

**FDG-PET상 간세포암의 섭취정도:
전산화단층촬영 또는 자기공명영상
에서의 조영 증강 소견과의 비교**

연세대학교 대학원

의 학 과

고 경 희

**FDG-PET상 간세포암의 섭취정도:
전산화단층촬영 또는 자기공명영상
에서의 조영 증강 소견과의 비교**

지도 이 종 두 교수

이논문을 석사 학위논문으로 제출함

2002년 6월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

고 경 희

고경희의 석사 학위 논문을 인준함

심사위원_____인

심사위원_____인

심사위원_____인

연세대학교 대학원

2002년 6월 일

감사의 글

진단 방사선과학이라는 배움에 길에 들어선 후, 부족하고 모자란 제게 진심어린 가르침을 주시고, 항상 격려를 아끼지 않으셨던 모든 선생님들께 감사 드리고, 곁에서 힘이 되어준 의국 동료들에게 감사 드립니다.

특히, 이 논문을 쓰기까지 많은 조언을 해주시고 저를 이끌어 주신 이 종두 지도 교수님께 감사 드리고 많은 가르침을 주신 윤 미진 교수님께 감사 드립니다. 또한 이 논문이 바른 길로 나가도록 지도해 주신 김 명진 교수님과 전 재운 교수님께 감사 드립니다.

마지막으로 저의 곁에서 항상 말없이 돌봐주신 부모님께 감사 드리고, 나를 위해 기도하고 응원해준 내 사랑하는 남편에게 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 대상 및 방법	5
1. 대상 환자	5
2. 영상적 진단 방법	6
가. 자기공명영상	6
나. 전산화단층촬영	7
다. FDG-PET	7
3. 통계적 분석	8
III. 결과	9
1. FDG-PET상의 SUV와 조영 증강 소견과의 비교	10
2. FDG-PET상의 SUV와 조직학적 tumor grade의 비교	15
3. FDG-PET상의 SUV와 종양의 크기와의 비교	16
4. 종양의 조영 증강 소견과 조직학적 tumor grade의 비교	17
5. 종양의 조영 증강 소견과 크기와의 비교	18
6. 간경변증 정도에 따른 FDG 섭취의 비교	18
7. 혈청 태아 단백 수치와 다른 요인과의 비교	19

IV. 고찰	20
V. 결론	24
참고문헌	26
영문요약	30

표 차례

Table 1. Clinical stage of hepatocellular carcinoma	6
Table 2. FDG uptake and histologic tumor grade	9
Table 3. FDG uptake and enhancement degree on MRI	10
Table 4. FDG uptake and enhancement degree on CT	11
Table 5. Enhancement degree on MRI and tumor grade	17
Table 6. Enhancement degree on CT and tumor grade	18
Table 7. FDG uptake and Clinical stage	19

그림 차례

Figure 1. CT scan and FDG-PET findings in a 49-year-old man with 2.8cm size hepatocellular carcinoma in right lobe of the liver	12
Figure 2. CT scan and FDG-PET findings in a 45-year-old man with huge hepatocellular carcinoma	13
Figure 3. MRI and FDG-PET findings in a 49-year-old man with hepatocellular carcinoma in liver dome	14
Figure 4. Correlation between FDG uptake and tumor grade	15
Figure 5. Correlation between FDG uptake and tumor size	16

국문요약

FDG-PET상 간세포암의 섭취 정도: 전산화단층촬영 또는 자기공명영상에서의 조영 증강 소견과의 비교

최근 간세포암의 조기 발견을 높이기 위해 F-18-FDG를 이용한 양전자방출단층촬영 (이하 FDG-PET)을 이용한 기능적 영상이 중요한 검사 방법으로 대두 되었다. 그러나 최근 경험에 의하면 상당 수의 간세포암이 주변 간보다 FDG의 섭취가 높지 않아 FDG-PET상 발견이 되지 않는 경우가 있었다.

그러므로, 본 연구에서는 FDG-PET에서의 간세포암의 FDG 섭취 정도와 전산화단층촬영 또는 자기공명영상을 통한 조영증강도와의 상관 관계에 대하여 알아보하고자 하였으며 FDG-PET상 간세포암의 FDG 섭취 정도와 기존 영상들의 조영 증강 소견에 영향을 미치는 요인들에 관하여 분석하였다.

2000년 3월부터 2002년 2월까지 세브란스 병원에 내원한 34명의 환자의 37개의 간세포암을 대상으로 하였으며(M:F=30:4, 평균 연령=53세, 연령 분포;38-63), 각각의 간세포암은 Edmonson 및 Steiner의 조직학적인 분류에 따라 grade I 부터 grade IV까지 분류하였다. 종양의 FDG 섭취 정도는 주변 간조직의 섭취 정도의 차이에 따라 4등급으로 분류하였으며, (Grade 0; 주변 간조직보다 섭취가 낮은 군, Grade 1; 주변 간조직과 같은 정도의 섭취를 보이는 군, Grade 2; 주변 간조직보다 높은 섭취를 보이는 군, Grade 3; 주변 간조직에 비해 아주 높은 섭취를 보이는 군) 각각의 병변에 대하여 standardized uptake value(SUV)를 구하여 반정량적으로 분석하였다. 전산화단

층촬영 및 자기공명영상을 통한 종양의 조영증강도는 동맥기의 문맥과 비교한 음영 혹은 신호 강도에 따라 3개의 group으로 분류하였다(Group I : 고음영 혹은 고신호강도, Group II : 등음영 혹은 등신호강도, Group III : 저음영 혹은 저신호강도). 간세포암의 SUV와 전산화 단층 촬영 및 자기공명영상을 통한 조영 증강 소견과의 상관 관계는 ANOVA를 사용하여 분석하였고 조직학적 분화도와 종양의 크기와 FDG 섭취 정도, 조영증강도와의 상관 관계에 관하여도 분석하였다. 간세포암의 직경은 1.5 cm부터 20 cm까지의 분포를 보였다(평균±표준편차;5±3.9). FDG-PET상 37개의 간세포암 중 19개 (51%)가 Grade 2 혹은 3를 보였고 (Grade 2;12개, Grade 3;7개) 반면에 18개 (49%)가 Grade 0 혹은 1을 보였다 (Grade 0;1개, Grade 1;17개). 37개의 간세포암 중 Edmonson 및 Steiner 분류에 따라 grade I인 경우가 8개, grade II와 III가 각각 14개, grade IV인 경우가 1개 있었으며 전산화단층촬영을 통한 조영증강도에 따라 Group I인 경우는 없었고 Group II인 경우가 6개, Group III인 경우가 11개였다. 자기공명영상에서는 각각 7, 6, 12개였다. SUV와 전산화단층촬영 및 자기공명영상을 통한 조영증강도 사이에는 유의한 상관관계가 없었다. 종양의 조직학적 분화도와 크기와 FDG 섭취 사이에는 유의한 상관 관계가 있었으나 조영증강도와는 상관 관계가 없었다.

