

비소세포폐암에서 CT-보정 양전자단층촬영술을 이용한 악성 림프절 평가 및 N 병기 결정 성적 향상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과, 영상의학과¹, 내과², 흉부외과³
이은정 · 최준영 · 이경수¹ · 정현우 · 이수진 · 조영석 · 최 용
최연성 · 이경한 · 권오정² · 심영목³ · 김병태

Improving Diagnostic Accuracy for Malignant Nodes and N Staging in Non-Small Cell Lung Cancer Using CT-Corrected FDG-PET

Eun Jeong Lee, M.D., Joon Young Choi, M.D., Kyung Soo Lee, M.D.¹, Hyun Woo Chung, M.D., Su Jin Lee, M.D., Young-Seok Cho, M.D., Yong Choi, Ph. D., Yean Seong Choe, Ph. D., Kyung-Han Lee, M.D., O Jung Kwon, M.D.², Young Mog Shim, M.D.³, Byung-Tae Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Radiology¹, Internal Medicine², and Thoracic Surgery³, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We investigated prospectively whether the interpretation considering the patterns of FDG uptake and the findings of unenhanced CT for attenuation correction can improve the diagnostic accuracy for assessing malignant lymph node (LN) and N stage in non-small cell lung cancer (NSCLC) using CT-corrected FDG-PET (PET/CT). **Materials & Methods:** Subjects were 91 NSCLC patients (M/F: 62/29, age: 60±9 yr) who underwent PET/CT before LN dissection. We evaluated the maximum SUV (maxSUV), patterns of FDG uptake, short axis diameter, and calcification of LN showing abnormally increased FDG uptake. Then we investigated criteria improving the diagnostic accuracy and correlated results with postoperative pathology. In step 1, LN was classified as benign or malignant based on maxSUV only. In step 2, LN was regarded as benign if it had lower maxSUV than the cut-off value of step 1 or it had calcification irrespective of its maxSUV. In step 3, LN regarded as malignant in step 2 was classified as benign if they had indistinct margin of FDG uptake. **Results:** Among 432 LN groups surgically resected (28 malignant, 404 benign), 71 showed abnormally increased FDG uptake. We determined the cut-off as maxSUV = 3.5 using ROC curve analysis. The sensitivity, specificity, and accuracy for assessing malignant LN were 64.3%, 86.9%, 85.4% in step 1, 64.3%, 95.0%, 93.1% in step 2, and 57.1%, 98.0%, 95.4% in step 3, respectively. The accuracy for assessing N stage was 64.8% in step 1, 80.2% in step 2, and 85.7% in step 3. **Conclusion:** Interpreting PET/CT, consideration of calcification and shape of the FDG uptake margin along with maxSUV can improve the diagnostic accuracy for assessing malignant involvement and N stage of hilar and mediastinal LNs in NSCLC. (Korean J Nucl Med 39(4):231-238, 2005)

Key Words : FDG, PET/CT, Lung, Carcinoma

서 론

수술적 절제가 가능한 비소세포성 폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC) 환자에서 폐문과 종격동 림프절의 악성 전이여부는 치료방법의 결정 및 예후에 영향을 미치는 매우 중요한 인자이다.^{1,2)} 전신 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)

양전자단층촬영술(Positron Emission Tomography, PET)은 컴퓨터단층촬영술(Computed Tomography, CT) 등의 기존 진단방법에 비해 종격동 림프절 전이를 진단하는 성적이 우수한 것으로 알려져 있다.³⁻⁶⁾ 하지만 국내 식도암 환자들을 대상으로 한 연구에서 우리나라와 같이 결핵 등 만성 염증성 폐질환이 호발하는 지역에서는 위양성률이 높았다.^{7,8)}

전신 FDG PET의 경우 지금까지는 대부분 병변의 표준 화섭취계수(Standardized Uptake Value, SUV)를 악성여부 평가에 이용해 왔고, FDG 섭취양상과 병변의 악성여부와의 관계에 대한 연구는 거의 없었다.

CT를 이용한 어떤 연구들⁹⁻¹¹⁾에서 결핵성 림프절염 등의 양성 질환으로 인한 석회화나 반응성 증식(reactive hyper-

- Received: 2005. 7. 21. • Accepted: 2005. 8. 11.
- Address for reprints: Byung-Tae Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, #50 Ilwondong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-2650, Fax: 82-2-3410-2639
E-mail: btm.kim@samsung.com

plasia)이 있는 경우 림프절의 크기가 10 mm 이상일 수 있어 병변의 크기만으로 악성과 양성을 구별하기 어렵다고 보고하였지만 CT를 이용한 전이성 림프절의 진단 시 병변의 크기가 여전히 가장 중요한 기준이다.

CT와 PET scanner가 동시에 장착된 CT-보정 PET이 최근 상용화되어 국내에 도입되었다. 이 장비로 검사를 시행하는 경우 환자가 다른 검사실로 이동하지 않고 같은 장소에서 CT와 PET 영상을 한 번에 연속적으로 획득할 수 있고, CT와 PET 각각의 영상 및 두 영상의 융합영상을 동시에 판독할 수 있다. 그리고 CT data를 이용해 PET data를 감쇠보정하기 위해 CT 영상 획득 시 조영제를 사용하지 않기 때문에 조영제를 사용하는 보통의 경우보다 림프절의 미세 석회화를 더 정확히 판단할 수 있다. 또한 PET의 낮은 공간 해상력으로 인한 해부학적 구조 확인과 병변의 위치 파악이 어려웠던 점도 많이 극복하였다.

