

후두 편평상피암종의 림프절 피막외 침범에 대한 FDG PET/CT 영상의 유용성

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 핵의학과학교실²
주영훈¹ · 유이령² · 조광재¹ · 송지남¹ · 유동준¹ · 이호석¹ · 김민식¹

= Abstract =

Utility of FDG PET/CT Scans on Extracapsular Spread of Squamous Cell Carcinoma in the Larynx

Young-Hoon Joo, MD¹, Ie-Ryung Yoo, MD², Kwang-Jae Cho, MD¹, Jee-Nam Song, MD¹,
Dong-Joon Yoo, MD¹, Ho-Suk Lee, MD¹, Min-Sik Kim, MD¹

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery¹ and Nuclear Medicine,² College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Backgrounds : To evaluate the use of FDG PET/CT for the identification of extracapsular spread(ECS) with histologic correlation in laryngeal cancer. **Methods** : We reviewed 79 medical records of patients who underwent FDG PET/CT for laryngeal cancer before surgery. **Results** : ECS was present in 41.9%(18/43) dissected necks and in 34.5%(20/58) dissected cervical levels. There was a significant difference in the SUVmax between cervical lymph nodes with ECS and without ECS(6.39 ± 4.53 vs. 1.19 ± 1.64 , $p < 0.001$). The cut-off value for the SUVmax for differentiating with ECS from without ECS was 2.8 with the sensitivity of 85.7% and the specificity of 85.6%. **Conclusion** : The median SUVmax cut-off values of FDG PET/CT higher than 2.8 was associated with greater risk cervical lymph node metastasis with ECS in patients with laryngeal cancer.

KEY WORDS : Squamous cell carcinoma · Larynx · Lymphatic metastasis · Positron-emission tomography.

서론

후두 편평상피세포암 환자에서 경부림프절 전이의 유무는 가장 중요한 예후 인자 중 하나이며 피막외 침범(extracapsular spread)이 있으면 예후가 더욱 나쁘다. 경부 림프절로의 전이는 나쁜 예후를 예측하게 하는 인자지만 림프절의 크기와 수가 추가 되는, 현재 사용되고 있는 N병기는 예후인자로서 불충분함이 보고되고 있다.¹⁾ 과거에는 피막외 침범은 크고 고정된 림프절에 국한되어 있다고 알려졌으나 최근 3cm 미만

의 림프전이절의 많은 수가 피막외 침범이 있음이 밝혀졌다.^{2,3)} 이러한 피막외 침범이 중요한 예후인자로 알려져 왔지만 술전에 이를 알 수 있는 비침습적인 방법에 관한 연구는 미흡하다. 현재 피막외 침범을 알 수 있는 비침습적인 방법으로는 CT와 MRI가 있으며, 림프절 경계가 불분명하거나 연부 조직 침범(soft tissue infiltration)이 있는 경우에 의심할 수 있다. 피막외 침범을 진단하는 CT의 민감도는 81%, 특이도는 72%로 알려져 있으며, MRI는 57~77%의 민감도, 57~72%의 특이도를 보고하고 있다.^{4,5)}

최근 악성 종양의 진단에 F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography(¹⁸F-FDG PET)의 대사 영상과 CT의 해부학적 영상을 합성한 ¹⁸F-FDG PET/computed tomography(¹⁸F-FDG PET/CT)의 이용이 증가되고 있다. 이러한 조합된 방법은 해부학적인 위치확인고 진단적 정확성을 향상시키는 결과를 가져왔다.⁶⁾ FDG PET/CT는 두경부암 환자의 검

Received : November 1, 2012

Accepted : November 12, 2012

교신저자 : 김민식, 137-040 서울 서초구 반포동 505

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

전화 : (02) 2258-6211 · 전송 : (02) 595-1354

E-mail : entkms@catholic.ac.kr

사에서 기존의 영상기법보다 더 우위에 있다고 알려진 기능적인 영상기법으로, 두경부암의 경부림프절 전이의 탐지에 대한 FDG PET-CT의 민감도는 67%에서 96%에 이르며, 특이도는 82%에서 100%에 이른다.⁷⁻¹⁰⁾

