

간세포암종에 대한
경정맥 CT 조영제를 추가한 ^{18}F -FDG
PET/CT 와 고식적 ^{18}F -FDG PET/CT 의
임상적 유용성 비교

연세대학교 대학원
의 학 과
박 계 영

간세포암종에 대한
경정맥 CT 조영제를 추가한 ^{18}F -FDG
PET/CT 와 고식적 ^{18}F -FDG PET/CT 의
임상적 유용성 비교

지도교수 김 기 황

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2006년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

박 계 영

박계영의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2006년 12월 일

감사의 글

이 논문이 완성되기까지 아낌없는 지도와 후원을 베풀어 주신 연세대학교 의과대학 영상의학과 김 기황 지도 교수님과 날카로운 지적과 논문의 방향을 제시해 주신 핵의학과 이 종두 교수님과 내과학 교실 안 상훈 교수님께 진심으로 감사 드리며, 또한 통계 처리를 도와 주신 영상의학과 임 준석 교수님께 특별히 감사 드리고 싶습니다.

힘든 업무 중에도 저의 석사 과정이 무사히 끝나칠 수 있도록 여러 가지 배려를 해주시고 격려해 주셨던 같은 병원에 근무하시는 조 원식 과장님과 최 효선 과장님께 감사 드립니다.

전문의 시험 공부하느라 바쁘고 힘든 와중에도 석사 논문 준비에 힘들어 했던 저를 격려해 주고 힘을 불어 넣어준 남편, 노 태웅 선생님께 고마움과 사랑을 보냅니다. 이 자리에 있기까지 애써 주시고 도와 주신 친정 부모님과 멀리 미국에 계신 시부모님께 깊은 감사의 마음을 전하고자 합니다. 집에 늦게 들어 갔던 날도 많았는데 건강하고 언제나 밝게 저를 기다려 준 어린 딸 문수, 그리고 어린 딸을 잘 돌봐 주신 친정 아버지와 아주머니께도 항상 고맙습니다.

언제나 올바른 길로 이끌어 주시고 마음의 힘을 주시는 덕황스님, 두연 스님, 천연 보살님, 그리고 황간 법사님께 이 글을 빌어 진심으로 감사의 말씀을 전합니다.

2006년 12월 저자 박 계영 씀.

차 례

국문 요약.....	1
I. 서론.....	3
II. 재료 및 방법.....	7
1. 연구대상.....	7
2. PET/CT검사 전 준비과정.....	8
3. 촬영 방법.....	9
4. 영상과 통계 분석.....	10
III. 결과.....	12
IV. 고찰.....	17
V. 결론.....	24
참고문헌.....	25
영문 요약.....	29

그림 차례

Figure 1. Missed single nodular HCC (1.2 cm) on all image components, NCCT, CECT, and PET of PET/CT.....	13
Figure 2. Missed nodular HCC (1.5 cm) on NCCT and PET of PET/CT, which is only detected on CECT component.....	15
Figure 3. Multinodular HCC (>5 cm) revealed increased conspicuity on CECT portion of PET/CT.....	16

표 차례

Table 1. Detectability of HCC on PET/NCCT, PET/CECT, and PET.....	12
Table 2. Detectability and variable contributing features for HCC detection on comparison PET/NCCT with PET/CECT and their statistical significance.....	14

국문요약

간세포암종에 대한

경정맥 CT 조영제를 추가한 ^{18}F -FDG PET/CT 와

고식적 ^{18}F -FDG PET/CT 의 임상적 유용성 비교

비조영증강 CT를 이용한 고식적 ^{18}F FDG PET/CT와 비교하였을 때 경정맥 CT 조영제를 추가한 ^{18}F FDG PET/CT의 간세포암종에 대한 진단적 가치와 임상적 유용성에 대해 알아보고자 하였다.

2006년 5월부터 9월까지 본원에서 조직학적으로 또는 임상적으로 간세포암종으로 진단받은 19명 환자들의 21개 병변들을 대상으로, 고식적 PET/CT (PET/NCCT)와 간문맥기에 가까운 문맥-정맥기 단일시기에 얻은 조영증강 CT를 추가한 PET/CT (PET/CECT) 소견들을 후향적으로 비교 분석하여 간세포암종의 크기별 발견율과 CT 상 병변의 명확성 정도 (등급 1~4), 그리고 발견율을 높이는 소견들 (병변의 불균질성 유무와 그 정도 (등급 1~4), 병변의 내부 괴사 유무, 테두리 조영증강 소견 유무)을 분석하고 각각의 통계학적 유의성을 알아 보았다. PET에서 FDG 섭취가 없으나 비 조영증강과 조영증강 CT에서만 발견되는 추가적 이상 소견들의 빈도와 조영증강 CT에서만 관찰되는 소견들을 알아 보았다.

간세포암종의 발견율은 PET/CECT(85.71%)가 PET/NCCT(71.43%)보다 통계학적으로 유의하게 높았으며 ($P=0.0088$), 특히 1-5cm 크기의 간세포암종에서 발견율이 상승하였다 ($n=1/6 \rightarrow 4/6$). 경정맥 조영제 주입 후 병변의 불균질성 발견율(23.81%→71.43%)과 그 정도(평균 등급; 2→4), 종양 내부 괴사부위 발견율(28.57%→61.91%)이 유의하게 증가되고 테두리 조영증강 소견(33.3%)으로 인해 병변의 명확도(평균 등급; 2→3)는 전반적으로 유의하게 증가하였고 특히

>5cm 병변에서 효과가 좋았다. PET에서 FDG 섭취가 없으나 CT에서만 발견되는 추가적 이상 소견들(n=68) 중 조영증강 CT에서만 보이는 소견들은 식도 정맥류(n=1)와 간세포암종에 의한 중심성 간 내 담관(n=1)과 우측 부신(n=1) 침범이 있었다.

간문맥기에 가까운 문맥-정맥기 단일 시기 조영증강 CT를 추가한 PET/CT가 고식적 PET/CT에 비해 간세포암종 발견율의 유의한 증가를 보였고 특히 1-5cm 크기에서 발견율 증가가 높았다. 경정맥 CT 조영제를 추가함으로써 전반적으로 간세포암종의 명확도를 증가시켜 병변 발견에 도움을 주었고 주변 혈관과 담관 구조물 그리고 인접 장기와의 관계를 더욱 명확히 하여 PET/NCCT에서는 관찰되지 않는 임상적으로 유의한 추가적 소견들을 보여 주었다. 그러나 1cm 미만과 일부 1~5cm 크기의 간세포암종은 PET/CECT에서도 가음성을 (14.29%)을 보이므로 다중 시기 역동적 조영증강 CT나 MRI와의 비교 검토가 필요하며, 앞으로 다중 시기 역동적 조영증강 CT 프로토콜을 사용한 PET/CT 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

핵심되는 말: PET/CT, fluorine FDG, 경정맥 CT 조영제, 조영증강, CT, 간세포암종

간세포암종에 대한
경정맥 CT 조영제를 추가한 ^{18}F -FDG PET/CT 와
고식적 ^{18}F -FDG PET/CT 의 임상적 유용성 비교

<지도교수 김기황>

연세대학교 대학원 의학과

박 계 영

I . 서론

^{18}F -FDG PET은 많은 종류의 악성 종양들의 대사와 기능에 대한 정보를 제공하는 역할을 할 수 있고 그 민감도와 특이도가 높아 종양의 진단과 병기를 결정하는데 널리 사용되고 있는 유용한 검사이다. 특히 수술이나 그 외 다양한 치료에 대한 반응을 모니터링하고 종양의 재발을 알아보는데 매우 유용하여 치료 후 병기 재결정 목적으로 널리 이용되고 있으며¹ 그 정확도는 약 80~90%까지 보고 되고 있다². 여러 종류의 종양에서 당 대사 과정이 암세포 성장의 중요 에너지원 역할을 하기 때문에 종양의 FDG 섭취 정도는 암세포의 당 분해 활동을 반영하고 따라서 여러 종양의 악성도와 예후를 예측할 수 있는 기준으로 사용되기도 한다.

그러나 실제로 ^{18}F -FDG PET 은 FDG 섭취가 없거나 미미한 종양의 경우 병변을 쉽게 놓치게 되는데 대표적 종양들 중 하나인 간세포암종 (hepatocellular carcinoma, HCC)의 경우는 FDG 섭취 정도가 다양하여 일반적으로 ^{18}F -FDG PET 의 평균 가음성률이 40%-50%정도로 상당히 높아 그 진단적 가치에 논란이 있다³.

