

대장암 환자에서 수술 후 추적 관찰 중 PET (Positron Emission Tomogram)의 유용성

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹진단방사선과학교실

이강영 · 김성민 · 박재균 · 김남규 · 이종두¹ · 민진식

Clinical Usefulness of PET Scan during Follow up after Curative Resection for Colorectal Cancer

Kang Young Lee, M.D., Seong Min Kim, M.D., Jae Kun Park, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Jong Doo Lee, M.D.¹, Jin Sik Min, M.D.

Departments of Surgery and ¹Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study is to assess the potential role of PET in patients with unexplained rising CEA levels after curative resection of colorectal cancer or for differential diagnosis of the result by conventional radiologic study.

Methods: 18 patients with abnormal CEA levels and normal results of conventional methods of tumor detection and 7 patients who needed differential diagnosis after conventional X-ray were studied with PET. The PET results were compared with pathologic findings or conventional radiologic and clinical follow-up for 6 months.

Results: PET showed increased uptake in 17 of 25 patients. Using PET in 18 patients with elevated carcinoembryonic antigen levels, 12 patients showed increased uptake of FDG. Among them, 11 positive findings were turned out to be a true recurrence and there was one false positive finding. Six patients with elevated carcinoembryonic antigen levels showed normal PET scan. But conventional X-ray or repetition of PET confirmed the recurrence in 2 patients among them. Using PET in 7 patients for differential diagnosis of conventional X-ray, 3 patients showed hot uptake of FDG and all of them were turned out to be a true recurrence. There were no abnormal findings in 4 patients but one patient among them showed a hepatic recurrence. It was confirmed by abdominal MRI. Overall, sensitivity was 82.4% and specificity was 87.5%

Conclusions: When conventional examinations are normal except CEA elevation or equivocal, PET is a valuable

imaging tool for the detection of recurrence. J Korean Soc Coloproctol 2001;17:198-202

Key Words: Colorectal cancer, Recurrence, PET
대장암, 재발, PET

서 론

우리 나라에서 대장·직장암 환자의 비율은 해마다 조금씩 증가하여 1988년 전체 암에서 차지하는 비율이 6.8%에서 1998년 9.6%로 증가하였고 빈도 순서로 볼 때도 5위에서 4위로 증가하였다.¹ 대장·직장암의 치료는 과거에 비하여 수술 술기와 치료 개념의 정착으로 치료 성적이 호전을 보이고 있으나 재발 이후 치료는 상당한 어려움이 있다. 근치적 절제술이 시행된 대장·직장암 환자에서 재발률은 30~40%로 대부분은 수술 후 2~3년 이내에 발생하고 재발 병소에 대한 근치적 절제율은 30% 내외에 머무르고 있다.^{2,4} 재발 병소의 적절한 치료를 위하여 무엇보다도 중요한 것은 재발 병소의 조기 발견과 재발 병소가 있을 경우 다른 부위에 동시성 재발을 보이지 않는가에 대한 정확한 평가가 이루어져야 한다는 것이다.

PET 검사에서 이용되는 [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)는 포도당 유사체로써 포도당 대사율에 비례하여 세포 내에 축적되므로 악성종양세포에서 포도당 이용이 증가되는 점을 이용한 FDG-PET 검사가 악성 종양을 찾는 데 중요한 수단으로 이용되고 있다.⁵ 최근의 여러 보고들은 종양의 발견과 병기 결정에 PET 검사가 중요한 역할을 한다고 하였고 대장암이 재발한 경우 PET 검사의 민감도(sensitivity)가 90% 이상으로 그 유용성은 많은 연구를 통하여 보고되고 있다.⁶ 하지만 아직 모든 환자에서 이 검사를 적용시키기에 높은 비용 등으로 인하여 제한이 있고 따라서 보다 효율적인 적용을 위하여 임상적인 기준이 필요할

책임저자: 김남규, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 외과학교실
(우편번호: 120-752)
Tel: 02-361-5562, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysurg@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 요지는 2001년 춘계 암학회에서 포스터 발표되었음.