결론적으로, 전산화단층촬영 또는 자기공명영상에서의 조영증강도는 종양의 FDG 섭취 정도나 조직학적 분화도와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 그러나, FDG-PET상의 간세포암의 대사 정도는 종양의 악성도를 대신할 수 있는 종양의 조직학적 분화도 및 크기와 비례하였다.

핵심되는 말 : 간세포암, PET, 자기공명영상, 전산화단층촬영술, 조영증강

FDG-PET상 간세포암의 섭취 정도:
전산화단층촬영 또는 자기공명영상에서의
조영 증강 소견과의 비교

<지도 교수 이 종 두>

연세대학교 대학원 의학과

고 경 희

I. 서 론

간세포암은 B형 간염 바이러스 보유자의 수가 많은 우리나라에서 가장 유병률이 높은 암 중의 하나이며, 종양에 의한 성인 사망 원인의 2위를 차지하고 있다. 이와 같은 이유로 최근 우리나라에서는 간세포암의 조기 진단을 높이기 위하여 정기적인 복부 초음파 검사와 혈청 태아 단백을 측정하고 있으며, 전산화단층촬영, 자기공명영상 등으로 작은 크기의 간세포암도 이전에 비하여 발견이 용이하게 되었다.

최근에는 FDG-PET이 실용화 됨에 따라서 기존의 검사 방법에 따른 간세포암의 해부학적 영상 이외에도 기능적 영상을 얻는 것이 가능해졌다. 정상 간세포는 glucose-6-phosphatase가 풍부하고 hexokinase 가 적은 반면, 암세포는 hexokinase의 활동도가 증가되고 glucose-6-phosphatase는 그대로 남아 있기 때문에 이러한 차이로 간세포암이나, 간전이암에 FDG의 섭취가 증가되

어 주변 간에 비해 높은 섭취를 보이게 된다¹⁴.

FDG 섭취에 영향을 주는 것은 이러한 효소에 의한 FDG 대사의 차이 이외에도 혈류 분포에 따른 조직의 FDG 포획의 차이 또한 중요한 요소가 된다. 간세포암은 혈류가 매우 풍부한 종양으로 자기공명영상 혹은 전산화단층촬영에서 특징적인 조영 증강 소견을 보이게 된다. 현재까지 간전이암에서 혈관촬영술상의 혈관 분포와 $C^{15}O_2$ 를 사용한 역동적 PET소견을 보고한 예는 있으나⁵, 간세포암의 혈관 분포 정도와 FDG-PET의 소견을 비교한 연구는 없다.

본원에서는 간세포암의 수술 전에 초음파 검사, 전산화단층촬영 및 자기공명영상 등의 진단 방법 외에 추가 적인 검사 방법으로, 또는 간동맥 화학색전술이나 수술 후에 생존 부위를 찾고 전이 여부를 알아보기 위하여 FDG-PET을 촬영하고 있는데 상당 수의 간세포암이 주변 간에 비해 섭취율이 높지 않아 FDG-PET상 발견이 되지 않는 예를 경험하였다. 최근 연구에 의하여 간세포암의 FDG 섭취가 종양의 조직학적 분화도와 연관성이 있다고 알려져 있고 혈청 태아 단백이나 p53 유전자와의 관계에 대해 보고한 경우가 있다.^{6,7}

이에 본 연구자는 FDG-PET에서의 간세포암의 FDG 섭취 정도와 전산화단층촬영 및 자기공명영상을 통한 조영 증강 소견과의 상관 관계에 대하여 알아보고, FDG-PET상 간세포암의 섭취 정도와 조영 증강 소견에 영향을 미치는 요인들에 관하여 분석하였으며 간세포암의 조직학적 분화도와 크기, 혈청 태아 단백질 수치가 FDG-PET상의 간세포암의 섭취에 어떠한 영향을 미치는지 알아 보고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상 환자

2000년 3월부터 2002년 2월까지 세브란스 병원에서 간세포암의 의심하에 FDG-PET을 시행한 환자 중에 간동맥 화학 색전술 이나 홀mium 치료, 수술 등의 어떠한 치료도 받지 않은 34명의 환자의 37개의 간세포암을 대상으로 하였다. 환자 군의 성비는 남:여=30:4이었으며 평균연령은 53세였다(연령 분포;38-68세). 환자들은 FDG-PET을 시행하기 전, 후 1달 이내로 전산화단층촬영이나 자기공명영상을 시행하여 간세포암의 위치와 크기를 확인하였다. 모든 종양은 초음파 유도하 조직 생검이나(n=13), 분엽 절제술(n=12), 엽 절제술(n=10), 또는 이식(n=2)을 통하여 간세포암으로 확진되었다. 각각의 간세포암은 Edmonson 및 Steiner의 조직학적인 분류에 따라 grade I 부터 grade IV까지 분류하였다. 혈청 태아 단백질의 수치는 정상 (0-20ng/ml), 경도 증가 (20-200ng/ml), 중등도 증가 (200-1000ng/ml), 고도 증가(1000ng/ml이상)로 나누어 분석하였으며 간경변증의 정도는 일본 간암 연구회의 분류에 따른 Clinical stage에 따라 Stage I, II, III로 분류하였다 (Table 1).

