



의료기술재평가보고서 2019

# C-11 아세트산 양전자단층촬영의 안전성 및 유효성 평가





의료기술재평가보고서 2019

# C-11 아세트산 양전자단층촬영의 안전성 및 유효성 평가



# C-11 아세트산 양전자단층촬영의 안전성 및 유효성 평가

2019. 11.



## 주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-24)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.



## **의료기술재평가사업 총괄**

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

## **연구진**

### **담당연구원**

이진이 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 부연구위원

### **부담당연구원**

김희원 한국보건의료연구원 미래보건의료정책연구단 연구원



## 차례

요약문 .....	i
I. 서론 .....	1
1. 평가배경 .....	1
1.1. 평가대상 의료기술 .....	2
1.2. 질병 및 현존하는 의료기술 .....	7
1.3. 국내외 급여현황 .....	10
II. 평가 방법 .....	13
1. 체계적 문헌고찰 .....	13
1.1. 개요 .....	13
1.2. PICO-T(timing)S(study design) .....	13
1.3. 문헌검색 .....	15
1.4. 문헌선정 .....	15
1.5. 비뚤림 위험 평가 .....	16
1.6. 자료추출 .....	16
1.7. 자료합성 .....	16
III. 평가 결과 .....	19
1. 문헌선정 결과 .....	19
1.1. 선정 문헌 특성 .....	20
1.2. 비뚤림 위험 평가결과 .....	21
1.3. 안전성 평가 .....	22
1.4. 유효성 평가 .....	23
IV. 요약 및 결론 .....	29
1. 평가결과 요약 .....	29
2. 결론 .....	30
V. 참고문헌 .....	31
VI. 부록 .....	33
1. 소위원회 .....	33
2. 문헌 검색 전략 .....	34
3. 최종 선택 문헌 .....	37
4. 배제문헌 목록 .....	38
5. 신의료기술평가보고서(2010) 평가 결과 (요약) .....	40

## 표 차례

표 1-1 해당기술의 기본 정보 및 설명	2
표 1-2 평가에 선택된 문헌(간암)	10
표 1-3 건강보험심사평가원 고시항목 상세	11
표 2-1 PICO-TS 세부 내용	14
표 2-2 국내 전자 데이터베이스	15
표 2-3 국외 전자 데이터베이스	15
표 2-4 문헌의 선택 및 배제 기준	16
표 3-1 선택문헌의 기초특성표	20
표 3-2 중재검사와 대조검사의 추가양성발견을 비교	23
표 3-3 검사방법별 진단정확성 지표값	24
표 3-4 문헌별/검사별 표준화섭취계수	26
표 3-5 검사법별 치료반응 (Li, 2017)	27
표 3-6 간암환자에 대한 치료반응 및 재발 예측 (Park, 2018)	28

## 그림 차례

그림 1-1 PET에 이용되는 방사성 의약품의 분야별 분류	4
그림 1-2 PET 영상원리	5
그림 1-3 간암의 진단방법 (출처: 국가암정보센터)	8
그림 3-1 문헌선택 흐름도	19
그림 3-2 QUADAS-2 비뮴림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프	21
그림 3-3 QUADAS-2 비뮴림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약	22
그림 3-4 C-11 아세트산 PET 검사의 통합민감도	25
그림 3-5 검사결과별 생존곡선 (Park, 2018)	28

## 요약문 (국문)

### □ 평가배경

한국보건의료연구원은 건강보험심사평가원의 평가의뢰를 받은 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다. 본 연구에서는 2010년 수행한 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영(C-11 Acetate Positron Emission Tomography(PET))’의 신의료기술평가에 사용되었던 문헌적 근거에 최신 문헌적 근거를 포함하여 간암진단에 대한 안전성 및 유효성 평가 결과를 도출하였다.

### □ 위원회 운영

총 7인으로 구성된 소위원회는 2019년 6월부터 9월까지 약 4개월간 총 3회의 소위원회 회의와 보고서 검토를 진행하였다.

2019년 의료기술재평가위원회(2019.10.11.)에서는 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’의 간암진단에 대한 평가결과를 최종 심의하였다.

### □ 평가방법

본 연구에서는 간암에 대한 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사법의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 과거 신의료기술평가에 사용된 연구들 이후에 새로 출간된 문헌들을 포함한 체계적 문헌고찰을 수행하였다.

### □ 평가 결과

#### 평가대상 문헌 선정

국내외 데이터베이스를 통해 총 311편(국외 300편, 국내 11편)이 검색되었고, 문헌 검토를 통해 최종 10편의 국외 문헌이 선정되었다.

#### 안전성

평가대상 기술과 관련된 합병증, 부작용에 대해 보고한 문헌은 없었다.

## 유효성

C-11 아세트산 양전자단층촬영 검사의 추가양성발견율은 15-60% 정도로 나타났고, 비교대상 검사인 F-18 FDG PET의 추가양성발견율보다 높게 나타났다. 간세포암에 대한 진단정확성에 대한 지표의 값이 하나라도 논문에 제시되거나 산출할 수 있는 논문은 총 7편으로 나타났다. 이 중 3편의 논문에서는 진단정확성 관련 모든 지표를 구할 수 있었고, 나머지 3편의 연구는 민감도만 보고하고 있다. 대부분의 연구에서 C-11 아세트산 PET의 민감도가 F-18 FDG PET의 민감도 보다 높게 나타났다. 두 가지 검사법을 병합하여 수행할 경우, 두 검사법을 단독으로 사용하는 것보다 민감도가 상승하였다.

간암에 대한 치료반응, 치료 후 예후 및 재발 예측에 대한 결과를 제시한 2편의 논문에서도 F-18 FDG PET에 추가로 C-11 아세트산 PET을 사용하는 것은 환자상태에 대한 추가적인 정보를 제공함으로써 치료에 유용하다고 제시하고 있다.

## □ 결론

‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사법 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사법은 안전성에 대하여 보고한 문헌이 없었으며, 유효성 측면에서는 비교대상 검사인 F-18 FDG PET보다 추가양성발견율과 민감도가 높게 나타났다. 2010년 수행된 신의료기술평가보고서의 평가과정에 사용된 문헌을 통해 얻은 정보와 최신 문헌적 근거를 추가하여 얻은 정보가 유사한 것으로 나타났다. 이에 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사는 일차성 또는 재발성 간암의 평가, 진단, 모니터링 사용 목적으로 안전하고 유효한 검사라고 판단하였다.

의료기술재평가위원회에서는 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.10.11.).

# I

## 서론

### 1. 평가배경

한국보건 의료 연구원은 예비급여 도입 항목의 2020년 의사결정 예정 건 중 기존 신의료기술평가 완료 항목에 대한 재평가 사업을 수행하고 있다. 이중 2010년에 신의료기술평가를 통해 검토되었던 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’의 안전성 및 유효성 평가의 업데이트를 수행하고자 한다.

2010년 제4차 신의료기술평가위원회(2010.4.12.)에서 C-11 아세트산 양전자단층촬영은 현재 건강보험요양급여비용에 등재된 양전자단층촬영(PET)(다-335)과 사용대상, 목적이 동일하나 원리(방사성동위원소)가 다른 검사로 임상적 적용의 유용성을 평가할 필요성이 있는 신의료기술로 판단, 체계적 문헌고찰을 통해 소위원회에서 검토하도록 심의하여, 2010년 6월 3일부터 2010년 9월 30일까지 약 4개월간 안전성, 유효성이 평가되었다. 2010년 제9차 신의료기술평가위원회(2010.10.22.)에서 검토결과에 기반하여 C-11 아세트산 양전자단층촬영의 안전성과 유효성 평가결과를 최종 심의하고 평가결과를 공표하였다.

표 1-1. 기존 신의료기술평가(HTA-2010-043): 간암

평가대상 의료기술명	안전성·유효성 평가결과	평가결과에 따른 고시
<p><b>한글명 :</b>  <sup>11</sup>C-아세트산                      양전자단층촬영</p> <p><b>영문명 :</b>  <sup>11</sup>C-acetate                      Positron Emission                      Tomography,                      Positron Emission                      Tomography/Computed Tomography</p>	<p><b>안전성</b>  <sup>11</sup>C-아세트산 양전자단층촬영은 18F-FDG-PET보다 유효선량이 낮으며 방사선에 대한 안전관리 수칙들을 준수하여 시행된다면 동 검사로 인한 안전성의 문제는 없음</p> <p><b>유효성</b>  <sup>11</sup>C-아세트산 양전자단층촬영의 일차성 간세 포암종 병변 추가발견율은 52.0-52.7%로 <sup>18</sup>F-FDG-PET(12.6-16.0%)보다 높았음</p> <p>따라서 <sup>11</sup>C-아세트산 양전자단층촬영은 일차성 간암과 재발이 의심되는 CT가 양성이나 <sup>18</sup>F-FDG-PET가 음성인 환자에게 추가적인 평가를 하고 진단, 모니터링 할 수 있는 안전하고 유효한 검사임</p> <p><b>참고사항</b>  <sup>11</sup>C-아세트산 양전자단층촬영은 총 4편(진단법평가연구 4편)의 문헌적 근거에 의해 평가됨</p>	<p><b>- 사용목적</b>                      : 일차성 또는 재발성 간암의 평가, 진단, 모니터링</p> <p><b>- 적응증</b>                      : 일차성 간암과 재발이 의심되는 환자에서 CT 양성이나 F18-FDG-PET에서 음성인 환자</p> <p><b>- 검사방법</b>                      : 양성자입자속기(cyclotron)에서 생산된 <sup>11</sup>C-아세트산 15-30mCi를 정맥주사하고, 10-30분 후 PET 또는 PET-CT 스캐너를 이용하여 관심 부위 또는 전신의 영상을 얻고, 얻어진 영상은 전문의 판독함</p>

## 1.1. 평가대상 의료기술

### 가. 양전자방출단층촬영

양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography, 이하 PET)이란, 양전자(positron)를 방출하는 방사성동위원소(양전자방출핵종)에 표지된 대사물 또는 약제를 투여하여 체내에서 발생하는 방사성의 분포를 영상화하는 새로운 기능적 혹은 생리적인 영상기법이다(고창순 1997). 이를 통하여 몸의 어떤 조직에 기능이나 대사의 이상이 있는지를 알 수 있다. PET 검사는 CT나 MRI 같은 방사성 촬영 검사로 이미 발견된 이상 소견에 대하여 조직의 기능과 대사 변화에 대한 추가적인 정보를 제공하여 더 정확한 진

단이 이루어지게 할 뿐만 아니라, 방사성 검사에서 발견하지 못하는 몸 속 조직의 기능 이상을 발견할 수 있다.

#### 나. PET의 원리

PET는 영상을 얻는 특별한 검출기로 구성된 PET 스캐너, 체내 대사과정을 영상화하기 위해 인체에 주입하는 방사성동위원소를 얻기 위한 가속기 장치(사이클로트론), 가속기로부터 발생하는 동위원소를 방사성의약품으로 합성하기 위한 방사화학실험실로 구성된다. PET 스캐너는 양전자가 소멸되어 방출되는 감마선을 검출하는 검출기와 신호처리 시스템, 동시계수 회로(coincidence circuit) 등으로 구성되어 있으며, PET의 제어, 영상 재구성, 분석, 표현은 컴퓨터를 사용하여 시행한다(김중호 등 2005).

