

^{99m}Tc-Methylene Diphosphonate Bone Scan에서 원발병소가 조영된 신경아세포종 2예의 치험

한양대학교 의과대학 소아외과학교실

권 태 원 · 정 풍 만

핵의학교실

조 석 신

병리조직학교실

고 영 혜

= Abstract =

Primary Neuroblastoma Uptake in ^{99m}Tc-Methylene Diphosphonate Bone Scan (2 Cases)

Tae Won Kwon, M.D., Poong Man Jung, M.D., Suk Shin Cho, M.D.* and Young Hye Ko, M.D.**

Department of Pediatric Surgery, Nuclear Medicine* and Pathology**
College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Although the exact mechanism is not clearly understood yet, there were examples of the uptake of radiopharmaceuticals to the soft tissue lesions with ^{99m}Tc-methylene diphosphonate bone scan.

Recently, we experienced two cases of neuroblastoma of which primary sites were imaged with ^{99m}Tc-MDP bone scan preoperatively and could make the diagnosis. So, we report here that ^{99m}Tc-MDP bone scan is the reasonable method not only to find out the bone metastasis, but also to diagnose the neuroblastoma preoperatively.

서 론

악성종양의 골전이 (bone metastasis) 유무를 발견하는데 널리 쓰이는 R-I bone scan시, radiopharmaceutical이 골조직은 물론 폐암 (lung cancer), 유방암 (breast cancer), 신경아세포종 (neuroblastoma) 등의 여러 연부조직 내 중앙에도 골외흡수 (extraosseous

uptake)되어 그 원발병소가 조영된 예가 보고되고 있으며^{5,6,8,14}, 특히, 신경아세포종에서 R-I bone scan의 진단적 가치가 보고되고 있다^{2,4,9-12,16}.

최근 저자들은 수술전 시행한 ^{99m}Tc-methylene diphosphonate bone scan에서 원발병소가 조영되었고 병리조직학적으로 확진되었던 신경아세포종 2예를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

증례 1

환자는 15개월된 여아로 좌복부 종물과 발한을 주소로 입원하였다. 종물은 좌하복부에서 어른 주먹크기로 만져졌으며 경부, 액와부 및 서혜부의 림파선 증창은 없었다. 수술전 시행한 CBC, 간기능 검사, 일반 뇨검사, 혈청 LDH(lactic dehydrogenase), uric acid, renin치는 모두 정상이었고 24시간 뇨중 VMA(vanillylmandelic

acid)치도 0.6 mg(정상 : 1.5~7.5 mg)으로 정상이었다. 한편, 혈중 catecholamines인 epinephrine과 norepinephrine은 각각 2266 pg/ml(정상 : 350 pg/ml 이하), 2857 pg/ml(정상 : 1000 pg/ml이하)로 증가되어 있었으며 CEA도 6.2 ng/ml(정상 : 3.5 ng/ml이하)로 증가되어 있었다. 흉부 X-선 사진 상 전이 소견은 없었고 단순 복부 X-선 사진 상 석회화 종물이 관찰되었으며 I.V.P.상 양측 신 모두 정상 소견이었으며 종물에 의한 좌신의 상부 이동이 관찰되어 신경아세포종으로 진단되었다. 복부 초음파검사와 CT scan에서 종물의 크기는 7.5×7.5×12 cm으로 우연히 복부 중앙선을 넘어가 있

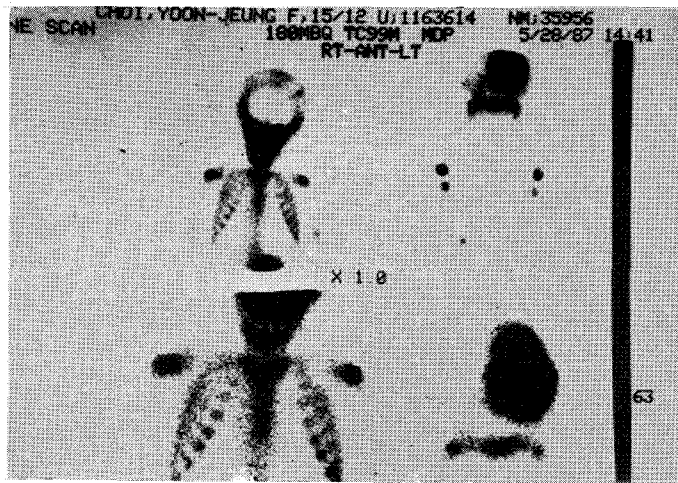


Fig. 1-A.

