

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-22 (2024. 12.)



의료기술재평가보고서 2025

양전자방출단층촬영- [11C]-메치오닌-뇌종양

의료기술재평가사업 총괄

김민정 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 본부장

정진희 한국보건의료연구원 보건의료연구본부 재평가사업단 팀장

연구진

담당연구원

한명화 한국보건의료연구원 재평가기획팀 연구원

부담당연구원

전미혜 한국보건의료연구원 재평가사업팀 부연구위원

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업(NECA-R-24-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문)	i
알기 쉬운 의료기술재평가	1
I. 서론	1
1. 평가배경	1
1.1 평가대상 의료기술	1
1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황	4
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술	6
1.4 교과서 및 임상진료지침	9
1.5 체계적문헌고찰 및 일차문헌	10
1.6 의료기술평가 현황	10
2. 평가목적	14
II. 평가방법	12
1. 체계적 문헌고찰	12
1.1 개요	13
1.2 핵심질문	13
1.3 문헌검색	14
1.4 연구선정	15
1.5 비뚤림위험 평가	15
1.6 자료추출	16
1.7 자료분석	16
2. 권고등급 결정	16
III. 평가결과	18
1. 연구선정 결과	18
1.1 연구선정 개요	18
1.2 선택연구 특성	19
1.3 비뚤림위험 평가	27
2. 분석결과	30
2.1 안전성	30
2.2 효과성	30
IV. 결과요약 및 결론	47
1. 평가결과 요약	47
1.1 안전성	47
1.2 효과성	47
2. 결론 및 권고결정	48

V. 참고문헌	50
---------------	----

VI. 부록	52
--------------	----

1. 의료기술재평가위원회	52
2. 소위원회	53
3. 문헌검색현황	54
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	57
5. 최종선택문헌	61

표 차례

표 1.1	소요장비 허가 사항	3
표 1.2	관련 방사성의약품 정보 요약(대한핵의학회, 2009)	3
표 1.3	건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)	4
표 1.4	건강보험심사평가원 고시항목 상세	5
표 1.5	국외 보험 및 행위 등재 현황	5
표 1.6	뇌종양의 WHO 및 St. Anne-Mayo 등급 분류(김형돈, 2018)	6
표 1.7	뇌종양 관련 환자수 현황	7
표 1.8	해당 의료기술의 연간 국내 이용 현황	8
표 1.9	급여 항목의 고시 및 비용 정보	8
표 1.10	뇌 대상 PET(다339다, HK030) 기술별 비교	8
표 1.11	뇌 대상 평가기술 및 non-PET 비교 기술별 비교	9
표 1.12	신의료기술평가 결과 요약	10
표 2.1	PICORTS-SD 세부 내용	13
표 2.2	국외 전자 데이터베이스	14
표 2.3	국내 전자 데이터베이스	14
표 2.4	표 2. 연구의 선택 및 배제 기준	15
표 2.5	권고등급 체계	17
표 3.1	평가 연구의 주요 특성	20
표 3.2	안전성 결과: ([11]C)-메치오닌 메치오닌의 안전성 평가부작용 및 SAE결과	30
표 3.3	진단정확도 결과	37
표 3.4	진단정확도 및 민감도 분석 결과 요약표	41
표 3.5	조직학적 특성과의 상관성 결과	42
표 3.6	치료전략수립 - 발작조절	43
표 3.7	치료전략수립 - 생존결과(위험비)	44
표 3.8	치료전략수립 - 생존결과(개월)	45
표 3.9	치료전략수립 - 생존결과(%)	45
표 3.10	임상결과평가 - 생존결과(위험비)	46

그림 차례

그림 1.1 [11C]-메치오닌 대사 과정	2
그림 3.1 연구 선정 절차도	18
그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프	27
그림 3.3 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약	28
그림 3.4 RoBANS 비뚤림위험 우려 그래프	29
그림 3.5 RoBANS 비뚤림위험 평가 요약	29
그림 3.6 [종양 진단] [11C]-메치오닌 PET 진단정확도 forest plot	31
그림 3.7 [종양 진단] [11C]-메치오닌 PET 진단정확도 SROC 곡선	31
그림 3.8 [잔여 종양 진단] [11C]-메치오닌 PET 진단정확도 forest plot	33
그림 3.9 [잔여 종양 진단] [11C]-메치오닌 PET 진단정확도 SROC 곡선	33
그림 3.10 [잔여 종양 진단] [18F]-FDG PET 진단정확도 forest plot	34
그림 3.11 [잔여 종양 진단] [18F]-FDG PET 진단정확도 SROC 곡선	34
그림 3.12 [잔여 종양 진단] MRI 진단정확도 forest plot	35
그림 3.13 [잔여 종양 진단] MRI 진단정확도 SROC 곡선	35
그림 3.14 [11C]-메치오닌 PET: 조직학적 지표와의 상관성 평가 forest plot	41
그림 3.15 [18F]-FDG PET: Ki-67 지표와의 상관성 평가 forest plot	42

요약문(국문)

평가배경

양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography, PET) 검사 중 하나인 [11C]-메치오닌 PET은 조직의 대사 활성도를 비침습적으로 평가하는 핵의학 영상기법으로, 종양의 감별진단과 치료계획 수립 등에 활용된다. [11C]-메치오닌 PET 검사는 2012년 제11차 신의료기술평가위원회(2012.11.23.)에서 안전성 및 유효성이 있는 기술로 심의받아 보건복지부 고시(제2013-114호, 2013.2.28.) 후 2015년에 선별급여 80%로 등재되었다(보건복지부고시 제2015-131호, 2015.8.1.). 동 검사는 선별급여 적합성 평가 시기를 고려하여 내부 모니터링을 통해 발굴된 안전으로, 현 시점에서 비교기술 대비 임상적 안전성 및 효과성에 대한 최신 근거를 확인하고자 2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024.3.8.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 재평가를 수행하였다.

평가목적

본 평가의 목적은 [11C]-메치오닌 PET 검사의 임상적 안전성 및 효과성을 검토하고 동 검사 사용에 관한 권고등급을 결정하기 위함이다.

평가방법

[11C]-메치오닌 PET 검사에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가방법은 대상질환별 평가목적에 고려하여 “[11C]-메치오닌 PET 통합 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회는 핵의학과 2인, 신경외과 2인, 내분비내과 1인, 호흡기내과 1인, 비뇨의학과 1인, 근거기반의학 1인의 전문가 8인으로 구성하였다.

본 평가의 대상은 뇌종양(의심) 환자이며, 참조표준검사는 조직검사 및 임상 추적관찰에 의한 진단으로 정의하였다. 안전성은 검사 및 메치오닌 주사액 관련 이상반응을 지표로 설정하였고 효과성은 진단정확도, 조직학적 특성과의 상관성, 치료전략 수립 및 임상결과 평가에 미치는 영향을 지표로 평가하였다. 검색 기간은 2010년부터 현재까지 출판된 문헌으로 제한하였으며, 진단정확도 계산에 필요한 2x2표 데이터를 제공하지 않거나 계산할 수 없는 연구 결과와 종양의 등급 평가나 유형 진단을 주된 목적으로 한 연구는 배제하였다.

핵심질문에 따라 연구문헌은 국외 데이터베이스 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 데이터베이스 3개(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS)에서 검색하였다(최종검색일 2024. 4. 23.).

최종 선택된 연구의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)와 Risk of Bias Assessment Tool for Non-randomized Studies (RoBANS)를 사용하였다. 사전에 정의된 서식을 활용하여 데이터를 추출한 후, 진단 정확성 결과는 정량 분석이 가능한 경우 메타분석으로 제시하였으며, 임상 및 의료결과에 미치는 영향은 질적 검토 방법을 통해 평가하였다. 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였고, 의견 차이가 있는 경우에는 논의를 통해 최종 합의된 결론을 도출하였다.

본 평가는 소위원회의 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회의 최종심의를 거쳐 권고등급을 결정하였다.

평가결과

최종 평가에는 총 55편(문헌 57편, 대상자 2,402명, 연령 범위 13.5~66세)의 연구가 선정되었으며, 그중 진단법평가 연구는 48편(세포증식도 평가 9편 포함), 코호트 연구는 9편이었다. 연구대상자는 신경교종을 포함한 뇌하수체 종양, 뇌전이암 등 기타 뇌종양 진단 및 재발 의심 환자로 [11C]-메치오닌 PET 검사는 대부분 임상진단 및 조직학적 검사와 비교하여 재발(잔여) 종양 진단의 보조검사로 수행되었다. 비뚤림위험 평가 결과, 진단법평가 연구(48편)는 참고표준검사 영역에서 ‘불확실’ 55%, ‘높음’ 3%였고, 연구진행 및 시점 영역에서 ‘불확실’ 42%, ‘높음’ 9%이었으며, 코호트 연구(9편)의 경우 교란변수 관련 보정을 수행하지 않은 일부 연구에서 비뚤림위험이 높았다.

안전성

검사 관련 합병증 및 위해 사례는 1편(Yamaguchi 등, 2021)에서 보고하였다. 메치오닌 약물과 관련해 경미한 lactate dehydrogenase(LDH) 수치 상승이 1건 보고되었으며, 악성 뇌종양으로 진행된 2건은 [11C]-메치오닌 PET 검사와 연관성이 없는 것으로 확인되었다.

효과성

[11C]-메치오닌 뇌 PET 검사의 진단정확도는 39편에서 보고하였다. 검사 목적에 따라 메타분석을 수행한 결과, 재발(잔여) 종양 진단정확도(33편)는 통합민감도 0.87 (95% 신뢰구간 (confidence interval, CI) 0.84-0.90), 통합특이도 0.83 (95% CI 0.77-0.88), 통합곡선하면적(Area under the curve, AUC) 0.92 (95% CI 0.90-0.94)로 암과 양성병변을 감별하는 진단정확도보다 높았다. 비교 검사인 [18F]-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET(또는 PET/CT)의 진단정확도(7편)는 통합민감도

0.67 (95% CI 0.45-0.83), 통합특이도 0.92 (95% CI 0.65-0.98), 통합AUC 0.85 (95% CI 0.82-0.88)이었고, 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)의 진단정확도(6편)는 통합 민감도 0.83 (95% CI 0.75-0.89), 통합특이도 0.82 (95% CI 0.69-0.91), 통합AUC 0.90 (95% CI 0.87-0.92)이었다. [11C]-메치오닌 PET과 MRI 병용검사의 진단정확도(2편)는 민감도 0.84~0.97, 특이도 0.93~1.00, AUC 0.95(1편)이었으며, 검사간 비교결과 [11C]-메치오닌 PET 검사는 [18F]-FDG PET 및 MRI에 비해 진단정확도가 높은 경향을 보였다.

세포증식도 평가와 관련해 [11C]-메치오닌 PET 검사와 조직학적 지표와 간 상관성은 9편의 연구에서 보고하였다. 메타분석 결과, [11C]-메치오닌 PET은 세포 밀도와 유의한 상관성을 보였으며 ($r=0.56$ [95% CI 0.28-0.76]), [11C]-메치오닌 PET과 [18F]-FDG PET 모두 Ki-67 지수와 유의미한 상관성을 나타냈다(각 $r=0.39$ [95% CI 0.17-0.57], $r=0.37$ [95% CI 0.15-0.55]).

치료전략 수립에 미치는 영향은 종양경계 최적화, 발작조절과의 연관성, 생존결과를 중심으로 평가하였다.

Pessina 등(2021)은 [11C]-메치오닌 PET으로 확인한 생물학적 종양 부피(Biological target volume, BTV)가 전체 환자 중 11%(10명)에서 MRI로 정의한 임상 표적 부피(clinical target volume, CTV) 경계를 벗어나 PET 영상이 방사선 치료계획에 보완적 정보를 제공할 수 있음을 확인하였다.

수술계획 및 수술 후 발작 예측에 관하여 Bono 등(2024)에서는 [11C]-메치오닌 PET의 T_{Ma} 관여 유무와 TBR_{max} 값을 기준으로 발작조절 여부를 평가한 결과, 수술 전 T_{Ma} 관여가 있는 군에서 발작조절의 오즈비가 유의하게 낮았으며(odds ratio (OR) 0.08 [95% CI 0.01-0.8]), TBR_{max} 값이 클수록 수술 후 1년 시점의 발작조절에 대한 오즈비가 유의하게 감소하였다(OR 0.30 [95% CI 0.1-0.9]).

[11C]-메치오닌 PET을 단독으로 또는 MRI와 병용하여 치료계획과 생존율에 미치는 영향을 비교한 연구는 4편이 있었다. PET/MRI와 MRI 단독을 비교한 연구 2편에서는 PET/MRI 병용이 MRI 단독보다 유의하게 더 긴 전체 생존기간(Overall survival, OS)(개월)을 보였으며(각 $p=0.01$, $p=0.03$), Schinkelsho 등(2014)에서는 PET과 CT/MRI와의 병용을 통해 치료계획을 변경한 환자군에서 수술 후 생존결과(OS, Progression-free survival (PFS))가 유의하게 양호한 것으로 보고하였다(각 $p=0.003$, $p=0.02$). 반면, 1편에서는 MRI를 기반으로 종양 절제를 수행한 환자군과 PET을 이용한 환자군을 비교한 결과, 종양 절제 범위가 임계값(84%)을 초과하였을 때 치료 후 1년, 1.5년, 2년 시점의 OS(%)가 더 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

치료반응 여부에 따른 생존결과와 예후 예측 가능성은 3편에서 보고하였다. 항암요법 시행 후 [11C]-메치오닌 PET을 이용하여 생존결과를 비교한 2편의 연구에서 반응군과 비반응군 간 생존결과(PFS)에 유의한 차이가 있었다. 한 연구에서는 치료 후기(8주) 시점에 [11C]-메치오닌 PET을 통해 반응군에서 생존결과(PFS)가 더 양호한 것으로 나타났으며($p<.01$), [11C]-메치오닌 PET으로 3개월 시점의

대사성 종양 부피(Metabolic tumor volume, MTV)를 확인한 결과, 비반응군(MTV>0cm)이 반응군(MTV=0cm)에 비해 생존결과(PFS)에 대한 위험비가 유의하게 높았다(hazard ratio (HR) 2.4 [95% CI 1.4-4.3], p=0.03).

결론 및 권고결정

의료기술재평가 소위원회에서는 현재 확인된 근거를 바탕으로 [11C]-메치오닌 PET의 안전성과 효과성에 대한 평가 결과를 다음과 같이 제시하였다. [11C]-메치오닌 뇌 PET 검사는 주로 종양의 진단 및 치료 과정에서 MRI와 같은 기존 검사의 보조검사로 활용되며, 비교적 안전한 검사로 평가하였다. 효과성 지표인 진단정확도는 재발(잔여) 종양 진단 시 통합민감도 0.87, 통합특이도 0.83, 통합AUC 0.92로 높았고, [18F]-FDG PET나 MRI보다 진단정확도가 높은 경향을 보였다. 이에 소위원회는 해당 의료기술이 기존 검사로 확인하기 어려운 병변의 대사 특성을 평가하여 진단 성능을 보완할 뿐만 아니라, 치료계획수립 및 추적관찰 과정에서 임상적 의사결정에 기여하는 효과적인 검사로 평가하였다. 특히 MRI와 같은 기존 검사와 상호보완적으로 활용될 경우, 재발성 종양 진단 및 치료계획 수립에 있어 임상적 결과를 개선할 가능성이 있다고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 뇌종양(의심) 환자에서 진단 및 치료 시 MRI와 같은 기존 검사에 보조적으로 사용되는 [11C]-메치오닌 PET 검사를 ‘권고함’으로 심의하였다.

주요어

[11C]-메치오닌 양전자방출단층촬영, 뇌종양, 안전성, 효과성

[11C]-Methionine (MET) positron emission tomography (PET), brain tumor, Safety, Effectiveness

알기 쉬운 의료기술재평가

[11C]-메치오닌 양전자방출단층촬영 검사는 뇌종양이 의심되는 환자에서 안전하고 효과적인가요?

질환 및 의료기술

뇌와 중추신경계에 발생하는 뇌종양은 원발성보다 전이성이 더 흔하며 전체 뇌종양의 약 30%는 신경교종으로 분류된다. 신경교종 중 80%는 악성으로 빠르게 성장하여 주변 뇌조직을 침범하는 특성이 있다.

‘[11C]-메치오닌 양전자방출단층촬영’은 암세포의 대사 활성도를 평가하여 종양 진단과 치료계획 수립 등에 활용되는 비침습적 영상진단검사로 건강보험 적용을 받아 검사 비용의 80%가 지원되는 선별급여 검사이다.

의료기술의 안전성 · 효과성

[11C]-메치오닌 양전자방출단층촬영 검사의 안전성과 효과성을 평가하기 위해 55편(문헌 57편)의 연구를 검토하였다. 검사와 관련하여 경미한 LDH 수치 상승이 1건 보고되었으나 그 외 중대한 합병증은 확인되지 않아 안전한 검사로 평가하였다. [11C]-메치오닌 PET 검사는 재발(잔여) 종양 진단에서 높은 정확도를 보였으며, 치료계획 수립 및 생존율 향상에 도움을 줄 수 있어 효과적인 검사로 판단하였다.

결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 [11C]-메치오닌 양전자방출단층촬영 검사가 뇌종양의 진단 및 치료계획수립과정에서 MRI와 같은 기존 영상검사의 한계를 보완하는 데 안전하고 유용성이 있는 검사로 결론내리고 ‘권고함’으로 결정하였다.

1. 평가배경

[11C]-메치오닌(methionine)은 아미노산 유도체에 동위원소 [11C]를 표지한 방사성의약품으로 이를 이용한 양전자방출단층촬영(Position Emission Tomography, PET) 검사는 조직의 대사 활성도를 평가하는 비침습적 영상진단 검사이며, 감별진단, 재발평가, 치료 계획 등에 사용된다. 해당 의료기술은 2012년 제11차 신의료기술평가위원회(2012.11.23.)에서 안전성 및 효과성이 있는 기술로 인정되어 비급여 항목으로 등재되었고, 2015년 건강보험 보장성 강화 정책의 일환으로 선별급여 80%로 전환되었다(보건복지부 고시 제2015-131호, 2015.8.1.).

양전자방출단층촬영 [11C]-메치오닌 검사는 선별급여 적합성 평가 시기(2025.04)를 고려하여 내부모니터링을 통해 발굴된 안전으로, 2024년 제3차 의료기술재평가위원회(2024.3.8.)에서 평가계획서 심의를 거쳐 재평가를 수행하였다.

1.1 평가대상 의료기술

1.1.1 개요

일반적으로 종양에서 대사 활동 증가, 신생혈관 증식 등 다양한 분자적 또는 기능적 변화가 일어난다. PET의 대사 영상 검사는 종양세포의 활발한 대사 활동과 그 속도가 종양의 성장과 연관되어 있으며, 종양의 아미노산 섭취 과정을 영상화함으로써 조직의 활성도를 반정량적으로 측정하는 방법이 양전자방출단층촬영 [11C]-메치오닌 검사이다(최연성, 2002).

아미노산은 세포의 성장 및 분열에 관여하는 필수 구성요소로, 아미노산의 메틸화 과정은 암 치료와 진단에서 중요한 연구 대상으로 알려져 있다. [11C]-메치오닌은 합성이 쉽고 체내 체류 기간이 짧은 것이 특징이며, 정상세포에서 섭취가 낮아 종양 조직에서 더 우수한 대조를 보이므로 종양의 PET 영상에 적합한 대표적인 방사성 아미노산 표지자 중 하나이다.

1.1.2 종양에서 [11C]-메치오닌의 흡수 원리

[11C]-메치오닌은 다른 방사성의약품과 마찬가지로 혈장에서 종양 조직으로 축적되어 호흡이나 소변을 통해 배설된다. [11C]-메치오닌이 혈장을 통해 암세포로 흡수되는 원리는 아직 명확히 밝혀지지 않았으나 동적 평형 상태를 이루기 위한 능동 수송(active transport)과 수동 확산(passive diffusion)이 유력한

작용기전으로 알려져 있다. [11C]-메치오닌은 아미노산 수송체를 매개로 에너지를 사용하여 세포막을 통과하거나, 농도 기울기에 따라 세포 내 농도가 낮은 곳으로 이동함으로써 효과적으로 병변 부위에 섭취될 수 있다(Kołodziej 등, 2020).

[11C]-메치오닌이 혈액을 통해 종양 조직으로 흡수되면 다소 복잡한 대사 과정을 거친다. 초기 15~30분 이내에 양이 급격히 증가하다가 일정 수준에 도달하면, 자유 메치오닌 집합체를 형성하여 단백질 및 RNA 등으로 합성되는 과정은 한 시간 이상 걸린다. 주사 후 약 30분부터 혈중 단백질결합 메치오닌의 농도가 증가하기 시작하며, 이는 자유 메치오닌의 대사 활동과 직접 연관되어 있어 종양 섭취 수준을 정량적으로 평가할 수 있는 핵심 지표로 사용된다(그림 1.1).

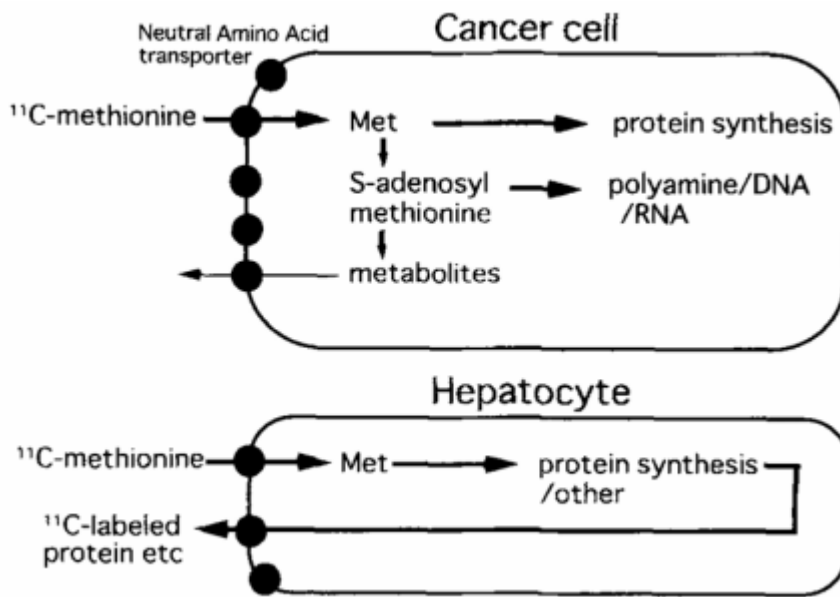


그림 1.1 [11C]-메치오닌 대사 과정

출처: Kubota(2001)

1.1.3 현황

소요 장비로는 품목명 ‘양전자방출 전산화단층촬영장치’ 또는 ‘양전자방출 전산화단층엑스선조합촬영 장치’로 등록된 44건의 의료기기를 확인하였으며, 그중 최근에 허가된 제품의 세부 정보는 다음의 표와 같다.

