

비소세포 폐암의 병기에 있어 통상적인 골 스캔의 역할

김 영 태* · 홍 장 미* · 이 재 익** · 이 정 상* · 성 숙 환* · 김 주 현*

=Abstract=

The Role of Bone Scans in Routine Preoperative Evaluations of Non-Small Cell Lung Cancer Patients.

Young Tae Kim, M.D.*, Jang Mee Hong, M.D.*, Jae Ik Lee, M.D.**
Jeong Sang Lee, M.D.*, Sook Whan Sung, M.D.*, Joo Hyun Kim, M.D.*

Background: The objective of this study was to assess the usefulness of bone scans in routine preoperative examinations of patients with newly diagnosed non-small cell lung carcinoma. **Material and Method:** We reviewed the medical records of 258 patients who were newly diagnosed with non-small cell lung cancer in our hospital between January 2000 and December 2000. More than half of the patients (132) were deemed to be inoperable due to their advanced stage based on the CT scans. The remaining 126 patients were considered potentially operable. For these patients, clinical evaluation including the presence of bone pain, serum alkaline phosphatase, and calcium levels was used as clinical predictors of bone metastasis. All patients received bone scans. Bone X-rays, MRI or bone biopsy were performed to confirm the presence of bone metastasis. The usefulness of the bone scan was evaluated by comparing its power of predicting bone metastasis to that of the clinical information. **Result:** In all patients, the positive and negative predictive values of bone scans for the bone metastasis were 44%, and 99%, respectively. Those of the clinical information were 38% , and 94%. However, in potentially operable patients, the negative predictive value of the clinical information was as high as 99%. **Conclusion:** If newly diagnosed non-small cell lung cancer patients are presented as potentially operable on the basis of CT scan with no clinical evidence of distant metastases, curative resection could be considered without performing routine bone scans because of the low probability of bone metastasis. However, if there are positive clinical findings, further evaluations, including bone scan should be followed as metastasis will be documented in more than 30% of patients.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:659-63)

Key words : 1. Neoplasm metastasis
2. Bone scan
3. Neoplasm staging
4. Concinoma, non-small cell, lung

*서울대학교병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**동아대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Dong-A University

논문접수일 : 2002년 6월 29일 심사통과일 : 2002년 8월 24일

책임저자 : 김영태(110-744) 서울시 중로구 연건동 28번지, 서울대학교병원 흉부외과. (Tel) 02-760-3161, (Fax) 02-764-3664

E-mail : ytkim@plaza.snu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

폐암 환자의 20~40%에서 골 전이가 발견된다^{1,2)}. 비소세포 폐암의 경우 골 전이를 포함한 뇌, 간, 부신 등 흉곽 외 전이가 있을 때, 근치적 절제술이 불가능하게 된다. 따라서 폐암 환자의 적절한 치료방법을 선택하고 그 예후를 예측하는데 있어, 이러한 전이 유무를 밝혀내는 것은 필수적이다.

골 스캔은 골 전이의 조기 발견에 매우 민감하여 널리 사용되어 왔다. 그러나 40~50%에 달하는 위양성률^{3,4)} 등의 문제로, 특히 무증상 환자에서 폐암 병기 결정을 위해서까지 통상적으로(routinely) 시행되어야 하는가에 대한 회의가 있어왔다⁵⁻⁹⁾. Ramsdell 등⁷⁾과 Hooper 등¹⁰⁾은 임상 평가(clinical evaluation) 결과 정상인 환자들에 있어서는, 골 스캔에서 골 전이 양성의 가능성이 매우 떨어짐을, 다시 말해 임상 평가의 음성 예측률(negative predictive value ; 임상 평가가 정상일 경우 골 스캔상 골 전이 음성일 확률)이 상당히 높음을 보고하였다. 이것은 무증상 환자에서 병기 결정에 골 스캔이 불필요함을 뒷받침하는 주장이며, 많은 임상 의들에 의해 받아들여져 온 것이 사실이나, 아직도 많은 센터에서 골 스캔을 통상적으로(routinely) 실시하고 있다.

이에 저자들은 서울대학교 병원에서 2000년 1년간 비소세포 폐암으로 진단 받은 환자들의 임상 평가, 골 스캔결과 등을 역행적으로 분석하여, 골 전이를 발견하는데 있어 그 각각의 효용을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 환자 분석

2000년 1월부터 2000년 12월까지 1년간 서울대병원에서 비소세포 폐암으로 진단 받은 환자 258명의 의무기록을 역행적으로 조사하였다. 남자 186명, 여자 72명이었으며, 진단 당시 환자의 연령은 30~89세까지로 평균 61세였다.

