

고립성 폐결절의 악성 감별에서 Integrated PET/CT의 유용성

박원종 · 김동희 · 유성근 · 신경철 · 정진홍 · 이관호 · 천경아* · 조인호*
영남대학교 의과대학 내과학교실, 핵의학교실*

The Usefulness of Integrated PET/CT to Distinguish between Benignancy and Malignancy in Solitary Pulmonary Nodule

Won Jong Park, Dong Hee Kim, Sung Ken Yu, Kyeong Cheol Shin,
Jin Hong Chung, Kwan Ho Lee, Kyung Ah Chun*, Ihn Ho Cho*

*Department of Internal Medicine and *Department of Nuclear Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Background: Malignant pulmonary nodules account for about 30 to 40 percent of solitary pulmonary nodules (SPN). Therefore, tissue characterization of SPNs is very important. Recently, PET/CT has been widely used for tissue characterization, and has become of importance. The purpose of this study was to compare and to assess multiple factors in PET/CT comparing benign and malignant nodules.

Materials and Method: Nineteen patients with SPN underwent PET/CT and biopsy. The difference of standardized uptake value 1 (SUV1), standardized uptake value 2 (SUV2) and retention index in PET/CT between malignancy and benignancy were compared by Levene's test.

Result: There were twelve malignant and seven benign nodules. SUV1 and SUV2 were significantly different between malignant nodule and benign nodule ($p=0.006$ and 0.022), but retention index was not significantly different between malignant nodule and benign nodule ($p=0.526$). By receiver-operating-characteristic (ROC) analysis, the sensitivity was 66.7% and the specificity was 71.4% at a cut off value of 5.40 in SUV1. The sensitivity was 75% and the specificity was 71.4% at cut off value of 7.45 in SUV2.

Conclusion: There was a statistically significant difference in SUV1 and SUV2 between benign and malignant nodules. However, the cut off value of SUV1 and SUV2 by receiver-operating-characteristic (ROC) analysis was 5.40 and 7.45 which is different from previous studies. Therefore, studies on a larger sample of patients are required for confirmation.

Key Words: PET/CT, Solitary pulmonary nodule, Standardized uptake value

서 론

고립성 폐결절의 30~40%는 악성으로 이들 폐결절의 악성 여부를 감별하는 것은 임상에서 중요하다. 고립성 폐결절의 모양이 전형적일 때는 형태학적 평가가 도움이 될 수 있지만, 많은 경우 악성결절과 양성결절의 특성이 중복되어 나타난다. 형태학적 평가 외에 양성결절과 악성결절을 구별하기 위하여 여러 방법이 사용되었지만, 최근 ¹⁸F-FDG positron emission tomography (PET)를 이용한 혈액동학적 특성으로 구별하는 것이 주목받고 있다. PET/CT는 종양세포의 당대사가 증가한다는 것에 기초를 둔 것으로 민감도는 97%, 특이도는 78% 정도로 알려져 있다.¹⁻³⁾

본 연구의 목적은 PET/CT로 측정할 수 있는 여러 인자들을 이용하여 고립성 폐결절의 악성 여부를 구별하는데 유용한 지표들을 찾아보는 것이다.

대상 및 방법

실험대상

고립성 폐결절은 가장 긴 지름이 3 cm 이하이고, 구형을 보이며, 장축과 단축의 비가 1.5 이내인 결절로 정의하였다. 2005년 12월부터 2006년 4월까지 고립성 폐결절로 내원하여,

dual phased PET/CT와 조직 검사를 시행한 19명을 대상으로 하였다(남자 11명, 여자 8명). 대상 환자의 나이는 32세~76세 이었으며 평균 62세였다.

방법

PET/CT에서는 dual-phased FDG-PET를 이용하여 standardized uptake value(SUV)를 구하였고 구하는 공식은 다음과 같다.

$$SUV = (\text{peak ROI activity [mCi/ml]} / (\text{injected dose [mCi]} / \text{body weight [g]}))$$

ROI: Region of Interest

¹⁸F-FDG를 주입하고 한 시간 뒤의 최대 SUV와 두시간 뒤의 최대 SUV를 구하였고, 각각 SUV1과 SUV2로 정하였으며, SUV1과 SUV2의 차이와 SUV1의 비율인 보존지수(retention index)를 구하여 양성결절과 악성결절의 차이를 비교해 보았다.

