

전립선암에서 ^{18}F -FDG-PET/CT

포천중문의과대학 핵의학과
전태주

^{18}F -FDG-PET/CT in Prostate Cancer

Tae Joo Jeon, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Pochon CHA University College of Medicine, Sungham, Korea

Prostate cancer is the second leading cause of cancer death of men in western countries and the death related to this disease in Korea is also getting increased. Although anatomic imaging tools such as transrectal US or MRI have been playing a great role in detection of primary prostate lesion, the evaluation of regional lymph node or distant organ metastasis using these modalities is not successful. ^{18}F -FDG PET scan is emerging diagnostic tool for various malignancies. Considering the usual characteristics of prostate cancer such as slow growing and osteoblastic metastasis, the application of FDG PET scan to this disease might be limited. However, in advanced prostate cancer refractory to chemotherapy, FDG PET scan show strong FDG uptake and SUV changes in serial PET scan can be a good indicator of treatment response. Although FDG PET can be useful only in limited cases of prostate cancer, its indication can be widened in future owing to rapid technical improvement and accumulated experiences in this field. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(suppl 1):116-120)

Key Words: prostate cancer, ^{18}F -FDG, PET

서 론

전립선암은 미국이나 유럽 등 서구 여러 나라에서는 전체 남성 암 사망자의 20%를 차지할 정도로 높은 빈도를 보이는 암이다. 이에 반해 2005년도 보건 복지부 통계에 의하면 우리나라에서 이 암의 빈도는 전체 남성암의 약 2.42% 정도로 상대적으로 비교적 낮은 빈도를 보이고 있다. 하지만 식생활의 서구화 및 급속한 고령화 추세로 볼 때 향후 그 빈도는 계속 증가할 것으로 예상된다. 전립선암의 연령분포를 살펴보면 45세 미만에서는 드물고, 50세 이후부터는 고령일수록 그 빈도가 높아져서 십만 명 당 100명 이상으로 증가하며 60대에는 십만 명 당 500명 이상, 70대에서는 800명 이상으로 급격히 증가한다.

전립선암의 정확한 원인은 아직 알려지지 않았으며 조직학적으로는 전립선의 선 세포(gland cell)가 암화 된 것으로 관찰되며 이들 세포의 증식에는 남성 호르몬이 중요한 역할을

하는 것으로 알려졌다. 이 종양은 크기가 작을 때에는 안드로젠 의존성을 가지는 천천히 자라는 암이었다가 진행됨에 따라 점점 안드로젠 비의존성의 보다 공격적인 암으로 변화하는 특징을 가지고 있다.^{1,2)}

임상적 고려사항

1. 진단 및 감별 진단

분화가 좋은 전립선 암의 경우 당 대사는 다른 암종에 비하여 낮은 것으로 알려져 있으며 치료받지 않은 원발성 병변의 81%에서 이와 같은 소견을 나타낸다는 보고가 있다.³⁾ 이와 같은 특성은 FDG-PET 스캔에서 전립선암이 다른 암종에 비하여 강한 섭취를 보이지 않는 이유로 생각된다. 전통적으로 전립선의 종괴의 진단에는 경직장 초음파가 많이 사용되었으며 초음파를 이용하면 생검 또한 용이한 장점이 있으며 조직 대조도가 좋은 MRI의 경우, 직장 코일을 사용할 경우 고해상도의 영상을 얻을 수 있다. 전립선은 해부학적으로 방광과 인접하여 있으므로 생리학적으로 신장을 통해 배출되어 방광에 축적되는 FDG의 특성상, PET을 이용하여 원발성 전립선암을 진단하기에는 많은 어려움이 있다. 이와 같이 방광에 축적된 강한 FDG의 간섭을 배제하기 위하여 이뇨제를 투여하여 진단의 정확도를 높이려는 시도가 있었으나 유의한 효과를 보

• Address for reprints: Tae Joo Jeon, M.D., Department of Nuclear Medicine, Pochon CHA University College of Medicine, 351 Yatap-dong Bundang-gu, Sungham 463-712, Korea
Tel: 82-31-780-5681, Fax: 82-31-780-5683
E-mail: tjjeon@cha.ac.kr

지 못한 것으로 보고 되었다.⁴⁾ 이상에서 살펴본 바와 같이 전립선 암의 원발성 병변은 암세포 자체의 증식성과 해부학적 위치 등을 고려할 때 FDG-PET스캔의 적용에 제한이 많은 편이다.

