

## 췌장암 진단에서 PET의 적용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 핵의학교실

류진속

최근 종양 영상 진단의 두 가지 발전 방향 중 하나는 치료가 가능한 초기의 암을 진단하고자 하는 것이며, 다른 하나는 종양의 증식성, 공격성, 분화도, 수용체의 발현 여부 등의 여러 생물학적인 성질을 파악하고자 하는 것이다. 더불어, 악성 종양의 치료 방침을 결정하기 위해서는 종양의 크기와 범위, 치료에 대한 반응 정도, 치료에 따르는 부작용 여부 등을 파악해야 하는 요구도 충족해야 한다.

양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)은 인체의 생리 대사나 생화학적 변화를 영상하는 기능 영상으로서, 기존에 주로 이용되어온 해부학적 영상 방법들의 제한점을 보완하여 종양 진단에 있어서 점차 임상 적용이 확대되고 있다. PET은 1990년부터 전신 영상이 가능해지면서부터 본격적으로 암 진단을 위하여 임상에서 이용이 되기 시작하였고, 미국에서는 의료 보험에 1995년부터 폐암에 제한적으로 인정되기 시작하여 점차로 그 적용 범위가 여러 암으로 확산되면서 2000년도 이후에는 임상적용이 전세계적으로 활발해 졌다. 특히, 2002년 이후 CT와 PET를 하나의 기기에 접목하여 PET 촬영 시간을 획기적으로 줄이고 생리대사 영상과 해부학적 영상을 동시에 획득하는 일체형 기기가 개발되어 보급되면서 PET의 보급과 활용은 가속도가 붙게 되었고, 국내에서도 2004년 현재 여러 병원으로 보급이 확대되었다. 향후 이러한 PET/CT 영상은 앞으로 암 진단에서 그 역할이 크게 주목된다. 이 글에서는 췌장암의 진단에서 PET의 최근 적용에 대하여 살펴보고자 한다.

### 포도당 대사 영상을 이용한 종양 PET

PET에서 종양 영상을 위해 이용될 수 있는 방사성 의약품에는 혈류 영상 제제, 당이나 아미노산, 핵산 등의 대사 영상 제제, 항암제나 수용체 영상 제제등 매우 여러 가지 종류가 있으나, 현재 임상 검사에 가장 널리 쓰이는 방사성 의약품은 [F-18]-fluorodeoxyglucose (FDG)이며, 전세계적으로 현재 임상에서 시행하는 PET 검사 중에서 80~90%는 FDG를 이용한 검

사들이다.

암조직에서는 정상 조직에 비하여 일반적으로 포도당 대사가 항진되어 있고, 암의 악성도가 높을수록 그 정도가 심할 가능성이 높다고 알려져 있다. 즉, 암세포에서는 포도당이 세포 안으로 섭취되는데 관여하는 포도당 운반체(glucose transporter), 특히 GLUT-1의 발현이 증가되고, 세포 내의 포도당 대사의 첫 단계에 관여하는 효소인 hexokinase의 발현이 증가되어 암세포로의 포도당 섭취가 일반적으로 증가된다.<sup>1</sup> 빨리 증식하는 암 조직의 내부는 산소 공급이 부족하게 되어 anaerobic glycolysis가 일어나면서 조직의 포도당 요구량은 더 증가된다. 포도당 유도체인 FDG도 포도당과 마찬가지로 암 세포에 섭취가 증가되는데, glucose-6-phosphate는 계속 다음 단계의 대사로 진행되는 반면에 FDG-6-phosphate는 다음 단계의 대사가 진행되지 않고 세포 내에 집적된다. 따라서 FDG를 정맥 주사하여 조직에 섭취되기를 기다린 후 전신 PET 영상을 얻으면 포도당 대사가 항진되어 있는 암의 존재 유무, 전이 여부를 알 수 있다.<sup>2</sup>

PET을 이용하면 살아있는 인체의 암 조직에서 포도당 대사율의 증가 정도에 대한 절대적인 정량도 가능하다. 그러나, 정량 분석 방법은 통상의 임상 검사에 적용하기에는 복잡하기 때문에, 임상적으로는 간단한 반정량적인 방법인 표준섭취계수(standardized uptake value, SUV)를 구하거나 육안적으로 판정한다. 흔히 이용되는 SUV는 인체 내에 주입한 방사성의약품이 전신에 균등하게 퍼져 있다는 가정 하에 종양에 얼마나 평균보다 높게 섭취되어 있는지 나타내는 표준섭취계수(standardized uptake value; SUV)를 측정하거나, 체중 대신 체표면적이나 지방을 제외한 체적(lean body mass)를 이용하기도 한다.<sup>3</sup>

현재 FDG를 이용한 전신 PET 검사는 일반적으로 암의 진단과 병기 결정, 양성과 악성 종양의 감별, 악성도 결정, 수술, 항암제 치료나 방사선 치료 후 치료효과 판정 및 재발의 평가, 원발성 병소를 모르는 전이암이나 암표지자(tumor marker)가 증가 되어있는 환자에서의 원발암 및 전이암을 발견하는데 이용된다.