간세포암종의 36%~50%에서 FDG 활성도가 떨어져 있다고 한 보고에 의하면 세포 내부로의 ^{18}F -FDG 축적량은 종양 세포 분화 양상과 밀접한 관계를 보인다고 잘 알려져 있는데 특히, 고분화 간세포암종이 중등도 고분화 혹은 미분화의 간세포암종과 비교할 때 세포 내부에 glucose-6-phosphatase 효소가 많이 잔존하기 때문에 세포에 섭취된 FDG의 배출을 증가시켜 세포 내 FDG 섭취 정도를 낮추고 결과적으로 ^{18}F -FDG PET 검사의 민감도를 매우 감소시킨다^{4,5}. 간세포암종의 FDG 섭취 정도와 유전자 발현과의 관계에 대한 연구에서도 FDG 섭취가 많은 간세포암종은 세포간 연결과 세포 확산과정 등에 관여하는 세포 생존과 관계가 깊은 유전자들의 발현 정도가 높고 따라서 높은 악성도의 생물학적 속성을 가지고 있다고 보고한 바 있다⁶.

또한 ^{18}F -FDG PET은 공간 해상력이 떨어지고 정확한 해부학적 위치정보(anatomic landmarks) 제공에 큰 한계가 있어서 진단용 CT 나 MRI와 비교 검토하는 것이 필요하며 그럼에도 불구하고 FDG 섭취가 증가된 병변이 작거나 정상적으로 FDG 대사가 증가되는 부분과 근접하거나 겹쳐져 있을 때에는 병변의 위치를 알기가 매우 어려운 경우가 빈번히 발생한다. 이러한 문제점들은 최근 PET/CT 융합영상의 개발과 빠른 기술적 진보로 획기적으로 보완할 수 있게 되었다.

^{18}F -FDG PET/CT가 단순 PET 검사보다 뛰어난 여러 가지 장점들을 보고하고 있다⁷. 첫째, 방사선추적자(radiotracer) 활성도가 증가되어 있는 작은 병변들의 정확한 위치 정보를 제공하고 정상적으로 방사선 추적자의 대사가 증가된 구조물과 구분하는데 도움을 준다. 둘째, PET/CT 한번의 검사로 PET 부분에서 탁월한 기능적 정보를 얻고 CT 부분에서 최상의 공간 해상력(spatial resolution)을 제공할 수 있다. 또한 CT 부분은 PET에서는 관찰되지 않는 임상적으로 중요한 다른 질환에 대한 정보를 제공해 주기도 한다. 세번째, CT 정보를 사용하여 정량적 혹은 반정량적 평가를 위한 감쇠보정(attenuation correction)을 할 수 있다.

이들 중에서 PET/CT 검사의 가장 중요한 장점은 첫번째 항목으로 FDG 섭취가 증가된 부분의 정상적 혹은 비정상적 해부학적 위치를 결정해 줄 수 있다는 점이다. 따라서 PET/CT 검사로 각종 악성 종양들의 대사와 기능에 대한 정보와 정확한 위치 정보를 함께 제공 받게 됨으로써 FDG 섭취가 증가된 종양의 초기 그리고 수술이나 각종 치료 후 병기 결정을 보다 정확하게 할 수 있게 되었다.

따라서 현재까지는 대부분의 센터들에서 시행하고 있는 PET/CT의 CT 부분은 진단적 역할보다는 PET 방출 정보(emission data)의 감쇠보정 목적과 위치 정보 확인을 위한 PET 영상과의 융합용으로 사용되고 있어서 저선량 (low-dose) 혹은 고선량 (full-dose)의 비 조영증강 CT 프로토콜을 따르고 있다. 그러나 FDG 섭취가 낮거나 미미하여 ^{18}F -FDG PET에서 가음성을 보이는 종양들의 경우 침범장기의 뚜렷한 변형을 보이지 않고 주변의 정상조직과 비슷한 CT 밀도(density)를 보일 때는 이러한 고식적 PET/CT의 CT 부분에서도 결국 종양을 놓치게 된다. Osman 등은 숙련된 방사선과 전문의에 의해 PET/CT 의 비 조영증강 CT 부분만을 따로 독립적으로 판독하게 할 때 임상적으로 유의한 추가적 소견들을 찾을 수 있었다고 보고하였으나 그 빈도가 3% (n= 7/250)로 낮았고 원발 종양 자체의 진단률은 높이지 못하였다⁸.

일부 건강 검진센터에서 고식적 PET/CT를 선별검사(screening) 목적으로 이용하기도 하는데 ^{18}F -FDG PET에서 가음성을 보이는 종양들의 경우 병변을 놓칠 가능성이 높으므로 건강 검진용으로 고식적 PET/CT를 시행하는 것은 중대한 문제점을 야기시킬 수 있다.

최근에는 PET/CT의 CT 부분에서 경정맥 CT 조영제를 사용하는 연구가 조심스럽게 이루어지고 있다. 급격한 기술개발로 인해 최근 세대의 PET/CT 촬영기는 다중 검출기 CT 와 고 해상 PET 장비의 합체로 생산 가능하게 되었고 따라서 보다 빠르고 정확한 영상을 얻을 수 있게 됨으로써 임상적 사용빈도와 그 결과에 대

한 기대감이 차츰 증가되고 있는 추세이다. PET/CT가 종양의 초기 병기결정과 수술이나 보존적 치료 후 병기 재 결정뿐만 아니라 현재의 진단적 CT나 MRI를 대체할 수 있는 진단적 역할까지 해주기를 기대하고 있다. 따라서 PET/CT의 CT 부분이 PET 정보의 감쇠 보정과 PET과 융합하여 병변의 위치를 파악하는 역할들에 머무르지 않고 경정맥 또는 경구용 CT 조영제를 사용함으로써 CT의 진단적 기능을 강화하는 연구들이 증가하고 있다.

그동안 요오드 조영제가 PET/CT의 감쇠 보정 과정에 영향을 줄 수 있다는 이유로 조영제 사용에 대해 이견이 많았다. 물리적 측면에서 볼 때, CT의 40-140 keV 정도의 낮은 엑스선은 조영제로 인하여 감쇠가 많이 되지만 511 keV의 에너지를 가진 감마선은 조영제로 인해 거의 영향을 받지 않아 이로 인해 감쇠 보정과 보정이 되어 PET 영상에서 오류를 나타낼 수 있다는 것이다. 과거 몇몇 연구에서 이러한 영상 오류를 보고하기도 했다^{9,10,11}. 하지만 최근 연구들에서 경정맥 CT 조영제가 PET/CT 영상의 감쇠 보정을 보이면서 ¹⁸F-FDG의 SUVmax 값을 실제 값보다 더 증가시키지만, 실제 감쇠 보정 목적의 저선량 CT나 진단용 고선량 CT 모두에서, 통계학적으로 또 임상적으로 PET/CT의 진단적 가치를 떨어뜨릴 정도의 SUVmax 값의 증가는 보이지 않았고, 오히려 CT 조영제와 PET 추적자는 상호 보완적인 역할을 하였다고 보고 하였다¹¹⁻¹⁵.

현재까지는 PET/CT 검사에서 경정맥 CT 조영제에 대한 연구로는 조영증강 CT 부분을 PET 검사에 감쇠 보정에 이용하는 것이 타당한지 그리고 조영증강 CT 부분의 다양한 촬영 프로토콜들에 대해 보고들이 있었다^{11, 14-19}. 그러나 종양의 종류별로 또 장기별로 연구된 보고는 아직 없다. 저자들은 이번 연구에서 ¹⁸F-FDG PET 촬영상 가음성률이 높은 대표적인 종양인 간세포암종을 대상으로 경정맥 조영증강 CT를 추가한 PET/CT를 고식적 비조영증강 PET/CT와 비교함으로써 그 진단적 가치와 임상적 유용성을 알아 보고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 연구대상

2006년 5월부터 9월 말까지의 5개월동안 본원에서 간세포암종 환자들을 대상으로 ^{18}F -FDG PET/CT를 시행하였고 이 중에서 종양의 초기 병기와 치료 방법을 결정하기 위한 목적으로 시행한 ^{18}F -FDG PET/CT를 연구 대상으로 하고 후향적 분석 연구를 하였다. 본 연구에서는 경동맥 화학 색전술 (transarterial chemoembolization, TACE)이나 각종 국소 치료술 혹은 전신적 항암 화학 요법을 시행 받고 추적검사로 시행한 PET/CT는 모두 제외시켰다.

총 19명 대상 환자들(남: 17명, 여: 2명, 나이: 36~67세, 평균 51.21세)은 모두 B형 (n=18) 혹은 C형 (n=1) 바이러스 원인의 만성간염 (n=8) 이거나 간경화 (n=11) 환자들로 간기능은 Child-Peugh 분류상 A군 (n=14), B군 (n=4), 그리고 C군 (n=1)이었다. 이들 19명 환자들의 21개 종양들 중 7명의 8개 종양들은 수술 (n=7) 혹은 조직검사 (n=1)를 통해 간세포암종으로 확진 되었고 나머지 12명은 대한 간암 연구회 기준에²⁰ 부합하는 임상적 간세포암종으로 진단된 환자들이었다.