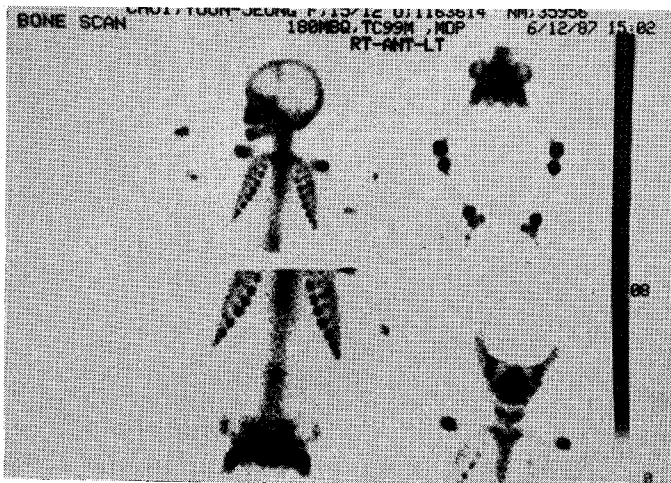


Fig. 1-B.

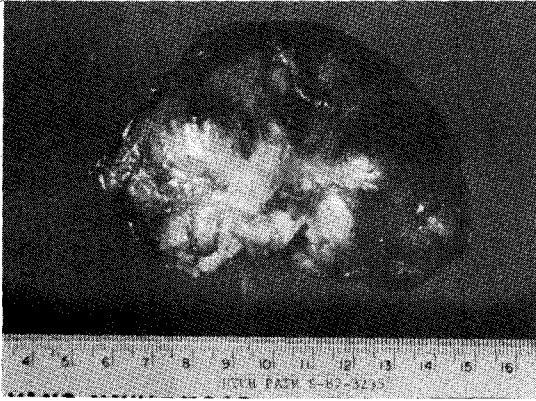


Fig. 2-A. Gross photograph of case 1, showing well encapsulated, nodular mass.

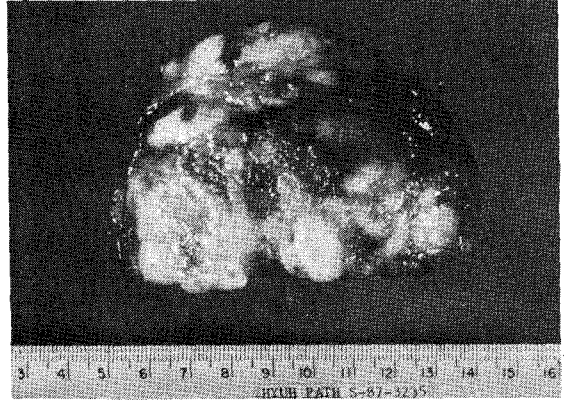


Fig. 2-B. Cut surface of the tumor with areas of hemorrhage and necrosis.

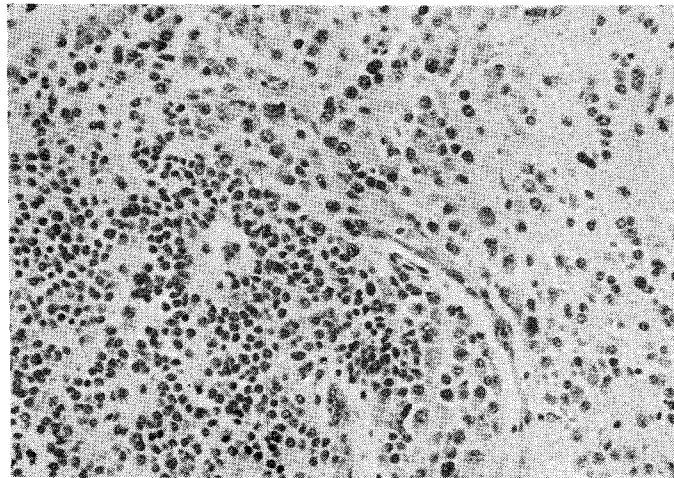


Fig. 2-C. Microscopic finding showing neuroblastomatous areas with varying stages of ganglion cell differentiation (H&E, x200).