FDG는 PET 영상에 가장 흔히 유용하게 사용되고는 있으나, 종양 영상제로 이용하는데 있어서 제한점도 지닌 방사성 의약품이다. 즉, 감염이나 염증 조직에서도 포도당 대사가 어느 정도 항진되어 FDG의 섭취가 증가되어 암진단에서 위양성 소견을 나타낼 수 있다.<sup>4</sup> 포도당을 주로 사용하는 정상적인 뇌조직나 심근에서도 섭취가 증가되어 있고 간에도 어느 정도의 섭취를 보이며, FDG는 신장을 통해 요로와 방광으로 배설될 뿐만 아니라 위장관에도 정상적으로 전반적인 미약한 섭취증가를 보일 수 있어 이와 같이 정상적인 조직의 섭취는 암진단의 제한요소가 된다. 또한, 혈당이 높거나 조절되지 않은 당뇨 환자에서는 종양의 FDG 섭취가 감소되어 위음성 소견을 나타낼 수 있으므로 영상의 해석에 주의해야 한다.<sup>5</sup>

췌장 병변의 감별 진단

췌장의 양성 병변과 악성 병변을 감별하는데 있어서 FDG-PET의 예민도와 특이도는 71~100%와 64~100%로 보고되었다.<sup>6,7</sup> 1999년 이전의 대부분의 비교 연구에서 FDG-PET의 정확도는 CT의 정확도보다 우수하였다(표 1 참조). 따라서, 이와 같은 연구 보고 자료들을 바탕으로 2000년 European Consensus Conference에서는 양성과 악성 췌장 종괴를 감별하는데 있어서 FDG-PET을 “확립된 적응증”으로 분류하였고, 2002년 일본에서도 이와 같은 적응증에 FDG-PET의 보험 적용을 인정하였다. 즉, CT에서 명확한 종괴를 형성하고 있지 않으나 췌장암이 의심되어 시험개복술을 시행하고자 하는 환자에서 FDG-PET은 추가적인 정보를 제공하여 수술 전 진단의 불확실성을 줄이는데 도움이 된다.<sup>8</sup>

그런데, 고혈당을 보이는 환자들에서는 종양의 FDG 섭취가 저하되고 위음성을 보일 수도 있어서, 췌장에 병변을 가진 환자에서 자주 나타나는 당뇨와 glucose intolerance는 FDG-PET을 췌장암의 진단에 이용하는데 제한이 된다.<sup>8</sup> Zimny 등<sup>10</sup>은 106명을 대상으로 한 연구에서 전체적인 PET의 예민도와 특이도는 각각 85%와 84%이었는데, 정상 혈당치를 보인 환자

표 1. Differential diagnosis of pancreatic lesion

| Authors    | Year | No. of cases | FDGPET          |                 |              | CT              |                 |              | Clinical impact and additional information (%) |     |
|------------|------|--------------|-----------------|-----------------|--------------|-----------------|-----------------|--------------|--|-----|
|            |      |              | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Accuracy (%) | Specificity (%) | Specificity (%) | Accuracy (%) |  |     |
| Bares      | 1994 | 85           | 85              | 77              | 82           |                 |                 |              |  |     |
| Inokuma    | 1995 | 46           | 94              | 82              | 91           | >>              | 89              | 73           | 85   |     |
| Friess     | 1995 | 80           | 94              | 88              | 91           | >>              | 79              | 69           | 74   |     |
| Stollfuss  | 1995 | 73           | 95              | 90              | 93           | >>              | 80              | 74           | 78   |     |
| Zimny      | 1997 | 106          | 85              | 84              | 85           |                 |                 |              |  |     |
| Higashi    | 1998 | 34           | 93              | 67              | 88           |                 |                 |              |  |     |
| Bebelke    | 1999 | 65           | 92              | 85              | 91           | >>              | 65              | 61           | 65   | 43% |
| Imdahl     | 1999 | 48           | 96              | 100             |              | >               | 81              | 89           |  |     |
| Nakamoto   | 2000 | 47           | 96              | 75              | 87           |                 |                 |              |  |     |
| Diederichs | 2000 | 159          |                 |                 | 86           | =               |                 |              | 82   |     |
| Sendlar    | 2000 | 42           | 71              | 64              | 69           | =               | 74              | 46           | 68   |     |
| Kasperk    | 2001 | 124          | 84              | 66              |              | =               | 82              | 61           |  |     |
| Koyama     | 2001 | 86           | 82              | 81              | 81           | =               | 91              | 62           | 84   |     |
| Higashi    | 2003 | 53           | 65              | 93              | 81           |                 |                 |              |  | 60% |
| Higashi    | 2003 | 93           | 100             |                 |              |                 |                 |              |  | 38% |

