대부종양포회지 제6권 제3호 1995
Vol. 6, No. 3, Sep., 1995

난소암에서 양전자방출 단층촬영술의 효용성에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실, 핵의학과학교실*
강순범 · 오성일 · 고창원 · 전혜원 · 박창수 · 정준기* · 송용상 · 이효표

= Abstract =

Assessment of Ovarian Malignancy by Positron Emission Tomography(PET)

Soon Beom Kang, M. D., Seong Il Oh, M. D., Chang Won Koh, M. D., Hye Won Jeon, M. D.,
Chang Soo Park, M. D., June Key Chung,* M. D., Yong Sang Song, M. D.,
Hyo Pyo Lee, M. D.
Department of Obstetrics & Gynecology, Department of Nuclear Medicine,*
College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

One of the most important goals of modern gynecologic oncology is the adequate management of ovarian cancer. This includes early detection and differenciation of recurrence or residual tumor. A promising method is available today with the use of metabolic substrates used by tumor cells that are labeled with positron emitting isotopes and a special instrument capable of detecting the radiations in vivo. Measuring tumor metabolic characteristics appear also to differenciate tumor recurrence or residual tumor from surgical or irradiation changes which is important since this will not be differentiated by other modalities such as CT or MRI. The goal of this study was to determine the potential utility of whole-body PET using the glucose analogue 2-(^{18}F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose(F-18-FDG) for the detection of primary, metastatic, and recurrent ovarian cancer.

Six patients had imaging studies prior to laparotomy for suspected ovarian cancer. PET(Positron Emission Tomography) scans were done with an ECAT 921(Emission Computed Axial Tomography 921, Siemens/CTI). The results of this study show good correla-

Key Words : Positron Emission Tomography(PET), F-18 labelled deoxy-glucose(F-18-FDG), Ovarian Cancer

* 이 연구는 1995년도 보건의료기술연구 개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임.

tion between PET and pathological findings. The tumor detection rate of CT, MRI, CA-125, PET for ovarian cancer was 50%, 75%, 25%, 100%, respectively.

In summary, this work indicates that PET may be useful in the management of patients with ovarian cancers by identifying occult foci of metabolically active tumor that do not appear on morphological studies.

Ⅰ. 서 론

난소암의 진단방법은 기존의 X-선 영상법 이외에도 초음파, 전산화 단층촬영술(CT), 자기공명영상(MRI) 등의 등장으로 발전하였으나, 지금까지의 영상 진단방법으로는 1cm 이하의 종양을 발견하기는 어려운 한계가 있으며, 1cm의 종양에도 10억개 이상의 암세포가 존재함을 고려할 때 기존의 영상진단법으로 암 및 암의 재발을 조기에 발견하는 데에는 한계가 있었다.[1] 난소암은 우리나라의 여성암 중 그 빈도는 높지 않지만 대개의 경우 무증상으로 진행되기 때문에 조기진단이 어렵고 상당히 진행된 상태에서 진단되므로 예후가 매우 나쁜 종양으로 1차치료 후 난소암의 재발 여부는 기존의 전산화 단층촬영술(Computerized tomography, CT), 초음파(Ultrasonography, USG), 핵자기공명영상(Magnetic Resonance Image, MRI) 등으로는 잔류종양 특히 복막 및 장간막 등에 작게 퍼져 있는 경우 재발 여부를 판정하기가 어렵고, 진단복강경 등도 잔류암의 위치나 유착정도에 따라 그 유용성이 제한되므로 치료효과 및 잔류암의 존재 유무를 판정하기 위해서 이차추시개복술과 같은 침습적인 방법이 사용되어져 왔다.[2] 난소암에서 표준적인 영상진단방법은 민감도와 특이도가 낮으며 CA-125값은 증가시에는 진단에 도움이 되지만 증가되지 않을 경우에는 도움이 되지 않는다.[3] 그리하여 난소암의 조기진단, 수술이나 화학요법 등 치료방법의 개발, 치료효과를 조기에 정확히 평가할 수 있는 정량적인 방법, 예후의 판정, 그리고 재발 또는 잔류종양을 정확히 감별하는 것 등에서 보다 개선된 방법이 필요하다.

대부분의 질병에서 생화학적 변화가 해부학적 변화보다 먼저 일어나며, 특히 암조직에서 형태학적으로 검출이 가능하도록 성장하기 전 암조직의 대사양상의 변화를 조사하면 좀더 일찍 진단이 가능하며, 이러한 진단방법중의 하나인 양전자방출표지 대사물질의 섭취양상에 대한 영상검사(Positron Emission Tomography, PET)는 환자에게서 해부학적인 변화가 생기기 전에 기능적인 이상을 찾아낼 수 있어서 종양의 조기진단으로 가능한 방법이다.[4] 양전자방출 단층촬영술(PET)은 최근 핵의학 분야에서 급속히 발전하여 이용되는 영상법으로 이는 양전자(positron)를 방출하는 방사선 동위원소에 표지된 대사물 혹은 약제를 정맥 혹은 흡입 경로로 투여하여 체내 방사능분포를 PET 스캐너를 사용하여 영상화하는 새로운 기능적 영상기법이다. 전산화 단층촬영술(CT) 및 핵자기 공명영상(Magnetic Resonance Image, MRI) 등은 해상력이 우수한 영상기법이나 아직까지 해부학적인 병변을 주로 진단하는 데 이용되고 있으며,[5] 양전자방출 단층촬영술(PET)은 질병과정에 대한 독특한 생리적인 정보를 정량적으로 제공할 수 있으며, 환자의 임상평가 과정에서 해부학적인 병변이 없는 시기 또는 질환에서 병인연구, 진단, 예후판정, 치료방침 설정에 유효하게 사용될 수 있다.[6] 양전자방출 단층촬영술(PET) 영상의 특징으로는 첫째, PET 영상에서 감마선 감쇠(attenuation)의 영향을 없앨 수 있으므로 국소방사능 측정을 정확하게 할 수 있고, 둘째로는 PET에는 조준기(collimator)가 없으므로 단일광자방출 전산화단층촬영술(SPECT ; single photon emission computed tomography)보다 방사능 검출능이 훨씬 우수하며, 셋째로 주로 이용되는 동위원소들이 산소, 탄소, 질소 및 불소로서 인체의 생분자물질(biomolecule)의 주된 화학요소이므로 생화학적 및 생리학적 과정을 영상화하는 데 가장 적합하다고 할 수 있다.[7,8]