본 연구에서는 저자들은 후두 편평상피세포암 환자에서 술전 FDG PET/CT를 이용한 경부림프절 피막의 침범의 탐지에 대해 유용성을 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 1월부터 2011년 7월까지 후두 편평상피세포암으로 진단받고 원발부위 및 경부 림프절 절제술을 시행하고, 술전에 FDG PET/CT를 시행 받은 총 79명의 환자를 대상으로 하였다. 모든 환자들은 조직학적으로 후두의 편평상피세포암으로 확인되었으며, 원격전이의 영상학적인 증거가 없었고, 근치적 절제로 치료받았다. 제외 대상은 원발부위만 수술 후 경부절제술을 시행받지 않은 환자, 비 편평상피세포암, 절제 불가능한 암종, 그리고 원격전이가 있거나 이전에 두경부암의 과거력이나 경부수술 또는 항암치료를 받은 적이 있는 환자들이다. 수술전 시행한 진단적 검사에는 이학적 검사, 내시경검사(panendoscopy), 두경부의 CT 혹은 MRI, FDG PET/CT, 흉부 단순방사선검사, 그리고 실험실검사가 포함되었다. 국소림프절의 상태를 결정하기 위하여 FDG PET/CT와 CT 혹은 MRI 결과가 평가되었으며, 영상에 기초한 경부림프절 분류의 구획(neck level system)에 따라서 경부림프절의 전이가 기록되었다. 후두 편평상피세포암의 원발부위 및 경부림프절의 병기는 American Joint Committee on Cancer(2002)의 분류에 따랐다.

2. 영 상

모든 환자들은 PET-CT 시행 전 6시간 동안 공복 상태를 유지하였다. 평균 550MBq의 ¹⁸F-FDG가 정맥투여 되었고, 60분 후에 스캐닝을 시작하였다. ¹⁸F-FDG를 주사 직전 측정된 혈당은 130mg/dL가 넘지 않았다. 평균 418.5MBq(11.3mCi)의 ¹⁸F-FDG를 정맥 주사하고 60분 경과 후 영상을 얻었다. PET-CT는 dual-section helical CT scanner(Somatom Emotion ; Siemens)와 full-ring PET scanner를 결합시킨 dualmodality PET-CT tomograph(biograph LSO ; Siemens Medical Solutions, Knoxville, Tenn.)를 이용하였다. CT 영상은 130kVp, 30 mAs, 폭조절(collimation) 4mm, 5mm 두께, 테이블 이동속

도 14mm/회전, 겐트리 회전 시간 800ms의 조건으로 얻었고 조영제는 사용하지 않았다. 뇌 기저부에서 허벅지 근위부까지를 머리에서 대퇴부의 방향으로 한 bed 당 2분간의 방출영상을 3Dmode로 얻어 CT를 기본으로 감쇠 보정하여 standard ordered-subset expectation maximization 알고리즘을 이용하여 재구성하였다. PET의 축상 공간해상도는 6.5mm였다. 모든 PET/CT 영상은 1명의 핵의학과 전문의가 양측 경부를 각각 5 level로 나누어 전산화 단층촬영의 결과와 연계하여 판독하였다.

3. 통 계

통계적인 분석에는 SPSS(SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) software package를 이용하였다. 영상기법간의 누적 민감도와 특이도에서의 차이는 McNemar test를 이용하여 통계적인 의미를 판단하였다. 수용자 반응 특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선 분석을 통해서 피막의 침범의 유무를 구별하였다. 유의확률 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 판단하였다. 수치자료는 평균±표준편차로 표기하였다.

결 과

1. 환 자

환자의 연령군은 48세에서 91세까지로 평균 연령은 62.6세였다. PET/CT를 시행 받은 총 79명의 환자 중 남자가 71명(89.9%)이었다. 암의 원발부위는 성문부 46예, 성문상부 29예, 경성문암 4예였다. 병리학적 병기는 T4가 13예, T3 43예, T2 21예, T1 2예였고, N2c가 10예, N2b 15예, N1 8예, N0 46예였다. 모든 환자들은 일차 수술 당시에 경부절제술을 시행 받았으며, 포괄적 경부절제술(comprehensive neck dissection)을 29명(36.7%)에서, 선택적 경부절제술(selective neck dissection)을 50명(63.3%)에서 시행하였다. 임상적 혹은 방사선학적으로 양측 경부림프절 전이가 의심되는 경우 양측 경부 청소술을 시행하였고 56명(70.9%)의 환자가 이에 해당되었다.