이때 간세포암종의 위험인자인 HBV 양성, HCV 양성, 간경변증 등이 있으면서 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 이상일 경우, 다중시기 나선식 CT, 역동적 조영 증강 MRI 또는 혈관조영술에서 간세포암에 합당한 소견이 있으면 임상적 간세포암종으로 진단하였고, 위험 인자가 있으면서 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 이하이면 위의 세가지 영상 검사들 중 두 가지 이상에서 간세포암종에 합당한 소견이 있을 때 임상적 간세포암종으로 진단하였다.

본 연구대상 환자들은 간세포암종 표지자 혈청 알파태아단백 (α -fetoprotein)

과 보다 특이성이 높은 des-gamma-carboxy prothrombin (protein induced by vitamin K absence- II, PIVKA-II)이 PET/CT에서 발견 되지 않았던 3.7 cm 크기의 1예와 육종성 간세포암종 (sarcomatoid HCC)로 진단된 1예를 제외하고 나머지 모두에서 다양한 정도로 상승되어 있었다. PET/CT 검사 전에 본원 (n=11)에서 다중시기 나선식 CT 촬영이나 외부 병원 (n=8)에서 다중시기 조영증강 CT 촬영을 하였으며 특히 외부 병원 CT상 만족스러운 조영증강 검사가 이루어 지지 않았을 경우는 본원에서 역동적 조영증강 MRI (n= 2)를 시행하였고 이들 모두에서 간세포암종에 합당한 영상학적 소견을 보였다. 영상학적 진단기준은 동맥기 과혈관성 병변이 기본이나 병기와 크기에 따라 다양한 소견들이 관찰될 수 있으며, 동맥기 조영증강이 없어도 문맥기나 지연기에 조기 조영감쇠 소견들이 있을 때도 포함되었다. 특히 혈청 알파태아단백검사 결과 400 ng/mL 미만인 경우들은 (n=7) 모두 혈관 조영술을 시행하였고 간동맥 조영시 과혈관성 종양 소견을 보였다.

특히, 1명은 2개의 병변 중 1개 병변이 MRI에서만 관찰되었고 이는 수술로 동조 간세포암종(synchronous HCC)으로 확진되었으며 다른 1명은 다중시기 나선식 전산화 CT에서만 관찰되는 간세포암종에 합당한 소견을 보이는 2개의 병변들이 있었다.

2. PET/CT 검사 전 준비과정

당뇨병이나 천식 환자, 요오드성 조영제에 부작용의 경험이 있었던 환자는 대상에서 제외시키고 대상 환자들은 최소 6시간 금식 시켜 심장의 FDG 섭취를 최소화하고 종양에 의한 FDG 섭취를 최대화 하도록 하였다. FDG가 포도당과 동일한 수송 기전을 이용하여 경쟁적으로 세포 내부로 이동하기 때문에 필수적으로 FDG 정맥 주사 전에 혈당 검사를 시행하고 <140 mg/dL로 유지 되는지 확인하였다⁷.

경정맥 CT 조영제 주입을 위해 우측 혹은 좌측 전주와 부위 정맥에 18G 카테

터를 삽입하였다. 그 후 ^{18}F -FDG를 주사하였는데 주입량은 375 ~ 629 MBq (5.3 MBq/kg) 정도로 하고 방사선 동위원소가 생리적으로 근육에 섭취되는 것을 최소화시키기 위하여 주사 후 최소 20분~1시간 동안은 환자의 활동과 말 하는 것을 제한시켰다. 휴식 동안 최소 500 ml 의 물을 마시도록 하고 검사 직전에 방광을 비우게 하였다.

3. 촬영 방법

모든 PET/CT 촬영은 24 링의 bismuth germanate oxide (BGO) 촬영기들로 구성된 PET 부분과 8 채널 다중 검출기 CT 부분이 장착된 Discovery ST Elite (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)를 사용하였다. 본 연구는 Brechtel K. 와 Nakamoto Y. 등이 모든 장기에서 CT 조영제에 의한 인공음영(artifact)과 오 정렬 (misalignment)을 최소화시키고 최고의 영상을 얻을 수 있도록 제시한 CT 촬영법을 따랐으며, 이는 정상적 호기시 호흡 정지 상태에서 허벅지에서 머리 방향으로 경정맥 CT 조영제 주입 후 50초 지연 시점에 촬영을 하여 주로 간문맥기에 가까운 간문맥-정맥기 영상을 얻는 단일 시기 조영증강 CT 촬영법이다^{11,18}.

환자에게 PET/CT 영상의 비틀림 (mis-registration)현상이 생기지 않게 하기 위해 검사종료까지 움직이지 않도록 교육시키고²¹ 양와위 자세에서 양팔을 머리 위로 올리게 하여 CT 촬영 시에 발생할 수 있는 X-선 경화 인공음영(beam-hardening artifact)을 최소화 하고자 하였다. 그러나 전체 PET/CT 검사 시간 동안 움직임 없는 자세를 유지할 수 없다고 판단될 때는 양팔을 몸통 양 옆에 나란히 놓도록 하였다⁷.

먼저 정찰(scout) 영상 촬영 후 고선량 비 조영증강 전신 CT (NCCT)를 촬영하고 곧바로 전신 PET 영상을 얻었다 (3분 방출 시간/베드, 3.23mm 절편 두께, 256 x 256 기질). 그 후 곧바로 경정맥 CT 조영제를 (요오드 300 mg /ml) 2 mL/체중

(kg) 용량을 2 mL/sec속도로 이중 분사 주입기(dual shot injector, Mallinckrodt Co.)를 사용하여 자동 주입하였고 주입 시작하고 50~60초 후부터 간 문맥기에 가까운 문맥-정맥기에 해당하는 조영증강 전신 CT (CECT)를 촬영하였다. CT 조영제는 Iopamidol 370 (Dongkook pharm. Co., Korea) 혹은 Omnipaque (Amersham health Co., Ireland) 를 사용하였다. CT 촬영 조건은 (30 ~ 250 mA; 절편두께에 따라 자동 조절, 3.75mm 절편두께, 512 X 512 기질) NCCT 와 CECT에서 동일하게 하였다.

PET 방출 정보는 NCCT 투과 정보(transmission data)를 사용하여 광전자 감쇠(photon attenuation)를 교정하여 보다 정확한 감쇠 지도를 만들 수 있게 하였고 기계적 소프트웨어를 프로그램을 이용해 축면(axial), 관상면(coronal), 시상면(saggital) 영상을 얻고 각각의 면에서 CT, PET, 그리고 PET/CT 융합 영상의 상호 검토가 가능하게 하였다⁷.

4. 영상과 통계 분석

PET/NCCT와 PET/CECT 분석은 2명의 방사선과 전문의와 1명의 핵의학과 전문의가 각각 독립적으로 하였고 서로의 분석 결과에 차이가 있을 때는 서로의 합의에 의해 결과를 기록하였다.

모든 분석은 간세포암종의 크기별로 (< 1cm, 1~5cm, > 5cm) 나누어 시행하였다. 먼저 육안적 분석을 통해 PET/NCCT와 PET/CECT 검사 각각에서 간세포암종 발견 여부를 기록하고 PET/CECT가 통계학적으로 유의하게 발견을 증가를 보이는지 알아보았다 (Fisher's exact test). 이때 PET부분에서 병변과 정상 간 조직에 8 픽셀 크기의 작은 관심 영역 (Region of Interest)을 놓고 각각의 ¹⁸F-FDG 최대 표준 섭취율 (maximum standardized uptake value; SUVmax)을 구하고 병변과 정상 간조직의 SUVmax ratio ≥ 1.2 일 때 병변이 발견된 것으로 간주하였다¹⁴. NCCT

에서는 간 조직 내부에 비정상 음영을 보이는 병변이 있을 때 발견된 것으로 하였고 만약 간경화 환자에서 음영의 변화 없이 단지 간 표면이 돌출된 모양만을 보일 때는 병변 발견이 안 된 것으로 간주 하였다.

