

자궁경부암에서 ^{18}F -FDG PET의 임상 이용

서울대학교병원 핵의학과¹, 국립암센터 핵의학과²
오소원¹ · 김석기²

Clinical Application of ^{18}F -FDG PET in Cervix Cancer

So Won Oh, M.D.¹ and Seok-ki Kim, M.D., Ph.D.²

¹Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

Cervix cancer is one of common gynecological cancers in the world, and staged with FIGO or TNM system. However, these clinical staging systems lack information about lymph node or distant metastases, thus imaging modalities are considered to make an appropriate therapeutic plan and enhance overall survival rate. In this context, FDG PET is recommended to pre-treatment staging and prognosis prediction, for it could noninvasively evaluate the status of lymph nodes, especially abdominal paraaortic nodes which are closely related with prognosis. Moreover, the degree of FDG uptake is correlated with prognosis. Although there is no consistent method for surveillance of cervix cancer, FDG PET seems a very important tool in detecting tumor recurrence because it is much more advantageous than conventional imaging modalities such as MRI for discerning recurrent tumor from fibrosis caused by radiation or surgery. Furthermore, FDG PET could be used to evaluate treatment response.

On the other hand, recently introduced PET/CT is expected to play an ancillary role to FIGO staging by adding anatomical information, and enhance diagnostic performance of PET by decreasing false positive findings. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(suppl 1):101-109)

Key Words: cervix cancer, FDG PET

서 론

자궁경부암은 매년 국내에서 4361명의 새로운 환자가 발견되고(암등록사업 1999년~2001년), 1009명이 사망하는 질환(2003년 사망원인통계, 통계청)으로 국내 여성암 중 9.8%의 발생율과 4.4%의 사망률을 차지한다. 조기진단으로 비침습성 자궁암단계에서 치료를 시작하는 환자가 증가하면서 자궁경부암의 전체 사망률은 감소하였으나 침습성 자궁경부암에 의한 사망률은 지난 30년간 변화하지 않았다.

침습성 자궁경부암의 치료는 병기(stage), 종양의 부피(primary tumor volume), 종양의 분화도(grade), 림프절의 전이(LN metastasis)의 유무에 의해 결정된다. 자궁경부암의 전이 양식은 예측이 가능하여 대체로 자궁경부에서 시작하며 골

반림프절(pelvic lymph node), 대동맥측면림프절(paraaortic lymph node) 그리고 쇄골위림프절(supraclavicular lymph node)의 순서로 전이하는 경우가 많고 이후 간, 폐, 그리고 뼈로 전이된다. 따라서 일반적으로 골반강림프절의 전이가 없으면서 대동맥측면림프절로 전이되는 경우는 매우 드물다. 림프절 전이가 없는 자궁경부암은 수술 대상이 되며, 림프절에 전이가 있는 경우는 흔히 방사선치료를 받게 된다. 침습성 자궁경부암의 약 35%는 치료 후에도 병변이 남거나 다시 재발하며, 수술이나 방사선치료 후에는 자궁경부암의 재발을 발견하는 것이 쉽지 않다.

자궁경부암의 병기 결정시스템으로는 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics: FIGO)에서 개발한 FIGO 임상적 병기(FIGO system)와 AJCC (American Joint Committee on Cancer)와 UICC (International Union Against Cancer)가 함께 개발한 TNM 병기법(TNM staging system)이 있다. TNM 병기법과 FIGO 임상적 병기는 환자의 생존을 결정하는 중요한 예후인자로 밝혀져 있어 현재 이와 같은 임상적인 기준을 바탕으로 정한 임상적 병기(clinical staging)에 맞추어 치료 방법을 결정하고 있다. 그러나 임상적 병기 결정

• Address for reprints: Seok-ki Kim, M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine, National Cancer Center Research Institute and Hospital, National Cancer Center 809 Madu Ilsan Goyang 410-769, Korea
Tel: 82-31-920-1731, Fax: 82-31-920-2798
E-mail: skkim@ncc.re.kr

은 영상 검사로 판정되는 골반림프절, 대동맥측면림프절 및 세골위림프절의 전이 유무가 예후에 영향을 미치거나 실질적으로 치료 방법을 변화시키에도 불구하고 병기 결정항목에 포함되어 있지 않는 등이 문제점으로 수년간 지적되고 있다. 즉, 잠재적 전이(occult metastasis)는 임상적 병기를 바꾸지 못하지만(예를 들어 간의 미세한 암전이) 치료 범위와 방법은 분명히 변화시킬 수 있다. 비슷한 예로 대동맥측면림프절전이는 임상적 병기는 변하지 않으나 방사선치료의 조사범위가 넓어지는 등의 치료 방침의 변화를 초래한다. 이처럼 임상적 병기 결정은 국소질환(localized disease)의 정확한 진단이 요구되나 림프절의 전이나 혹은 원격전이 유무는 포함되지 않는다. 따라서 환자의 임상상 이외에 컴퓨터 단층촬영(computed tomography; CT)나 자기 공명영상(magnetic resonance imaging; MRI), 그리고 최근에는 fluorodeoxyglucose (FDG)를 이용한 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography; PET) 등과 같은 영상검사가 자궁경부암 환자의 적절한 치료방침 결정과 생존율(overall survival rate) 향상에 지대한 영향을 미칠 잠재력이 있을 것으로 생각된다.