표 1.1 소요장비 허가 사항

품목명	양전자방출·전산화단층촬영장치	양전자방출·전산화단층엑스선조합촬영장치
허가번호	제인24-156호	수인24-78호
분류번호(등급)	A13010.01(2)	A13010.02(2)
모델명	PHAROS	uMI Panorama 28
업체명	(주)브라이트닉스이미징	(주)유나이티드이미징헬스케어코리아
사용목적	방사성의약품 분포를 이미지화하여 질환 검출 및 진단에 사용	PET와 CT 기술을 결합하여 병변 위치 및 활동성을 종합적으로 분석
모양 및 구조-작용원리	방사성의약품 사용, 3D 이미지 재구성, 감마선 쌍 감지	방사성 물질 분포 검출, X선 흡수율로 단층 이미지 생성

Computed Tomography, CT. 출처: 식품의약품안전처 의료기기통합정보시스템('24년 1월 기준).

동 기술에 사용되는 방사성의약품은 1970년대 후반 [18F]-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET의 임상적 유효성이 입증된 이후, 1997년부터 합성되기 시작하여 현재 의료기관 조제실제제로 사용되고 있다(이명철, 2011). 국내 식품의약품안전처의 허가사항은 확인하기 어려웠으나, 국립암센터의 홈페이지에 게시된 비급여 진료 항목에 따르면, [11C]-메치오닌 주사액의 비용은 '24년 기준 27만 원이었다. 이와 관련하여 해당 방사성의약품의 조제 관련 지침은 다음과 같다.

표 1.2 관련 방사성의약품 정보 요약

품목명	[11C]-메치오닌 주사액
주성분	메치오닌(¹¹ C)
효능효과	종양진단
반감기	19-21분
유효기간	조제시간으로부터 80분
조제법	(1) 수산화나트륨 용액에 녹인 L-호모시스테인 치오락톤(L-homocysteine thiolactone) 용액에 요오드화메탄(¹¹ C)을 포집하고 60°C로 5분 동안 가열한다. 냉각 후 염산용액으로 pH를 조정하고 생리식염수를 첨가한 후 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 메치오닌(¹¹ C)을 정제하여 주사제로 조제한다. 단, 시약의 양은 사용되는 합성장치에 따라 달라질 수 있다. (2) L-호모시스테인 치오락톤을 수산화나트륨 또는 수산화나트륨-에탄올 용액에 용해한 후 이 용액을 tC18 Sep-Pak 카트리지에 주입한다. 이 카트리지에 요오드화메탄(¹¹ C) 또는 메틸 트리플레이트(¹¹ C)를 상온에서 통과한 후 중화하고 주사용 생리식염수에 희석하여 주사제로 조제한다. 단, 시약의 양은 사용되는 합성장치에 따라 달라질 수 있다.

출처: 대한핵의학회, 2009

1.2 평가대상 의료기술의 국내외 보험 및 행위등재 현황

1.2.1 국내 보험등재 현황

양전자방출단층촬영 [11C]-메치오닌 검사는 2012년 신의료기술평가를 받았으며, 해당 결과는 ‘C-11-메치오닌 양전자방출단층촬영 및 C-11-메치오닌 양전자방출전산화단층촬영(다-336)’이라는 행위명으로 고시되었다. 이후, 보건복지부 고시(2015-129호, 131호, 2015.8.1.)에 따라 선별급여 80% 등재되었으며, 2019년 검사 항목의 분류체계가 수정되면서 ‘양전자방출단층촬영 C-11-메치오닌(다-339)’으로 변경된 바 있다(보건복지부 고시(제2018-283호, 2019.1.1.)). 국내 보험 등재 현황 및 고시 항목의 세부 사항은 다음과 같다.

표 1.3 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황(2024년 1월판)

분류번호	코드	분류	점수
다-339		제2부 행위 급여 목록·상대가치점수 및 산정지침 제3장 영상진단 및 방사선치료료 제3절 핵의학영상진단 및 골밀도 검사료 양전자방출단층촬영 PET(Positron Emission Tomography) 주 1. 각 항목별 세부내용은 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에 따라 산정한다. 2. 각 항목별 방사성 동위원소 종류는 「요양급여의 적용 기준 및 방법에 관한 세부사항」에 따라 항목별 세부 코드를 산정코드 두 번째 자리에 표기한다. 3. 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」 다-339에 명기된 분류항목별 (2) F-18 플루오리드, (3) F-18 FP-CIT, (4) C-11-메치오닌, 다. 뇌 (5) Ga-68 에도트레오타이드(도타톡)는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따른 요양급여 적용	
	HK010*	가. 토르소	5,086.47
	HK020*	나. 심근	4,030.88
	HK030*	다. 뇌	4,039.85
	HK040*	라. 전신	6,074.47
	HK050*	마. 부분	3,161.26
	HK060*	바. 토르소 또는 전신은 전신촬영 후 재주사 없이 특정부위를 추가 촬영	2,097.67

표 1.4 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호 (보험EDI코드)	다339다(HK03004)/다339마(HK05004)	급여여부	급여
		선별급여구분	80%
관련근거	보건복지부 제2018-283호	적용일자	2019-01-01
행위명(한글)	양전자방출단층촬영 다. 뇌 / 마. 부분		
행위명(영문)	PET-[11C]-Methionine	예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	<대상> - 뇌종양 의심 환자, 부갑상선기능항진증 환자, 전립선암 의심 환자, 폐종양 의심 환자		
	<목적> - 뇌종양의 진단, 재발 평가, 치료방침 설정, 치료효과 판정 - 부갑상선기능항진증에서 부갑상선 선종/증식증의 병변 국소화 - 전립선암의 진단 - 폐암의 진단		
실시방법	양성입자가속기에서 생성된 C-11를 이용하여 [11C]-메치오닌을 조제함. [11C]-메치오닌 10~15mCi를 정맥주사한 후 10분째부터 관심 부위의 아미노산 대사를 평가하기 위하여 PET 또는 PET-CT 영상을 얻고, 얻어진 영상은 전문의가 판독함.		

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

1.2.2 국외 보험 및 행위등재 현황

미국 의료행위 분류체계에서는 뇌 또는 부분 검사 관련 PET 스캔과 관련 방사성의약품에 대한 코드(78811-78812, A9597)가 등재되어 있다. 일본 진료보수 산정방법 고시상에서는 PET 관련 검사 항목 코드(E101-2)에 방사성동위원소를 이용한 검사 항목이 있으나 [11C]-메치오닌을 명시적으로 언급하는 코드는 확인하기 어려웠다.

표 1.5 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	78811 Positron emission tomography (PET) imaging; limited area (eg. chest, head/neck) 78812 skull base to mid-thigh
	HCPCS	A9597 Positron emission tomography radiopharmaceutical, diagnostic, for tumor identification, not otherwise classified
일본	진료보수 점수표	E101-2 Positron emission tomography [15O]-labeled gas, [18F] Fluorodeoxyglucose (FDG), [13N]-labeled ammonia

CPT, current procedural terminology; HCPCS, healthcare common procedure coding system

1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

1.3.1 뇌종양

전체 암 중에서 비교적 드문 뇌종양은 수술적 접근의 어려움, 병리적 다양성으로 치료가 어려운 난치성 질환에 속한다. 원발성 뇌종양 전체의 30%는 신경교종(glioma)에 해당하고, 그중 80%는 악성으로 분류된다. 수막종(meningioma)이 35%를 차지하고, 청신경초종(vestibular schwannoma)이나 림프종이 나머지를 차지하며, 다른 장기에서 전이되어 발생하는 전이암은 원발성 뇌종양보다 3배 더 흔하다(김형돈, 2018).

뇌종양 환자의 예후 판단에 있어 가장 중요한 요인은 종양의 유형과 등급이다. 종양의 악성도는 일반적으로 WHO의 분류법에 따라 4등급으로 나뉘며, 세포의 핵 비정형성이 두 가지 이상인 경우 고등급(III,IV) 뇌종양으로 평가한다(표 1.6). 일반적으로 악성도가 높은 고등급 뇌종양은 비정상적인 세포 분열을 통해 주변 뇌 조직으로 빠르게 침투하며, 핵의 비정형성과 세포의 불규칙한 배열로 인해 영상에서 뚜렷하게 관찰되는 특징이 있다(박지은& 김호성, 2020).

뇌종양 진단에는 환자 증상으로부터 종양이 처음 의심되면, 신경학적 검사와 방사선 영상기법이 주로 이용되고 필요시 대사 영상 검사 및 뇌파 검사 등 추가적인 검사가 시행된다. 하지만 수술을 통한 조직 생검이 뇌종양의 가장 정확한 진단 방법이다. 뇌종양이 다른 장기로 전이될 가능성은 희박하나 악성 뇌종양의 경우 수술로 완전 제거가 어렵고, 방사선요법 및 항암 치료에 반응하지 않는 경우가 많아 국소 재발이 흔하다. 또한, 치료 후 1년 이내 나타날 수 있는 방사선 괴사는 임상증상을 더욱 악화시켜 종양의 재발과 구분하기 쉽지 않기 때문에 치료 후 정기적인 영상진단 검사를 통해 재발 여부를 관찰하는 것이 중요하다(고창순, 2019).

표 1.6 뇌종양의 WHO 및 St. Anne-Mayo 등급 분류

등급	WHO 분류	St. Anne-Mayo 분류	
	명칭	명칭	조직학적 기준
I	털모양별세포종 (pilolcytic astrocytoma)	별아교세포종 단계1	핵 비정형이 없는 경우
II	광범위별아교세포종 (diffuse astrocytoma)	별아교세포종 단계2	한 가지, 보통 핵 비정형
III	역형성별세포종 (anaplastic astrocytoma)	별아교세포종 단계3	두 가지, 보통 핵 비정형성과 유사분열
IV	다형성아교모세포종 (glioblastoma multiforme)	별아교세포종 단계4	세 가지, 내피세포 증식이나 괴사가 추가됨

WHO, World Health Organization

보건의료빅데이터개방시스템에 따르면, 2022년 기준 뇌 및 중추신경계 종양의 환자 수는 기타 부분의

양성 신생물이 24,487명으로 가장 많았고, 뒤를 이어 뇌 및 중추신경계통의 행동양식 불명 또는 미상의 신생물이 12,470명, 뇌의 악성 신생물이 11,948명 순이었다.

표 1.7 뇌종양 관련 환자수 현황

구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
수막의 신생물(C70)	647	662	676	665	690
뇌의 악성 신생물(C71)	11,212	11,507	11,367	11,760	11,948
척수, 뇌신경 및 중추 신경계통의 기타 부분의 악성 신생물(C72)	1,369	1,370	1,442	1,570	1,535
뇌 및 중추신경계통의 기타 부분의 양성 신생물(D33)	19,604	21,200	21,595	22,965	24,487
뇌 및 중추신경계통의 행동양식 불명 또는 미상의 신생물(D43)	10,132	11,059	11,677	11,800	12,470

출처: 보건 의료 빅데이터 개방 시스템

1.3.2 뇌종양 영상진단 접근법

뇌종양의 진단 및 치료 계획은 환자의 증상에 기초한 병력 청취와 추가적인 영상진단 평가 및 뇌조직 생검을 거쳐 종합적 평가를 통해 이루어진다. 뇌종양의 영상진단에는 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI), 전산화단층촬영(Computed Tomography, CT) 검사가 주로 사용되고, 필요시 자기공명분광영상(Magnetic resonance spectroscopy, MRS), [18F]-FDG PET 등이 쓰인다(Perkins A & Liu, 2016).

■ Brain CT

조영제 사용으로 영상의 대비를 극대화하여 파괴된 혈뇌 장벽을 진단하는 데 특히 유용하며, 종양 조직의 경계를 확인하거나 두개저(skull base)와 같은 특정 지점의 병리적 평가에는 제한이 있다.

■ Brain MRI

뇌종양의 진단에 가장 중요한 기본 검사로, 종양의 크기 및 위치와 이차적으로 발생하는 출혈, 괴사 등의 진단이 가능하다. 특히 조영증강 MRI는 고등급 뇌종양에서 혈뇌 장벽의 손상으로 인한 조영증강을 보여, 종양의 유형을 구분하기 위한 기본 정보를 제공한다.

■ MRS

뇌 조직 구성 및 대사 산물의 변화를 비침습적으로 측정하는 검사로, MRI와 병용 시 정확한 병변의 위치와 특성을 동시에 파악할 수 있는 장점이 있다.

■ PET

종양의 악성도 판별에 유용하며, 재발성 뇌종양을 진단하는 데 있어 MRI나 CT를 보완하는 수단으로 사용한다. 종양의 대사 변화를 측정하는 PET 영상에는 글루코스 대사, 관류 및 혈액부피, 저산소증 등 영상이 있으며, 특히 종양세포의 글루코스 대사 활동을 효과적으로 나타내는 [18F]-FDG PET 검사가 널리 사용되고 있다. 하지만 비특이적인 염증이나 감염에도 FDG 섭취가 일어날 수 있어 아미노산 기반

PET 영상이 더 정확한 진단에 도움이 될 수 있다.

1.3.3 국내 이용 현황

[11C]-메치오닌 PET 검사(다339다)는 선별 80% 급여 항목으로 건강보험심사평가원의 회신자료에 의하면, '23년 기준 총사용량은 뇌 촬영이 475건으로 부분 촬영보다 약 9배 이상 많았으며, 현재 병원 기준 진료단가는 뇌 촬영 32만원선, 부분 촬영 25만원선으로 확인하였다.

표 1.8 해당 의료기술의 연간 국내 이용 현황

구분	2019년	2020년	2021년	2022년	2023년
뇌(HK03004)					
환자 수(명)	320	383	365	327	364
총 사용건수(회)	483	541	467	419	475
진료비총액(천원)	86,688,410	212,671,508	184,818,699	166,810,499	194,162,501
부분(HK05004)					
환자 수(명)	38	23	45	53	41
총 사용건수(회)	42	24	50	64	50
진료비총액(천원)	11,685,960	7,188,792	15,193,100	19,724,224	15,665,000

출처: 건강보험심사평가원, 양전자방출단층촬영-[11C]-메치오닌 통계 자료

표 1.9 급여 항목의 고시 및 비용 정보

행위명	상대가치점수	진료비 단가	
		의원	병원
양전자방출단층촬영-뇌_[11C]-메치오닌	4,039.85점	378,130원	328,040원
양전자방출단층촬영-부분_[11C]-메치오닌	3,161.26점	295,890원	256,690원

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

현재 [11C]-메치오닌 뇌 PET 및 대체 기술의 고시 및 비용 세부사항은 다음과 같다. [11C]-메치오닌 뇌 PET의 다빈도상병으로는 뇌의 악성 신생물(C71), 기타 및 상세불명 부위의 이차성 악성 신생물(C79), 뇌 및 중추신경계통의 행동양식 불명 또는 미상의 신생물(D43) 등이 있었다. 반면 비교기술 중 하나인 [18F]-FDG의 다빈도 상병으로는 파킨슨병(G20), 뇌전증(G40), 뇌의 악성 신생물(C71) 등이 확인되었다.

표 1.10 뇌 대상 PET(다339다, HK030) 기술별 비교

구분	평가기술	비교기술		
검사명	[11C]-메치오닌	[18F]-FDG	[18F]-플루오로에틸-L-티로신	[18F]-에프도파
적응증	뇌종양의 진단, 재발 평가 등	뇌종양 병기설정 및 재발 평가 등	원발성 및 재발성 뇌종양 진단	뇌종양, 신경내분비 종양의 진단 및 재발평가 등
급여여부	선별 80%	급여	급여	급여와 선별급여(50%) 중복 인정
총사용량(회) '22년 기준	419	1,626	335	114

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털

표 1.11 뇌 대상 평가기술 및 non-PET 비교 기술별 비교

구분	평가기술	비교기술					
		MRI		CT			
검사명	[11C]-메치오닌 PET	촬영료 등	판독료	분광영상	조영제 미사용	조영제 사용	
분류번호	다339다	다246가	다246가	다246나	다245가	다245가	
보험EDI코드	HK03004	HI101	HJ101	HF103	HA451	HA461	
급여여부	선별 80%	선별 80%	선별 80%	선별 80%	급여	급여	
상대가치점수	4,039.85	2,053.65	880.14	1,938.27	889.95	1,341.72	
수가 (원)	의원	378,130	192,220	82,380	181,420	83,300	83,300
	병원	328,040	166,760	71,470	157,390	72,260	72,260
총사용량(회) '22년 기준	419	483,051	462,338	575	1,484,307	38,171	

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털. MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography.

1.4 교과서 및 임상진료지침

Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMML procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0.(2019)

유럽핵의학회(EANM) 등 4개의 공동기관에서 2019년 발표한 가이드라인에 의하면, [11C]-메치오닌을 포함한 아미노산 기반의 PET 영상은 기존의 MRI 검사로 파악하기 어려운 종양의 침습적인 성장을 보여줄 수 있어 뇌교종의 진단 및 추적 관리 등 목적으로 사용된다고 언급하였다. 해당 가이드라인에서 제시한 구체적인 적응증은 다음과 같다.

- 최초 진단: 고등급(III,IV) 및 저등급(I,III)의 신경교종 또는 비종양성 병변 감별에 효과적임
- 치료 계획: 대사율이 높은 종양 조직을 확인하여 수술 및 방사선 치료의 정확한 표적을 결정함
- 재발 진단: 치료 후 증상(방사선 괴사, 염증 반응 등)과 실제 종양의 재발 상태를 구분하기에 유용함
- 치료 모니터링: 아미노산 섭취량 변화를 근거로 치료 효과를 평가하고, 혈관생성억제 치료 (antiangiogenic therapy) 중 가성 반응을 구별할 수 있음

Standard operating procedures for PET-CT: a practical approach for use in adult oncology(2013)

국제원자력기구(IAEA)는 종양 진단을 위한 PET/CT 표준 프로토콜을 제공하였다. [11C]-메치오닌 PET 검사는 주로 뇌종양 진단에 사용되며, 단독으로는 악성 여부를 구별하기 어렵지만, 저등급 뇌종양 환자의 종양 재발과 괴사를 정확하게 감별하는 데 유용하다고 제시하였다. 특히, 종양 치료 후 염증 변화로 FDG 흡수율이 증가할 수 있어 [18]-FDG PET만으로 감별이 어려운 경우 [11C]-메치오닌 PET이 효과적인 보완적 검사로 보고되었다(민감도 87%, 특이도 89%).

1.5 체계적문헌고찰 및 일차문헌

Wang 등(2015)은 [11C]-메치오닌 PET, MRS, [18F]-FDG PET의 진단 정확성을 평가한 23편의 연구를 메타분석 한 결과, MRS는 신경교종 재발 여부를 감별하는데 가장 민감한 검사로 나타났으며, [18F]-FDG PET과 [11C]-메치오닌 PET 검사 간 진단정확도에는 유의한 차이가 없었다.

Deng 등(2013)은 신경교종 환자를 대상으로 [11C]-메치오닌 PET과 MRI의 진단 성능을 비교한 18편의 연구를 메타분석하였다. MRI 대비 [11C]-메치오닌 PET 진단정확도는 민감도 0.87 vs 0.88, 특이도 0.81 vs 0.85, 양성우도비 4.36 vs 5.81, 음성우도비 0.19 vs 0.13, 진단 오즈비 21.86 vs 41.92로 통계적으로 유의미한 차이가 없었으며, [11C]-메치오닌 PET은 뇌종양 재발평가 시 MRI의 대안으로 활용될 수 있다고 언급하였다.

Delgado 등(2017)은 13편의 연구를 메타분석 한 결과, 악성 신경교종을 판별하는 [11C]-메치오닌 PET의 진단정확도는 민감도 0.80, 가양성률 0.28, 곡선하면적(Area under the curve, AUC) 0.78이었으며, 원발성 신경교종의 악성 여부 진단에 대한 유용성을 확인할 수 있었다.

1.6 의료기술평가 현황

2013년 신의료기술평가 보고서는 평가대상에 신장암과 방광암까지 포함한 총 49편의 연구를 검토하였으며, 1) 뇌종양의 진단, 재발 평가, 치료방침 설정, 치료효과 판정, 2) 부갑상선기능항진증에서 부갑상선 선종/증식증의 병변 위치 결정, 3) 전립선암 진단, 4) 폐암 진단에 안전하고 유효한 기술로 평가하였다(권고등급 C). 신장암 및 방광암의 진단, 전립선암 및 방광암의 치료 효과판정에 대해서는 유효성에 관한 근거 불충분으로 연구가 더 필요한 단계의 기술로 판단하였다.