CECT와 NCCT의 비교 분석을 통하여 경정맥 조영 증강이 종양의 발견율을 증가시키는지 병변 발견에 도움을 주는 CT 소견들은 어떠한 것들이 있나 알아보고 각각의 통계학적 유의성을 분석하였다. 먼저 육안적 분석으로 병변들의 명확도를 1~4 등급으로 나누고 (1: 주변과 완전히 구분 안됨, 2: 약간 구분됨, 3: 비교적 잘 구분됨, 4: 잘 구분됨) 병변 내부 음영의 불균질 정도를 1~4 등급으로 나누었고 (1: 완전 균질 음영, 2: 부분적으로 저음영 혹은 괴사조직 음영/ 약간의 차이를 보이는 내부 음영들, 3: 상당히 차이를 보이는 내부 음영들, 4: 두드러진 차이를 보이는 다수의 내부 음영들) CECT와 NCCT 검사에서 유의한 차이를 보이는지 알아 보았다 (Wilcoxon test, paired samples). 또, 각각의 검사에서 병변 내부의 괴사조직 발견율을 구하고 조영 증강시 병변 발견에 도움을 주는 유의한 소견인지 알아 보았다 (Fisher's exact test). 추가적으로 CECT 상의 괴사조직과 PET상의 FDG 섭취의 결손부위가 연관성이 있는지 확인해 보았다 (McNemar 's test).

괴사조직은 20~40 HU (Hounsfield Unit)의 액체음영을 보이고 조영 증강이 없는 종양 내 부분으로 정의하였고, 테두리는 종양을 부분적 혹은 완전히 둘러 싸는 조영 증강되는 섬유성 피막으로 정의하였다.

그 외, F-FDG 섭취가 없으나 PET/CT의 NCCT나 CECT 부분에서만 발견되는 추가적 소견들을 관찰하고 특히 CECT에서만 관찰되었던 소견들을 알아 보았다

III. 결과

검사 시행한 19명중 1명만이 조영제로 인한 오심을 호소하여 페닐아민 (phenilamine) 1 앰플을 근육 주사하여 무사히 검사를 마칠 수 있었다.

PET/NCCT, PET/CECT, 그리고 PET 검사들에서 간세포암종의 발견율을 간략하게 비교 정리하였다 (Table 1). 전체적으로 PET/CECT가 PET/NCCT보다 종양 자체의 발견율을 의미있게 증가 시켰으나, PET/NCCT 는 PET보다 종양 자체의 발견율을 증가시키지는 못하였다. PET/NCCT, PET/CECT, 그리고 PET 검사 모두에서 종양이 보이지 않았던 세 병변들은 다중기 역동적 조영증강 나선식 CT (n=2)나 역동적 조영증강 MRI (n=1)에서만 종양을 발견할 수 있었다 (Fig. 1).

NCCT 와 CECT에서 간세포암종의 크기별 발견율과 종양의 명확성 정도, 그리고 발견에 영향을 끼칠 수 있는 여러 가지 소견들을 크기별로 비교 분석하고 각각의 통계학적 유의성을 정리하였다 (Table 2).

경정맥 조영증강 후 1cm 미만의 종양을 제외하고 전반적으로 종양의 명확도가 2등급에서 3등급으로 유의하게 증가하였고 발견율은 71.43%에서 85.71%로 통계학적으로 의미 있게 증가하였다 (P=0.0088). 특히 1~5cm 크기의 종양에서 NCCT

Table 1. Detectability of HCC on PET/NCCT, PET/CECT, and PET

No. of HCC	Detectability & detection accuracy (%)		
	PET/NCCT	PET/CECT	PET
3	-	-	-
3	-	+	-
15	+	+	+
Total 21	15 (71.43)	18 (85.71)	15 (71.43)

에서는 보이지 않았던 5개 병변들 중 3개 병변들을 더 발견할 수 있었다 (Fig. 2).
 종양의 불균질 정도가 2등급에서 4등급으로 유의하게 증가하였고 종양 내부 괴사

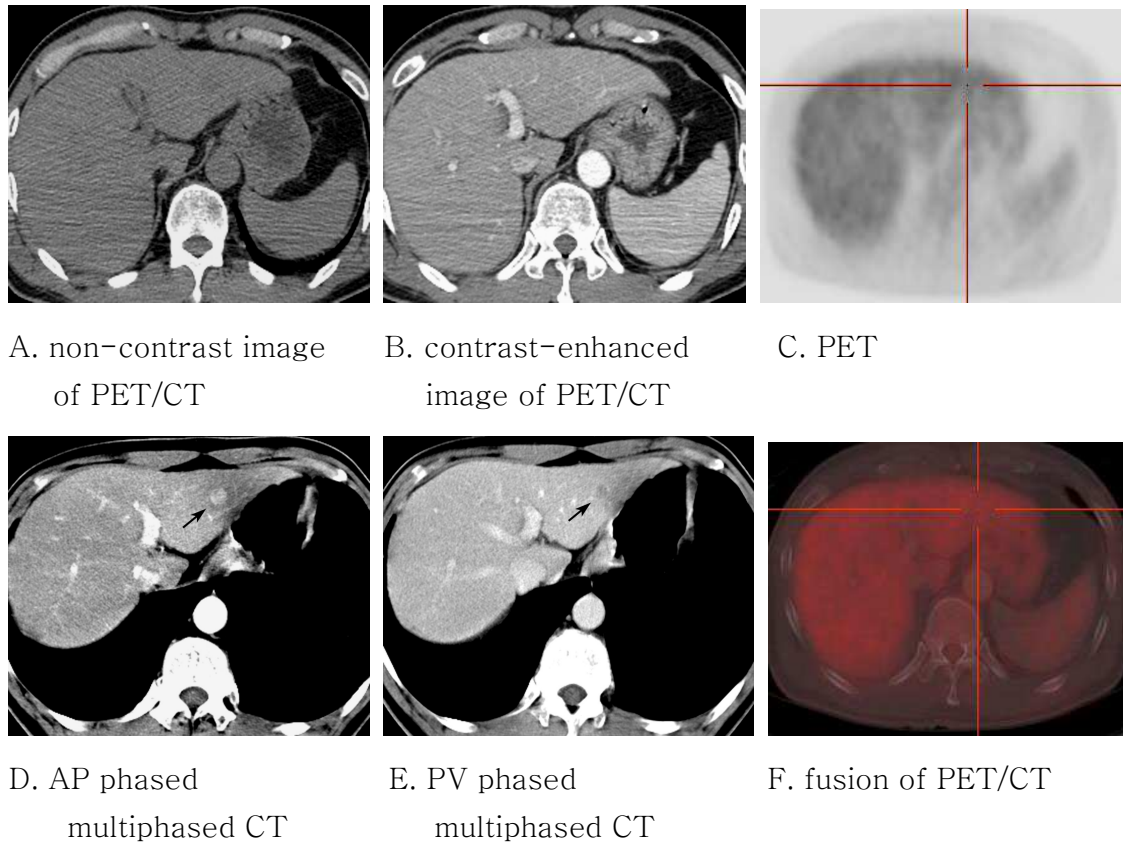


Fig. 1. Missed single nodular HCC (1.2 cm) on all image components, NCCT, CECT, and PET of PET/CT.

B-viral liver cirrhosis patient (M/47, Child-Peugh classification A, AFP; 270 IU/mL) with nodular HCC located at Lt. lobe of the liver, which was missed on all images components, non-contrast CT (A), contrast-enhanced CT (B), PET (C), and fusion image (F) of PET/CT. The nodule was only detectable on multiphased spiral CT with early contrast enhancement (arteriportal phase, D) and rapid wash-out (portovenous phase, E) and confirmed as Edmondson-Steiner's grade 3 HCC pathologically.

Table 2. Detectability and variable contributing features for HCC detection on comparison PET/NCCT with PET/CECT and their statistical significance

	NCCT/PET				CECT/PET			
Tumor size (n= No. of HCC)	< 1cm (n=1)	1-5 cm (n=6)	> 5cm (n=14)	total (n=21)	< 1 cm (n=1)	1-5 cm (n=6)	> 5 cm (n=14)	total (n=21)
No. of detectable lesion	0	1	14	15 (71.43 %)	0	4	14	18 (85.71 %) (P=0.0088 *)
CT conspicuity ¹	1	1	2~3	mean: 2	1	1~4	2~4	mean: 3 (P < 0.0001 †)
CT heterogeneity ²	1 (n=0)	1 (n=0)	2~3 (n=5)	mean: 2 (n=5, 23.81 %)	1 (n=0)	2~4 (n=2)	3~4 (n=13)	mean: 4 (n=15, 71.43 %) (P < 0.0001 †)
intratumoral necrosis	0	0	6	6 (28.57 %)	0	2	11	13 (61.91 %) (P= 0.0419*)
rim enhancement	0	0	0	0	0	1	6	7 (33.33 %)

¹ CT conspicuity grade 1: undistinguishable, grade 2: slightly distinguishable,
grade 3: relatively well distinguishable, grade 4: well distinguishable.

² CT heterogeneity grade 1: homogeneous, 2: partial low density or necrosis / slightly different inner densities,
grade 3: considerable different inner densities, grade 4: multiple degree inner densities.

* Fisher's exact test, † Wilcoxon test (paired samples), § paired t- test.