난소 종양에 관련된 대사특성의 평가의 응용가능성으로는 종양의 검출과 진단, 병기결정, 종양세포

의 분화정도 평가, 치료효과의 판정, 그리고 잔류종양조직의 유무와 수술 또는 방사선치료에 의한 형태학적 변화와의 감별 등이 있다. 대사특성의 평가에 이용될 수 있는 가장 효과적인 방법 중의 하나가 진신의 포도당 이용률에 의한 영상을 얻는 방법으로 이는 악성종양 세포에서는 당이용률이 항진되기 때문에 방사성표지 deoxy-glucose를 투여한 후에 섭취변화를 조사함으로써 검출되기도 하고 대사상태를 정량하는 것이 가능하다.[6] 종양세포가 당대사 양상에 있어서 정상조직과 다른 이유에는 여러 가지 요인이 관여하고 있으며 예를 들어 포도당의 facilated transport를 맡고 있는 세포표면의 glucose transporter의 표현양상(expression)이 다르다든지, 포도당의 인산화(phosphorylation) 등 대사에 관여하는 효소의 차이 등이 관여하기도 한다.[9] 난소암은 진신 전이가 있을 수 있기 때문에 대사의 변화를 측정하는 장비로 전이를 검출하고자 할 경우에는 넓은 영역을 검사할 수 있는 장치가 요망된다. 여기에는 넓은 시야의 검출기가 이용될 수도 있으나 또 다른 방법으로는 여러 개의 구간을 순차적으로 검출한 후, 진신의 대사물질 분포에 대한 영상으로 합하는 방법이 있다.[6] 최근 Dahlbom 등(1992)[6]은 이러한 이유로 후자의 방법을 이용한 진신 양전자방출 단층촬영기를 개발한 바 있다.

이에 본 저자들은 PET를 기존의 영상진단 방법인 CT, MRI 등과 종양표지물질인 CA-125와 비교함으로써, 난소암을 진단하여 재발유무를 알아내는 방법으로 PET의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

대상 환자군은 난소암 환자 6명으로 1995년 6월부터 1995년 9월까지 서울대학교병원 산부인과에서 추적진찰을 받던 환자들이었다. 이 중 4예의 환자는 수술을 시행받고 항암요법을 시행받은 환자로 임상적으로 무병상태(No evidence of disease)인 환자였으며, 2예의 환자는 이차추시개복술 이후 임상적으로 종양의 재발이 의심되는 경우였다. 이들 환자에서 수술을 시행받기 이전에 CT, MRI, CA-125, PET를 시행하였으며 수술을 시행하여 조직학적 결과와 비교하였으며 수술후 소견과 비교하였다. 대상 환자의 연령은 18세에서 69세 사이였으며, 평균 연령은 43.5세였다. 조직학적 분류상 장액성 난소암 2예, 점액성 난소암 1예, 기타 난소암 3예이었으며, 임상병기 별로 Ⅰa가 1예, Ⅰc가 2예, Ⅲc가 1예, 재발된 경우가 2예이었다(Table 1).

Table 1. Patient's Profile

Total number of patients		6
Mean age		43.5
Histologic type		
Serous	Cystadenocarcinoma	2
Mucinous	Cystadenocarcinoma	1
Adenocarcinoma		1
Endometrioid carcinoma		1
Endodermal sinus tumor		1
Surgical staging		
Ⅰa		1
Ⅰc		2
Ⅱc		1
Ⅲb		1
Ⅲc		1

2. PET 시행방법

사용한 양전자방출 핵종(Positron emitting radionuclide)은 ^{18}F로서, 인체대사에 필수적인 원소이고 반감기가 110분이었으며, 최대 양전자 에너지는 0.64MeV이며, 해상력은 FWHM(full width at half maximum)으로 0.22mm이었다. 사용한 PET 센터의 기기는 PET 스캐너, 사이크로트론, 컴퓨터 분석기기, 방사성의약품 자동합성장치 및 기타 기기이었다. PET 스캐너는 ECAT 921(Emission computerized axial tomoraphy ; CTI/Siemens Co, USA)을 사용하였다.

1) 전신영상 양전자방출 단층촬영 방법

TR13 사이클로트론(EBCO Co, Canada)으로 F-18-Fluorine을 만들어 자동합성과정을 거쳐 F-18-FDG를 생산하였다. 양전자방출 단층촬영을 시행하기 6시간 전부터 공복시키되 물의 섭취는 장려하였다. 준비가 되면 환자에게 검사에 대해 설명한 후 나비바늘로 10mCi의 F-18 FDG를 정맥주사하고 20ml의 생리식염수로 씻어 주사하였다. 주사한 지

30분이 지났을 때 소변을 보게한 후 앙와위로 테이블에 눕혔다. 촬영범위는 머리끝부터 시작하여 대략 무릎부위까지 약 150cm의 길이를 단계적으로 영상하였다. 각 단계당 총 7분씩 정적모드로 촬영하되 5분까지를 한 파일 그 뒤 1분 간격으로 각각 상이한 파일로 만들었다. 판독시는 5분, 6분, 그리고 7분간 영상을 따로 합성하여 비교가 가능하게 하며 차후 각 영상을 비교하여 현실적인 영상시간의 범위 내에서 적절한 해상력이 가능한 시간을 정하였다. ECAT 6.5B 소프트웨어를 사용하며 필터는 hanning, cutoff 0.4 로 전신영역의 투과상과 횡단면/관상단면/시상단면상을 얻었다(Fig. 1).

