

REVIEW ARTICLE

상부위장관 종양에서 ^{18}F 2-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography 검사의 역할

윤혜원, 심기남

이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

Role of ^{18}F 2-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Upper Gastrointestinal Malignancies

Hye-Won Yun and Ki-Nam Shim

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

The ^{18}F 2-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) PET/CT scan is an imaging modality used in the management of patients with various types of malignancies. ^{18}F -FDG PET/CT has demonstrated significant efficacy in the staging and detection of metastatic disease in malignancies of the gastrointestinal tract. The assessment of the metabolic response to chemotherapy and improvements of overall survivals in malignancies of esophagus and stomach has been demonstrated in several studies. This review focuses on the role of ^{18}F -FDG PET/CT scan in staging, metastasis, predict of recurrence and assessment of metabolic response in malignancies of the upper gastrointestinal tract. (**Korean J Gastroenterol 2013;61:303-306**)

Key Words: Positron emission tomography and computed tomography; Upper gastrointestinal tract; Esophageal cancer; Stomach cancer

서 론

1980년대 후반 PET가 출현되었고, 우리나라에서는 2006년 6월 시행된 PET와 PET/CT의 보험급여 실시 이후 임상에서 PET, PET/CT가 널리 이용되고 있다. 현재 ^{18}F 2-fluoro-2-deoxyglucose (FDG)를 이용하여 전신 PET를 시행하는 것은 악성 종양의 진단 및 치료에 필수적인 것으로 여겨지고 있다. FDG는 포도당 유사체로 포도당과 같은 세포막 운반체 (transporter)에 의해 세포 내로 섭취되나 포도당과는 달리 hexokinase에 의해 인산화된 후 더 이상 대사되지 않고 중간 산물로 오래 머물러 있는 특성이 있다.¹ ^{18}F -FDG PET은 암세포에서 포도당 대사가 증가되는 성향을 이용하여, 암 진단에 이용되고 있다.² 현재 ^{18}F -FDG PET는 수술 전 병기결정, 원

발전이, 림프절 침범여부 및 치료반응 평가 등을 파악하는 중요한 수단으로 사용되고 있으며, 이에 상부위장관 종양에서 ^{18}F -FDG PET/CT 검사의 역할에 대하여 고찰하고자 한다.

본 론

1. 식도암

1) 진단, 병기결정

식도암이 식도 벽층을 침윤한 정도를 T stage로 표현하며, 특히 식도암에서 암종이 점막층을 침범한 정도는 전이 여부와 관련있어 T stage의 평가가 매우 중요하다.³ 식도암에서 ^{18}F -FDG PET에 대하여 보고한 Flamen 등⁴의 연구에 따르면, PET의 standardized uptake value (SUV)와 T stage 간

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 심기남, 158-710, 서울시 양천구 안양천로 1071, 이화여자대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Ki-Nam Shim, Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea. Tel: +82-2-2650-2632, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: shimkn@ewha.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

에 관련이 없음을 보고하였다. 81명의 환자를 대상으로 한 다른 전향 연구에서 PET은 pT1 종양을 43% 정도밖에 발견하지 못하였다. 민감도는 pT1에서 43%, pT2에서 61%, T2에서 83%, T3에서 97%, T4에서 100%였다.⁵ 이러한 연구들을 통해 식도암에서 ¹⁸F-FDG PET/CT는 초기 식도암의 진단 및 병기 결정에 있어서는 제한적이며, 병변의 침범 깊이가 증가할수록 진단이 정확해지는 것을 알 수 있다.

식도암에서 N stage는 주변 부위의 림프절 침범 여부에 따라 결정된다. ¹⁸F-FDG PET의 림프절 전이의 진단에 대하여 보고한 몇 가지 연구가 있으며, Flamen 등⁴의 연구에서는 PET가 주변 림프절 침범을 진단하는 데에 있어서 EUS에 비하여 낮은 민감도를 나타냄을 보고하였다. Kneist 등⁶의 58명을 대상으로 한 전향 연구에서도 림프절 침범을 진단하는 데 있어 민감도는 PET에서 24%로, CT의 73%에 비하여 낮음을 알 수 있었다. Lowe 등⁷의 연구에서는, CT, PET, EUS 간에 림프절 전이 여부를 판단하는 데에 큰 차이가 없음을 보고하였다. van Westreenen 등⁸의 연구에서 식도암에서 림프절 전이에 대하여 메타 분석을 시행하였고, 국소림프절 전이 진단에 있어서 PET/CT의 민감도는 51%, 특이도도 84%로 식도암의 국소림프절 침범의 진단에 PET/CT가 좋지 않음을 알 수 있었다.

