

## 식도암에서 $^{18}\text{F}$ -FDG PET의 Patlak 분석

### Patlak Analysis of $^{18}\text{F}$ -FDG PET in Esophageal Carcinoma.

양원일, 이재성, 김병일, 최창운, 홍성운, 임상무

원자력병원

서울특별시 노원구 공릉동 215-4

#### 요 약

$^{18}\text{F}$ -FDG는 포도당 대사가 항진된 세포에 축적된다. 그러나 각각의 서로 다른 병소에서 섭취의 양상 및 정도가 다르며 양성 질환에서도  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취가 유의하게 증가되는 경우가 있다. 이에 본 저자들은 식도 종양 환자에서 연속 영상을 얻은 후 Patlak 분석을 통하여  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취와 종양의 조직학적 타입 및 분화정도와의 관계를 규명하고자 하였다. 배양된 흑색종 B-16 세포 군에서 시간 경과에 따른  $^{18}\text{F}$ -FDG의 섭취변화를 확인하였다. 또한 식도암으로 확진된 8명의 환자를 대상으로  $^{18}\text{F}$ -FDG PET를 시행하여 60-80분 동안 동적 영상을 얻었다. 식도 종양 및 관찰 가능한 림프절, 그리고 대동맥과 우측 폐의 시간당 관심영역의 방사능 양, 종양 대 배경 비(TBR), Patlak 분석을 통한  $^{18}\text{F}$ -FDG 유입상수( $K_{\text{pat}}$ )를 구하였다.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 연속영상으로 구한 Patlak의 분석은 종양과 정상 조직으로의  $^{18}\text{F}$ -FDG유입을 반영하며, 식도 종양 진단의 정확도를 향상시킬 수 있고 종양의 조직학적 분화정도를 반영하는 중요한 분석기법이다.

#### Abstract

$^{18}\text{F}$ -FDG accumulates in the proliferating tumors, but it also accumulates in inflammatory and other benign processes. We performed dynamic FDG PET study and Patlak analysis to correlate  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake with histologic grading of tumor. In vitro, FDG was given to cultured B-16 cell line of malignant melanoma and its radioactivity was acquired. In vivo, 8 patients with esophageal carcinoma, dynamic PET data were achieved as sequential image for 60-80 minutes after  $^{18}\text{F}$ -FDG injection. ROI drawn over dynamic PET image of the esophageal lesion, metastatic lymph node, aorta, and lung. Time-activity curve of each lesion and tumor to background ratio(TBR) were plotted, and  $^{18}\text{F}$ -FDG influx rate( $K_{\text{pat}}$ ) assessed by Patlak analysis.  $K_{\text{pat}}$  reflected input function to the tumor and normal tissue.  $K_{\text{pat}}$  provided accurate evaluation for malignant esophageal carcinoma and related to histologic grading.

## 서론

우리 몸 대부분의 질병은 해부학적 형태 변화가 생기기전에 기능적, 생화학적 변화가 먼저 나타난다. PET는 해부학적 변화가 나타나기 이전에 기존의 검사방법으로는 검출이 어려운 생리적, 생화학적 변화를 조기에 검출할 수 있다. 그러나  $^{18}\text{F}$ -FDG는 종양에 선택적으로 섭취되는 방사성 동위원소가 아니기 때문에 같은 종양이라 할지라도 각각의 서로 다른 병소에서 섭취의 양상 및 정도가 다르며, 양성 질환에서도  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취가 유의하게 증가되는 경우가 있기 때문에 이러한 병소들의 특성을 예측하기 위하여 여러 가지 방법이 사용되고 있다. 가장 간단한 반정량적 방법으로 정상부위와 병소간의 방사성동위원소의 섭취 비(Tumor to background ratio, TBR)를 측정하여 병소의 악성도를 예측할 수가 있으나, 이러한 방법은 정상부위와 병소가 조직학적으로 정확히 일치하지 않기 때문에 부정확한 결과를 초래할 수 있다. 또한 인체 내에 주입한 방사성핵종이 균등하게 퍼져 있다는 가정 하에 병소 내에 얼마나 평균보다 높은지를 평가하는 SUV (Standardized Uptake Value)를 이용한 방법이다. 이 방법은 가장 많이 사용되는 방법이지만 개개인마다 수분 및 지방 등의 분포가 다르며, 서로 다른 수분 공급상태로 인한 FDG 배설의 차이로 인하여 오차를 발생시킬 수 있다.