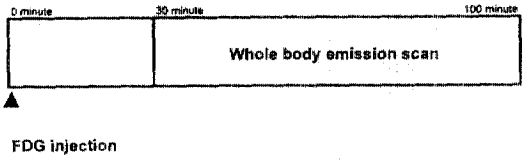

Fig. 1. The Procedure of whole body PET scan

2) 국소영역 추가 촬영이 필요한 경우

국소영상은 알고 있는 종양병변 부위의 재발 또는 잔여종양 여부를 알고자 할 때, 또는 기타 특정 관심부위의 정확한 확인이 요구될 때 시행하였다. 이 경우는 방사성화합물을 주사하기 전에 다음과 같이 투과스캔을 먼저 시행하였다. 환자를 테이블에 앙와위로 눕히고 관심영역을 촬영부위가 되도록 맞추어 확인하고 관심영역부위에 몸의 위치를 정확하게 펜으로 표시한 후 20분간의 투과스캔을 얻었다. 투과스캔이 끝나자 마자 방사성화합물을 정맥주사한 후 20ml의 생리식염수로 씻어 주사하고 환자를 테이블로부터 내리게 하였다. 주사한 지 30분이 지났을 때 소변을 보게한 후 앙와위로 테이블에 다시 눕히고 표시부위를 정확히 맞춘 후 20-30분간 방출스캔을 획득하였다.

국소부위 방출스캔이 끝난 직후 이어서 "1)"과 동일한 방법으로 전신영상을 시행하였다(Fig. 2).

Ⅲ. 연구 결과

대상환자군은 난소암 환자 6명으로, 이중 4명의 환자는 수술을 시행받고 항암요법을 시행받은 환자로 임상적으로 무병상태(No evidence of disease)인 환자였으며, 2명의 환자는 이차추시개복술 이후 임상적으로 종양의 재발이 의심되는 경우였다. 이들 환자에서 수술을 시행받기 이전에 PET, CT, MRI, CA-125를 시행하였으며 수술을 시행하여 조직학적 결과와 비교하였다(Table 2).

PET 시행 전에 실시한 종양표지검사인 CA-125치와 PET 소견과는 유의한 상관관계가 없었다 ($P>0.05$). 임상적으로는 무병상태이었지만 수술 후 종양의 재발이 확인된 환자 2예에서는 CA-125치가 2예 모두 정상범위였으며, 이 중 1예의 환자는 CT, MRI, CA-125가 종양의 재발을 발견하지 못하였으나 PET에서는 양성으로 수술진 종양의 재발이 확인되었다.

환자번호 3번은 CT, MRI, CA-125가 종양의 재발을 발견하지 못하였으나, PET에서는 양성으로 수술진 종양의 재발이 확인된 증례이다(Fig. 3, 4, 5, 6).

이 증례는 일차수술 후 임상적으로 무병상태였으며, CA-125가 외래추적 진찰중 증가하여 조영증강된 복부 골반부 CT를 시행하였는 데, 소견상 복수나 임파선증대, 재발이 의심되는 종괴는 없었다(Fig. 3). 다음은 같은 증례의 T_1 weighted MRI의 횡단면상이며, 재발된 종괴의 신호(signal)가 관찰되지 않았다(Fig. 4). 다음은 T_1 weighted MRI의 시상단면상으로 복강 내의 복수나 재발된 종괴의 신호(signal) 소견을 관찰할 수 없었다(Fig. 5).

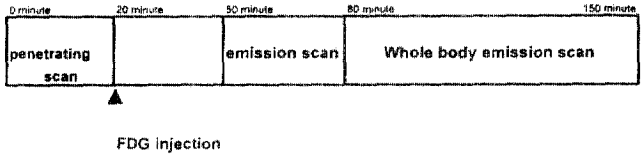

Fig. 2. Adding regional PET scan

Table 2. Results from investigated patients

No.	Ag	Stag	Pre-PET CA-125(U/ml)	Tumor Size#	Op	Cell type	PET findings
1	50	I c	694	8×6	1S	SeCCa	No evidence of tumor recruuence
2	18	I a	15	15×15	2S	EST	No abnormal hypermetabolic foci
3	69	IIIc	10	8×5	1S	ACA	Metastatic focus in the pelvic cavity
4	21	I c	7	20×15	2S	MuCCA	Hypermetabolic foci in the intrapelvic region ; regional metastasis
5	47	IIIb recus	236	10×10	2S	SeCCa	Multiful hypermetabolc foci in lymph nodes of neck Hypermetabolic foci in the abdomen ; R/O bladder invasion
6	56	IIc recur	4	3×3	2S	EnCA	Compatible with recurrent ovarian

; tumor size before primary surgery
ACA ; adenocarcinoma
SeCCA ; serous cystadenocarcinoma
EST ; endodermal sinus tumor
1S ; primary surgery
MuCCA ; mucinous cystadenocarcinoma
EnCA ; endometrioid carcinoma
Op ; operatiion
2S ; second look surgery