병기결정에 이용되는 인자 이외에도 다른 예후인자들이 많은 연구자들에 의해 보고되었는데, 이러한 인자로는 종양의 직경(clinical tumor diameter), 림프절 전이, 림프혈관 침습(lymphatic vascular space invasion), 심부 기질 침습(deep stromal invasion), 자궁 주위조직으로의 현미경적 전이 여부(microscopic evidence of parametrial extension), 세포 종류(cell type), 그리고 혈색소 농도(hemoglobin level) 등이 있다. 그 밖에 환자의 나이, 종양내 산소 공급 정도(intratatumoral oxygenation), 종양내 혈관 분포(tumor vascularity), 종양세포의 염색체 배수성(DNA ploidy), 인체 유두종 바이러스 감염여부(human papilloma virus infection) 등이 있다. 612명의 부인암 환자(Gynecologic Oncology Group)를 대상으로 진행되었던 대규모 연구에 따르면, 가장 중요한 예후인자는 대동맥측면림프절 전이유무이었고 다음으로 종괴의 크기가 10cm 이상인지 여부가 중요하였다.¹⁾

본 론

1. 진단 및 감별진단

지난 수십 년에 걸쳐 자궁경부암의 치료에 많은 발전이 있었으며 이는 상당 부분 자궁경부암의 정확한 진단에 힘입은 바 크다. 특히 현재 자궁경부암 진단에 대부분 사용하는 파파니콜로 도말검사(Papanicolaou smear test; Pap smear)는 자궁경부암을 조기에 발견하게 하여 자궁경부암의 치료성적 향상에 큰 역할을 하였다. Loft 등은 자궁경부암환자와 양성자

궁질환을 가진 환자를 모두 포함하여 120명을 대상으로 일차적 자궁경부암의 진단과 감별 진단에 FDG PET를 이용한 연구를 발표하였다. 이 연구에 따르면 FDG PET은 FIGO IB이상의 자궁암을 예민도 75%, 특이도 96%, 양성예측도 75% 음성예측도 96%의 성적으로 찾아내어 자궁경부암의 진단에서도 보조적 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.²⁾ 또한 PET/CT 스캐너가 보급되면서 특정조건인 환자군을 대상으로 한 FDG PET/CT의 제한적 효용성에 대한 연구가 많이 행해지고 있다. 이러한 연구로는 자궁내막을 침범한 자궁경부암 환자군³⁾, 재발된 환자군⁴⁾, 골반내용적출술(pelvic exenteration)을 위한 치료전 진단용⁵⁾ 등이 있다. 이러한 특정조건인 환자군에서의 연구결과 FDG PET/CT는 진단 성적이 좋았다.

2. 병기 결정 및 예후 예측

현재 CT와 MRI는 형태학적인 위험요인(종괴크기, 기질 침습의 깊이, 병기, 림프절 전이)의 평가에 그 유용함이 증명되어 있다. 일례로 CT와 MRI를 이용해서 중앙 부피(central tumor volume)를 예측하고 이를 임상적/수술적 결과와 비교하려는 시도가 있었다. 하지만 중앙과 인접한 조직에서 정상적인 반응에 의해 부종이 발생하여 중앙의 범위가 과대 평가되고, 또한 미처 발견하지 못한 자궁주위조직(parametrium) 혹은 림프절로의 미세전이는 중앙의 전이 및 전파(spread)를 과소 평가하게 되는 결과를 가져 왔다. 한편, 대동맥측면림프절은 현재 표준적으로 사용되는 골반강 방사선치료 조사범위를 벗어나므로 CT와 MRI로는 발견에 제한이 있다. 현재 CT에서 중심 공동 변화(central cavity changes)를 포함하는지 여부와 단경이 1cm 이상인 것을 기준으로 하여 대동맥측면림프절 전이유무를 수술결과와 비교하였을 때 CT의 검사 예민도는 약 50%이고 특이도는 90%이다.

1) 비침습적 림프절 병기 결정

림프절 전이여부와 범위는 환자의 예후에 관련되어 있으며 치료계획 수립에 매우 중요하다.^{1,6)} CT로 판정한 자궁경부암의 종합 병기 결정의 정확도(overall staging accuracy)는 58-88%이고 예민도는 40%로 낮은 값을 갖는다.⁷⁾ CT는 종괴의 크기나 초기의 자궁주위조직 침습(parametrial invasion)을 신뢰성있게 평가할 수 없는 반면, MRI는 CT보다 병기 결정에 있어 더 정확한 방법이며 그 진단율이 80-92%에 이른다.