것으로 생각된다. 저자들은 대장·직장암으로 근치적 절제술을 시행받은 환자에서 추적 관찰 중 PET 검사의 역할과 그 유용성에 대하여 살펴보고 PET 검사에 의하여 도움을 받을 수 있는 환자군을 제시하고자 한다.

방 법

연세대학교 의과대학 외과학교실에서 대장·직장암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행받은 환자 가운데 추적 관찰 중 PET 검사를 시행한 25명의 환자를 대상으로 하였다. 대장·직장암의 수술 후 저자들은 정기적인 추적 관찰을 위하여 일정한 간격을 두고 이학적 검사, 혈청 CEA 검사, 흉부 방사선 촬영, 대장 촬영, 대장내시경, 복부 전산화단층촬영, 전신골 주사 및 복부 초음파 등을 시행하였으며 MRI 검사를 추가하는 경우가 있었다. 추적 관찰 중에 PET 검사의 적응증은 기존의 영상 진단에서 재발 여부가 확실하지 않아서 감별 진단이 필요한 경우와 혈청 CEA 수치의 점차적인 증가가 있으며 기존의 영상 진단에서 이상 소견을 발견할 수 없는 경우로 하였다. PET 검사 후 재발 유무 판정의 기준은 다음과 같다. PET 검사에서 양성이며 MRI를 포함하는 기존의 영상 진단에서 병변이 확인된 경우, 혹은 조직 검사를 통하여 병리학적으로 확인된 경우에는 재발한 것으로 하였으며 PET와 기존의 영상 검사간에 불일치를 보인 병변은 PET 검사 시행 후 6개월 동안 조직 검사, 이학적 검사, 혈청 CEA 검사, MRI를 포함하는 기존의 영상 검사 또는 PET 검사의 반복을 통하여 재발이 확인되지 않으면 재발이 없는 것으로 하였다.

1) PET 검사 방법

환자는 검사 전 24시간 동안 포도당을 포함하는 수액의 경정맥 주사를 금하였고 검사 전날 자정부터 금식을 한 후 F-18 flourodeoxyglucose (FDG) 370 MBq를 경정맥 주사하였다. FDG 주사 후 60분이 지나서 촬영을 시작하였고 attenuation 교정을 위하여 각 촬영 위치에서 emission 영상을 3분간, transmission 영상을 2분간 얻었으며 두개골 기저부부터 무릎까지 7번의 분할 촬영으로 영상을 얻었다. PET 기기는 GE-Advance PET camera (Milwaukee, WI, USA)를 이용하였다. 전신 scan 후에 원발 병소 부위와 전이가 의심되는 부위에서 emission 영상을 15분 동안, transmis-

sion 영상을 2분 동안 각각 얻었다. Coronal, sagittal, transaxial 영상을 OSEM (ordered subset expectation maximization) 방법에 의하여 얻었다. 영상은 연결된 컴퓨터(SUNS ultraparc 60; SUN Microsystems, Palo Alto, CA, USA)를 통하여 얻었고 얻어진 영상은 핵의학 전문의에 의하여 판독되었으며 FDG 농도가 정상 범위를 넘어서 국소적인 증가를 보이던 양성 종양의 전이가 있는 것으로 분류하였다.

결 과

1) 대상 환자

대상 환자는 모두 25명으로 남자 15명, 여자 10명이었고 평균 연령은 남자 62.6세, 여자 52.8세였다. 조직형 분포를 보면 24명은 관상형 선암(tubular adenocarcinoma)이었고 1명이 점액성 선암(mucinous adenocarcinoma)이었다. PET 검사를 시행한 이유에 따라서 분류를 해보면 7명에서 기존의 영상 검사에서 이상 소견이 발견되어 감별 진단을 위하여 시행하였고 18명에서 혈청 CEA 수치가 점차적으로 증가를 보이거나 다른 검사상 이상 소견이 없어서 시행하였다.