통계

통계분석에는 SPSS for window, version 12.0을 이용하였다. Levene's test를 이용하여 각각의 인자들의 측정값이 양성결절과 악성결절에서 차이가 있는지 알아보았고, receiver-operating-characteristic (ROC) 곡선을 이용해

서 양성결절과 악성결절을 구분할 수 있는 적절한 SUV를 구하였다.

결 과

1. 고립성 폐결절의 임상적 특징

19개의 결절들 중 12개 (63%)가 악성이었으

Table 1. Pathologic diagnosis of nodules in diagnosis (n=19)

Diagnosis	Number
Malignancy (n=12)	
Adenocarcinoma	5
Squamous cell carcinoma	5
Bronchoalveolar carcinoma	1
Small cell carcinoma	1
Benignancy (n=7)	
Tuberculosis	1
Anthracosis	1
Inflammation	5

며, 7개 (37%)가 양성이었다. 악성으로 확인된 경우에는 선암, 편평상피세포암, 기관지폐포암과 소세포암이었고, 양성으로 확인된 경우에는 결핵, 석탄가루증, 양성염증이였다(Table 1). 양성결절의 크기는 32.80 mm ± 20.89 mm이고(범위 13.00-69.00 mm) 악성결절의 크기는 30.05 mm ± 14.29 mm (범위 15.00-61.00 mm)로 두 집단 사이에 유의한 차이는 없었다(p=0.236).

2. Positron emission tomography(PET)

Dual phased PET/CT 촬영 후 양성결절과 악성결절에서 SUV1, SUV2, 그리고 보존지수(retention index)를 비교하였다(Table 2).

SUV1은 양성결절 5.07 ± 2.30, 악성결절 11.80 ± 8.44로 두 집단 사이에 유의한 차이가 있었으며(p=0.006), SUV2는 양성결절 6.21 ± 3.14, 악성결절 14.28 ± 9.52로 SUV2도 역시 두 집단 사이에 유의한 차이를 보였다(p=0.022).

Table 2. The characteristics of nodule on dual phase PET/CT

Characteristic	Benign (n=7)	Malignant (n=12)	p value
SUV1			
Mean±SD	5.07 ± 2.30	11.80 ± 8.44	0.006
Median	4.70	11.75	
Range	1.7-8.3	2.2-25.8	
SUV2			
Mean±SD	6.21 ± 3.14	14.28 ± 9.52	0.022
Median	5.40	14.05	
Range	1.7-11.1	2.5-32.9	
Retention index			
Mean±SD	19.42 ± 14.17	27.44 ± 25.84	0.526
Median	15.58	25.11	
Range	0-39.6	0.45-100	

SUV; standardized uptake value, SD; standard deviation

그러나 보존지수는 각각 19.42 ± 14.17 와 27.44 ± 25.84 로 양성결절과 악성결절 사이에 유의한 차이가 없었다($p=0.526$).

기관지폐포암과 소세포암을 제외한 비소세포암과 양성결절을 비교하였을 때도 SUV1($p=0.004$) 및 SUV2($p=0.012$) 모두 두 집단 사이에 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었으나 보존지수는 차이가 없었다($p=0.412$).

3. 민감도 및 특이도

ROC 분석을 이용하여 양성결절과 악성결절을 구분할 수 있는 적절한 SUV를 구하였으며, SUV1은 기준값을 5.40으로 정하였을 때 민감도 66.7%, 특이도 71.4%이었으며(Fig. 1.), SUV2는 기준값을 7.45로 정했을 때 민감도 75%, 특이도 71.4%이었다(Fig. 2.). 이들의 근사 유의확률은 각각 0.108과 0.076이었다.

비소세포암은 SUV1의 기준값을 5.40으로

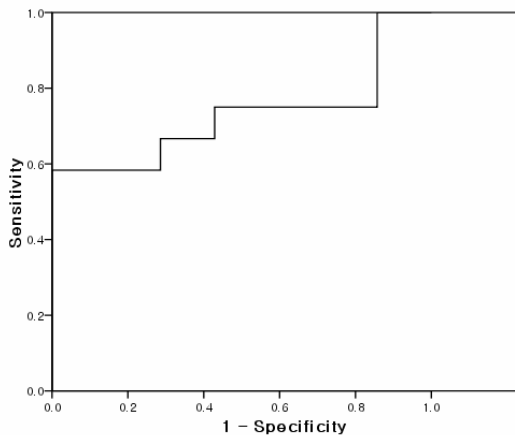


Fig. 1. ROC curve for SUV1.