림프절전이의 진행 정도는 자궁경부암의 예후에 중요하고 치료계획을 세우는 데 결정적이기 때문에 FDG PET과 관련된 연구들은 "비침습적 림프절 병기 결정"에 초점이 맞추어져 있다.⁸⁻¹²⁾ Narayan 등은 FDG PET이 MRI에 비해 골반림프절을 더 정확하게(85% vs 75%) 평가할 수 있다고 보고하였고,

이후 Reinhardt의 연구에서도 같은 결과가 보고된 바 있다 (PET 97% vs. MRI 80%). 또한 CT와 비교한 연구에서도^{13,14)} FDG PET의 예민도와 특이도가 높았고, FDG PET이 CT에서 예상하지 못했던 림프절 전이나 원격전이를 발견할 수 있었다. Narayan과 Reinhardt의 연구와 달리 Williams 등은 FDG PET이 CT나 MRI에 비해 예민도와 특이도가 떨어지는 것으로 보고하였다. 그러나 이 연구는 PET 촬영시에 요구되는 최상의 조건을 충족시키지 못하였고, 특히 PET 촬영에서 필수적인 감쇠보정을 시행하지 않아 연구결과의 신뢰도가 의심스럽다. 따라서 치료전 림프절 전이 여부 판정을 위해서 FDG PET을 권고할 충분한 근거가 있는 것으로 판단된다.

PET/CT 스캐너가 널리 보급되면서 과거 FDG PET 연구가 시행되지 않았던 초기 자궁경부암(early stage cervical cancer)을 대상으로 많은 연구가 진행되고 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 이러한 연구결과들에 따르면 FDG PET/CT 역시 이전의 FDG PET와 마찬가지로 초기 자궁경부암의 병기결정에서 우수한 진단능을 보이고 있다. PET/CT 스캐너 보급과 같은 발전에도 불구하고 여전히 PET의 공간 해상능에는 제한이 있으므로 PET/CT를 이용한 연구에서도 직경 5mm 이상의 림프절을 대상으로 하는 경우에 진단성적이 더 좋았다¹⁶⁾. 하지만 연구자에 따라서는 상이한 결과를 보고하고 있으므로^{15,17)} 아직까지는 PET/CT의 진단성적이 확정적이라 할 수 없다. 하지만 이러한 연구들은 다양한 조직형의 종양을 포함하고, MRI 등 다른 영상에서 음성으로 판정된 환자만을 대상으로 하는 등 특정군을 대상으로 하고 있는 점을 고려하여야겠다. FDG PET이 림프절의 작은 전이병변을 예민하게 찾지 못한다는 결과를 보이는 연구에서는 함께 시행된 CT 역시 더욱 좋지 못한 결과를 보여서¹⁵⁾ 이 점이 영상을 이용한 연구의 한계일 것으로 판단된다.

2) 치료전 예후 예측

Grigsby와 Miller는 치료전 FDG 섭취와 2년 무진행 생존(2-year progression free survival)과의 관련성을 보고하여 치료전 FDG 섭취와 예후와의 상관성을 제시하였다.^{8,18,19)} 최근 비교적 많은 환자를 대상으로 한 연구²⁰⁾에서 치료전 표준섭취값(standardized uptake value; SUV)가 예후 예측에 중요한 변수임이 다시 한 번 입증되었다. Miller 등은 PET 영상 소견에 따른 자궁경부암 분류가 환자의 예후와 밀접한 연관이 있음을 보고하였다.¹⁹⁾ 육안 영상 분석 이외에 최대표준섭취값(SUVmax) 등의 정량분석도 환자의 예후군을 나누는 데 도움이 될 수 있겠다.

FDG PET연구에서 대동맥측면림프절의 전이여부가 다변량 분석을 통해 가장 중요한 독립적 예후인자로 판정되었다. 대동맥측면림프절 전이유무만을 고려하면 CT와 FDG PET에

서 모두 음성인 경우는 2년 무진행 생존이 64%이고, FDG PET만 양성인 경우는 18%, CT와 FDG PET이 모두 양성인 경우는 14%에 불과하였다. 또한, SUVmax 3.3이상인 대동맥측면림프절을 보이는 경우는 예후가 좋지 못하였다.²¹⁾

Nakamoto 등은 방사선 치료 후에 잔존하는 생존 자궁경부암(active cervical cancer)를 찾기 위하여 FDG PET을 이용하였고, 그 결과 예민도는 높으나 특이도가 낮아 실제 역할에는 한계가 있다.²²⁾ 한편, 환자의 생존율과 관련이 있는 종괴의 크기도 FDG PET을 통하여 객관적으로 구할 수 있다.^{19,23)}