표 1.12 신의료기술평가 결과 요약

보고서명	C-11-메치오닌 양전자방출단층촬영, C-11-메치오닌 양전자방출전산화단층촬영
발행기관	보건복지부, 신의료기술평가위원회
발행일	2013.3
평가목적	C-11-메치오닌 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영의 안전성 및 유효성 평가
대상자	뇌종양, 부갑상선기능항진증, 전립선암, 방광암, 신장암, 폐종양 의심 환자
중재 검사	C-11-메치오닌 PET 또는 PET/CT
비교 검사	<ul style="list-style-type: none"> • [18F]-FDG PET, PET/CT • 전산화단층촬영(computed tomography, CT) • 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) • 섬광조영술(scintigraphy) • 단일광자전산화단층촬영(Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) • 단일광자전산화단층촬영/전산화단층촬영(SPECT/CT) • 초음파 검사(ultrasonography, US)
의료결과	<ul style="list-style-type: none"> • 안전성 - 검사 관련 합병증, 방사성의약품에 대한 부작용 • 유효성 - 추가 양성(positive) 발견율, 초기/재발 진단 정확성, 비교 검사와의 상관성, 위치 결정 정확도

보고서명 C-11-메치오닌 양전자방출단층촬영, C-11-메치오닌 양전자방출전산화단층촬영

- 치료방침 설정에 영향, 치료효과 판정 시 유용성

선택문헌 총 49편

- 안전성
 - 부작용을 보고한 문헌은 없었으며, 문헌에서 보고된 방사선 유효선량은 국제기준^{*}을 초과하지 않는 수준으로 판단함 *연간 유효선량: 1mSv
- 유효성
 - 뇌종양(총 28편)

구분	비교 검사	결과
진단	FDG PET, PET/CT	민감도, 검사 정확도 우수 또는 유사한 수준
재발평가	FDG PET, PET/CT, MRI	통합 민감도, 통합 진단 교차비 우수, 민감도, 검사 정확도 우수 또는 유사한 수준
진단 및 재발평가	FDG PET	FDG PET으로 판별이 어려운 환자 대상에서 뇌종양 감별에 도움이 됨(민감도 0.89, 특이도 1, 검사정확도 0.91)
치료방침 설정	FDG PET, CT, MRI	최적의 치료방침 설정에 더 유용하거나 동등한 수준
치료효과 판정	FDG PET, MRI	치료효과 판정에 더 적절하거나 유사한 수준의 정보 제공

-부갑상선기능항진증(총 10편)

구분	비교 검사	결과
선종/중식종의 위치 결정	섬광조영술	(6편 중 5편) 민감도, 검사 정확도 우수
정확도	MIBI-SPECT, SPECT/CT	민감도, 검사 정확도 우수 또는 유사한 수준
	US	(4편 중 3편) 민감도, 검사 정확도 우수

평가결과

-전립선암(총 4편)

구분	비교 검사	결과
진단	FDG PET, PET/CT	진단 정확도 우수 또는 유의한 차이 없음
	단일군 연구	(2편 중 1편) 민감도 1, 특이도 0.39, 검사정확도 0.6
치료효과 판정	NR	치료효과가 향상되었으나 결과를 일반화하기 어려움 (n=18)

-방광암(총 2편)

구분	비교 검사	결과
진단	CT	MET 섭취값이 높을수록 종양 병기가 높은 경향이 있음 (민감도 0.78, 양성 예측도 1, 검사 정확도 0.78)
	단일군 연구	전체 1편으로 진단 정확성이 낮았음
치료효과 판정	NR	치료효과가 향상되었으나 결과를 일반화하기 어려움(n=29)

-신장암(총 1편)

구분	비교 검사	결과
진단	CT	일차 종양과 전이 병변 검출되었으나 일반화하기 어려움 (n=13)

-폐암(총 4편)

구분	비교 검사	결과
약성 종양 진단	FDG PET	진단 정확도는 유의한 차이 없음
진단	CT	(3편 중 1편) 민감도, 진단 정확도 우수

2. 평가목적

본 평가는 [11C]-메치오닌 뇌 PET 검사의 임상적 안전성 및 효과성에 대한 최신 근거를 제공하고 동 검사 사용에 관한 권고등급을 결정하기 위함이다.

1. 체계적 문헌고찰

1.1 개요

본 평가는 건강보험심사평가원의 고시항목(다-339)을 토대로 행위를 규정하고, 이전의 신의료기술평가에 사용된 PICO 검색 전략을 활용하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 의료기술의 최종 평가범위와 방법은 “[11C]-메치오닌 PET에 대한 안전성 및 효과성 평가 소위원회(이하, ‘소위원회’라 한다)”의 검토를 거쳐 확정하였다.

1.2 핵심질문

아래의 핵심질문을 바탕으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- KQ1. 뇌종양 의심 환자에서 종양의 진단, 치료전략 수립 등에 사용되는 [11C]-메치오닌 PET의 안전성 및 효과성은 어떠한가?

문헌검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD의 초안을 작성한 후 제1, 2차 소위원회 심의를 거쳐 확정하였다(표 2.1).

표 2.1 PICORTS-SD 세부 내용

대상자 (Population)	뇌종양 (의심) 환자
중재 검사 (Intervention)	[11C]-메치오닌 양전자방출단층촬영*
비교 검사 (Comparators)	<ul style="list-style-type: none"> • [18F]-FDG 양전자방출단층촬영* 등 • 뇌 전산화단층촬영, 뇌 자기공명영상 등
참조 검사 (Reference)	조직병리 검사, 임상 추적관찰에 의한 진단
결과변수 (Outcomes)	안전성 검사로 인한 합병증 및 방사성의약품 관련 부작용
	효과성 · 암과 양성 병변 감별, 재발(잔여) 종양 진단정확도 · 조직학적 특성과의 상관성 · 치료전략 수립 및 임상결과 평가에의 영향
	경제성 해당 사항 없음
	사회적 가치 해당 사항 없음
추적관찰 기간 (Time)	제한 없음
임상 세팅 (Setting)	제한 없음
연구유형 (Study Design)	제한 없음

*PET/CT 융합 영상기술을 포함

1.3 문헌검색

1.3.1 국외

국외 데이터베이스 검색은 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials 3개의 전자 데이터베이스를 통해 수행되었다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 Mesh term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색 기능을 적절히 활용하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 문헌 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)	http://ovidsp.tx.ovid.com
Ovid EMBASE	http://ovidsp.tx.ovid.com
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	http://ovidsp.tx.ovid.com

1.3.2 국내

국내 데이터베이스는 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 문헌 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

소위원회에서는 양전자방출단층촬영의 도입 시기는 1990년이지만 PET/CT 융합 기술이 단독 PET보다 정확도가 높아 최신 문헌이 현재 의료 현실을 가장 잘 반영한다고 판단하였다. 따라서 신의료기술평가 당시 검색일(2012년 6월)을 고려하여, 2010년을 기준으로 현재까지 출판된 최신 연구로 검토 범위를 제한하였다. 출판언어는 한국어 및 영어로 작성된 문헌으로 제한하였다.

1.4 연구선정

사전에 정의된 기준을 바탕으로 문헌을 체계적으로 선별하고 제외하였다. 1차 선택 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 주제와의 연관성이 부족한 문헌을 배제하였으며, 2차 선택과정에서는 초록만으로 판단이 어려운 문헌의 전문을 검토하여 선택 및 배제 기준에 따라 핵심 질문에 부합하는 연구를 최종 선정하였다. 검색된 문헌은 두 명의 검토자가 독립적으로 평가하였고, 평가자 간 의견 차이가 있는 경우 소위원회의 서면 자문을 통해 최종 합의하였다. 선택 및 배제 기준의 세부 사항은 <표 2.4>에 제시하였으며, 연구 선택배제 과정에서 고려된 주요 사항은 아래와 같다.

첫째, 뇌종양 분야의 치료와 진단 기술이 시간이 지남에 따라 크게 발전하였기 때문에 신의료기술평가 당시 검색일(2012년 6월)을 고려하여, 2010년부터 현재까지 출판된 최신 연구로 검토 범위를 제한하였다. 데이터분석의 정확도를 확보하기 위해 진단정확도가 보고된 연구 중 2x2 교차표 값이 제시되지 않았거나 계산할 수 없는 연구는 제외하였다.

둘째, 해당 검사는 종양세포의 증식 활동을 평가하고 기존 검사로는 파악하기 어려운 추가적인 진단 정보를 제공할 수 있어 임상적으로 유의미하다고 판단되었다. 이에 평가 목표와 직접적으로 관련이 없는 종양의 등급 평가나 유형 진단을 주된 목적으로 한 연구는 배제하였다.

셋째, 신의료기술평가에서는 아미노산 방사성 추적자와 비교한 일부 문헌(Grosu 등., 2011)을 제외하였으나 동일한 원리의 방사성 표지자를 사용한 검사법도 임상적 유용성이 다를 것으로 판단하여 본 평가에서는 포함하였다.

넷째, 조직생김이 어려운 고령 환자 등에서 해당 검사가 종양 증식도를 얼마나 정확하게 예측할 수 있는지를 평가하기 위하여 Ki-67, 세포 밀도(cell density) 등 임상적으로 중요한 조직학적 지표를 기준으로 문헌을 검토하였다.

표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> • 뇌종양 (의심) 환자를 대상으로 한 연구 • [11C]-메치오닌 PET 또는 PET/CT를 수행한 연구 • 2010년부터 현재까지 출판된 문헌 	<ul style="list-style-type: none"> • 핵심질문과 비교 검사의 급여 적응증이 불일치하는 경우 • 사전에 정의한 결과지표 중 하나 이상을 포함하지 않는 경우 • 동물실험 연구 및 전임상연구 • 원저가 아닌 연구 • 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 연구 • 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문 등 peer-review를 거치지 않은 경우) • 단일 사례 연구, 중복으로 게재된 문헌

1.5 비뿔림위험 평가

비뿔림위험은 연구 유형에 따라 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)와 Risk of Bias Assessment tool for Non-randomized Studies (RoBANS ver.2)을 이용하여 두 명의 평가자가 독립적으로 검토하였으며, 의견이 일치하지 않을 경우 논의를 통해 최종 결론을

도출하였다. 진단정확성 연구의 평가를 목적으로 개발된 QUADAS-2는 7개의 문항으로 구성되어 있으며, 각 문항은 비뚤림 위험을 'low', 'high', 'unclear' 중 하나로 평가한다. 'low'는 비뚤림 위험이 낮은 경우를, 'high'는 비뚤림 위험이 높은 경우를, 'unclear'는 비뚤림 위험이 명확하지 않은 경우를 의미한다. 해당 도구는 평가 항목으로 환자 선택 시 연속적 표본 사용 여부, 환자 대조군 설계 회피 여부, 중재 검사 결과가 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는지 여부, 임계값이 사전에 명시되었는지 여부, 참고표준 검사가 질병 상태를 정확히 구분할 수 있는지 여부 등을 포함하며, 이러한 항목들을 바탕으로 연구의 비뚤림 위험과 실제 임상에서의 적용성을 평가하였다. 비무작위연구(NRS)의 경우에는 RoBANS를 기준으로 평가하였다. 해당 도구의 총 8개 문항을 기준으로 비뚤림 위험을 '낮음', '높음', '불확실' 중 하나로 평가하며, 평가결과가 '낮음'으로 나타날 경우 비뚤림의 영향이 크지 않은 것으로 간주하였다. 비뚤림위험 평가 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]에 제시하였다.

1.6 자료추출

사전에 설정된 양식을 바탕으로 두 명의 평가자가 독립적으로 자료를 추출하였다. 우선, 한 명의 평가자가 양식에 따라 문헌을 정리한 후, 다른 평가자가 이를 독자적으로 검토하였고, 그 과정에서 의견 차이가 있을 경우 논의를 통해 조정하였다. 자료 수집 양식은 평가자가 초안을 작성한 후 소위원회의 논의를 거쳐 확정하였으며 주요 항목에는 연구의 일반적 특성(대상국가, 연구설계 등), 연구대상자, 중재 검사, 참고 표준 및 영상 비교 검사, 사전에 정의된 결과지표(진단정확도, 조직학적 특성과의 상관성, 의료결과에 미치는 영향 등)를 포함하였다.

1.7 자료분석

정량적 분석이 가능한 경우 메타분석을 수행하였으며, 그렇지 않은 연구 결과는 정성적으로 기술하였다. 진단정확성 연구에서 2x2 교차표가 제시되지 않은 경우, 결과 변수(민감도, 특이도 등)와 환자수를 바탕으로 해당 값을 역산출하여 메타분석을 수행하였다. 문헌간 통계적 이질성은 Summary Receiver Operating Characteristic (SROC) 곡선에서 예측 구역(prediction region)을 벗어나는 패턴과 비정상적인 곡선 형태를 기준으로 평가하였다.

조직학적 상관성을 보고한 연구는 Fisher의 z-변환 모형을 사용하여 메타분석을 수행하였으며, 통계적 이질성은 I^2 통계량과 함께 유의수준 10%에서 판단하였다.

자료 분석 프로그램은 Stata/MP 18과 R (version 4.2.2)을 이용하였다.

2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 결과를 반영하여후 최종 심의를 거친 후 아래의 권고 등급 체계에 따라 권고 등급을 확정하였다.

표 2.5 권고등급 체계

권고등급	설명
권고함 (Recommended)	평가대상의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 충분하고, 이를 종합적으로 검토한 결과 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
약하게 권고함 (Weakly recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 비교기술 대비 상대적으로 약하거나 유사하여, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 제한적 사용을 권고함
권고하지 않음 (Not recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거를 종합적으로 검토한 결과, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
권고보류 (Deferred recommendation)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성 또는 효과성 등에 대한 근거가 충분하지 않아, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급을 결정할 수 없음 ※ 근거가 불충분한 사유로는 연구 결과의 질적·양적 부족 문제 등이 있으며, 추가 연구나 데이터가 필요한 부분에 대해 명시할 수 있음

1. 연구선정 결과

1.1 연구선정 개요

본 평가에서는 국내외 전자 데이터베이스를 활용하여 총 3,499편의 문헌을 검색하고, 중복문헌을 제외한 2,551편을 연구선정 과정에 포함하였다. 이후 제목과 초록을 검토하여 평가 주제와 연관성이 있는 351편의 문헌을 1차적으로 선별하였으며, 문헌의 전문을 검토한 결과, 연구 선택 기준에 따라 [11C]-메치오닌 PET을 이용한 뇌종양 관련 총 57편을 최종적으로 선정하였다.

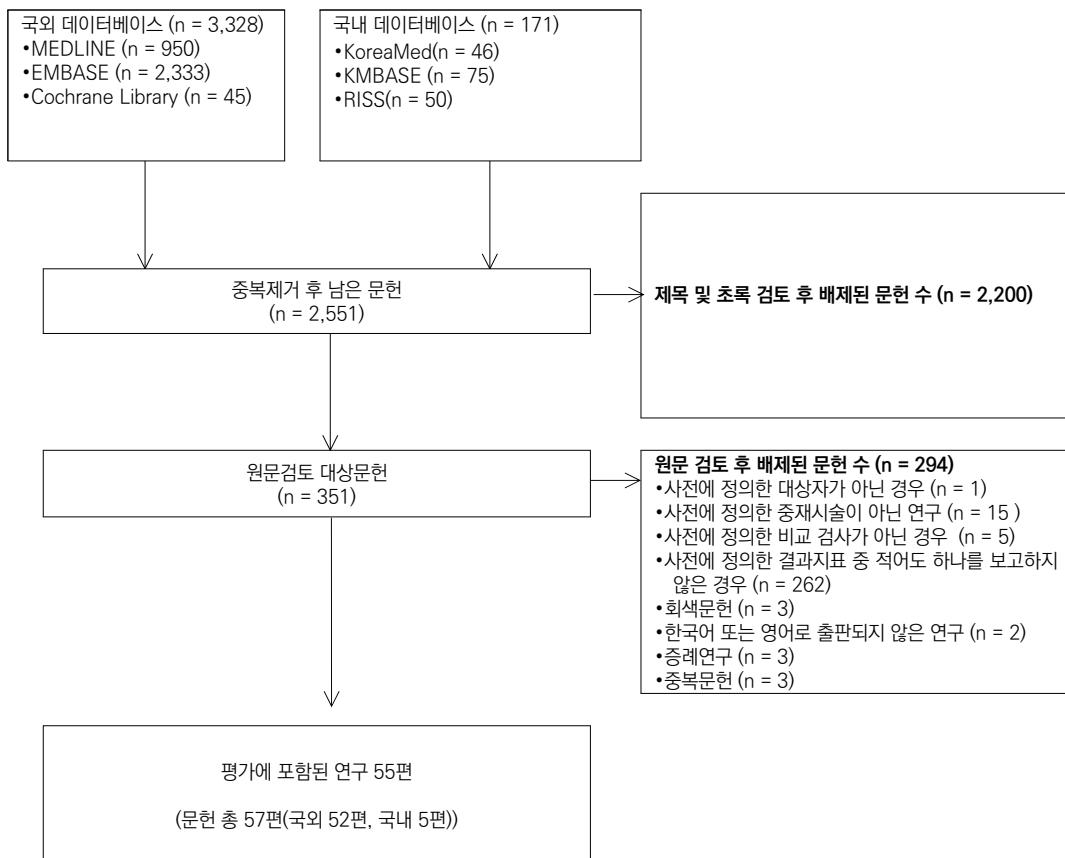


그림 3.1 연구 선정 절차도

1.2 선택연구 특성

[11C]-메치오닌 뇌 PET 검사에 대한 선택연구는 총 55편(57편의 문헌)으로, 수행 국가는 일본 26편(27편의 문헌), 중국 7편, 한국 4편(5편의 문헌) 순으로 많았다. 진단정확도 결과가 보고된 39편 중 대부분은 임상진단 및 조직병리 검사와 비교하여 재발(잔여) 종양의 진단정확도를 확인하였으며, 대체 가능성을 평가하기 위한 참고영상 검사로 [18F]-FDG PET와 MRI와 비교한 문헌이 각 9편, 7편이었다.

조직학적 특성과의 상관성과 임상 및 의료결과에 미치는 영향은 각 9편에서 보고하였다. 세포증식도를 평가한 문헌의 대부분은 Ki-67 혹은 세포 밀도(cell density, CD) 지표와 비교하였으며, 미세혈관 밀도(microvessel density, MVD)와의 상관성 결과를 제시한 문헌은 2편이었다. 치료방침설정 관련 문헌에서는 [11C]-메치오닌 PET 결과를 바탕으로 치료계획 변화에 따른 생존결과를 보고한 연구가 4편이었고 치료효과 판정과 관련하여 치료반응 여부를 기준으로 반응군과 비반응군 간 생존결과를 비교분석한 연구가 3편이었다. 선택된 문헌의 주요 특성은 다음 <표 3.1>에 제시하였다.

표 3.1 평가 연구의 주요 특성

※연도 내림차순

SN	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 질환	환자수, 명	연령, 세	[11C]-MET PET			비교 검사			결과지표	
							투약용량, MBq	양성 판정기준	수행목적	참고표준	영상진단	진단정확도	조직학적 특성과의 상관성	임상 및 의료결과에 영향
1	Bono (2024) ³⁾	이탈리아	후향적 코호트	측두엽 신경교종 (II, III)	52	39(32-48)	-	TNSRmax 및 시각적 평가	치료방침설정	n.a.	MRI	n.a.	n.a.	발작조절
2	Kaneko (2024)	일본	진단적 코호트	뇌 전이암 (홍부암)	45	65.4	370	TNSR, SUV max	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
3	Chen (2023)	중국	진단적 코호트	신경교종	113	19-74	555-740	TNSRmax 등	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
4	Ohmura (2023) ^{a)}	일본	진단적 코호트	뇌종양 의심	129	57.8-66.6	3.5/kg	TNSR 및 시각적 평가	종양 감별 및 재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
5	Ohmura (2023) ^{b)}	일본	후향적 코호트	GBM	26	69	3.5/kg	n.a.	치료방침설정	n.a.	MRI	n.a.	n.a.	생존결과
6	Bag (2022)	미국	진단적 코호트	신경교종 (II, III)	26	2-25	740/1.7 m2	TNSRmean 1.4 및 시각적 평가 등	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	MRI	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
7	Beppu (2022)	일본	진단적 코호트	IDH-돌연변이 저등급 신경교종	30	25-61	317-346	TNSR 1.6	재발(잔여) 종양 진단	조직병리 검사	n.a.	Sn, Sp	n.a.	n.a.
8	Yamaki (2022)	일본	진단적 코호트	뇌종양 의심	101	51.4	371.2	TNSRmax, TNSRmean 등	종양 진단	조직병리 검사	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.

SN	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 질환	환자수, 명	연령, 세	[11C]-MET PET			비교 검사			결과지표	
							투약용량, MBq	양성 판정기준	수행목적	참고표준	영상진단	진단정확도	조직학적 특성과의 상관성	임상 및 의료결과에 영향
9	Yamaguchi (2021) ¹⁾	일본	진단적 코호트	GBM	59	55.5(10-76)	250	TNSR 및 시각적 평가	재발(잔여) 종양 진단	조직병리 검사, 영상진단	[18F]-FDG	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
10	Govaerts (2021)	네덜란드	진단적 코호트	뇌 전이암 (폐암, 유방암 등)	26	53.8-71	205 (199-213)*	TNSR max-mean 등	재발(잔여) 종양 진단	영상 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
11	Gao (2021)	중국	진단적 코호트	신경교종	22	31-55	220-550	전문의 판독	재발(잔여) 종양 진단	조직병리 검사, 영상진단	MRI	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
12	Hirono (2021) ³⁾	일본	후향적 코호트	IDH-야생형 GBM	30	57(19-78)	370	n.a.	치료방침설정	n.a.	MRI	n.a.	n.a.	생존결과
13	Miyakita (2021)	일본	진단적 코호트	PCNSL	36	35-86	4/kg	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	MRI	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
14	Pessina (2021)	이탈리아	전향적 코호트	GBM	93	23-77	300-500	n.a.	치료방침설정	n.a.	MRI	n.a.	n.a.	종양경계 최적화
15	Miller (2020)	미국	후향적 코호트	GBM	37	20-75	740	n.a.	치료효과 평가	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	생존결과
16	He (2019)	중국	진단적 코호트	신경교종	90	40(3-78)	7.4/kg	TNSR 및 시각적 평가	종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	[18F]-FDG	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
17	Hirono (2019)	일본	진단적 코호트	GBM	44	27-80	370-720	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	영상 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.