저자들은 수술 전 CT-보정 FDG-PET (PET/CT)을 시행한 NSCLC 환자들의 영상을 판독하면서 림프절에 석회화가 있거나 FDG 섭취증가의 경계가 명확하지 않은 경우, CT 영상에서 림프절의 크기가 10 mm 이상이거나 FDG 섭취가 매우 증가되어 있더라도 수술 후 조직검사서 양성으로 판명되는 경험을 하였다.

이에 NSCLC 환자의 PET/CT 판독 시 FDG 섭취증가 정도를 반영하는 SUV 외에 FDG 섭취양상 및 CT 영상에서의 림프절 석회화 등 다른 기준을 어떻게 적용하면 림프절의 악성 유무 판정 및 N 병기 결정에 있어 검사의 정확도가 높아질 수 있는지에 대해 전향적으로 알아보았다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2003년 6월부터 2003년 11월 사이 본원에서 NSCLC로 처음 진단 받고 PET/CT를 시행 받은 143명을 대상으로 하였다. 이 중 원격전이가 있어 림프절 절제술을 받지 않은 23명과 림프절 절제술 및 치료를 거부한 19명, 폐기능의 저하로 인해 방사선 치료(4명) 혹은 항암화학요법(2명)을 받기로 한 6명 및 다른 병원으로 전원된 4명이 대상에서 제외되었다. 림프절 절제술을 받은 91명(평균나이: 60±9세, 남/여: 62/29)의 환자들이 최종적으로 연구대상이 되었다. 이들은 다른 종양의 병력이 없었으며 림프절 절제술 전에 항암화학요법이나 방사선 치료를 받은 과거력이 없었다. PET/CT와 림프절 절제술간의 평균 간격은 5±4일(1-33일)이었다.

2. PET/CT 영상 획득 및 분석

환자들은 검사하기 전 8시간 이상 금식하였으며 Advanced NXi PET scanner와 8-slice Light Speed Plus CT scanner가 장착된 GE Discovery LS (GE Medical System, Milwaukee, WI)를 이용하여 영상을 획득하였다. 370 MBq의 ¹⁸F-FDG를 정맥주사하고 45분 경과 후 환자의 머리에서 허벅지 중간까지 감쇠보정용 CT 영상을 얻었다. 이 때 방사선 조영제는 사용하지 않았다. 이후 환자를 움직이지 않도록 하고 frame당 5분씩 CT scan과 동일한 범위의 방출영상(emission scan)을 얻었다. CT data는 512×512 matrix에서 128×128 matrix로 크기를 축소하여 PET 영상과 융합시켰다. PET data는 CT data를 이용하여 감쇠보정 한 후 OSEM algorithm (2 iterations, 28 subsets)을 이용하여 재구성하였다.

eNTEGRA software (GE Medical System)를 이용하여 두 명의 핵의학과 의사가 환자의 임상정보 없이 재구성된 PET영상과 감쇠보정용 CT 영상, 그리고 PET영상과 CT영상의 융합영상을 각각 판독하였고, 이견이 있을 경우 합의하여 최종 결과를 도출하였다.

림프절은 Mountain and Dresler가 제안한 폐암에서의 lymph node map definition에 따라 다음과 같이 10개의 군으로 나누어 평가하였다¹²⁾: group 1, highest paratracheal (1R: right, 1L: left); group 2, upper paratracheal (2R: right, 2L: left); group 3, prevascular and retrotracheal; group 4, lower paratracheal (4R: right, 4L: left); group 5, subaortic (aorto-pulmonary window); group 6, para-aortic (ascending aorta or phrenic); group 7, subcarinal; group 8, paraesophageal; group 9, pulmonary ligament (9R: right, 9L: left); and group 10, hilar. 폐문보다 원위부에 있는 림프절은 모두 group 10으로 분류하였다.

PET영상에서 종격동 대혈관보다 FDG 섭취가 증가되어 있는 폐문과 종격동 림프절을 대상으로 최대 SUV (maximum SUV, maxSUV)를 측정하였다. 그리고 육안적으로 FDG 섭취증가의 경계가 명확한 것과 그렇지 않은 것으로 분류하였다.

감쇠보정용 CT 영상에서 이 병변의 단경을 측정하고 석회화 유무를 파악하였다. 육안적으로 확인되는 석회화가 없는 경우 종격동 대혈관보다 육안적으로 높은 attenuation을 보이거나, 최대 Hounsfield unit (maximum HU, maxHU)가 70이상인 경우 높은 attenuation을 보이는 림프절로 분류하였다.