Patlak 분석<sup>1)</sup>은 PET 영상을 이용하여 혈액 내에 주입된 방사성핵종의 농도변화를 측정하고 병소에 섭취된 방사능의 정도를 측정하여 역동학적 모델을 분석하여 병소내 방사성핵종의 섭취율을 절대값( $^{18}\text{F}$ -FDG 유입상수,  $K_{\text{Pat}}$ )으로 표시할 수 있는 방법으로 오차를 최소화하면서 병소의 특성을 비교적 정확히 예측할 수 있다.

Patlak 분석은 처음에는 주로 뇌의 포도당대사<sup>2)</sup>를 측정하고 심근의 포도당 이용 및 암모니아를 이용한 심근의 혈류<sup>3-4)</sup>를 평가하는데 사용되었으며, 최근 Patlak 분석을 통한  $K_{\text{Pat}}$ 가 높은 병소가 악성도가 높다는 보고들이 있다. 이러한  $K_{\text{Pat}}$ 의 차이는 병소의 조직학적 타입 및 분화정도와의 관계가 있을 것으로 생각된다. 이에 저자들은 식도 종양 환자에서 연속 영상을 얻은 후 Patlak 분석을 통하여 FDG 섭취와 종양의 조직학적 타입 및 분화정도와의 관계를 규명하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. $^{18}\text{F}$ -FDG 체외 섭취 측정

배양된 흑색종 B-16 세포 군에  $^{18}\text{F}$ -FDG를 주입 후 각각 15분, 30분, 60분, 120분, 240분에 세포를 원심 분리 후 방사능을 측정하여 시간 경과에 따른 FDG의 섭취변화를 확인하였다.

## 2. $^{18}\text{F}$ -FDG 체내 섭취 측정:

조직검사를 통하여 식도암으로 확진된 8명의 환자를 대상으로 PET를 시행하였다. 환자들의 성별은 모두 남자였으며 나이는 평균  $57 \pm 12$ 세였다. 조직학적 분포는 상피세포 암 7예 그리고 선 암 1예였다. 이 7예의 상피세포 암은 분화 정도에 따라 분화 상피세포 암 2예, 중등도분화 상피세포 암 2예, 미분화 상피세포 암 2예였다.

사이클로트론[MC-50 cyclotron (Scanditronix, Sweden)에서  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  핵반응에 의해 생성된 [ $^{18}\text{F}$ ]Fluoride 이온을 자동합성장치를 이용하여 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG를 생성하였다. 합성된 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG 용액의 방사-화학적 순도는 98% 이상이었다.

PET 촬영은 모든 환자에서 6시간이상의 금식 후 370-555 MBq의 [ $^{18}\text{F}$ ]FDG를 하지의 표재 정맥을 통하여 주사하고 GE Advance<sup>TM</sup> PET 스캐너(GE, Milwaukee, WI, 종축 해상력: 4.6 mm FWHM)를 사용하여 양와위에서 촬영하였다.

동적 영상의 획득은 주사 직후부터 X-선 전산화 단층촬영술을 참고로 종축으로 15cm의 관심부위를 설정하고 1분 5프레임과 2분 5프레임 그리고 5분 5프레임의 40분간 동적 영상 획득하였다. 40분 후 환자 각각에 대하여 전신촬영을 시행하였으며, 이 영상 중에서 5분 1프레임의 영상을 자료로 이용하였다. 전신 촬영 후 동적 영상과 같은 위치를 PET 스캐너에 부착된 레이저빔을 이용하여 환자를 재 위치시키고 5분 1프레임의 추가 국소 영상을 얻었다. 6명의 환자에서는 이 추가 국소 영상을 얻었으나 나머지 2명의 환자에서는 추가 국소 영상을 얻지 못하였다. 이렇게 얻어진 방출영상을 해닝여과기(Hanning filter, 차단 값 8.6 mm)를 이용하여 여과 후 역 투사하여 재구성하고 128 X 128 매트릭스로 PET 스캐너와 연결된 컴퓨터(Hewlett Packard 9000)에 수록하였다.

자료 분석은 관심영역을 하행대동맥과 식도 종양 및 림프절 그리고 우측 폐 및 골수기능 평가를 위해 척추에 설정하였다. 하행대동맥에서 얻어진 시간-방사능곡선을 시간에 따른  $^{18}\text{F}$ -FDG의 유입 양으로 이용하였다. 악성종양의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취 특성을 연구하기 위한 병소로는 식도 종양 과 림프절을 이용하였으며, TBR산출을 위한 정상조직으로는 심근의 강한  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취로부터의 영향을 최소화하기 위하여 우측 폐에 관심 영역을 설정하였다. 또한 골수기능 평가를 위해 척추의 중심부에 관심영역을 설정하였다. 이러한 관심영역 각각에서 시간당 방사능 양, TBR, 그리고  $K_{\text{Pat}}$ 를 구하였다.