2. 폐암의 세포형(cell type)과 병기(stage)

환자의 세포형은 adenocarcinoma가 137례로 가장 많았고, squamous cell carcinoma 97례, large cell carcinoma 6례, 그리고 undetermined non-small cell carcinoma가 18례였다(Fig. 1). 병기는 IIIB 23%, IV 31% 등으로 과반수가 수술이 불가능할 정도로 진행된 상태였다(Fig. 2). 5명(2%)에서는 비소세포 폐암으로 진단 받고 골 스캔을 시행한 뒤 병기결정을 위한 다른 검사를 거부하고 자의 퇴원하여 병기결정이 불가능하였다.

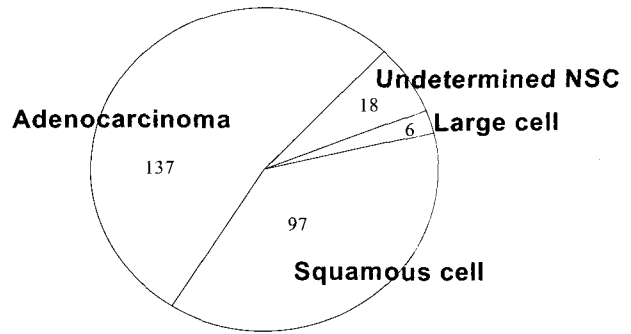


Fig. 1. Cell types of 258 patients.

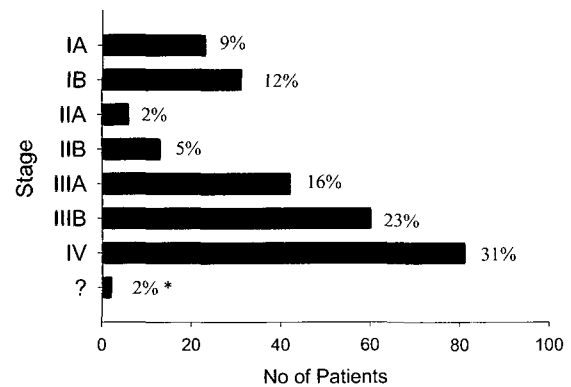


Fig. 2. TNM stage of 258 patients.

(* In 5 patients, they were discharged before completion of staging work up.)

3. 음성 예측률

골 전이에 대한 임상 평가와 골 스캔의 음성 예측률을 산출하기 위해, 임상 평가 항목으로 골, 관절 통증의 증상과 alkaline phosphatase 수치(정상 115IU/L이하, 비정상 116IU/L이상), 혈장 calcium 농도 검사 결과(정상 10.5mg/dl이하, 비정상 10.6mg/dl이상)를 채택하였다. 골 스캔은 골에서의 한 병변에서 섭취 증가(관절은 제외)와 골, 관절을 포함하여 둘 이상의 병변에서 섭취증가가 있을 때 양성으로 판단하였다. 임상 평가와 골 스캔에서 양성으로 나온 환자에서 최종적인 골 전이의 판단은 일반 X-ray나 MRI에서 골 파괴병변(osteolytic lesion)의 소견 또는 골 생검에서 암세포가 증명됨을 기준으로 하였다. 물론 골 생검이 골 전이를 확인하는데 가장 정확한 방법이겠지만, 골 생검을 모든 환자에서 시행하는 것이 임상적으로 어려우므로 X-ray와 MRI결과를 표준검사(gold standard)로 간주하고 결과를 분석하였다.

Table 1. The utility of the bone scan in detecting bone metastasis using X-ray or MRI or bone biopsy as the gold standard.

	Bone scan (-)	Bone scan (+)
Bone metastasis (-)	159	54
Bone metastasis (+)	2	43

*Sensitivity 96% *PPV 44%
*Specificity 75% *NPV 99%
PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

Table 2. The utility of clinical evaluation using bone scan as the gold standard.