3. 수술

모든 환자는 종양 제거 및 종격동 림프절 절제술을 시행

받았다. 숙련된 흉부외과 전문의가 PET/CT의 결과를 고려하여 수술하는 동안 보이거나 만져지는 모든 폐문과 종격동 림프절을 그 크기와는 상관없이 절제하여 병리조직검사를 시행하였다. 조직은 hematoxylin-eosin 염색 후 2명의 병리과 의사가 판독하였고, 이견이 있을 경우 상의하여 합의점을 도출하였다.

91명중 69명은 폐엽절제술과 종격동 림프절 절제술을 받았고, 5명은 소폐엽절제술 및 종격동 림프절 절제술을, 그리고 7명은 전폐절제술 및 종격동 림프절 절제술을 받았다. 폐기능이 저하된 1명의 환자는 췌기 절제술을 이용한 중앙제거와 종격동 림프절 절제술을 받았다. 나머지 9명은 종격동 림프절 절제술만을 시행받았는데 수술 중 시행한 동결절편 조직검사에서 동측 혹은 반대측 종격동 림프절 전이가 확인되어 neoadjuvant chemotherapy를 하기 위해 더 이상의 수술을 하지 않았다.

4. 데이터 분석

PET/CT의 결과를 다음과 같이 3단계로 나누어 각각의 진단성적을 병리결과와 비교하였다. 진단성적은 개별 림프절에 대한 것과 수술 후 확인된 N 병기로 나누어 평가하였다. 1단계에서는 수신자판단특성곡선(Receiver operating characteristic curves, ROC 곡선)을 사용하여 가장 높은 진

단 정확도를 얻을 수 있는 maxSUV를 구해 그 값 미만의 maxSUV를 가지는 림프절은 양성으로, 그 값 이상의 maxSUV를 가지는 림프절은 악성으로 분류하였다. 2단계에서도 역시 1단계에서 정한 maxSUV (cut-off)보다 낮은 maxSUV를 가지는 림프절을 양성으로 분류하였다. 그리고 cut-off보다 높은 maxSUV를 보이는 림프절이라도 CT 영상에서 유의한 석회화가 있거나, 높은 attenuation을 보이는 림프절은 양성으로 분류하였다. Cut-off보다 높은 maxSUV를 가지면서 CT 영상에서 석회화나 높은 attenuation을 보이지 않는 림프절만 악성으로 분류하였다. 3단계에서는 2단계와 동일한 기준을 적용하여 양성 림프절을 분류하였고, 또한 2단계에서 악성으로 분류되었던 림프절 중에서 FDG 섭취증가의 경계가 명확하지 않은 림프절을 양성으로 분류하였다. 즉, cut-off보다 maxSUV가 높고 CT 영상에서 석회화나 높은 attenuation을 보이지 않으면서 FDG 섭취증가의 경계가 명확한 림프절만 악성으로 분류하였다.

5. 통계 분석

악성과 양성을 구분하기 위한 cut-off로 사용할 maxSUV를 구하기 위해 ROC 곡선 분석을 시행하였다. FDG 섭취증가의 경계와 CT 영상에서 측정된 병변의 단경 및 석회화 유무가 수술 후 조직검사에서 악성과 양성으로 각각 진단 된

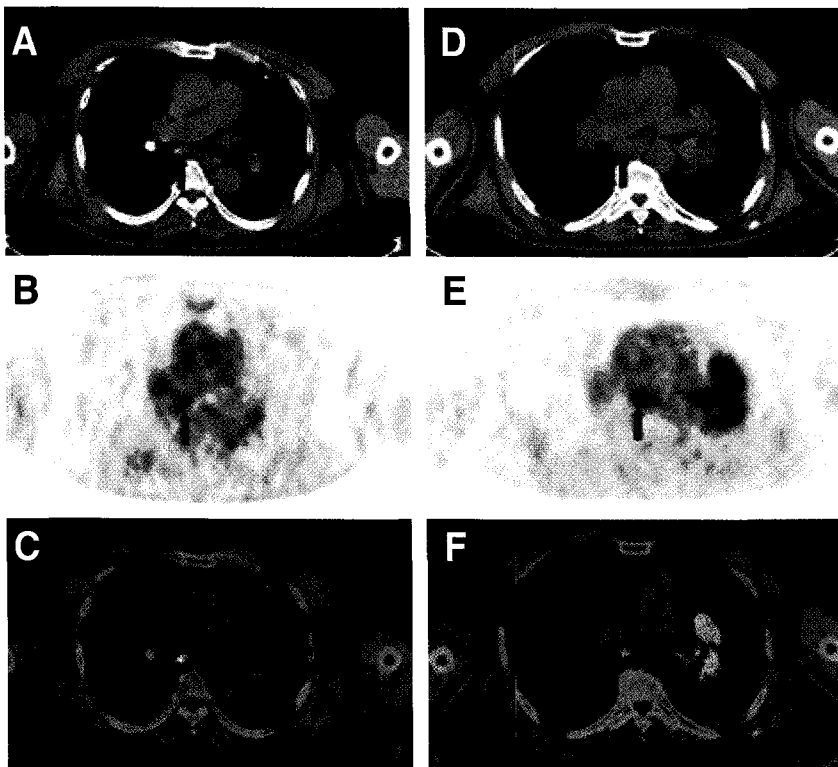


Fig. 1. Pathologically proven, benign (left column) and malignant (right column) lymph nodes in unenhanced CT scan for attenuation correction, attenuation-corrected PET scan, and coregistered PET/CT scan of patients with non-small cell lung cancer. Left: An abnormally increased FDG uptake (maxSUV 4.9) with indistinct margin in subcarinal lymph node is shown on PET image (B, arrow). This lesion includes calcification on CT image (A) and its short axis diameter is 10 mm. It was confirmed to be a benign lesion by pathologic analysis. Right: A focally increased FDG uptake (maxSUV 6.3) with discrete margin in subcarinal lymph node is seen on PET image (E, arrow). There is no calcification and its short axis diameter is 15 mm (D). It was malignant.