As 5.40 for cut off value, sensitivity was 66.7% and specificity was 71.4%. But approximate significance probability was 0.108.

ROC: receiver-operating-characteristic

SUV1: maximum SUV at 1hour after ^{18}F -FDG injection

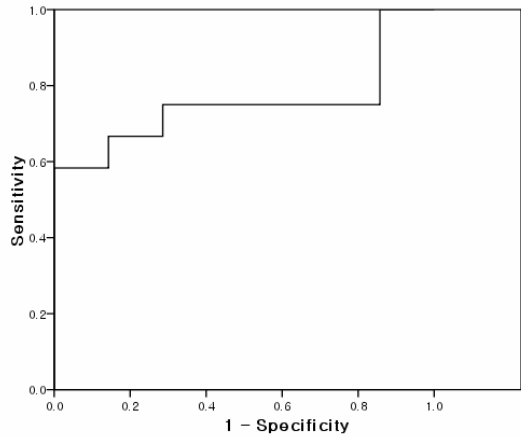


Fig. 2. ROC curve for SUV2.

As 7.45 for cut off value, sensitivity was 75% and specificity was 71.4%. But approximate significance probability was 0.076.

ROC: receiver-operating-characteristic

SUV2: maximum SUV at 2hour after ^{18}F -FDG injection

정했을 때 민감도는 70.0%, 특이도는 71.4%이었으며 SUV2에서는 기준값을 7.45로 정했을 때 민감도는 80.0%, 특이도는 71.4%를 나타냈다. 이들의 근사 유의확률은 각각 0.079와 0.051이었다.

고 찰

고립성 폐결절은 양성결절인 경우가 많지만 제 1 병기 폐암으로 발견되는 경우가 종종 있으므로 악성결절과의 감별이 반드시 필요하다.

우선 형태학적으로, 크기가 작을수록 양성결절일 가능성이 높다. 2 cm 미만의 결절은 80% 정도가 양성결절이다. 그러나 악성결절의 15%는 1 cm 미만이고, 47%가 2 cm 미만으로 크기만으로 구별할 수 없다. 결절의 경계면의 형태로 구별해 볼 수 있는데, 경계면이 매끄러운

지, 소엽형태를 띄는지, 불규칙한지 바늘 모양을 하고 있는지에 따라서 구분해 볼 수 있다.⁴⁻⁶⁾

경계가 명확하게 구분되고 부드러운 결절은 양성인 경우가 많지만 악성결절의 21%의 경계도 같은 모양을 하고 있어 경계면의 형태만으로 악성과 양성을 구분할 수는 없다. 결절의 모양이 소엽을 형성하는 것은 결절 각 부위의 성장이 고르지 않음을 의미하는 것으로 주로 악성결절에서 관찰되지만 양성결절의 25%에서도 관찰할 수 있다. 그러나 결절의 경계가 불규칙하거나 바늘 모양을 하고 있고, 주위 혈관을 침범한 경우에는 악성결절인 경우가 많다.^{5-6,9)}

석회화 유무도 도움을 줄 수 있는데, 석회화가 결절의 중심부에 있거나 흩어진 경우, 얇은 판자 모양, 팝콘과 유사한 형태를 띠면, 양성으로 생각할 수 있는 표식이다. 악성결절에서도 석회화를 볼 수 있는데, 주로 흩어 뿌린 듯한 양상이나 명확한 형태를 갖추지 않는다. 그러나 양성 및 악성결절의 특징이 혼재된 경우에는 미확인 결절로 분류한다. 이러한 미확인 결절을 감별하기 위해서는 성장 속도의 평가, Bayesian 분석, 조영 물질을 이용한 CT, PET 또는 미세침 흡입을 통한 조직검사가 유용하다.⁶⁻⁹⁾

PET/CT에서 결절의 악성과 양성을 감별하는 데는 두가지 방법이 이용된다. 첫 번째는 결절에 섭취된 FDG의 정도를 알아보는 것으로, 종격동의 배후 방사능과 비교하여 종격동보다 강한 섭취일 경우는 악성을, 종격동보다 낮은 경우는 양성을 시사한다. 다른 방법은 FDG 섭취정도를 반정량으로 측정한 SUV를 이용하는 방법이다. 이 두가지를 적용하여