Table 1. Clinical stage of hepatocellular carcinoma

	I	II	III
Ascites	없음	잘 조절됨	잘 조절되지 않음
Bilirubin (mg/dl)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Albumin (g/dl)	>3.5	3.0-3.5	<3.5
ICG R15 (%)	<15	15-40	>40
Prothrombin activity (%)	>80	50-80	<50

2. 영상적 진단 방법

가. 자기공명영상

자기공명영상은 총 25개의 간세포암에서 시행하였다. 1.5T 임상용 자기공명영상장치(GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)를 사용하여 gadopentetate dimeglumine (0.1mmol/kg)을 2mm/sec로 급속 손주사하고 식염수로 씻어낸 뒤에 2D 또는 3D spoiled gradient echo (훤손 경사 에코)기법을 사용하여 축면 영상을 얻었으며 동맥기는 주사직후, 문맥기는 30-35초, 지연기는 60-65초에 얻었다. TR은 6.8msec, TE는 2.2 msec로 하였으며, 영상범위는 32x24 cm, 절편두께는 10mm 로 하였고 영상은 256x128 matrix로 얻었다. 조영증강도와와의 분석은 동맥기를 대상으로 하였으며 숙련된 진단방사선과 의사에 의해 문맥의 신호 정도와 간세포암의 신호 정도를 비교하여 동맥기에 간세포암의 신호 강도가 문맥의 신호 강도에 비하여 높은 신호 강도를 보이는 경우를 group I으로 분류하였고 비슷한 신호 강도를 보이는 경우를 group II, 문맥보다 낮은 신호 강도를 보이는 경우를 group III로

분류하였다. 종양의 크기는 종양의 장경을 기준으로 하였다.

나. 전산화단층촬영

전산화단층촬영은 총 17개의 간세포암에서 시행하였다. 모든 전산화단층촬영은 helical CT scanner(GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA 또는 Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany)를 사용하였고 single breath hold 방법으로 촬영하였으며 절편 두께는 5 mm로 하였고 5 mm간격으로 재구성하였다. 동맥기와 문맥기 영상은 비이온성 조영제 (Ultrasvist, Schering AG, Germany)를 3 ml/sec로 주사한 후 각각 30초와 60초에 얻었다. 조영증강도는 자기공명영상과 마찬가지로 동맥기에서 간세포암이 문맥에 비하여 조영증강이 잘 되는 경우를 group I, 문맥과 비슷한 조영 증강을 보이는 경우를 group II, 문맥에 비하여 조영증강이 잘 되지 않는 경우를 group III로 분류하였다.

다. PET

FDG-PET은 PET scanner (GE Advance, Milwaukee, WI, USA)를 사용하였고 촬영하기 적어도 4 시간 전부터 금식하도록 하였으며 혈청 포도당 수치는 140mg/dl 이하였다. PET scanning은 370MBq의 FDG를 정맥 주사 한 뒤 60분 후에 시행하였다. PET 영상은 목, 가슴, 배, 골반과 근위부의 대퇴부까지 포함하도록 얻었고 영상은 ordered subset expectation maximization algorithm (OSEM)방법으로 재구성 되었다. FDG-PET영상은 2명의 숙련된 진단방사선과 의사가 합의 하에 분석하였으며 종양의 FDG 섭취 정도는 주변

간조직의 섭취의 차이에 따라 4 등급으로 분류하였다 (Grade 0; 주변 간조직보다 섭취가 낮은 군, Grade 1; 주변 간조직과 같은 정도의 섭취를 보이는 군, Grade 2; 주변 간조직보다 높은 섭취를 보이는 군, Grade 3; 주변 간조직보다 아주 높은 섭취를 보이는 군). 또한, 각각의 병변에 대하여 standardized uptake value(SUV)를 구하여 반정량적으로 분석하였다. SUV는 다음과 같이 정의하였다($SUV = \text{mean tissue activity (kBq/ml)} \times \text{calibration factor} \times \text{body weight (kg)} / \text{injected dose (mBq)}$).

3. 통계적 분석

자료는 SPSS 10을 이용한 T-test 를 사용하여 전산화단층촬영상의 조영증강도에 따른 SUV값 및 종양의 크기를 분석하였으며 ANOVA test를 사용하여 자기공명영상의 조영증강도와 SUV값 및 종양의 크기를 분석하였다. 종양의 조영증강도와 조직학적 분화도, 혈청 태아 단백 수치는 교차 분석으로 비교하였고 회귀 분석을 사용하여 종양의 크기에 따른 SUV값을 분석하였다. 모든 분석에 있어서 p값이 0.05이하인 경우를 유의한 것으로 하였다.

Ⅲ. 결과

간세포암의 직경은 1.5 cm부터 20 cm까지의 분포를 보였다 (5 ± 3.9 cm). 37개의 간세포암 중 Edmonson 및 Steiner 분류에 따라 grade I 인 경우가 8 개, grade II 와 III 인 경우가 각각 14개, grade IV 인 경우가 1개 있었다. FDG-PET상 간세포암의 FDG 섭취정도는 4개의 Grade로 분류하였는데, 각각의 Grade에 포함되는 SUV의 평균값은 각각 Grade 0인 경우가 2.2, Grade 1이 2.43 ± 0.30 , Grade 2가 3.46 ± 0.49 , Grade 3인 경우가 6.73 ± 2.60 이었으며 각 군간의 SUV값의 차이는 유의하였다 ($p<0.05$). 37개의 간세포암 중 19개 (51%)가 Grade 2 혹은 3를 보여 (Grade 2;12개, Grade 3;7개) 주변 간조직에 비해 높은 섭취를 보였고 반면에 18개 (49%)가 Grade 0 혹은 1을 보여 (Grade 0;1개, Grade 1;17개) 주변 간조직과 간세포암을 구별 할 수 없었다 (Table 2).