## 결 과

### 1. $^{18}\text{F}$ -FDG 체외 섭취

흑색종 B-16 세포군에서  $^{18}\text{F}$ -FDG섭취는 주입 15분 후 2.46%, 30분 후 3.35%.

60분 후 4.36%, 120분 후 5.00%, 그리고 240분 후 7.47%로 시간 경과에 따라 계속 증가하였다(그림 1)

## 2. $^{18}\text{F}$ -FDG 체외 섭취

### 1) 시간 방사능 곡선

대동맥의 FDG 농도는 주입 직후부터 급속히 감소하였다. 이에 반하여 식도 종양의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취는 시간이 흐름에 따라 증가하다가 3예에서 평형 상태에 도달하였고, 다른 5예에서는 평형 상태에 도달하지는 않았으나 증가율은 시간이 흐름에 따라 둔화되었고 전이 림프절 역시 유사한 양상을 보였다.

우측 폐의  $^{18}\text{F}$ -FDG 농도는 평균 2분까지 증가하였으나 그 후 감소하였으며, 골수의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취는 다른 관심영역에 비하여 낮았으나 계속 증가하는 양상을 보였다.(그림2)

### 2) 종양 대 배경 비(TBR)

$^{18}\text{F}$ -FDG 주사 후 종양 대 배경 비는 10분 후에  $2.4 \pm 1.5$ , 20분 후에  $3.8 \pm 2.1$ , 30분 후에  $5.1 \pm 2.9$ , 40분 후에  $6.3 \pm 3.0$  그리고 60분 후에  $9.9 \pm 4.1$ 로 계속 증가하였으며,  $^{18}\text{F}$ -FDG 주사 40분 후에 모든 예에서 4.0 이상으로 증가하였다.

### 3) $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취상수( $K_{\text{pat}}$ )

식도 종양에서 평균  $0.047 \pm 0.016\text{min}^{-1}$ 였고, 미분화 상피세포 암  $0.059 \pm 0.001\text{min}^{-1}$ , 중등도 분화 상피세포 암  $0.045 \pm 0.019\text{min}^{-1}$ , 분화 상피세포 암  $0.043 \pm 0.015\text{min}^{-1}$ 보다 높았으며 선 암은  $0.020\text{min}^{-1}$ 이었다(표 1).

전이 림프절의  $K_{\text{pat}}$ 는  $0.038 \pm 0.017\text{min}^{-1}$ 을 보였으며 폐에서의  $K_{\text{pat}}$ 는  $0.002 \pm 0.003\text{min}^{-1}$ 을 그리고 골수에서는  $K_{\text{pat}}$ 는  $0.003 \pm 0.001\text{min}^{-1}$ 을 보였다(그림 3).

## 고 찰

$^{18}\text{F}$ -FDG는 유입된 세포 내에서 더 이상 대사 되지 않고 세포 내에 머무르게되며, 포도당대사가 활발한 세포에서  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취정도가 높기 때문에 이를 이용하여 악성종양과 양성질환을 구분할 수 있다. 또한 이론적으로  $^{18}\text{F}$ -FDG가 세포 내에서 대사 되지 않기 때문에 어떤 조직의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취의 시간 방사능 곡선은 계속해서 증가되어야 하지만 실제적으로 일정시간 후부터 더 이상 증가되지 않는다. 저자들은 체외실험에서 흑색종 B-16세포 군을 대상으로 충분한 양의  $^{18}\text{F}$ -FDG 주입하여 시간이 경과함에 따라 세포 내의  $^{18}\text{F}$ -FDG 농도가 계속 증가함을 알 수 있었다. 이에 반하여 체내에서 식도 종양의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취의 시간 방사

능 곡선은 3예에서 관찰시간 이내에 평형상태에 도달하였고 다른 5예에서는 관찰 시간 이내에는 평형 상태에 도달하지는 않았으나  $^{18}\text{F}$ -FDG 증가율은 시간이 경과함에 따라 둔화함을 확인할 수 있었다. 이러한 이유는 주사한  $^{18}\text{F}$ -FDG가 혈관 내에서 세포 내로 섭취되는 것과 섭취되지 않은  $^{18}\text{F}$ -FDG가 콩팥을 통하여 소변으로 배설되므로써 혈관내의  $^{18}\text{F}$ -FDG양이 계속 줄어들어 세포 내의  $^{18}\text{F}$ -FDG유입이 줄어들기 때문으로 생각된다.

