

¹⁸F-FDG PET-CT에서 진단된 갑상선 우연종의 악성종양 발견율 및 특징

광명성애병원 외과, ¹성애병원 외과, ²핵의학과

이강영 · 고 건¹ · 김선국¹ · 고진철¹ · 김행수 · 최상용 · 박신희 · 박용휘²

Characteristics and Detection Rate of Thyroidal Incidentaloma using ¹⁸F-FDG PET-CT

Kang Young Rhee, M.D., Gun Koh, M.D.¹, Sun Kuk Kim, M.D.¹, Jin Chul Koh, M.D.¹, Haeng Soo Kim, M.D., Sang Yong Choi, M.D., Shin Hee Park, M.D. and Yong Whi Park, M.D.²

Purpose: PET-CT is often used to differentiate benign or malignant thyroid incidentalomas. In this retrospective study, we evaluated whether the ¹⁸F-FDG uptake pattern and PET-CT findings improved accuracy over the standardized uptake value (SUV).

Methods: ¹⁸F-FDG PET-CT was performed on 2,178 subjects from August, 2004, to October, 2007, in Sung-ae Hospital. PET-CT was performed on 806 patients (37%) with suspected or known nonthyroidal cancer and 1,372 healthy subjects (63%) without a previous history of cancer. We investigated the clinical characteristics of patients, history, standardized uptake value (SUV), ultrasonography, and hormone levels in blood. Thyroidal cancer was confirmed by ultrasonography-guided fine needle aspiration and pathology after thyroid operation.

Results: The prevalence of focal thyroid lesions on PET-CT was 8.8% (191/2178). Thyroid cancer confirmation was 7.9% (15/191). The maximum SUV of malignant thyroid lesions were significantly higher than that of benign lesions (7.00±3.08 vs. 4.49±1.84, P < 0.001).

Conclusion: PET-CT image interpretation that includes ¹⁸F-FDG uptake and SUV is better than PET-CT alone for differentiating benign and malignant lesions. Thyroid cancer risk increases as SUVmax levels increase. (Korean J Endocrine Surg 2008;8:38-42)

Key Words: Thyroid, Thyroid cancer, ¹⁸F-FDG PET-CT, SUV, Incidentaloma

중심 단어: 갑상선, 갑상선암, ¹⁸F-FDG PET-CT, SUV, 갑상선 우연종

Department of Surgery, Gwangmyeong Sungae General Hospital, Gwangmyeong, Departments of ¹Surgery and ²Nuclear Medicine, Sungae General Hospital, Seoul, Korea

서론

포도당 유사체인 F-18 Fluorodeoxyglucose (FDG)를 이용한 whole body positron emission tomography (PET)는 비침습적으로 전신 이미지 촬영에 사용되며 각종 암과 양성질환의 감별진단이나 병기결정 또는 전이성 암종의 위치를 파악하는 데 유용한 방법으로 널리 사용되고 있다. 최근 다른 암에 비해 갑상선 암의 발생이 증가하고 있는 상황에서 FDG PET의 갑상선 암에 대한 적용이 주목 받고 있다. 또한 최근 건강 검진이나 각종 암의 재발, 전이의 발견을 위해 PET-CT 사용이 증가하고 있고, 이로 인하여 갑상선에 FDG 섭취가 증가되어 관찰되는 갑상선 우연종이 많이 발견되고 있다. 이러한 갑상선 우연종의 적절한 감별진단에 대해서는 아직 논란이 있다. 초음파 검사결과 대개의 일반인에서 갑상선 우연종의 유병률은 19~46%이며 그 중 악성일 확률은 낮아 1.5%에서 10% 사이인 것으로 나타나 있다.(1) 몇몇의 FDG PET-CT에 대한 후향적 연구에서는 건강한 사람에서 갑상선 우연종의 발견율이 1.2~4.3%로 보고 되었으며, 그 중 14~47%까지 악성으로 높게 보고 되었다.(2-4) 그러나, 우연히 발견된 갑상선 결절에서 악성과 양성결절 모두에서 FDG 섭취가 관찰되고 있으므로 비록 양성과 악성 갑상선 종양에서 standardized uptake value (SUVs)의 유의한 차이가 관찰되고 있으나 PET-CT는 악성의 감별진단에는 아직까지 제한적이다.