었고 주변 조직과의 경계는 뚜렷했으나 후연이 척추간으로 확장된 dumbbell 모양을 보였으며 calcification이 종물 내에서 관찰되었고 주변 임파절 및 간으로의 전이는 보이지 않았다. staging을 위한 골수생검에서 전이 소견은 없었으며 ^{99m}Tc-methylene diphosphonate(^{99m}Tc-MDP) bone scan에서 골전이는 없었으나 원발병소가 좌복부에 조영되었다(Fig. 1-A). Evans stage III 신경아세포종으로 진단하고 종물절제수술을 시행했으며, 절제된 종물은 얇은 피막으로 둘러싸인 무게 200 gm, 크기 10.5×7×7 cm의 난원형 종괴로 출혈과 괴

사를 동반한 연성조직으로 이루어져 있었고 현미경적으로 calcification을 확인하였으며 종양은 미분화된 신경아세포와 분화된 신경절세포, 그리고 그 중간 단계의 세포들로 구성되어 있는 ganglioneuroblastoma로서 paravertebral origin으로 진단되었다(Fig. 2-A,B,C). 수술후 제10일째 follow-up ^{99m}Tc-MDP bone scan을 시행했으며 이전에 좌복부에 조영되었던 종물은 관찰되지 않았다(Fig. 1-B).

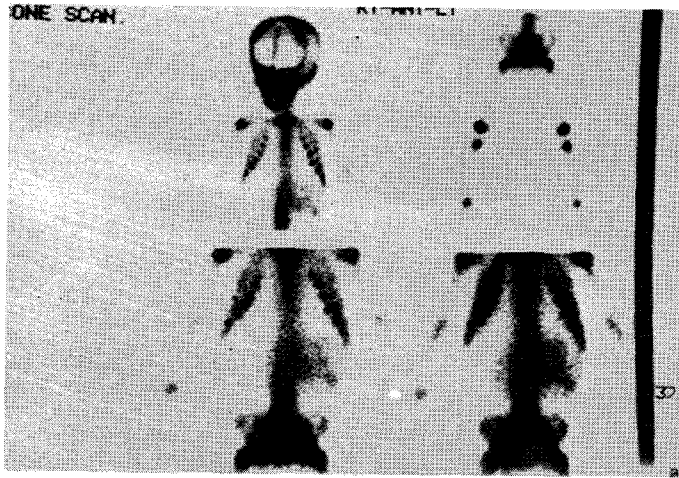


Fig. 3-A.

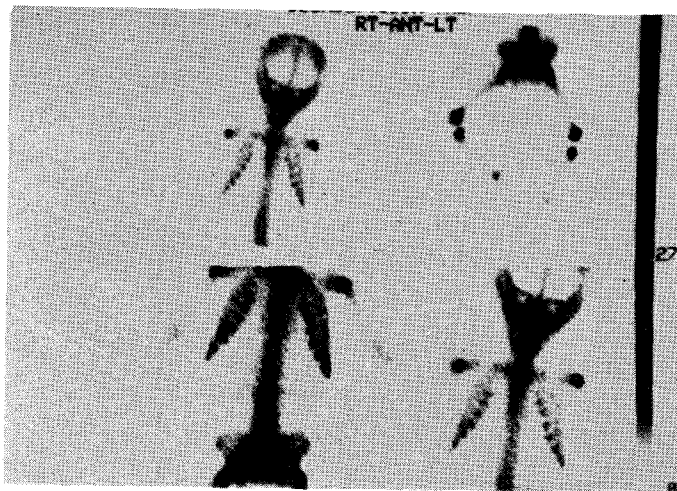


Fig. 3-B.