3) 재발판정 및 재병기

자궁경부암의 재발율은 수술후에 6.5%, 방사선치료후에 26.2%이다.²²⁾ 재발한 자궁경부암의 약 반수는 골반강에 국한되어 있으나, 일부는 림프절, 폐, 뼈 그리고 간으로의 전이가 동반된다. 자궁경부암의 치료 후 추적진료는 주로 임상적 검진(clinical examination)에 의존한다. 그러나 이러한 임상적 검진이 방사선치료 후 완전관해를 획득한 환자에서의 정규 추적진료시 영상검사보다 유리하다는 증거는 없다. 따라서 대부분 자주 CT나 MRI를 촬영하여 초기 재발(early recurrence)을 찾으려 하나, 이를 통해 생존율이 증가하는지 여부 역시 명확하지 않다. Weber 등은 방사선치료로 획득한 완전관해 후 1년 이상 경과한 환자에서 MRI가 방사선치료후 변화(radiation change)와 골반강 재발을 구별할 수 있으므로 주기적인 MRI 촬영이 방사선치료후 중앙 재발(central recurrence)의 위험성이 높은 환자의 추적에 사용할 수도 있다고 보고하였다.²⁴⁾ 이러한 보고에도 불구하고 기존의 영상검사(CT, MRI, 경정맥성 신우촬영술 intravenous pyelography: IVP 등)로는 재발성 자궁경부암과 수술후 혹은 방사선치료후 발생하는 섬유화를 잘 구별하지 못하며, 정상 크기를 갖는 전이성 림프절을 감별할 수가 없다.

FDG PET은 반흔조직과 재발을 구별하는 데 효과적이며 임상적으로 재발이 의심되지 않는 경우에도 효과적이다. 이와 관련하여 박 등은 예민도/특이도/정확도가 CT에서 78/83/81%이고 FDG PET에서 100/94/97% 임을 보고하였다. 또한 Sun에 의하면 FDG PET이 재발성 경부암을 발견하는 예민도/특이도는 90/100%이었고 임상적으로 재발이 의심되지 않는 초기 재발병변도 발견하였는데 이는 전체의 7.9%를 차지하였다. 최근 개발된 PET/CT 스캐너를 이용한 연구결과도 발표되었는데, 재발병변 발견 성적은 이전의 PET스캐너에 의한 연구와 마찬가지로 좋았다.^{25,26)} 재발성 자궁 경부암 진단시 FDG PET/CT가 FDG PET보다 우수하고, 그 정확도 역시 92.3%로 FDG PET의 78.8%에 비해 높았다.²⁷⁾ 이러한 차이는 주로 PET/CT가 PET에서 발견되는 위양성 병변을 줄이는 데에서

Table 1. 자궁경부암의 FDG PET 이용에 대한 문헌

연구저자명	게제 논문지명	출판 년도	근거의 수준	article num	연구대상자군의 특성-포함기준	연구대상자군의 특성 - 인구학적 특성	PET 영상획득방법	PET 진단능 분석 결과	질병 확정 기준
Meta-analysis/ Review									
Havrilesky 미국	Gynecol Oncol	2005	1+	15	1966 ~2003, n >=12, 6개월이상의 f/u 혹은 병리결과가 제시된 논문	New Cx Ca	PET	New Lesion Aortic node : sn 0.84 (0.68-0.94) sp 0.95 (0.89-0.98) Pelvic Node: sn 0.79 (0.65 -0.90) sp 0.99 (0.96-0.99)	Clinical F/U > 6Mo, histology.
								New Lesion MRI sn: 0.72 (0.53-0.87) sp: 0.96(0.92-0.98) CT sn: 0.47 (0.21-0.73) sp: not enough data	
						New Cx Ca prognosis		prognostic significance of PET in newly diagnosed cervical cancer: 2-year progression free survival (PET-/CT- 64%, PET+/CT- 18%, PET+/CT+ 14%)	
						Recurrent Cx Ca.		Recurrent Cx sn 0.96(0.87-0.99) sp 0.81 (0.58-0.94) surveillance setting without clinical suspicion sn 0.92 (0.77-0.98) sp 0.75 (0.69-0.80)	
Kim 미국	Int J Gynecol Cancer	2004	2+		gynecologic oncology		PET,PET-CT	Tx response/ prognosis	
Zimny 독일	Curr Opin Obstet	2003	2-		gynecologic and breast cancers	New Cx Ca/ Prognosis	PET		
Follen 미국	Cancer	2003	2-		Imaging In cervical cancer			LN assessment 성적 정리	

비롯된다. 최근 국내연구진에 의한 연구²⁸⁾에 의하면 PET/CT가 재발성 자궁경부암을 찾는 능력은 예민도/특이도/정확도가 90.3, 81.0, 86.5%이고, 환자의 치료방향을 23.1%에서 변화시키는 것으로 나타났다.