2) PET 검사 결과

감별 진단을 위하여 시행한 7명 가운데 3명에서 PET 검사상 재발 소견을 보였고 4명은 이상 소견이 없었다. PET에서 재발 소견을 보인 3명은 모두 재발로 확인되었고(positive predictive value; 100%) PET에서 정상 소견을 보인 4명 가운데 1명은 재발로 확인되었다(negative predictive value; 75%). 위음성(false negative)인 1명은 PET 검사 당시 CEA가 1.73 ng/ml였고 추적 관찰 중에 Feridex MRI에서 간전이 발견되어 고주파고열치료(radiofrequency ablation)를 시행하였다(Table 1).

Table 1. Result of PET scan in equivocal findings by conventional radiologic study

		PET		Total
		Positive	Negative	
Recurrence	Yes	3	1	4
	No	0	0	3
	Total	3	4	7

sensitivity = 75%; specificity = 100%.

Table 2. Result of PET scan in CEA elevation cases without evidence of recurrence by conventional radiologic study

		PET		Total
		Positive	Negative	
Recurrence	Yes	11	2	13
	No	1	4	5
	Total	12	6	18

sensitivity = 84.6%; specificity = 80%.

CEA 증가를 보인 18명 가운데 12명에서 재발 소견을 보였고 6명은 정상 소견을 보였다. PET 검사에서 재발 소견을 보인 12명 가운데 11명이 재발로 확인되었고(positive predictive value; 91.7%) 정상 소견을 보인 6명 가운데 2명은 재발로 확인되었다(negative predictive value; 66.7%)(Table 2). 위양성(false positive)인 1명은 PET 검사에서 좌측 경부림프절에서 양성으로 보였으나 복부전산화단층촬영, 복부 초음파 등 다른 영상 진단에서 확인을 할 수 없어서 추적 관찰 중이고 6개월째 더 이상의 CEA 수치의 증가는 없고 재발의 증거 없이 추적 관찰 중에 있다. 위음성인 2명에서 1명은 처음 PET 검사에서 음성이었으나 계속적인 CEA 수치의 상승이 있어서 4개월 뒤에 시행한 PET 검사에서 양성으로 재발이 확인되었고 MRI에서 골반강내 재발이 확인되어 수술을 시행하였고 병리학적으로 재발이 확인되었다. 다른 위음성 1명은 PET 검사 후 추적 관찰 중 4개월 뒤에 시행한 CT에서 폐와 대동맥주위 림프절에 재발이 확인되어 항암 화학치료 중이다.

전체적으로 근치적 절제 후 추적 관찰 중에 시행한 PET 검사의 민감도(sensitivity)는 82.4%이고 특이도(specificity)는 87.5%였다.

고 찰

대장·직장암의 근치적 절제술 후 2년 이내의 재발률은 30~40%로 재발 이후 치료율은 25~40%로 낮고 다른 암에서와 같이 재발은 암 치료 후 사망에 이르게 하는 주요 원인이 되고 있다.^{2,4} 재발암의 치료율을 높이기 위하여는 재발 병소의 조기 발견이 중요하고 재발이 발견된 경우 다른 부위에 다발성의 재발을 보이는 것은 아닌지를 정확하게 진단하는 것