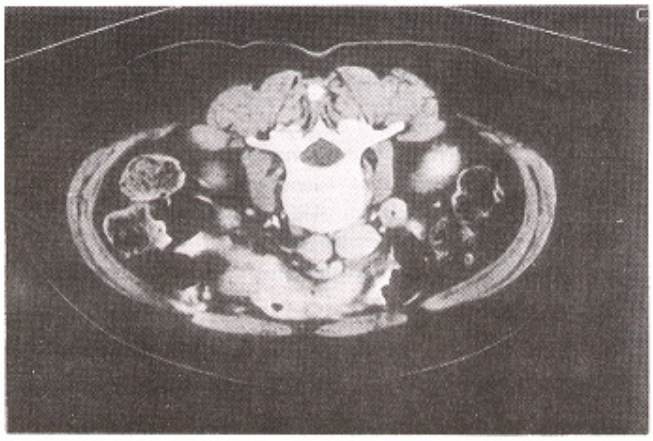

Fig. 3. The image of patient number 3 with enhanced of abdominopelvic CT scan after primary surgery. She was no evidence of disease state, there were no evidence of ascites or lymph node enlargements or recurred masses.

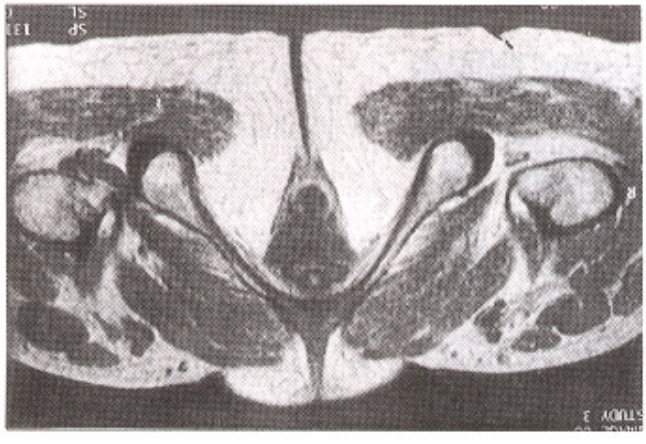

Fig. 4. The image of patient number 3 with axial T1 weighted MR image after primary surgery. There was not seen recurred mass evidence.

Fig. 5. The image of saggital T1 weighted MR image.
There were not seen ascites or recurred masses in the pelvic cavity.

마지막 소견은 같은 환자의 PET 소견상 중 관상단면상(coronal view)으로 정상적인 FDG 섭취가 많은 심장이 관찰되며, 방광으로 배출되어 bladder activity도 보이고 있다. 방광 뒤 편으로 장관이나 요관의 주행경로와는 잘 맞지 않는 국소적인 hypermetabolic uptake가 관찰되며, 골반 내에 hypermetabolic focus가 존재하고 모양상 임파선 activity가 의심되어 난소암이 재발된 것을 인지할 수 있었다(Fig. 6).

CT, MRI와 CA-125를 시행했을 때와 PET를 시행했을 때에 난소암에서 종양탐지율(tumor detection rate)은 병리조직상 양성으로 판명된 군중에서 CT, MRI, CA-125, PET가 얼마나 양성으로 탐지해 내었는가 하는 비율이다. 6예의 난소암환자 중 CT나 MRI로 난소암을 진단받은 경우에 종양탐지율을 분석하면, CT에서는 원발성암의 경우 1/2(50%), 재발성암의 경우 1/2(50%)이었고, MRI에서는 원발성암의 경우 2/2(100%), 재발성암의 경우 1/2(50%)이었으며, CA-125에서는 원발성암의 경우 0/2(0%), 재발성암의 경우 1/2(50%)이었고, PET의 경우 원발성암의 경우 2/2(100%), 재발성암의 경우 2/2(100%)이었다(Table 3).

Table 3. Tumor detection rate in ovarian cancer

	CT	MRI	CA-125	PET
1S	1/2(50%)	2/2(100%)	0/2(0%)	2/2(100%)
2S	1/2(50%)	1/2(50%)	1/2(50%)	2/2(100%)
Total	2/4(50%)	3/4(75%)	1/4(25%)	4/4(100%)

CT ; Computerized Tomography
MRI ; Magnetic Resonance Imaging
PET ; Positron Emission Tomography
1S ; after primary surgery
2S ; after 2nd look operation

Ⅳ. 고 찰

난소암의 진단은 기존의 X-선 영상법 이외에도

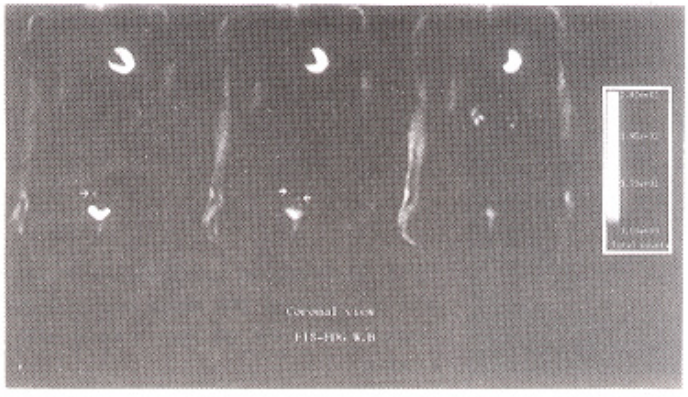

Fig. 6. The coronal PET image of patient number 3.
This image shows the heart with normal FDG uptake, bladder activity in excreting to the bladder, and hypermetabolic uptake behind the bladder. Namely, hypermetabolic foci exist in the pelvic cavity.