군만을 대상으로 하면 예민도는 98%로 향상되었다고 하였다. 병변의 크기가 작은 조기암이나 병변의 tumor cell cellularity가 낮은 경우도 진단에 제한이 되며, mucinous cell type이나 desmoplastic reaction이 현저한 경우 위음성의 요소가 된다. 또한, CRP (C-reactive protein)가 증가된 급성췌장염 환자에서는 염증반응으로 인해 위양성이 초래되었다<sup>9</sup>. PTCD (Percutaneous transhepatic cholangio drainage) 튜브를 삽입한 경우나 ENBD(Endoscopic nasobiliary drainage)의 경로를 따라 FDG의 국소적 섭취 증가를 보일 수 있어 주의가 필요하다. 최근 2000년 이후의 연구 보고들은 PET와 CT의 진단 성적이 비슷하게 보고되고 있는데, 이는 아마도 CT 진단의 최근 발전에 기인한 것으로 생각된다. Nagamoto 등<sup>11</sup>은 지연 영상을 얻는 dual phase PET 스캔이 악성과 양성을 감별하는데 더 우수하다고 보고하였는데, 대부분의 악성 병변은 지속적으로 FDG 섭취가 증가하는 반면 양성 병변은 지연 영상에서는 FDG 섭취가 감소된다고 하여 PET 영상 방법의 개선과 더불어 앞으로의 더 연구가 필요할 것으로 보인다.

### 췌장암의 수술 전 병기 결정

국소 림프절 전이에 대한 병기 결정에 있어서는 FDG-PET이 helical CT보다 우수하지는 않으나, 간 전이를 포함하여 원격 전이에 대해서는 CT보다 정확하였다고 보고되었다.<sup>7</sup> FDG-PET은 혈당이 정상이며 간내 담즙정체가 없는 환자에서는 간전이를 진단하는데 있어서 97%높은 예민도와 95%의 특이도를 보였다.<sup>12</sup> 병기 결정에 있어서 전신 FDG-PET의 유용성은 다른 진단 방법과 비교하여 주로 원격 전이를 진단하는데 있으며, 한 연구에서는 43%에서 FDG-PET에 의하여 치료 방침이 유의하게 변하였음을 보고하였다.<sup>13</sup>

### 재발과 치료 효과 판정을 위한 FDG-PET

치료 효과 판정과 재발 진단에서 FDG-PET의 임상 자료는 매우 제한적이다. 이는 췌장암의 예후가 매우 불량함 편이고 추적 관찰 기간도 짧기 때문으로 생각된다. 치료 후 췌장의 재발암의 진단에서는 특히 다음과 같은 경우에 FDG-PET이 유용할 것으로 보인다.<sup>14,15</sup> 1) 수술이나 방사선 치료 후 췌장절제술을 시행한 자리에 감별이 어려운 불분명한 변화가 CT에서 관찰되는 경우, 2) 생검을 하기 어려운 간의 새로 생긴 병변이 있는 경우, 3) 혈청 종양 표지자의 측정치가 상승되거나 다른 기존 검사들에서 음성인 경우.

Maisy 등<sup>16</sup>은 항암치료 후 한 달 뒤 FDG-PET에서 섭취가 없으면 생존이 향상될 것을 가 르키는 지표가 된다고 보고하였다. 또한 췌장암의 SUV 값이 환자의 예후와 관련이 있다는 보고도 있다. 앞으로 이 분야의 적용에 있어서는 더 연구가 요구된다.