Table 2. FDG uptake and histologic tumor grade

Histologic grade (No. of patients)	FDG uptake			
	Grade 0	1	2	3
Grade I (n=8)	1	5	1	1
II (n=14)	0	6	7	1
III (n=14)	0	6	4	4
IV (n=1)	0	0	0	1
Total	1	17	12	7

1. FDG-PET상의 SUV와 조영 증강 소견과의 비교

자기공명영상에서의 조영증강도에 따라 Group I 인 간세포암은 25개중 7개 (28%)였으며, Group II는 6개 (28%), Group III는 12개 (48%)였고, SUV의 평균치는 Group I 이 4.16이었고, Group II는 3.20, Group III는 3.24로 Group I 의 평균이 가장 높은 소견을 보였다(Fig.3). 그러나 SUV와 자기공명영상의 조영증강도 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

Table 3. FDG uptake and enhancement degree on MRI

Enhancement degree (No. of patients)	*SUV (mean±SD)
Group I (n=7)	4.16±3.45
Group II (n=6)	3.20±1.37
Group III (n=12)	3.24±1.13

*SUV=standardized uptake value

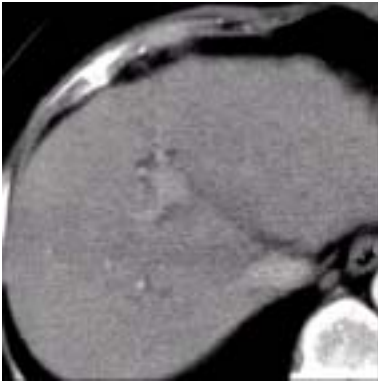
전산화단층촬영에서의 조영증강도에 따라 Group II인 간세포암은 17개중 6개가 있었고, Group III는 11개가 있었으며(Fig.1, Fig.2), Group I에 포함되는 간세포암은 없었다. Group II 의 SUV의 평균치는 2.65이었고 , Group III 의 평균은 4.08이었으며 SUV와 컴퓨터 전산화 단층 촬영상의 조영증강도 사이에도 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 4).

Table 4. FDG uptake and enhancement degree on CT

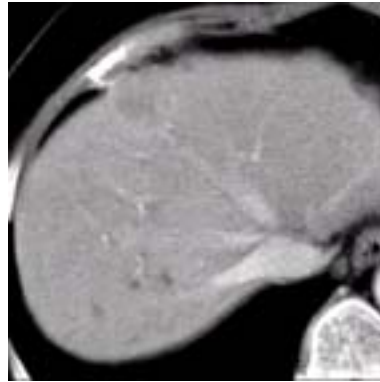
Enhancement degree	
(No. of patients)	SUV (mean±SD)
Group II (n=6)	2.65±0.68
Group III (n=11)	4.08±1.67

Figure 1. CT scan and FDG-PET findings in a 49-year-old man with 2.8 cm size hepatocellular carcinoma in right lobe of the liver.

a)



b)



c)



- a) In arterial phase, the mass showed no enhancement (arrow).
- b) In portal phase, the mass was very hypodense (group III enhancement pattern) comparing adjacent portal vein(arrow).
- c) In FDG-PET, FDG uptake of the mass was mildly increased (Grade 2 FDG uptake) comparing adjacent liver parenchyma.

Figure 2. CT scan and FDG-PET findings in a 45-year-old man with a huge hepatocellular carcinoma

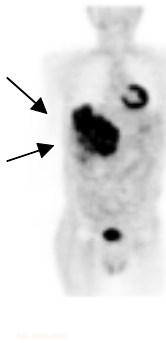
a)



b)



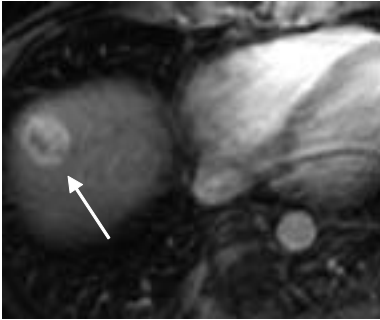
c)



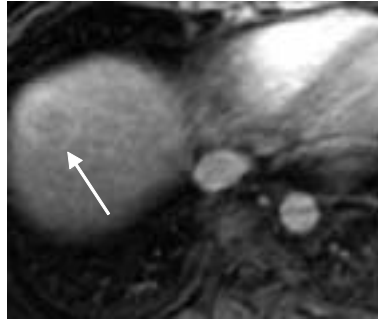
- a) In arterial phase , the large mass showed poor enhancement comparing with portal vein (arrows).
- b) In portal phase, HCC remained in low density (arrows)(group III enhancement pattern).
- c) In FDG-PET, the HCC showed marked increased FDG uptake (Grade 3 FDG uptake)comparing with adjacent parenchyma(arrows).

Figure 3. MRI and FDG-PET findings in a 49-year-old man with hepatocellular carcinoma in liver dome

a)



b)



c)

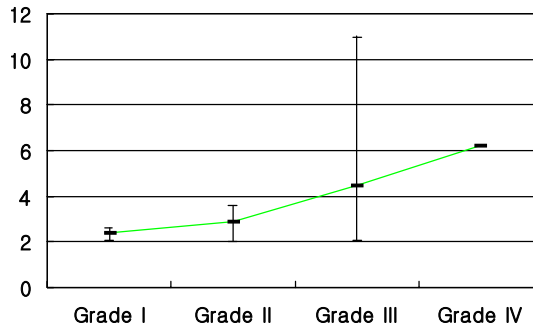


- a) In arterial phase, well-defined 2.7 cm size HCC was well enhanced (arrow) comparing adjacent portal vein.
- b) In portal phase, the enhancement was washed out and showed isosignal intensity (group I enhancement pattern) comparing adjacent liver parenchyma (arrow).
- c) In FDG-PET, FDG uptake of the tumor was isometabolic(Grade 1 FDG uptake).

2. FDG-PET상의 SUV와 조직학상의 tumor grade의 비교

간세포암의 SUV의 평균치는 grade I 이 2.40 ± 0.18 이었고, grade II는 2.94 ± 0.49 , grade III는 4.46 ± 2.27 , grade IV는 6.20 ± 0.02 였다. 간세포암의 grade가 높아질수록 종양의 SUV값이 증가하는 소견을 보였으며 이는 통계적으로 유의하였다 ($p=0.002$) (Figure 4).