증례 2

환자는 15개월 된 여아로 좌복부 종물을 주소로 입원하였다. 키와 몸무게가 모두 10 percentile 미만으로 발육지연이 있었고 쌍태아로 임신 8개월 쯤 분만된 미숙아였으며 당시 나머지 아이는 출생직후 사망했던 과거력이 있었다. 종물은 좌상복부에서 좌하복부에 걸쳐 약 10 cm 내경의 크기로 만져졌으며 경부, 액와부 및 서혜부의 임파선 종창은 없었다. 수술전 시행한 CBC에서 hemoglobin 10.4 g%, hematocrit 30.1%, RBC 344 만/mm³으로 빈혈의 소견이 있었고 SGOT가 95 unit(정

상 : 5-40 unit)으로 증가되었으며, 이외의 간 기능 검사 및 일반 뇨검사, 혈청 uric acid치는 정상이었다. 한편, 혈중 catecholamines인 epinephrine과 norepinephrine은 각각 350 pg/ml, 902 pg/ml로 정상이었고 24시간 뇨중 VMA치도 0.4 mg으로 정상이었으나 혈청 LDH가 3480 unit(정상 : 100-350 unit), renin이 20 ng/ml이상(정상 : 0.5-2.5 ng/ml)으로 매우 증가되어 있었다. 흉부 X-선상사진 상 전이 소견은 없었고 단순 복부 X-선상사진 상 종물의 음영이 좌복부에서 보였으며 I.V.P.상 1시간 지연 사진에서도 좌신은 보이지 않아 기능이 없는 것으로 보였다. 복부 초음파 검사 및 CT scan에서 종물

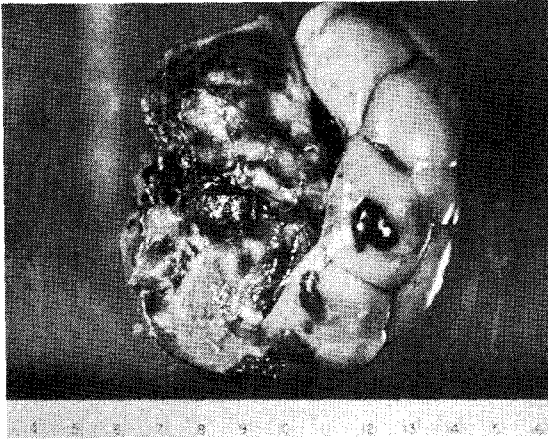


Fig. 4-A. Gross photograph of case 2 : Friable tumor at the renal hilum with compressed adrenal gland in the apex.

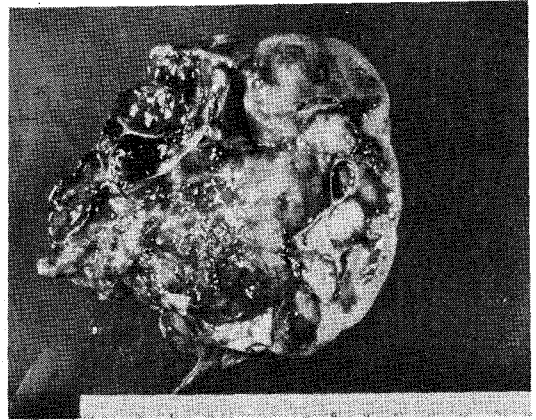


Fig. 4-B. Cut surface of the tumor showing direct invasion to the renal pelvis and calyces and hematogenous metastatic nodules in the corticomedullary junction.

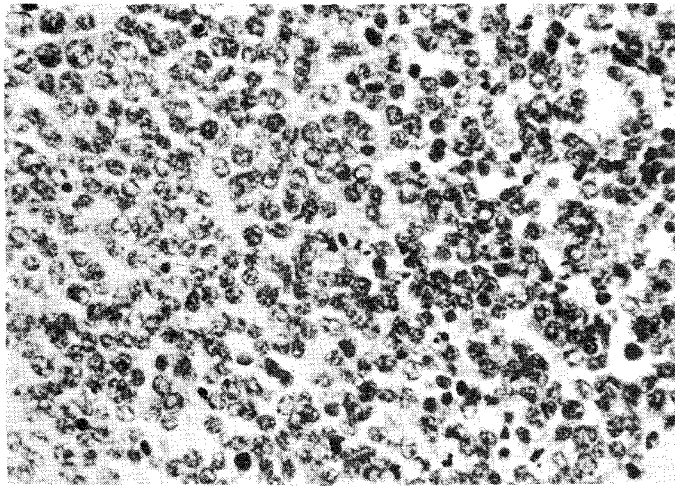


Fig. 4-C. Microscopic finding. Diffuse sheets of primitive neuroblasts in neurofibrillary background (H&E, x400).