이에 본원에서 PET-CT를 시행한 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하여 FDG 섭취가 나타난 환자를 대상으로 하여 갑상선 우연종의 빈도 및 특징과 FDG 섭취 형태와

책임저자 : 최상용, 경기도 광명시 철산3동 389
☎ 423-711, 광명성애병원 외과
Tel: 02-2680-7214, Fax: 02-2680-7755
E-mail: sungaegs@sungae.co.kr
게재승인일 : 2008년 3월 18일

SUVs의 정도 등을 비교하여 양성결절과 갑상선 암의 차이를 분석하였다.

방 법

1) 환자

2004년 8월부터 2007년 10월까지 서울성애병원에서 PET-CT를 시행한 2,178명을 대상으로 후향적으로 의무기록을 조사하였다. 전체 2,178명 중 남자가 1,014명(46.6%)였으며 여자는 1,164명(53.4%)이었고, 평균 나이는 54.4 ± 15.6 세 이었다. 대상환자 중에서 기존의 악성종양의 재발 및 전이 확인을 위한 검사자가 806명(37.0%)이었으며, 일반 건강 검진환자가 1,372명(63.0%)이었다.

2) ^{18}F -FDG PET-CT

모든 검진 환자는 PET-CT 시행 전 최소 8시간 이상 금식을 한 후 환자 몸무게 kg당 5.18 MBq의 FDG를 정맥주사하고 약 50분 후 촬영을 시작 하였다. PET-CT 사용 기종은 Siemens Biography이고, CT scan data는 2-slice helical CT로써 환자 체중에 대해 100 mAs, 130 keV, 5 mm 단위로 구분하였고, 테이블 이동 속도는 한 회전당 2.5 mm씩 이동하여 수집된 데이터이다. 한 프레임당 3분 동안 두개골 기저에서 대퇴부 중간까지 촬영하였다. CT와 PET scan 간의 사용 프로그램은 E-sofit를 사용하였다.

3) 영상분석

^{18}F -FDG PET-CT를 시행 후 한 명의 핵의학 전문의가 판독하였고 환자의 암진단에 의한 추적검사를 제외하고는 환자의 진단명이나 기타 영상의학 검사상 판독 결과는 알지 못하였다. ^{18}F -FDG PET-CT에서 국소침윤, 미만성 침윤, 중앙부위의 칼슘침착, 경부 림프절의 비대 등을 분석 하였다. ^{18}F -FDG 침착에 대해서 갑상선 기원인지 림프절 기원인지 혹은 타 장기의 기원인지에 대해서는 PET-CT를 이용 교정하였고 이에 갑상선에 국한된 자료만을 취하였다.

^{18}F -FDG 침착에 있어서 양성 환자에서 미만성 침착은 123명이었고 이중 미만성과 국소성이 함께 있는 경우는 12명이었다. 이 12명에 대해서는 추후 양성으로 진단이 된 바 미만성과 국소성 침착이 동시에 존재하는 경우 미만성 침착군에 배정하였다.(5)

4) 초음파 가이드 세침흡입검사

한 명의 영상의학과 전문의에 의해 시행 되었고 초음파를 보면서 24게이지 10 cc 주사기를 이용하여 세침흡입검사를 시행하였다. 갑상선 결절의 크기, 내부함유물질, 에코정도, 경계부위, 칼슘침착여부 등을 관찰 하였고 각각의 결절에 2회씩 시행하였다. 흡입된 물질은 슬라이드에 도말하여 Papanicolaou 방법으로 염색하였다.