초음파(ultrasonography), 전산화 단층촬영술(computerized tomography), 자기공명영상(magnetic resonance image) 등의 등장으로 매우 발전하였으나, 아직도 조기진단은 해결해야 할 과제로 남아 있다.[10] 특히 지금까지의 영상 진단방법으로는 1cm 이하의 종양을 발견하기는 어려운 한계가 있으며, 1cm의 종양에도 10억 개 이상의 암세포가 존재함을 고려할 때 기존의 영상 진단법으로 암 및 암의 재발을 조기에 발견하는 데에는 한계가 있었으며,[11,12] 이에 대한 해결책으로 등장한 것이 바로 PET이다.[13] PET는 1950년대와 1960년대 사이에 2차원 염화요오드(Sodium iodide) 검출기형 스캔기기가 그 효시이며, 그 이후 이중 검출기형 카메라가 개발되었다. 그 후 원형으로 개발된 염화요오드(Sodium iodide) 검출기가 개발되었고, 이는 양전자용 검출기의 모체가 되었다. 이는 의학영상에 있어서 획기적인 진기가 되었고, 1978년 전산화 단층촬영술(CT)가 Housenfield에 의하여 개발되어 PET 영상 원리의 시초가 되었다. 최초의 PET 기기는 1974년 Phelps와 Ter-Pogossian 등에 의하여 개발되어 PET의 원리와 기술에 큰 진전을 보여 멀티크리스탈(multicrystal) 및 이중머리(dual-head) 회전형 집점카메라 PET 체계(Anger Camera PET System)가 출현하였다. 이어서 원형 PET 스캐너가 개발되었고 이후 최초로 time of flight PET 장비가 제작되었다. 그 후 연구용 PET 센터가 1970년대에서 1980년대에 걸쳐 북미, 유럽 및 일본에 설립되었고 이에 따라 새로운 장비, 새로운 양전자 동위원소 표지화합물 개발 및 표지자 역동학적 검사방법 등이 연구되었으며, 1980년대 중반에는 PET 전용 사이클로트론(cyclotron)이 개발되었다. 덧붙여서 방사성 화합물을 통상적으로 생산할 수 있는 자동합성장치가 개발되었다.[10,13]

PET는 조직의 생화학적 특성을 반영하며,[14] 정상세포와 종양세포 사이의 생화학적 차이를 이용하여 원발병소나 전이병소에서 종양을 영상진단하며, 조직의 방사선 투과성 차이나 수분함유량 등의 차이를 이용하는 다른 방사선학적 방법과는 달리 세포의 생화학적 특성의 차이를 이용한다.[4] PET는 양전자를 방출하는 방사성 동위원소 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F 등을 이용하며, 핵에서 양전자가 방출되면 양전자는 전자와 충돌하게 되고, 그 후 광속으로 광자를 방출하게 된다. 이 광자의 양을 측정한 후 자료를 분석하여 영상 이미지를 얻게 된다.[14,16] Fluorine 18-FDG는 종양학 분야의 PET에서 가장 많이 사용되는 물질이며, 약물의 흡수 및 종양내 축적 등이 정상조직과는 다르다. 양전자를 방출하는 방사선 약물인 2-(^{18}F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)는 포도당 유사체로 세포의 정상적인 포도당 이전 기전(glucose transfort mechanism)에 의해 세포 내로 이동한 후 헥소키나제(hexokinase)에 의해 인산화된다.[14,16-18] Glucose 6-phosphate와는 달리 FDG 6-phosphate는 더이상 대사되지 않아서 세포 외로 확산되지 못하고, 세포 내에 있게 된다.[18-20] 그리하여 PET는 포도당의 흡수와 이용률에 따라 영상이 만들어지게 된다.[13] 뇌와 같이 포도당만 에너지원으로 이용하는 기관에서의 PET는 정상과 질병상태에서의 신경계의 기능 이해에 도움을 주었다.[3] 뇌암에서는 PET FDG 연구에서 당분해가 높을수록 조직의 분화가 높고 예후가 나쁘다고 하였다.[21] 또한 종양의 치료시에 당분해가 감소하여 PET FDG가 치료효과를 알아보는 방법으로 이용될 수 있다고 하였다.[22] 그러나 F-18-DPG의 대사는 암세포에서만 특이적으로 일어나는 현상은 아니다.[23] Dahlbom과 Hoffman 등(1990)[6]에 의해 개발된 전신 종양 PET(whole body PET)방법은 종양의 진이를 파악하는데 특히 유용하며,[3] 이 방법을 사용하여 유방, 폐, 뼈, 간 등에서 종양의 진이가 확인되었으며 난소암 영역에서는 Karlan 등(1993)[3]이 난관암에서 PET FDG를 이용하여 진이와 국소재발을 보고하였다. 전신종양 FDG-PET 영상은 이차원적인 영상뿐만 아니라 단층촬영도 가능하게 하여 종양의 위치를 확인하고 여러 종류의 종양에서 확산 정도를 확인할 수 있게 한다.[24] 전신종양 PET는 시간이 많이 걸리는 단점이 있으나, 감쇠보정(attenuation correction)과 정량적 정보분석(Standardized Uptake Value ; SUV 또는 다른 변수)을 통해 CT나 MRI의 유용한 대용 방법이 될 수 있을 것이다.[6] F-18-FDG를 이용한 전신종양 PET는 비용대비 효과면에서 유리하며, 재발이나 진이가 의심되는 환자의 진단에 이용시 비침습적인 방법이라는 장점이 있다.[23]