자궁경부암에서 완치목적의 치료 후 감시(surveillance)에 대해서는 아직 일관된 방법이 정립되어 있지 않으나, 특히 FDG PET과 같은 영상검사를 이용하여 치료후 추적검사를 시행하고 재발을 조기에 발견하려는 노력이 계속되고 있다. 증상이 전혀 없는 환자에서 시행된 FDG PET이 무증상 재발 병변을 높은 예민도 및 특이도로 발견하여 재발환자의 예후와 생존에 좋은 영향을 주었다는 보고가 있다.²⁹⁾

4) 치료 효과 판정 및 예측

Nakamoto 등은 자궁경부암의 치료 반응을 감시하는 데 FDG PET이 높은 예민도를 갖는 것으로 보고하였다. 특히 FDG PET은 방사선치료후 자궁경부암의 재발을 발견하는 민감한 검사 방법이며,²²⁾ 예민도/특이도/정확도는 100/60/70%으로 여기서 특이도가 낮은 것은 치료후의 염증에 의한 영향으로 생각된다. Schwarz 등은²⁶⁾ 동시 항암방사선 치료(concurrent chemoradiation treatment)후 3개월째 촬영한 FDG PET의 결과가 장기생존을 예측할 수 있다고 보고하였다. 이러한 연구 결과로 볼 때 FDG PET은 자궁경부암의 치료반응 평가에 이용될 가능성이 있다.

문헌 조사(Literature Review)

1. 조사 전략(search strategy)

Pubmed 데이터 베이스에서 1980년 이후 발표된 논문 중에서 "PET & cervix & uterus & neoplasm" 혹은 "Positron & cervix & uterus & neoplasm" 를 중심으로 하여 검색한 논문과 국내 관련학회 및 국내 데이터 베이스를 대상으로 양전자 방출 단층촬영에 관련된 논문과 자료를 조사대상으로 하였다. 원저 및 난소암을 다룬 문헌고찰을 대상으로 하였고, 사용언어가 영문 혹은 한글인 경우로 한정하였다.

대상이 된 논문을 진단과 감별진단, 병기 결정, 재발평가, 치료 효과 판정, 예후 예측에 대한 결과에 따라 분류하였다.

고찰

1. 치료전 전이 평가

자궁경부암은 흔히 주변조직으로 직접 침범(direct extension)하거나 림프조직을 통해 전이된다. 자궁경부암은 순차적으로 림프조직을 따라 전이 되는 데, 이 때 잠재적 림프절 전이를 발견해 내는 것은 불필요한 수술을 피하게 하고 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy: IMRT)와 같은 환자 개개인에 맞춘 치료 계획을 수립하는 데 도움을 준다. CT나 MRI는 후복막강에 위치하는 림프절을 평가하는 데 적합하지

Table 2. 자궁경부암의 진단 및 감별진단, 병기결정 및 예후예측에 대한

연구자명 게제논문지명 출판년도 국가	근거의 수준	연구형 태	n	포함기준	대상군의 특성	PET 영상획득 방법	PET 진단능 분석 결과 ----- 기존 검사들의 진단능	질병 확정 기준
진단 및 감별진단/ 병기 결정/ 예후 예측								
Loft Gynecol Oncol 2007 덴마크	2++	전향	120	newly diagnosed cx cancer		PET/CT	PelvicLN se/sp/pv/nv 75/96/75/96, PALN se/sp/pv/nv 100/99/94/99	
Wright Cancer 2005 미국	2	후향	59			PET	early cx cancer	
Sironi Radiology 2005 이탈리아	2	전향	47			PET/CT	early cx cancer, LN metastasis	
Chou J Clin Oncol 2006 대만						PET	low risk suppopulation	
Grisaru Gynecol Oncol 2004 이스라엘	2+	전향	53	부인과종양		PET-CT	Sn 0.97, sp 0.94, ppv 0.97, npv 0.94 ----- Conventional image(CT,MR,US) sn0.4, sp0.65,ppv0.7, npv 0.34	
Miller J Nucl Med 2003 미국	2+	후향	47		prior to RTx	PET	PET prognosis 판별	
Lin Gynecol Oncol 2003 대만	2+	전향	50	CT/MRI 음성		PET	sn 0.86/sp 0.93	aortic lymphadenectomy
Yeh Oncol Rep 2002		전향	42	CT/MRI 음성		PET	sn 0.83/sp 0.96	aortic lymphadenectomy
Belhocine Gynecol Oncol 2002	2+	전향	22			PET	sn 0.56 / sp 0.97	lymphadenectoy or clinical f/u
Williams, AJR Am J Roentgenol 2001 영국	2-	전향	18		LN staging	PET	sn 24.5% sp 77.3% ----- CT: sn 48% sp 97% MR: sp 90.7%, sn 53.7%	histology, improper PET technique
Grigsby J Clin Oncol 2001	2+	후향	101		prior to RTx	PET	PET (LN positivity: pelvic LN 67%, Paraaortic LN 21%, supraclavicular LN 8%); PET-positive aortic node : significant predictor for 2yrPFS ----- CT (LN positivity: pelvic LN 20%, Paraaortic LN 7%, supraclavicular LN 0%)	
Reinhardt Radiology 2001	1+	전향	12			PET	acc 97 ----- MR: 80	aortic lymphadenectomy
Rose J Clin Oncol 1999		전향	32	CT/MRI 음성 IIb-IVA		PET	sn 0.75/ sp 0.92 /ppv0.75/ npv 0.92 ----- CT 0.2	lymphadenectomy
Sugawara J Nucl Med 1999		전향	13	IB-IVA	Histologically proven uterine cervical ca	PET/visual 4 grade	sn 0.85 ----- CT 0.57	lymphadenectoy or clinical f/u
Hope Cancer 2005 미국	2+	전향	58			PET		subpopulation: endometrial extension
Lin Int J Gynecol Cancer 2006 대만	2		26			PET		subpopulation: re-recurrence
Husain Gynecol Oncol 2007 미국	2		27			PET		subpopulation: pelvic exenteration candidate