은 $12 \times 9 \times 8$ cm 크기로 내부에서 calcification spots이 관찰되었고 좌신의 신우와 신배에서 내측 신외로 돌출되었으며 좌신정맥이 구별되지 않았고 주변연부조직과의 경계가 불분명해 직접 침투가 의심되는 Wilms' tumor로 진단되었으며 타장기로의 전이는 관찰되지 않았다. 한편 staging을 위해 시행한 골수생검에서 전이소견은 없었고 ^{99m}Tc -MDP bone scan에서는 전이소견은 없었으나 radiopharmaceutical이 uptake된 원발병소가 좌복부에 조영되었다(Fig. 3-A). Stage III Wilms' tumor

의 진단으로 수술을 시행하였으나 수술 중 관찰된 장간막 임파절 종창에서 시행된 동결절편검사 상 신경아세포종의 전이로 진단되었으며 좌신 및 종물의 en bloc 절제 수술을 시행하였다. 절제된 종물은 $9 \times 5 \times 5$ cm 크기로 신문부와 부신 하단부에 위치하여 신우와 신배, 좌신정맥을 직접 침윤하고 신피질과 수질의 경계부에도 여러개의 작은 혈행성 전이 암 결절을 형성하였으며 현미경적으로 종양은 부신수질에서 기원한 분화도가 아주 낮은 neuroblastoma로 확진되었다(Fig. 4-A,B,C). 수술 후

제 7일 째 follow-up $^{99m}\text{Tc-MDP}$ bone scan을 시행했으며 이전에 조영되었던 원발병소는 관찰되지 않았다 (Fig. 3-B).

고 안

신경아세포종은 소아에서 발생하는 악성종양 중 그 발생빈도가 혈액성 종양과 중추신경계 종양 다음으로 높은 질환으로 태생기의 neural crest에서 생성되는 교감신경 조직에서 neuroblast의 분화가 정상적으로 이루어지지 않을 때 발생하며 여러 방법의 치료가 시도되지만 그 예후가 좋지 않고 초진시 60~70%에서 이미 주변 임파절 및 타장기로의 전이가 발견된다고 보고되고 있다^{1,3,7,13}.

진단은 병리조직학적으로 확진되지만 다른 악성종양의 경우와 마찬가지로 종양진단 과정과 staging 과정으로 체계화되어 있으며 특히 뼈와 골수로의 전이가 흔하므로 R-I bone scan과 골수생검이 시행된다^{1,3,15}. 현재까지 진단에 specific한 것으로는 90%에서 혈중 catecholamines치가 증가됨으로 이를 측정하는 것과 소변으로 배설되는 이들의 대사물질인 vanillylmandelic acid와 homovanillic acid치를 검사하는 것이 있으며^{1,7,15}. 이외에 단순 복부 X-선 촬영시 50%에서 복부 CT scan시 80%에서 calcification이 보임으로 진단에 도움을 준다는 보고도 있다¹¹. 최근에는 골전이 (bone metastasis) 유무를 알기 위해 시행한 R-I bone scan에서 radiopharmaceutical이 extraosseous uptake되어 그 원발병소가 조영된 예가 보고되고 있으며^{2,4,9~12,16} 그 진단적 가치가 인정되고 있다^{1,7}.

Margaret A. Heisel등은 L.A. Childrens Hospital에서 10년 간 경험했던 51예의 신경아세포종 환자 중 수술전 이학적 소견으로 진단된 경우가 63%, 방사선 검사로 진단된 경우가 72%, 이학적 검사와 방사선 검사로 진단된 경우가 88%였음에 비해 $^{99m}\text{Technetium pyrophosphate}$ 나 methylene diphosphonate bone scan을 시행한 32명 중 29명에서 원발병소가 조영되어 그 진단율이 91%였다고 보고하며 더우기 false positive bone scan이 한 예도 없어 신경아세포종의 진단에 가장 specific하며 좋은 검사라고 주장하고 있으며⁹ Robert B. Howman-Giles등은 49예 중 17예 (35%)¹², Francis W. Smith등은 40예 중 24예 (60%)⁴에서 그 원발병소가 조영되었다고 보고하고 있으며 진단적 가치를 주장하고

있다.