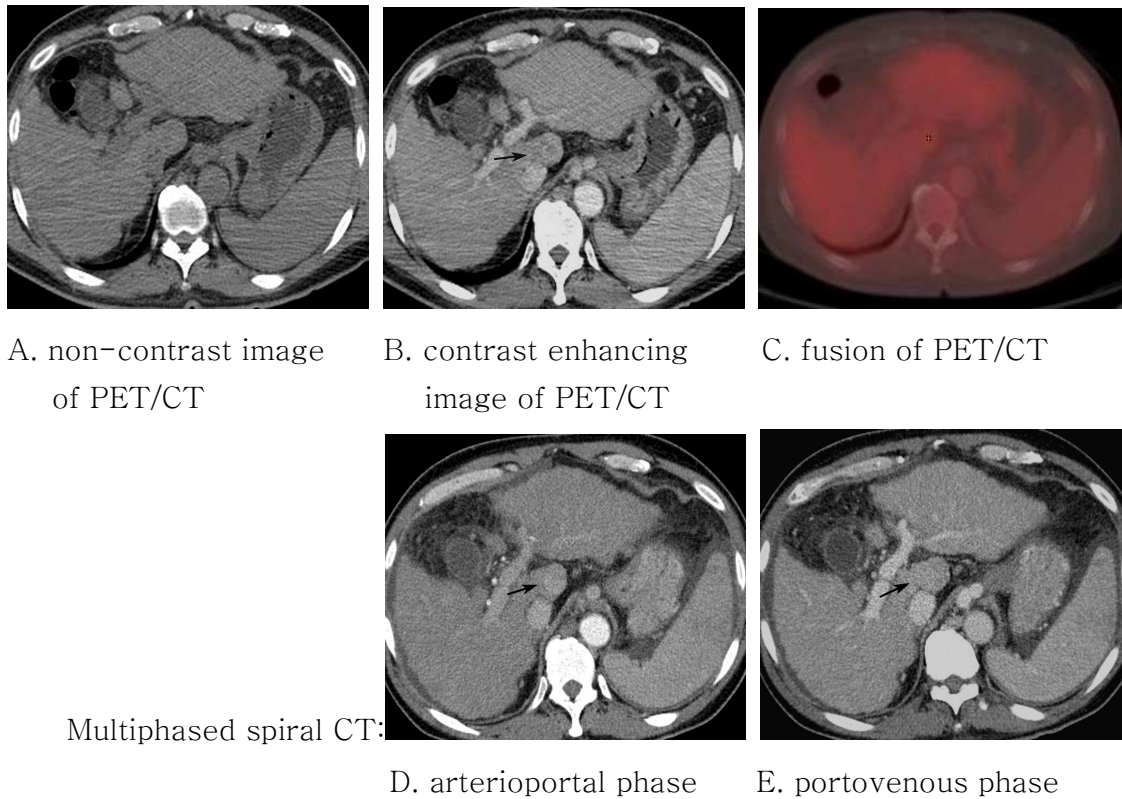


Figure 2. Missed nodular HCC (1.5 cm) on NCCT and PET of PET/CT, which was only detected on CECT component.

B-viral liver cirrhosis patient (M/54, Child-Peugh classification B, AFP; 270 IU/mL) with nodular HCC at caudate lobe of the liver, which was missed on NCCT portion (A) and fusion (C) of integrated PET/CT. The nodule showed slightly increased conspicuity with heterogeneous enhancement on CECT portion (B, arrow) of PET/CT. On multiphased spiral CT study, the lesion demonstrated more apparently hypervascular mass (D, arrow) with rapid wash-out heterogeneously (E, arrow), suggestive of HCC.

조직의 발견율이 유의하게 증가하였다. 부분적인 테두리 조영증강 소견은 33.3%에서 관찰되었고 종양 발견에 도움을 주었다. CECT 부분에서 종양 내부 괴사 소견을 보이는 13 병변들 중에서 10 병변들이 PET에서 FDG 섭취 내 결손 소견을 보였고 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다 (P value= 0.0833, significant P value: >.005 in McNemar 's test) (Fig. 3).

FDG 섭취가 없으나 PET/CT의 NCCT 혹은 CECT 부분에서만 발견되는 총 68개의 추가적 이상 소견들 중 CECT에서만 보이는 추가적 소견들은 식도 정맥류, 간 세포암종에 의한 우측 부신 직접 침범 그리고 중심성 간 내 담관 침범이 각각 1예씩 있었다.

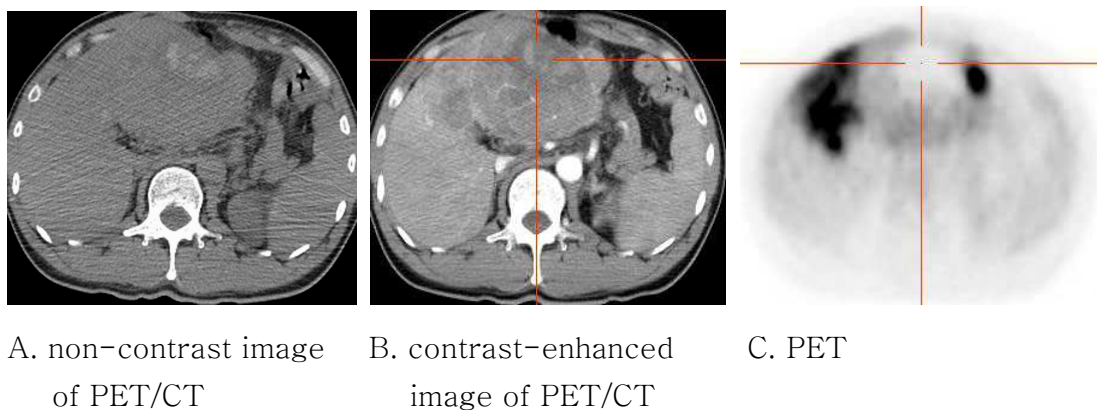


Figure 3. Multinodular HCC (>5 cm) revealed increased conspicuity on CECT portion of PET/CT.

B-viral chronic hepatitis patient (M/45, Child-Peugh classification A, AFP; 531 IU/mL, PIVKA-Ⅱ; >2000 mAU/mL) with multinodular HCC. Partly detectable Lt. lobe HCC, visualized by intratumoral hemorrhagic necrosis, on NCCT (A) showed much increased conspicuity on CECT component (B) of PET/CT, contributed from heterogeneous enhancement, more discrete intratumoral necrosis, and partially enhancing rim of the mass. Intratumoral hemorrhagic necrosis on CT scan (A and B) was well correlated with internal uptake defect

within the heterogeneous FDG tumor uptake composed with peripheral hot uptake (C) presumed as mixed tumor differentiation with poorly differentiated portion.

IV. 고찰

조영증강 CT가 비 조영증강 영상에 비해 병변의 발견과 진단에 많은 도움을 주는 것은 이미 많은 연구를 통해 증명되어 있다. 일반적으로 잘 알려진 경정맥 CT 조영제의 장점은 해부학적 구조물을 보다 잘 구별할 수 있게 하고, 병변 발견의 민감도를 증가 시키고, 그리고 병변 내부의 특성을 보다 더 정확하게 보여 줄 수 있다는 것이다¹². PET/CT의 CT 부분을 조영증강 CT 프로토콜을 사용할 때의 가장 중요한 장점은 병변과 주변 조직들, 특히 근육, 혈관, 장과의 구분을 보다 뚜렷하게 함으로써 종양의 위치와 내부 특성을 분명하게 하여 병기 결정을 더 정확하게 할 수 있게 하고 FDG 섭취가 증가된 병변이 양성인지 악성인지 구별하는 데 있어서 판독자에게 확신감을 줄 수 있다는 점이다¹⁶. 그 외 다른 중요한 장점은 FDG 섭취가 없거나 미미한 종양에서 병변을 발견하고 그 내부특성을 파악할 수 있게 하는 진단적 기능과 그 외 PET에서는 보이지 않지만 임상적으로 유의한 여러 병변들을 발견하는 매우 중요한 부가적 기능을 할 수 있다¹².

간세포암종의 경우는 ¹⁸F-FDG 섭취가 다양한 정도로 보일 수 있어서 일반적으로 ¹⁸F-FDG PET 진단율은 약 50%로 그 진단적 효용성이 낮은 대표적 종양들 중 하나이다. 따라서 서론에서 언급했던 고식적 PET/CT의 여러 가지 장점들과 함께 CT부분을 조영증강 시켰을 때는 진단율의 상승 등 여러 가지 효과를 기대해 볼 수 있다. 대부분의 간세포암종은 동맥기 과혈류 종양으로 조기 조영증강과 주변 간 조직에 비해 빠른 조영감쇠의 특징적인 CT 소견을 보여 최근 이중기 조영증강 나선

식 CT 연구 보고에서 그 민감도가 93%으로 보고된 바 있고²², 다중시기 역동적 조영증강 CT와 MRI에 대한 다른 연구에서도 진단적 정확성이 90~95 %로 매우 높다는 비슷한 결과를 보였다²³. Violante 등은 6 mm 크기의 간병변 발견율이 CT 정맥조영제 사용 전 후 비교 시에 63%에서 90%로 증가하였다고 보고하였다¹³.