난소암에서의 PET의 이용을 알아보면, 난소암은 우리나라 여성암 중 그 빈도는 높지 않지만 대개의

경우 무증상으로 진행되기 때문에 조기 진단이 어렵고 이미 60%이상에서 상당히 진행된 상태에서 진단되어 5년 생존율이 30%에도 못 미치는 예후가 매우 나쁜 종양이다. 또한 1차 치료 후 난소암의 재발 여부는 기존의 CT, 초음파, MRI 등으로는 잔류종양 특히 복막 및 장간막 등에 작게 퍼져 있는 경우, 재발 여부를 판정하기가 어렵고, 진단복강경 등도 잔류암의 위치나 유착 정도에 따라 그 유용성이 제한된 실정이므로 치료효과 및 잔류암의 존재 유무를 판정하기 위하여는 이차추시개복술과 같은 침습적인 방법이 사용되고 있었다.[2] 또한 일반적으로 사용되는 CA-125를 이용한 방법과 통상적으로 사용되는 영상진단방법은 민감도와 특이도가 높지 않다. 재발성 난소암의 치료는 완치시킬 수 있는 방법이 없고 재발을 조기에 진단할 수 있는 방법이 적절하지 않아, 이차추시개복술시 위음성율이 50% 정도까지 보고되고 있다. 난소암에서 표준적인 영상진단방법은 민감도와 특이도가 낮으며 CA-125 값은 증가시에는 진단에 도움이 되지만 증가되지 않을 경우에는 도움이 되지 않는다.[3]

(F-18)2-fluoro-2-D-deoxyglucose(F-18-FDG)를 사용하여 난소암 환자에서 PET를 시행한 보고는 많지 않은 실정이다.[23,25,26] Karlan 등(1993)[3]은 진신 PET FDG를 이용하여 진단시 이차추시개복술에서 확인된 모든 종류의 육안적 병소를 수술 전에 진단하였으며 종양의 성질, 양성 또는 악성여부, 골반내 종양의 종류 등을 수술전 PET FDG로 확인하였다고 보고하였다. 또한 PET가 불필요한 이차추시개복술을 줄여 환자의 이환율을 낮출 수 있다고 하였다. Hubner 등(1993)[23]은 51명의 난소암 환자를 대상으로 시행한 연구에서 CT의 민감도는 82%였으며 특이도는 53%라고 하였으며 PET의 민감도는 93%이었으며 특이도는 82%라고 하였다. 그러나 조직에서의 FDG의 흡수는 종양에만 특이적으로 일어나는 변화는 아니며 양성염증반응, 수술후 염증, 근염, 유방염 등에서도 관찰된다. 그러나 FDG의 흡수정도는 염증과 종양의 경우가 달라 감별이 가능하다.[24] 정상조직과 종양조직을 구분하기 위하여 standardized uptake value(SUV)를 PET에서 사용하여 암과 정상조직의 경계를 SUV가 3.0 이상인 경우라고 하였다. 또한 FDG PET는 양성예측도 및 음성예측도가 CT보다 높지만 PET와 CT를 병합하여 사용하면 음성예측도가 100%에 가깝다고 하였다.[23] 최근에는 이차추시개복술을 시행하지 않는 것이 좋다는 보고도 있어 이의 대용으로 PET FDG가 사용될 수 있다고 한다.[3] Karlan 등(1993)[3]은 13예의 난소 또는 난관암으로 whole-body PET을 시행하였으며, 6예의 환자는 임상적 관해가 있는 환자로 이차추시개복술을 시행하기 전에 PET를 시행하였으나 병변이 관찰되지 않았으며, 이차추시개복술 또는 삼차추시개복술을 시행하였을 경우에 육안적 또는 병리조직학적 병소가 관찰되지 않았다. 또한 5예의 환자에서 조직병리학적으로 잔류암이 관찰되었으며, 7예는 이학적 검사와 혈액검사, 일반적으로 상용되는 영상진단방법으로 재발이 의심되었으며 PET에서도 6예가 확인되었다. Hoh 등(1993)[24]은 조직학적으로 난소암이 확인된 환자에서 시행한 PET에서 3예에서 PET 진단이 양성으로 확인되었으며 2예에서는 확인되지 않았다고 하였다. 확인되지 않은 2예 중 1예는 종양이 현미경적으로 존재하고 악성복수가 있는 경우와 종양의 크기가 0.5cm 이하인 경우였다. 위양성 결과는 장액성낭선종(serous cystadenoma), 자궁내막증, 자궁내막종에서 관찰되었으며 위음성결과는 자궁경부 편평상피암, 중피종(mesothelioma), 경계성 장액성 난소암(borderline serous tumor of ovary)에서 관찰되었다. Wahl 등(1991)[27]은 원발성 난소암 4예를 PET를 이용하여 진단하였으며, Gupta 등(1992)[25,26]은 재발한 난소암에서 PET를 5예의 환자에서 진단하였다고 하였고, 1993년에는 13예의 경우를 추가하여 보고하였다. 이러한 연구에서 F-18-FDG를 이용하여 PET를 시행하는 것이 난소암 진단에 유용한 방법이라고 하였다.[25-27] 또한 종양표지물질이 증가하거나 진산화 단층촬영(CT)에서 종양이 의심되는 환자에서 PET가 이차추시개복술을 대치하거나 연기할 수 있을 것으로 생각된다.[23] 본 연구에서도 Table 2의 결과에서 보듯이 PET의 결과가 추시개복술 후의 병리조직검사와 일치하여 상기 가정을 뒷받침하였다. 환자번호 1, 2에서 PET 소견은 정상이었고, 이후 이차추시개복술 후 시행한 병리조직 소견과 일치하여 PET가 향후 이차추시개복술을 대치할 수 있을 것으로 생각된다.