SN	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 질환	환자수, 명	연령, 세	[11C]-MET PET			비교 검사			결과지표	
							투약용량, MBq	양성 판정기준	수행목적	참고표준	영상진단	진단정확도	조직학적 특성과의 상관성	임상 및 의료결과에 영향
18	Hotta (2019)	일본	진단적 코호트	뇌종양 (신경교종, 뇌 전이암)	41	55.5	384	TNSR 및 방사선정보학 (radiomics)	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
19	Kudulaiti (2019) ³⁾	중국	진단적 코호트	신경교종	109	41.3(9-72)	10 mCi	TNSR	종양 진단	조직 검사, 임상기준	MRS	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
20	Qiao (2019) ³⁾	중국	진단적 코호트	신경교종 (Ⅲ,Ⅳ)	42	-	370-738.8	TNSRmax 및 시각적 평가	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	MRI	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
21	Kits (2018)	스웨덴	진단적 코호트	뇌종양 (신경교종, 수막종 등)	30	47	6/kg	TNSRmax, TNSRmean	재발(잔여) 종양 진단	신경병리 검사	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
22	Mitamura (2018)	일본	진단적 코호트	수막종	22	61.7(17-84)	6/kg	n.a.	세포 증식도 평가	조직병리 검사	[18F]-FDG*	n.a.	Ki-67 index	n.a.
23	Okita (2018)	일본	진단적 코호트	신경교종	9	31-81	111-222	n.a.	세포 증식도 평가	조직병리 검사	n.a.	n.a.	cell density	n.a.
24	박지은 (2018)	한국	진단적 코호트	신경교종	43	52.1(32-73)	555	TNSRmax, TNSR90	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
25	Deuschl (2018) ³⁾	독일	진단적 코호트	신경교종	50	49.9	801.7	TNSR 및 시각적 평가	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	MRI	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
26	Deuschl (2017) ³⁾	독일	전향적 코호트	GBM	11	36-63	704.1	n.a.	치료효과 평가	n.a.	MRI	n.a.	n.a.	생존결과

SN	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 질환	환자수, 명	연령, 세	[11C]-MET PET			비교 검사			결과지표	
							투약용량, MBq	양성 판정기준	수행목적	참고표준	영상진단	진단정확도	조직학적 특성과의 상관성	임상 및 의료결과에 영향
27	Garcia (2017)	스페인	진단적 코호트	신경교종 (Ⅲ,Ⅳ)	30	55	6/kg	TNSR 2.35	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp	n.a.	n.a.
28	Martinez- Amador (2017)	스페인	진단적 코호트	신경교종	35	44.1	550-740	TNSRmax 및 시각적 평가	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
29	Tomura (2017)	일본	진단적 코호트	뇌 전이암 (폐암, 유방암 등)	15	63.3	-	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	조직병리 검사	MRI, [18F]-FDG	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
30	Yomo (2017)	일본	진단적 코호트	뇌 전이암 (폐암, 유방암 등)	32	14-87	370	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
31	정태영 (2017) ^{a)}	한국	진단적 코호트	악성 신경교종	42	45.6(13-75)	7/kg	TNSR 등	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
32	정태영 (2017) ^{b)}	한국	진단적 코호트	뇌 전이암 (폐암, 유방암 등)	48	62(45-75)	7/kg	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
33	Beppu (2016)	일본	전향적 코호트	GBM	20	22-76	325-398	n.a.	치료효과 평가	n.a.	MRI	n.a.	n.a.	생존결과
34	Feng (2016)	중국	진단적 코호트	뇌하수체 선종	43	20-71	280-450	전문의 판독	종양 진단	조직병리 검사	[18F]-FDG	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
35	Tanaka (2016)	일본	진단적 코호트	신경교종	23	53.6(13-84)	6/kg	n.a.	세포 증식도 평가	조직병리 검사	n.a.	n.a.	Ki-67 index	n.a.

SN	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 질환	환자수, 명	연령, 세	[11C]-MET PET			비교 검사			결과지표	
							투약용량, MBq	양성 판정기준	수행목적	참고표준	영상진단	진단정확도	조직학적 특성과의 상관성	임상 및 의료결과에 영향
36	Minamimoto (2015)	일본	진단적 코호트	뇌종양 (신경교종, 뇌 전이암)	70	53.5(26-85)	220.8-738. 8	TNSR, SUV max 등 및 시각적 평가	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
37	Manabe (2015)	일본	진단적 코호트	신경교종	46	52.4†	366.3	전문의 판독	세포증식도 평가	조직병리 검사	[18F]-FDG	n.a.	Mib-1 LI	n.a.
38	D'Souza (2014)	인도	진단적 코호트	신경교종 (Ⅲ,Ⅳ)	29	15-61	-	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	MRS	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
39	Takenaka (2014)	일본	진단적 코호트	신경교종 (Ⅱ,Ⅲ)	50	45.6†	7/kg	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	조직병리 검사	[18F]-FDG	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
40	Momose (2014) ³⁾	일본	후향적 코호트	뇌 전이암(폐암, 유방암 등)	88	61.3†	250-300	n.a.	치료방침설정	n.a.	MRI	n.a.	n.a.	생존결과
41	Rodriguez- Barcelo (2014)	스페인	진단적 코호트	GH 분비 뇌하수체 선종	17	47(29-65)	4/kg	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	임상화학 검사	[18F]-FDG	Sn, Sp	n.a.	n.a.
42	Santoni (2014)	이탈리아	진단적 코호트	신경교종	53	18-71	210	전문의 판독	재발(잔여) 종양 진단	영상 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp	n.a.	n.a.
43	Schinkelsho (2014)	이탈리아	전향적 코호트	신경교종 (Ⅱ-Ⅳ)	31	53	4/kg	n.a.	치료방침설정	n.a.	CT/MRI	n.a.	n.a.	생존결과
44	Ikeda (2013)	일본	진단적 코호트	수막종	37	54.5	4/kg	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	조직병리 검사	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.

SN	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 질환	환자수, 명	연령, 세	[11C]-MET PET			비교 검사			결과지표	
							투약용량, MBq	양성 판정기준	수행목적	참고표준	영상진단	진단정확도	조직학적 특성과의 상관성	임상 및 의료결과에 영향
45	Arita (2012)	일본	진단적 코호트	신경교종 (II-IV)	11	50.6(25-75)	186-280	n.a.	세포 증식도 평가	조직병리 검사	n.a.	n.a.	cell density, Ki-67	n.a.
46	Arbizu (2012) ²⁾	스페인	진단적 코호트	신경교종	23	42.1(10-73)	622.8	전문의 판독	종양 진단	조직병리 검사	MRI	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
47	Jung (2012)	한국	진단적 코호트	GBM	12	55-77	7/kg	n.a.	세포 증식도 평가	조직병리 검사	n.a.	n.a.	cell density, MVD, Ki-67 index	n.a.
48	Li (2012) ²⁾	중국	진단적 코호트	신경교종	80	38(6-79)	370-555	전문의 판독	종양 감별 및 재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	[18F]-FDG	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
49	Miyake (2012)	일본	진단적 코호트	신경교종 (II-IV)	54	52(22-86)	113-389	n.a.	세포 증식도 평가	조직병리 검사	[18F]-FDG	n.a.	Ki-67	n.a.
50	Shishido (2012)	일본	진단적 코호트	신경교종 (II, III)	21	54(22-71)	215 (126-318)	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
51	Tripathi (2012) ²⁾	인도	진단적 코호트	뇌종양 (신경교종, 수모세포종 등)	35	33.7(5-65)	550-740	TNSR 및 시각적 평가	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	[18F]-FDG	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
52	Okamoto (2011)	일본	진단적 코호트	뇌종양 (신경교종, 뇌 전이암 등)	29	56.3(14-80)	355.8	TNSR, SUVmax	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
53	Kawai (2011)	일본	진단적 코호트	GBM	10	57.8(27-72)	160-290	n.a.	세포 증식도 평가	조직병리 검사	[18F]- FMISO*	n.a.	Ki-67	n.a.

SN	제1저자 (출판연도)	연구 국가	연구 설계	대상 질환	환자수, 명	연령, 세	[11C]-MET PET			비교 검사			결과지표	
							투약용량, MBq	양성 판정기준	수행목적	참고표준	영상진단	진단정확도	조직학적 특성과의 상관성	임상 및 의료결과에 영향
54	Grosu (2011)	독일	진단적 코호트	뇌종양 (신경교종, 뇌 전이암)	42	-	185-370	TNSR	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	[18F]- FET	Sn, Sp	n.a.	n.a.
55	Galldiks (2010)	독일	진단적 코호트	뇌종양 의심	39	15(2-21)	11.0/kg	TNSR	종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	n.a.	Sn, Sp 등	n.a.	n.a.
56	김용휘 (2010) ²⁾	한국	진단적 코호트	신경교종 (II, III)	10	46.1(31-66)	NR	TNSR _{max}	재발(잔여) 종양 진단	조직 검사, 추적관찰 진단	[18F]-FDG, MRI	Sn, Sp	n.a.	n.a.
57	Okita (2010)	일본	진단적 코호트	신경교종 (II-IV)	11	9-66	111-222	n.a.	세포 증식도 평가	조직병리 검사	n.a.	n.a.	cell density, Ki-67 index, MVD	n.a.

결과값: mean(range) 또는 median(IQR). MET, methionine. GBM, glioblastoma. DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma. PCNSL, primary central nervous system Lymphoma. DNET, dysembryoplastic neuroepithelial Tumor. GH, growth hormone. FET, fluoroethyl-L-tyrosine. FMISO, fluoromisonidaxole. MRS, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. MVD, microvessels density. Sn, Sensitivity. Sp, Specificity; SUV, Standardized UPtake Value; TNSR, target to normal SUV ratio

WHO 4등급: I-IV. 정상 조직 대비 병변 섭취율에 해당하는 지표는 target to normal SUV ratio (TNSR)로 통일함. 1) 안전성 결과 보고. 2) HTA 대상문헌. 3) 병용 비교.

† 그룹별 평균을 종합하여 산출된 전체 연구대상자의 평균 연령

*적절한 연구결과가 보고되지 않아 분석에서 제외됨

1.3 비뚤림위험 평가

1.3.1 진단법평가연구

선택된 총 48편(진단법평가 39편, 세포증식도 평가 9편)은 QUADAS-2를 이용하여 비뚤림위험을 평가하였다. 환자 선택(Patient selection) 영역은 연속적 또는 무작위 표본추출이 이루어지지 않았거나 배제 기준이 명확하지 않은 경우 비뚤림위험에 대한 우려를 '불확실(Unclear)'로 평가하였다. 증재 검사(Index test) 영역에서는 평가자가 임상진단 결과를 알고 있었거나, 임계값이 제시되지 않았으면 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려를 '높음(High)'으로 판단하였다. 참고표준 검사(Reference standard) 영역은 증재 검사의 결과를 바탕으로 해석이 이루어진 경우 비뚤림위험에 대한 우려를 '불확실(Unclear)'로 평가하였고, 영상 검사와 추적관찰만으로 최종 진단이 내려진 한 편에 대해서는 비뚤림위험의 우려를 '높음(High)'으로 평가하였다. 연구진행과 시점(Flow and timing) 영역은 최종 분석에 일부 환자가 배제된 일부 연구에서 비뚤림위험에 대한 우려가 '높음(High)'으로 나타났다.

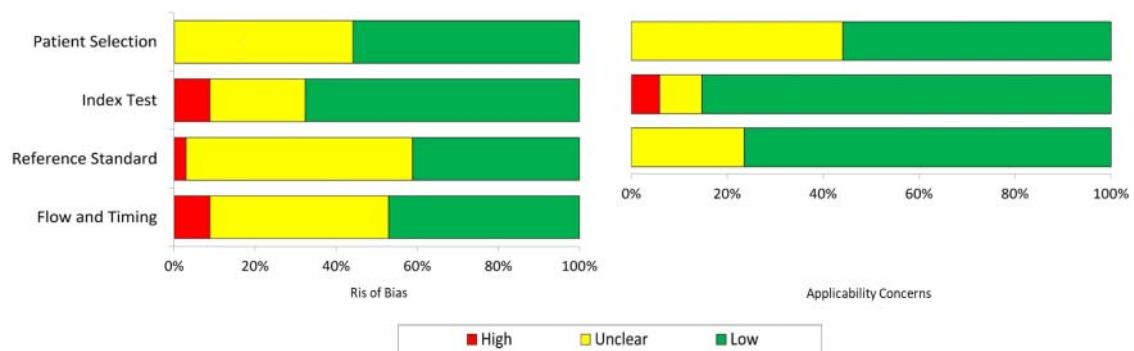


그림 3.2 QUADAS-2 비뚤림위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing	Patient Selection	Index Test	Reference Standard
김용휘 (2010)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Li (2012)	!	✔	✔	✔	!	✔	✔
Tripathi (2012)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Arbizu (2012)	!	!	✔	✔	✔	!	✔
Hirono (2019)	✔	!	!	✔	✔	!	✔
Rodriguez-Barcelo (2014)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
D'Souza (2014)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Minamimoto (2015)	!	✔	✔	✔	!	✔	✔
Tomura (2017)	!	!	✔	✔	!	!	✔
Gao (2021)	✔	!	✔	✘	!	✔	✔
Yamaki (2022)	!	✘	✔	✔	!	✘	✔
Ohmura (2023)	✔	!	!	!	✔	✔	✔
Govaerts (2021)	✔	✔	✘	!	✔	✔	!
Yamaguchi (2021)	✔	✔	!	✘	✔	✔	!
Kaneko (2024)	✔	!	!	!	✔	✔	!
Chen (2023)	✔	!	!	!	✔	✔	✔
Kits (2018)	✔	✔	!	✔	✔	✔	!
Beppu (2022)	!	✔	✔	✔	!	✔	✔
Okita (2018)	!	!	!	✔	!	✘	!
Miyakita (2021)	!	✘	!	✔	!	✔	✔
Hotta (2019)	!	✔	!	!	!	✔	✔
박지은 (2018)	✔	✔	!	!	✔	✔	✔
Garcia (2017)	!	✔	!	!	✔	✔	!
Martinez-Amador (2017)	✔	✘	!	!	✔	✔	✔
Yomo (2017)	✔	✔	!	!	✔	✔	✔
Ikeda (2013)	✔	✔	✔	!	✔	✔	✔
정태영 (2017)	!	✔	!	!	!	✔	✔
Tanaka (2016)	!	✔	!	✔	!	✔	✔
정태영 (2017)	✔	✔	!	!	✔	✔	✔
Arita (2012)	✔	✔	✔	✘	✔	✔	✔
Santoni (2014)	✔	✔	!	!	✔	✔	!
Okita (2010)	!	✔	!	✔	!	✔	!
Galldiks (2010)	!	✔	✔	!	!	✔	✔
Okamoto (2011)	✔	✔	✔	!	✔	✔	✔
Jung (2012)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Shishido (2012)	✔	✔	✔	!	✔	✔	✔
Bag (2022)	!	✘	✔	!	!	✔	✔
Mitamura (2018)	!	✔	✔	✔	!	✔	✔
Deuschl (2018)	✔	✔	✔	!	✔	✔	✔
Manabe (2015)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Miyake (2012)	!	✔	✔	!	!	✔	✔
Grosu (2011)	✔	✔	✔	✘	✔	✔	✔
He (2019)	!	✔	✔	!	!	✔	✔
Qiao (2019)	✔	✔	!	!	✔	✔	!
Feng (2016)	!	✔	✔	✔	!	✔	✔
Takenaka (2014)	✔	✔	✔	!	✔	✔	✔
Kawai (2011)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Kudulaiti (2019)	✔	✔	!	!	✔	✔	!

✘ 높음
 ! 불확실
 ✔ 낮음

그림 3.3 QUADAS-2 비틀림위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

1.3.2 비무작위연구

치료방침설정 및 예후 평가에 관한 9편의 비무작위연구는 RoBANS를 이용하여 비뚤림위험을 평가하였다. 대상군 선정(Target group selection) 항목은 과반수 연구에서 연구참여자의 선정 및 배제기준이 명시되지 않아 비뚤림위험에 대한 우려가 ‘불확실(Unclear)’로 나타났으며, 교란변수(Confounders) 보정이 이루어지지 않은 일부 연구에서 비뚤림위험에 대한 우려가 높았다. 눈가림(blinding) 항목에서는 생존 분석과 같이 평가자의 개입을 최소화할 수 있는 연구설계가 아니거나, 탈락률 정보가 부족한 후향적 연구에서 비뚤림위험에 대한 우려가 ‘불확실 (Unclear)’로 나타났다. 대상군 비교가능성(Comparability of the target group)과 선택적 결과보고(Selective outcome reporting) 영역에서는 비뚤림위험에 대한 우려가 전반적으로 낮았다.

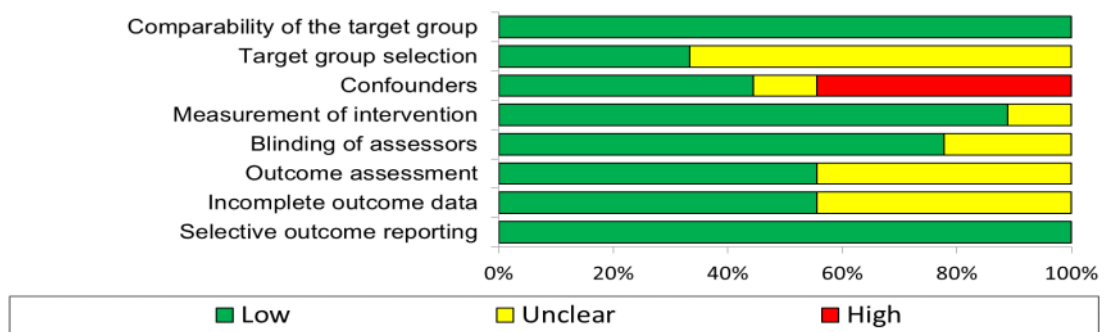


그림 3.4 RoBANS 비뚤림위험 우려 그래프

Risk of Bias Assessment Tool for Nonrandomized Studies 2.0

	Comparability of the target group	Target group selection	Confounders	Measurement of intervention/exposure	Blinding of assessors	Outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting
Schinkelsho (2014)	Low	Unclear	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Low
Momose (2014)	Low	Unclear	High	Unclear	Low	Unclear	Low	Low
Beppu (2016)	Low	Unclear	High	Low	Low	Low	Unclear	Low
Deuschl (2017)	Low	Low	High	Low	Low	Unclear	Unclear	Low
Hirono (2021)	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low
Bono (2024)	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low	Low	Low
Miller (2020)	Low	Unclear	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Pessina (2021)	Low	Unclear	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Ohmura (2023)	Low	Unclear	High	Low	Low	Low	Low	Low

그림 3.5 RoBANS 비뚤림위험 평가 요약

2. 분석결과

2.1 안전성

선택연구의 [11C]-메치오닌 주입 용량의 범위는 111-738.8 MBq 또는 3.5-11 MBq/kg였으며, [11C]-메치오닌 뇌 PET 관련 안전성 결과는 한 편에서 보고하였다.

1) 방사성의약품 관련 이상 사례

Yamaguchi(2021) 연구에서 PET 검사 후 이상 사례가 10명(17.5%)의 환자에서 발생했으며, 메치오닌 약물과 관련된 부작용은 lactate dehydrogenase (LDH) 수치가 경미하게 상승한 1건이었다. 중대한 이상 반응(serious adverse effect, SAE)으로는 2명에서 악성 뇌종양으로 진행되는 사례가 있었으나 검사와의 직접적인 연관성은 보고되지 않았다.

표 3.2 [11C]-메치오닌의 안전성 평가결과

제1저자 (연도)	연구대상	전체 환자수	투약용량	이상 반응	발생 환자수	
					N	%
Yamaguchi (2021)	GBM	59명	250 MBq	메스꺼움	1	1.7
				치통	1	1.7
				인후염	2	3.4
				LDH 상승	1	1.7
				혈압 상승	1	1.7
				사지 통증	1	1.7
				지루성 피부염	1	1.7
				악성 신경교종	2	3.4

GBM, glioblastoma multiforme. LDH, lactate dehydrogenase.

2.2 효과성

2.2.1 진단정확도

최초 또는 재발(잔여) 종양 진단정확도를 보고한 문헌은 총 39편이었다. 뇌종양 진단정확도의 통합민감도, 통합특이도, 통합ROC 값을 산출하는 과정에서 거짓 양성(false positive, FP) 또는 거짓 음성(false negative, FN) 값이 0인 경우는 통계적 분석에서 제외되었다. 검사별 진단정확도 결과는 <표 3.3>에 제시하였다.

1) 종양 진단

암과 비종양성 병변을 감별하는 진단정확도를 보고한 연구는 6편이었으며, [11C]-메치오닌 PET 검사의 진단정확도는 통합민감도 0.86(95% CI 0.76-0.92), 통합특이도 0.75(95% CI 0.49-0.90), 통합AUC

0.89(95% CI 0.86-0.91)이었다. 통합ROC 곡선 분석 결과, 과반수 이상의 연구가 예측 구역을 벗어나 문헌 간 이질성이 확인되었으며 결과 해석에는 주의가 필요하다.