저자들의 경우 제 1예에서는 이학적 검사 및 수술전 시행한 단순 복부 X-선 I.V.P. 복부 초음파 검사, 복부 CT scan 그리고 혈중 catecholamines치의 증가로 그 진단이 가능했으며 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ bone scan에서도 원발병소가 조영되었고, 제 2예에서는 이학적 검사, I.V.P. 복부 초음파 검사, 복부 CT scan 및 혈중 LDH와 renin치의 증가로 Wilms' tumor가 의심되었지만 $^{99m}\text{Tc-MDP}$ bone scan에서 원발병소가 조영되었으며 수술후 조직검사에서 확진되어 신경아세포종의 진단에 R-I bone scan이 specific한 검사임을 알 수 있었다.

1971년 $^{99m}\text{Technetium pyrophosphate}$ 가 새로운 radiopharmaceutical로 소개된 이후 R-I bone scan의 tumor detector로서의 역할이 보고되어 왔으며^{5,6,8,14}, bone-scanning agents의 extraosseous uptake 기전에 대한 연구가 보고되고 있다^{4~6,8~12,14,16}.

Kengo Matusi등은 3예의 lung cancer, 각 2예의 malignant lymphoma, subcutaneous metastatic tumor, brain tumor, 각 1예의 breast cancer, brain axial tumor, embryonal cell carcinoma에서 $^{99m}\text{Technetium pyrophosphate}$ ($^{99m}\text{Tc-P}$) bone scan을 시행한 결과 12예 중 11예 (92%)에서 그 원발병소가 조영되었다고 보고하면서 $^{99m}\text{Tc-P}$ 의 tumor scan agent로서의 가치를 주장했으며⁶, Tapan K. Chauaduri등은 $^{99m}\text{Technetium polyphosphate}$ ($^{99m}\text{Tc-PP}$) bone scan에서 원발병소가 조영되었던 2예의 breast cancer, 1예의 metastatic brain cancer, 1예의 subfascial abscess를 보고하면서 이 기전을 tumor내의 고농도의 phosphatase enzyme system에 의해 $^{99m}\text{Tc-PP}$ 가 binding되기 때문으로 설명했고¹⁴, K.P. Poulouse등도 그들이 시행했던 250예의 $^{99m}\text{Tc-Sn pyrophosphate}$ bone scan중 26예 (10%)에서 그 원발병소가 조영되었고 이 중 65%가 lung cancer, breast cancer, metastatic hepatic cancer, chondrosarcoma등의 악성종양으로 tumor detector로의 의의를 보고하고 있으며 그 기전으로 vascularity의 증가, 모세혈관의 permeability의 변화 및 tumor내의 acid phosphatase의 역할을 시사한 바 있다⁵.

$^{99m}\text{Technetium}$ 으로 표지된 인산혼합물($^{99m}\text{Tc-P}$)이 뼈에 uptake되는 기전은 국소병변으로의 혈류량의 증가와 모세혈관의 permeability의 증가에 따른 agents의 extraction 그리고 calcium과 결합할 수 있는

phosphorus-oxygen(P-O)군의 존재로 설명되고 있으나⁸⁾, bone-scanning agents가 soft tissue lesions에 uptake되는 기전은 정확하게 밝혀져 있지 않다^{4~6,8~12,14,16)}. 현재까지 보고된 바로는 ① 병변으로의 증가된 혈류 ② 모세혈관의 permeability 증가에 따른 agents의 soft tissue로의 extraction ③ 모세혈관의 permeability 증가에 따른 혈장 calcium의 세포내 유입 및 축적 ④ 병변내 calcium과 phosphate 농도의 증가 ⑤ 병변내 phosphatase의 존재등이 관여하는 것으로 생각된다^{4,5,8,16)}. 한편 신경아세포종의 경우 이외에 “종양 세포의 metabolism의 증가에 따른 VMA 생성의 증가와 관계있다”는 보고도 있으나 Francis W. Smith등은 이를 부정하고 있으며, “tumor내의 calcification도 관계없다”고 보고하고 있다⁴⁾.