	CE (-)	CE (+)
Bone scan (-)	117	44
Bone scan (+)	45	52

* Sensitivity 54% * PPV 54%
* Specificity 73% * NPV 72%
PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

4. "Potentially operable" 군

골 전이만 없다면 수술이 가능한(potentially operable) 군에 속하는 환자 126명의 임상 경과(clinical course)를 재구성하여, 임상 평가의 음성 예측률을 구하고 얼마나 많은 환자가 통상적인 골 스캔을 통하여 불필요한 개흉술을 피할 수 있는지 조사함으로써, 무증상 환자에게 있어 임상 평가가 골 스캔의 역할을 대체할 수 있는지 여부에 대해 분석하였다.

결 과

1. 전체 환자군 (n=258)

258명 전체 환자에서 골 스캔 결과 양성 97명, 음성 161명이었고, 임상 평가 결과 비정상 96명, 정상 162명이었으며, X-ray, MRI, 골생검에서 최종적으로 골 전이가 확인된 환자는 총 45명(유병률 = 17%)이었다. 골 전이에 대한 골 스캔의 민감도는 96%, 특이도는 75%, 양성 예측률은 44%, 음성 예측률은 99%였으며(Table 1), 골 스캔에 대한 임상 평가의 민감도는 54%, 특이도는 73%, 양성 예측률은 54%, 음성 예측률은 72%였다(Table 2). 골 전이에 대한 임상 평가의 민감도, 특이도, 양성 예측률, 음성 예측률은 각각 80%, 70%, 38%, 94%였다(Table 3).(*clinical evaluation에서 양성으로 나왔으나, 골 스캔에서 음성으로 나온 경우 골 전이를 확인하기 위한 X-ray나 MRI 또는 골 생검을 시행하지 않은 15명의 환자는 제외되었다.)

Table 3. The utility of clinical evaluation using X-ray or MRI or bone biopsy as the gold standard.

	CE (-)	CE (+)
Bone metastasis (-)	138	58
Bone metastasis (+)	9	36

* sensitivity 80% * PPV 38%
* specificity 70% * NPV 94%
PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

Table 4. The utility of clinical evaluation using X-ray or MRI or bone biopsy as the gold standard ("potentially operable" group).

	CE (-)	CE (+)
Bone metastasis (-)	95	22
Bone metastasis (+)	1	8

* sensitivity 89% * PPV 27%
* specificity 81% * NPV 99%
PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

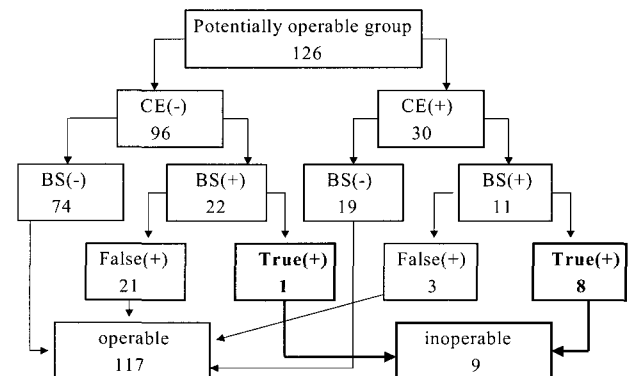


Fig. 3. Clinical course of potentially operable group. (CE : clinical evaluation, BS : bone scan)

2. "potentially operable"군 (n=126)

골 전이만 배제된 결과 수술이 가능하였던 "potentially operable"군 환자 126명에서는 골 스캔 결과 양성 33명, 음성 93명이었고, 임상 평가 결과 비정상 30명, 정상 96명이었으며, 최종적으로 골 전이가 확인된 환자는 총 9명(유병률=7%)이었고, 9명 중 8명(6.3%)에서는 X-ray에서 osteolytic lesion이 발견되었고, 1명(0.7%)에서는 골 생검에서 골 전이로 확인되었다. 이 군에서 골 전이에 대한 임상 평가의 음성 예측률은 99%였으며(Table 4), 이 군 환자들의 임상 경과를 재구성해 본 결과(Fig 3), 골 전이 환자 9명 중 8명을 임상 평가로 screen할 수 있었고, 나머지 1명에서만 골 스캔을 시행하지 않았더라면 불필요한 개흉술을 시행하였을 위험이 있었다.

고 찰

절제 가능한 폐암 환자의 예후는, 진단 당시 숨겨진(occult) 암세포가 이미 전신적으로 파급되어 있는지 여부에 달려 있기 때문에, 원격 전이의 유무를 밝히는 것은 폐암 환자의 적절한 치료 원칙을 선택함에 있어 매우 중요하다. 그 중에서도 뼈는 가장 흔한 전이 부위 가운데 하나인 동시에, 골 전이가 있는 환자 대부분이 1년 내에 사망할 정도로 예후가 나쁘기 때문에¹⁾, 그 중요성이 더욱 강조된다.