Table 1. Cell Type and Group of Malignant Lymph Nodes without FDG Uptake

Patient	Cell type	Group
1	AD	10L
2	SQ	2R, 4R
3	SQ	2L
4	AD	4R, 7
5	SQ	7
6	AD	4L, 7
7	AD	10R

Abbreviations: AD, adenocarcinoma; SQ, squamous cell carcinoma; group 2 = upper paratracheal, group 4 = lower paratracheal, group 7 = subcarinal, group 10 = hilar; R, right; L, left

림프절 간에 유의한 차이를 보이는지 비교하기 위해 Fisher's exact test를 사용하였다. 악성 및 양성 림프절 간의 maxSUV가 유의한 차이를 보이는지 평가하기 위해서는 student t-test를 시행하였다. 개별 림프절 및 수술 후 확인된 N 병기에 대한 각 단계별 진단 성적을 비교하기 위해 McNemar chi-square test를 시행하였다. P값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

수술 후 병리결과에서 편평세포암종(squamous cell carcinoma)이 35명, 선암종(adenocarcinoma) 41명, 큰세포암종(large cell carcinoma) 5명, 세기관지폐포암종(bronchioloalveolar cell carcinoma, BAC) 3명, 선편평세포암종(adenosquamous cell carcinoma) 3명, 비소세포암종(non-small cell carcinoma) 3명, 그리고 다형암종(pleomorphic carcinoma)이 1명이었다.

총 432개의 림프절이 절제되었는데, 그 중 404개는 양성 있었고 28개가 악성이었다. 수술로 절제된 전체 림프절 중에서 71개가 비정상적인 FDG 섭취증가를 보였고, 그 중 53개는 양

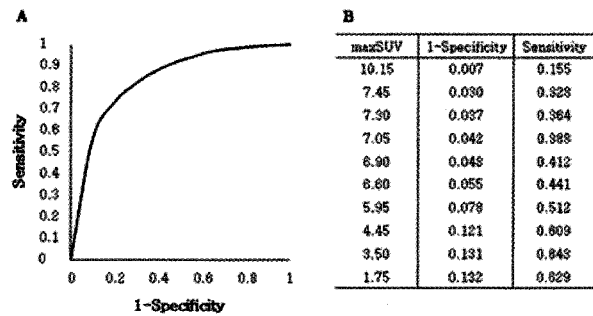


Fig. 2. (A) ROC curve analysis for maximum SUV (maxSUV). Area under curve is 0.85. (B) Estimated relationship between the maxSUV and the corresponding operating point on the fitted binormal ROC curve. We decided the cut-off as SUVmax = 3.5.

성, 나머지 18개 림프절이 악성이었다. FDG 섭취증가를 보이지 않은 361개 림프절 중에서 10개가 악성이었다(Table 1).

FDG 섭취증가를 보인 림프절들 중 악성 림프절의 평균 maxSUV는 8.2±3.5였고, 양성 림프절의 평균 maxSUV는 6.6±1.9로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 악성 림프절 18개 중 16개(88.9%)는 FDG 섭취증가의 경계가 명확하였고, 양성 림프절 53개 중 29개(54.7%)에서 FDG 섭취증가의 경계가 명확하였다(p=0.011). 감쇠보정용 CT 영상에서 측정된 병변의 단경이 10 mm 이상인 것은 악성과 양성에서 각각 15개(83.3%)와 35개(66.0%)였는데 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p>0.05). 악성 림프절 18개 모두 CT영상에서 석회화나 높은 attenuation을 보이지 않았고, 양성 림프절 중 33개(62.3%)는 석회화나 높은 attenuation을 보였다(p<0.001, Table 2).

maxSUV에 대한 ROC 곡선 분석에서 곡선하면적(area under curve, AUC)은 0.85였고, maxSUV = 3.5일 때 정확도가 가장 높았다(Fig. 2). maxSUV = 3.5를 cut-off로 하였을 때 림프절의 악성 유무 판정에 대한 1단계의 민감도, 특

Table 2. Characteristics of Lymph Nodes Showing Increased FDG Uptake

		Number	Malignant	Benign	P value
			18	53	
PET	maxSUV	Range	3.5~ 15.4	3.7~12.7	NS
		Mean±SD	8.2±3.5	6.6±1.9	
	Margin	Discrete	16	29	0.011
		Indiscrete	2	24	
CT	Calcification	Yes	0	33	<0.001
		No	18	20	
	Size	<10 mm	3	18	NS
	≥ 10 mm	15	35		