2. 병기 결정 및 예후 예측

전립선암의 경우도 다른 암들과 마찬가지로 장기 내에 국한되어 있을 경우에는 근치적 전립선제거술(radical prostatectomy), 방사선치료(external beam radiation)나 I-125를 이용한 방사선동위원소 치료 등을 사용하여 유사한 치료효과를 얻을 수 있는 것으로 알려졌다. 따라서 치료 전에 피막(capsule)의 파괴여부와 국소 혹은 원격 전이 등을 파악하여 전립선암의 정확한 병기를 결정하는 것이 좋은 치료결과를 위하여 매우 중요하다고 할 수 있다.

현재 전립선암의 기본 선별(screening) 검사로는 직장 수지감사(digital rectal examination)과 혈중 PSA (prostate specific antigen; 전립선 특이 항원) 레벨의 측정이 널리 사용되고 있으며 영상 검사로는 경직장 초음파(transrectal US)가 많이 사용되고 있다. 전산화단층촬영(CT)은 전립선 자체의 검사에는 한계가 있으나⁵⁾ 주변부나 원격 부위로의 전이를 평가하기 위하여 사용되고 있으며 골 형성성(osteoblastic) 골 전이가 흔한 이 암의 특성상 전신 골스캔 검사는 전통적으로 중요한 위치를 차지하고 있다. 또한 직장 코일(endorectal coil)을 이용한 자기공명영상(MRI)의 경우, 다양한 펄스 시퀀스를 이용하면 고해상도 뿐만 아니라 높은 조직 대조도의 전립선 영상을 가능하게 하여 이 암종의 진단에 좋은 결과를 나타내는 것으로 알려졌다.⁶⁾ 하지만 MRI역시 전이성 병변의 진단에는 한계를 가지고 있다.

이에 반하여 최근 들어 다양한 암종에서 그 사용이 급격히 증가하고 있는 양전자 방출 단층 촬영(PET 스캔)의 경우, 전립선암에서 어떠한 역할을 하는지에 대하여서는 아직 충분한 연구가 이루어지지 않은 상태이다. 우선 In vitro 연구에서는 Gleason score가 높은 전립선 암세포일수록 FDG 섭취가 높다는 사실이 보고 되었으며,⁷⁾ 임상연구에서도 PSA 수치와 FDG 섭취정도가 연관성이 있다고 알려졌다.⁸⁾ 하지만 아직도 많은 임상 연구에서 FDG PET이 전립선암의 영상에서는 그다지 좋은 결과를 보이지 못하는 것으로 보고 되었다.⁹⁾ 그러나 최근 PET장비의 비약적인 해상도 및 대조도의 향상을 고려할 때 성능의 한계가 있었던 초기 장비를 통하여 얻어진 결과만으로 전립선 암에 있어서 FDG PET의 유용성을 확정적으로 평가하기에는 어려운 점이 있다.

전립선암의 전이 부위로선 뼈가 가장 흔하지만 임파절, 간, 폐 등으로의 전이도 있을 수 있다. 이 때문에 앞서 언급한 바와 같이 뼈로의 전이를 찾기 위하여 전신 골 스캔이나 X-ray

검사를 시행하였으며 주변 임파절, 간 및 폐의 침범 여부를 보기 위하여 CT나 MRI를 시행하여 왔다. 하지만 이 검사들은 한번의 검사로 한정된 특정 부위의 영상만을 얻으므로 임상적으로는 한번의 검사로 전신을 포함하는 PET스캔이 전립선암의 전이여부를 평가하는데 보다 효율적일 수 있다는 주장이 있다.¹⁰⁾

또한 기존 검사의 문제점을 살펴보면 경직장 초음파의 경우, 비교적 전립선의 해부학적 구조를 잘 보여주나 검사자의 숙련도에 따라 결과가 차이가 날 수 있고, 전립선 자체를 제외한 주변의 평가에는 한계가 있다. 직장 코일을 이용한 MRI는 검사자체가 쉽지 않고 코일로부터 멀어질수록 급격히 신호강도가 약해지므로 역시 주변이나 원격 전이 부분을 평가하는 데에는 한계가 있다. CT의 경우도 계속적인 하드웨어와 소프트웨어의 발전으로 해상도는 향상되었으나 조직대조도가 낮다는 한계가 있으며 크기를 주된 척도로 하는 림프절 전이의 진단 역시 한계를 가질 수 밖에 없다.¹¹⁾ 이에 반하여 FDG PET 스캔은 조직의 당 대사 정도를 영상화 하므로 크기와 상관없이 림프절 전이를 보다 특이적으로 진단할 수 있다. 전신 골 스캔의 경우, 대체로 골형성성 전이(osteoblastic metastasis)를 잘하는 전립선암의 전이 병변을 진단하는데 적합하지만 이 또한 감마 카메라의 물리적인 한계로 인하여 위음성을 나타낼 수 있으며 우연히 병발된 외상성 혹은 퇴행성 병변으로 인하여 위양성이 발생할 가능성도 높다는 문제점이 있다. 이러한 점에 있어서는 골형성성 변화를 검출하는 것이 아닌 종양세포의 당 대사의 증가를 검출하는 FDG PET이 보다 특이적으로 골전이를 진단해 낼 것으로 기대하지만 높은 골 밀도와 낮은 종양세포 밀도를 보이는 골형성성 전이가 주로 나타나는 전립선암의 경우는 그 민감도가 상당히 낮은 것으로 알려졌다.^{12,13)}