Table 3. 자궁경부암의 재발 평가 및 재병기 결정에 대한 문헌

연구저자명 계제 논문지명 출판 연도 국가	근거 의 수준	연구 형태	n	포함기준	연구대상자군의 특성	PET 영상획 득방법	PET 판독기 준	PET 진단능 분석 결과 ----- 기존 검사들의 진단능	질병 확정 기준
재발평가 및 재병기									
Kitajima Eur Radiol 2007 일본	2++	전향	52					PET/CT vs PET, se/sp/ac PET/CT:92.0/92.6/92.3% PET: 80.0,77.8/78.7%	
Chung Gynecol Oncol 2006 대한민국	2+	후향	121					Post-therapy surveillance, No symptom에서도 유용	
Sironi Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007 이탈리아	2+	전향	25					Post-therapy surveillance, PET/CT vs PET ----- 92.9/100/100/91.7/96.0%	
Belhocine Gynecol Oncol 2002 벨지움	2+	후향	22		임상적 재발의심+surveillance				
Park J nucl med 2003 한국	2+	후향	249		high risk patient surveillance			early recurrence sn: 90.3% sp: 76.0%	
Ryu Korean J Radiol 2000 한국	2+	후향	36		임상적으로 재발의심			sn/sp/ac 100%/94.4%/97.2% ----- CT sn/sp/ac 77.8%/83.3%/80.5%	
Nakamoto Gynecol Oncol 2002 일본	2+	후향	20		RTx 받은 환자			sn/sp/ac 100%/60%/69%	
Sun Anticancer Res 2001	2+	후향			임상적으로 재발의심되는 환자				
Chang Cancer Invest 2004 대만	2+	후향	20		임상적으로 재발의심되는 환자				

않아 CT는 24~34%, MRI는 24~62%의 예민도를 갖는다. 메타분석(meta-analysis)을 통해 구한 CT와 MRI의 후복막강 림프절 진단의 예민도는 각각 47% 와 54%이다(Table 1).

문헌을 체계적으로 분석한 결과 많은 보고에서 FDG PET 이 병기평가에 우수하다는 일치된 결과를 제시하고 있고, CT 혹은 MRI 보다 새로 진단받은 자궁경부암의 후복강 림프절 전이 발견에 좀더 예민하다는 믿을 만한(fair) 증거가 있는 것으로 판단된다. 다만 4개의 전향적 연구의 경우 환자수가 적어 신뢰도가 높지 않고, 비록 치료전 FDG PET결과가 무진행 생존(progression-free survival)이나 전체생존(overall survival)을 예측할 수 있다고는 하나 영상결과에 따라 발생하는 치료 방법의 차이를 통제된 연구를 통하여 임상적인 영향력을 평가한 논문은 없다. 최근 FDG PET/CT가 널리 이용되면서 새로 진단받은 자궁경부암에서의 병기 결정에 FDG PET을 이용하려는 시도에 관한 연구²⁾가 계속 발표되고 있다(Table 2).

자궁경부암 진단에서 FDG PET의 추가는 환자의 치료제

획을 수정시키고 이를 통해 환자의 예후와 비용에 변화를 줄 수 있다. 따라서 FDG PET은 새로 진단된 자궁경부암의 치료 방법 결정에 상당한 영향을 줄 잠재력이 있다 하겠다. 국내연구를 포함하여 여러 연구들에서 FDG PET 결과가 25% 이상의 환자에서 치료방침을 변화시켰음을 보고하고 있다. 하지만 이러한 잠재력은 잘 조직된 무작위 임상시험을 통해 확인된 바 없다.

2. 치료후 잔존암 평가 및 재발 평가

재발성 자궁경부암을 초기에 발견하는 경우 일부는 방사선 치료나 수술을 통하여 생존을 향상시킬 가능성이 있다. 그러나 수술 혹은 방사선치료로 인해 조직이 두꺼워지므로 골반 검진(pelvic examination)으로 국소 재발병변을 찾는 것이 어렵다. MRI와 CT 역시 이러한 경우 재발을 발견하기 어려운 경우가 많다. 한편, 자궁경부암이 골반측벽이나 후복막강 림프절에 재발하는 경우에는 완치가 어렵지만, 최근 치료방법의