Abbreviations: Malignant, pathologically proven malignant lymph nodes; Benign, pathologically proven benign lymph nodes; maxSUV, maximum SUV; NS, not significant

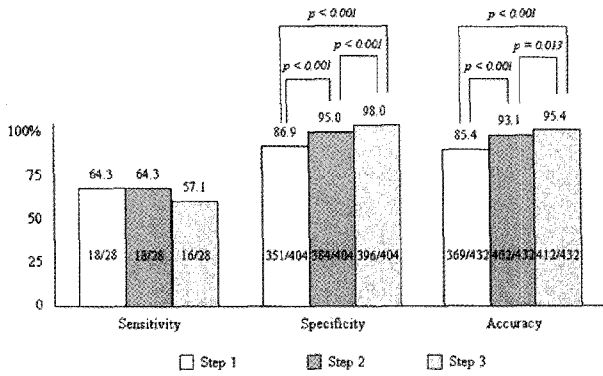


Fig. 3. Comparison of test sensitivity, specificity, and accuracy of each step for assessing malignant involvement in each lymph node group. Accuracy was significantly improved in step 3 comparing to the other steps, according to the improvement of specificity.

이도, 정확도는 각각 64.3%, 86.9%, 85.4%였다. 2단계의 민감도, 특이도, 정확도는 각각 64.3%, 95.0%, 93.1%였고, 3단계의 민감도, 특이도, 정확도는 각각 57.1%, 98.0%, 95.4%였다. 각 단계 사이의 개별 림프절 진단성적을 비교하였을 때, 민감도는 서로간에 유의한 차이가 없었지만 1단계에서 3단계로 갈수록 특이도가 증가함에 따라 정확도가 유의하게 향상되었다(Fig. 3).

91명의 환자들 중 N0 병기가 73명, N1 5명, N2 11명, 그리고 N3가 2명이었다. 전체환자를 대상으로 한 각 단계별 N 병기 일치율은 1단계 64.8% (59/91명), 2단계 80.2% (73/91명), 3단계 85.7% (78/91명)였다. N0 병기에서의 일치율은 1단계 67.1% (49/73명), 2단계 84.9% (62/73명), 3단계 91.8% (67/73명)로 1단계에 비해 2단계(p<0.001) 와 3단계(p<0.001)의 성적이 유의하게 향상되었다. 2단계의 일치율보다 3단계의 일치율이 좀 더 높았지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. N1 병기에서의 일치율은 1단계가 60.0% (3/5명)였고, 2단계와 3단계 모두 80.0% (4/5명)로 각 단계간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. N2 병기에서의 일치율은 1, 2, 3단계 모두 54.5% (6/11명)였고, N3 병기에서의 일치

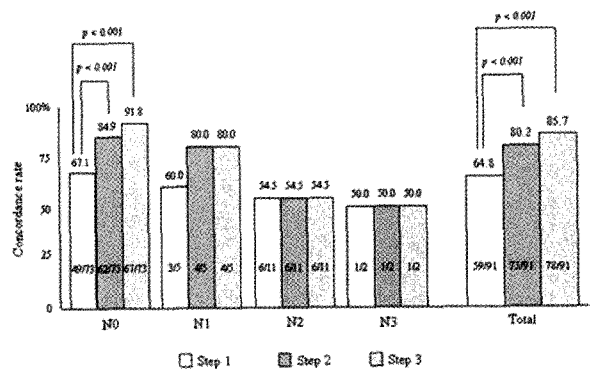


Fig. 4. Comparison of concordance rate for assessing N stage in each step. Concordance rate of step 2 and step 3 was significantly improved comparing with that of step 1 in N0 stage and total patients.

율은 각 단계 모두 50.0% (1/2명)로 역시 단계별 성적에 유의한 차이는 보이지 않았다. N0 병기에서의 단계별 일치율 향상에 의해 전체 환자에서의 N 병기 일치율이 1단계에서 3단계로 갈수록 유의하게 향상되었다(Table 3, Fig. 4).

고 찰

이 연구에서는 2003년 국내에 도입된 PET/CT를 이용하여 NSCLC의 폐문 및 종격동 림프절 전이와 N 병기 진단 시 기준에 사용되어 왔던 maxSUV 외에 어떤 기준을 추가로 적용하면 위양성률을 줄이고 정확도를 높일 수 있는지에 대해 알아보았다. 이 연구는 조영제를 사용하지 않은 CT에서 림프절에 석회화가 있거나 attenuation이 높은 경우에는 FDG 섭취정도가 높더라도 양성일 확률이 높음을 보여주었다. 또한 높은 FDG 섭취증가를 보이면서 림프절에 석회화가 없거나 attenuation이 높지 않은 경우에도 FDG 섭취가 증가된 병변의 경계가 명확하지 않으면 양성일 확률이 높음을 보여주었다.