2. 림프절 병기(Table 1)

총 79명의 환자에서 135측(79+56)에 경부절제술을 시행받았으며, 469 level에서 FDG PET/CT 및 병리학적 결과가 분석되었다. 병리학적으로 135측의 절제된 경부 중 43측에서 림프절 전이를 보였고, 469 level 중 58 level에서 림프절 전이를 보였다. level별 분석에 의하면 경부림프절 전이의 탐지에 대한 FDG PET/CT의 민감도 및 특이도는 각각 77.6%와 92.9%였다. level별 분석에 따라 FDG PET/CT는 91.0%의 진단적 정확

Table 1. Results of the FDG PET/CT of dissected cervical nodes(n=469) of patients with squamous cell carcinoma in larynx

	TP	FP	FN	TN	Sensitivity*(%)	Specificity†(%)	PPV‡(%)	NPV§(%)	Accuracy¶(%)
FDG PET/CT	45	29	13	382	77.6	92.9	60.8	96.7	91.0

* : $[\text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})] \times 100$, † : $[\text{TN}/(\text{TN}+\text{FP})] \times 100$, ‡ : $[\text{TP}/(\text{TP}+\text{FP})] \times 100$, § : $[\text{TN}/(\text{TN}+\text{FN})] \times 100$, ¶ : $[(\text{TP}+\text{TN})/(\text{TP}+\text{TN}+\text{FP}+\text{FN})] \times 100$. FDG : 18F-fluorodeoxyglucose, PET : positron emission tomography, CT : computed tomography, TP : true-positive, FP : false-positive, FN : false-negative, TN : true-negative, PPV : positive predictive value, NPV : negative predictive value

도를, 60.8%의 양성예측도를, 그리고 96.7%의 음성예측도를 나타내었다.

3. SUV_{max} 기준치(Cut-off Value)분석

피막의 침범은 림프절 전이가 있는 43측의 경부 중 18측(41.9%)에서 관찰되었고, 58 level 중 20 level(34.5%)에서 관찰되었다. SUV_{max} 평균값과 피막의 침범은 유의한 통계학적 상관관계를 나타내었다($p < 0.001$)(Fig. 1). 병리학적으로 피막의 침범이 있는 경부 림프절의 SUV_{max}의 평균은 6.39 ± 4.53 (range 1.9~19.42)이었고, 피막의 침범이 없는 경부 림프절의 SUV_{max}의 평균은 1.19 ± 1.64 (range 0~5.7)이었다. 피막의 침범의 유무를 구별하기 위하여 ROC 곡선과 SUV_{max} 값을 이용하여 계산한 ROC 곡선 아래의 면적은 0.928 ± 0.032 ($p < 0.001$)이었다(Fig. 2). 이번 연구에서 ROC 곡선에 기초하여 설정한 SUV_{max}의 기준치는 2.8이었다. 민감도는 85.7%였고, 특이도는 85.6%였다.

고 찰

두경부암 환자에서 경부림프절의 전이는 생존 기간을 유의하게 감소시키기 때문에 적절한 치료를 위해서 림프절의 병기 설정은 매우 중요하다. 또한 피막의 침범이 있으면 예후가 더욱 나쁜데, 경부 림프절 전이가 있더라도 종양세포가 림프절내에 국한된 경우는 경부정소술 등의 치료를 시행하면 예후가 비교적 좋으나 종양세포가 림프절의 피막을 뚫고 주위 연부조직으로 침범한 피막의 파급이 일어난 경우에는 수술후 경부 재발률이 높으며 원격전이도 잘 일어나서 예후가 나쁜것으로 보고되었다.^{11,12} 전이 림프절에서 피막의 파급은 종양세포가 커감에 따라서 결국은 피막을 뚫고 주위조직으로 진행하므로 전이 림프절의 크기가 3cm 이상인 군에서 잘 일어난다고 받아들여져 왔으나 Annyas 등의 보고에 의하면 1cm 이하인 전이 림프절