3. 재발 평가 및 재발 시 병기 결정

전립선암의 국소 재발에서는 FDG PET의 결과가 좋지 않은 것으로 보고 되었으며¹⁴⁾ 원격전이의 진단에 있어서는 FDG PET이 역할을 할 수 있다는 보고도 있으나 이 또한 FDG PET의 경우, C-11 폴린을 이용한 PET보다는 그 결과가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. 하지만 최근에 발표된 review 저널에 의하면 FDG PET 특히 PET/CT는 해부학적 영상과 대사영상을 통합함으로써 비록 일차 진단에는 그 유용성이 높지 않으나 병기 결정이나 재발기 결정에는 유용하다고 언급되어 있다.¹⁰⁾

4. 치료 효과 판정 및 예측

대부분의 전립선 암은 성장과 전이에 있어서 안드로젠에 의존하는 것으로 알려져 있다. 따라서 이 호르몬의 차단은 효

Table 1. F-FDG PET in Prostate cancer. Summary of Literature Search

연구저자명	게제 논문지명	출판 연도	국가	근거의 수준	연구 기획 형태	연구 대상자 수	연구대상자군의 특성 - 포함기준	연구대상자군의 특성 - 인구학적 특성	PET 영상획득방법	PET 판독기준	PET 진단능 분석 결과	기존 검사들의 진단능	질병 확정 기준	연구대상군에 미친 영향
Schoder 등	Semin Nucl Med	2004	U.S.A.	2+	후향적	53	주로 경부림프절 종대로 인한 원발부위미상암	연령범위, 38-세	감쇠보정을 하지않은 일반적인 PET	타영상검사결과를 참고한 육안적 분석	PET에 의한 추가적인 진단=38%	기존 검사 종합적 진단 예민도 = 0%	병리적 확인 및 임상적인 추적관찰	38%에서 적절한 치료를 받게 함.
Yamaguchi 등	Eur J Nucl Med Mol Imaging	2005	Japan	2+	전향적	20	전립선의 원발부위암	연령범위 18 - 75 세	감쇠보정을 한 c11-choline PET	타영상검사결과를 참고한 육안적 분석	PET에 의한 추가적인 진단=40%	기존 검사 종합적 진단 예민도 = 60%	병리적 확인 및 임상적인 추적관찰	100%에서 적절한 원발병소를 찾아냄
Schoder 등	Clin Cancer Res	2005	U.S.A.	2+	후향적	91	34예의 림프절종대와 8예의 장막전이로 인한 원발부위미상암	언급없음	감쇠보정을 한 일반적인 PET	언급 없음	PET에 의한 추가적인 진단=31%	기존 검사 종합적 진단 예민도	병리적 확인 및 임상적인 추적관찰	PSA이상으로 의뢰된 환자의 31%에서 국소 혹은 전신적 병변 발견
Morris 등	Clin Cancer Res	2005	U.S.A.	2+	전향적	22	전립선암	언급없음	감쇠보정을 한 일반적인 PET	영상소견 및 SUV값	PET에 의한 추가적인 진단=54%	기존 검사 종합적 진단 예민도 = 90%	PSA수치	한가지 검사로 치료효과에 대한 평가가 가능
Shreve 등	Radiology	1996	U.S.A.	2+	전향적	34	원발 및 전이성 전립선암	평균연령 71세	감쇠보정을 하지않은 일반적인 PET	영상소견 및 SUV값	PET에 의한 검사 예민도 = 65%	언급없음	조직검사 결과	골형성성 전이에 있어서 높은 PPV를 보임
Fricke 등	Eur J Nucl Med Mol Imaging	2003	Germany	2+	전향적	25	원발, 전이성 및 재발한 전립선암	언급없음	감쇠보정을 하지않은 일반적인 PET	영상소견 및 SUV값	PET에 의한 검사 예민도 = 75%	언급없음	병리적 확인 및 임상적인 추적관찰	FDG 원격전이, C11-acetate PET은 국소 재발에 좋은 결과
Oyama 등	J Nucl Med	2003	U.S.A.	2+	전향적	46	원발, 전이성 및 재발한 전립선암	언급없음	감쇠보정을 한 일반적인 PET	영상소견 및 SUV값	acetate PET (59%)	FDG PET (17%)	병리적 확인 및 임상적인 추적관찰	Acetate PET이 우수한 결과
Hofer 등	Eur Urol	1999	Germany	2+	전향적	11	수술한 전립선암 환자	언급없음	감쇠보정을 하지않은 일반적인 PET	영상소견 및 SUV값	PET에 의한 검사 예민도 = 0%	조직검사	병리적 확인 및 임상적인 추적관찰	FDG PET이 수술후 재발 진단에 도움이 안됨
Jadvar 등	Oncol Reports	2003	U.S.A.	2+		12	재발이나 전이가 의심되는 전립선 암 환자	65-81세	감쇠보정을 한 PET	영상소견 및 SUV값	discordant imaging finding in 42%	언급없음	PSA수치	FDG PET이 전이나 재발 진단에 도움이 됨

