32: 1485-90.
28. Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJJ, et al. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000;27:731-43.
29. Stokkel MP, Draisma A, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIb: Therapy response monitoring in colorectal and lung tumours, head and neck cancer, hepatocellular carcinoma and sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:278-85.
30. Kenneth R. Zasadny, Richard L. Wahl. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[Fluorine-18]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose: Variations with body weight and a method for correction. *Radiology* 1993;189-847-50.
31. Keyes JW. SUV: Standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-9.
32. Weber WA, Schwaiger M, Avril N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl Med Biol* 2000;27:683-7.
33. Yao WJ, Hoh C. Quantitation of tumor glucose metabolism with FDG and PET. *Ann Nucl Med* 1995;8:104-14.
34. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: Review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer* 1999;35:1773-82.
35. Eckelman WC, Tatum JL, Kurdziel KA, Croft BY. Quantitative analysis of tumor biochemistry using PET and SPECT. *Nucl Med Biol* 2000;27:633-5.
36. van der Hiel B, Pauwels EK, Stokkel MP. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part IIIa: Therapy response monitoring in breast cancer, lymphoma and gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:269-77.
37. Mankoff DA, Bellon JR. Positron-emission tomographic imaging of cancer: glucose metabolism and beyond. *Semin Radiat Oncol* 2001;11:16-27.