사이클로트론을 사용하여 만들어낸 양전자방출핵종으로는  $^{11}\text{C}$ (탄소-11),  $^{13}\text{N}$ (질소-13),  $^{15}\text{O}$ (산소-15),  $^{18}\text{F}$ (불소-18)가 있다. 공통점은 대개 인체 대사에 필수적인 원소들이고 반감기가 매우 짧다(고창순 1997). PET에 사용하는 양전자방출핵종은 어떤 수용체 결합약물이나 대사물질들을 표지하여도 그 화학적 성질이 전혀 변하지 않거나 변해도 생리적 활성을 그대로 유지하는 경우가 많다. 따라서 PET를 이용하면 여러 가지 수용체들과 대사물질의 영상을 얻을 수 있다(김중호 등 2005; Townsend 2004; 고창순 1997).

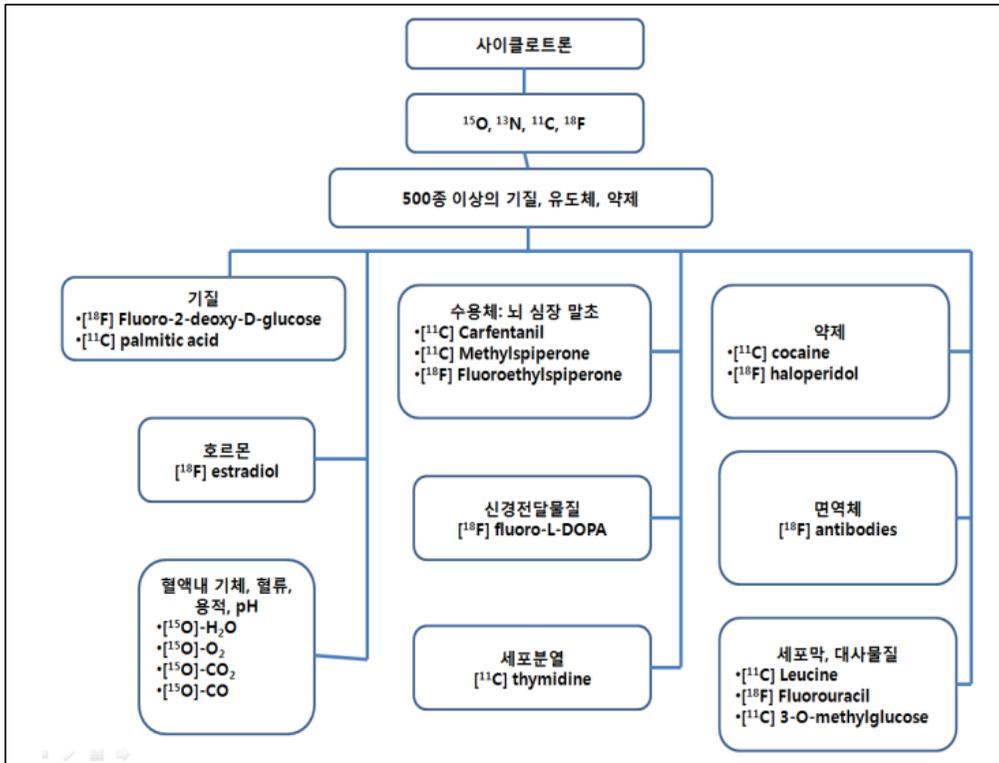


그림 1-1. PET에 이용되는 방사성 의약품의 분야별 분류

양전자방출체를 표지자로 표지한 방사성의약품을 체내에 주입하면, 방사성의약품은 인체 내에 풍부한 주변 전자와 만나 180도 반대방향을 가진 에너지 511 KeV의 감마선 두개를 인체 밖으로 방출시킨다. 이 때 두 개의 감마선을 PET 원형검출기에서 동시 인식하여 컴퓨터에 수록하여 이 자료를 재구성하여 영상화함으로 체내에 있는 방사성의약품의 분포를 확인하는 것이 PET의 기본 원리이다(김종호 등 2005; Solomon et al 2003; 한국 PET 연구센터, [http://www.kcch.re.kr/petcenter/info/info\\_2.asp](http://www.kcch.re.kr/petcenter/info/info_2.asp)).

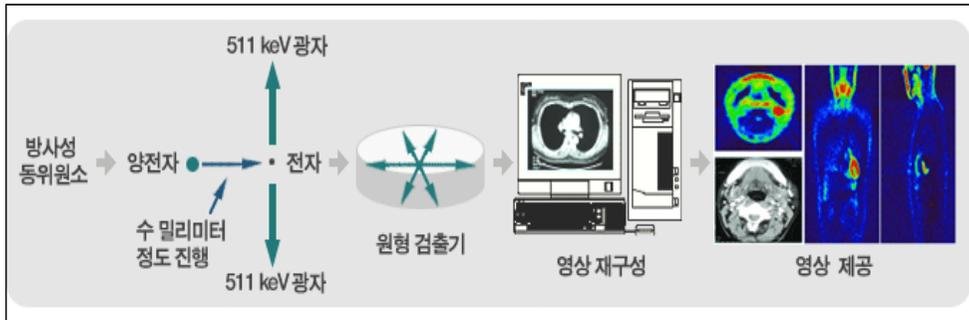


그림 1-2. PET 영상원리

**다. C-11 아세트산 양전자단층촬영**

C-11 아세트산 양전자단층촬영은 신체의 지방산 대사 과정 중 생성, 이용되는 물질인 아세트산을 방사성동위원소인 [<sup>11</sup>C]acetate를 이용해 PET영상을 얻어 조직 아세트산 대사를 평가하는 검사방법이다.

<sup>11</sup>C는 양전자를 방출하며(99%), 20.4분의 반감기를 갖는 방사성핵종으로, 높은 에너지 (EMAX=0.96MeV)의 양전자를 방출하고 안정한 붕소-11로 붕괴한다. <sup>11</sup>C은 14N 기체의 양성자를 조사하면 <sup>14</sup>N(p, α)<sup>11</sup>C의 핵반응에 의해 [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>의 형태로 얻어진다. <sup>11</sup>C의 비교적 긴 반감기 때문에 많은 방사성 전구물질들이 개발되었고 [<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub>로부터 제조된 <sup>11</sup>C로 표지된 많은 전구물질 중 하나가 <sup>11</sup>C-아세트산이며 이 표지자의 기능은 크렘스 회로(Krebs cycle)이다(고창순 1997).

C-11 아세트산 양전자단층촬영은 사이클로트론에서 생산된 C-11을 이용하여 C-11 아세트산을 조제한다. C-11 아세트산 15-30mCi를 정맥주사하고, 10-30분 후 PET스캐너를 이용하여 관심 부위 또는 전신의 영상을 얻고, 얻어진 영상은 전문의 판독에 의하여 섭취의 이상 증가 여부를 판정하고, 반정량적 또는 정량적 방법으로 이상 섭취의 정도를 평가한다(한국보건의료연구원, 2010).

## 라. PET 결과의 정량적 분석

PET의 장점 중의 하나는 인체나 실험동물 생체내에서 일어나는 생화학적, 생리학적 과정을 정량 분석할 수 있어 기존 CT나 MRI의 ‘해부학적 영상’과 달리 ‘기능적 영상’으로 분류된다. 질병의 포도당, 아미노산, 핵산 등의 대사 또는 각종 약물의 작용 부위에 대한 정보, 신경전달 물질-수용체 등의 세포간의 정보 교환이상 등을 평가할 수 있다(최창운, 2001).

### 표준화섭취계수

PET을 사용하여 방사성의약품의 섭취 정도를 영상화하여 정성적인 분석을 할 수 있을 뿐 아니라 몇 가지 정량적인 측정도 가능하다. 이 중 가장 흔히 이용되는 것이 표준화섭취계수(Standardized Uptake Value, SUV)이다. 이는 반정량적인 평가방법으로 정상 조직과 종양 조직 간의 방사성동위원소의 섭취비를 측정하고 인체 내에 주입한 방사성동위원소가 균등하게 퍼져 있지는 가정 하에 종양 내에 얼마나 평균보다 높게 섭취되는지를 아래와 같은 공식을 이용하여 산출한다(정준기 2001).

$$SUV = \frac{\text{종양 1g당 집적된 방사능량}}{(\text{주입한 총 방사능량} / \text{환자체중(g)})}$$

SUV가 얼마 이상이어야 악성 종양인가는 종양의 종류에 따라 기준이 달라지지만 일반적으로 2.5 이상이면 악성 종양일 가능성이 높고 이보다 낮으면 양성 병소에 의한 섭취일 가능성이 높다(김덕운 2005).

## 1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

### 가. 질병의 특성 및 질병부담<sup>1)</sup>

통계청 발표 사망원인 통계에 의하면 2016년 암 사망률은 인구 10만 명당 153.0명으로 1위를 차지했으며, 2016년 간암 사망률은 21.5명으로서 폐암 사망률 35.1명 다음으로 암 사망률 2위를 기록했다. 다만 가장 왕성한 생산 활동 연령층인 40세-59세 사이에서는 간암으로 인한 사망률이 1위였다. 우리나라에서 간암으로 인한 연간 경제적 부담은 2010년 약 3조 4천억 원으로 모든 암 중 1위를 차지하였고, 2000년 약 2조 3천억 원과 비교하여 큰 폭으로 증가하였다. 즉, 간암은 우리나라에서 모든 암 중 질병부담이 가장 높고 간암 연간 조사사망률은 최근 30여 년 동안 증가해왔으며, 이는 간암 질병부담이 더욱 심각해지고 있는 이유가 된다. 10만 명당 간암 연간 조사사망률은 1984년 16.2명에서, 1999년 20.5명, 2002년 22.9명으로 가파르게 증가하다가, 그 이후 2015년까지 21명-23명 사이로 안정적인 정체 상태를 유지하고 있다.

전체 간암의 90%를 차지하는 간세포암은 간에서 발생하는 원발성 간암이며, 간세포암은 거의 전적으로 만성 간염이나 간경변증을 가지고 있는 환자들에서 발생하고, 가장 중요한 원인은 만성 B형간염 바이러스 감염이다.

### 나. 간암 진단<sup>2)</sup>

대부분의 암은 진단 시에 조직검사를 실시하나, 간암의 경우에는 조직검사 없이 영상검사와 혈액검사(종양표지자<sup>3)</sup> 검사)로 진단하고, 이것만으로 진단이 되지 않는 경우이나 조직검사를 한다.

예를 들어, 만성 B형이나 C형 간염, 간경변증 등 위험인자가 있는 사람이 복부 초음파검사와 알파태아단백검사( $\alpha$ -胎兒蛋白, AFP; alpha-fetoprotein)에 따라 암으로 의심된다면 역동적 조영증강 전산화단층촬영(dynamic contrast-enhanced CT), 역동적 조영증강 자기공명영상(MRI, magnetic resonance imaging), 간세포특이조영제(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid; Gd-EOB-DTPA)

1) 2018 간세포암종 진료 가이드라인. 대한간암학회, 국립암센터

2) 간암 관련 정보는 국가암정보센터 홈페이지에 소개된 내용을 주로 요약하여 정리 ([https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C216/cancer/view.do?cancer\\_seq=3317&menu\\_seq=3329](https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C216/cancer/view.do?cancer_seq=3317&menu_seq=3329))

3) 종양표지자란 종양세포가 만들어 내는 물질로서 암의 진단이나 병세 관찰에 지표가 될 이러한 표지자는 대개 종양의 종류에 따라 다르며, 혈액이나 조직 시료에서 발견됨.

를 이용한 MRI를 시행하여 암에 합당한 소견을 보일 경우 간암 확진을 하게 된다.