Figure 4. Correlation between FDG uptake and tumor grade



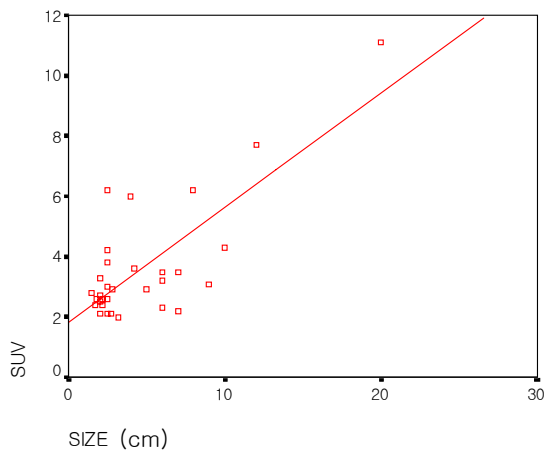
P=0.002

위의 그래프 상에서 간세포암의 조직학적 grade가 높아질수록 점차적으로 평균 SUV값이 증가하는 소견을 관찰할 수 있었다 ($p=0.002$).

3. FDG-PET상의 SUV와 종양의 크기와의 비교

간세포암의 크기가 2 cm 이하인 경우는 7개였고 SUV의 평균값은 2.56 ± 0.35 였으며, 2-5 cm인 경우가 16개로 가장 많았고 2.9 ± 0.19 의 SUV값을 보였다. 5-10 cm 인 경우는 8개로 평균 SUV는 3.62 ± 1.30 이였으며, 10 cm 이상인 간세포암은 3개였고 평균 SUV값이 9.42 ± 2.38 로 가장 높은 FDG 섭취를 보였다. 즉, 간세포암의 크기가 커질수록 간세포암의 SUV의 값은 증가하는 소견을 보였으며 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.001$). (Figure 5)

Figure 5. Correlation between FDG uptake and tumor size



$p=0.001, \Gamma = 0.58$

산점도상에서 간세포암의 크기가 커질수록 종양의 SUV가 유의하게 증가하는 소견을 보이며 SUV측의 상수는 1.89이고 기울기는 0.58을 갖는 직선의 그래프를 얻을 수 있었다.

4. 종양의 조영 증강 소견과 조직학적 tumor grade와의 비교

자기공명영상에서의 조영증강도에 따라 Group I 에 포함되어 동맥기에 가장 조영 증강이 잘 되는 간세포암 중 grade I 인 경우가 1개, II, III인 경우가 각각 3개 있었다. Group II의 간세포암 중에는 grade I 인 경우가 1개, II인 경우가 4개, III인 경우가 1개 있었으며 Group III로 동맥기에서 가장 조영 증강이 되지 않는 간세포암 중에는 grade I 인 경우가 1개, II가 5개, III가 4개, grade IV인 경우가 1 개 있었다. 종양의 조영증강도와 조직학적 grade사이에는 유의한 상관 관계가 없었다 (Table 5).

전산화단층촬영상의 조영증강도에 따라 group II에 포함되는 간세포암 중 에 grade I 인 경우가 1개, II가 3개, III가 2개 있었으며, group III의 간세포암 중에는 grade I 인 경우가 1개, II가 3개, III가 6개, IV가 1개 있었다. 자기공명영상에서의 조영 증강 소견과 마찬가지로 조직학적 grade와 유의한 상관 관계가 없었다(Table 6).

Table 5. Enhancement degree on MRI and tumor grade

Enhancement degree		Tumor grade				
		I	II	III	IV	Total
Group	I	1	3	3	0	7
	II	1	4	1	0	6
	III	2	5	4	1	12
Total		4	12	8	1	25

Table 6. Enhancement degree on CT and tumor grade

Enhancement degree		Tumor grade				Total
		I	II	III	IV	
Group	II	1	3	2	0	6
	III	1	3	6	1	11
Total		2	6	8	1	17

5. 종양의 조영 증강 소견과 크기와의 비교

자기공명영상에서 group I의 평균 종양의 크기는 4.6 ± 3.1 cm 이었고, group II는 3.8 ± 2.6 cm, group III는 4.2 ± 2.6 cm이었으며 종양의 크기와 조영 증강도 사이에 유의한 상관 관계는 없었다.

또한, 전산화단층촬영에서 group II의 평균 종양의 크기는 6.0 ± 1.4 cm, group III는 4.5 ± 3.2 cm으로 group II의 간세포암이 평균 크기가 컸으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

6. 간경변증 정도에 따른 FDG 섭취의 비교

36명의 환자 중에 26명의 환자에서 Clinical stage를 평가할 수 있었고 10명의 환자에서는 ICG-R15값이 측정되지 않아 Clinical stage를 평가 할 수 없었으며 이들 중 대부분은 (8/10) 수술적 방법대신 조직학적 생검으로 간세포암으로 확진된 경우였다. 26명의 환자 중 Clinical stage I인 경우가 19명이었고 stage II가 7명 이었다. Clinical stage가 III인 환자는 한 명도 없었

다. Clinical stage I 인 환자중에 53%(10/19)에서 FDG 섭취 정도가 Grade 0 또는 1로 (Grade 0:0명, Grade 1:10명) 주변 간조직과 간세포암을 구별할 수 없었고 47%(9/19)는 Grade 2 또는 3으로 (Grade 2:5명, Grade 3:4명) 주변 간조직에 비해 높은 섭취를 보였다. 반면에 Clinical stage II 인 환자중에는 71%(5/7)에서 FDG 섭취 정도가 Grade 0 또는 1로 (Grade 0:1명, Grade 1:4명) 주변 간조직과 간세포암을 구별할 수 없었고 29%(2/7)는 Grade 2 또는 3으로 (Grade 2:1명, Grade 3:1명) 주변 간조직에 비해 높은 섭취를 보여 Clinical stage가 높은 경우에 FDG-PET상의 간세포암의 발견이 어려웠으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 7).