이 중요하다. 대장·직장암의 추적 관찰 중에 혈청 CEA 검사는 재발을 확인할 수 있는 매우 유용한 지표로 사용되고 있다.^{7,8} 대장·직장암의 근치적 수술 후 재발 환자의 약 80%가 CEA의 증가에 의하여 발견되고⁴ 수술 전 CEA가 높지 않았던 환자에서도 재발 시에는 CEA가 증가된 모양으로 나타나는 경우가 많다.⁹ 하지만 CEA가 증가한 상태에서 기존의 영상 진단을 통하여 재발을 진단하지 못하는 경우도 있었고 이렇게 지속적인 CEA의 증가가 있으며 비침습적 방법에 의하여 진단이 안되는 경우 이차 수술(second look operation)이 제안되기도 하였다.^{10,11} CEA의 증가가 있는 환자에서 이차 수술의 재발에 대한 진단율은 90% 내외이지만 근치율은 2~65% 정도이다.^{12,13} 재발암을 수술하는 경우 일반적으로 수술 관련 합병증률과 사망률이 높고 재발이 발견된 부위 이외에도 동시성 재발 병소가 있을 가능성이 있기 때문에 이에 대한 적절한 평가가 선행되는 것이 재발 병소의 치료율을 높이는 데 중요하다. 저자들은 기존의 영상 진단에서 이상 소견이 보이지 않으면서 지속적인 혈청 CEA의 상승을 보이는 18예의 환자에서 PET 검사를 시행하여 84.6%의 sensitivity와 80.0%의 specificity를 얻었다. 이는 다른 보고에서도 이와 비슷한 결과를 보여 주었고¹⁴ PET 검사가 이차 수술을 대신할 수도 있음을 보여준다. 따라서 PET 검사에 의하여 불필요한 개복술을 줄이고 재발이 있는 경우에도 다발성 재발에 대한 진단이 함께 되어 재발 병소 치료시 근치율을 높일 수 있는 가능성을 보여준다.

PET 검사는 악성 종양에서 포도당 이용이 증가된다는 것을 이용한 영상 진단 방법으로 기존의 형태학적인 영상 진단 방법과는 달리 세포 내 대사 과정의 차이를 이용한 진단 방법이다. PET 검사에 이용되는 [¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)는 포도당 유사체로 포도당과 같은 세포 내 대사 과정으로 들어가지만 2번째 위치에 hydroxyl기가 없기 때문에 이의 첫 번째 대사물인 FDG-6-PO₄는 더 이상의 대사 과정이 진행되지 않고 조직의 포도당 이동과 대사율에 비례하여 세포 내에 축적된다.¹⁵ 암세포에서는 해당작용(glycolysis)이 증가되며 따라서 포도당 이용이 증가되고 FDG의 대사물인 FDG-6-PO₄는 음이온을 띠고 있어서 세포막을 투과하지 못하고 세포 내에 축적되며 검사를 하였을 때 양성 반응을 보인다. 따라서 이 검사는 형태적인 이상을 진단하기보다는 대사 과정의 차이를 보이는 부분을 찾아내는 검사로 형태적인 이상을 보는 기존의 영상 진단과는 상호 보완적인

역할을 할 수 있으며 양성 종양과의 감별 혹은 수술 반환과의 감별 등에도 유용하게 쓰일 수 있는 검사이다.¹⁶ 저자들의 경우 7명의 환자에서 기존의 검사를 시행한 후 이의 감별 진단을 위하여 PET 검사를 시행하였다. 이들 7명은 간의 병변에 대한 감별 진단을 위한 경우와 골반강 내 혹은 문합부의 이상 소견을 확인하기 위한 경우였다. 간병변의 감별 진단 1명에서 위음성(false negative)이 있었지만 다른 6명 모두에서 재발 여부를 PET 검사에 의하여 감별할 수 있었다.

저자들은 수술 후 추적 검사의 방법으로 제한된 환자에서 PET 검사를 시행하였고 전체적으로 민감도(sensitivity) 82.4%, 특이도(specificity) 87.5%의 결과를 얻었다. 이는 다른 보고와 비교하여 위음성이 상대적으로 높았다. 그 이유는 저자들의 경우 기존의 영상 진단에서 진단되지 않는 환자를 대상으로 하였고 추적 관찰 중에 복부전산화단층촬영, 전신골주사, 흉부 방사선촬영 등을 함께 하였고 여기서 모두 음성인 환자가 대상이어서 위음성의 빈도가 더 많았던 것으로 생각된다. PET 검사에서 위음성을 보이는 가장 큰 이유는 해상도의 문제로 생각된다. 병소의 크기가 1 cm 이상인 경우는 민감도가 90~97%이나¹⁷ 1 cm 미만이면 민감도가 50% 내외로 떨어진다고 보고되고 있다.^{18,19} 1 cm 미만의 작은 병소에 대한 PET의 진단율을 높이기 위하여 해상도의 개선은 꼭 필요할 것으로 사료된다.