간세포암종의 조영증강 양상은 조직학적인 종양의 분화 등급과 밀접한 관계를 보이는데 중등도 분화 혹은 미분화 간세포암종은 보통 풍부한 종양성 신생 동맥에 의한 혈류공급을 받고 악성도가 증가할수록 간문맥 혈류공급이 점차적으로 감소하는 양상을 보이므로 CT상 동맥기 초기 조영증강과 문맥기 초기 조영감쇠되는 전형적인 조영증강 양상을 보인다. 그러나 고분화 간세포암종은 보다 다양하고 비전형적인 CT 소견을 보이는데 조직학적으로 간문맥 혈류가 일부 감소하고 여러 다양한 동맥에서 혈류를 공급받기 때문에 대개 CT 동맥기는 주변 간조직 음영과 동일하거나 다양한 정도의 고음영 혹은 저음영을 보일 수 있고 간문맥기 혹은 지연성 간 실질기에 저음영 결절로 보이는 경우가 많다^{24,25}. Karahan OI 등의 연구 결과는 따르면 조영제 약 120-150 ml를 3ml/sec. 속도로 정맥 주입하고 60-70초 후에 촬영한 문맥-정맥기에서 고음영을 보였던 4 병변 (13 %) 모두가 간문맥 일부 혈관이 보존 되어있는 고분화도 간세포암이었고 통계학적으로 유의한 상관관계를 보였다고 한다²⁶.

일반적으로 간세포암종은 다중시기 조영증강 나선형 CT 검사에서 간동맥기에 가까운 동맥-문맥기에 병변이 가장 선명하게 보이고 따라서 가장 높은 발견율을 보인다²⁷. 그러나 본 PET/CT 연구에서는 간 부위 원발 종양뿐만 아니라 간 외 조직으로의 전이를 포함하여 전신의 전반적인 검사를 수행할 수 있어야 하기 때문에 CT부분은 간 문맥기에 가까운 문맥-정맥기에 촬영하는 단일시기 조영증강 CT 프로토콜을 따랐다. 그 결과에서 비록 다중시기 역동적 조영증강 CT가 아니지만 PET/CECT (85.71%)의 종양 발견율이 PET/NCCT (71.43 %)에 비해 통계적으로

유의한 증가를 보여 PET/CT검사에서 경정맥 조영증강 CT를 사용하는 것은 간세포암종 진단 자체에 유용함을 보여 주었다 (Table 1).

본 연구에서 ^{18}F -FDG PET과 PET/NCCT에 가음성을 보였던 6개 종양들은 <1cm (n=1) 그리고 나머지는 1~5 cm (n=5) 크기의 작은 병변들이었다. 이 중 1~5 cm 크기의 병변들 중 3 병변들이 조영증강 CT 영상에서만 발견이 되었고 이로 인하여 PET/CECT의 종양 발견율의 유의한 증가를 보일 수 있었다. 이들 병변들은 정상 간 조직에 비해 조영증강의 정도가 약간 더 높았고, 균일하거나 (n=2) 불균일한 (n=1) 내부 조영증강 패턴을 보였다. 이들 병변들에 대한 조직학적 확인이 이루어지지 않았지만 다중시기 나선식 CT에서 후기 동맥기에 주변 간조직에 비해 조기 조영증강을 보이고 문맥-정맥기에 주변 간조직에 비해 조기 조영감쇠 소견을 보이는 간세포암종의 특징적인 CT소견이 있었다 (Fig. 2). 특히, 문맥-정맥기에 주변 간 조직보다는 약간 음영이 증가되어 있어서 고분화도의 간세포암종의 가능성이 있겠다²⁶. PET/CECT에서 발견되지 않았던 1~5 cm 크기의 나머지 2 병변들은 외부에서 시행한 다중시기 조영증강 CT에서만 병변을 발견할 수 있었고 이들은 수술적 조직검사에서 Edmondson-Steiner's 3 등급의 미분화도의 간세포암종들로 확인되었다 (Fig. 1).

1~5 cm 크기의 병변들 중 1 병변을 제외한 나머지 모두에서 FDG 섭취를 보이지 않았으며 이 중 일부 (n=3/5)에서 PET/CT의 조영증강 CT 영상에서 병변이 발견되었으나 다중시기 나선식 조영증강 CT에 비해 병변의 선명도가 떨어지므로 (Fig.2) 본 연구 방법과 달리 전향적 방법으로 CT 영상을 분석할 때는 병변의 발견율이 감소할 가능성이 있을 수 있겠다. 따라서 1~5cm 크기의 간세포암종에 대해서는 다중시기 나선식 CT나 역동적 조영증강 MRI등의 진단적 영상 검사와 함께 비교 검토하는 것이 필요하며 앞으로 더 많은 수의 연구대상에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

<1cm 크기의 1개의 간세포암종은 PET/CECT나 다중시기 나선식 CT에서도 병변이 관찰되지 않았고 역동적 조영증강 MRI에서만 병변이 발견되어 작은 병변에 대한 MRI 의 진단적 가치를 알 수 있었다. 이는 수술적 조직검사에서 Edmondson-Steiner's 1 등급의 고분화성 간세포암종으로 확진 되었다.

>5cm 크기의 병변들은 모두 SUVmax 비율 ≥ 1.2 의 FDG 섭취가 있었기 때문에 PET/NCCT와 PET/CECT 사이의 병변의 발견을 비교는 의미가 없었다. 그러나 작은 병변들과 비교하였을 때 조영제에 의해 병변의 명확도가 보다 더 증가하였고, 1cm 미만의 종양을 제외하고 전체 종양에서, 특히 >5cm 의 큰 병변에서, 불균질 정도와 종양 내부 괴사조직의 발견율이 더 높았고 부분적인 테두리 조영증강 소견도 더 자주 발견되어 경정맥 조영제 사용이 종양의 발견에 도움을 주었다 (Fig.3).

즉, 주로 간세포암종의 병변이 클 때 경정맥 조영제에 의한 종양 내부의 특성이거나 주변의 주요 조직과의 관계를 선명하게 하는 효과가 두드러지게 관찰 되었다. 본 연구에서는 간세포암종에 의한 간문맥이나 간 내 외의 주혈관지 또는 간 내 주담관을 침범 여부를 분명히 보여 주어 환자에 대한 수술적 치료의 가능성 여부와 수술 외 보존적 치료를 결정하는데 중요한 정보 제공의 역할을 해 주었고 또한 간세포암종과 인접한 우측 부신으로 종양이 직접 침범 혹은 전이되었는지 판단하는데 판독자에게 확신감을 증가시켜 주었다.

본 간세포암종에 대한 연구에서는 ^{18}F -FDG PET의 종양 발견율은 71.43%로 일반적 연구 결과보다 더 높게 나왔다. 그러나 ^{18}F -FDG PET의 간세포암종 발견율을 70%로 보고한 연구도 있고²⁸, Trojan 등에 따르면 전체 간세포암종에 대한 FDG-PET의 민감도는 약 50%로 낮지만 중등도 혹은 미분화도의 간세포암종이거나, 종양의 크기가 >5cm일 때, 그리고 혈청 알파태아단백이 매우 상승한 경우에는 PET의 민감도가 매우 높아져 이러한 경우에는 종양의 병기 결정 목적으로 PET은

상당히 유용한 비침습적 검사 방법이라고 보고한 바 있다⁴. 본 연구 결과도 이들 결과와 비슷하였는데 연구대상이 >5cm의 큰 병변들이 많았고(n= 14/21, 66.67 %), 스크리닝 검사가 아닌 다른 영상 검사에서 간세포암종 소견이 보이는 환자들을 대상으로 하였기 때문에 종양 표지자인 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 이상인 경우가 많았고 (n=12/19, 63.16 %) 간문맥등의 주 혈관지 침범 (n=5/19)과 간 외 전이를 (n=7/19) 보이는 진행성 간세포암종이 상당수 포함되었기 때문이라고 생각되며 따라서 모든 환자들에서 조직학적 확진이 이루어지지 않는 않았지만 비교적 분화도가 나쁜 간세포암종이 많았으리라 추측된다⁴.