Table 7. FDG uptake and clinical stage

Clinical stage (No.of patients)	FDG uptake			
	0	1	2	3
Stage I (n=19)	0	10	5	4
Stage II (n=7)	1	4	1	1
Total (n=26)	1	14	6	5

7. 혈청 태아 단백 수치와 다른 요인과의 비교

간세포암의 조직학적 grade가 증가될수록 혈청 태아 단백 수치가 유의하게 증가 되었으나 ($p=0.005$) 혈청 태아 단백 수치와 FDG 섭취 정도, 종양의 조영증강도, 종양의 크기와는 유의한 상관 관계가 없었다.

IV. 고 찰

PET은 FDG를 사용하여 비침습적인 방법으로 세포의 포도당 대사를 알아 볼 수 있는 유용한 검사방법이다. FDG는 종양 세포에 운반되어 포도당 분해 효소에 의해 FDG-6-phosphate로 분해 되지만 더 이상의 대사가 일어나지 않아 종양 세포 내에 축적되게 되나 나머지 정상 부위는 높은 glucose-6-phosphatase농도에 의해 FDG축적이 감소하게 되어 간세포암이 FDG-PET상에서 발견된다^{3,4}. 그러므로 FDG-PET은 간세포암과 다른 양성 간종양과의 감별진단에 사용될 뿐만 아니라 간세포암에 대한 치료 효과를 판단하는데도 중요한 검사 방법으로 사용되고 있다^{2,4}. 그러나 이전의 보고에 의하면 간세포암은 간전이암이나 담도암과는 달리 FDG-PET상 발견되지 않는 경우가 있고 발견율은 연구에 따라 50%에서 70%까지 보고되고 있으며, 종양의 크기가 작은 경우나 분화가 양호한 경우에 발견되지 않는 경우가 많았다^{6,9}. 본 연구에서는 51% (19/37)의 간세포암에서 정상 간 조직보다 높은 섭취를 보였으며, 이 결과는 이전의 연구 결과와 비슷하였다. FDG-PET상 발견되지 않은 간세포암중 67% (12/18)가 분화가 양호한 (Grade I, II) 간세포암이었는데, 분화가 양호한 (Grade I, II) 간세포암에서 FDG-PET상에서 발견이 어려운 이유는 정상 간세포와 거의 비슷한 효소 반응을 보이기 때문이며 glucose-6-phosphatase의 비율이 분화도가 불량한 (Grade III, IV) 간세포암에 비해 높아 FDG가 축적되지 않기 때문이라고 추측된다^{3,4,10}. 또한 간세포암은 대부분의 경우에 있어서 간경변이 있는 환자에서 많이 발생하게 되는데 간경변 환자는 hexokinase 와 glucose-6-phosphatase의 양에 변화가 있게

된다¹¹. 본 연구에서 간세포암의 Clinical stage 에 따른 FDG 섭취의 차이에 대해서 분석하였는데 Clinical stage II 인 환자에 있어서 stage I 인 환자에 비해 FDG-PET상 간세포암의 발견이 어려웠으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 간경변 환자에 있어서는 hexokinase의 양이 증가되고 glucose-6-phosphatase가 감소하게 되어 비종양 부위의 간에서도 어느 정도의 FDG의 축적이 일어나게 되므로 간세포암과 비종양부위의 간경변이 있는 부위의 대조도가 감소되어 FDG-PET상 병변의 발견이 어렵다고 추측해 볼 수 있으나 보다 더 정확한 결과를 얻기 위해서는 보다 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

인체 내의 장거나 병변이 조영 증강 되는 정도는 혈관과 간질의 크기에 의해서 좌우되는데 그 이유는 조영제가 이들 두 구획에 분포되기 때문이며^{12,13} 간세포암은 주로 간동맥에서 혈류 공급을 받기 때문에¹⁴⁻¹⁶ 동맥기에서 간세포암의 감약이 종양의 혈관분포상태와 혈관의 투과성을 반영한다고 할 수 있다¹⁷. 간세포암의 혈관분포상태에 따른 조영증강 소견과 종양의 조직병리 소견의 관계에 대하여 여러 보고가 있었으나 아직까지 확실히 정립된 바는 없다¹⁸⁻²⁰. 일부 보고에 의하면 간동맥기에 있어서 혈관과다분포를 보이는 경우, 간세포암에 특이적인 소견이긴 하나 조영증강도와 종양의 분화도 사이에는 상관관계가 없다고 하였다^{21,22}. 그러나 몇몇 보고에 의하면 전산화단층촬영이나 자기공명영상에서 조영증강도가 간세포암의 조직병리학적 등급과 유의한 상관관계를 보인다고 하였다^{23,24}. 본 연구에서는 전산화단층촬영이나 자기공명영상에서의 조영 증강 소견이 FDG-PET상의 SUV나 종양의 분화도와 의미 있는 상관관계를 보이지 않았다. 이러한 연구 결과는 종양의 조영

증강도와 분화도 사이에 상관관계가 없다는 기존의 연구 결과를 뒷받침 해 주는 것이라 생각되며, FDG-PET상의 섭취의 차이는 종양의 혈관 분포 상태 보다는 종양의 분화도에 따른 FDG의 대사에 의해서 더욱 영향을 받는 것이라고 추측된다. 그러나 본 연구의 한계는 연구에 포함된 간세포암종 동맥기에 강하게 조영 증강되는 전형적인 간세포암의 수가 적고 오히려 동맥기에 조영 증강이 잘 되지 않는 비전형적인 간세포암이 다수가 포함되어 연구 대상이 전체 모집단의 특성을 반영할 수 없다는 점으로 이와 같은 한계가 보완되어야 할 것으로 생각된다.