CT는 수술 전 NSCLC 환자들의 폐문과 종격동 림프절

Table 3. Concordance of Patient-based N Staging

Pathologic N staging	Step 1		Step 2		Step 3		
	C [‡]	D [‡]	C [‡]	D [‡]	C [‡]	D [‡]	
N0	73	49	24	62	11	67	6
N1	5	3	2	4	1	4	1
N2	11	6	5	6	5	6	5
N3	2	1	1	1	1	1	1
Total	91	59	32	73	18	78	13

C[‡]: patients showing concordant results between pathologic staging and PET/CT staging

D[‡]: patients showing discordant results between pathologic staging and PET/CT staging

전이를 진단하기 위한 비침습적인 방법으로 널리 사용되어 왔다. 병변의 크기가 CT 영상에서 림프절 전이를 결정하는 가장 중요한 진단기준으로 사용되고 있다. 하지만 폐결핵 혹은 사르코이드증(sarcoidosis) 등의 만성 염증성 질환으로 인한 반응성 증식(reactive hyperplasia), 폐쇄성 폐렴(obstructive pneumonia), 혹은 무기폐(atelectasis) 등에 의해서 림프절이 정상보다 커질 수도 있고, 미세전이(microscopic metastasis)의 경우 악성 림프절도 정상 크기일 수 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 따라서 림프절의 크기만으로 암 전이 여부를 판정하기 어렵다.

반면에 FDG-PET은 NSCLC의 종격동 림프절 전이를 발견하는 성적이 CT에 비해 우수한 것으로 알려져 있다.^{5,16-20)} 이는 NSCLC의 암세포들에서 해당작용(glycolysis)의 증가와 포도당 전달체(glucose transporter)의 과다발현이 일어나 FDG를 매우 잘 섭취하기 때문인 것으로 생각된다. Toloza 등²¹⁾은 1991년에서 2001년 사이 MEDLINE, HealthStar, 그리고 Cochrane Library 등에 발표된 연구들을 대상으로 NSCLC에서 CT와 PET등 비침습적 검사법들의 종격동 림프절 진단성적을 메타 분석하였는데, 각각의 민감도와 특이도는 다음과 같았다: CT: 민감도 0.57 (95% 신뢰구간[CI], 0.49 0.66), 특이도 0.82 (95% CI, 0.77 0.86); PET: 민감도 0.84 (95% CI, 0.78 0.89), 특이도 0.89 (95% CI, 0.83 0.93).

그러나 염증성 변화에서도 FDG 섭취가 증가되므로 FDG 섭취증가 정도만으로 병변의 악성여부를 평가할 경우 우리나라와 같은 폐결핵 등의 만성 염증성 폐질환이 호발하는 지역에서는 높은 위양성률을 보이게 된다.^{7,8)} Yoon 등⁷⁾은 81명의 국내 식도암 환자들을 대상으로 국소림프절 전이에 대한 연구를 하였는데, FDG-PET의 특이도(90%)가 CT의 특이도(95%)보다 다소 낮은 것으로 보고하였다.

이 연구에서도 병변의 maxSUV만을 진단기준으로 적용한 1단계의 림프절 전이에 대한 특이도가 86.9%, N 병기 진단 정확도가 64.8%로 기존 보고^{5,17,20,22)}보다 다소 낮은 경향을 보였다.

결핵성 림프절염은 CT 영상에서 석회화를 동반하거나 주변 종격동 구조물들보다 높은 attenuation을 보일 수 있다.⁹⁻¹¹⁾ Takamochi 등⁹⁾은 NSCLC에서 CT를 이용한 림프절 전이 진단 시 어떤 변수들이 위양성 판정에 영향을 미치는지에 대한 분석을 시행하였는데 림프절의 석회화는 다변량 분석에서 근소한 차이로 통계적 유의성이 없었지만(p=0.06) 단변량 분석에서는 유의한 변수였다(p=0.01).

이 연구의 2단계에서는 1단계에서 ROC 곡선 분석으로 정한 cut-off보다 높은 maxSUV를 보이는 림프절이라도 CT 영상에서 석회화가 있거나 높은 attenuation을 보이면 양성

으로 분류하였는데, 이 때 개별 림프절 전이에 대한 특이도와 정확도가 각각 95%, 93.1%로 1단계보다 유의하게 향상되었다. N 병기 진단 정확도 또한 80.2%로 1단계보다 유의하게 향상되었다.

이 연구에 포함된 석회화가 없는 림프절을 대상으로 maxHU를 측정하였을 때 육안적으로 종격동 대혈관보다 높은 attenuation을 보이는 림프절의 maxHU가 79-182 (103.3 ± 22.0)였고 나머지 림프절들의 maxHU는 8-69 (38.8 ± 15.2)였기 때문에, 높은 attenuation을 보이는 림프절의 정의를 종격동 대혈관보다 육안적으로 높은 attenuation을 보이거나 maxHU가 70이상인 경우로 정하였다. 이 기준은 저자들이 임의로 정한 것이고, 장비와 software 등의 여러 조건들에 의해 다소 차이를 보일 수 있어 ROC 곡선 분석을 이용해 각 병원의 장비에 적합한 cut-off 설정이 필요할 것으로 생각된다.