종양조직에서 포도당 분해 증가의 기전은 잘 알려져 있지 않으나, 쥐 섬유아세포에 암유전자를 주

입하였을 경우 tritiated deoxyglucose의 세포내 유입이 증가하고 세포 내로의 포도당 이동에 관여하는 전령리보핵산(mRNA)이 증가한다.[28] 또한 성장인자(growth factor)를 세포주에 첨가하거나 세포의 암화시에는 세포막에서의 포도당 이송, 포도당 이송 물질(glucose transporter molecule), 전령리보핵산이 증가한다.[29] 최근에 종양의 포도당 대사의 특징을 이용하여 종양의 진단 및 추적관찰에 양전자 단층촬영(Positron Emissoin Tomography; PET)을 이용한 연구들이 보고되고 있다.[23] PET는 전통적인 해부학에 기초를 둔 영상진단방법과 달리 종양의 대사 특징을 이용한 영상진단으로 종양의 복강내 재발뿐만 아니라 복강외 재발도 알 수 있는 유용한 방법이다.[3] PET에서 영상은 해부학적 구조들을 잘 구분하지는 못하지만 기존의 다른 영상진단방법과 병합하여 사용하면 종양의 생화학적, 생리학적 변화의 정보를 동시에 평가할 수 있는 장점이 있다.[23] 또한 PET는 안전하고 유용성이 높아 좋은 진단방법으로 사용될 가능성이 있으며, PET는 종양의 성장 또는 소실시 CT나 MRI 등의 영상진단으로 해부학적 변화를 진단하기 전에 종양의 진단이 가능하다는 장점이 있으며,[24] PET의 종양 탐지율이 원발성암에서 2/2(100%), 재발성암에서 2/2 (100%)로 CT, MRI, CA-125보다 높다는 사실을 알 수 있다(Table 3).

PET의 안정성을 살펴보면 방사능에 의한 피폭량은 극미하며, 일반적으로 핵의학 검사에 이용되는 양전자방출 핵종의 반감기가 매우 짧아 방사능이 단시간에 감소하기 때문에 체내에 투여되어도 그것에 의한 피폭선량은 대단히 적고 종래의 핵의학 검사와 비교하여도 극미한 양이다. 또 방사성 약제의 투여량도 체내에서 작용을 일으키지 않을 정도로 미량이므로 PET는 안전한 검사라 할 수 있다. 보통 검사목적에 따라 방사성 약제를 기체로 흡입시키기도 하며, 대개는 정맥 내에 주사한 후 양전자 카메라의 침상 위에서 촬영하는 시간만 있으면 된다. 검사에 따라서는 채혈을 하기도 하지만 PET는 검사자에게도 안전하고도 쉬운 검사이다.[6,13]

종양의 대사특징을 이용한 영상검사에 대한 연구개발활동은 암의 조기진단이나 치료효과의 조기평가, 예후판정, 재발 또는 잔류종양 감별 등의 개선을 위해 활발히 진행되고 있다. 이는 종양세포가 일상적으로 이용하고 있는 대사물질을 양전자를 방출하는 방사성 동위원소로 표지시켜서 환자에게 정맥주사한 후 종양조직에서 섭취되는 원리를 이용한다. 표지된 대사물질의 체내분포를 검출하기 위한 양전자방출 단층촬영기라는 장비가 국내에는 갖추어지지 않아 연구에 어려운 점이 있었으나 1994년에 국내 처음으로 본원에 양전자단층촬영기 및 사이클로트론이 갖추어지게 되었으므로 이를 이용한 연구가 가능하게 되었다. 특히 서울대학교병원에서는 동시에 47면의 고해상력 단층촬영을 얻을 수 있고, 전신스캔이 가능한 제4세대 양전자방출 단층촬영기가 설치되어 활용되고 있다.

본 연구는 난소암의 대사특성을 이용한 영상검사법을 확립하고 그 임상적인 유용성을 밝히고자 하였으며, 연구 과정에서 한국인에 가장 적절한 검사방법과 결과 데이타가 축적되는 효과가 있었다. 난소암으로 수술과 장기간에 걸쳐 항암제치료를 받은 환자들의 증례가 6예밖에 되지 않아 의미있는 데이타로 미흡하지만, 앞으로 더 많은 증례가 축적되고 PET의 성능이 향상되면 유의한 데이타가 나올 것이며, 추시개복술과 같은 침습적인 방법을 대치할 수 있으리라 예측된다. 향후 종양학 분야에서 PET의 사용이 심장이나 뇌분야보다 더 활성화될 것이며, 진단적 가치가 높아질 것이다. 그리고, 이러한 일련의 연구는 난소종양질환에서 포도당대사 등 다양한 대사과정의 국소적인 변화를 정량적으로 평가할 수 있게 될 것이고, 종양세포의 병태생리를 이해하고 조기진단이나 치료효과 평가, 예후판정 등에 이용됨으로써 이 분야의 연구가 임상에 지대한 기여를 할 것으로 기대된다.[23] 따라서 이와 관련된 앞으로의 계속적인 연구는 난소종양의 병태생리를 이해하는 데 도움이 될 뿐만 아니라, 난소암 환자에서 적절한 치료가 가능하도록 크게 기여할 수 있으므로 중요한 연구과제가 될 것으로 사료된다.

V. 결 론

저자들은 1995년 6월부터 9월까지 서울대학교병원에서 PET를 시행한 난소암 환자 6예를 대상으로 하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

6예의 난소암환자 중 CT나 MRI로 난소암을 진

단받은 경우의 종양탐지율을 분석하면, CT에서는 원발성암의 경우 1/2(50%), 재발성암의 경우 1/2(50%)이었고, MRI에서는 원발성암의 경우 2/2(100%), 재발성암의 경우 1/2(50%)이었으며, CA-125에서는 원발성암의 경우 0/2(0%), 재발성암의 경우 1/2(50%)이었고, PET의 경우 원발성암의 경우 2/2(100%), 재발성암의 경우 2/2(100%)이었다.