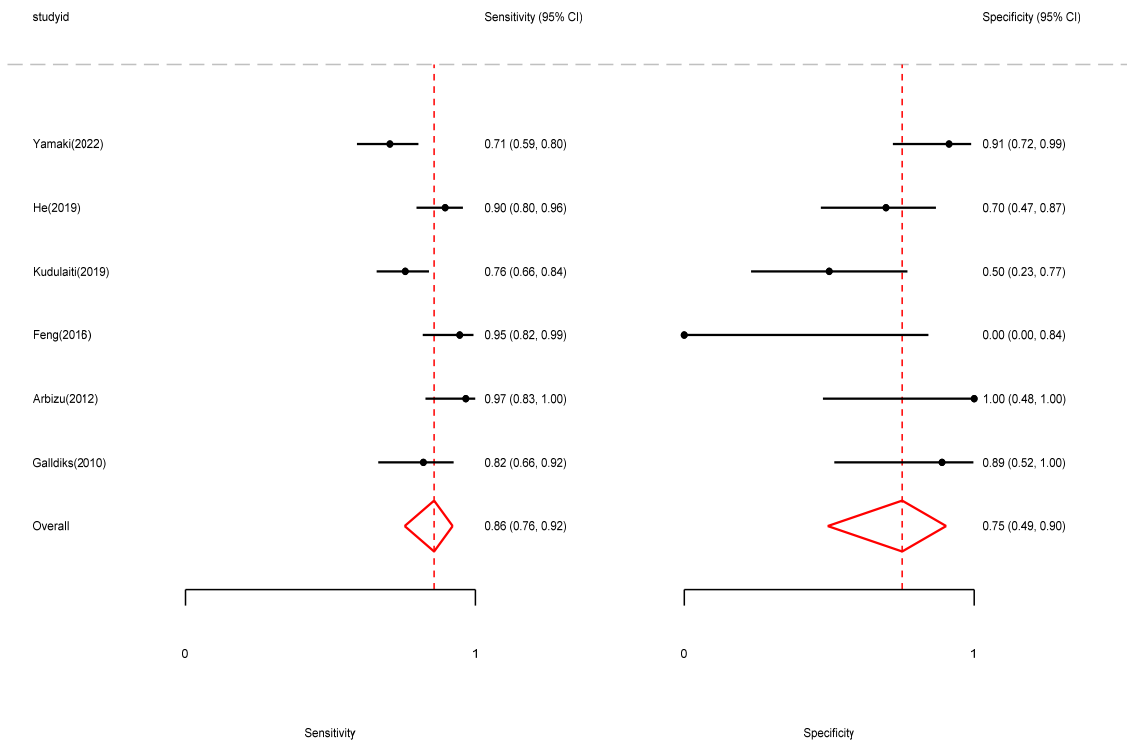


그림 3.6 [중양 진단] [11C]-메치오닌 PET 진단정확도 forest plot

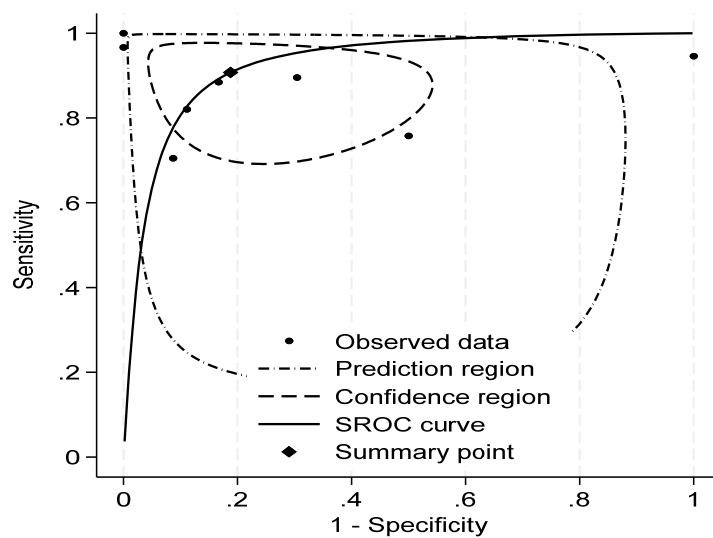


그림 3.7 [중양 진단] [11C]-메치오닌 PET 진단정확도 SROC 곡선

2) 재발(잔여) 종양 진단

재발(잔여) 종양과 치료 후 괴사(necrosis)를 포함한 비암종성 병변을 감별하는 진단정확도를 보고한 연구는 33편이었다. [11C]-메치오닌 PET 검사의 진단정확도는 통합민감도 0.87 (95% CI 0.84-0.90), 통합특이도 0.83 (95% CI 0.77-0.88), 통합AUC 0.92 (95% CI 0.90-0.94)였다(그림 3.8, 그림 3.9). 비교 검사인 [18F]-FDG PET의 진단정확도는 7편에서 보고하였으며 통합민감도 0.67 (95% CI 0.45-0.83), 통합특이도 0.92 (95% CI 0.65-0.98), 통합AUC 0.85 (95% CI 0.82-0.88)이었다(그림 3.10, 그림 3.11). MRI의 뇌종양 진단정확도는 6편에서 보고하였고 통합민감도 0.83 (95% CI 0.75-0.89), 통합특이도 0.82 (95% CI 0.69-0.91), 통합AUC 0.90 (95% CI 0.87-0.92)이었다(그림 3.12~3.13). MRI와 [11C]-메치오닌 PET 병용에 대한 진단정확도는 2편에서 보고하였으며 민감도는 0.84~0.97, 특이도는 0.93~1.00 범위를 보였고 한 연구에서 제시한 AUC 값은 0.95였다.

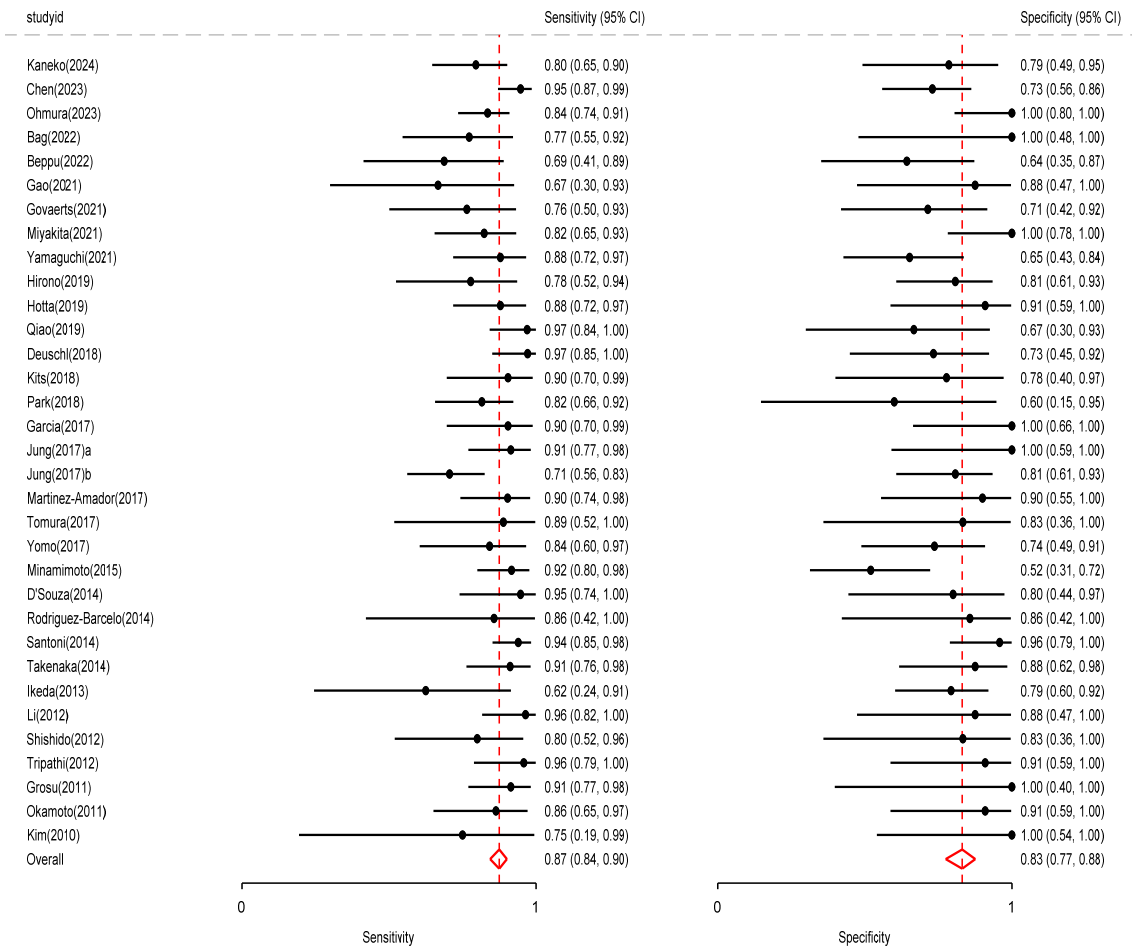


그림 3.8 [잔여 종양 진단] [11C]-메치오닌 PET 진단정확도 forest plot

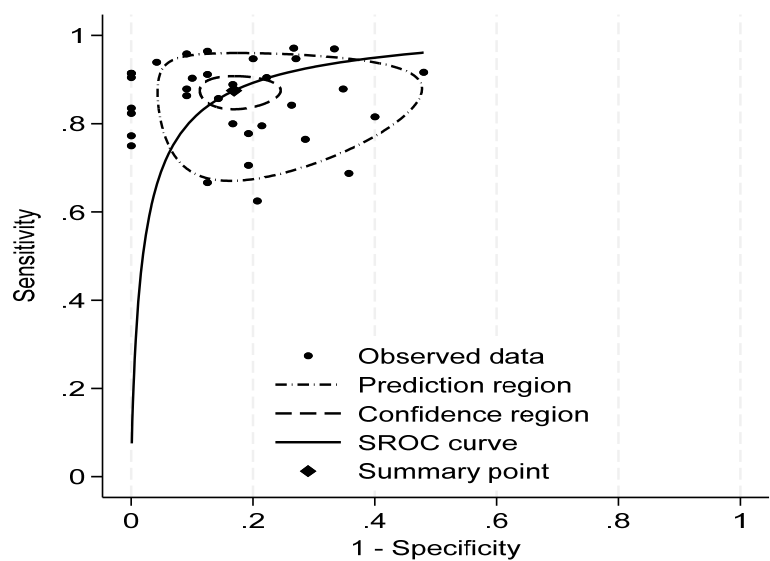


그림 3.9 [잔여 종양 진단] [11C]-메치오닌 PET 진단정확도 SROC 곡선

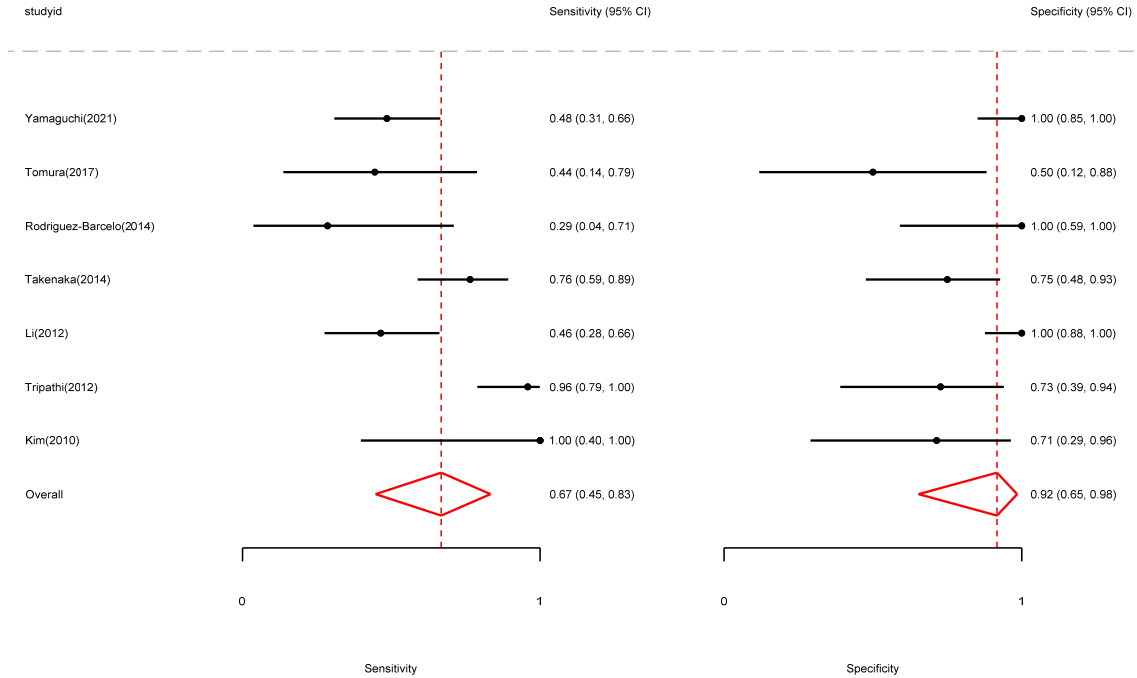


그림 3.10 [잔여 종양 진단] [18F]-FDG PET 진단정확도 forest plot

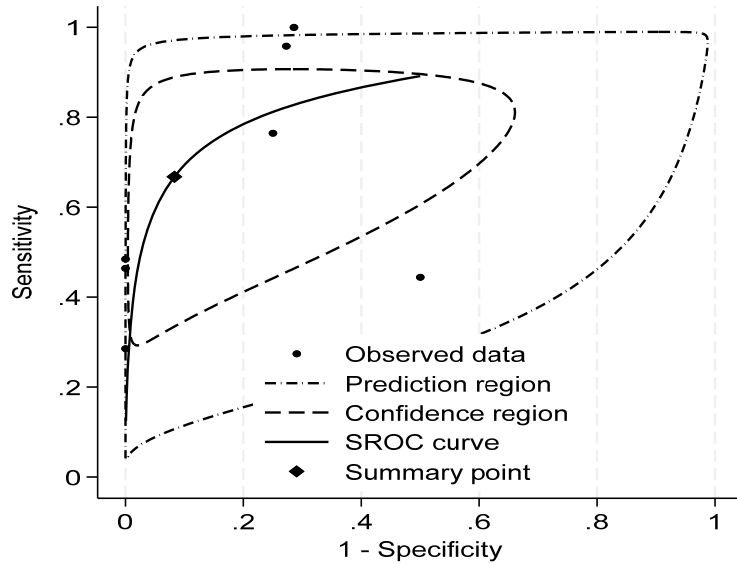


그림 3.11 [잔여 종양 진단] [18F]-FDG PET 진단정확도 SROC 곡선

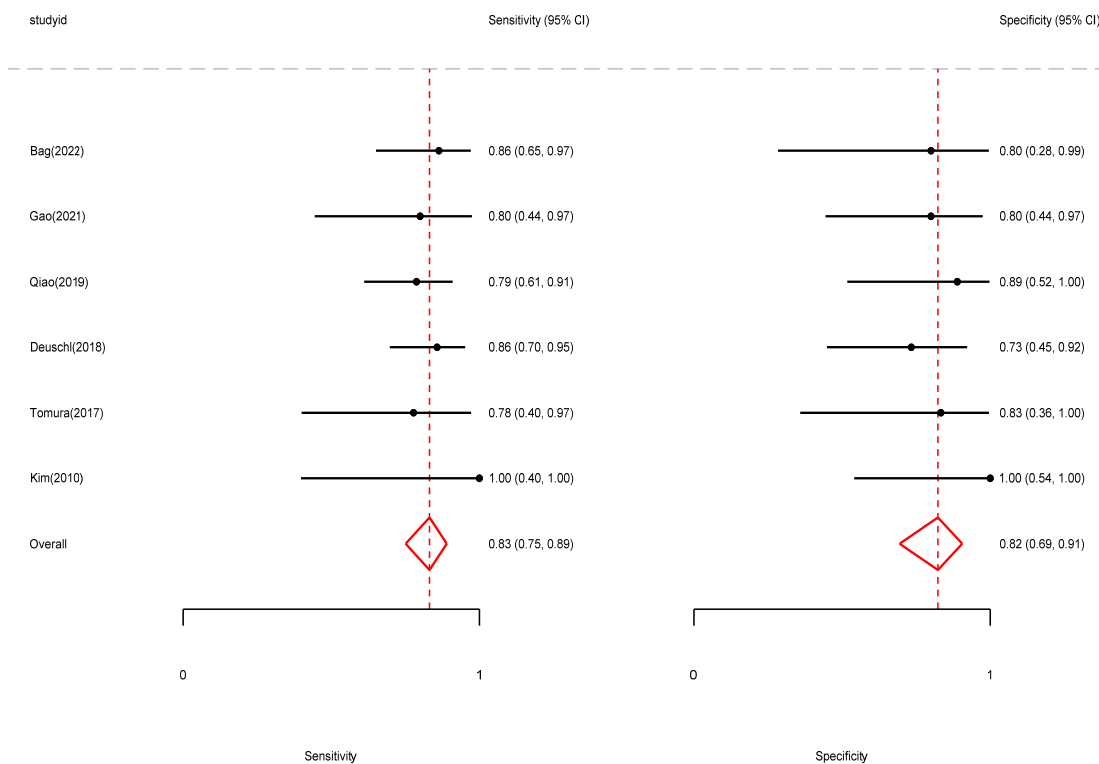


그림 3.12 [잔여 종양 진단] MRI 진단정확도 forest plot

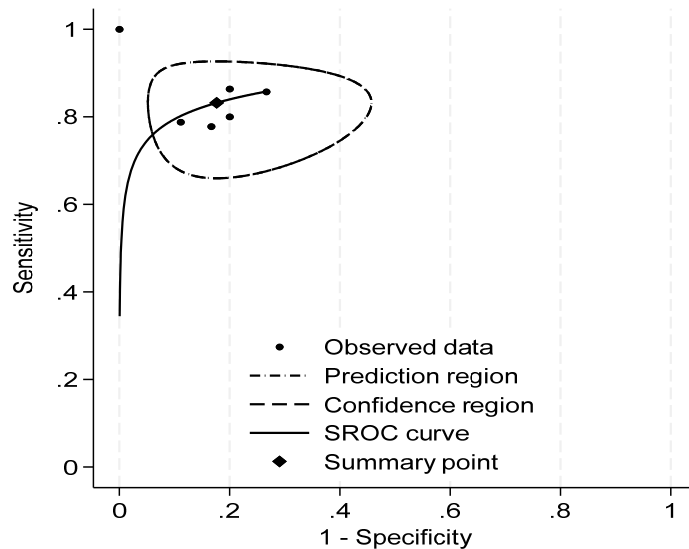


그림 3.13 [잔여 종양 진단] MRI 진단정확도 SROC 곡선

3) 민감도 분석

가. TNRmax 기준 진단

종양 대 정상조직 비율 최댓값(tumor to normal ratio max, TNRmax)을 기준으로 양성 여부를 판정한 연구는 9편이었으며, [11C]-메치오닌 PET의 재발(잔여) 종양 진단정확도는 통합민감도 0.87 (95% CI 0.80-0.92), 통합특이도 0.79 (95% CI 0.69-0.87), 통합AUC 0.87 (95% CI 0.84-0.90)이었다.

나. 영상 판독에 의한 진단

전문의 판독을 통해 양성 여부를 판정한 연구는 4편이었으며, [11C]-메치오닌 PET의 재발(잔여) 종양 진단정확도는 통합민감도 0.94 (95% CI 0.90-0.97), 통합특이도 0.81 (95% CI 0.55-0.93), 통합AUC 0.95 (95% CI 0.93-0.97)이었다.

표 3.3 진단정확도 결과

제1저자 (연도)	연구 대상		검사명	양성 판정기준	진단정확도					비고				
	환자군	대조군			TP	FP	FN	TN	민감도		특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC
Kaneko (2024)	MBT	TN	MET PET	TNR 2.12	35	3	9	11	0.79	0.77	0.92	0.54	0.82	
Chen (2023)	glioma progression	TIC	MET PET	TBRmax 1.96	72	10	4	27	0.95	0.73	0.88	0.88	0.91	
Ohmura (2023)	rGBM	TN	MET PET	진단기준 3개 충족*	66	0	13	17	0.84	1.00	1.00	0.57	0.96	
Bag (2022)	rGlioma	PsP	MET PET	TBRmax 1.82	17	0	5	5	0.77	1.00	1.00	0.50	-	
			MRI	FLAIR volume 13.76 cm3	19	1	3	4	0.86	0.80	0.95	0.57	-	
Beppu (2022)	IDH-mutant rGlioma	TIC	MET PET	SUV T/N 1.27	11	5	5	9	0.69	0.64	0.69	0.64	-	
Yamaki (2022)	BT	NNL	MET PET	Lmax/Nmax 2.04	55	2	23	21	0.71	0.91	0.97	0.48	0.85	
Gao (2021)	rGlioma	TN	MET PET	rSUVmax>3.29	6	1	3	7	0.67	0.88	0.86	0.70	-	
			MRI	rCBVROI>0.85	8	2	2	8	0.80	0.80	0.80	0.80	-	
Govaerts (2021)	MBT	TIC	MET PET	T/Nmax-mean 1.93	13	4	4	10	0.77	0.71	0.77	0.71	0.78	
Miyakita (2021)	PCNSL	CR	MET PET	TNR 1.83	28	0	6	15	0.82	1.00	1.00	0.72	0.95	
Yamaguchi (2021)	rGBM	TN	MET PET	T/N ratio 1.7	29	8	4	15	0.88	0.64	0.78	0.79	0.89	
			FDG PET	전문의 판독	16	0	17	23	0.49	1.00	1.00	0.58	-	
He (2019)	Glioma	NNL	MET PET	L/WM ratio 1.97	60	7	7	16	0.90	0.70	0.90	0.70	0.84	
			FDG PET	전문의 판독	24	8	43	15	0.36	0.65	0.75	0.26	-	
Hirono (2019)	rGBM	TIC	MET PET	Tmax/Nave 2.0	14	5	4	21	0.78	0.81	0.74	0.84	0.77	
Hotta (2019)	rBT	RN	MET PET	T/N ratio 2.83	29	1	4	10	0.87	0.89	0.96	0.69	0.73	