PET/CT의 악성에 대한 민감도는 약 95% 정도로 아주 높으며, 특이도는 약 80%를 보인다. 그러나 조직검사를 완전히 대체할 수는 없으며, 폐결절 또는 종괴에서 조직검사를 시행할 부위를 찾는 데 도움이 된다. 또한 조직검사에 대한 금기증이 있어 시행할 수 없는 경우나 조직검사 결과가 불충분한 때, 악성에 대한 검사 후 확률이 중등도이거나 낮을 때 특히 유용하다. 최근에는 직경 10~15 mm 이하의 작은 폐결절의 침습적 진단 검사에 앞선 선별검사로서도 유용하다는 보고가 있다. 고위험군 환자에서 방사선학적 소견상 악성도가 중등도 혹은 높은 결절의 평가에서는 PET/CT가 먼저 권장된다. 즉, PET/CT로는 원발종괴를 평가할 수 있을 뿐만 아니라, 암으로 확진된 경우 병기에 대한 정보를 제공할 수 있으며, 확진을 위한 세침흡입생검 혹은 종격내시경술 등에 대한 계획과 적절한 치료에 대한 가이드로 사용될 수 있다.¹⁰⁻¹⁴⁾

PET/CT는 SUV를 이용하는데 미확인 폐결절에 있어 양성과 악성을 구분하는 기준값으로 2.5를 많이 사용된다. 주로 평균 SUV가 이용되는데 이는 관심영역내(ROI) 조직 분포가 균일해야 하며, 또한 그 내부에 공동이나 괴사가 있는 경우 그 부위를 제외시켜야 보다 정확한 결과를 얻을 수 있다. 이를 보완하기 위한 것이 최대 SUV로 Yoon 등의 연구¹⁵⁾에 따르면 평균 SUV 2.5를 기준으로 정한 집단보다 최대 SUV 3.5로 기준값을 정한 집단에서 예민도, 양성 예측률, 음성예측률이 더 높았다. 본 연구는 최대 SUV를 측정하였으며 기준값은 SUV1이 5.40, SUV2가 7.45로 다른 연구들과의 차이가 있었으며 좀더 많은 대상을 통한 재비교가 필요하겠다.

미확인 결절의 평가에 있어 PET/CT는 세침 조직검사 만큼 민감도가 높고 비침습적이지만 가격이 비싸다. PET/CT상 음성을 보인 결절은 추적 관찰을 해야 하는데 위양성인 경우가 가능하기 때문이다. 서서히 진행되는 선암, 점액성 선암, 기관지 폐포암과 카르시노이드 종양과 같은 낮은 당분해능을 가지는 종양 또는 크기가 1 cm 미만의 종양에서는 위음성이 가능하다. 또한 항상균병, 진균감염, 폐렴, 폐농양 등의 감염성 원인, 사르코이드증, Wegener 육아종증, 류마티스 관절염, 가슴막유착후 활석 육아종 형성 등과 같은 비감염성 원인, 염증성 가성 종양, 지질성 폐렴, 진행성 신경섬유종, 방사성 폐렴, 수술적 절개, 조직검사 부위, 배액관, 뼈자름술 자리 등과 같은 염증 조직에서는 위양성을 보이기도 한다.¹⁶⁾ 따라서 연구대상의 추적관찰을 통해 위양성 또는 위음성을 확인함으로써 좀 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구는 PET/CT로 측정할 수 있는 여러 인자들을 이용하여 고립성 폐결절의 악성 여부를 구별하는 것이 유용한 지를 확인하였다. PET/CT에서 일반적으로 널리 사용하고 있는 SUV1이 양성결절과 악성결절을 구별하는데 유용하다는 것을 확인하였고, 아직 연구가 많이 되지 않은 SUV2도 유용하다는 것을 알 수 있었으며 양성결절과 악성결절을 구분하는 SUV 기준값은 SUV1은 5.40, SUV2는 7.45였다. 이 경우 SUV1의 민감도는 66.7%, 특이도는 71.4% 이었으며 SUV2의 민감도는 75%, 특이도는 71.4%였다. 하지만 근사유의확률이 각각 0.108, 0.076으로 검사의 유용성이 떨어졌다. 따라서 좀더 많은 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구 배경: 고립성 폐결절의 30%~40%는 악성결절의 가능성이 높다. 따라서 고립성 폐결절의 악성감별이 무엇보다 중요하다. 최근 PET/CT가 악성 감별에 널리 사용되며, 또한 그 중요성이 커지고 있다. 이 연구의 목적은 integrated PET/CT의 여러 인자들을 비교하여 고립성 폐결절의 악성 여부를 구별하는데 유용한 지표를 찾기 위한 것이다.