이에 저자들은 PET가 CT, MRI, CA-125와 비교하여 높은 종양탐지율을 보임으로써 악성난소종양을 진단하거나 재발유무를 알아냄에 있어서 매우 유용한 방법임을 알 수 있었다. 특히 기존의 방사선 영상기법과 견주어볼 때, 이차추시개복술 전에 시행한 PET 소견상 잔류종양의 유무와 종양의 재발을 탁월하게 진단할 수 있었다. 결론적으로 난소암에서 양전자방출 단층촬영은 조기진단, 악성도측정에 의한 예후판정, 종양의 정확한 병기결정, 잠행성 원격전이병소의 발견, 치료효과 판정, 적절한 치료법의 선택 및 치료후 재발과 괴사의 감별에, 아직은 CT, MRI, CA-125와 상호보완적으로 이용되어져야 한다고 생각한다.

- References -

1. Smith LH, Oi RH : Detection of malignant ovarian neoplasms: a review of the literiture. II. Laboratory detection. Obstet Gynecol Surv 1984;39:329-345.
2. Brenner DE, Shaff MI, Jones HW, Grash WW, Greco FA, Burnett LS : Abdominopelvic computed tomographgy : Evaluation in patients undergoing second look laparotomy for ovarian carcinoma. Obstet Gynecol 1985;65:715-720.
3. Karlan BY, Hawkins R, Hoh C, Lee M, Tse N, Cane P, Glaspy J, et al. : Whole Body Positron Emission Tomography with 2-(^{18}F)-Fluoro-2-deoxy-D-glucose can detect Recurrent Ovarian Carcinoma. Gynecol Oncol 1993;51:175-181.
4. Glaspy JA, Hawkins RA, Hoh CK, et al. : Use of positron emission tomography in oncology. Oncology 1993;7(7):41-46.
5. Brodman M, Friedman F Jr, Dottino P, Janus C, Plaxe S, Cohen C : A comparative study of computerized tomography, magnetic resonance imaging, and clinical staging for the detection of early cervical cancer. Gynecol Oncol 1990;36:409.
6. Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK, et al. : Evaluation of a positron emission tomograpy(PET) scanner for whole body imaging. J Nucl Med 1992;33:1191-1199.
7. Guerro TM, Hoffman EJ, Dahlbom M, et al. : Characterization of a whole body imaging technique for PET. IEEE Trans Nucl Sci 1990;37:676-680.
8. Lapela M, Kallio SL, Varpula M, et al. : Imaging of Uterine Carcinoma by Carbon-11-Methionine and PET. J Nucl Med 1994;35(10):1618-1623.
9. Hawkins RA, Choi Y, Huang SC, Messa C, Hoh CK, Phelps ME : Quantitating tumor glucose metabolism with FDG and PET. J Nucl Med 1992;33:339-344.
10. Symonds EM, Powel MC, Worthington BS : MRI, CT and immunoscintigraphy, Coppleson M, 2nd ed., Gynecologic Oncology, Edinburg, Churchill Livingston, 1992;1:367.
11. Kim EE, Tilburg RS, Haynie TP, Podoloff DA, Lamki LM, Dodd GD : Positron emission tomography in clinical oncology. Cancer Bull 1988;40:119.
12. Bragg DG, Hricak H : Imaging in gynecologic malignancies. Cancer suppliment 1993;71:1648.
13. Beaney RP : Positron emission tomography in the study of human tumors. Semin Nucl Med 1984;14:324.
14. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al. : Tomographic measurement local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose : validation of method. Ann Neurol 1979;6:371-388.
15. Phelps ME, Mazziota JC, Schelbert HR : Positron emission tomography and autoradiography : Principles and application for the brain and heart, New York, Raven Press, 1986.
16. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al. : The [^{14}C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthized albinorat. J Neurochem 1977;28:897-916.
17. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, et al. : The [18F] fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. Circ Res 1979;44:127-137.
18. Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ, Sideris K, Selin CJ, Kuhl DE : Noninvasive determination of

local cerebral metabolic rate of glucose in man. Am J Physiol 1979;44:127-137.
19. Warburg O : On the origin of cancer cells. Science 1956;123:309-314.
20. Minn H, Joensuu H, Ahonem A, et al. : Fluoro-deoxyglucose imaging : a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Cancer 1988;61:1776-1781.
21. Alavi JB, Alavi A, Chawiuk J, et al. : Positron emission tomography in patients with glioma : a predictor of prognosis. Cancer 1988;62:1074-1078.
22. Philips PC, Dhawan V, Strother SC, et al. : Reduced cerebral glucose metabolism and increased brain capillary permeability following high dose methotrexate chemotherapy : A positron emission tomographic study. Ann Neurol 1987;21:59-63.
23. Hubner KF, Mcdonald TW, Nithammer JD, Smith GT, Gould HR, Buonocore E : Assessment of Primary and Metastatic Ovarian Cancer by Positron Emission Tomography(PET) Using 2-(^{18}F)Deoxy-glucose<2-(^{18}F)FDG>. Gynecol Oncol 1993;51:197-204.
24. Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, et al. : Cancer detection with whole body PET using 2-(^{18}F) Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose. J Computer Assisted Tomography 1993;17(4):582-589.
25. Gupta NC, Frank AR, Casey M, et al. : FDG PET imaging for posttreatment evaluation of patients with genitourinary(GU) malignancies. J Nucl Med 1992;33:829.
26. Gupta NC, Muths C, Casey M, et al. Detection of residual/recurrent ovarian cancer using PET-FDG imaging. J Nucl Med 1993;34(16):7.
27. Wahl RL, Hutchins G, Roberts J, et al. : PET imaging of ovarian cancer : Initial evaluation in patients. J Nucl Med 1991;32(5):982.
28. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, et al. : Elevated levels of glucose transport and transport messenger RNA are induced by ras of src oncogenes, Science 1987;235:1492-1495.
29. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, et al. : Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design : Some factors responsible for the biodistribution of(^{18}F)2-deoxyglucose. J Nucl Med 1989;19:1154-1161.