최근에 간세포암의 신생 혈관 형성에 혈관 내피 성장 인자가 중요한 역할을 한다는 것이 알려졌고 혈관 내피 성장 인자의 발현이 혈관 촬영술상 과혈관성을 보이는 간세포암에서 저혈관성을 보이는 간세포암에 비해 증가된다는 사실이 밝혀졌다^{25,26}. 꼭 등은 간세포암의 크기가 커질수록 종양의 혈관 내피 성장 인자의 발현이 감소되고 동맥기의 조영 증강 정도도 감소된다고 하였다. 또한, 간세포암의 크기와 조영 증강 관계에 있어 종양의 크기가 작은 경우는 풍부한 모세 혈관의 표면에 의해 보다 빠른 조영 증강을 보이고 종양의 크기가 증가될수록 종양의 면적당 평균 혈관 표면적이 감소되어 종양이 느린 조영 증강을 보인다는 가설이 있다²⁷. 본 연구에 포함된 간세포암은 1.5 cm 부터 20 cm 까지 매우 다양한 크기를 보였기 때문에 종양의 조영증강도가 종양의 분화도 외에도 크기의 차이에 영향을 받았을 수 있다. 그러므로 보다 정확한 종양의 조영 증강 소견과 FDG-PET의 섭취율 및 종양의 분화도의 비교를 위해서는 비교적 비슷한 크기의 간세포암을 연구 대상에 포함 시키는 것이 바람직할 것이다.

본 연구에서는 FDG-PET상의 섭취 정도와 종양의 크기가 유의한 상관 관계를 보였다. 또한 조직학적 등급 grade III, IV중에 FDG-PET상의 섭취 정도가 Grade 1으로 주변 간조직과 간세포암을 구별 할 수 없었던 예가 6예 있었는데 5예에 있어서는 직경이 모두 3 cm 이하 였고 (평균 직경 : 2.25 cm) 한 예에 있어서는 직경이 6 cm으로 조직학적 악성도가 높아도 크기가 작은 경우에는 FDG-PET상의 발견이 어려웠다. 이러한 연구 결과는 Trojan 등이 5 cm 이하의 간세포암은 FDG-PET상 발견이 어려웠다는 연구 결과와 일치하는 것으로 종양의 크기가 작은 경우의 간세포암에서 전산화단층촬영이나 자기공명영상 없이 FDG-PET만으로 진단하는 것은 무리가 있다고 생각된다.

본 연구에서는 혈청 태아 단백질의 수치와 FDG 섭취 정도와의 상관 관계가 없었으며 단지 조직학적 등급이 증가할수록 혈청 태아 단백질 수치가 유의하게 증가되는 소견을 보였다. Peng 등이 보고 한 바에 의하면 종양의 악성도가 높은 간세포암이 낮은 간세포암에 비하여 더 많은 양의 혈청 태아 단백을 생성하여 혈청 태아 단백질 수치가 종양의 예후를 예측할 수 있는 중요한 인자가 된다고 하였다²⁸. 그러나 아직까지 혈청 태아 단백질 수치와 FDG섭취 정도와의 관계는 논란이 있는 상태로^{6,7} 본 연구에 의하면 혈청 태아 단백질 수치로 간세포암의 FDG 섭취 정도를 예측하는 것은 어렵다고 추측된다.

V. 결 론

간세포암으로 FDG-PET을 시행한 총 37개를 대상으로 전산화단층촬영 및 자기공명영상에서의 조영증강도와와의 비교 연구로서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. FDG-PET상의 섭취 정도와 종양의 조영증강도와는 유의한 상관 관계가 없었고, 조영증강도와 종양의 분화도, 크기, 혈청 태아 단백 수치와도 통계적으로 유의한 상관 관계가 없었다.
2. 간세포암의 악성도가 높아질수록 종양의 FDG 섭취 정도가 증가하는 경향이 있었다.
3. 간세포암의 크기가 커질수록 종양의 FDG 섭취 정도가 증가하였으며, 종양의 조직학적 악성도가 높아도 크기가 작은 경우에는 간세포암과 주변 간조직과 FDG 섭취의 차이가 없었다.
4. 간경변증의 정도가 심할수록 FDG-PET상의 간세포암의 발견이 어려웠으나 통계적으로 유의하지는 않았다.
5. 조직학적 등급이 증가할수록 혈청 태아 단백 수치가 증가하는 소견을 보였으나 종양의 FDG 섭취 정도와 혈청 태아 단백 수치사이에는 유의한 상관 관계가 없었다.

본 연구에서 얻은 결과는 FDG-PET상의 간세포암의 FDG 섭취 정도는 종양의 악성도를 대신할 수 있는 종양의 조직학적 분화도 및 크기와 비례하

였다. 그러나, 전산화단층촬영 및 자기공명영상을 통한 역동적 조영 증강 소견의 유의성에 관하여 아직 확실히 알려진 바는 없으나, 조영 증강 소견을 통하여 종양의 악성도를 예측하기는 어려울 것이라 생각된다. 또한 보다 정확한 연구 결과를 위하여 비슷한 크기를 갖는 더 많은 수의 간세포암을 대상으로 하는 전향적인 연구가 필요할 것이라 생각된다.

참고 문헌

1. Sharma RM, Sharma C, Donnelly AJ, Morris HP, Weinhouse S. Glucose ATP phosphotransferases during hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 1965;25:193-9
2. Okazumi S, Isono K, Enomoto K, Kikuchi T, Okazaki 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;33:333-9
3. Nagata Y, Yamamoto K, Hiroaka M, Abe M, Takahashi M, Akuta K, et al. Monitoring liver therapy with [18F]fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography. *J Compute Assist Tomogr* 1990;14:370-4
4. Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, Magata Y, Sasayama S, Yonekura T, et al. In vivo assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J Nucl Med* 1995;36:1811-7
5. Yamaguchi A, Taniguchi H, Kunishima S, Koh T, Yamagishi H. Correlation between angiographically assessed vascularity and blood flow in hepatic metastasis in patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 2000;89:1236-44
6. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 1999;792-7
7. 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. *The American Journal of Gastroenterology* 1999;94:3314-9
8. Edmonson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 18900 necropsies. *Cancer* 1954;7:462-503
 9. Delbeke M, Martin WH, Sandler MP, et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998;133:510-5
 10. Weber G, Morris HP. Comparative biochemistry of hepatoma III. Carbohydrate enzymes in liver tumors of different growth rates. *Cancer Res* 1962;23:987-994
 11. Sotaneimi EA, Keinanen K, Lahtela JT, Arranto AJ, Kairaluoma M. Carbohydrate intolerance associated with reduced glucose phosphorylating and releasing enzyme activities and peripheral insulin resistance in alcoholics with liver cirrhosis. *J Hepatol* 1985;1:277-290
 12. Krause W, Schuhmann-Gempieri G. Pharmacokinetics of contrast media. In: Dawson P, Claub W, eds: *Contrast media in practice*. Berlin, Germany: Springer-Verlag;1994:26-34
 13. Almen T. Relations between chemical structure, animal toxicity and clinical adverse effects of contrast media. In : Enge I, Edgren J, eds. *Patient safety and adverse effects of contrast medium examinations*. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science;1989:256-56

14. Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987;5:952-963
15. Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR* 1994;163:323-331
16. Bonaldi VM, Bret PM, Reinhold C, et al. Hepatic CT of the liver of an early hepatic arterial phase. *Radiology* 1995;197:357-363
17. Kwak BK, Shim HJ, Park EB, Kim SA, Choi DK, Lim HK, et al. Hepatocellular carcinoma: Correlation between vascular endothelial growth factor level and degree of enhancement by Multiphase contrast-enhanced computed tomography. *Invest radiology* 2001;36:487-492
18. El-Assal ON, Yamanoi A, Soda Y, et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma surrounding liver: possible involvement of vascular growth factor in the angiogenesis of the cirrhotic liver. *Hepatology* 1998;27:1554-1562
19. Knopp MV, Hoffmann U, Brix G, et al. Fast MRI contrast medium dynamics for characterization of tumors: Experiences with functional MR-Mammography. *Radiology* 1995;35:964-972
20. Furman -Haran E, Margalit R, Grobgeld D, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging reveals stress-induced angiogenesis in MCF7 human breast tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6247-6251
21. Lee HM, Lu DS, Krasny RM, Busuttill R, Kadell B, Lucas J. Hepatic

- lesion characterization in cirrhosis: significance of arterial hypervascularity on dual phase helical CT. *AJR* 1997;169:125-130
22. Baron RL, Oliver JH, Dodd GD III, et al. Hepatocellular carcinoma: evaluation with biphasic, contrast enhanced, helical CT. *Radiology* 1996;199:505-511
 23. Takayasu K, Furukawa H, Wakao F, et al. CT diagnosis of early hepatocellular carcinoma : sensitivity, findings, and CT-pathologic correlation. *AJR* 1995;164:885-890
 24. Yamashita Y, Fan ZM, Yamamoto H, et al. Spin-echo and dynamic gadolinium-enhanced FLASH MR Imagings of hepatocellular carcinoma: correlation with histopathologic findings. *JMRI* 1994;4:83-90
 25. Torimura T, Sata M, Ueno T, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1998;29:986-991
 26. Mise M, Arai S, Higrashituji H, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor. *Hepatology* 1996;23:455-464
 27. Burgener FA, Hamlin DJ. Contrast enhancement of focal hepatic lesions in CT : effect of size and histology. *AJR* 140;297-301
 28. Peng SY, Lai PL, Chu JS, et al. Expression and hypomethylation of a-fetoprotein gene in unicentric and multicentric hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1993;17:35-41

Abstract

Degree of FDG uptake of hepatocellular carcinoma on FDG-PET: a correlation study with enhancement pattern on CT or MRI

Kyung Hee Ko

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Jong Doo Lee)

The positron emission tomography with F-18-FDG (FDG-PET) is useful functional imaging method for early detection of hepatocellular carcinoma. But , according to our experiences, the level of FDG uptake of many hepatocellular carcinomas was not so high to detect the lesion. So, this study was undertaken to correlate the level of FDG uptake of hepatocellular carcinoma with enhancement pattern on CT or MRI and factors affecting the degree of FDG uptake and patterns of contrast enhancement in hepatocellular carcinoma were assessed as well.

From March 2000 to February 2002, 37 hepatocellular carcinoma in 34 patients at initial presentation (M:F=30:4, a mean age = 53, age range(38-63)) were included. Histological grade was based on the Edmonson and Steiner's

grading system from grade I to IV. The level of FDG uptake in the tumor was visually assessed compared with the adjacent hepatic parenchyma (Grade 0 : The group that the level of FDG uptake in the tumor was lower compared with the adjacent hepatic parenchyma, Grade 1: The group with equal FDG uptake compared with the adjacent hepatic parenchyma, Grade 2 : The group with higher FDG uptake compared to the adjacent hepatic parenchyma and Grade 3: The group with much higher FDG uptake compared with the adjacent hepatic parenchyma). The lesions were also semi-quantitatively analyzed using standardized uptake value (SUV). The patterns of enhancement on CT or MRI were classified into 3 groups according to the density or intensity of the lesion compared to that of the portal vein on arterial phase; Group I : hyperdense or hyperintense, Group II: isodense or isointense, Group III: hypodense or hypointense). The SUVs of the tumors were correlated with the enhancement patterns on CT or MRI by ANOVA. The histological grade and size were assessed in relation to the FDG uptake and enhancement patterns.

The size of the tumors ranged from 1.5 to 20 cm (meanSD, 53.9). On PET, 19 (51%) of the 37 tumors showed FDG uptake of Grade 2 or 3 while 18 (49%) demonstrated Grade 0 or 1. There were 8 tumors with histologic grade I , 14 with grade II, 14 with grade III, and 1 with grade IV. The patterns of enhancement on CT were classified into Group I in 0, Group II in 6 , and Group III in 11 lesions. The numbers for MRI were 7, 6, and 12, respectively. The uptake pattern of the F-18-FDG was not correlated with the enhancement

pattern on CT or MRI. Only FDG uptake, not the enhancement patterns, was well correlated with the histologic grade and size of the tumors.

In conclusion, the patterns of contrast enhancement was not correlated with histologic tumor grade but tumor metabolism on FDG PET was well corresponded to the histologic tumor grade and size of the tumor representing more aggressive biological behavior.

Key words : Hepatocellular carcinoma, PET, MRI, CT, contrast enhancement