PET/NCCT는 PET과 비교하였을 때 원발 종양 자체의 발견율을 증가시키지는 못하였다. 그러나 PET 단일 검사에 비해 고식적 PET/NCCT 검사의 여러 가지 장점들은 서론에서 이미 언급하였고 그 중에서 중요한 장점 중의 하나인 PET에서는 보이지 않으나 CT 영상을 통해 얻을 수 있는 임상적으로 유의한 부수적 소견들 (incidental findings) 에 대해 알아 보고자 하였다. 실제로 고식적 PET/CT의 CT부분은 단지 감쇠 교정과 정확한 위치 정보를 얻기 위해 사용되고 CT 고유의 병변 발견과 진단적 가치가 다소 무시되는 경향이 있다. Osman MM 등의 보고에 따르면 비 조영증강 CT에서만 관찰되는 임상적으로 의미있는 부수적 소견은 3% (n=7/250) 환자에서만 관찰되었지만 신장 종괴, 경화성 골 전이, 간경변과 문맥압 항진 소견, 그리고 5cm 복부 대동맥류 소견으로 반드시 추가적 검사를 해야 하는 중요한 소견들이었다⁸. 19명 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 부수적 소견들이 68가지 발견되었고 그 중 환자의 치료나 예후에 영향을 끼치는 임상적으로 중요성을 가지는 소견들은 52가지로 Osman MM 의 연구결과보다 많은 빈도로 관찰되었다. 이는 본 연구대상이 기본적으로 만성 간염이나 간경화가 있었기 때문에 간경화와 그와 관련된 간문맥압 항진에 따른 여러 소견들이 많았고 간세포암종이 있는 환자들을 대상으로 하였기 때문에 폐결절, 부신 종괴와 간 내부 담관 침범 전이 소견

들이 상대적으로 많이 관찰 되었다.

특히 조영증강 CT에서만 관찰되었던 소견으로는 식도 정맥류, 간 내부 담관 침범, 그리고 돌출된 간종양과 인접하여 경계가 모호한 우측 부신으로의 침범 소견이 었다. 즉 간세포암종 환자에서 ^{18}F -FDG PET/CT를 시행할 때 조영증강 CT검사를 하게 되면 ^{18}F -FDG PET에 가음성을 보이는 간세포암종의 발견에 도움을 줄 뿐 아니라 간 내부 주혈관과 주담관과의 구조 관계를 명확히 보여 주어 환자의 간절제 수술시행 가능성 여부와 수술 외 보존적 치료를 계획할 때 매우 중요한 정보를 제공해 주며 간문맥압 향진에 따른 정맥류를 발견하는데도 도움을 줄 수 있다.

한편, 일부에서는 ^{18}F -FDG로부터 얻는 기능적 정보들이 병변을 발견하고 그 특성을 알아 보는데 충분한 정도의 병변대 정상조직의 대조를 보여 주기 때문에 PET/CT에 경정맥 CT 조영제를 쓸 필요가 없다고 주장하고 있다[12]. 이들이 주장하는 주요 이유들 중 첫번째는 꼭 조영제를 추가한 진단적 CT가 필요한지 그 필요성에 대한 문제이다. 간세포암종에 대한 본 연구결과에서 병변 자체의 발견율을 증가 시킬 뿐만 아니라 병기결정을 더 정확하게 하고 임상적으로 중요한 추가적 CT 소견을 찾을 수 있었는데 특히 1-5cm 크기 병변의 일부와 >5cm 크기의 간세포암종에서 그 진단적 유용성이 높을 것으로 생각된다.

두번째 다른 중요한 이유로는 CT 프로토콜 결정의 어려움, CT 촬영시기 결정의 어려움, 그리고 피검사자에 대한 방사선 피폭 선량 증가에 대한 걱정 때문이다. PET/CT의 중요 장점들 중 하나는 단일 영상검사로 PET과 CT 영상을 한번에 얻고 이를 정확하게 융합시킨 영상을 얻을 수 있다는 점에 있다. 그러나 일반적인 PET영상은 후두부에서 대퇴부까지 촬영하여 전체를 살펴 종양의 전이를 알 수 있게 하는데 비해 일반적인 진단적 CT 영상 촬영은 원발 병변의 위치에 따라 머리, 목, 흉부, 복부, 그리고 골반 부위로 그 영역을 나누어 시행하고 있기 때문에 각 부위별 검사마다 최적의 영상을 얻기 위한 영상 획득 시간이 다양하다. 그러나

PET/CT 검사는 각각의 종양의 원발 부위뿐만 아니라 종양의 전이까지 살펴볼 수 있게 전신이 포함되게 만들어 저야 하므로 CT 프로토콜 결정이 어렵다. 현재까지 임상적으로 사용되는 PET/CT 프로토콜 크게 4가지가 있다¹⁶.

그 중 일반적으로 시행하는 고식적 방법의 저선량 NCCT/PET 프로토콜을 적용해야 할 대상으로는 치료 성적이 좋은 종양-암과종등-에서 성공적으로 치료한 후 무증상인 환자에서 추적 검사가 필요할 때, 생존 종양 (viable tumor)이 있을 가능성이 낮을 때, 그리고 단일 폐결절이 있는 환자에서 3-4주 이내에 촬영한 좋은 품질의 CT영상이 있는 경우가 적합하다고 보고한 바 있다¹⁶. 조영증강 CT가 비조영증강 CT에 비해 진단의 예민도와 특이도가 증가한다는 사실은 이미 수많은 보고로 입증되어 있으므로 환자에게 조영제 알려지나 신기능 부전이 없다면 조영증강 CT를 촬영하는 것이 진단과 병기 결정에 보다 유용한데, 대표적으로 두 가지 프로토콜들이 사용되고 있다. PET시행 전에 CECT를 시행하고 CECT를 이용하여 PET을 감쇠보정하는 방법과 저선량 NCCT 촬영 후 PET을 촬영하여 NCCT를 이용하여 감쇠보정하고 추가적으로 CECT를 촬영하는 방법이다. 그러나 전자의 단점으로는 물리적 측면에서 볼 때, CT의 40-140 keV 정도의 낮은 엑스선은 조영제로 인하여 감쇠가 많이 되지만 511 keV의 에너지를 가진 감마선은 조영제로 인해 거의 영향을 받지 않아 이로 인해 감쇠보정시 과보정된다. 즉 혈류공급이 풍부한 장기나 병변 부위 특히, 신생혈관에서 혈류를 공급받는 악성종양에서 진단에 결정적인 영향을 끼치지 않는지만 상당한 SUVmax 의 과도한 상승을 보이는 오류를 나타낸다고 한다^{14,15}. 후자의 단점으로는 두번의 CT촬영으로 환자에게 과도한 방사선 노출을 시킨다는 점이다. 따라서, 만약 PET/CT 만으로는 진단적 해결이 불충분하여 PET/CT 시행 후 짧은 기간 안에 진단적 CT를 실시할 때 환자가 과도한 피폭선량에 노출되므로 후자의 프로토콜 선택에 어려움이 있다.

이상적으로는 PET/CT의 CT부분이 다중 시기 역동적 조영증강 촬영이 가능하

다면 따로 시행하는 진단적 CT를 대체할 수 있어서 환자에게 노출되는 총 방사선량은 오히려 감소시킬 수 있을 것이다. 또한 본 연구에서 CECT/PET 검사결과 중 세 병변이(14.29 %) 여전히 가음성을 보여 현재의 간 문맥 단일시기 조영증강 CT로는 일부 병변을 놓칠 수 있는 중요한 한계성이 있었는데 앞으로는 PET/CT의 CT부분에 대한 다중시기 역동적 조영증강 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

세번째, 요오드성 조영제의 부작용에 대한 염려 때문에 CECT를 굳이 시행하려 하지 않는다. 그러나 최근에는 부작용 발생 위험률을 대폭 감소시킨 조영제들이 많이 개발되어 있고, 특히 비이온성 저삼투압성 단량체(non-ionic low-osmolar monomer)는 안정적인 친수성 구조로 되어 있어서 낮은 화학성 그리고 삼투압성 독성을 보여 부작용 및 과민반응이 매우 드물고 지연성 과민반응 발생에 대한 위험성도 보고되어 있지 않다. 또한 PET/CT의 CECT 촬영 시 조영제 주입속도 (약 2 mL /sec)가 진단용 다중 시기 조영증강 CT (약 3.5 mL /sec) 비해 느리기 때문에 조영제 부작용 발생 빈도가 더 낮다. 본 연구에서는 전체 19명의 연구대상 중에 1명에서만 약간의 오심증세를 보였고 영상의 질적 향상으로 얻는 장점들을 고려할 때 조영제 부작용에 대한 고려는 무시될 수 있을 정도로 미미하다.