한편, 위험인자가 있는 사람에게서 1cm 이상의 결절이 발견되고 위의 영상검사 중 하나 또는 두 가지 이상에서 합당한 소견을 보이면 역시 간암이라는 진단이 가능하다. 또한, 1cm 미만의 결절이 발견되고 간염활동성이 억제된 환자에게서 알파태아단백검사 수치가 정상범위 이상으로 지속적으로 상승하고, 위의 영상 검사 중 둘 이상의 검사에서 합당한 소견이 나온다면, 간암으로 확진하게 된다. 이러한 기준에 맞지 않는 경우에만 초음파 영상과 영상을 보면서 종괴에 가느다란 바늘을 찌러 넣어 조직을 채취하는 조직검사를 시행하여 진단한다.



그림 1-3. 간암의 진단방법 (출처: 국가암정보센터)

간암이 다른 암종들과 차이가 나는 점은, 그 원발 장기인 간에 이미 만성 간염이나 간경변증 같은 지병이 있는 경우가 대부분이라는 것이다. 따라서 간의 기능이 저하되어 있을 뿐 아니라, 복수 또는 식도나 위 정맥류(靜脈瘤, 정맥이 혈류 장애로 인해 혹처럼 확장된 상태)의 출혈 등 간경변증의 합병증까지 동반된 경우가 많다. 이는 암과 별도로 생존에 지장을 주며, 암의 진행에 따라 그 악영향이 더 커지게 마련이다.

그런 만큼 치료 방침 결정과 예후 판단의 기준이 되는 병기(病期, stage) 즉 병의 진행 단계를 구분할 때, 다른 암종에서처럼 1기에서 4기까지로 나누는 데 그치지 않고 간 기능의 등급을 추가적 요소로 반영한다. 보편적으로 쓰이는 TNM 병기 분류법<sup>4)</sup>에 따라 간암의 개수와 크기, 혈관 침범 여부, 림프절(림프샘) 및 다른 장기로의 전이 여부 등을 종합적으로 고려하여 I, II, III, IV(IVA, IVB) 병기 중 하나로 구분한다.

한편, 간 기능을 평가하는 데는 차일드-푸 등급(Child-Pugh score)이 주로 사용

4) TNM 분류법에서 T(tumor) 병기는 종양의 크기와 침윤 정도를, N(node) 병기는 주위 림프절 전이 정도를, 그리고 M(metastasis) 병기는 간이나 복막, 폐 등 다른 장기로의 전이 여부를 나타내며, 이 세 가지를 조합하여 병의 진행 단계를 판정

된다. 이는 혈액응고인자의 평가 지표인 프로트롬빈 시간(PT, prothrombin time, 프로트롬빈은 혈액의 응고에 관여하는 효소), 혈청 빌리루빈과 알부민 수치, 복수(腹水)의 양, 간성뇌증(肝性腦症, 간기능 장애가 있는 환자의 의식이 나빠지거나 행동 변화가 생기는 것)의 정도 등 다섯 요소를 종합하여 A, B, C 등급을 매긴다. 의료진은 이 두 결과를 나란히 고려하면서 치료 방침을 정하고 예후를 판단하게 된다. 간암은 병기 분류법이 다양하고 국제적으로 통일되어 있지 않으나, 한국과 일본에서는 대개 이 같은 방법을 쓰고 있다.

양전자방출단층촬영은 종양세포의 대사변화를 단층촬영 및 3차원의 이미지로 암의 유무 및 분포를 나타내는 진단방법으로 전이가 의심되나 다른 검사로 전이 위치를 알기 어려운 경우, 다른 검사로 암과 감별이 어려운 경우에 유용하다.

#### 다. 기존 신의료기술평가 요약(2010)<sup>5)</sup>

C-11 아세트산 양전자단층촬영은 지방산의 분포를 통해 암질환, 허혈성 심질환 환자에서 CT, MRI 등 해부학적 검사로 진단할 수 없었던 부분을 기능적으로 평가할 수 있다. 이는 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 2010년 2월 3일 신청되었다.

##### 1) 신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

2010년 제4차 신의료기술평가위원회(2010.4.12.)에서 신청대상 기술은 현재 건강보험 요양급여비용에 등재된 양전자단층촬영 PET(다-335)과 사용대상, 목적이 동일하나 원리(방사성동위원소)가 다른 검사로 임상적 적용의 유용성을 평가할 필요성이 있는 신의료기술로 판단하였으며 체계적 문헌고찰을 통해 소위원회에서 검토하도록 심의하였다.

총 5인으로 구성된 소위원회는 2010년 6월 3일부터 2010년 9월 30일까지 약 4개월 간 총 4회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술을 평가하고 검토결과를 제출하였으며, 2010년 제9차 신의료기술평가위원회(2010.10.22)에서 동 내용을 토대로 C-11 아세트산 양전자단층촬영의 안전성과 유효성 평가결과를 최종 심의하였다.

##### 2) 평가에 선택된 문헌(간암)

평가에 선택된 문헌은 국외 문헌 3편, 국내문헌 1편이었다. 간암에서는 총 4편의 연구(Hwang et al 2009; Park et al 2008; Ho et al 2007; Ho et al 2003)를 통해 분석하였다.

5) <sup>11</sup>C-아세트산 양전자단층촬영, 한국보건 의료연구원, 2010

표 1-2. 평가에 선택된 문헌(간암)

제저자	연도	국가	대상	명	중재검사	비교검사	근거수준
Hwang	2009	한국	의심 또는 확진된 간세포암종	13	ACE-PET/CT	$^{18}\text{F}$ -FDG-PET T/CT	2-
Park	2008	한국	일차성, 전이성 간세포암종	112	ACE-PET/CT	$^{18}\text{F}$ -FDG-PET T/CT	2-
Hb	2007	중국	일차성 간세포암종 (재발의심)	121	ACE-PET/CT	$^{18}\text{F}$ -FDG-PET T/CT	2+
Hb	2003	중국	간세포암종	57	ACE-PET	$^{18}\text{F}$ -FDG-PET T	2-

### 3) 평가결과(간암)

4편의 연구에서는 진단법 III상 연구는 2편(Hwang et al 2009; Ho et al 2007)이었고, 다른 2편의 연구(Park et al 2008; Ho et al 2003)에서는 확진된 환자를 대상으로 한 연구였으며 Park 등의 연구(2008)는 13명의 소규모 연구로 치우친 결과에 대한 우려가 높았다.

### 4) 신의료기술평가위원회 심의결과

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “ $^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2010. 10.22).

간암에서 해당 기술은 일차성 간암과 재발이 의심되는 환자에서 CT(+)이고  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT(-)인 환자에서 추가적인 정보를 얻을 수 있는 안전하고 유효한 검사이다(권고등급 D).

신의료기술평가위원회 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2010년 11월 3일 보건복지부장관에게 보고되었으며, 보건복지부 고시 제2010-105호(2010년 12월 3일)로 개정고시 되었다.

## 1.3. 국내외 급여현황

국내에서 동 기술은 비급여 항목으로서, 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표」에 다음 <표 1-3>와 같이 확인되었다.

표 1-3. 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	도-224	보험EDI코드	HZ224	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2014-121호(2014.07.29.)			적용일자	2014-08-01
행위명(한글)	C-11 아세트산 양전자단층촬영				
행위명(영문)	C-11 Acetate Positron Emission Tomography				
정의 및 적응증	<p>&lt;실시목적&gt; 일차성 또는 재발성 간암의 평가, 진단, 모니터링</p> <p>&lt;적응증&gt; 일차성 간암과 재발이 의심되는 환자에서 CT 양성이나 F18-FDG-PET에서 음성인 환자</p>				
실시방법	<p>양성자입자가속기(cyclotron)에서 생산된 C-11 아세트산 15-30mCi를 정맥주사하고 10-30분후 PET 또는 PET/CT스캐너를 이용하여 관심부위 또는 전신의 영상을 얻고, 얻어진 영상은 전문의 판독함</p>				



# II

## 평가방법

### 1. 체계적 문헌고찰

#### 1.1. 개요

본 연구에서는 간암에 대한 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사법의 안전성 및 유효성을 재평가하기 위하여 업데이트 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 신의료기술평가 당시 문헌검색 일자에 1년 오버랩하여 출판 연도를 제한하였으며, 결과적으로 2009년부터 검색일까지 발표된 문헌을 포함하였다. 자세한 연구방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 연구목적에 고려하여 “간암에 대한 C-11 아세트산 양전자단층촬영의 안전성 및 유효성 평가 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 심의를 거쳐 확정하였다. 선택된 문헌과 기존 신의료기술평가보고서에서 평가된 문헌을 통합하여 분석하였다.

#### 1.2. PICO-T(timing)S(study design)

체계적 문헌고찰은 핵심질문을 작성하고 이에 따른 요소를 명확히 규명한 모형을 바탕으로 수행한다. 각 구성요소에 따른 세부사항은 <표 2-1>와 같다. 문헌 검색에 사용된 검색어는 PICO 형식에 의해 그 범위를 명확히 하여 초안을 작성한 후 소위원회 심의를 거쳐 확정했다.

표 2-1. PICO-TS 세부 내용

구분	세부내용
Patients (대상 환자)	일차성 간암 및 재발이 의심되는 환자
Index test (중재 검사)	C-11 아세트산 양전자단층촬영 ( <sup>11</sup> C-Acetate Positron Emission Tomography) C-11 아세트산 양전자단층촬영/전산화단층촬영법 ( <sup>11</sup> C-Acetate Positron Emission Tomography/ Computed Tomography)
Reference test (참고표준)	조직병리학적 검사 또는 임상진단
Comparators (비교 검사법)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 다른 방사성의약품을 사용한 양전자단층촬영 (e.g. PET with <sup>15</sup>O, <sup>13</sup>N, <sup>18</sup>F)</li> </ul>
Outcomes (결과변수)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 안전성 결과                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 검사 관련 합병증</li> <li>- 방사성의약품에 대한 부작용</li> </ul> </li> <li>▪ 유효성 결과                             <ul style="list-style-type: none"> <li>· 추가 발견율</li> <li>· 진단 정확성(accuracy of diagnostic test)</li> <li>- 민감도(sensitivity): TP / (TP+FN)</li> <li>- 특이도(specificity): TN / (FP+TN)</li> <li>- 양성 예측도(positive predictive value): TP / (TP+FP)</li> <li>- 음성 예측도(negative predictive value): TN / (FN+TN)</li> <li>- 양성 우도비(positive likelihood ratio): sensitivity / (1- specificity)</li> <li>- 음성 우도비(negative likelihood ratio): (1 - sensitivity) / specificity</li> <li>- 검사 정확도(accuracy of index test): (TP+TN) / (TP+FP+FN+TN)</li> <li>- 진단 교차비(diagnostic odds ratio): (TP×TN) / (FP×FN)</li> <li>· 치료방법의 변화, 예후 예측, 모니터링, 치료 후 기능회복정도</li> <li>- 표준화섭취계수(Standardized Uptake Value, SUV)</li> </ul> </li> </ul>
Time (추적기간)	제한하지 않음
Study type (연구유형)	무작위배정 비교임상시험연구, 비무작위 연구(코호트연구, 단면연구, 전후비교연구)
연도 제한	~ 현재

### 1.3. 문헌검색

#### 가. 국내

국내 데이터베이스는 아래의 5개 검색엔진을 이용한다(표 2-2).