2) 전이 발견

PET/CT는 전이 판단에 있어서 다른 검사 방법보다 가장 효율적인 것으로 알려져 있다. Flamen 등⁴의 연구를 보면, ¹⁸F-FDG PET/CT가 원발 전이 진단에 있어 CT와 EUS보다 우월함을 알 수 있었다(82% vs. 64%). Lowe 등⁷의 연구에서도 PET/CT가 식도암의 원발 전이 진단에 더 우월함을 알 수 있었다.

3) 재발 평가

112명을 대상으로 한 Guo 등⁹의 연구에서 PET는 전반적인 재발 진단에 있어서는 훌륭한 민감도를 보였으나, 상대적으로 국소 재발에는 낮은 특이도(50%)를 보였다. 한 프랑스 연구에서는 국소 재발에 있어 PET가 CT보다 더 높은 민감도, 약간 낮은 특이도, 더 우수한 정확도(100% vs. 65%, 85% vs. 91%, 91 vs. 81%)를 보이는 것을 보고하였다.¹⁰ 이를 바탕으로 식도암의 재발 평가에 있어서 PET/CT는 훌륭한 도구이지만, 병변의 국소 재발의 예측 및 진단에는 제한적임을 알 수 있었다.

4) 치료효과 판정

식도암에서 항암치료나 항암, 방사선치료 후 치료 반응을 평가하는 데 있어 PET/CT의 중요성이 대두되어 왔으며 이를 보고한 연구들이 있다. Weber 등¹¹의 연구에서는 40명의 식도암 환자에서 PET에서 치료 후 SUV가 3배 이상 감소한 반응환자와 그렇지 않은 환자들을 대상으로 분석한 결과, SUV

의 대사반응이 병리학적 반응과 연관이 있음을 보고하였고, 반응이 있는 환자에서 생존율의 향상을 보고하였다. 여러 연구에서 PET/CT의 대사반응을 정의하였으며, SUV가 기본치의 35%보다 더 감소한 군을 반응군, 그렇지 않은 군을 무반응군으로 정의하고 있다.⁴ Ott 등¹²의 연구에서도 SUV의 감소에 따라 반응군, 무반응군으로 분류하였으며, PET/CT에서 대사반응과 병리학적 변화 간에 유의한 연관관계가 있음($p < 0.001$)을 보고하였다. 여러 연구에서 이러한 FDG-PET/CT의 대사반응을 이용하여 치료반응을 예측하고, 치료의 가이드라인을 정하는 것을 고려하고 있다. Lordick 등¹³의 연구에서는 119명의 환자를 대상으로 하였으며, 2주의 항암치료에도 SUV가 35% 이하로 감소하지 않은 무반응군은 바로 수술 치료를 시행하였고, 대사적 반응군에서는 항암치료 완료 후 수술을 시행하였다. 환자 중 49%가 PET에서 반응군이었으며, 51%가 무반응군이었다. 이 연구에서 R0 수술적 절제가 가능했던 환자는 반응군에서 96%였으며, 무반응군에서는 74%였다. 반응군의 무합병증 생존기간은 29.7개월이었으며, 무반응군은 14.1개월이었다.¹³ 위의 연구들을 통해 ¹⁸F-FDG PET을 이용한 대사반응군은 항암화학치료 후 수술 치료를 통하여 완전 절제 및 생존기간의 향상을 가져올 수 있으며, 무반응군은 불필요한 항암화학치료를 중단하고 바로 수술 치료를 하는 것을 고려해 볼 수 있겠다.

2. 위암

1) 진단

위암은 우리나라에서 암 발생률 1위, 암 사망률 3위에 이르는 주요 암이며, 조기 진단 및 치료가 매우 중요하게 생각되고 있다. 하지만 위에는 생리적인 섭취가 존재하므로 종양과 비종양 사이의 대비가 나빠져 예민도가 감소하고, 병이 없는 경우에도 높은 생리적인 섭취로 인해 종양으로 오인하는 경우가 있어 PET/CT로 위암을 진단하는 것은 제한적이다.¹ 여러 연구들을 살펴보면 PET를 통하여 위의 병변을 진단하는 데 민감도는 21-100%, 특이도는 78-100% 정도이다.^{4,14-22} PET를 통한 위의 조기암 발견율은 약 50% 미만이며, 진행암의 경우도 62-98% 정도이다.¹ FDG 섭취는 signet ring cell이거나 mucinous type인 경우 낮고, 종양 내 섬유화 정도가 적을수록, 염증세포 침윤이 많을수록, 세포 밀도가 높을수록 섭취가 높으며, Borrmann type 1일 때 높고, type IV일 때 낮다.^{1,23,24} 여러 연구들을 종합해 보면 위암의 조기 진단을 위해서 PET/CT를 이용하는 것은 제한적임을 알 수 있다.