PET 검사가 기존의 영상 진단에 비하여 상당히 고가의 검사로 정기적인 추적검사의 하나로 기존의 방법에 추가하기에는 무리가 있고 효과적으로 이용 가능한 면을 찾아내는 것이 중요하다고 하겠다. 저자들이 적응증으로 생각한 감별 진단 및 비특이적 CEA의 증가의 경우가 주로 이용 가능한 면으로 생각할 수 있고 또한 다른 보고에서와 같이 다발성 재발에 대한 감별 진단으로도 그 역할이 중요하리라 생각된다. 하지만 PET 검사가 아직은 병소의 크기에 따라 위음성의 빈도가 증가하는 문제가 있고 재발 병소가 의심된다 하여도 해부학적인 위치 구분이 어려워 바로 근치적인 치료가 어렵고 상당한 부분에서 기존의 영상 진단의 보조가 필요하다. 이러한 문제의 보완을 통하여 PET 검사 결과에 근거한 재발 병소의 조기 발견 및 적극적인 치료가 가능할 것으로 생각된다.

결 론

대장암 환자의 수술 후 추적 관찰 중 PET 검사는 기존의 영상 진단에 대한 감별 진단 목적으로, 또는 CEA의 증가를 보이나 기존의 검사를 통하여 재발을 확인할 수 없는 환자에서 재발을 확인하기 위한 유용한 검사 방법으로 사료된다.

REFERENCES

1. 한국 중앙암등록본부·보건복지부. 한국중앙암등록 사업 연례 보고서. 2001.
2. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174-82.
3. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996;131:322-9.
4. Salo JC, Paty PB, Guillem J, Minsky BD, Harrison LB, Cohen AM. Surgical salvage of recurrent rectal carcinoma after curative resection: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 1999;6:171-7.
5. Shoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
6. Tempero M, Brand R, Lodeman K, Matamoros A. New imaging techniques in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1995;22:448-71.
7. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, et al. A Meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-89.
8. Livingstone AS, Hampson LG, Shuster J, Gold P, Hinchey EJ. Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. *Arch Surg* 1974; 109:259-64.
9. Woolfson K. Tumor markers in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1991;34:506-11.
10. Zeng Z, Cohen AM, Urmacher C. Usefulness of carcinoembryonic antigen monitoring despite normal preoperative values in node-positive colon cancer patients. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1063-8.
11. 김진천, 김희철, 정춘식, 유창식, 김상위, 이재환 등. 대장암 추적진료 시 혈청 암태아성항원치에 의한 이차수술. *대한소화기학회지* 1998;32:484-91.
12. Wangenstein OH, Lewis FJ, Arhelger SW, Muller JJ, MacLean LD. An interim report upon the second-look

- procedure for cancer of the stomach, colon and rectum and for limited intraperitoneal carcinosis. *Surg Gynecol Obstet* 1954;99:257-67.
13. Martin EW, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:310-7.
 14. Attiyeh FF, Steams MW. Second-look laparotomy based on CEA elevation in colorectal cancer. *Cancer* 1981;47:2119-25.
 15. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998;227:319-23.
 16. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F]-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978;19:1154-61.
 17. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer; Positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. *Arch Surg* 1989;124:197-200.
 18. Delbeke D, Vitola JV, Sandler MP, Arildsen RC, Powers TA, Wright JK, et al. Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J Nucl Med* 1997;38:1196-201.
 19. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg* 1996;171:21-6.
 20. Frohlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:250-5.
-