표 2-2. 국내 전자 데이터베이스

KoreaMed	<a href="http://www.koreamed.org/">http://www.koreamed.org/</a>
의학논문데이터베이스검색(KMBASE)	<a href="http://kmbase.medic.or.kr/">http://kmbase.medic.or.kr/</a>
학술데이터베이스검색(KISS)	<a href="http://kiss.kstudy.com/">http://kiss.kstudy.com/</a>
한국교육학술정보원(RISS)	<a href="http://www.riss.kr/">http://www.riss.kr/</a>
과학기술정보통합서비스	<a href="http://www.ndsl.kr/">http://www.ndsl.kr/</a>

#### 나. 국외

국외 데이터베이스는 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, Cochrane CENTRAL을 이용하여 체계적 문헌고찰 시 주요 검색원으로 고려되는 데이터베이스를 포함한다(표 6). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용한다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록]에 제시하였다.

표 2-3. 국외 전자 데이터베이스

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">http://www.thecochranelibrary.com</a>

### 1.4. 문헌선정

문헌선정은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 검토자가 독립적으로 수행했다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 연구의 연구주제와 관련성이 없다고 판단되는 문헌은 배제하였으며, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 문헌의 전문을 검토하여 사전에 정한 문헌 선정기준에 맞는 문헌을 선택했다. 의견 불일치가 있을 경우 논의를 통해 의견일치를 이루었다. 구체적인 문헌의 선택 및 배제 기준은 <표 2-4>와 같다.

표 2-4. 문헌의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
- 간암 환자를 대상으로 한 연구	- 동물 실험(non-human) 및 전임상시험 연구(pre-clinical studies)
- <sup>11</sup> C-아세트산 양전자단층촬영을 시행한 연구	- 원자가 아닌 연구(체계적 문헌고찰, 리뷰논문, 가이드라인, 사설, 의견 등)
- <sup>11</sup> C-아세트산 양전자단층촬영의 영향을 보고한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구 (선택적 결과 포함)	- 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등)
	- 한국어 및 영어로 출판되지 않은 연구
	- 다른 진단법이 혼용되어 <sup>11</sup> C-아세트산 양전자단층촬영만의 결과를 구별하기 곤란한 경우
	- 적절한 비교 검사와 비교되지 않은 연구
	- 1990년 이후 출판된 문헌

### 1.5. 비뚤림 위험 평가

선택된 문헌의 비뚤림 위험은 진단법 평가도구 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)를 사용하여 두 명 이상의 검토자가 독립적으로 시행하였다. QUADAS-2는 진단정확성에서 일차 연구들의 질을 평가하기 위해 설계되었으며, 환자선택(patient selection), 중재검사(index test), 참고표준 검사(reference standard), 연구진행과 시점(flow and timing)의 4가지 주요 영역으로 평가된다.

### 1.6. 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 연구자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 의견 불일치가 있을 경우 연구진 회의를 통해 논의하여 합의하였다. 주요 자료 추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행검사, 안전성 결과, 유효성 결과 등이 포함되었다.

### 1.7. 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하였으며 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다.

이질성(heterogeneity)에 대한 판단은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하고  $I^2$  statistic을 사용하여 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다.  $I^2$  통계량 50% 이상일 경우를 실제적으로 이질성이 있다고 간주할 수 있으므로 (Higgins 등, 2008) 동 연구에서는 이를 기준으로

로 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다.  $I^2$  통계량을 기준으로, 0-25%는 이질성이 나타나지 않은 것으로, 25.1-50%는 낮은 수준, 50.1-75%는 중등도 수준, 75.1-100%는 높은 것으로 해석하였다.

통계 분석은 MetaDiSc 1.4와 RevMan 5.3을 사용하여 수행하였다.



# III

## 평가결과

### 1. 문헌선정 결과

국내외 데이터베이스를 통해 총 311편(국외 300편, 국내 11편)이 검색되었고, 중복된 문헌을 제거한 후 276편이 남았다. 이를 대상으로 일차적으로 제목 및 초록검토를 통해 20편을 선별하였고, 최종 원문 검토를 통해 총 6편, 기존 신의료기술평가에 사용된 문헌 4편으로 총 10편의 국외 문헌이 선정되었다 (그림 3-1).

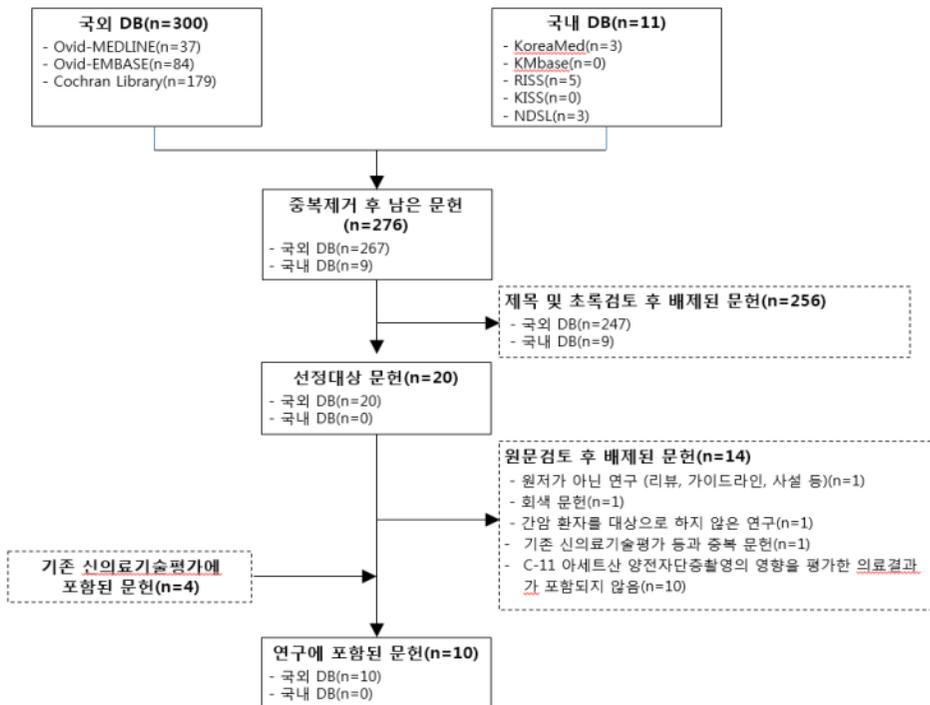


그림 3-1. 문헌선택 흐름도

## 1.1. 선정 문헌 특성

총 10편의 문헌 모두 간세포암 환자를 대상으로 하고 있으며 모두 2000년 이후 출판되었다 (2003년~2018년). 연구수행국가별로 보면, 아시아에서 수행된 경우가 8편(중국 4편, 대한민국 4편), 유럽에서 수행된 경우가 2편 (스웨덴 1편, 오스트리아 1편)이었다.

표 3-1. 선택문헌의 기초특성표

#	제1저자 (연도)	국가	유형	연구대상자(P)		중재 검사(I)	참고표준검사	비교검사(C)	결과지표(O)
				정의	명				
1	Cheung 2011	중국 (홍콩)	후향적	간세포암으로 간절제술 또는 간이식술을 받은	58	C-11 ACE-PET	조직병리학 적 검사	F-18 FDG PET	진단정확성 (민감도) - 일차성 간암 - 재발 예측
2	Cheung 2013	중국 (홍콩)	후향적	간세포암으로 간 부분절제술 또는 이식술(LT)을 받은 환자	43	C-11 ACE-PET /CT	조직병리학 적 검사	F-18 FDG PET/CT 병합검사 CT	진단정확성 (민감도)
3	Larsson 2012	스웨덴	후향적	간세포암중 의심환자	44	C-11 ACE-PET	조직병리학 /방사선 검사	F-18 FDG PET	추가발견율 SUV
4	Yun 2009	대한민국	증례 연구	간세포암 신규	11	C-11 ACE-PET	언급없음	F-18 FDG PET/CT	SUV
5	Park 2018	대한민국	후향적	간세포암중으로 TACE를 받은 환자	42	C-11 ACE-PET	언급없음	F-18 FDG PET/CT	재발예측
6	Li 2017	오스트리아	전향적	간세포암중으로 TACE를 받은 환자	22	C-11 ACE-PET	조직병리학 적 검사	F-18 FDG PET	진단정확성 (민감도) 추가발견율 치료반응
과거 문헌들									
7	Hwang 2009	대한민국	전향적	간세포암 의심 또는 확진 환자	13	C-11 ACE-PET	조직병리학 검사	F-18 FDG PET/CT	진단정확성 지표들 추가발견율 SUV
8	Park 2008	대한민국	전향적	원발성/전이성 간세포암(HCC) 환자, 담관세포암(CCC)	112	C-11 ACE-PET /CT	조직병리학 적 검사	F-18 FDG PET/CT	민감도 SUV
9	Ho 2007	중국 (홍콩)	후향적	일차성 간세포암중 환자 (재발의심)	121	C-11 ACE-PET /CT	조직병리학 적 검사	F-18 FDG PET/CT	진단정확성 지표들 추가발견율 SUV
10	Ho 2003	중국 (홍콩)	전향적	간세포암 환자 (병변크기 30이하)	32	C-11 ACE-PET T/CT	조직병리학 적 검사	F-18 FDG PET/CT	민감도 추가 발견율 SUV

## 1.2. 비뚤림 위험 평가결과

선택된 모든 문헌은 진단법 평가도구 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)에 기반하여 비뚤림 위험을 평가하였다.

환자군 선택(Patient Selection) 영역에 있어 10편 중 1편(10%) 문헌의 비뚤림 위험이 '낮음(Low)'으로 나타났고, 나머지 9편(40%)은 '높음(High)'로 평가되었다.

중재검사(Index Test) 영역에서는 비뚤림 위험이 '높음(High)'이 5편(50%), '불확실' 7편(5%)로 나타나 해당 비뚤림 위험이 다소 높은 것으로 나타났다. 참고표준검사(Reference Standard) 영역에서는 '불확실' 6편(60%), '낮음' 4편(40%)으로 나타났다. 연구진행과 시점(Flow and Timing)에 대해서는 대부분의 문헌에서는 높음 4편(40%), '불확실' 5편(50%), '낮음' 1편(10%)으로 나타나 문헌에서 해당 내용을 제대로 보고하고 있지 않는 것으로 나타났다.

적용가능성 평가(Applicability concerns)의 경우, 환자군 선택, 중재검사 및 참고표준 검사에 있어 대부분 항목에 대하여 적용가능성의 우려를 '낮음'으로 평가하였다.

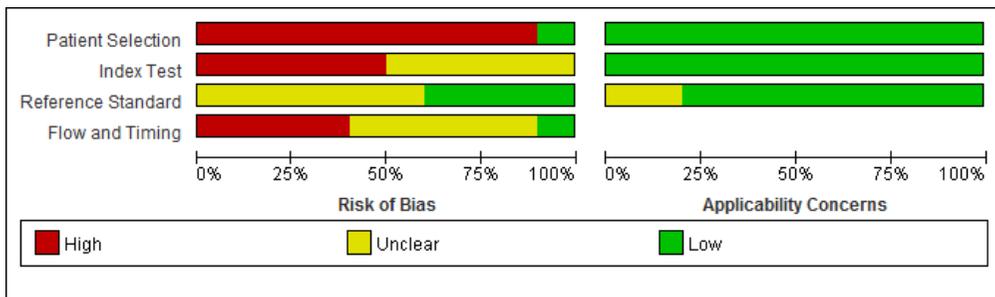


그림 3-2. QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
Cheung 2011	⊖	?	+	⊖	+	+	+
Cheung 2013	⊖	?	?	?	+	+	+
Ho 2003	⊖	⊖	+	?	+	+	+
Ho 2007	⊖	⊖	+	?	+	+	+
Hwang 2009	⊖	?	?	?	+	+	+
Larsson 2012	⊖	?	+	⊖	+	+	+
Li 2017	+	⊖	?	+	+	+	+
Park 2008	⊖	?	?	⊖	+	+	+
Park 2018	⊖	⊖	?	⊖	+	+	?
Yun 2009	⊖	⊖	?	?	+	+	?