본 연구의 중요한 한계점으로는 연구대상 환자 수가 비교적 적었고 특히 <5cm의 작은 병변들의 수가 적었기 때문에 앞으로 더 많은 연구대상에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다. 본 연구에서는 일부에서만 조직학적 확진이 이루어졌기 때문에 간세포암종의 분화도에 따른 영상소견 분석은 이루어 지지 않았다. PET/CT의 경정맥 CT 조영제를 사용한 CT 부분과 사용하지 않은 CT 부분의 비교연구가 주로 이루어 졌기 때문에 PET 소견의 자세한 언급은 생략하였다.

V. 결론

간세포암종에 대해 간문맥기에 가까운 문맥-정맥기 단일 시기 조영증강 CT를 추가한 PET/CT를 시행하면 고식적 PET/CT에 비해 병변의 발견율이 유의하게 증가되었고, 특히 1-5cm 크기에서 좋은 결과를 보였다. 경정맥 조영증강 후 병변 내부의 불균질 음영과 괴사부위 그리고 테두리 조영증강 소견에 의해 전반적으로 병변이 더 명확해졌고 특히 >5cm 에서 효과가 좋았다. FDG-PET에서는 관찰되지 않는 임상적으로 중요한 추가적 소견들이 CT 부분에서 상당히 관찰되었는데 조영증강 후에는 종양 주변의 혈관과 담관 구조물 그리고 인접 장기와의 대조도를 높여 종양 병기결정에 도움을 주었고 또, PET/NCCT에서는 관찰되지 않는 임상적으로 유의한 추가적 소견들을 보여 주었다. 그러나 일반적으로 시행되는 단일시기 조영증강 CT 프로토콜로는 1cm 미만과 1-5cm 크기의 일부 간세포암종에서 병변을 놓칠 수 있으므로 (가음성율: 14.29%) 다중시기 역동적 조영증강 CT나 MRI와의 비교 검토가 필요하며, 앞으로 다중시기 조영증강 CT 프로토콜을 사용한 PET/CT 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. Clin cancer Res 2005; 11: 2785-2808.
2. Czernin J, Phelps ME. Positron emission tomography scanning: current and future applications. Annu Rev Med 2002; 53:89-112.
3. Okazumi S, Isono K, Enomoto K, Kikuchi T, Ozaki M, Yamamoto H, et al.

Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J Nucl Med* 1992; 33:333-339.

4. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, herrmann G, Jacobi V, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *AJR* 1999; 94:3314-3319.
5. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe J, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32:792-797.
6. Lee JD, Yun M, Lee JM, Choi Y, Choi YH, Kim JS, et al. Analysis of gene expression profiles of hepatocellular carcinomas with regard to 18F-fluorodeoxyglucose uptake pattern on positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1621-1630.
7. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics* 2004; 24:523-543.
8. Osman MM, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL. Clinically significant incidental findings on the unenhanced CT portion of PET/CT studies: frequency in 250 patients. *J Nucl Med* 2005; 46:1352-1355.
9. Visvikis D, Costa DC, Croasdale I, Lonn AH, Bomanji J, Gacinovic S, et al. CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [18F]FDG uptake in PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:344-353.
10. Antoch G, Freudenberg LS, Egelhof T, Stattaus J, Jentzen W, Debatin JF, et al. Focal tracer uptake: a potential artifact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. *J Nucl Med* 2002; 43:1339-1342.
11. Nakamoto Y, Chin BB, Kraitchman DL, Lawler LP, Marshall LT, Wahl RL. Effects of nonionic intravenous contrast agents at PET/CT imaging: phantom and canine studies. *Radiology* 2003; 227:817-824.

12. Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45:56S-65S.
13. Violante MR, Dean PB. Improved detectability of VX2 carcinoma in the rabbit liver with contrast enhancement in computed tomography. *Radiology* 1980; 134:237-239.
14. Yau YY, Chan WS, Tam YM, Vernon P, Wong S, Coel M, et al. Application of intravenous contrast in PET/CT: does it really introduce significant attenuation correction error? *J Nucl Med* 2005; 46:283-291.
15. Berthelsen AK, Holm S, Loft A, Klausen L, Andersen F, Højgaard L. PET/CT with intravenous contrast can be used for PET attenuation correction in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 1167-1175.
16. Blodgett TM, McCook BM, Federle MP. Positron emission tomography/computed tomography: protocol issues and options. *Semin Nucl Med* 2006; 36:157-168.
17. Beyer T, Antoch G, Bockisch A. Optimized intravenous contrast administration for diagnostic whole-body 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2005; 46:429-435.
18. Brechtel K, Klein M, Vogel M, Mueller M, Aschoff P, Beyer T, et al. Optimized contrast-enhanced CT protocols for diagnostic whole-body 18F-FDG PET/CT: technical aspects of single-phase versus multiphase CT imaging. *J Nucl Med* 2006; 47:470-476.
19. Mawlawi O, Erasmus JJ, Munden RF, Pan T, Knight AE, Macapinlac HA, et al. Quantifying the effect of IV contrast media on integrated PET/CT: clinical evaluation. *AJR* 2006; 186:308-319.
20. Park JW. Practice guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular

carcinoma. Korean J Hepatol 2004; 10:88-98.

21. Blake MA, Singh A, Setty BN, Slattery J, Kalra M, Maher MM, et al. Pearls and pitfalls in interpretation of abdominal and pelvic PET-CT. Radiographics 2006; 26:1335-1353.
22. Baron RL, Oliver JH 3rd, Dodd GD 3rd, Nalesnik M, Holbert BL, Carr B. Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast-enhanced, helical CT. Radiology 1996; 199:505-511.
23. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis 2001; 5:123-144.
24. Tajima T, Honda H, Taguchi K, Asayama Y, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. AJR 2002; 178:885-897.
25. Sakabe K, Yamamoto T, Kubo S, Hirohashi K, Hamuro M, Nakamura K, et al. Correlation between dynamic computed tomographic and histopathological findings in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. Dig surg 2004; 21:413-420.
26. Karahan OI, Yikimaz A, Isin S, Orhan S. Characterization of hepatocellular carcinomas with triphasic CT and correlation with histopathologic findings. Acta Radiol 2003; 44:566-571.
27. Hwang GJ, Kim MJ, Yoo HS, Lee JT. Nodular hepatocellular carcinomas: detection with arterial-, portal-, and delayed-phase images at spiral CT. Radiology 1997; 202:383-388.

Abstract

Clinical efficacy of the IV contrast administration in ^{18}F -FDG PET/CT compared with conventional ^{18}F -FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma

Kae Young Park

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Ki Whang Kim)

The purpose of this study was to assess the diagnostic value and clinical efficacy of intravenous (IV) contrast administration in ^{18}F -FDG PET/CT (PET/CECT) in hepatocellular carcinoma (HCC) compared with non-enhanced conventional ^{18}F -FDG PET/CT (PET/NCCT).

The records of 19 patients with 21 HCCs who underwent single portal-dominant phased contrast enhancing whole-body CT portion (CECT) of PET/CT followed after non-enhancing full-dose whole-body CT (NCCT) and PET scan between May and September 2006, were retrospectively analyzed on comparison between PET/NCCT and PET/CECT regarding to detection accuracy, CT conspicuity classified from grade 1 to 4, and several findings supporting increase detectability (tumoral heterogeneity, intratumoral necrosis, and rim enhancement) and each statistical analysis. Also, we reported the prevalence of the incidental findings on CT portion of integrated PET/CT that did not show increased ^{18}F -FDG uptake, and the incidental findings detected only on CECT portion.

The detection accuracy is higher in CECT/PET (85.71%) than NCCT/PET (71.43%) with statistically significance ($P=0.0088$), especially in 1–5 cm sized lesion ($n=1/6 \rightarrow 4/6$). After IV contrast injection, increased detectability and conspicuity (mean grade 2 $\rightarrow$ 4) of the HCCs with statistical significance, contributed by tumoral heterogeneity (23.81% $\rightarrow$ 71.43%), intratumoral necrosis (28.57% $\rightarrow$ 61.91%), and sometimes detectable peripheral rim enhancement (33.3 %), especially effective in >5 cm sized lesion. Also it obtained additional significant findings detectable only in CECT among the total incidental findings ($n=68$) on NCCT and CECT portions of PET/CT, intraductal tumor extension, invasion to Rt. adrenal gland, and esophageal varix.

In conclusion, compared with conventional PET/CT, IV contrast administration in PET/CT is efficacious for HCC detection, especially in 1–5 cm sized lesion, helpful for tumor staging by clarifying tumoral extension to adjacent structure, and presented clinically significant incidental findings. But, single-portal dominant phased PET/CECT still noted limitation in less than 5cm sized HCC detection (false negative rate: 14.29%). So, correlation with multiphased dynamic CT or MRI and further study concerning multiphased enhancement CT protocol of PET/CT is mandatory, especially in less than 5cm sized HCC.

Key words: PET/CT, fluorine FDG, intravenous CT contrast, contrast enhancement, CT, hepatocellular carcinoma