5) 통계 분석

통계학적 분석은 SPSS 16.0을 이용하여 처리하였으며, PET-CT 검사 결과 갑상선 양성과 악성의 비교 군간의 분석은 Chi-square test 및 independent samples T-test 를 사용하였고, P값은 0.05미만을 유의 수준으로 하였다

결 과

PET-CT를 시행한 2,178명 중 191명(8.8%)에서 FDG uptake가 발견되었고, 이 중 미만성 침착이 발견된 환자는 123명(5.6%)이었고 68명(3.1%)에서 국소 침착이 보였다. 평균 나이는 54.4 ± 15.6 세였다.

미만성 침착을 보인 123명은 남자15명, 여자 108명이었고 이들 평균나이는 54.3 ± 15.3 세이었다. 미만성 침착이 편측에만 보인 경우는 82명, 양측성 41명이었다. 이들 중 초음파등 심화검사를 거부하거나 추적검사에 실패한 79명을 제외한 41명에서(이 중에서 1명에 대해서만 세침흡입검사가 시행되었다.) 갑상선염 10명, 양성 결절 21명, 유두상 갑상선 암 1명, 음성 검사 9명으로 나타났다.

국소 침착을 보인 68명에서 남자 16명, 여자 52명이었으며 이들 평균 나이는 55.2 ± 12.6 세였다. 이 중 24명에서 세침흡입 검사를 시행하지 못하였고, 초음파 추적검사를 시행하였다. 국소 침착 병변 환자에서 수술 및 세침흡입검사등을 통해 최종적으로 양성인 환자는 54명(79.4%)이었고, 악성인 환자는 14명(20.5%)이었다.

양성결절인 경우 평균 나이는 56.5 ± 16.3 세이었고 평균 우연종 크기는 13.9 ± 0.8 mm이었으며, 최대 평균 SUV는 4.49 ± 1.84 (범위, 1.1~9.9)이었다. PET-CT에서 갑상선 결절에 칼슘 침착은 12명에서 관찰 되었으며, 경부 림프절 종대는 4명에서 관찰 되었다.

악성환자는 15명으로 평균나이는 50.2 ± 19.1 세이었고, 양성진단 환자 평균 연령 56.5 ± 16.3 세 보다는 낮았으나 통계학적으로 유의성은 없었다. 또 악성환자 14명 중 여성이 10명으로 71.4%를 차지하였고 남성은 4명으로 28.5%를 차지하였으며, 갑상선 암의 종류는 모두 유두상 암이었다. 평균 종양 크기는 양성결절 보다 큰 17.8 ± 0.7 mm이었고, 14명의 최대 평균 SUV는 7.00 ± 3.08 (범위, 2.8~14.0)을 나타내었다. 갑상선 결절에 칼슘 침착은 4명에서 관찰 되었으며, 경부 림프절 종대도 4명에서 관찰 되었다.

국소 침착 병변의 양성과 악성 병변에 대해 나이, 성별, 병변의 크기, 최대 SUVs, 칼슘침착여부, 경부림프절 종대여부에 대한 비교에서 최대 SUVs가 악성에서 높게 나타나는 점이 통계학적으로 유의한 차이를 보였지만($P < 0.05$) 다른 변수에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 1) (Fig. 1).

Table 1. Incidentally detected on 18F-FDG PET-CT and undergoing further diagnostic confirmation

PET-CT parameter	Benign (n=176)	Malignant (n=15)	P value
Size by US (mm)	13.9±0.8 (Range, 0~70)*	17.8±0.7 (Range, 4~48)	NS [‡]
Maximum SUV	4.49±1.84 (Range, 1.1~9.9)	7.00±3.08 (Range, 2.8~14.0)	<0.001
Accompanying diffusely increased thyroid 18F-FDG uptake			
(+)	122	1	NS
(-)	54	14	
Calcification within nodule			
(+)	12	4	NS
(-)	164	11	
Cervical lymphadenopathy [†]			
(+)	15	4	NS
(-)	161	11	
Uptake			
Bilateral	63	5	NS
Unilateral	113	10	

*Size of a focal lesion on PET-CT that was not found on US (1 case) was considered 0 mm. [†]All cervical lymphadenopathies on PET-CT show high 18F-FDG uptake and were histologically proven to be non-metastasis from thyroidal cancer. [‡]NS = not significant.