FDG 섭취가 증가된 병변의 형태와 악성여부의 관계에 대한 연구는 거의 없었다. Inoue 등²³⁾은 폐암 진단 후 치료 받은 38명의 환자를 대상으로 하여 FDG-PET의 재발 혹은 잔류 여부 진단성적에 대한 연구를 보고하였다. 이들은 위양성을 보인 병변의 FDG 섭취양상은 진양성 병변에 비해 곡선형태(curvilinear)를 보이는 경우가 많았고, 진양성 병변의 경우 대부분 국소 결절(focal nodular) 형태였다고 보고하였다.

이 연구에서는 악성 림프절(11.1%)보다 양성 림프절(45.3%)에서 FDG 섭취증가의 경계가 불분명한 경우가 더 많이 관찰되었다. FDG 섭취증가의 경계에 대한 판정은 육안적으로 시행하였는데, 두 명의 핵의학과의사가 독립적으로 평가 후 합의하는 과정에서 이견이 없었다. FDG 섭취증가 병변의 경계를 진단기준으로 고려한 3단계에서 개별 림프절 전이에 대한 특이도와 정확도는 각각 98.0%, 95.4%로 모두 1, 2단계보다 유의하게 증가되었다. 전체 28개 악성 림프절 중 2개의 FDG 섭취증가 경계가 불분명해서 민감도는 1, 2단계보다 약간 감소한 57.1%였는데, 통계적으로 유의한 차이는 없었고 우리나라와 같은 위양성률이 높은 지역에서는 특이도를 높여 진단 정확도를 향상시키는 것이 더 중요할 것으로 생각된다. 하지만 이 연구에 포함된 악성 림프절의 개수가 적었기 때문에 더 많은 수의 악성 림프절을 대상으로 FDG 섭취증가의 경계모양이 유의한 민감도 감소를 초래할 수 있는지에 대한 연구가 필요할 것이다. 3단계의 N 병기 진단 정확도는 85.7%로 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았지만 2단계보다 다소 향상되었고, 1단계보다는 매우 유의하게 증가되었다(p<0.001).

NSCLC 환자들을 대상으로 PET/CT의 진단성적을 보고

한 최근 연구^{24,25)}에 비해 이 연구는 모든 단계에서 낮은 민감도(57.1-64.3%)를 보였다. 이는 대상 환자군의 선별기준과 관련이 있을 것으로 생각된다. 이 연구에서는 진단 당시 원격전이가 있어 종격동 림프절 생검의 대상이 되지 않는 환자들을 모두 제외하였기 때문에 연구에 포함된 대부분이 비교적 초기 단계의 환자들이었고, 수술로 절제된 전체 림프절 중에서 6.5%인 28개만이 악성 림프절로 연구에 포함된 악성 림프절의 개수가 양성 림프절의 개수에 비해 매우 적었다. 따라서 미세전이가 더 많이 포함되었을 것으로 생각되고 이런 경우 부분용적효과(partial volume effect)와 PET/CT의 공간 해상력 한계로 인해 민감도가 낮아질 수 있다. 실제로 이 연구에서 FDG 섭취가 없었던 10개(35.7%)의 위음성 림프절은 수술 후 병리조직검사에서도 그 크기를 측정하지는 않았지만 모두 조영제를 사용한 흉부 CT에서도 관찰되지 않았기 때문에 크기가 5 mm 미만이었을 것으로 생각된다. 이들 중 4개의 림프절에 대해 종양세포의 침윤정도를 조사하였는데, 3개의 림프절은 15-30%의 낮은 침윤정도를 보였지만 나머지 한 개의 림프절은 70%의 높은 침윤정도를 보여 종양세포의 침윤정도와 FDG 섭취정도와와의 연관성을 알기는 어려웠다. 하지만 조사대상의 수가 극히 적었기 때문에 향후 림프절의 크기와 종양세포의 종류, 그리고 종양세포 침윤정도 등과 FDG 섭취증가 정도와의 연관성에 대한 더 많은 수의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이 연구에서 N0 병기와 전체 환자를 대상으로 하였을 때 1단계에 비해 2, 3단계에서 진단성적이 유의하게 향상되었지만, N1, N2, N3 병기의 환자들에서는 각 단계별 진단성적에 거의 차이가 없었다. 이는 N0 환자의 수에 비해 림프절 전이가 있는 환자 수가 상대적으로 적었고, 악성 림프절의 개수 또한 적었기 때문인 것으로 생각된다. 이러한 한계를 극복하기 위해 더 많은 수의 NSCLC 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 NSCLC의 수술 전 PET/CT 영상 관독 시 림프절의 FDG 섭취증가 정도뿐만 아니라 CT영상에서 병변의 석회화 유무 및 FDG 섭취증가의 경계부분 모양을 함께 고려하면 폐문 및 종격동 림프절의 악성 여부 평가 및 N 병기 결정에 있어 더 탁월한 진단성적을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 비소세포성폐암(NSCLC)의 FDG-PET 관독 시 SUV만 진단기준으로 사용하면 우리나라와 같이 만성 염증성 폐질환이 호발하는 지역에서는 폐문 및 종격동 림프절에

대한 위양성률이 높다. 이에 최근 국내에 도입된 CT-보정 FDG-PET (PET/CT)을 이용하여 SUV외에 FDG 섭취양상 및 CT 영상에서 림프절 석회화 등의 다른 기준을 어떻게 적용하면 림프절의 악성 유무 판정 및 N 병기 결정에 있어 검사의 정확도가 높아질 수 있는지 전향적으로 알아보았다.