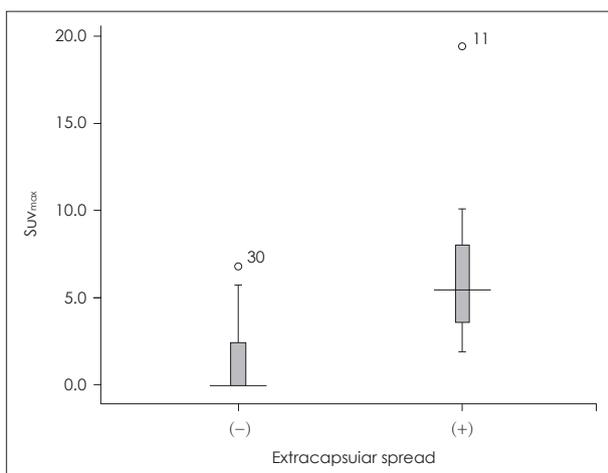


Fig. 1. Relationship between maximum standard uptake value (SUV_{max}) and extracapsular spread. There was a statistically significant difference between the SUV_{max} and extracapsular spread (SUV_{max}) without extracapsular spread= 1.19 ± 1.64 , SUV_{max} with extracapsular spread= 6.39 ± 4.53 .

에서도 23%에서 피막의 침범이 있는 것으로 보고되었다. 이는 전이 림프절 피막의 침범에 단순히 종양세포의 증가외에 다른 인자가 관여함을 시사하는 것을 의미하며 이러한 림프절의 피막의 침범에 관여 하는 인자를 밝히는 것이 종양의 침습기전에 대한 이해와 더불어 향후 치료에 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 보인다.¹³

비침습적으로 전신을 검사할 수 있는 고도로 민감한 기술인 전신 FDG PET/CT는 전이성 병변을 탐지할 수 있는 능력이 있다. FDG PET/CT 단독으로 림프절의 병기 설정에 대한 기존의 연구들은 61~96%의 민감도와 80~99%의 특이도를 보고하였고, 이는 CT/MRI 보다 더 높은 특이도를 나타내었다.^{14,15}

¹⁸F-FDG PET/CT에서 사용되는 ¹⁸F-FDG는 방사성 동위원소를 지닌 포도당 유사체로서, 당수송체(glucose transporter, Glut)를 통하여 세포 내로 유입된 후 더이상 대사가 되지 않고 세포내에 머무르며 양전자를 방출한다. 암세포는 세포 표면에 포도당 수송체의 수가 정상 세포보다 증가 되어 있어 더 많은 ¹⁸F-FDG가 암세포내로 유입된다. 따라서 기존의 영상의학적 검사는 인체내의 구조를 영상화하여 해부학적으로 병소부위를 찾아 진단하는 반면 ¹⁸F-FDG PET/CT는 해부학 변화 이전의 생화학적 변화를 영상화할 수 있다. 기존의 연구 결과와 같이, 이번 연구에서도 후두 편평상피세포암 환자에서 경부림프절 전이의 탐지에 대해 FDG PET/CT는 77.6%와 92.9%의 민감도 및 특이도를 나타내었다.

최근에는 FDG PET/CT 영상에 있어서 SUV_{max} 수치로 림프절 전이 여부를 확인하려는 시도들이 이루어지고 있다. 림프절

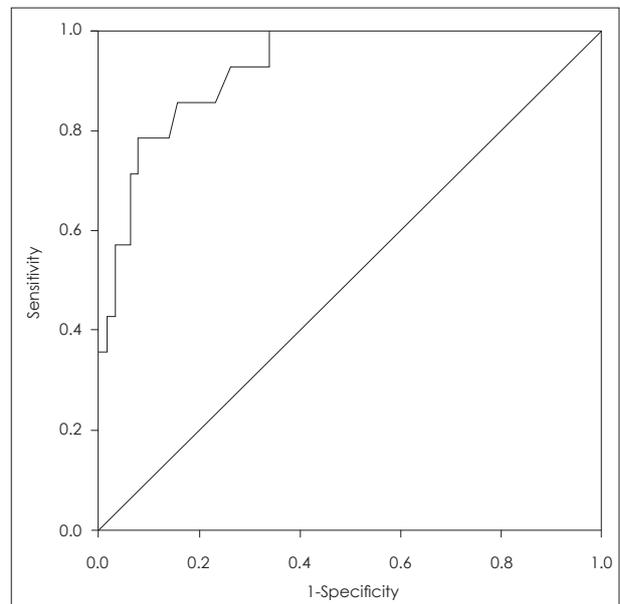


Fig. 2. ROC(Receiver Operating Characteristics) curve for semi-quantitative maximum standard uptake value(SUV_{max}) analysis and visual interpretation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography(FDG PET-CT) images for extracapsular spread in patients with laryngeal cancer [The area under the ROC curve(AUC) was 0.928 ± 0.032 , $p < 0.001$].