⊖ High                     
 ? Unclear                     
 + Low

그림 3-3. QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

### 1.3. 안전성 평가

안전성은 검사관련 합병증과 방사성의약품에 대한 부작용으로 평가하였다. 선택된 10편 중에서 C-11 아세트산 PET관련 합병증과 방사성의약품에 대한 부작용에 대해 보고한 문헌은 없었다.

## 1.4. 유효성 평가

### 가. 추가 양성 발견율

추가 양성 발견율은 중재검사와 대조검사 모두 받은 환자들에 대하여 상대 검사에서는 음성으로 나왔으나 해당 검사에서는 양성으로 판명된 환자들의 비율이다. 5편의 논문에서 해당 수치를 구할 수 있었다(표 9).

C-11 아세트산 양전자단층촬영 검사의 추가양성발견율은 15-60% 정도로 나타났다. 모든 연구에서 C-11 아세트산 PET의 추가 양성 발견율은 F-18 FDG PET의 추가 양성 발견율보다 높게 나옴을 알 수 있다. 값은 연구마다 다르게 나타났다.

표 3-2. 중재검사와 대조검사의 추가양성발견율 비교

#	저자	연도	연구대상		추가(양성) 발견율		TP	FP	FN	TN
			질환	명/병변	C-11 ACE PET	F-18 FDG PET				
3	Larsson	2012	간세포암	44	59.1% (26/44)	11.4% (5/44)	8	26	5	5
6	Li	2017	간세포암	22	27.3% (6/22)	4.5% (1/22)	9	6	1	6
				70	34.3% (24/70)	5.7% (4/70)	12	24	4	30
7	Hwang	2009	간세포암	10	60.0% (6/10)	10.0% (1/10)	3	6	1	0
				25	52.0% (13/25)	16.0% (4/25)	3	13	4	5
9	Ho	2007	간세포암	97	15.5% (15/97)	13.4% (13/97)	47	15	13	22
				273	15.8% (43/273)	15.0% (41/273)	122	43	41	67
10	Ho	2003	간세포암	55	52.7% (29/55)	12.7% (7/55)	19	29	7	0

### 나. 진단정확성

간세포암에 대한 진단정확성에 대한 지표의 값이 하나라도 논문에 제시되거나 산출할 수 있는 논문은 총 7편으로 나타났다. 이 중 3편의 논문에서는 진단정확성 관련 모든 지표를 구할 수 있었고, 나머지 4편의 연구는 민감도만 보고하고 있다. 1편의 논문에서는 간세포암의 재발에 대한 진단정확성 지표를 구하고 있다.

대부분의 연구에서 C-11 아세트산 PET의 민감도가 F-18 FDG PET의 민감도 보다 높게 나타났다. C-11 아세트산 PET과 F-18 FDG PET을 병합하여 검사할 경우, 두 검사법을 단독으로 사용하는 것보다 민감도가 상승하였다 (범위0.73~0.95)

표 3-3. 검사방법별 진단정확성 지표값

저자 (연도)	질환	검사법	진단정확성							
			민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	양성 우도비	음성 우도 비	검사 정확 도	진단 교차 비
1 Cheung (2011)	원발 간세포암 포함 재발*	F-18 FDG PET	0.43	-	-	-	-	-	-	-
		C-11 ACE PET	0.93	-	-	-	-	-	-	-
		F-18 FDG PET	0.55	0.69	0.64	0.61	1.78	0.65	0.62	2.74
		C-11 ACE PET	0.93	0.00	0.48	0.00	0.93	-	0.47	0.00
2 Cheung (2013)	간세포암 (전체/ 작은 병변)	Contrast CT	0.55 0.44	-	-	-	-	-	-	-
		F-18 FDG PET/CT	0.33 0.17	-	-	-	-	-	-	-
		C-11 ACE PET/CT	0.93 0.87	-	-	-	-	-	-	-
		병합(Dual)	0.95 0.91	-	-	-	-	-	-	-
		F-18 FDG PET	0.46 0.23	-	-	-	-	-	-	-
		C-11 ACE PET	0.68 0.51	-	-	-	-	-	-	-
6 Li (2017)	간세포암 (환자/병변)	병합(Dual)	0.73 0.57	-	-	-	-	-	-	-
		F-18 FDG PET/CT	0.40 0.00	0.00	1.00	0.00	-	-	0.40	-
		C-11 ACE PET/CT	0.83 0.00	0.00	0.90	0.00	0.83	-	0.76	0.00
		F-18 FDG PET/CT	0.61 0.86	-	-	-	-	-	-	-
8 Park (2008)	간세포암 (원발성/ 전이성 병변)	C-11 ACE PET/CT	0.75 0.77	-	-	-	-	-	-	-
		병합(Dual)	0.83 0.86	-	-	-	-	-	-	-
		F-18 FDG PET/CT	1.00 0.36	-	-	-	-	-	-	-
		C-11 ACE PET/CT	0.36 0.00	-	-	-	-	-	-	-
	9 Ho (2007)	간세포암	F-18 FDG PET/CT	0.79 0.91	0.98	0.49	8.66	0.23	0.81	37.1 4
			C-11 ACE PET/CT	0.64 0.95	0.98	0.37	41.00	0.38	0.69	36.7 5
F-18 FDG PET/CT			0.47 0.87	-	-	-	-	-	-	-
10 Ho (2003)	간세포암 (병변크기 3이하)	C-11 ACE PET/CT	0.87 0.00	-	-	-	-	-	-	

\* 재발요인으로 microvascular invasion 기준

진단정확성 모든 지표 산출이 가능한 3편의 연구에 대하여 간세포암종 진단을 위한 C-11 아세트산 PET 검사의 통합민감도는 0.71 (95% CI 0.63 - 0.79)로 나타났고, 이 질성이 높게 나타났다( $I^2=83.8$ ). 민감도의 범위는 0.64~0.93이었다.

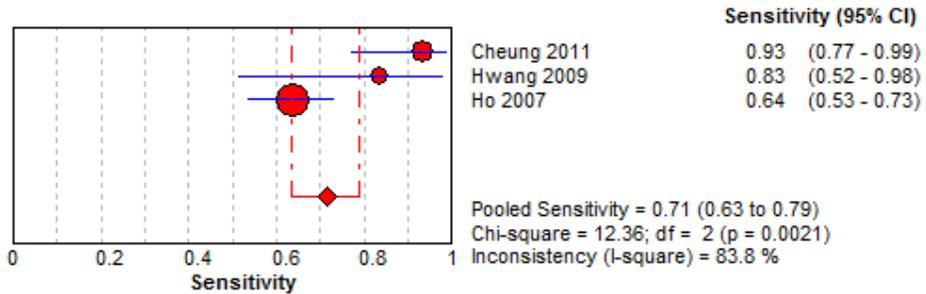


그림 3-4. C-11 아세트산 PET 검사의 통합민감도

#### 다. 표준화섭취계수

표준화섭취계수(SUV)를 보고한 논문은 총 6편이었다. 5편의 논문에서 최대값 (SUVmax)값을 보고하고 있으며, 3편의 논문에서는 평균값을, 1편의 논문에서는 최소값을 보고하고 있다. 문헌에 따라 다양한 값을 보이고 있다.

Tumor to liver SUV ratio를 보고하고 있는데, 두 개의 문헌 모두에서 비슷한 값이 나타났다.

문헌에 따라 값이 다양하게 나타나고 있으며, 대부분의 연구에서 C-11 아세트산 PET에 대한 표준화섭취계수가 F-18 FDG PET에서의 값보다 높게 나타났다(문헌 3: 1.95 vs. 1.50, 문헌 10: 1.96 vs. 1.45).

표 3-4. 문헌별/검사별 표준화섭취계수

#	저자 (연도)	질환	검사법	표준화섭취계수(SUV)				
				SUVmax	SUVmean	SUVmin	Tumor SUVmax/ Liver SUVmean	lesion to Liver SUV ratio
3	Larsson (2012)	간세포암	F-18 FDG PET	2.90 (1.90-3.70)	1.90 (1.40-2.80)	-	1.50 (1.30-1.80)	-
			C-11 ACE PET	6.25 (4.85-16.00)	4.65 (3.55-10.10)	-	1.95 (1.45-2.45)	-
4	Yun* (2009)	간세포암	F-18 FDG PET/CT	11.4	4.7±3.1	2.2	-	-
			C-11 ACE PET	20.2	10.0±4.7	1.5	-	-
7	Hwang (2009)	간세포암 (1.0~2.0/ 2.0~4.0 cm)	F-18 FDG PET/CT	-	2.8±1.4	-	-	-
			C-11 ACE PET/CT	-	3.1±0.9	-	-	-
			F-18 FDG PET/CT	-	5.1±1.3	-	-	-
			C-11 ACE PET/CT	-	6.1±2.2	-	-	-
8	Park (2008)	원발성 간세포암 (2.0 미만/ 2.0~5.0/ 5cm이상)  (분화도 I, II / III, IV)	F-18 FDG PET/CT	4.54±1.33	-	-	-	-
			C-11 ACE PET/CT	4.65±1.06	-	-	-	-
			F-18 FDG PET/CT	7.86±5.24	-	-	-	-
			C-11 ACE PET/CT	4.25±2.10	-	-	-	-
			F-18 FDG PET/CT	5.53±2.26	-	-	-	-
			C-11 ACE PET/CT	4.86±2.59	-	-	-	-
9	Ho (2007)	간세포암 전이 (림프절/ 폐 / 뼈 )	F-18 FDG PET/CT	5.06±2.95	-	-	-	-
			C-11 ACE PET/CT	3.99±2.36	-	-	-	-
			F-18 FDG PET/CT	4.75±2.22	-	-	-	-
			C-11 ACE PET/CT	5.44±2.37	-	-	-	-
10	Ho (2003)	간세포암 (병변크기 3이하)	F-18 FDG PET/CT	3.51±1.38	-	-	-	1.45±0.49
			C-11 ACE PET/CT	7.33±2.02	-	-	-	1.96±0.63

\*간세포암종에서 C-11 아세트산 섭취 및 세포생존에 대한 acetyl coenzyme A 합성의 중요성에 대한 논문 중 11명의 환자 개개인에 대해 제시된 SUV 수치를 산출하였음. 해당논문의 실험자료는 Human HCC cell lines from the Korean Cell Line Bank (SNU 387, 398, 449, and 475) and American Type Culture Collection (Hep3B) 사용

**라. 치료반응**

Li (2017)에서는 간세포암종 환자에 대하여 간동맥화학색전술(TACE) 후에 치료반응 여부를 양성에서 음성으로 전환한 비율(conversion rate)로 제시하고 있다. 이때 C-11 아세트산 PET으로 검사했을 때의 비율은 60%로 F-18 FDG PET으로 측정했을 때의 값인 40%보다 높게 나타났다. F-18 FDG PET에 추가로 C-11 아세트산 PET/CT를 사용하는 것이 간암환자 치료에 유용하고 예후에 대한 정보를 제공한다고 제시하였다.