재료 및 방법: 2005년 12월부터 2006년 4월까지 3 cm 미만의 고립성 폐결절로 내원한 환자 19명을 대상으로 하였다. 환자는 integrated PET/CT의 최대 SUV는 FDG 주입 후 1 시간, 2 시간에 측정하였다. 또한 대상 환자 모두 경피세침술로 조직검사를 하였다. Levene's test를 이용하여 integrated PET/CT에서, 조직검사로 확인된 양성결절과 악성결절의 SUV1, SUV2, 보존지수(retention index)의 차이를 비교하였다.

성적: 조직검사 결과 12명이 악성결절로 확인되었고, 7명은 양성결절로 진단되었다. SUV1 ($p=0.006$)과 SUV2($p=0.022$)는 양성결절보다 악성결절에서 높았으며 이들 값은 통계적으로 유의하였으나 보존지수는 유의한 차이가 없었다 ($p=0.526$). ROC 곡선을 이용한 양성결절과 악성결절을 구분하는 기준값은 SUV1은 5.40, SUV2는 7.45였다. 이때 SUV1의 민감도는 66.7%, 특이도는 71.4%였으며, SUV2의 민감도는 75%, 특이도는 71.4%였다.

결론: 이상의 결과로 integrated PET/CT에서 일반적으로 널리 사용하고 있는 SUV1은 양성결절과 악성결절을 구별하는데 있어 유용하다는 것을 확인할 수 있었고, 아직 많이 연구되지 않은 SUV2 또한 통계학적으로 의미 있는 차이를 보임을 알 수 있었다. 양성결절과 악성결절을 구분하는 기준값은 각각 5.40, 7.45였다. 연구결과 고립성 폐결절의 악성여부를 구별하는데 SUV1, SUV2 모두 유용하게 사용될 수 있으나 SUV2가 SUV1에 비교하여 특이도는 같으나 더 높은 민감도를 나타내었다.

참 고 문 헌

1. Yi CA, Lee KS, Kim BT, Choi JY, Kwon OJ, Kim HJ et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med* 2006 Mar;47(3):443-50.
2. Nie Y, Li Q, Feng Li, Pu Y, Appelbaum D, Doi K. Integrating PET and CT information to improve diagnostic accuracy for lung nodules : a semiautomatic computer-aided method. *J Nucl Med* 2006 Jul;47(7):1075-80.
3. Kuhlman JE, Perlman SB, Weigel T, Collins J, Yandow D 2nd, Broderick LS. PET scan-CT correlation : what the chest radiologist needs to know. *Curr Probl Diagn Radiol* 2004 Jul-Aug;33(4):171-88.
4. Gurney JW. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis Part 1. theory. *Radiology* 1993 Feb;186(2):405-13.
5. Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, Müller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1991 May;179(2):469-76.
6. Erasmus JJ, Connolly JE, McAdams HP, Roggli VL. Solitary pulmonary nodules.: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000 Jan-Feb;20(1):43-58.
7. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, Naidich DP, Sagel SS, Proto AV, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology* 1986 Aug;160(2):319-27.
8. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. *Radiology* 1986 Aug;160(2):307-12.
9. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, Khouri NF, Stitik FP. CT of the solitary pulmonary nodule. *Am J Roentgenol.* 1980 Jul;135(1):1-13.
10. Bunyaviroch T, Coleman RE. PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med.* 2006 Mar;47(3):451-69.
11. Rohren RM, Lowe VJ. Update in PET imaging of non small cell lung cancer. *Semin Nucl Med.* 2004 Apr;34(2):134-53.
12. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Ryzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001 Feb;285(7):914-24.
13. Herder GJ, Golding RP, Hoekstra OS, Comans EF, Teule GJ, Postmus PE, et al. The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 Sep;31(9):1231-6.
14. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998 Mar;16(3):1075-84.
15. Kim BT, Kim SE, Choi Y, Lee KH, Choe YS, Yoon SB, et al. Role of PET in evaluating

- indeterminate solitary pulmonary nodule with PET in evaluating cancers of lung. J Nucl
CT. Korean J Nucl Med 1997;31(1):83-9. Med Technol 2005 Jun;33(2):69-74.
16. Acker MR, Burrell SC. Utility of 18F-FDG
-