고 찰

갑상선 결절은 상대적으로 흔한 질병으로 성인의 약 4~7%에서 관찰 되고, 연령이 증가할수록 증가하며, 여성에게서 호발 된다고 알려져 있으나 악성결절의 빈도는 전체결절의 약 5% 정도로 비교적 낮다.(6) 대부분의 갑상선 암은 예후가 좋아 조기발견 및 치료 시 장기 생존이 가능하기에 갑상선 결절의 악성여부를 정확히 진단하는 것은 매우 중요하다.(1) 특히, 최근에는 건강검진을 통해 발견되는 갑상선 우연종의 빈도가 증가하고 있으며 또한 간혹 다른 질환의 진단과정에서 우연히 발견되기도 한다. 여러 후향적 연구에서 건강검진 목적으로 시행된 PET-CT에서 갑상선 우연종의 발견율은 약 1.2~4.3% 정도로 보고되고 있다.(2-4) Cohen 등(4)은 타 장기 암의 추적관찰을 위한 FDG-PET을 시행한 4,525명 중 102명(2.3%)에서 갑상선 우연종이 발견되었다고 보고 하였다. Chen 등(7)은 4803명의 무증상 환자에서 시행된 FDG-PET 영상에서 60명(1.2%)의 갑상선 우연종이 발견됨을 보고하였다. 이 중 국소적 갑상선 우연종 중 갑상선 암의 빈도는 약 14~47% 까지 높게 보고 되었으며 이는 이학적 검사(7.6%), 초음파검사(4.0~12.0%)에서 발견된 암의 빈도와 비교하여도 매우 높다는 것을 보여준다.

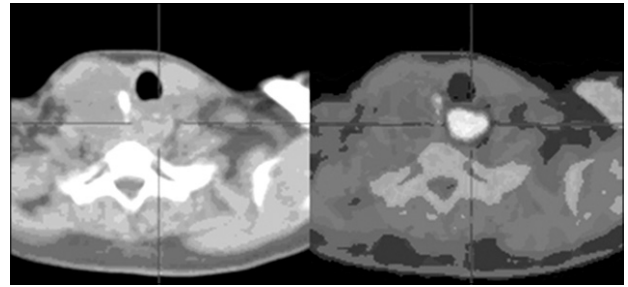


Fig. 1. CT (left) and fused PET-CT (right) image of 42-year-old female patient showed abnormal focal ¹⁸F-FDG uptake in left thyroid gland (SUVmax 11.9). Papillary carcinoma was confirmed histopathologically.

따라서, PET-CT검사로 발견된 우연종에서 갑상선 암의 높은 진단률을 얻을 수 있다는 가능성을 제시하여 주었고, 갑상선에 국소 침착이 발견되면 악성의 가능성이 높으므로 반드시 추가검사로 경부 초음파 및 세침흡인 조직검사를 시행하여야 한다는 주장을 뒷받침한다.(2,8) 본 논문에서도 ¹⁸F-FDG PET-CT를 이용하여 갑상선에 국소 병변이 발견되는 유병률은 3.1%였고 이중 갑상선 암은 20.6%로 높은 진단율을 보였다.