2) 병기결정과 전이발견

위암 진단 후 정확한 병기 결정을 하는 것은 매우 중요하다. 종양의 크기와 T stage 진단에 있어서 한 연구에 따르면 크기가 30 mm 이하 병변에서는 PET로 진단하는 경우 민감

도가 21% 밖에 안되며, 30 mm 이상 병변에서는 76%까지 증가하는 것으로 보고되었다.¹⁸ 점막층이나 점막하층에 국한된 T1 병변에 있어 PET를 이용하여 진단하는 것은 제한적이며, 조기위암인 T1 병변의 진단 민감도는 26-63%로, 진행위암(T2-T4) 병변의 진단 민감도인 83-98%에 비해 매우 낮음을 알 수 있다.^{4,15,17,18} 이를 통해 PET/CT는 위암의 T 병기 결정에 제한적임을 알 수 있다.

위암에서는 림프절 수술 범위 정도가 재발과 환자 생존에 영향을 미칠 수 있어 수술 전에 림프절 절제 범위를 정확히 평가하는 것이 중요하다.¹ 림프절 침범 정도를 보고한 여러 연구에 따르면 PET/CT의 민감도는 22-60% 정도로 CT의 민감도인 52-77%에 비해 낮음을 알 수 있다.^{4,16-20,22-26} 하지만 PET의 림프절 진단의 특이도는 62-100%로, CT의 62-94%에 비해 비슷하거나 더 높다. 여러 연구들을 통해 N1 병변의 진단에는 CT가 더 민감하며, N3 병변에는 PET과 CT의 민감도, 특이도가 비슷함을 알 수 있다.^{4,16,17,20}

위선암에서 복막 전이는 흔하며, 복막전이 여부에 따라 치료 방향의 변화가 있을 수 있어 복막전이를 진단하는 것이 중요하다. 복막전이의 진단에 있어서 PET가 민감도는 9-30% 정도이며, 고해상 PET의 경우 민감도는 50% 정도까지 상승하여, CT의 민감도인 76-80%에 비해 매우 낮았으나 PET의 특이도는 79-98%로 높았다.^{4,19,23,26} 이를 통해 PET/CT를 이용한 복막 전이의 진단 또한 제한적이라는 것을 알 수 있다.

위암의 원발전이가 흔한 부위는 간, 폐, 부신, 난소 등이 있다.¹ Yoshioka 등²³의 연구를 보면, 폐나 뼈 전이를 평가하는데 PET이 취약함을 보고하였으며, Tian 등²⁴의 연구에서는 일부 원발종양이 보이지 않았던 경우에서 PET가 종양의 진단에 도움이 되었다고 보고하였다. PET/CT는 전반적인 원발 전이를 진단하는 데에는 도움이 되나, 일부 폐, 뼈 전이의 진단에는 제한적임을 유의해야 한다.

3) 재발평가

복막 재발을 진단하는 데 있어 CT가 PET보다 더 민감하였다(87% vs. 47%).²⁷ PET/CT는 간과 폐 병변의 재발을 진단하는 데에는 민감하였으나, 뼈 병변의 진단에 있어서는 30%의 낮은 민감도를 보였다. PET/CT의 흉막과 복수 재발 진단의 민감도 또한 낮았다.²³ PET/CT 단독으로 이용하여 재발을 스크리닝하는 것은 상대적으로 낮은 민감도(50-70%)를 보이나, 다른 검사와 암표지자를 기본으로 PET를 시행할 때 민감도는 94-100%, 특이도는 70-100%에 이르는 것으로 보고되었다.^{28,29} PET/CT를 이용한 재발평가는 PET/CT 단독보다는 CT와 암표지자 검사 등 다른 검사를 같이 이용해야 할 것으로 생각된다.

4) 치료효과 판정

한 연구에서 44명의 위암 환자를 cisplatin과 5-fluorouracil

로 선행항암화학요법을 시행하였으며, PET로 항암치료 14일째에 반응을 평가하여 35% 이상의 SUV 감소를 보인 군을 대사 반응군으로 정의하였다. 연구 결과, 대사 반응군에서 통계적으로 유의하게 병리학적인 반응이 있었으며, 2년 생존율 또한 반응군에서 90%로, 무반응군의 25%에 비해 높음을 보고하였다.¹² 다른 연구에서도 전이성 위암 환자에서 PET의 SUV값의 반응을 통해 response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) criteria 반응을 민감도 84%, 특이도 75%로 예측할 수 있었으며, SUV 반응과 생존율 간에 통계적으로 유의한 연관 관계가 있음을 보고하였다.³⁰ 이를 통해 PET/CT를 통한 대사적 반응의 측정으로, 수술이나 병리학적 검사 없이도, 치료효과를 판정할 수 있다고 생각된다.