폐의 시간 방사능 곡선은 평균 2분까지 증가하였으나 그 후 감소하였는데, 이러한 이유는 처음 2분 동안은 폐혈관 내에 유입된  $^{18}\text{F}$ -FDG의 양을 반영한 것이며 세포밀도가 상대적으로 적은 폐에서 2분 후부터  $^{18}\text{F}$ -FDG섭취가 감소함은 당연한 결과일 것이다. 또한 골수의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취는 다른 관심영역에 비하여 낮았으나 계속 증가하는 양상을 보였는데, 이러한 이유 역시 골수의 생리학적 활성을 반영한 것으로 여겨진다.

종양 대 배경 비는 관심영역의 대조도를 확보할 수 있게 해주므로 인하여 PET 영상을 판독하는데 있어서 가장 중요한 역할을 한다. 식도 종양에서 조직의 특성을 더 정확하게 평가하기 위해서는 정상조직 역시 식도에 설정해야 하지만 현재 PET의 해상력의 한계로 인하여 주위 근육이나 혈관 등을 피하여 정상식도에 관심영역을 설정하기는 어렵다. 저자들은 이러한 이유로 우측 폐에 관심영역을 설정하였는데 폐는 흉곽의 대부분을 차지하며 횡단면상에서 식도와 함께 관찰되는 대표적인 구조물로 우측 폐에 관심영역설정은 PET영상의 정성적인 판독에는 정상식도에 설정한 관심 영역보다 더 유용할 것으로 생각된다. 이렇게 계산한 종양 대 배경 비는 시간이 지남에 따라 계속증가 하였고  $^{18}\text{F}$ -FDG 주사 40분 후에 모든 예에서 4.0 이상으로 증가하였다. 따라서 저자들은 식도종양의  $^{18}\text{F}$ -FDG PET영상을 획득하는데 있어서 주사 후 40분 정도의  $^{18}\text{F}$ -FDG섭취 시간을 확보할 수 있다면 악성종양을 진단하는데 있어서 충분할 것으로 여겨진다.

종양에서의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취 양상의 차이는 종양의 조직학적 타입 및 분화 정도에 따라 세포의 대사 정도에 비례한 포도당의 혈액에서 세포로의 유입으로 생각된다. Patlak 분석을 통하여 구한  $K_{\text{pat}}$ 는 조직의  $^{18}\text{F}$ -FDG의 섭취를 정확히 정량화 시킬 수 있는 분석기법으로 포도당 대사가 정상조직보다 활발한 악성종양의 진단에 유용할 것으로 생각된다. 최근에 이에 대한 연구결과들이 보고되고있는데 Avril등<sup>5)</sup>이 유방암 환자를 대상으로 한 Patlak 분석에서  $K_{\text{pat}}$ 는 양성질환으로부터 종양을 진단할 수 있는 중요한 분석기법이라고 하였다. 또한 Lodge등<sup>6)</sup>의 연부 조직종양에 대한 연구에서 Patlak 분석은 100%의 예민도와 76%의 특이도로 양성종괴로부터 악성종양을 구분하였고, 조직의  $^{18}\text{F}$ -FDG의 섭취를 정확히 정량화 시킬 수 있는 중요한 파라미터라고 하였다.

저자들의 결과에서 식도 종양에서 구한  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취상수( $K_{\text{pat}}$ )는 평균  $0.047 \pm 0.016\text{min}^{-1}$  그리고 전이 림프절은  $0.038 \pm 0.017\text{min}^{-1}$ 로 정상조직인 폐나 골수보

다 높아 악성종양의 진단에 유용함을 알 수 있었다. 더욱이 미분화 상피세포 암의  $K_{pat}$ 는  $0.059 \pm 0.001\text{min}^{-1}$ 로써 중등도 분화 상피세포 암의  $0.045 \pm 0.019\text{min}^{-1}$ , 분화 상피세포 암의  $0.043 \pm 0.015\text{min}^{-1}$  그리고 선 암의  $0.020\text{min}^{-1}$ 보다  $K_{pat}$ 가 높았는데 이 결과는 증례가 작아 통계적인 유의성을 갖지는 않았지만 Patlak 분석은 종양의 조직학적 타입 및 분화 정도에 따라 차이를 보일 것으로 생각되며 앞으로 연구가 지속된다면 비 관혈적인 방법으로 조직의 악성도를 평가함으로써 종양의 진단에 있어 정확도를 향상시킬 수 있는 중요한 분석기법으로 여겨진다.