제1저자 (연도)	연구 대상		검사명	양성 판정기준	진단정확도									비고
	환자군	대조군			TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
Kudulaiti (2019)	Glioma	NNL	MET PET	T/N ratio 1.3	72	7	23	7	0.76	0.50	0.91	0.23	-	
			MRS	CNImax 2.0	57	7	38	7	0.60	0.50	0.89	0.16	-	
			MRS+MET PET	CNImax 2.0 또는 T/N ratio 1.3	85	8	10	6	0.90	0.43	0.91	0.38	-	
Qiao (2019)	rGlioma	TN	MET PET	TBR SUVmax 1.85	32	3	1	6	0.97	0.67	0.91	0.86	0.85	
			MRI	rCBVmean 1.83	26	1	7	8	0.79	0.89	0.96	0.53	-	
			MRI+MET PET	TBR SUVmax 1.85 또는 CBVmean 1.83	28	0	5	9	0.84	1.00	1.00	0.64	0.95	병용
Deutsch (2018)	rGlioma	TIC	MET PET		34	4	1	11	0.97	0.74	0.90	0.91	-	
			MRI	전문의 판독	30	4	5	11	0.86	0.71	0.88	0.69	-	
			MRI+MET PET		34	1	1	14	0.97	0.93	0.97	0.93	-	병용
Kits (2018)	rBT	TN	MET PET	SURmax cortex_Max accuracy 1.58	19	2	2	7	0.90	0.78	0.91	0.77	0.88	
박지은 (2018)	rGlioma	TIC	MET PET	TNRmax 1.4	31	2	7	3	0.82	0.67	0.95	0.33	0.71	
Garcia (2017)	rGlioma	TN	MET PET	SUV ratio 2.35	19	0	2	9	0.91	1.00	1.00	0.82	-	
정태영 (2017)a	malignant glioma	TIC	MET PET	T/N ratio 1.43	32	0	3	7	0.91	1.00	1.00	0.70	0.95	
정태영 (2017)b	MBT	normal tissue	MET PET	T/N ratio 1.61	36	5	15	21	0.71	0.81	0.88	0.58	-	non- corrected
Martinez- Amador (2017)	rGlioma	TIC	MET PET	L/CP SUVmax 1.21	28	1	3	9	0.89	0.90	0.97	0.73	-	
Tomura (2017)	MBT	TN	MET PET	MET ratio 1.42	8	1	1	5	0.90	0.80	0.87	0.84	0.90	
			FDG PET	FDG ratio 0.97	4	3	5	3	0.40	0.50	0.55	0.36	0.52	
			MRI	CERav 0.61	7	1	2	5	0.80	0.88	0.91	0.75	-	
Yomo (2017)	MBT	TN	MET PET	LNR 1.40	16	5	3	14	0.82	0.75	0.78	0.80	0.84	

제1저자 (연도)	연구 대상		검사명	양성 판정기준	진단정확도									비고
	환자군	대조군			TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
Feng (2016)	PA	normal pituitary gland	MET PET	전문의 판독	35	2	2	0	0.95	0.0	0.95	0.0	-	
			FDG PET		29	0	14	0	0.67	-	1.00	0.00	-	
Minamimoto (2015)	rBT	TN	MET PET	전문의 판독	44	12	4	13	0.92	0.54	0.79	0.77	0.73	all lesion
D'Souza (2014)	rGlioma	no residual tumor	MET PET	L/N tissue ratio>1.58	18	2	1	8	0.95	0.80	0.90	0.89	-	
			MRI/MRS	MRI: rCBV 182% 또는 MRS: Cho/Cr ratio 2.0	16	1	3	9	0.84	0.90	0.94	0.75	-	
Rodriguez- Barcelo (2014)	residual GHPA	TIC	MET PET	SUVmax/SUVclgm >1.5	6	1	1	6	0.86	0.86	0.86	0.86	-	
			FDG PET	SUVmax/SUVclgm >0.6	2	0	5	7	0.28	1.00	1.00	0.58	-	
Santoni (2014)	residual glioma	TIC	MET PET	전문의 판독	62	1	4	23	0.94	0.95	0.98	0.85	-	
Takenaka (2014)	rGlioma	TN	MET PET	L/N ratio>2.51	31	2	3	14	0.91	0.88	0.94	0.82	0.93	
			FDG PET	L/N ratio>1.26	26	4	8	12	0.77	0.75	0.87	0.60	0.77	
Ikeda (2013)	meningioma recurrence- progression	recurrence- free	MET PET	L/N ratio 3.18	5	6	3	23	0.63	0.79	0.45	0.89	0.75	
Arbizu (2012)	Glioma	NNL	MET PET	전문의 판독	29	0	1	5	0.97	1.00	1.00	0.84	-	
			MRI		15	4	15	1	0.50	0.20	0.79	0.06	-	
Li (2012)	rGlioma	TN	MET PET	전문의 판독	27	1	1	7	0.96	0.88	0.96	0.87	-	
			FDG PET		13	0	15	28	0.46	1.00	1.00	0.65	-	
Shishido (2012)	rGlioma	TN	MET PET	L/N ratio 2.69	12	1	3	5	0.80	0.83	0.92	0.62	0.84	
Tripathi (2012)	rBT	TIC	MET PET	T/N ratio>1.9	23	1	1	10	0.95	0.89	0.95	0.89	0.94	
			FDG PET	T/N ratio 1.9	23	3	1	8	0.96	0.73	0.89	0.89	-	
Grosu (2011)	rBT	PsP	MET PET	tumor/background index 1.5	32	0	3	4	0.91	1.00	1.00	0.56	-	
			FET PET		32	0	3	4	0.91	1.00	1.00	0.56	-	

제1저자 (연도)	연구 대상		검사명	양성 판정기준	진단정확도									비고
	환자군	대조군			TP	FP	FN	TN	민감도	특이도	양성 예측도	음성 예측도	AUC	
Okamoto (2011)	rBT	TN	MET PET	L/N ratio 1.4	19	1	3	10	0.86	0.91	0.95	0.77	0.89	patient basis
Galldiks (2010)	BT	NNL	MET PET	relative MET-uptake 1.48	32	1	7	8	0.83	0.92	0.98	0.56	0.94	
김용휘 (2010)	rGlioma	TN	MET PET	Lmax/Rmax 2.64	3	0	1	6	0.75	1.00	1.00	0.86	-	
			FDG PET	Lmax/Rmax 1.45	4	2	0	5	1.00	0.75	0.73	1.00	-	
			MRI	rCBV>3.69	4	0	0	6	1.00	1.00	1.00	1.00	-	

-, not reported; MET, [11C]-methionine; TP, true positive; FP, false positive; FN, false negative; TN, true negative; AUC, area under the curve; GBM, glioblastoma multiforme; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; MBT, metastatic brain tumor. PA, pituitary adenoma; GHPA, growth hormone-secreting pituitary adenoma; MRS, magnetic resonance spectroscopy; r, recurrent; NNL, non-neoplastic lesions; FDG, [18]-fluorodeoxyglucose; FET, fluoroethyl-L-tyrosine; CNImax, maximum Cho/NAA index; TNR, tumor-to-normal ratio; TBR, tumor-to-background ratio; rCBV, relative cerebral blood volume; L/CP, lesion/contralateral parenchyma; LNR, lesion/normal ratio; L/N, lesion to normal; Cho/Cr, choline-to-creatine; CER, contrast-enhancement ratio; TN, treatment necrosis; TIC, treatment-induced change; PsP, pseudoprogression.

*진단 요소 5가지는 L/N 비율, 가돌리늄 경계 초과 MET 섭취, 주변 및 중심 MET 축적 패턴, 시간에 따른 동적 증가로 구성됨

표 3.4 진단정확도 및 민감도 분석 결과 요약표

검사명	문헌수	통합민감도 (95% CI)	통합특이도 (95% CI)	통합AUC (95% CI)
종양 진단				
[11C]-메치오닌 PET	6	0.86(0.76-0.92)	0.75(0.49-0.90)	0.89(0.86-0.91)
재발(잔여) 종양 진단				
[11C]-메치오닌 PET	33	0.87(0.84-0.90)	0.83(0.77-0.88)	0.92(0.90-0.94)
[11C]-메치오닌 PET+MRI	2	0.87~0.97	0.93~1.00	0.95(1편)
[18F]-FDG PET	7	0.67(0.45-0.83)	0.92(0.65-0.98)	0.85(0.82-0.88)
MRI	6	0.83(0.75-0.89)	0.82(0.69-0.91)	0.90(0.87-0.92)
TNRmax 기준 양성 판정				
[11C]-메치오닌 PET	9	0.87(0.80-0.92)	0.79(0.69-0.87)	0.87(0.84-0.90)
영상 판독 기준 양성 판정				
[11C]-메치오닌 PET	4	0.94(0.90-0.97)	0.81(0.55-0.93)	0.95(0.93-0.97)

-, not reported; AUC, area under the curve; FDG, Fluorodeoxyglucose; MRI, magnetic resonance image; PET, Positron emission tomography; 기울임체는 범위(range)를 나타냄

2.2.2 조직학적 특성과의 상관성

세포증식도 평가와 관련하여 9편의 연구에서 [11C]-메치오닌 PET과 조직학적 지표와의 상관성을 제시하였다. 메타분석을 수행한 결과, 세포 밀도(CD)와의 상관계수는 0.56 (95% CI 0.28-0.76)으로 가장 높은 상관성을 보였으며, Ki-67 지수와의 상관계수는 0.39 (95% CI 0.17-0.57)로 두 경우 모두 통계적으로 유의하였고 이질성은 낮았다(CD: $I^2 = 0\%$, $p = .58$, Ki-67: $I^2 = 30\%$, $p = .21$). 이와 유사하게 [18F]-FDG PET은 Ki-67과의 상관계수가 0.37 (95% CI 0.15-0.55)로 통계적으로 유의한 상관성이 있는 것으로 나타났다.

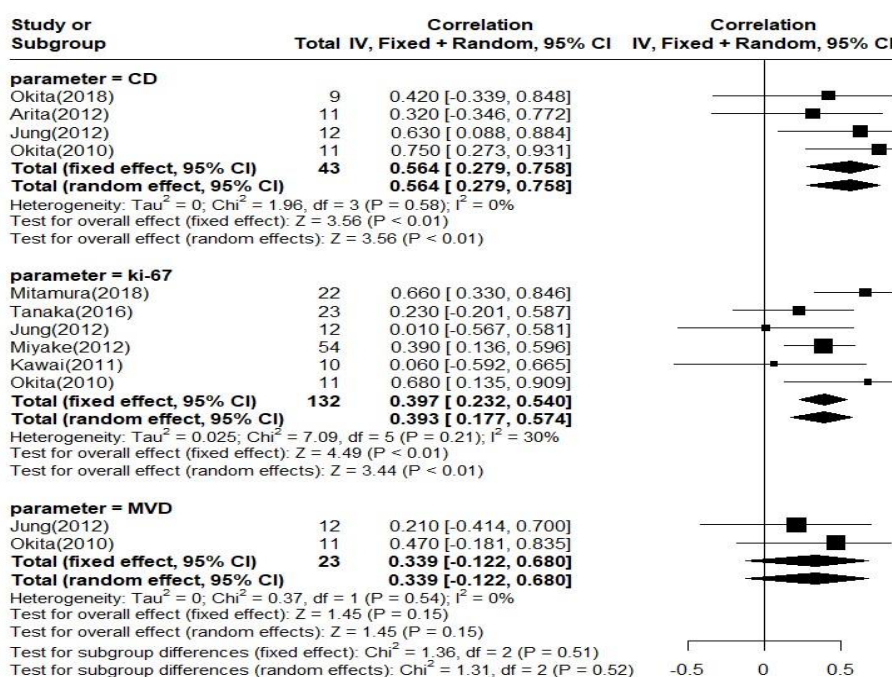


그림 3.14 [11C]-메치오닌 PET: 조직학적 지표와의 상관성 평가 forest plot

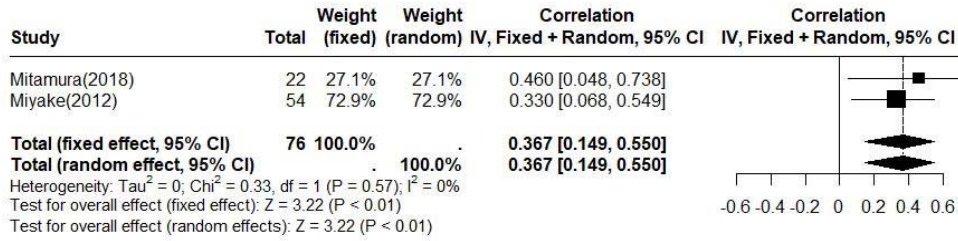


그림 3.15 [18F]-FDG PET: Ki-67 지표와의 상관성 평가 forest plot

표 3.5 조직학적 특성과의 상관성 결과

제1저자 (연도)	연구대상/환자수(명)	PET	평가지표	비교지표	상관계수	
					r	p
Okita (2018)	IDH-돌연변이 신경교종 원발(9) 재발(3)	MET	TNR	CD	0.42	.05
					0.15	.70
Mitamura (2018)	수막종(22)	MET	Tmax/Nratio	Ki-67	0.66	.002
		FDG	Tpeak/Nratio	Ki-67	0.46	.05
Tanaka (2016)	신경교종(23)	MET	TNR	Ki-67	0.23	.30
Manabe (2015)	비희소돌기교세포종(20) 희소돌기교세포혼합형교종(26)	MET	L/N ratio	MIB-1	0.52	<.05
		FDG			0.52	<.05
		MET			0.33	.10
		FDG			0.28	.17
Arita (2012)	신경교종(II-IV)(11)	MET	TNR	CD	0.32	.01
Jung (2012)	GBM(12)	MET	TNR	CD	0.63	.002
				MVD	0.21	.06
				Ki-67	0.01	.74
Miyake (2012)	신경교종(II-IV)(54)	MET	TNR	Ki-67	0.39	<.01
		FDG			0.33	.02
Kawai (2011)	GBM(10)	MET	TNR	Ki-67	0.06	.87
Okita (2010)	신경교종(II-IV)(11)	MET	TNR	CD	0.75	.000
				Ki-67	0.68	.000
				MVD	0.47	.03

MET, Methionine; FDG, Fluorodeoxyglucose; IDH, Isocitrate Dehydrogenase; GBM, Glioblastoma Multiforme; SUV, Standardized Uptake Value; TNR, Tumor-to-Normal Ratio; L/N, Lesion-to-Normal; CD, cell density; MVD, Microvessel Density

2.2.3 치료전략수립

치료방침 설정에 관하여 종양경계 최적화와 발작조절과의 연관성은 각 1편, 생존결과는 4편에서 보고하였다.

1) 종양경계 최적화

Pessina 등(2021)는 수술 후 방사선 치료계획 시 재발 가능성이 높은 영역을 식별하는 데 MRI와 [11C]-메치오닌 PET의 보완적 유용성을 평가하였다. MRI로 확인한 잔여 종양(contrast-enhanced residual tumor volume, CERTV)과 [11C]-메치오닌 PET으로 측정된 생물학적 종양 부피(biological tumor volume, BTV)를 비교한 결과, 10명(11%)의 환자에서 BTV의 일부가 CTV1 경계(수술 부위 및 CERTV 포함)를 벗어났으며, MRI 단독 사용보다 [11C]-메치오닌 PET 병용했을 때 CTV1 경계를 보다 정밀하게 설정할 수 있음을 시사하였다.

2) 발작조절과의 연관성

Bono 등(2024)는 수술 전 [11C]-메치오닌 PET 검사를 통해 발작과 연관된 temporomesial area (TMa) 관여 여부를 평가하고, 수술 후 발작조절에 영향을 미치는 요인을 분석하였다. 연구 결과, TMa 관여가 확인된 환자군에서는 수술 시점에 발작조절에 대한 오즈비가 유의하게 낮았으며(OR 0.08 [95% CI 0.01-0.8]), TBRmax 값이 클수록 수술 후 1년 시점의 발작조절에 대한 오즈비가 유의하게 낮았다(OR 0.30 [95% CI 0.1-0.9]). 단변량 분석 결과, 수술 전 TMa 관여가 확인된 환자군은 발작조절과 관련하여 MRI로 평가된 비교군보다 오즈비가 더 낮은 경향을 보였으나 다변량 분석 결과가 제시되지 않아 두 구간 비교는 제한적이었다.

표 3.6 치료전략수립 - 발작조절

제1저자 연구대상/ (연도) 환자수(명)	결과변수	parameter	중재 검사			비교 검사			측정 시점	비교
			OR	95% CI	p값	OR	95% CI	p		
Bono (2024)	Seizure control	TMa 관여 (유 vs 무)*	0.23	0.1-1.1	.06	1.17	0.3-4.3	.82	술전	univ. anal.
			3.18	0.3-29.4	.31	25	2.6-238.8	.01	y1	
		0.08	0.01-0.8	.03	-	-	-	술전	multiv. anal.	
		1.11	0.7-1.9	.70	-	-	-	술전	univ. anal.	
		TBRmax	0.36	0.2-0.8	.01	-	-	-	y1	univ. anal.
			0.30	0.1-0.9	.03	-	-	-	y1	multiv. anal.

-, not reported. OR, odds ratio; CI, confidence interval; y, year; TBR, tumor-to-background ratio.

*temporomesial area (TMa) 부위의 종양 유무를 기준으로 종양이 확인된 경우(true positive)와 확인되지 않은 경우(true negative)로 구분함

3) 치료계획에 따른 생존결과

4편의 연구는 [11C]-메치오닌 PET을 단독으로 또는 MRI와 병용하여 치료계획 및 종양 제거 범위를 평가하고 환자의 생존율 및 치료 결과에 미치는 영향을 분석하였다.

Momose 등(2014)은 뇌 전이암 환자 88명에서 감마나이프 정위 방사선 수술(Gamma Knife stereotactic radiosurgery, GK-SRS) 계획 시 [11]C-메치오닌 PET/MRI와 단독 MRI의 전체 생존기간(overall survival, OS)을 비교하였다. PET/MRI를 수행한 군이 단독 MRI를 수행한 군보다 OS의 중앙값이 더 길었으며(18.1개월 vs 8.6개월, $p=0.01$), 전체 생존기간의 위험비(Hazard ratio, HR)는 0.54 (95% CI 0.33-0.90)로 통계적 유의하게 낮았다($p=0.02$).

Hirono 등(2021)에서는 뇌종양 수술 시 MRI로 육안적 완전절제(gross total resection, GTR)를 수행했을 때보다 [11]C-메치오닌 PET/MRI 영상을 통해 초전절제(supratotal resection, SupTR)를 수행한 군에서 OS(개월)의 중앙값이 유의하게 큰 것으로 나타났다($p=0.03$).

Ohmura 등(2023)은 교모세포종 환자 26명 대상에서 MRI와 [11]C-메치오닌 PET 검사 결과에 따라 수술 진행 시 전체 생존율의 HR은 통계적으로 유의하지 않았으며, 종양 절제 범위(extent of resection, EOR)가 임계값보다 큰 경우 수술 후 1년, 1.5년, 2년 시점에서 OS(%)는 [11]C-메치오닌 PET을 수행한 군에서 더 높았으나 군 간 통계적 유의성은 보고되지 않았다.

Schinkelsho 등(2014)에서는 고등급 신경교종 환자 31명을 대상으로 CT/MRI와 [11]C-메치오닌 PET을 병용한 결과에 따라 계획변경을 수행한 군이 그렇지 않은 군에 비해 OS와 무진행생존(Progression-free survival, PFS)기간이 유의하게 길었다(각 $p=0.003$, $p=0.02$).

표 3.7 치료전략수립 - 생존결과(위험비)

제1저자 (연도)	연구대상/ 환자수(명)	검사명	결과변수	parameter	HR	95% CI	p	비고
Ohmura (2023)	GBM (26)	MET PET	OS	MET-EOR, %	0.99	0.97-1.01	.06	univ. anal.
		MRI		Gd-EOR, %	0.99	0.98-1.01	.11	
Momose (2014)	뇌 전이암 (88)	MET PET/MRI	OS	병용 vs 단독	0.54	0.33-0.90	.02	
	MRI							

EOR, extent of resection; MET, methionine; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; GBM, glioblastoma multiforme; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

표 3.8 치료전략수립 - 생존결과(개월)

제1저자 (연도)	연구대상/ 환자수(명)	검사명	결과변수	parameter	m	95% CI	p	비고
Hirono (2021)	IDH-야생형 GBM(30)	MET PET/MRI MRI	median OS	SupTR GTR	- 18.5	30.5-NE 14.2-35.1	.03	favor
Momose (2014)	뇌 전이암 (10)	MET PET/MRI MRI	median OS	병용 단독	18.1 8.6	- -	.01	
Schinkelsho (2014)	신경교종(II-IV) (31)	CT/MRI+ MET PET	OS	유	10.4	-	.003	
				무	3.6	-		
				계획 변경	유 무	8.5 3.0	- -	.02

-, not reported. NR, not reached; NE, not estimated; CI, confidence interval; MET, methionine; m, month; GBM, glioblastoma multiforme; IDH, isocitrate dehydrogenase; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; EOR, extent of resection; GTR, gross total resection; SupTR, supratotal resection.
GTR: CE 영역보다 크지만 MET 섭취 영역보다는 작은 절제 범위, SupTR: CE 영역과 MET 섭취 영역을 모두 완전 절제

표 3.9 치료전략수립 - 생존결과(%)

제1저자 (연도)	연구대상/ 환자수(명)	검사명	결과변수	parameter	%	95% CI	p	측정 시점
Ohmura (2023)	GBM (12)	MET PET	OS rate	MET-EOR>84%	90.9	73.9-100.0	-	y1
					81.8	55.5-100.0	-	y1.5
					54.6	25.1-84.0	-	y2
	GBM (-)	MRI	OS rate	Gd-EOR>70%	86.7	69.5-100	-	y1
					66.7	42.8-90.5	-	y1.5
					46.7	21.4-71.9	-	y2
Hirono (2021)	IDH-야생형 GBM(7)	MET PET/MRI	OS rate	SupTR	100.0	-	-	y1
					100.0	-	-	y2
					33.3	4.3-84.6	-	y3
	IDH-야생형 GBM(23)	MRI	OS rate	GTR	86.4	5.2-95.5	-	y1
					38.6	20.7-60.3	-	y2
					22.5	9.1-45.8	-	y3

-, not reported. MET, methionine; CI, confidence interval; y, year. GBM, glioblastoma multiforme; IDH, isocitrate dehydrogenase; OS, overall survival; EOR, extent of resection; GTR, gross total resection; SupTR, supratotal resection; y, year
GTR: CE 영역보다 크지만 MET 섭취 영역보다는 작은 절제 범위, SupTR: CE 영역과 MET 섭취 영역을 모두 완전 절제

2.2.4 임상결과평가

치료반응 여부에 따른 생존결과와 [11C]-메치오닌 PET의 예후 예측 가능성은 3편의 연구에서 보고하였다.