### PET-CT의 적용과 향후 발전

예민도가 매우 향상된 차세대 크리스탈을 이용한 PET 장비와 최신 MDCT (multi detector CT)가 결합된 최근의 첨단 영상 장비는<sup>17</sup> 강력한 진단 도구로 등장하여 앞으로 암진단에 있어서 많은 변화를 예고하고 있으며, 췌장암의 경우도 예외는 아니다. 아직까지 이러한 장비를 이용한 임상 결과는 보고가 드물지만, 정확한 병기 결정뿐만 아니라 치료 효과 판정과 재발 진단에도 효과적일 것으로 기대되며, 더 이상 CT와 PET의 진단 성적을 비교하는 것도 무의미할 것으로 생각된다. 그러나, 새로운 문제도 대두되는데 검사로 인한 방사선 피폭과 비용-효과 면에서도 해결되어야 할 과제들이 남아있다. 또, PET-CT 장비는 매우 고가이며 아직 어디에서나 이용할 수 있는 장비는 아니다. 통상은 PET-CT에서 CT는 조영제를 이용하지 않으며 일반적인 CT에 비하여 낮은 전류를 이용하므로 일반 MDCT에 비하여 영상의 질이 떨어진다. 따라서, FDG-PET와 조영제를 사용한 MDCT의 융합 영상이 통상의 PET-CT 보다 우수하다는 보고도 있다. PET-CT를 이용한 적정 영상 프로토콜은 계속 업그레이드되고 있는 장비의 성능과 더불어 아직 개발의 여지가 남아 있으며, 앞으로 여러 가지 다른 영상 기법들의 신속한 발전과 더불어 췌장암의 진단에서도 발전하는 다양한 영상법들의 지속적인 비교 평가가 이루어 져야 할 것이다.

최근에는 또한 종양 PET영상에 있어서 FDG 이외에도 아미노산과 핵산 등 다양한 방사성 의약품의 임상 적용을 눈 앞에 두고 있으며, 지속적으로 종양에 더 특이적인 방사성 의약품과 유전자 영상 제제들이 개발되고 있어 임상 의학에서도 바야흐로 “분자 영상”의 분야를 열어 가고 있다. 이 중에서 18F-Fluorothymidine (FLT)을 이용한 종양의 세포 증식성에 대한 PET 영상이 가장 유망한데, 이미 폐암과 대장암 등에서 보고가 이루어지고 있으나 췌장암에서는 아직 췌장암 세포주를 이용한 *in vitro* 연구 보고만 있을 뿐이다. FLT는 FDG에 비하여 간과 골수에 높은 섭취를 보이고 위장관에도 배후 섭취가 증가되어 있어서 병기 결정에는 FDG 보다 우수하지 않을 것으로 생각되나 국소 병변의 세포증식도를 반영하므로 췌장 병변을 감별 진단하거나 치료 예후를 예측하는데 있어서 역할이 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 PET을 이용한 췌장암의 진단에 있어서, 현재까지는 포도당 대사 영상이 주를 이루며 해부학적 영상 검사들의 단점을 보완하여 악성과 양성 병변의 감별, 병기 결정, 재발암의 진단, 치료 반응의 평가에 중요한 정보를 제공할 수 있는 검사 방법으로 정립되고 있다. 이를 효과적으로 진단에 이용하려면 각 적응증에서의 FDG-PET의 장단점을 이해하여 적절하게 적용되어야 할 것이며, 앞으로 새로운 다양한 방사성의약품의 개발 및 일체형 PET-CT의 적용과 융합 영상을 통하여 췌장암의 진단은 더욱 개선될 수 있을 것으로 전망된다.

## 참 고 문 헌

1. Brown RS, Wahl RL. Overexpression of Glut-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993;72:2979-85
2. Wahl RL. Principle and practice of positron emission tomography. Philadelphia; Lippincott Williams & Willkins; 2002. p100-10
3. Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, Wahl RL. Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction. *Radiology* 1999;213:521-5
4. Sugawara Y, Braun DK, Kison PV, Russo JE, Zasadny KR, Wahl RL. Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1238-43
5. Wahl RL, Henry CA, Ethier SP. Serum glucose: effects on tumor and normal tissue accumulation of 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in rodents with mammary carcinoma. *Radiology* 1992;183:643-7
6. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001;42:1S-93S
7. Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, et al. Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med* 1999;40:1784-91
8. Kato T, Fukatsu H, Ito K, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pancreatic cancer: an unsolved problem. *Eur J Nucl Med* 1995;22:32-9
9. Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med* 1998;25:259-64
10. Zimmny M, Bares R, FassJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma. a report of 106 cases. *Eur J Nucl Med* 1997;24:678-82
11. Nagamoto Y, Higashi T, Sakahara H, et al: Delayed FDG-PET scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer* 2000;89:2547-54
12. Forhlich A, Diederichs CG, Staib L, et al. Detection of livermetastasis from pancreatic cancer using FDG-PET. *J Nucl Med* 1999;40:250-5
13. Keogan MT, Tyler D, Clark L, et al. Diagnosis of pancreatic carcinoma: role of FDG-PET. *AJR* 1998; 171: 1565-70
14. Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas: diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. *Anticancer Res* 1999;19:2437-42
15. Jadvar H, Fischmann A. Diagnostic Utility of FDG-PET in the clinical management of patients with suspected recurrent pancreatic carcinoma after Whipple procedure. *Clinical Positron Imaging* 2000;3:156
16. Maisey NR, Webb A, Flux GD, et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas:a pilot study. *Br J Cancer* 2000;32:1811-7
17. Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-79