결론적으로  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 연속영상으로 구한 Patlak 분석은 정상 조직과 종양, 그리고 종양의 조직학적 타입 및 분화 정도에 따라 차이를 보여 종양의 진단에 있어 정확도를 향상시킬 수 있는 중요한 분석기법이며  $^{18}\text{F}$ -FDG의 종양내 유입의 시간에 따른 감소로  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 영상의 획득은 TBR이 4:1에 도달하는  $^{18}\text{F}$ -FDG 주사 40분 후가 적절할 것으로 생각된다.

## Reference

- 1) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multi-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 1-7.
- 2) Huang SC, Phelps ME, Hoffman EJ et al. Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am J Physiol* 1980; 238: E69-E82.
- 3) Choi Y, Huang SC, Hawkins RA et al. A simplified method for quantification of myocardial blood flow using nitrogen-13-ammonia and dynamic PET. *J Nucl Med* 1993; 3: 488-97.
- 4) Kitsukawa S, Yoshida K, Mullani N et al. Simple and Patlak models for myocardial blood flow measurements with nitrogen-13-ammonia and PET in humans. *J Nucl Med* 1998; 7: 1123-8.
- 5) Avril N, Bense S, Ziegler SI et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997; 8: 1186-91.
- 6) Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MA. A PET study of  $^{18}\text{F}$ FDG uptake in soft tissue masses. *Eur J Nucl Med* 1999; 1: 22-30.

표 1. 식도 종양 각각의 조직학적 분류 및 매개변수

환자	성별/나이	조직학적분류	$K_{pat}(\text{min}^{-1})$	$\text{TBR}_{40}^*$
1	남/50	미분화 상피세포 암	0.0605	8.9
2	남/58	미분화 상피세포 암	0.0579	5.5
3	남/47	미분화 상피세포 암	0.0593	4.1
4	남/54	중등도분화 상피세포 암	0.0314	4.0
5	남/77	중등도분화 상피세포 암	0.0579	6.3
6	남/69	분화 상피세포 암	0.0529	14.6
7	남/63	분화 상피세포 암	0.0322	4.1
8	남/38	선 암	0.0201	4.2
<b>평균</b>			<b><math>0.047 \pm 0.019</math></b>	<b><math>6.46 \pm 3.45</math></b>

\*  $^{18}\text{F}$ -FDG주사 40분 후 종양과 정상조직에 설정한 관심영역의 방사능 섭취비.

그림 1. 흑색종 B-16 세포군에서  $^{18}\text{F}$ -FDG섭취

$^{18}\text{F}$ -FDG 주입 15분, 30분, 60분, 120분 그리고 240분 후에 측정된 주입한  $^{18}\text{F}$ -FDG에대한 흑색종 B-16 세포군에서 섭취한  $^{18}\text{F}$ -FDG섭취의 비율 %로 나타낸 양으로 시간 경과에 따라  $^{18}\text{F}$ -FDG섭취가 계속 증가함을 보여준다.

### 그림 2. 관심영역 각각의 $^{18}\text{F}$ -FDG섭취 시간방사능곡선

이 그림은 판재에서 각각의 관심 영역에서 구한  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취의 시간방사능곡선이다. 대동맥(Aorta)의  $^{18}\text{F}$ -FDG 농도는 주입 직후부터 급속히 감소하며 식도 종양(Eso. Ca.)과 전이 림프결(LN-1, LN-2)의  $^{18}\text{F}$ -FDG섭취는 시간이 흐름에 따라 증가하다가 평형 상태에 도달하고 있다. 또한 우측 폐(Lung)의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취는 기울기는 작지만 서서히 감소하며 골수(Marrow)의  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취는 다른 관심영역에 비하여 낮았으나 계속 증가하는 양상을 보였다.

### 그림 3. 관심영역 각각의 $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취의 Patlak 분석

이 그림은 판재에서 각각의 관심 영역에서 구한  $^{18}\text{F}$ -FDG 섭취의 Patlak 분석이다. 식도 종양(Eso. Ca.)과 전이 림프결(LN-1, LN-2)의 그래프 기울기는 가파른데 반하여, 우측 폐(Lung)의 기울기는 거의 수평에 가깝다. 골수(Marrow)에서 측정된 그래프의 기울기는 완만하지만 양의 값을 갖는다.