표 3-5. 검사법별 치료반응 (Li, 2017)

Li (2017)	치료 후 양성 -> 음성 전환율 (conversion rate)	
	C-11 ACE PET	F-18 FDG PET
환자별	60.0% (9/15)	40.0% (4/10)
병변별	55.6% (20/36)	31.3% (5/16)

Park(2018)에서는 저자가 2008년에 수행한 연구에 포함된 환자들 중 TACE를 받은 환자만을 대상으로 추가연구를 수행하였다. 치료 후의 반응과 예후를 예측할 때 있어 C-11 아세트산 PET과 F-18 FDG PET의 표준화섭취계수비를 사용하여 병합검사 사용의 임상적 중요성을 평가하였다. 치료 반응 예측에서는 F-18 FDG PET 관련 지표가 치료반응 예측에 유의한 인자였다. 재발 예측에 있어서도 단변량 분석 및 다변량 분석 모두에서 F-18 FDG PET 관련 지표만이 통계적으로 유의한 예측인자였다. 네가지 군 (FDG(-) Acetate(-)/ FDG(+) Acetate(-)/ FDG(-) Acetate(+)/ FDG(+) Acetate(+)) 별로 무재발생존(RFS)에 유의한 차이가 있었는데, F-18 FDG PET에 음성이면서 C-11 아세트산 PET에도 음성인 환자에서 생존기간이 길게 나타났다(Kaplan-Meier analysis, P=.0217). F-18 FDG PET에 추가로 C-11 아세트산 PET/CT를 사용하는 것은 더 추가적인 정보를 제공하여 예후나 재발 예측에 기여한다고 제시하고 있다.

표 3-6. 간암환자에 대한 치료반응 및 재발 예측 (Park, 2018)

Park(2018)	TNR_Ace <sup>1)</sup>	TNR_FDG <sup>2)</sup>
치료반응		
위험비 (univariate)	0.68 (0.31-1.52)	16.43 (2.89-93.42)
위험비 (multivariate)*	-	-
재발		
위험비 (univariate)	-	1.45 (1.23-1.71)
위험비 (multivariate)*	-	1.45 (1.23-1.71)

1) maximum tumor SUV to mean normal liver SUV ratio of C-11 acetate

2) maximum tumor SUV to mean normal liver SUV ratio of F-18 FDG

\*단변량 분석에서 유의했던 변수들만 포함

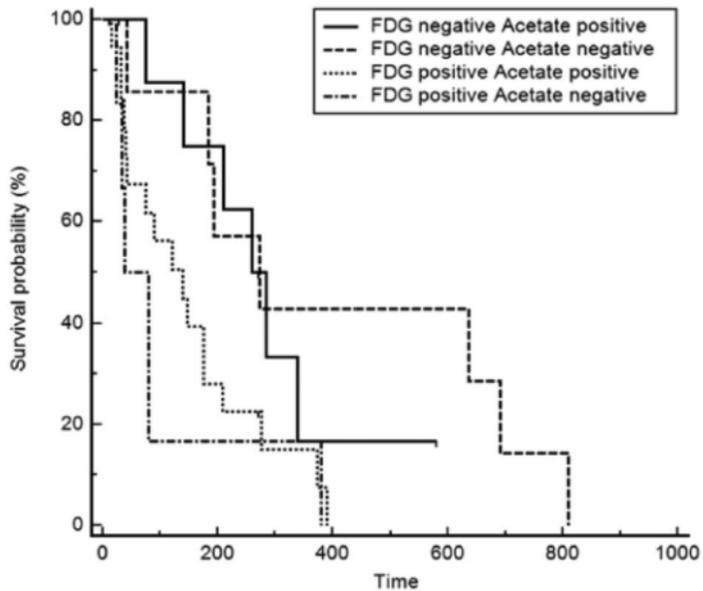


그림 3-5. 검사결과별 생존곡선 (Park, 2018)

# IV

## 요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

2010년에 신의료기술평가를 통해 검토되었던 'C-11 아세트산 양전자단층촬영'의 안전성 및 유효성에 대한 추가적인 최신정보를 제공하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하여 6편의 최신문헌을 제시하였다. 과거 보고서에 포함된 4편의 문헌을 포함하여 총 10편의 문헌들에서 제시한 내용에 기반하여 평가가 이루어졌다.

C-11 아세트산 양전자단층촬영 검사의 추가양성발견율은 15-60% 정도로 나타났고, F-18 FDG PET의 추가양성발견율보다 높게 나타났다.

간세포암에 대한 진단정확성에 대한 지표의 값이 하나라도 논문에 제시되거나 산출할 수 있는 논문은 총 7편으로 나타났다. 이 중 3편의 논문에서는 진단정확성 관련 모든 지표를 구할 수 있었고, 나머지 3편의 연구는 민감도만 보고하고 있다. 대부분의 연구에서 C-11 아세트산 PET의 민감도가 F-18 FDG PET의 민감도 보다 높게 나타났다. C-11 아세트산 PET과 F-18 FDG PET을 병합하여 검사할 경우, 두 검사법을 단독으로 사용하는 것보다 민감도가 상승하였다. 대부분의 연구에서 C-11 아세트산 PET에 대한 표준화섭취계수가 F-18 FDG PET에서의 값보다 높게 나타났다.

간암에 대한 치료반응, 치료 후 예후 및 재발 예측에 대한 결과를 제시한 2편의 논문에서는 F-18 FDG PET에 추가로 C-11 아세트산 PET/CT를 사용하는 것은 더 추가적인 정보를 제공하여 치료에 유용하다고 제시하고 있다.

## 2. 결론

‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사법에 대한 안전성 및 유효성을 재평가한 결과, ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사의 추가양성발견율이 ‘F-18 FDG 양전자단층촬영’ 검사법의 추가양성발견율보다 더 높았고, 두가지 검사법을 병용할 경우, 민감도가 더 높아지는 것으로 나타났다. 이에 따라 F-18 FDG 양전자단층촬영’ 검사에 추가로 C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사를 사용하는 것은 임상적인 추가 정보를 제공할 수 있는 것으로 제시되었다.

본 연구의 결과, 2010년 수행된 신의료기술평가보고서의 평가과정에 사용된 문헌들에서 도출된 근거와 그 이후 출간된 최신 문헌들을 통해 도출된 결과는 유사했다.

본 기술은 일차성 간암과 재발이 의심되는 환자들 중 CT양성이나 F-18 FDG PET에 음성으로 나타나 판단이 애매한 환자들에 대하여 추가적으로 검사하는 기술로서 의의가 있으나, 실제로 임상에 널리 보급되기에는 제한점이 있다. 평가대상 기술 수행시 사용되는 C-11 방사화합물은 의료기관내 조제실 제제인데 국내에 원내 조제실을 제대로 갖춘 의료기관이 많지 않다는 점은 기술의 사용 확산을 어렵게 한다. 최근 10년간 추가된 최신 문헌의 양이 많지 않은 것도 동기술 사용시 사용되는 약제취득의 어려움이나, 실시방법 자체가 C-11 아세트산을 정맥주사하고 10-30분 후 PET 스캐너를 사용해야하는 어려움이 있어 사용이 제한된 기술이지 검사자체의 안전성과 유효성에 문제가 있어 사용이 제한된 경우가 아니므로, 과거 신의료기술평가 결과를 토대로 내려졌던 고시를 유지하는 것이 타당하다고 할 수 있다.

‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사법 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사법은 안전성에 대하여 보고한 문헌이 없었으며, 유효성 측면에서는 비교대상 검사인 F-18 FDG PET보다 추가양성발견율과 민감도가 높게 나타났다. 2010년 수행된 신의료기술평가보고서의 평가과정에 사용된 문헌을 통해 얻은 정보와 최신 문헌적 근거를 추가하여 얻은 정보가 유사한 것으로 나타났다. 이에 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’ 검사는 일차성 또는 재발성 간암의 평가, 진단, 모니터링 사용 목적으로 안전하고 유효한 검사라고 판단하였다.

의료기술재평가위원회에서는 ‘C-11 아세트산 양전자단층촬영’에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.10.11.).

# V

## 참고문헌

- 고창순. 제2판 핵의학. 고려의학. 1997, 이명철. 제7장 양전자단층촬영(pp 167-192).
- 국가암정보센터. 2018. 4. Available from URL :  
[https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C216/cancer/view.do?cancer\\_seq=3317&menu\\_seq=3329](https://www.cancer.go.kr/lay1/program/S1T211C216/cancer/view.do?cancer_seq=3317&menu_seq=3329)
- 김덕윤, 종양에서 PET/CT의 적용. 경희대학교 경희의료원, 경희의학 2005; 21:10-19
- 김중호, PET-Based Molecular Nuclear Neuro-Imaging, 대한핵의학회지 2004; 38: 161-170
- 정준기. 진단적 방사성옥소 전신스캔이 음성인 갑상선 재발암의 진료. 대한핵의학회지 2001; 35: 117-118
- 최창운. 종양학 분야에서 양전자방출촬영을 이용한 정량분석. 대한핵의학회지 2001; 제40차 대한의학회춘계학술대회: 60-65
- 한국 PET 연구센터. PET 소개: [http://www.kcch.re.kr/petcenter/info/info\\_2.asp](http://www.kcch.re.kr/petcenter/info/info_2.asp)
- 한국보건의료연구원. 11C-아세트산 양전자단층촬영, 2010. 신의료기술평가보고서 HTA-2010-43
- Cheung TT, Chan SC, Ho CL, Chok KS, Chan AC, Sharr WW, Ng KK, Poon RT, Lo CM, Fan ST. Can positron emission tomography with the dual tracers [11C]acetate and [18F]fluorodeoxyglucose predict microvascular invasion in hepatocellular carcinoma? Liver Transpl. 2011 Oct;17(10):1218-25.
- Cheung TT, Ho CL, Lo CM, Chen S, Chan SC, Chok KS, Fung JY, Yan Chan AC, Sharr W, Yau T, Poon RT, Fan ST. 11C-acetate and 18F-FDG PET/CT for clinical staging and selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation on the basis of Milan criteria: surgeon's perspective. J Nucl Med. 2013 Feb;54(2):192-200.
- Ho CL, Chen S, Yeung DW, Cheng TK. Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma. J Nucl Med. 2007 Jun;48(6):902-9.
- Ho CL, Yu SC, Yeung DW. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. J Nucl Med. 2003 Feb;44(2):213-21.
- Hwang KH, Choi DJ, Lee SY, Lee MK, Choe W. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11)C]acetate and [(18)F]FDG PET/CT: A preliminary study. Appl Radiat Isot. 2009 Jul-Aug;67(7-8):1195-8.
- Larsson P, Arvidsson D, Björnstedt M, Isaksson B, Jersenius U, Motarjemi H,

- Jacobsson H. Adding 11C-acetate to 18F-FDG at PET Examination Has an Incremental Value in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2012 Apr;21(1):6-12.
- Li S, Peck-Radosavljevic M, Ubl P, Wadsak W, Mitterhauser M, Rainer E, Pinter M, Wang H, Nanoff C, Kaczirek K, Haug A, Hacker M. The value of [(11)C]-acetate PET and [(18)F]-FDG PET in hepatocellular carcinoma before and after treatment with transarterial chemoembolization and bevacizumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Sep;44(10):1732-1741.
- Park S, Kim TS, Kang SH, Kim HB, Park JW, Kim SK. 11C-acetate and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography dual imaging for the prediction of response and prognosis after transarterial chemoembolization. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(37):e12311.
- Park JW, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi JI, Lee WJ, Kim CM, Nam BH. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med.* 2008 Dec;49(12):1912-21.
- Solomon B, McArthur G, Cullinane C, Zalberg J, Hicks R. Applications of positron emission tomography in the development of molecular targeted cancer therapeutics. *BioDrugs.* 2003;17(5):339-54.
- Townsend DW. Physical principles and technology of clinical PET imaging. *Ann Acad Med Singapore.* 2004 Mar;33(2):133-45. Review.
- Yun M, Bang SH, Kim JW, Park JY, Kim KS, Lee JD. The importance of acetyl coenzyme A synthetase for 11C-acetate uptake and cell survival in hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med.* 2009 Aug;50(8):1222-8.