Table 4. 자궁경부암의 치료효과 판정, 치료방침 변화에 대한 문헌

연구저자명 게제 논문지명 출판년도 국가	근거 의 수준	연구 형태	n	포함기준	연구대상자군의 특성	PET 영상획득방법	PET 판독 기준	PET 진단능 분석 결과 ----- 기존 검사들의 진단능	질병 확정 기준
치료효과판정 및 예측									
Kidd Cancer 2007 미국	2+	후향	287					치료전 SUV : 예후인자	
schwarz JAMA 2007 미국	2++	전향	152			PET		Tumor response, Survival	
Yen Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008 대만	2++	전향	70					치료전 PALN SUV > 3.2 : adverse factor	
Grigsby J Clin Oncol 2004 미국	2+	후향	152		pre/post CCRT			5-yr cause specific survival estimate (PET persistent/ PET new lesion/ PET remission 32%/ 0%/ 79%)	
Grigsby Int J Radiat Oncol, Biol, Phys 2003	2+	후향	76		RTx를 받은 10.4 개월내			persistent PET abnormal: poor 1yr PFS	
Yoshida Gynecol Oncol 2004 일본	3	case	3	advanced uterine cervical cancer	Advanced cervical ca treat with neoadjuvant chemotherapy	FDG PET		PET가 MR 보다 neoadjuvant chemotherapy 의 histologic response 잘 보여줌.	
Nakamoto Gynecol Oncol 2002 일본	2+	후향			only surveillance			high sensitivity in monitoring therapeutic response	
치료방침의 변화									
Chung Gynecol Oncol 2007 대한민국	2+	후향	52			PET/CT		23.0% change in management	
Bethocine Gynecol Oncol 2002	2+	후향	38		history of cervical cancer			52% change in tx plan	
Lai, Cancer 2004 대만	2+	전향	40	recurrent cervical carcinoma	Confirmed cervical ca. Tx failure but feasible candidate for curative salvage therapy	Dual phase FDG PET		55% change in tx. Sn92, AUC(area under curve) 0.962 ----- CT/MR sn 60 , AUC 0.771	Pathologic finding, clinical F/U
Dizendorf J Nucl Med 2003 스위스	2+	후향	202	prior to RTx		FDG PET		26%에 influencing stage& manage.	

발달로 국소병변의 재발이 줄어들었고 무재발기간도 길어졌다. 이런 이유로 초기에 자궁경부암의 재발을 발견하는 것이 더욱 중요해지고 있다.

현재 FDG PET이 재발성 자궁경부암의 진단에 유용하다는(fair) 문헌적 증거는 많다. 임상적으로 재발이 의심되는 경우에서 FDG PET은 CT에 비해 우수한 진단성능을 보이나 아직은 연구 환자수가 적어 통계적으로 신뢰구간(confidence interval)이 넓다. 후향적으로 연구한 치료후 관찰(post-treatment surveillance)에서도 FDG PET는 임상적으로 용인될 만한 예민도와 특이도를 보이나, 기존의 진단방법과의 직접 비교

는 이루어지지 않은 실정이다. FDG PET/CT는 재발성 자궁경부암에서 기존의 PET 스캐너 이상의 진단성적을 보이며 FDG PET의 위양성을 줄이는 데 크게 기여하고 있다(Table 3).

치료후 관찰기간 중 FDG PET에서 발견되는 비정상적 소견은 무진행 생존(progression free survival)기간의 단축과 관련이 있다. FDG PET을 이용하여 재발병변을 조기에 발견하면 생존(survival)을 증가시키고 이환율(morbidity)을 감소시키는 측면에서 도움이 된다. 재발암을 보다 빨리 발견하여 구제치료(salvage therapy)가 가능하다면 이를 통해 생존이 늘어날 수 있고 전이 병변을 발견함으로써 불필요하게 완치 목

적의 치료를 시도하기보다는 고식적 치료방침을 선택할 수 있어서 불필요한 위험도를 감소시킬 수 있다.

기존 검사에 FDG PET을 포함시키면 약 반수에서 재발성 자궁경부암의 치료 방향에 영향을 주고, 구제치료전에 추가적으로 FDG PET을 사용함으로써 생존율을 향상시킬 수 있었다. 따라서 자궁경부암을 앓았던 환자에서 FDG PET은 유용할 가능성이 높지만, 이를 확정하기 위해서는 FDG PET과 기존의 영상검사를 직접적으로 비교하는 전향적 연구가 필요하다(Table 4).

결론(Conclusion)

1. 진단 및 감별진단(C)

자궁경부암의 진단 및 감별진단을 위해 현재 임상적, 병리학적 방법이 널리 쓰이고 있으며 FDG PET의 이용에 대해서는 연구가 부족하다. 최근 PET/CT의 개발에 따라 해부학적 정보가 추가되면서 자궁경부암에 있어서 FDG PET/CT의 유용성에 관한 새로운 연구결과들이 발표되고 있다. 이러한 연구에 의하면 FDG PET/CT는 FIGO 병기결정에 보조적인 역할을 하며²⁾ 진행성 자궁경부암이 의심되는 특정 환자군에서 유용할 것으로 생각된다.

2. 병기 결정 및 예후 예측(A)

병기 결정 및 예후 예측에 관한 FDG PET의 유용성은 충분히 연구되어 있고, 치료전 림프절 병기 특히 대동맥측면림프절의 전이유무 판정에 FDG PET이 유용하여 환자의 치료 방침에 영향을 줄 수 있다.