과적인 치료방법이 될 수 있다. 몇몇 연구들은 전이된 전립선암에서의 FDG섭취가 그 질환의 생물학적 활성을 반영하고 이 때문에 FDG PET이 항암 치료나 호르몬 치료 후의 치료 효과를 모니터링하는데 사용될 수 있다고 주장한다.

문헌 검토

전립선암에서의 FDG-PET의 유용성에 관한 연구는 앞서 말한 여러 가지 특성 때문에 상대적으로 제한되어 있다(Table 1).

Schoder H 등의 리뷰에 의하면 전립선암은 임상적으로 다음과 같은 5가지로 나타난다.¹⁵⁾ 1) 저위험성 일차성암, 2) 고위험성 일차성암, 3) 성공적인 일차치료에도 불구하고 PSA상 재발한 경우, 4) 거세하지 않은 환자에서 진행성 전이로 나타나는 경우, 5) 거세한 환자에서 진행성 전이로 나타나는 경우인데 이들 임상적 상황에 따라 적절한 진단 방법을 선택해야 한다. 전립선 암에서의 PET의 역할은 아직도 빠른속도로 계속 발전하고 있는 이 장비의 상황을 고려할 때, 지금 당장 확언할 수는 없으나 초기에 퍼지는 전립선암의 양상을 파악하거

나, 진행된 환자에서 치료 후 경과 관찰에서는 매우 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 현재 시도되고 있는 PET 용 방사성의약품은 FDG 외에도 F-18-choline, acetate, C-11 methionine, F-18 fluoride 그리고 fluorodihydrotestosterone 등으로 다양하여 많은 가능성을 가지고 있으며 고위험군에서의 근처적 전립선 절제술 혹은 방사선치료를 시행하기 전에 적절한 병기 설정 및 국소 재발과 원격 전이를 찾아내는데 FDG PET은 중요한 역할을 할 수 있는 것으로 보고되었다.

그 밖에도 Lauretschuk 등에 의하면 전립선암에서의 FDG PET의 유용성은 일차병변의 평가에는 전립선암 세포의 특성, BPH와의 동반 가능성, 해부학적인 위치 등으로 인하여 상당한 제한점이 있는 것이 사실이나 치료 방침의 설정에 절대적으로 중요한 disease extent를 평가하는데 있어서는 분명히 FDG PET 자체로도 많은 장점을 가진다고 하였으며 특히 폐전이, 림프절 전이 및 간전이 등의 평가에 있어서 효과를 보이므로 일차 병기 설정이나 병기 재설정 시에 유용하다고 보고 한 바 있다.¹⁰⁾

결 론

전립선 암에서 PET 스캔의 유용성은 임상적인 상태와 각 환자의 암의 악성도의 정도에 강하게 영향을 받는다. 하지만 잘 선별된 환자군에서 시행된 연구는 많지 않으며 대부분의 과거의 여러 연구는 전립선암에서 FDG PET의 유용성이 낮은 것으로 보고가 되고 있으나 급격한 PET연관 기술의 발전을 고려할 때 과연 지금까지의 연구결과만으로 FDG PET의 유용성을 속단할 수 있는지는 의문의 여지가 있다.¹⁵⁾