의 전이는 증가된 ^{18}F -FDG 흡수와 높은 SUV_{max} 수치를 나타내며, 악성과 양성 병변을 구별하기 위하여 2.0에서 3.0 사이의 값이 기준으로 사용되고 있다.^{16,17)} 이번 연구에서는 SUV_{max} 평균값을 이용하여 경부림프절의 피막외 침범 유무를 확인하였는데, 이들 사이에 통계학적으로 의미있는 상관관계가 있었으며 ROC 곡선을 이용한 SUV_{max} 기준치는 2.8로 나타났다. 이 값은 85.7%의 민감도와 85.6%의 특이도를 나타내었으며, 이는 기존의 CT나 MRI에 의해 얻어질 수 있는 것 보다 우월한 정도의 결과를 보였으나 이에 대한 논의는 추후 계속 이루어져야 할 것이다.

결론

후두 편평상피세포암 환자에서 FDG PET/CT를 이용한 SUV_{max} 기준치 2.8은 경부 림프절 전이 및 피막외 침범을 예측할 수 있는 인자로 사용할 수 있으며, 이를 통해 환자에 따른 적절한 수술 범위 및 치료 방법을 제시할 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 편평상피암종 · 후두 · 림프절 전이 · 양전자 방출 단층촬영.

References

- Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, et al. *Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: Prognostic factor of laryngeal cancer. Laryngoscope. 1991;101:502-506.*
- Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL, Borochoviz D, Sigler BA. *The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. Arch Otolaryngol. 1981;107:735-729.*
- Johnson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL, Thearle PB. *Cervical lymph node metastases: Incidence and implications of extracapsular carcinoma. Arch Otolaryngol. 1985;111:534-537.*
- Steinkamp HJ, van der Hoeck E, Bock JC, Felix R. *The extracapsular spread of cervical lymph node metastases: the diagnostic value of computed tomography. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 1999;170:457-462.*
- Steinkamp HJ, Beck A, Werk M, Felix R. *Extracapsular spread of cervical lymph node metastases: diagnostic value of magnetic resonance imaging. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 2002;174:50-55.*
- Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, et al. *Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography(FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: Comparison with CT and PET. J Clin Oncol. 2004;22:4357-4368.*
- Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. *Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Ann Surg. 2000;231:229-234.*
- Keyes Jr JW, Watson Jr NE, Williams 3rd DW, Greven KM, McGuirt WF. *FDG PET in head and neck cancer. AJR Am J Roentgenol. 1997;169:1663-1669.*
- Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Chan SC, Ko SF, et al. *^{18}F -FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. J Nucl Med. 2005;46:1134-1136.*
- Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, et al. *Prospective study of [^{18}F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. J Clin Oncol. 2006;24:4371-4376.*
- Johanson JT, Myers EN, Bedetti CD, Barnes EL, Schramm VL, Thearle PB. *Cervical lymph node metastasis: Incidence and implications of extracapsular carcinoma. Arch Otolaryngol. 1985;111:534-537.*
- Snyderman NL, Johnson JT, Schramm VL, Myers EN, Bedetti CD. *Extracapsular spread of carcinoma in cervical lymph nodes: Impact upon survival in patients with carcinoma of the supraglottic larynx. Cancer. 1985;56:1597-1599.*
- Annyas A, Snow GB, Van Slooten EA. *Prognostic factors of neck node metastasis: their impact on planning a treatment regimen. Presented at a meeting of the American Society of Head and Neck Surgeons, Los Angeles;1979. p.6.*
- Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. *PET imaging in oncology. Semin Nucl Med. 2000;30:150-185.*
- Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor G. *Prospective comparison of ^{18}F -FDG PET with conventional imaging modalities(CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. Eur J Nucl Med. 1998;25:1255-1260.*
- Paulino AC, Johnstone PA. *FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59:4-5.*
- Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW, et al. *Combined PET-CT in the head and neck: Part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. Radiographics. 2005;25:913-930.*