대상 및 방법: 림프절 절제술을 받기 전에 PET/CT를 시행한 91명의 NSCLC 환자를 대상으로 하였다(남/여: 62/29, 평균나이: 60±9 yr). 종격동 대혈관보다 FDG 섭취가 증가되어 있는 폐문과 종격동 림프절의 최대 SUV (maxSUV)와 단계를 측정하고, FDG 섭취증가 병변의 경계 및 석회화 유무를 파악하였다. 이 기준들을 이용하여 PET/CT 소견을 세 단계로 나누어 각각의 진단 성적을 병리결과와 비교하였다. 1단계에서는 maxSUV만을 진단기준으로 사용하였다. 2단계에서는 1단계에서 정한 cut-off 보다 낮은 maxSUV를 가지는 림프절 또는 높은 maxSUV를 가지더라도 CT 영상에서 석회화가 있거나 높은 attenuation을 보이는 림프절을 양성으로 분류하였다. 3단계에서는 2단계에서 양성으로 분류한 림프절 및 2단계에서 악성으로 분류된 림프절 중 FDG 섭취증가의 경계가 명확하지 않은 림프절을 양성으로 하였다. **결과:** 수술로 절제된 총 432개의 림프절 중 28개가 악성, 404개가 양성이었다. 71개가 비정상적인 FDG 섭취증가를 보였다. ROC 곡선 분석을 이용해 구한 cut-off는 maxSUV = 3.5였다. 악성 림프절 판정에 대한 민감도, 특이도, 정확도는 각각 1단계에서 64.3%, 86.9%, 85.4%, 2단계 64.3%, 95.0%, 93.1%, 그리고 3단계 57.1%, 98.0%, 95.4%였다. N 병기 일치율은 1단계 64.8%, 2단계 80.2%, 3단계 85.7%였다. **결론:** NSCLC 환자의 PET/CT 관독 시 림프절의 FDG 섭취증가 정도뿐만 아니라 병변의 석회화 유무 및 FDG 섭취증가의 경계부분 모양을 함께 고려하면 폐문 및 종격동 림프절의 악성 여부 평가 및 N 병기 결정에 있어 더 탁월한 진단성적을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

References

1. Ratto GB, Mereu C, Motta G. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Chest* 1988;93:807-13.
2. Pearson FG, DeLarue NC, Ilves R, Todd TR, Cooper JD. Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11.
3. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
4. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert

- J, Maes A, et al. Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2142-49.
5. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schulthess GK, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997;202:441-46.
 6. Chin R, Jr., Ward R, Keyes JW, Choplin RH, Reed JC, Wallenhaupt S, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2090-96.
 7. Yoon YC, Lee KS, Shim YM, Kim BT, Kim K, Kim TS. Metastasis to regional lymph nodes in patients with esophageal squamous cell carcinoma: CT versus FDG PET for presurgical detection prospective study. *Radiology* 2003;227:764-70.
 8. Choi JY, Lee KH, Shim YM, Lee KS, Kim JJ, Kim SE, et al. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med* 2000;41:808-15.
 9. Takamochi K, Nagai K, Yoshida J, Suzuki K, Ohde Y, Nishimura M, et al. The role of computed tomographic scanning in diagnosing mediastinal node involvement in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:1135-40.
 10. Moon WK, Im JG, Yeon KM, Han MC. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT findings of active and inactive disease. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:715-18.
 11. Gawne-Cain ML, Hansell DM. The pattern and distribution of calcified mediastinal lymph nodes in sarcoidosis and tuberculosis: a CT study. *Clin Radiol* 1996;51:263-67.
 12. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-23.
 13. Gross BH, Glazer GM, Orringer MB, Spizarny DL, Flint A. Bronchogenic carcinoma metastatic to normal-sized lymph nodes: frequency and significance. *Radiology* 1988;166:71-74.
 14. Libshitz HI, McKenna RJ, Jr., Haynie TP, McMurtrey MJ, Mountain CT. Mediastinal evaluation in lung cancer. *Radiology* 1984;151:295-99.
 15. Libshitz HI, McKenna RJ, Jr. Mediastinal lymph node size in lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:715-18.
 16. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004;44:175-81.
 17. Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG, Bishop HA, Hobbs GR. Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001;120:521-27.
 18. Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994;191:371-77.
 19. Marom EM, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Coleman RE, et al. Staging non-small cell lung cancer with whole-body PET. *Radiology* 1999;212:803-09.
 20. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999;213:530-36.
 21. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest* 2003;123:137S-46S.
 22. Weng E, Tran L, Rege S, Safa A, Sadeghi A, Juillard G, et al. Accuracy and clinical impact of mediastinal lymph node staging with FDG-PET imaging in potentially resectable lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2000;23:47-52.
 23. Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH, et al. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995;36:788-93.
 24. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003;348:2500-07.
 25. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, Marnitz S, Beyer T, Kuehl H, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging. *Radiology* 2003;229:526-33.