PET-CT에서 사용되는 ¹⁸F-FDG는 정상 조직 보다 악성 조직에서 무산소 해당작용이 증가하여 포도당 섭취율이 증가한다. 이는 악성조직에서 포도당 운반체(GLUT) 유전자의 과발현과 hexokinase/glucose-6-phosphatase 활성비 증가로 인한 인산화율의 증가에 의한다고 알려져 있다.(9-15) 지금까지의 보고들에 의하면 갑상선 암 수술 후 추적 검사에서 혈중 갑상선 글로블린 수치가 상승되어 재발이 의심되지만 방사성 옥소 전신스캔에서는 음성으로 보이는 경우 PET-CT에서 발견될 수 있어 재발 및 원격전이의 추적검사에서 유용성에 대한 긍정적인 결과가 보고되고 있다.(16,17) 일부의 보고에서는 갑상선 암의 분화도나 악성도에 따라 즉, 분화가 좋은 갑상선암의 경우 방사성 옥소 전신스캔에서 양성을 보이고 FDG-PET 스캔에서는 음성인 반면 상대적으로 분화가 나쁜 갑상선 암은 방사성 옥소 스캔에서 음성을 보이는 반면에 FDG-PET 스캔에서 양성소견을 보인다는 것이다.(18) 따라서, 갑상선 유두상 암의 경우 90% 정도는 좋은 분화도를 보이므로 FDG-PET 스캔에서 음성으로 관찰될 가능성이 예측된다. 그러나, 여러 연구에서 수술 전 갑상선 암의 FDG-PET 스캔에서 민감도가 75~90%이고, 특이도는 90%에 이른다는 보고도 있어 일치하지 않는 결과를 보이고 있으며, 이는 갑상선 암에 대한 진단적 유용도를 높일 수 있으리라고 생각된다.

무증상 환자의 건강검진상 PET-CT를 촬영한 군에서는 1,372명 중 11명(0.8%)이 갑상선 암으로 발견되었고, 이 전에 타 장기 암으로 진단된 환자의 추적관찰 중 PET-CT를 촬영한 군에서는 갑상선 암이 발견된 환자는 806명 중 3명

(0.4%)에서 관찰되었다. 그러나 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 다른 보고들에서처럼 이 전에 암 수술의 과거력이 있는 사람에서 갑상선 암이 많이 발견될 것이라는 예측을 할 수 있으나 본 논문에서는 검진환자에서 더 많은 유병률을 보였다.

FDG-PET 영상에서 국소부위 섭취 증가와 전반적으로 섭취가 증가 하였을 때 다른 해석이 있으며, 미만성으로 섭취가 증가된 경우 만성 갑상선염이나 그레이브스씨 병등의 양성질환의 가능성이 높으며 국소 부위 증가는 갑상선 암과 관련이 많다고 알려져 있다.(3,19-21) 본 연구에서도 미만성 섭취 증가시 악성은 1명에서만 관찰되고 대부분 양성질환으로 관찰되었다.

SUV에 관련되어 기존의 대다수 논문들은 갑상선 종양에서 악성과 양성의 진단에 대해 의미가 있음을 나타내었고, 갑상선종양의 크기와 SUV와의 관계에도 영향이 있었다.(2-8) Ramos 등(22)은 SUVs가 5.69 (평균 섭취) 이상이거나 8.5 (최대 섭취) 이상일 경우 암의 가능성이 높다고 보고하였다. 또한, 최 등(5,18)은 융합된 PET-CT를 이용함으로써 최대 SUV의 정확도가 향상되면서 대부분의 악성종양에서 높은 SUV (>4.2)와 CT에서 저감쇄 병변(70 HU)으로 나타났다고 보고하였으며 최대 SUV가 10 이상일 경우 악성 국소 병변의 가능성이 높으나 최대 SUV가 10 이하인 경우 국소 병변이 양성을 의미하지는 않는다고 보고 하였다. 본 논문에서도 양성결절에서 최대 SUV는 4.49 ± 1.84 (범위, 1.1~9.9)이고, 악성결절에서는 최대 평균 SUV는 7.00 ± 3.08 (범위, 2.8~14.0)으로 높게 나타났으며 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$).

이 연구는 후향적인 연구방법으로 인하여 PET-CT검사결과에 대해서 심화 검사를 통일적으로 시행치 못 하였고, 중간에 환자에 대하여 추적손실도 있었다. 또 CT선량이 낮아 단순 CT에서 보다 선명도도 낮았을 뿐만 아니라 크기가 작은 1 cm 미만의 크기에 있어서 명확성도 약간 떨어진 것도 사실이다. 향후 PET-CT 검사 대상 환자 수가 더 많고 전향적인 연구를 통해서 심도 있는 연구가 필요하리라 사료된다.