3. 치료 후 재발 평가(A)

치료 후 재발을 발견하는 경우에서도 FDG PET은 매우 도움이 된다.

4. 치료 효과 판정 및 예측(C)

치료 효과 판정 및 예측에 관한 FDG PET연구가 발표되기 시작하였고 치료효과 판정에 유용할 가능성이 있다.

References

1. Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, et al. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy. I. A multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-85.
2. Loft A, Berthelsen AK, Roed H, Ottosen C, Lundvall L, Knudsen J, Nedergaard L, Højgaard L, Engelholm SA. The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical

- cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;106:29-34. Epub 2007 May 7.
3. Hope AJ, Saha P, Grigsby PW. FDG-PET in carcinoma of the uterine cervix with endometrial extension. *Cancer* 2006 Jan 1;106:196-200.
4. Lin CT, Yen TC, Chang TC, Ng KK, Tsai CS, Ho KC, Lai CH. Role of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in re-recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1994-2003.
5. Husain A, Akhurst T, Larson S, Alektiar K, Barakat RR, Chi DS. A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration. *Gynecol Oncol* 2007;106:177-80. Epub 2007 May 2.
6. Ogino I, Okamoto N, Andoh K, et al. Analysis of prognostic factors in stage IIB-IVA cervical carcinoma treated with radiation therapy: value of computed tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;15;37:1071-7.
7. Morice P, Sabourin JC, Pautier P, et al. Isolated para-aortic node involvement in stage IB/II cervical carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:123-5.
8. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2001;19:3745-9.
9. Narayan K, Hicks RJ, Jobling T, et al. A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:263-71.
10. Reinhardt MJ, Ehrhart-Braun C, Vogelgesang D, et al. Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET. *Radiology* 2001;218(3):776-82.
11. Sun SS, Chen TC, Yen RF, et al. Value of whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer. *Anticancer Res* 2001;21:2957-61
12. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, et al. Detection of pelvic lymph node metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging, and positron emission tomography. *AJR* 2001;177:343-8.
13. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol* 1999;17:41-5.
14. Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, et al. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 1999;40:1125-31.
15. Wright JD, Dehdashti F, Herzog TJ, Mutch DG, Huettner PC, Rader JS, Gibb RK, Powell MA, Gao F, Siegel BA, Grigsby PW. Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography. *Cancer* 2005 Dec 1;104:2484-91.
16. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, Colombo M, Mangioni C, Messa C, Fazio F. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 2006; 238:272-9. Epub 2005 Nov 22.
17. Chou HH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Ma SY, Chang CJ, Huang HJ, Chao A, Wu TI, Jung SM, Wu YC, Lin CT, Huang KG, Lai CH. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin*

- Oncol* 2006 Jan 1;24:123-8.
18. Grigsby PW, Dehdashti F, Siegel BA. FDG-PET Evaluation of Carcinoma of the Cervix. *Clin Positron Imaging* 1999;2:105-109.
 19. Miller TR, Pinkus E, Dehdashti F, et al. Improved prognostic value of 18F-FDG PET using a simple visual analysis of tumor characteristics inpatients with cervical cancer. *J Nucl Med* 2003;44:192-7.
 20. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer* 2007 Oct 15;110:1738-44.
 21. Yen TC, See LC, Lai CH, Tsai CS, Chao A, Hsueh S, Hong JH, Chang TC, Ng KK. Standardized uptake value in para-aortic lymph nodes is a significant prognostic factor in patients with primary advanced squamous cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:493-501. Epub 2007 Oct 23.
 22. Nakamoto Y, Eisbruch A, Achtyes ED, et al. Prognostic value of positron emission tomography using F-18-fluorodeoxyglucose in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2002;84:289-95.
 23. Mutic S, Grigsby PW, Low DA, et al. PET-guided three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;15;52:1104-10.
 24. Weber TM, Sostman HD, Spritzer CE, et al. Cervical carcinoma: determination of recurrent tumor extent versus radiation changes with MR imaging. *Radiology* 1995;194:135-9.
 25. Sironi S, Picchio M, Landoni C, Galimberti S, Signorelli M, Bettinardi V, Perego P, Mangioni C, Messa C, Fazio F. Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET/CT in the detection of recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:472-9. Epub 2006 Nov 16.
 26. Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA* 2007 Nov 21;298:2289-95.
 27. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Domeki Y, Kaji Y, Sugimura K. Performance of FDG-PET/CT for diagnosis of recurrent uterine cervical cancer. *Eur Radiol* 2008 Apr 19. [Epub ahead of print]
 28. Chung HH, Jo H, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB, Lee HP. Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence. *Gynecol Oncol* 2007;104:529-34. Epub 2006 Oct 16.
 29. Chung HH, Kim SK, Kim TH, Lee S, Kang KW, Kim JY, Park SY. Clinical impact of FDG-PET imaging in post-therapy surveillance of uterine cervical cancer: from diagnosis to prognosis. *Gynecol Oncol* 2006;103:165-70. Epub 2006 Mar 29.