Deuschl 등(2017)은 교모세포종 환자 37명을 대상으로 항암 화학요법(bevacizumab) 후 [11C]-메치오닌 PET과 PET/MRI의 치료반응 평가를 비교 분석하였다. 두 검사에서 모두 반응군(TNR 감소율 \geq 25% 또는 complete/partial response)이 비반응군(TNR 감소율 $<$ 25% 또는 stable/progressive disease)보다 생존결과(OS, PFS)의 위험비가 유의하게 낮았으며, 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

Miller 등(2020)은 수술 후 교모세포종 환자 11명을 대상으로 [11C]-메치오닌 PET의 치료반응 여부에 따른 전체 생존율(OS)과 무진행생존율(PFS)을 비교하였다. 반응군을 정의하기 위해 3개월 시점의 대사성 종양 부피(metabolic tumor volume, MTV), MTV 하위 잔류 부피, 기저 시점 대비 MTV 증가 여부를 평가하였으며, 3개월 후 MTV가 0cm보다 큰 비반응군에서만 PFS의 위험비가 유의하게 높았다(HR 2.4 [95% CI 1.4-4.3], p=0.03)

Beppu 등(2016)에서는 교모세포종 환자 20명을 대상으로 항암제 치료(bevacizumab) 후 MRI와 [11C]-메치오닌 PET의 무진행생존율(PFS)을 비교하였다. TNR 임계값을 기준으로 [11C]-메치오닌 PET의 반응군(TNR $<$ 1.6)과 비반응군(TNR \geq 1.6)을 정의한 결과, 4주 시점에서는 PFS의 유의한 차이가 없었으나, 8주 시점에서는 반응군의 PFS가 유의하게 높았다(p $<$.01). MRI를 수행한 경우에는 4주와 8주 시점 모두 반응군(complete/partial response)에서 PFS가 유의하게 더 높은 것으로 나타났다(p $<$ 0.01).

표 3.10 임상결과평가 - 생존결과(위험비)

제1저자 (연도)	연구대상/ 환자수(명)	검사명	결과 변수	NRG 정의	측정 시점	HR	95% CI	p	비고
Miller (2020)	GBM (37)	MET PET	OS	MTV $>$ 0 cm ³	m3	1.3	0.8-2.4	.91	
				MTV 하위부피 잔류	m3	1.3	0.7-2.4	.91	
				기저시점 대비 MTV 증가	m3	1.1	0.7-1.7	.95	
			PFS	MTV $>$ 0 cm ³	m3	2.4	1.4-4.3	.03	
				MTV 하위부피 잔류	m3	2.0	1.2-3.4	.06	
				기저시점 대비 MTV 증가	m3	1.8	1.1-3.1	.09	
Deuschl (2017)	GBM (11)	MET PET	OS	TNR 감소율 $<$ 25%	d25-60	그래프		.01	RGF
		MET PET/MRI		TNR 감소율 $<$ 25% 또는 SD, PD			.03		
		MET PET	PFS	TNR 감소율 $<$ 25%	d25-60	그래프		.05	RGF
		MET PET/MRI		TNR 감소율 $<$ 25% 또는 SD, PD			.01		
Beppu (2016)	GBM (20)	MET PET	PFS	TNR \geq 1.6	w4	그래프		.30	
				TNR \geq 1.6	w8	그래프		$<$.01	RGF
		MRI		SD, PD	w4	그래프		$<$.01	RGF
				SD, PD	w8	그래프		$<$.01	

-, not reported. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; MET, methionine; m, month; w, week; d, day; NRG, non-responder group; RGF, responder group favor; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; MTV, metabolic tumor volume; TNR, tumor-to-normal ratio; SD, stable disease; PD, progressive disease.

IV

결과요약 및 결론

1. 평가결과 요약

본 평가는 [11C]-메치오닌 뇌 PET(또는 PET/CT) 검사의 안전성과 효과성을 확인하기 위하여 체계적문헌고찰을 수행하였다. 최종 평가에는 총 55편(문헌 57편, 대상자 2,402명, 연령 범위 13.5~66세)의 연구가 선정되었으며, 그중 진단법평가 연구는 48편(세포증식도 평가 9편 포함), 코호트 연구는 9편이었다. 연구대상자는 신경교종을 포함한 뇌하수체 종양, 뇌전이암 등 기타 뇌종양 진단 및 재발 의심 환자로 [11C]-메치오닌 PET 검사는 대부분 임상진단 및 조직학적 검사와 비교하여 재발(잔여) 종양 진단의 보조 검사로 수행되었다. 비틀림위험 평가결과, 진단법평가 연구(48편)는 참고표준 검사 영역에서 '불확실' 55%, '높음' 3%였고, 연구진행 및 시점 영역에서 '불확실' 42%, '높음' 9%이었으며, 코호트 연구(9편)의 경우 교란변수 관련 보정을 수행하지 않은 일부 연구에서 비틀림위험이 높았다.

1.1 안전성

검사 관련 합병증 및 위해 사례는 1편(Yamaguchi 등, 2021)에서 보고하였다. 메치오닌 약물과 관련해 경미한 LDH 수치 상승이 1건 보고되었으며, 악성 뇌종양으로 진행된 2건은 [11C]-메치오닌 PET 검사와 연관성이 없는 것으로 확인되었다.

1.2 효과성

[11C]-메치오닌 뇌 PET 검사의 진단정확도는 39편에서 보고하였다. 검사 목적에 따라 메타분석을 수행한 결과, 재발(잔여) 종양 진단정확도(33편)는 통합민감도 0.87 (95% 신뢰구간 (confidence interval, CI) 0.84-0.90), 통합특이도 0.83 (95% CI 0.77-0.88), 통합곡선하면적(Area under the curve, AUC) 0.92 (95% CI 0.90-0.94)로 암과 양성병변을 감별하는 진단정확도보다 높았다. 비교검사인 [18F]-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET(또는 PET/CT)의 진단정확도(7편)는 통합민감도 0.67 (95% CI 0.45-0.83), 통합특이도 0.92 (95% CI 0.65-0.98), 통합AUC 0.85 (95% CI 0.82-0.88)이었고, 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)의 진단정확도(6편)는 통합민감도 0.83 (95% CI 0.75-0.89), 통합특이도 0.82 (95% CI 0.69-0.91), 통합AUC 0.90 (95% CI 0.87-0.92)이었다. [11C]-메치오닌 PET과 MRI 병용검사의 진단정확도(2편)는 민감도 0.84~0.97, 특이도 0.93~1.00, AUC 0.95(1편)이었으며, 검사간 비교결과 [11C]-메치오닌 PET 검사는 [18F]-FDG PET 및 MRI에 비해 진단정확도가 높은 경향을 보였다.

세포증식도 평가와 관련해 [11C]-메치오닌 PET 검사와 조직학적 지표와 간 상관성은 9편의 연구에서 보고하였다. 메타분석 결과, [11C]-메치오닌 PET은 세포 밀도와 유의한 상관성을 보였으며($r=0.56$ [95% CI 0.28-0.76]), [11C]-메치오닌 PET과 [18F]-FDG PET 모두 Ki-67 지수와 유의미한 상관성을 나타냈다(각 $r=0.39$ [95% CI 0.17-0.57], $r=0.37$ [95% CI 0.15-0.55]).

치료전략 수립에 미치는 영향은 종양경계 최적화, 발작조절과의 연관성, 생존결과를 중심으로 평가하였다.

Pessina 등(2021)은 [11C]-메치오닌 PET으로 확인한 생물학적 종양 부피(Biological target volume, BTV)가 전체 환자 중 11%(10명)에서 MRI로 정의한 임상 표적 부피(clinical target volume, CTV) 경계를 벗어나 PET 영상이 방사선 치료계획에 보완적 정보를 제공할 수 있음을 확인하였다.

수술계획 및 수술 후 발작 예측에 관하여 Bono 등(2024)에서는 [11C]-메치오닌 PET의 T_{Ma} 관여 유무와 TBR_{max} 값을 기준으로 발작조절 여부를 평가한 결과, 수술 전 T_{Ma} 관여가 있는 군에서 발작조절의 오즈비가 유의하게 낮았으며(odds ratio (OR) 0.08 [95% CI 0.01-0.8]), TBR_{max} 값이 클수록 수술 후 1년 시점의 발작조절에 대한 오즈비가 유의하게 감소하였다(OR 0.30 [95% CI 0.1-0.9]).

[11C]-메치오닌 PET을 단독으로 또는 MRI와 병용하여 치료계획과 생존율에 미치는 영향을 비교한 연구는 4편이 있었다. PET/MRI와 MRI 단독을 비교한 연구 2편에서는 PET/MRI 병용이 MRI 단독보다 유의하게 더 긴 전체 생존기간(Overall survival, OS)(개월)을 보였으며(각 $p=0.01$, $p=0.03$), Schinkelsho 등(2014)에서는 PET과 CT/MRI와의 병용을 통해 치료계획을 변경한 환자군에서 수술 후 생존결과(OS, Progression-free survival (PFS))가 유의하게 양호한 것으로 보고하였다(각 $p=0.003$, $p=0.02$). 반면, 1편에서는 MRI를 기반으로 종양 절제를 수행한 환자군과 PET을 이용한 환자군을 비교한 결과, 종양 절제 범위가 임계값(84%)을 초과하였을 때 치료 후 1년, 1.5년, 2년 시점의 OS(%)가 더 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 보고하지 않았다.

치료반응 여부에 따른 생존결과와 예후 예측 가능성은 3편에서 보고하였다. 항암요법 시행 후 [11C]-메치오닌 PET을 이용하여 생존결과를 비교한 2편의 연구에서 반응군과 비반응군 간 생존결과(PFS)에 유의한 차이가 있었다. 한 연구에서는 치료 후기(8주) 시점에 [11C]-메치오닌 PET을 통해 반응군에서 생존결과(PFS)가 더 양호한 것으로 나타났으며($p<.01$), [11C]-메치오닌 PET으로 3개월 시점의 대사성 종양 부피(Metabolic tumor volume, MTV)를 확인한 결과, 비반응군(MTV>0cm)이 반응군(MTV=0cm)에 비해 생존결과(PFS)에 대한 위험비가 유의하게 높았다(hazard ratio (HR) 2.4 [95% CI 1.4-4.3], $p=0.03$).

2. 결론 및 권고결정

의료기술재평가 소위원회에서는 현재 확인된 근거를 바탕으로 [11C]-메치오닌 PET의 안전성과 효과성에 대한 평가 결과를 다음과 같이 제시하였다. [11C]-메치오닌 뇌 PET 검사는 주로 종양의 진단 및 치료 과정에서 MRI와 같은 기존 검사의 보조검사로 활용되며, 비교적 안전한 검사로 평가하였다. 효과성 지표인 진단정확도는 재발(잔여) 종양 진단 시 통합민감도 0.87, 통합특이도 0.83, 통합AUC 0.92로 높았고, [18F]-FDG PET나 MRI보다 진단정확도가 높은 경향을 보였다. 이에 소위원회는 해당 의료기술이 기존

검사로 확인하기 어려운 병변의 대사 특성을 평가하여 진단 성능을 보완할 뿐만 아니라, 치료계획수립 및 추적관찰 과정에서 임상적 의사결정에 기여하는 효과적인 검사로 평가하였다. 특히 MRI와 같은 기존 검사와 상호보완적으로 활용될 경우, 재발성 종양 진단 및 치료계획 수립에 있어 임상적 결과를 개선할 가능성이 있다고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 및 그 외 평가항목 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 뇌종양(의심) 환자에서 진단 및 치료 시 MRI와 같은 기존 검사에 보조적으로 사용되는 [11C]-메치오닌 PET 검사를 ‘권고함’으로 심의하였다.



1. 김형돈. 의과대학생과 관련 전공자를 위한 신경과학 신경외과학. 서울: 군자출판사; 2018.
2. 고창순. 핵의학 4th edition. 서울:고려의학, 2019
3. 대한핵의학회. 방사성의약품 조제지침서. 제2판. 2009.
4. 박지은, & 김호성. (2020). 뇌종양 영상의 현재와 미래. 대한영상학회지, 81(3), 467.
5. 이명철. 임상 PET Clinical Positron Emission Tomography. 서울: 고려의학; 2011.
6. 이선희, 이민, 정지영. C-11-메치오닌양전자방출단층촬영, C-11-메치오닌 양전자방출전산화단층촬영. 신의료기술평가 보고서. 2013;1(17):1-214.
7. 최연성. 종양 영상을 위한 PET 방사성의약품. 대한핵의학회지. 2002;36(1):8-18.
8. Delgado AF, Delgado AF. Discrimination between Glioma Grades II and III Using Dynamic Susceptibility Perfusion MRI: A Meta-Analysis. AJNR Am J Neuroradiol. 2017 Jul;38(7):1348-1355.
9. Deng SM, Zhang B, Wu YW, Zhang W, Chen YY. Detection of glioma recurrence by ¹¹C-methionine positron emission tomography and dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Nucl Med Commun. 2013 Aug;34(8):758-66.
10. Falk Delgado A, Falk Delgado A. Discrimination between primary low-grade and high-grade glioma with ¹¹C-methionine PET: a bivariate diagnostic test accuracy meta-analysis. Br J Radiol. 2018 Feb;91(1082).
11. International Atomic Energy Agency. Standard operating procedures for PET-CT: a practical approach for use in adult oncology. Vienna: IAEA; 2013. Available from: <https://www.iaea.org/publications/10423/standard-operating-procedures-for-petct-a-practical-approach-for-use-in-adult-oncology>
12. Ko ł odziej M, Bober B, Saracyn M, Kami;ski G. THE ROLE OF PET/CT WITH ¹¹C-METHIONINE IN CONTEMPORARY NUCLEAR MEDICINE. Wiad Lek. 2020;73(9 cz. 2):2076-2079.
13. Kubota K. From tumor biology to clinical Pet: a review of positron emission tomography (PET) in oncology. Ann Nucl Med. 2001 Dec;15(6):471-86.
14. Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, la Fougère C, Langen KJ, Lopci E, Lowe V, McConathy J, Quick HH, Sattler B, Schuster DM, Tonn JC, Weller M. Joint
15. EANM/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [¹⁸F]FDG: version 1.0. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Mar;46(3):540-557.
16. Perkins A, Liu G. Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2016 Feb 1;93(3):211-7.
17. Wang H, Tan L, Wang HF, Liu Y, Yin RH, Wang WY, Chang XL, Jiang T, Yu JT. Magnetic Resonance Spectroscopy in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. J Alzheimers Dis. 2015;46(4):1049-70.

1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, 양전자방출단층촬영-[11C]-메치오닌의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

1.1 2024년 제3차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 3월 8일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성 안 심의

1.2 2024년 제12차 의료기술재평가위원회

1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2024년 11월
- 회의내용: 최종심의 사전검토

1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 12월 13일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

2. 소위원회

양전자방출단층촬영-[11C]-메치오닌 소위원회는 의료기술재평가 자문단 명단에서 무작위로 선정된 각 분야 전문의 총 8인(핵의학과 2인, 신경외과 2인, 비뇨의학과 1인, 내분비내과 1인, 호흡기내과 1인, 근거기반의학 1인)으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 4월 30일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2024년 7월 3일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 보고서 기술 방법 확정

2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2024년 8월 28일
- 회의내용: 선택문헌 검토 및 분석 방향 논의

2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2024년 11월 13일
- 회의내용: 최종 보고서 검토, 결론 및 근거수준 논의

3. 문헌검색현황

3.1 국외 데이터베이스

3.1.1 Ovid MEDLINE(R) 1946 to 현재까지

(검색일: 2024. 04. 23.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	exp Carbon Radioisotopes/	32,946
	2	(carbon-11 OR C-11 OR 11C OR "[11]C").mp.	17,329
	3	1 OR 2	45,463
	4	exp methionine/ OR (methionine OR MET).mp.	360,582
	5	(positron-emission tomography OR PET).mp.	171,260
중재 종합	6	AND 3-5	1,255
	7	limit 6 to humans	988
연도제한	8	limit 7 to yr="1990 - current"	950

3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 현재까지

(검색일: 2024. 04. 23.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	exp Carbon Radioisotopes/	168,043
	2	(carbon-11 OR C-11 OR 11C OR "[11]C").mp.	30,609
	3	1 OR 2	197,741
	4	(methionine OR MET).mp.	518,706
	5	(positron-emission tomography OR PET).mp.	352,611
중재 종합	6	AND 3-5	2,711
	7	limit 6 to humans	2,378
연도제한	8	limit 7 to yr="1990 - current"	2,333

3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials

(검색일: 2024. 04. 23.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
중재	1	exp Carbon Radioisotopes/	321
	2	(carbon-11 OR C-11 OR 11C OR "[11]C").mp.	1,036
	3	1 OR 2	1,219
	4	(methionine OR MET).mp.	38,010
	5	(positron-emission tomography OR PET).mp.	10,005
중재 종합	6	AND 3-5	46
연도제한	7	limit 6 to yr="1990 - current"	45

3.2 국내데이터 베이스(연도제한: 1990~현재까지)

(검색일: 2024. 04. 23.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	carbon-11-methionine	0	advanced search
	2	C-11 methionine OR C-11-methionine	3	
	3	11C methionine OR 11C-methionine	8	
	4	methionine positron emission tomography	10	
	5	methionine PET	12	
	6	MET PET	13	
		소계	46	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	carbon-11-methionine	0	고급 검색 이용 국내발표논문
	2	C-11 methionine	4	
	3	11C methionine	12	
	4	methionine positron emission tomography	6	
	5	methionine PET	8	
	6	MET PET	43	
	7	메치오닌 양전자	1	
	8	메티오닌 양전자	1	
	소계	75		
한국교육학술정보원 (RISS)	1	methionine AND positron emission tomography	16	상세검색 이용 국내학술지
	2	methionine AND PET	34	
	3	메치오닌 양전자	0	
	4	메티오닌 양전자	0	
	소계	50		

4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

4.1 비뚤림위험 평가

QUADAS-2

연번(Ref ID):	
1저자(출판연도):	
평가기준	평가결과
영역 1: 환자선택	
비뚤림위험	
환자 선택 방법을 기술하십시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재 검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하십시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 2: 중재 검사(들)	
만약 한 개 이상의 중재 검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하십시오.	
비뚤림위험	
중재 검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 중재 검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재 검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려	
중재 검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 3: 참고표준 검사	
비뚤림위험	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하십시오:	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실

2	참고표준 검사 결과는 중재 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
적용성에 대한 우려		
	참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
영역 4: 연구진행과 시점		
비뚤림위험		
중재 검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재 검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:		
1	중재 검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2	모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3	환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4	모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
	연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

RoBANS ver 2.0

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
대상군 비교 가능성	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
대상군 선정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
교란변수	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
노출 측정	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
평가자의 눈가림	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
결과 평가	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
불완전한 결과자료	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
선택적 결과 보고	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

4.2 자료추출 양식

연번(Ref ID)																																																																
1저자(출판연도)																																																																
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> 연구대상 국가* 연구설계, 임상적 수행 목적 연구대상자 <ul style="list-style-type: none"> - 대상질환, 총 환자수(명), 연령(세): Mean(Range) 																																																															
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> 중재 검사 <ul style="list-style-type: none"> - 투약용량(MBq): Mean(Range) - 영상유형, 양성 판정기준, 적용방식(단독/병용) 비교 검사 <ul style="list-style-type: none"> - 참고표준, 영상진단(PET 또는 non-PET) 방사성의약품으로 인한 부작용 																																																															
안전성 결과	<table border="1"> <thead> <tr> <th>분류</th> <th>이상반응</th> <th>발생환자수(n, %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	분류	이상반응	발생환자수(n, %)																																																												
분류	이상반응	발생환자수(n, %)																																																														
	- 진단정확도 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"> </th> <th colspan="3">표준 검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th rowspan="2"> </th> <th colspan="3">표준 검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th> </th> <th>D+</th> <th>D-</th> <th> </th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">중재 검사</td> <td>T+</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td rowspan="3">비교 검사</td> <td>T+</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td>T-</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>총</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td>총</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th> </th> <th>Sn*(%)</th> <th>Sp*(%)</th> <th>ppv(%)</th> <th>npv(%)</th> <th>Accuracy* (%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>중재 검사</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>비교 검사</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> *가능한 결과값을 추출함		표준 검사			총		표준 검사			총	D+	D-		D+	D-		중재 검사	T+				비교 검사	T+				T-				T-				총				총					Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	Accuracy* (%)	AUC (95% CI)	중재 검사							비교 검사						
	표준 검사			총				표준 검사				총																																																				
	D+	D-				D+	D-																																																									
중재 검사	T+				비교 검사	T+																																																										
	T-					T-																																																										
	총					총																																																										
	Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	Accuracy* (%)	AUC (95% CI)																																																										
중재 검사																																																																
비교 검사																																																																
효과성 결과	- 조직학적 특성과의 상관성 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"> </th> <th colspan="2">평가 지표</th> <th colspan="2">상관계수</th> </tr> <tr> <th>PET</th> <th>세포증식도</th> <th>r</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>중재 검사</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td>비교 검사</td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> - 임상 및 의료결과에의 영향 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수 (이분형)</th> <th rowspan="2">parameter</th> <th rowspan="2">N(명)</th> <th colspan="2">중재 검사</th> <th colspan="2">비교 검사</th> <th rowspan="2">측정 시점</th> </tr> <tr> <th>OR or HR (95% CI)</th> <th>P-value</th> <th>OR or HR (95% CI)</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수 (연속형)</th> <th rowspan="2">parameter</th> <th rowspan="2">N(명)</th> <th colspan="2">중재 검사</th> <th colspan="2">비교 검사</th> <th rowspan="2">측정 시점</th> </tr> <tr> <th>% or Mo (95% CI)</th> <th>P-value</th> <th>% or Mo (95% CI)</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		평가 지표		상관계수		PET	세포증식도	r	p-value	중재 검사					비교 검사					결과변수 (이분형)	parameter	N(명)	중재 검사		비교 검사		측정 시점	OR or HR (95% CI)	P-value	OR or HR (95% CI)	P-value									결과변수 (연속형)	parameter	N(명)	중재 검사		비교 검사		측정 시점	% or Mo (95% CI)	P-value	% or Mo (95% CI)	P-value												
	평가 지표		상관계수																																																													
	PET	세포증식도	r	p-value																																																												
중재 검사																																																																
비교 검사																																																																
결과변수 (이분형)	parameter	N(명)	중재 검사		비교 검사		측정 시점																																																									
			OR or HR (95% CI)	P-value	OR or HR (95% CI)	P-value																																																										
결과변수 (연속형)	parameter	N(명)	중재 검사		비교 검사		측정 시점																																																									
			% or Mo (95% CI)	P-value	% or Mo (95% CI)	P-value																																																										
비교	참고사항 등																																																															