결 론

미만성 ^{18}F -FDG 섭취의 경우는 만성 갑상선염이나 양성 질환과 관계가 있고 악성결절의 가능성은 낮았고, 국소 섭취의 경우는 악성결절 가능성이 높았다. ^{18}F -FDG PET 검사로 발견된 갑상선 우연종은 성공적으로 양성종양과의 감별이 어려울 수 있다. 이러한 이유로 ^{18}F -FDG의 국소섭취가 발견되는 경우 경부 초음파와 세침흡인 검사를 통한 감별 진단이 필요하지만, 최대 SUV 수치가 높을 수록 악성의 가능성은 높아졌다.

REFERENCES

- 1) Song HJ, Chung WY, Park JS. A case of detection of thyroidal cancer by PET Scan. Korean J Endocrine Surg 2002;2:53-4
- 2) Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yosida T, Fukushima T, et al. An evaluation of FDG-PET in the detection and differentiation of thyroid tumours. Nucl Med Commun 1997;18:957-63.
- 3) Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. Surgery 2003;133:294-9.
- 4) Cohen MS, Arslan N, Dehdashti F, Doherty GM, Lairmore TC, Brunt LM, et al. Risk of malignancy in thyroid incidentalomas identified by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. Surgery 2001;130:941-6.
- 5) Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ, Park K, et al. Focal thyroid lesion incidentally identified by integrated ^{18}F -FDG PET/CT. J Nucl Med 2006;47:609-15.
- 6) Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. J Nucl Med 1999;40:1706-16.
- 7) Chen YK, Ding HJ, Chen KT, Chen YL, Liao AC, Shen Y, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cancer screening in healthy subjects. Anticancer Res 2005;25:1421-6.
- 8) Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, et al. Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4100-4.
- 9) Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. Eur Radiol 2001; 11:2411-24.
- 10) Kang HW, No JH, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. Thyroid 2004;14:29-33.
- 11) Matsuzaki K, Segade F, Matsuzaki U, Carter A, Bowden DW, Perrier ND. Differential expression of glucose transporters in normal and pathologic thyroid tissue. Thyroid 2004;14:806-12.
- 12) AL-Nahhas A. Dedifferentiated thyroid carcinoma: the imaging role of ^{18}F FDG PET and non-iodine radiopharmaceuticals. Nucl Med Commun 2004;25:891-5.
- 13) Rheingold SR, Neugut AI, Meadows AT. Secondary cancers: incidence, risk factors, and management. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editors. Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton, Canada: BC Decker; 2003. p.2623-31.
- 14) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York:

- Springer-Verlag; 2002. p.77-84.
 - 15) Ishimori T, Patel PV, Wahl RL. Detection of unexpected additional primary malignancies with PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:752-7.
 - 16) Brander A, Viikinkoski P, Nickels J, Kivisaari L. Thyroid gland: US screening in a random adult population. *Radiology* 1991;181:683-7.
 - 17) Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-40.
 - 18) Choi JY, Lee KS, Kwon OJ, Shim YM, Baek CH, Park K, et al. Improved detection of second primary cancer using integrated 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for initial tumor staging. *J Clin Oncol* 2005;23:7654-76
 - 19) Burguera B, Gharib H. Thyroid incidentalomas: prevalence, diagnosis, significance, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:187-203.
 - 20) Yi JG, Marom EM, Munden RF, Truong MT, Macapinlac HA, Gladish GW, et al. Focal uptake of fluorodeoxyglucose by the thyroid in patients undergoing initial disease staging with combined PET/CT for non-small cell lung cancer. *Radiology* 2005;236:271-5.
 - 21) Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003;44:1200-9.
 - 22) Ramos Celso Dario, Chisin Roland, Yeung Henry WD, Larson Steve M, Macapinlac Homer A. Incidental focal thyroid uptake on FDG positron emission tomographic scans may represent a second primary tumor. *Clinical Nuclear Medicine* 2001;26: 193-7.
-