저자들의 경우 제 1예는 수술전 검사에서 혈중 catecholamines치가 매우 높았고 vasculature가 증가되어 있었으며 조직내에서 calcification이 보였고 조직감 사상 분화도가 좋은 ganglioneuroblastoma로 확진되었으나 제 2예는 vasculature의 증가와 조직내 calcification은 관찰되었으나 혈중 catecholamines치가 정상이었으며, 분화도가 낮은 neuroblastoma로 확진되었으며 2예 모두 노중 VMA치는 정상이어서, Francis W. Smith 등의 보고⁴⁾와 같이 노중 VMA 및 분화도와 원발병소의 조영과의 관계는 그 기전을 설명하는데 충분하지 못한 것 같으나, 이에 반하여 calcification은 관여하는 것으로 생각된다.

한편, 수술 후 2예 모두에서 follow-up ^{99m}Tc-MDP bone scan을 제 10일 째와 7일 째에 각각 시행하였는데 수술전 조영되었던 원발병소는 보이지 않았다. 결과 및 효용도는 보고되고 있지 않지만 수술 후 follow-up시 골전이의 발견 뿐 아니라 종양의 재발을 발견하는데도 가치가 있을 것으로 보인다.

결 론

아직까지 R-I bone scan시 radiopharmaceutical이 원발병소에 uptake되는 기전은 정확히 밝혀져 있지 않으나 최근 저자들은 수술전 시행한 ^{99m}Tc-methylene diphosphonate bone scan에서 원발병소가

조영되어 진단이 가능했던 2예의 neuroblastoma를 치험하였기에 이를 보고하는 바이며 neuroblastoma의 진단에 R-I bone scan은 필요한 검사로 staging 과정에 관계없이 수술 전에 시행할 것을 권하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Curtis A, Sheldon, et al: *Symposium on pediatric surgery II*. SCNA 65:135, 1985
- 2) David L, Gilday, et al: *Radionuclide skeletal survey for pediatric neoplasms*. Rad 123:399, 1977
- 3) F Ann Hages, et al: *Surgicopathologic staging of neuroblastoma: Prognostic significance or regional lymphnode metastases*. J Ped 102:59, 1983
- 4) Francis W, Smith, et al: *Primary neuroblastoma uptake of ^{99m}Tc-methylene diphosphonate*. Rad 137:501, 1980
- 5) KP Poulouse, et al: *Extrasosseous localization of ^{99m}Tc-Sn pyrophosphate*. BJ Rad 48:724, 1975
- 6) Kengo Matsui, et al: *Visualization of soft tissue malignancies by using ^{99m}Tc-polyphosphate, pyrophosphate and diphosphonate (^{99m}Tc-P)*. J Nucl Med 14: 632, 1973
- 7) Kenneth J, Welch, et al: *Pediatric surgery, 4th ed. Year book medical publishers Inc, 1986*
- 8) 이문호 : 임상핵의학. 1st ed. 여문각 1982
- 9) Margaret A, Heisel, et al: *Radionuclide bone scan in neuroblastoma*. Pediatrics 71:206, 1983
- 10) Nancy Rosenfield, S Treves: *Osseous and extraosseous uptake of fluorine-18 and technetium-99m polyphosphate in children with neuroblastoma*. Rad 11:127, 1974
- 11) Peter M, Fitzer: *^{99m}Tc-polyphosphate concentration in a neuroblastoma*. J Nucl Med 15:904, 1974
- 12) Robert B, Howman-giles, et al: *Radionuclide skeletal in survey in neuroblastoma*. Rad 131:497, 1979
- 13) Samuel Hassenbusch, et al: *Prognostic factors in neuroblastic tumors*. J Ped S 11:287, 1976
- 14) Tapan K, Chaudhuri, et al: *Extrasosseous noncalcified soft tissue uptake of ^{99m}Tc-polyphosphate*. J Nucl Med 15:1054, 1974
- 15) Wataru W, Sutow, et al: *Clinical pediatric oncology, 3red ed. The CV Mosby Comp 1984*
- 16) William McCartney, et al: *^{99m}Tc-diphosphonate uptake in neuroblastoma*. Am J Roent 126:1077, 1976