* 제 1저자 기준

5. 최종선택문헌

연번	1저자	서지정보
1	김용휘	Kim YHO, S. W.Lim, Y. J.Park, C. K.Lee, S. H.Kang, K. W.Jung, H. W.Chang, K. H. Differentiating radiation necrosis from tumor recurrence in high-grade gliomas: Assessing the efficacy of ¹⁸ F-FDG PET, ¹¹ C- methionine PET and perfusion MRI. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> . 2010;112(9):758-65.
2	Li	Li DLX, Y. K.Wang, Q. S.Wu, H. B.Li, H. S. ¹¹ C-methionine and ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT in the evaluation of patients with suspected primary and residual/recurrent gliomas. <i>Chinese Medical Journal</i> . 2012;125(1):91-6.
3	Tripathi	Tripathi MS, R.Varshney, R.Jaimini, A.Jain, J.Souza, M. M. D.Bal, J.Pandey, S.Kumar, N.Mishra, A. K.Mondal, A. Comparison of F-18 FDG and C-11 methionine PET/CT for the evaluation of recurrent primary brain tumors. <i>Clinical Nuclear Medicine</i> . 2012;37(2):158-63.
4	Arbizu	Arbizu JT, S.Marti-Climent, J. M.Diez-Valle, R.Prieto, E.Quincoces, G.Vigil, C.Idoate, M. A.Zubieta, J. L.Penuelas, I.Richter, J. A. Quantitative volumetric analysis of gliomas with sequential MRI and ¹¹ C-methionine PET assessment: Patterns of integration in therapy planning. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> . 2012;39(5):771-81.
5	Hirono	Hirono SH, Y.Sakaida, T.Uchino, Y.Hatano, K.Iuchi, T. Feasibility study of finalizing the extended adjuvant temozolomide based on methionine positron emission tomography (Met-PET) findings in patients with glioblastoma. <i>Scientific reports</i> . 2019;9(1):17794.
6	Rodriguez-Barcelo	Rodriguez-Barcelo SG-C, A.Dominguez-Paez, M.Medina-Imbroda, J.Romero-Moreno, L.Arreaz-Sanchez, M. Clinical usefulness of coregistered ¹¹ C-methionine positron emission tomography/3-T magnetic resonance imaging at the follow-up of acromegaly. <i>World Neurosurgery</i> . 2014;Part 4. 82(3):468-73.
7	D'Souza	D'Souza MMS, R.Jaimini, A.Panwar, P.Saw, S.Kaur, P.Mondal, A.Mishra, A.Tripathi, R. P. ¹¹ C-MET PET/CT and advanced MRI in the evaluation of tumor recurrence in high-grade gliomas. <i>Clinical Nuclear Medicine</i> . 2014;39(9):791-8.
8	Minamimoto	Minamimoto RS, T.Kondo, C.Tomura, N.Ito, K.Matsuo, Y.Matsunaga, S.Shuto, T.Akabane, A.Miyata, Y.Sakai, S.Kubota, K. Differentiation of Brain Tumor Recurrence from Post-Radiotherapy Necrosis with ¹¹ C-Methionine PET: Visual Assessment versus Quantitative Assessment. <i>PLoS ONE [Electronic Resource]</i> . 2015;10(7):e0132515.
9	Tomura	Tomura NK, M.Saginoya, T.Mizuno, Y.Kikuchi, Y. Differentiation between Treatment-Induced Necrosis and Recurrent Tumors in Patients with Metastatic Brain Tumors: Comparison among ¹¹ C-Methionine-PET, FDG-PET, MR Permeability Imaging, and MRI-ADC-Preliminary Results. <i>Ajnr: American Journal of Neuroradiology</i> . 2017;38(8):1520-7.
10	Gao	Gao FZ, W.Li, M.Ren, X.Jiang, H.Cui, Y.Lin, S. Role of circulating tumor cell detection in differentiating tumor recurrence from treatment necrosis of brain gliomas. <i>Bioscience trends</i> . 2021;15(2):107-17.
11	Yamaki	Yamaki TH, Y.Yokota, H.Iwadate, Y.Matsutani, T.Hirono, S.Sasaki, H.Ryota, S.Toda, M.Onodera, S.Oka, N.Kobayashi, S. The role of optimal cut-off diagnosis in ¹¹ C-methionine PET for differentiation of intracranial brain tumor from non-neoplastic lesions before treatment. <i>Clinical Imaging</i> . 2022;92:124-30.

연번	1저자	서지정보
12	Ohmura	Ohmura KI, Y.Yano, H.Shinoda, J.Iwama, T. Methionine-PET to differentiate between brain lesions appearing similar on conventional CT/MRI scans. <i>Journal of Neuroimaging</i> . 2023;33(5):837-44.
13	Govaerts	Govaerts CWVD, B. R. J.Stormezand, G. N.Van Der Weide, H. L.Wagemakers, M.Enting, R. H.Van Der Hoorn, A. 11c-methyl- l- methionine pet measuring parameters for the diagnosis of tumour progression against radiation-induced changes in brain metastases. <i>British Journal of Radiology</i> . 2021;94(1125) (no pagination).
14	Yamaguchi	Yamaguchi SH, K.Okamoto, M.Shimosegawa, E.Hatazawa, J.Hirayama, R.Kagawa, N.Kishima, H.Oriuchi, N.Fujii, M.Kobayashi, K.Kobayashi, H.Terasaka, S.Nishijima, K. I.Kuge, Y.Ito, Y. M.Nishihara, H.Tamaki, N.Shiga, T. Determination of brain tumor recurrence using ¹¹ C-methionine positron emission tomography after radiotherapy. <i>Cancer Science</i> . 2021;112(10):4246-56.
15	Kaneko	Kaneko KN, M.Ueda, K.Yamamoto, A.Sakai, S. Simultaneous evaluation of brain metastasis and thoracic cancer using semiconductor ¹¹ C-methionine PET/CT imaging. <i>Annals of Nuclear Medicine</i> . 2024;38(4):278-87.
16	Chen	Chen QW, K.Ren, X.Zhao, X.Chen, Q.Fan, D.Zhang, S.Li, X.Ai, L. Individualized discrimination of tumor progression from treatment-related changes in different types of adult-type diffuse gliomas using [¹¹ C]methionine PET. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> . 2023;165(3):547-59.
17	Kits	Kits AM, H.Sanchez-Crespo, A.Delgado, A. F. Diagnostic accuracy of ¹¹ C-methionine PET in detecting neuropathologically confirmed recurrent brain tumor after radiation therapy. <i>Annals of Nuclear Medicine</i> . 2018;32(2):132-41.
18	Beppu	Beppu TI, T.Sato, Y.Nomura, J. I.Terasaki, K.Sasaki, T.Yamada, N.Fujiwara, S.Sugai, T.Ogasawara, K. PET With ¹¹ C-Methyl-l-Methionine as a Predictor of Consequential Outcomes at the Time of Discontinuing Temozolomide-Adjuvant Chemotherapy in Patients With Residual IDH-Mutant Lower-Grade Glioma. <i>Clinical Nuclear Medicine</i> . 2022;47(7):569-74.
19	Okita	Okita YK, M.Goto, T.Kagawa, N.Kishima, H.Shimosegawa, E.Hatazawa, J.Hashimoto, N.Yoshimine, T. ¹¹ C-methionine uptake correlates with tumor cell density rather than with microvessel density in glioma: A stereotactic image-histology comparison. <i>NeuroImage</i> . 2010;49(4):2977-82.
20	Miyakita	Miyakita YO, M.Takahashi, M.Kurihara, H.Katai, H.Narita, Y. Usefulness of carbon-11-labeled methionine positron-emission tomography for assessing the treatment response of primary central nervous system lymphoma. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> . 2021;50(5):512-8.
21	Hotta	Hotta MM, R.Miwa, K. 11C-methionine-PET for differentiating recurrent brain tumor from radiation necrosis: radiomics approach with random forest classifier. <i>Scientific reports</i> . 2019;9(1):15666.
22	박지은	Park JEL, J. Y.Kim, H. S.Oh, J. Y.Jung, S. C.Kim, S. J.Keupp, J.Oh, M.Kim, J. S. Amide proton transfer imaging seems to provide higher diagnostic performance in post-treatment high-grade gliomas than methionine positron emission tomography. <i>European Radiology</i> . 2018;28(8):3285-95.
23	Garcia	Garcia JRC, M.Baquero, M.Fernandez Barrionuevo, J. M.Jaramillo, A.Rubio, J.Maida, G.Soler, M.Riera, E. The value of ¹¹ C-methionine PET in the early differentiation between tumour recurrence and radionecrosis in patients treated for a high-grade glioma and indeterminate MRI. <i>Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular</i> . 2017;36(2):85-90.

연번	1저자	서지정보
24	Martinez-A mador	Martinez-Amador NJ-B, J.Martinez-Rodriguez, I.De Arcocha-Torres, M.Quirce, R.Gomez-De La Fuente, F. J.Lopez-Defillo, J. L.Banzo, I. Value of the visual and semiquantitative analysis of carbon-11-methionine PET/CT in brain tumors' recurrence versus post-therapeutic changes. Nuclear Medicine Communications. 2017;38(12):1125-32.
25	Yomo	Yomo SO, K. Prospective study of ¹¹ C-methionine PET for distinguishing between recurrent brain metastases and radiation necrosis: Limitations of diagnostic accuracy and long-term results of salvage treatment. BMC Cancer. 2017;17(1):1.
26	Ikeda	Ikeda HT, N.Kunihiro, N.Ishibashi, K.Goto, T.Ohata, K. Analysis of progression and recurrence of meningioma using (11)C-methionine PET. Annals of Nuclear Medicine. 2013;27(8):772-80.
27	정태영	Jung TYM, J. J.Bom, H. S.Jung, S.Kim, I. Y.Lim, S. H.Kim, D. Y.Kwon, S. Y. Prognostic value of post-treatment metabolic tumor volume from ¹¹ C-methionine PET/CT in recurrent malignant glioma. Neurosurgical Review. 2017;40(2):223-9.
28	Tanaka	Tanaka KY, Y.Maeda, Y.Yamamoto, H.Kudomi, N.Kawai, N.Toyohara, J.Nishiyama, Y. Correlation of 4'-[methyl-(11)C]-thiothymidine uptake with Ki-67 immunohistochemistry and tumor grade in patients with newly diagnosed gliomas in comparison with (11)C-methionine uptake. Annals of Nuclear Medicine. 2016;30(2):89-96.
29	정태영	Jung TYK, I. Y.Lim, S. H.Park, K. S.Kim, D. Y.Jung, S.Moon, K. S.Jang, W. Y.Kang, S. R.Cho, S. G.Min, J. J.Bom, H. S.Kwon, S. Y. Optimization of diagnostic performance for differentiation of recurrence from radiation necrosis in patients with metastatic brain tumors using tumor volume-corrected ¹¹ C-methionine uptake. EJNMMI Research. 2017;7(1) (no pagination).
30	Arita	Arita HK, M.Kagawa, N.Fujimoto, Y.Kishima, H.Hashimoto, N.Yoshimine, T. 11C-methionine uptake and intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence as separate index markers of cell density in glioma: a stereotactic image-histological analysis. Cancer. 2012;118(6):1619-27.
31	Santoni	Santoni MN, C.Bittoni, A.Polonara, G.Paccapelo, A.Trignani, R.De Lisa, M.Rychlicki, F.Burattini, L.Berardi, R.Fanti, S.Cascinu, S. [¹¹ C]-Methionine positron emission tomography in the postoperative imaging and followup of patients with primary and recurrent gliomas. ISRN Oncology. 2014;2014(no pagination).
32	Okita	Okita YS, T.Kanematsu, D.Yoshioka, E.Kodama, Y.Mano, M.Kinoshita, M.Nonaka, M.Nakajima, S.Fujinaka, T.Kanemura, Y. Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between ¹¹ c-methionine uptake and mgmt promoter methylation in non-enhancing gliomas. Oncology Letters. 2018;16(2):1924-30.
33	Galldiks	Galldiks NK, L. W.Berthold, F.Miletic, H.Klein, J. C.Herholz, K.Jacobs, A. H.Heiss, W. D. [11C]-L-methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors. Journal of Neuro-Oncology. 2010;96(2):231-9.
34	Okamoto	Okamoto SS, T.Hattori, N.Kubo, N.Takei, T.Katoh, N.Sawamura, Y.Nishijima, K.Kuge, Y.Tamaki, N. Semiquantitative analysis of C-11 methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions. Annals of Nuclear Medicine. 2011;25(3):213-20.

연번	1저자	서지정보
35	Jung	Jung TYJ, S.Kim, I. Y.Moon, K. S.Jang, W. Y.Park, S. J.Kim, Y. H.Kim, H. S.Min, J. J.Kim, J. Pathologic analysis of glioblastoma via multiple stereotactic biopsies of active tumor and necrosis. <i>Oncology Reports</i> . 2012;27(3):707-13.
36	Shishido	Shishido HK, N.Miyake, K.Yamamoto, Y.Nishiyama, Y.Tamiya, T. Diagnostic value of ¹¹ C-methionine (MET) and ¹⁸ F-fluorothymidine (FLT) positron emission tomography in recurrent high-grade gliomas; differentiation from treatment-induced tissue necrosis. <i>Cancers</i> . 2012;4(1):244-56.
37	Bag	Bag AKW, M. N.Sabin, N. D.Hwang, S. N.Armstrong, G. T.Han, Y.Li, Y.Snyder, S. E.Robinson, G. W.Qaddoumi, I.Broniscer, A.Lucas, J. T.Shulkin, B. L. ¹¹ C-Methionine PET for Identification of Pediatric High-Grade Glioma Recurrence. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> . 2022;63(5):664-71.
38	Mitamura	Mitamura KY, Y.Norikane, T.Hatakeyama, T.Okada, M.Nishiyama, Y. Correlation of ¹⁸ F-FDG and ¹¹ C-methionine uptake on PET/CT with Ki-67 immunohistochemistry in newly diagnosed intracranial meningiomas. <i>Annals of Nuclear Medicine</i> . 2018;32(9):627-33.
39	Deuschl	Deuschl CK, J.Poepfel, T. D.Schaarschmidt, B.Kebir, S.El Hindy, N.Hense, J.Quick, H. H.Glas, M.Herrmann, K.Umutlu, L.Moenninghoff, C.Radbruch, A.Forsting, M.Schlamann, M. ¹¹ C-MET PET/MRI for detection of recurrent glioma. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> . 2018;45(4):593-601.
40	Manabe	Manabe OH, N.Yamaguchi, S.Hirata, K.Kobayashi, K.Terasaka, S.Kobayashi, H.Motegi, H.Shiga, T.Magota, K.Oyama-Manabe, N.Nishijima, K. I.Kuge, Y.Tamaki, N. Oligodendroglial component complicates the prediction of tumour grading with metabolic imaging. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> . 2015;42(6):896-904.
41	Miyake	Miyake KS, A.Okada, M.Hatakeyama, T.Kawai, N.Tamiya, T. Usefulness of FDG, MET and FLT-PET studies for the management of human gliomas. <i>Journal of Biomedicine and Biotechnology</i> . 2012;2012(no pagination).
42	He	He QZ, L.Zhang, B.Shi, X.Yi, C.Zhang, X. Diagnostic accuracy of ¹³ N-ammonia PET, ¹¹ C-methionine PET and ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose PET: a comparative study in patients with suspected cerebral glioma. <i>BMC Cancer</i> . 2019;19(1):332.
43	Grosu	Grosu ALA, S. T.Riedel, E.Nieder, C.Wiedenmann, N.Heinemann, F.Schwaiger, M.Molls, M.Wester, H. J.Weber, W. A. An interindividual comparison of O-(2-[¹⁸ F]fluoroethyl)-L-tyrosine (FET)- and L-[methyl- ¹¹ C]methionine (MET)-PET in patients with brain gliomas and metastases. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 2011;81(4):1049-58.
44	Qiao	Qiao ZZ, X.Wang, K.Zhang, Y.Fan, D.Yu, T.Shen, H.Chen, Q.Ai, L. Utility of Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion-Weighted MR Imaging and ¹¹ C-Methionine PET/CT for Differentiation of Tumor Recurrence from Radiation Injury in Patients with High-Grade Gliomas. <i>Ajnr: American Journal of Neuroradiology</i> . 2019;40(2):253-9.
45	Feng	Feng ZH, D.Mao, Z.Wang, Z.Zhu, Y.Zhang, X.Wang, H. Utility of ¹¹ C-Methionine and ¹⁸ F-FDG PET/CT in Patients With Functioning Pituitary Adenomas. <i>Clinical Nuclear Medicine</i> . 2016;41(3):e130-4.
46	Takenaka	Takenaka SA, Y.Shinoda, J.Nomura, Y.Yonezawa, S.Miwa, K.Yano, H.Iwama, T. Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. <i>Neurologia Medico-Chirurgica</i> . 2014;54(4):280-9.

연번	1저자	서지정보
47	Kawai	Kawai NM, Y.Kudomi, N.Miyake, K.Okada, M.Yamamoto, Y.Nishiyama, Y.Tamiya, T. Correlation of biological aggressiveness assessed by 11C-methionine PET and hypoxic burden assessed by 18F-fluoromisonidazole PET in newly diagnosed glioblastoma. <i>European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging</i> . 2011;38(3):441-50.
48	Kudulaiti	Kudulaiti N, TianmingLu, JunfengZhang, HuiweiZhang, ZhengweiGuan, YihuiZhuang, DongxiaoWu, Jinsong. Combination of Magnetic Resonance Spectroscopy and 11C-Methionine Positron Emission Tomography for the Accurate Diagnosis of Non-Enhancing Supratentorial Glioma. <i>Korean Journal of Radiology</i> . 2019;20(6):967-75.
49	Schinkelsho	Schinkelshoek ML, E.Clerici, E.Alongi, F.Mancosu, P.Rodari, M.Navarria, P.van der Hiel, B.Scorsetti, M.Chiti, A. Impact of 11C-methionine positron emission tomography/computed tomography on radiation therapy planning and prognosis in patients with primary brain tumors. <i>Tumori</i> . 2014;100(6):636-44.
50	Momose	Momose TN, T.Kawabe, T.Inaji, M.Tanaka, Y.Watanabe, S.Maehara, T.Oda, K.Ishii, K.Ishiwata, K.Yamamoto, M. Clinical benefit of 11C methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases. <i>Clinical Nuclear Medicine</i> . 2014;39(11):939-43.
51	Beppu	Beppu TT, K.Sasaki, T.Sato, Y.Tomabechei, M.Kato, K.Sasaki, M.Ogasawara, K. MRI and ¹¹ C-methyl-l-methionine PET differentiate bevacizumab true responders after initiating therapy for recurrent glioblastoma. <i>Clinical Nuclear Medicine</i> . 2016;41(11):852-7.
52	Deuschl	Deuschl CM, C.Goericke, S.Kirchner, J.Koppen, S.Binse, I.Poeppel, T. D.Quick, H. H.Forsting, M.Umutlu, L.Herrmann, K.Hense, J.Schlamann, M. Response assessment of bevacizumab therapy in GBM with integrated 11C-MET-PET/MRI: a feasibility study. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> . 2017;44(8):1285-95.
53	Hirono	Hirono SO, K.Kobayashi, M.Hara, A.Yamaki, T.Matsutani, T.Iwadate, Y. Oncological and functional outcomes of supratotal resection of IDH1 wild-type glioblastoma based on ¹¹ C-methionine PET: a retrospective, single-center study. <i>Scientific reports</i> . 2021;11(1):14554.
54	Bono	Bono BCN, G.Riva, M.Raspagliesi, L.Barbieri, E. M.Navarria, P.Clerici, E.Politi, L. S.Simonelli, M.Rodari, M.Sollini, M.Chiti, A.Pessina, F. The role of preoperative [11C]methionine PET in defining tumor-related epilepsy and predicting short-term postoperative seizure control in temporal lobe low-grade gliomas. <i>Neurosurgical focus</i> . 2024;56(2):E6.
55	Miller	Miller SL, P.Schipper, M.Junck, L.Piert, M.Lawrence, T. S.Tsien, C.Cao, Y.Kim, M. M. Metabolic Tumor Volume Response Assessment Using (11)C-Methionine Positron Emission Tomography Identifies Glioblastoma Tumor Subregions That Predict Progression Better Than Baseline or Anatomic Magnetic Resonance Imaging Alone. <i>Advances in Radiation Oncology</i> . 2020;5(1):53-61.
56	Pessina	Pessina FN, P.Clerici, E.Bellu, L.Franzini, A.Milani, D.Simonelli, M.Persico, P.Politi, L. S.Casarotti, A.Fernandes, B.Olei, S.Sollini, M.Chiti, A.Scorsetti, M. Role of 11C methionine positron emission tomography (11CMETPET) for surgery and radiation therapy planning in newly diagnosed glioblastoma patients enrolled into a phase II clinical study. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2021;10(11) (no pagination).
57	Ohmura	Ohmura KD, T.Ikegame, Y.Yano, H.Yokoyama, K.Kumagai, M.Shinoda, J.Iwama, T. Resection of positive tissue on methionine-PET is associated with improved survival in glioblastomas. <i>Brain and Behavior</i> . 2023;13(12) (no pagination).

발행일 2025. 4. 30.

발행인 이재태

발행처 한국보건의료연구원

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

ISBN : 979-11-7337-034-2