결론

현재 ¹⁸F-FDG PET/CT는 수술 전 병기결정, 원발전이, 림프절 침범여부 등을 파악하는 중요한 수단으로 사용되고 있으나 이의 정확한 역할에 대한 보고는 충분하지 않다. 상부위장관 종양에 있어서 병변 침범 정도나 림프절 침범을 평가하기에는 PET/CT는 제한적임을 알 수 있으며, 특히 조기병변을 진단하는 데 매우 제한적이라는 것을 알 수 있었다. 하지만 전이 여부와 치료효과 판정에 있어 ¹⁸F-FDG PET/CT를 이용하는 것은 효율적이며, 특히 수술이나 조직검사 없이도 SUV의 반응 정도로 항암화학치료의 반응과 생존율을 예측하는 데 유용함을 알 수 있었다. 향후 더 많은 자료의 축적이 필요하며, 이러한 데이터를 바탕으로 상부위장관 종양에 있어서 ¹⁸F-FDG PET/CT의 이용에 대한 지침을 정하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Otto W, Frank D; Kraiser-Whilhelm-Institut fur Biologie. The metabolism of tumours. London: Constable, 1930.
2. Saga T, Nakamoto Y, Higashi T, Yoshikawa K. Positron emission tomography for the diagnosis and management of patients with gastrointestinal malignancies. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:479-493.
3. Smyth EC, Shah MA. Role of 18F 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in upper gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2011;17:5059-5074.
4. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3202-3210.
5. Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of esophageal carcinoma. *Cancer* 2005;103:148-156.

6. Kneist W, Schreckenberger M, Bartenstein P, Grünwald F, Oberholzer K, Junginger T. Positron emission tomography for staging esophageal cancer: does it lead to a different therapeutic approach? *World J Surg* 2003;27:1105-1112.
7. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol* 2005;7:422-430.
8. van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3805-3812.
9. Guo H, Zhu H, Xi Y, et al. Diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Nucl Med* 2007;48:1251-1258.
10. Teyton P, Metges JP, Atmani A, et al. Use of positron emission tomography in surgery follow-up of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13:451-458.
11. Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol* 2001;19:3058-3065.
12. Ott K, Weber WA, Lordick F, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006;24:4692-4698.
13. Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8:797-805.
14. Kameyama R, Yamamoto Y, Izuishi K, et al. Detection of gastric cancer using ¹⁸F-FLT PET: comparison with ¹⁸F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:382-388.
15. Herrmann K, Ott K, Buck AK, et al. Imaging gastric cancer with PET and the radiotracers ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FDG: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2004;45:1945-1950.
16. Kim SK, Kang KW, Lee JS, et al. Assessment of lymph node metastases using ¹⁸F-FDG PET in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:148-155.
17. Mochiki E, Kuwano H, Katoh H, Asao T, Oriuchi N, Endo K. Evaluation of ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography for gastric cancer. *World J Surg* 2004;28:247-253.
18. Mukai K, Ishida Y, Okajima K, Isozaki H, Morimoto T, Nishiyama S. Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9:192-196.
19. Chen J, Cheong JH, Yun MJ, et al. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005;103:2383-2390.
20. Yun M, Lim JS, Noh SH, et al. Lymph node staging of gastric cancer using (¹⁸F)-FDG PET: a comparison study with CT. *J Nucl Med* 2005;46:1582-1588.
21. Stahl A, Ott K, Weber WA, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:288-295.
22. Yeung HW, Macapinlac H, Karpeh M, Finn RD, Larson SM. Accuracy of FDG-PET in gastric cancer. Preliminary experience. *Clin Positron Imaging* 1998;1:213-221.
23. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K, et al. Evaluation of ¹⁸F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003;44:690-699.
24. Tian J, Chen L, Wei B, et al. The value of vesicant ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET) in gastric malignancies. *Nucl Med Commun* 2004;25:825-831.
25. Yang QM, Kawamura T, Itoh H, et al. Is PET-CT suitable for predicting lymph node status for gastric cancer? *Hepatogastroenterology* 2008;55:782-785.
26. Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, et al. Comparison of CT and ¹⁸F-FDG PET for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma. *Korean J Radiol* 2006;7:249-256.
27. Sim SH, Kim YJ, Oh DY, et al. The role of PET/CT in detection of gastric cancer recurrence. *BMC Cancer* 2009;9:73.
28. Patrìti A, Graziosi L, Baffa N, et al. Postoperative follow-up of gastric adenocarcinoma with neoplastic markers and ¹⁸F-FDG-PET/TC. *Ann Ital Chir* 2007;78:481-485.
29. Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, Conti PS. Evaluation of recurrent gastric malignancy with [¹⁸F]-FDG positron emission tomography. *Clin Radiol* 2003;58:215-221.
30. Di Fabio F, Pinto C, Rojas Llimpe FL, et al. The predictive value of ¹⁸F-FDG-PET early evaluation in patients with metastatic gastradenocarcinoma treated with chemotherapy plus cetuximab. *Gastric Cancer* 2007;10:221-227.