# VI

## 부록

### 1. 소위원회

간암에 대한 C-11 아세트산 양전자단층촬영의 안전성 및 유효성 평가 소위원회는 신의료기술평가 전문평가위원회 명단에서 무작위로 선정한 각 분야 전문의 7인(소화기내과, 영상의학과, 병리과, 흉부외과, 호흡기내과 각 1인, 핵의학과 2인)으로 구성하였다.

#### 1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 6월 12일 18:00
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

#### 1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 31일 18:00
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료정리방향 논의

#### 1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 8월 28일 18:00
- 회의내용: 분석결과보고 및 결론 논의

## 2. 문헌 검색 전략

### 2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid MEDLINE(Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to June 24, 2019 <검색일: 2019. 6. 26.>

구분	No.	Searches	MEDLINE
Patients	1	liver cancer.mp. or exp Liver Neoplasms/	164,431
	2	hepatocellular carcinoma.mp. or exp Carcinoma, Hepatocellular/	107,229
	3	((liver or hepat*) adj5 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or carcinoma* or neoplas* or metasta*)).mp.	231,767
	4	1 or 2 or 3	231,782
Intervention	5	(Positron-Emission Tomography OR PET).mp.	119,416
	6	((carbon adj2 "11" OR 11C OR C11) adj2 acetate). mp.	416
	7	5 and 6	397
	8	AC PET.mp.	45
	9	7 or 8	428
P&I	10	4 and 9	51
기간	11	limit 10 to yr="2009 -Current"	40
동물 제외	12	animals/	6,424,066
	13	humans/	17,810,896
	14	12 not (12 and 13)	4,559,030
	15	11 not 14	37

## 2.1.2. Ovid-Embase(1974 to 2019 June 24) &lt;검색일: 2019. 6. 26.&gt;

구분	No.	Searches	EMBASE
Patients	1	liver cancer.mp. or exp liver cancer/	231,924
	2	hepatocellular carcinoma.mp. or exp liver cell carcinoma/	159,095
	3	((liver or hepat*) adj5 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or carcinoma* or neoplas* or metasta*)).mp.	323,111
	4	1 or 2 or 3	328,158
Intervention	5	(Positron-Emission Tomography OR PET).mp.	226,865
	6	((carbon adj2 "11") OR 11C OR C11) adj2 acetate). mp.	813
	7	5 and 6	773
	8	AC PET.mp.	86
	9	7 or 8	830
P&I	10	4 and 9	107
기간	11	limit 10 to yr="2009 -Current"	88
동물 제외	12	exp 'animal'/	24,269,150
	13	exp 'human'/	19,809,006
	14	12 not (12 and 13)	4,460,144
	15	11 not 14	<b>84</b>

## 2.1.3. Cochrane Library &lt;검색일: 2019. 6. 26.&gt;

구분	#	Searches	Cochrane
P	1	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees	2,693
	2	MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees	1,561
	3	((liver or hepat*) near/3 (cancer* or tumor* or tumour* or malignan* or carcinoma* or neoplas* or metasta*)):ti,ab,kw	10,176
	4	#1 OR #2 OR #3	10,176
I	5	MeSH descriptor: [Positron Emission Tomography] explode all trees	984
	6	Positron Emission Tomography*:ti,ab,kw	4,251
	7	PET*:ti,ab,kw	13,328
	8	#5 OR #6 OR #7	14,452
P&I	9	#4 AND #8	225
기간	10	<b>2009-2019</b>	<b>179</b>

## 2.2. 국내 데이터 베이스

### 2.2.1. KoreaMed <검색일자: 2019. 6. 26.> 2009-2019 연도제한

데이터베이스	연번	검색어	검색 문헌	비고
KoreaMed	1	positron emission tomography, acetate	3	전체
	2	11C acetate	1	
	3	11C acetate positron emission tomography (중복제거 후)	1 3	
한국의학논문 데이터베이스 (KMbase)	1	positron emission tomography AND 11C	0	고급검색
	2	양전자단층촬영 AND 11C	0	(국내발표논문)
	3	양전자 단층 촬영술 AND 11C	0	
RISS	1	positron emission tomography AND 11C acetate	5	국내학술지논문
	2	양전자단층촬영 AND 11C acetate	0	
	3	양전자 단층 촬영술 AND 11C aceta	0	
한국학술정보 (KISS)	1	positron emission tomography AND 11C acetate	0	검색필드-전체
	2	양전자단층촬영 AND 11C acetate	0	
	3	양전자 단층 촬영술 AND 11C aceta	0	
NDSL	1	positron emission tomography AND 11C acetate	3	상세검색 (국내논문)
	2	양전자단층촬영 AND 11C acetate	0	
	3	양전자 단층 촬영술 AND 11C aceta	0	

### 3. 최종 선택 문헌

연번	1저자	제목	서지정보
1	Cheung	Can positron emission tomography with the dual tracers [11 C]acetate and [18 F]fludeoxyglucose predict microvascular invasion in hepatocellular carcinoma?	Liver Transpl. 2011 Oct;17(10):1218-25.
2	Cheung	11C-acetate and 18F-FDG PET/CT for clinical staging and selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation on the basis of Milan criteria: surgeon's perspective.	J Nucl Med. 2013 Feb;54(2):192-200.
3	Larsson	Adding 11C-acetate to 18F-FDG at PET Examination Has an Incremental Value in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma.	Mol Imaging Radionucl Ther. 2012 Apr;21(1):6-12.
4	Yun	The importance of acetyl coenzyme A synthetase for 11C-acetate uptake and cell survival in hepatocellular carcinoma.	J Nucl Med. 2009 Aug;50(8):1222-8.
5	Park	11C-acetate and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography dual imaging for the prediction of response and prognosis after transarterial chemoembolization.	Medicine (Baltimore). 2018 Sep;97(37):e12311.
6	Li	The value of [(11C)-acetate PET and [(18F)-FDG PET in hepatocellular carcinoma before and after treatment with transarterial chemoembolization and bevacizumab.	Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Sep;44(10):1732-1741.
7	Hwang	Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11C)acetate and [(18F)FDG PET/CT: A preliminary study.	Appl Radiat Isot. 2009 Jul-Aug;67(7-8):1195-8.
8	Park	A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma.	J Nucl Med. 2008 Dec;49(12):1912-21.
9	Ho	Dual-tracer PET/CT imaging in evaluation of metastatic hepatocellular carcinoma.	J Nucl Med. 2007 Jun;48(6):902-9.
10	Ho	11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses.	J Nucl Med. 2003 Feb;44(2):213-21.

## 4. 배제문헌 목록

### 문헌배제사유

1. 동물실험 및 전임상시험연구
2. 원저가 아닌 연구 (체계적문헌고찰, 리뷰, 가이드라인, 사설, 의견 등)
3. 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등)
4. 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 연구
5. 간암 환자를 대상으로 하지 않은 연구
6. C11 아세트산 양전자단층촬영 검사를 수행하지 않은 연구
7. C11 아세트산 양전자단층촬영의 영향을 평가한 의료결과가 포함되지 않음
8. 과거 신의료기술평가에 사용된 문헌 (중복)

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
1	Deford-Watts	The Potential of 11C-acetate PET for Monitoring the Fatty Acid Synthesis Pathway in Tumors.	Curr Pharm Biotechnol. 2013 Mar 1; 14(3): 300-312.	2
2	Ho	[18F]fluoroacetate positron emission tomography for hepatocellular carcinoma and metastases: an alternative tracer for [11C]acetate?	Mol Imaging. 2012 Jun;11(3):229-39.	7
3	Huo	Hepatocellular carcinoma in an accessory lobe of the liver revealed by 11C-acetate PET with a negative finding on FDG imaging.	Clin Nucl Med. 2012 Apr;37(4):393-5.	7
4	Huo	Application of dual phase imaging of 11C-acetate positron emission tomography on differential diagnosis of small hepatic lesions.	PLoS One. 2014; 9(5): e96517.	7
5	Huo	Kinetic analysis of dynamic (11)C-acetate PET/CT imaging as a potential method for differentiation of hepatocellular carcinoma and benign liver lesions.	Theranostics. 2015; 5(4): 371-377.	7
6	Huo	Dual time point C-11 acetate PET imaging can potentially distinguish focal nodular hyperplasia from primary hepatocellular carcinoma.	Clin Nucl Med. 2009 Dec;34(12):874-7.	7
7	Hwang	Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [ <sup>11</sup> C]acetate and [ <sup>18</sup> F]FDG PET/CT: A preliminary study.	Appl Radiat Isot. 2009 Jul-Aug;67(7-8):195-8.	8

연번	1저자	제목	서지정보	배제 사유
8	Jeon	Regulation of Acetate Utilization by Monocarboxylate Transporter 1 (MCT1) in Hepatocellular Carcinoma (HCC).	Oncol Res. 2018 Jan 19;26(1):71-81.	7
9	Kavanaugh	Utility of [ <sup>18</sup> F]FSPG PET to Image Hepatocellular Carcinoma: First Clinical Evaluation in a US Population.	Mol Imaging Biol. 2016 Dec;18(6):924-934 .	7
10	Kwon	Potential Visualization of Sorafenib-Induced Acidosis Using <sup>11</sup> C-Acetate PET/CT in Patients With Hepatocellular Carcinoma.	Clin Nucl Med. 2018 Jan;43(1):31-32.	7
11	Liu	<sup>11</sup> C-Acetate Positron Emission Tomography for Detection of Occult Metastatic Recurrence in Hepatoblastoma.	J Pediatr Hematol Oncol. 2016 May;38(4):317-20.	7
12	Liu	Radiation dosimetry of whole-body dual-tracer <sup>18</sup> F-FDG and <sup>11</sup> C-acetate PET/CT for hepatocellular carcinoma.	J Nucl Med. 2016 Jun;57(6):907-12.	7
13	Malkowski	Normal Uptake of <sup>11</sup> C-Acetate in Pancreas, Liver, Spleen, and Suprarenal Gland in PET.	Can J Gastroenterol Hepatol. 2017; 2017: 5478068.	5
14	Vardhanabhuti	Dual-Tracer PET/CT Using <sup>18</sup> F-FDG and <sup>11</sup> C-Acetate in Gastric Adenocarcinoma With Liver Metastasis.	Clin Nucl Med. 2016 Nov;41(11):864-865.	3

## 5. 신의료기술평가보고서(2010) 평가 결과 (요약)

### 신청기술 : $^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영

$^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영은 지방산의 분포를 통해 암질환, 허혈성 심질환 환자에서 CT, MRI 등 해부학적 검사로 진단할 수 없었던 부분을 기능적으로 평가할 수 있다. 이는 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 “ $^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영”로 2010년 2월 3일 신청되었다.