1. 병기 결정 및 예후 예측(권고등급C)

전립선암의 예후 인자에는 여러 가지가 있으며 전통적으로 추적검사로 사용되는 다양한 진단방법이 있다. 일부 연구에 의하면 전립선암으로 수술 받은 환자에서 원발암의 FDG 섭취가 낮았던 경우, 재발 없이 생존하는 경우가 더 많은 것으로 보고 된 바 있다.¹³⁾ 하지만 원발암의 FDG 섭취가 낮은 경우에 FDG PET으로 골반 림프절로의 전이의 발견하는 데는 어려움이 있는 것으로 보고 되었다.¹⁶⁾ 반면 PSA의 재상승이 있는 환자에서 FDG PET은 재발 병변, 림프절 전이나 골 전이를 발견할 수 있다. 또한 PET/CT의 경우에는 해부학적으로 보다 정확한 위치 정보를 제공함으로써 병기 결정에 도움을 주는 것으로 보고 되고 있다.¹⁶⁾

2. 치료효과의 모니터링(권고 등급B)

FDG PET은 전립선내에 국한된 초기암과 같이 근처적인

치료가 가능한 경우에서 보다는 진행된 환자에서 방사선, 호르몬 혹은 항암 치료 등의 치료효과를 모니터링하는데 유용하다. 수술 후에 혈중 PSA치로 추적 관찰하는 환자에서 갑작스러운 PSA의 상승이 있을 경우 FDG PET은 국소 재발이나 원격전이를 확인하는데 효과적인 것으로 알려졌다.^{15,18)} 특히 기존의 CT나 MRI와 같은 해부학적 영상의 경우, 수술이나 방사선 치료 후에 나타나는 해부학적 구조의 변화 및 섬유화 등으로 인하여 위양성이나 위음성의 결과를 보일 수 있는 경우가 많으므로 이 경우, PET과 같은 기능적 영상 검사가 보다 정확한 정보를 제공할 수 있는 경우가 많다.

3. 전이의 진단(권고등급C)

일반적으로 FDG PET은 골형성성 골전이의 진단에 있어서 기존의 고식적인 골 스캔보다 좋은 결과를 보이지 못하는 것으로 알려졌으며, 비록 한번의 검사로 골조직 뿐 아니라 폐조직 및 기타 연조직을 함께 평가 할 수 있다는 장점을 가지고 있으나 아직 그 사용은 제한적이거나 기존의 검사들과 함께 시행되어야 할 필요가 있다.

References

1. Craft N, Chhor C, Tran C, et al. Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process. *Cancer Res* 1999; 59:5030-6.
2. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10:33-9.
3. Mathews D, Oz OK. Positron emission tomography in prostate and renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2002;12:381-5.
4. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine labeled deoxyglucose *J Urol* 1996;155:994-8.
5. Hricak H, Dooms GC, Jeffrey RB, et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging. *Radiology* 1987;162:331-6.
6. Yu KK, Hricak H. Imaging Prastate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000;38:59-85.
7. Agus DB, Golde DW, Sgouros G, et al. Positron emission tomography of a human prostate cancer xenograft: association of changes in deoxyglucose accumulation with other measures of outcome following androgen withdrawal. *Cancer Res* 1998;58: 30009-14.
8. Schoder H, Herrmann K, Gonen M et al. FDG PET for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:4671-9.
9. Effert PJ, Bares R, Handt S, et al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155:994-8.
10. Lauretschuk N, Davis ID, Bolton DM, Scott AM. Positron emission tomography and molecular imaging of the prostate: an update. *BJU International* 2006;97:923-31.

11. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urol* 1999;53:367-71.
12. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, et al: Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996;199:751-6.
13. Yeh SD, Imriaco M, Larson SM, et al. Detection of bony metastases of androgen-independent prostate cancer by PET-FDG. *Nucl Med Biol* 1996;23:693-7.
14. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, et al. Fluorine-18-fluoro-deoxy glucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1999;36:31-5.
15. Schoder H, Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 2004;34:274-92.
16. Sanz G, Robles JE, Gimenez M et al. Positron emission tomography with 18-fluorine-labelled deoxyglucose: Utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;84:1028-31.
17. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, et al. Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2002;4:99-104
18. Schoder H, Herrmann K, Gonen M, Hricak H, Eberhard S, Scardino P, Scher HI, Larson SM. 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res* 2005;11:4761-9.