### 신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

2010년 제4차 신의료기술평가위원회(2010.4.12)에서  $^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영은 현재 건강보험요양급여비용에 등재된 양전자단층촬영 PET(다-335)과 사용대상, 목적이 동일하나 원리(방사성동위원소)가 다른 검사로 임상적 적용의 유용성을 평가할 필요성이 있는 신의료기술로 판단하였으며 체계적 문헌고찰을 통해 소위원회에서 검토하도록 심의하였다.

총 5인으로 구성된 소위원회는 2010년 6월 3일부터 2010년 9월 30일까지 약 4개월간 총 4회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 기술을 평가하고 검토결과를 제출하였으며, 2010년 제9차 신의료기술평가위원회(2010.10.22)에서 동 내용을 토대로  $^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영의 안전성과 유효성 평가결과를 최종 심의하였다.

### $^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영의 안전성·유효성 평가

#### 평가 목적

$^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영은 지방산대사를 통해 기능적인 평가를 통해 진단, 모니터링, 예후를 평가하기 위한 목적으로 일차성 또는 전이/재발이 의심되는 암환자, 허혈성 심질환에서의 안전성과 유효성을 평가하고자 한다.

#### 평가 방법

$^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영의 문헌검색전략은 일차성, 전이/재발이 의심되는 환자, 급성 허혈성 심질환 환자를 대상으로 동 검사를 수행하고 추가발견율, 표준기준과 비교한 진단의 정확성, 비교검사와의 진단정확성 비교, 임상적 유용성을 주요

의료결과로 선정하였다.

$^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영은 코리아메드를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library 등의 국외 데이터베이스를 이용하였다. {(C11 acetate) OR (11C acetate)} AND {PET OR (Positron Emission Tomography)} 통합한 검색전략을 통해 총 471을 검색하였고, 동물실험이나 전 연구단계, 원저가 아닌 연구, 한국어와 영어로 출판되지 않은 연구, 적절한 비교검사와 비교되지 않은 연구(전립샘암, 급성허혈성 심질환 제외), 증례연구, 증례보고의 경우는 배제하였다. 중복검색된 문헌(163)개를 포함하여 총 288개가 제외되어 총 20개의 연구가 최종 평가에 포함되었다.

문헌검색부터 선택기준 적용 및 자료추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 도구를 이용하였으며 이에 따라 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하였다.

## 안전성

### 일차성 또는 전이/재발이 의심되는 암환자

일차성 또는 전이/재발이 의심되는 암환자에서  $^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영의 안전성과 유효성은 총 14편의 문헌을 통해 평가하였다.

$^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영의 안전성은 선택된 문헌 14편에서 모두 검사관련 합병증과 동위원소 부작용에 대한 결과가 보고되지 않았다.

$^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영으로 인한 유효선량은 1.32-3.63 mSv로(Seltzer et al 2004)., 이는  $^{18}\text{F}$ -FDG 양전자단층촬영으로 인한 유효선량(13~33mSv)을 고려해 볼 때 적은 양이다(Huang et al 2009).

### 허혈성 심질환 환자

허혈성 심질환 환자에서  $^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영의 안전성과 유효성은 총 3편의 문헌을 통해 평가하였다.

안전성면에서는 검사관련 합병증과 동위원소 부작용을 평가하고자 하였으나, 3편의 문헌에서 모두 안전성 관련 결과를 보고하지 않았다.

## 유효성

### 일차성 또는 전이/재발이 의심되는 암환자

일차성 또는 전이/재발이 의심되는 암환자의 유효성은 14편의 문헌으로 질환별로 평가하였다.

간암은 동 검사의 유효성을 4편의 연구로 분석하였다. 1) 일차성 간세포암종을 진단한 2편의 연구에서 추가발견율은 ACE-PET/CT 52.0-52.7%로 18F-FDG PET/CT(12.7-16.0%)보다 높았으며, ACE-PET/CT의 민감도는 0.75-0.87로 18F-FDG-PET/CT(0.40-0.60)보다 높았다. 2) 전이를 진단한 1편의 연구에서 전이성 병변의 추가발견율이 각각 15%내외로 유사하였고, ACE-PET의 민감도는 0.63으로 18F-FDG-PET(0.78)보다 낮았다.

따라서, 소위위원회에서는 선택된 4편의 연구가 잘 설계된 연구는 아니지만, 18F-FDG-PET/CT에서 발견하지 못한 재발의 의심되는 일차성 간암환자에서 ACE-PET/CT가 재발을 50%이상 추가적으로 발견하였고, 간암의 특성상 조직학적 검사가 어려움을 고려하여 일차성 간암과 재발의 의심되는 환자 중 CT(+)이고 18F-FDG-PET/CT(-)인 환자에게 추가적인 결과가 필요할 때 동 검사가 유효한 검사라는 의견이었다(근거수준 D).

전립샘암은 6편의 연구로 평가하였다. 1) 일차성 전립샘암의 진단은 1편의 연구(Oyama et al 2002)에서는 조직학적 검사로 일차성 전립샘암이 진단된 22명을 대상으로 표준검사(CT, MRI, TRUS, 조직검사)와 비교시 ACE-PET과 18F-FDG-PET의 민감도가 각각 1.00, 0.83이었다. 2) 일차치료(방사성치료, 근치적절제술)을 받은 전립샘암 환자에서 국소적 재발을 진단한 5편(Albrecht et al 2007; Sandblom et al 2006; Wachter et al 2006; Oyama et al 2003)의 연구 중 조직검사(표준검사)와 진단능력을 비교한 2편의 연구(Albrecht et al 2007; Wachter et al 2006)에서, ACE-PET 또는 PET/CT의 민감도는 0.83-0.92이었고, 18F-FDG-PET 또는 PET/CT보다 민감도가 높았다(Frick et al 2003; Oyama et al 2003). 이 결과는 일차치료를 받은 후 PSA 레벨이 증가하는 전립샘암 환자에서 18F-FDG-PET보다 민감하였으나 일부환자에게만 표준검사를 수행한 결과이었다. 3) 림프절전이진단은 2편의 연구로 평가하였다. ACE-PET의 민감도가 0.75-1.00으로 18F-FDG-PET(0.30-0.47)보다 높았다. 4) 원격전이, 뼈전이 진단은 2편의 연구로 평가하였다. Fricke 등(2003)의 연구에서는 8명의 환자에서 ACE-PET의 민감도가 0.50, 18F-FDG-PET(0.75)보다 낮았다. Oyama 등(2002)의 연

구에서는 두 검사의 발견율이 각각 85.7%, 57.1%로 ACE-PET이 높긴하였으나, 진양성 여부는 확인되지않았다.

폐암을 대상으로 한 4편의 연구(Shibata et al 2009; Nomori et al 2008; Nomori et al 2005; Higashi et al 2004)에서 전체적으로 ACE-PET의 민감도가 0.51-0.96(중위값 0.71)으로  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET(중위값 0.55)보다 높았으며, 특이도는 0.37-0.70, 0.62-0.77으로 낮아 ACE-PET의 위양성률이 0.30-0.63%(2편에서 50%이상)로 높았다.

그 외, 췌장암, 두경부암, 뇌종양에서는 각 1편의 연구결과만이 보고되어 그 결과를 일반화시키에는 어려웠다.

### 허혈성 심질환 환자

허혈성 심질환의 유효성은 3편의 연구로 평가하였다. 1편의 연구에서 급성심근경색환자를 대상으로 ACE-PET과  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET을 수행하여 예후를 예측한 후 시술 후 심장도 검사로 검증한 결과, 양성예측도는 각각 0.88, 0.66, 음성예측도는 각각 0.73, 0.41으로 ACE-PET의 예측력이  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 보다 높았다. 1편의 연구에서 수술예정환자를 대상으로 수술 전 ACE-PET과  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET을 수행하여 예후를 예측한 후 시술 후 심장도 검사로 검증한 결과, 양성예측도는 각각 0.67, 0.52, 음성예측도는 각각 0.89, 0.81으로 ACE-PET의 예측력이  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET 보다 높았다.

### 제언

$^{11}\text{C}$ -아세트산 양전자단층촬영 소위원회는 현재 문헌에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

(i) 간암에서 ACE-PET/CT는 일차성 간암과 재발이 의심되는 환자에서 CT(+)이고  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT(-)인 환자에서 추가적인 정보를 얻을 수 있는 검사이다(권고등급 D).

(ii) 폐암, 췌장암, 두경부암, 뇌종양에서는 동 검사의 진단능력을 평가할 문헌적 근거가 충분하지 않아 아직 연구단계가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다(권고등급 D, 연구단계 I).

(iii) 만성 허혈성 심혈관질환을 대상으로 한 연구에서 ACE-PET이  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET보다 예측력이 높았으나 1편의 연구로 일반화하기 어려웠으며, 급성 환자에서는 동 검사를 수행하기에는 조제시간 2-5시간으로 길어 임상적 적용은 어렵다는 의견이었다. 따라서, 동 검사의 안전성과 유효성을 평가하기에는 문헌적 근거가 충분하지 않아 아직 연구단계가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다(권고등급 D, 연구단계 I).

그러나, (iv) (a) 11C-아세트산 양전자단층촬영(ACE-PET 또는 ACE-PET/CT)은 전립샘암에서는 동 검사가 일차치료를 받은 후 PSA레벨이 증가하여 국소재발, 림프절 전이가 의심되는 전립샘암환자에게 타당한 표준검사를 수행한 연구가 각 2편뿐이었고, 모든 환자에게 표준검사를 수행하지 않아 보고된 결과를 그대로 수용할 높은 근거의 문헌으로 해석된 결과가 아니라는 의견(권고등급 D, 연구단계 IIB)과 (b)현재 전립샘암 재발시 CT등의 영상검사가 치료계획에 도움을 줄 수 없는 점을 고려 시 ACE-PET을 수행함으로써 병변의 특성(크기, 위치)를 파악하여 치료계획을 설정하는데 도움이 줄 수 있는 검사라는 의견으로 나뉘어졌다(권고등급 D).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “11C-아세트산 양전자단층촬영”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2010. 10.22).

<sup>11</sup>C-아세트산 양전자단층촬영은 (i) 간암에서 ACE-PET/CT는 일차성 간암과 재발이 의심되는 환자에서 CT(+)이고 <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT(-)인 환자에서 추가적인 정보를 얻을 수 있는 안전하고 유효한 검사이며(권고등급 D), (ii) 폐암, 췌장암, 두경부암, 뇌종양과 (iii) 허혈성 심혈관 질환에서는 동 검사의 진단 및 예측능력을 평가할 문헌적 근거가 충분하지 않아 아직 연구단계가 더 필요한 단계의 기술이라는(권고등급 D, 연구단계 I) 소위원회의 권고안에 동의한다.

그러나, (iv) 전립샘암에서는 모든 환자에게 표준검사를 수행하지 않아 그 연구결과를 일반화하여 받아들이기 어렵고, 현재 FDA 승인목적으로 Clinical trial에서 <sup>18</sup>F-FDG-PET섭취가 용이하지 않은 종양 환자 100명을 대상으로 전향적 코호트 연구가 진행 중이어서 아직 연구단계가 더 필요한 단계의 기술로 평가하였다(권고등급 D, 연구단계 IIB).



**발행일** 2019. 12. 31.

**발행인** 이 영 성

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

**ISBN : 978-89-6834-605-7**



의료기술재평가보고서 2019