골 전이는 대개 광범위하게 분포하며, 그 80%는 흉추, 요추, 골반, 늑골 등에서 발견된다^{3,11)}. 그러나 50세 이상에서는 골 스캔에서 어깨, 척추, 골반 등에 퇴행성 변화로 인한 섭취 증가를 보이는 경우가 많으므로, 양성 질환과 골 전이 사이의 감별이 어려운 경우가 자주 있다. 따라서 골 스캔은 골 전이의 조기 진단에 중요하고도 긴요한 역할을 하지만, 퇴행성 변화, 외상, Paget씨 병과 같이 많은 양성(benign) 질환에서도 위양성 결과를 보이는 문제점을 가지고 있다^{12,13)}.

본 연구에서도 골 스캔은 96%의 민감도를 보였지만(Table 1), 동시에 56%의 높은 위양성률을 보였다. 이렇게 높은 위양성률을 가진 검사는 확진을 위해 환자로 하여금 불필요하고 위험하며 시간을 낭비하는 추가 검사들을 받게 하며, 최악의 경우 환자가 근치적 절제술을 받을 가능성을 차단하는 결과를 초래할 수도 있다. 따라서 아주 드문 전이를 찾기 위해 증상이 없는 많은 환자들에게까지 통상적인 골 스캔이 시행되어야 하는지에 대한 의문이 있어왔다. 여러 연구자들은^{7,9,10,14)} 폐암의 초기 병기 결정 과정에서, 골 전이의 가능성을 시사하는 임상적, 생화학적 요인들이 있는 환자에서만 골 스캔을 실시해야 한다고 주장하였으며, 이들에 의하면, 이러한 요인들에 의한 골 전이의 음성 예측률은 90%를 넘는다. 최근 Silvestri¹⁵⁾ 등에 의한 meta분석 결과에서도 골 스캔에 대한 임상 평가의 평균 음성 예측률은 89%로서 이러한 주장을 뒷받침한다.

본 연구에서는 골 스캔에 대한 임상 평가의 음성 예측률이 72%(Table 2)로 앞서 언급한 타 연구들에 비해 낮은 편이다. 그 원인의 하나로 임상 평가가 철저히 이루어지지 않았을 가능성도 생각해 볼 수 있겠으나, 최종적인 골 전이에 대한 음성 예측률은 94%(Table 3)로 타 연구에 비해 낮지 않으므로, 그보다는 골 스캔의 판독에 있어 센터마다 있을 수 있는 민감도나 특이도의 차이에 기인한 것이 아닌가 생각된다.

본 연구에서 X-ray, MRI, 골 생검 결과로 최종적인 골 전이를 판단하였는데, 물론 골 생검이 가장 정확한 방법이었으나, 임상적으로 모든 환자에서 시행하기 어려운 점이 있다. 실제 임상에서는 100% 정확한 방법은 아니나 X-ray나 MRI에서 골 파괴병변(osteolytic lesion)을 근거로 골 전이를 판단

하고 있고, 본 논문에서 이런 기준으로 최종 골전이의 판단할 수 밖에 없었던 것이 한계로 생각된다.

흉부외과 영역에서 관심을 가지는 “potentially operable”군, 즉 골 전이만 없다면 수술 가능한 군의 분석결과, 임상 평가의 골 전이에 대한 음성 예측률은 99%(Table 4)로서, 환자의 수술 가능 여부를 판단하는데 있어 특이 증상이 없는 경우 골 스캔을 생략해도 좋을 만큼 높다고 볼 수 있었다. 그러나 임상 평가 결과 정상이었던 환자 중 1례에서는, 통상적인 골 스캔을 시행하지 않았더라면 전이를 발견하지 못했을 가능성도 있었으므로(Fig. 3), 이런 소수 환자에게 불필요한 개흉술을 시행하게 될 위험이 통상적인 골 스캔을 생략해야 할지에 대한 성급한 판단을 유보하게 하고, 이에 대한 향후 대규모 cost-benefit에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

반면 임상 평가의 양성 예측률은 여러 연구에서¹⁵⁾ 매우 다양하게 나타나며, 일반적으로 음성 예측률보다 훨씬 낮다. 본 연구에서도 임상 평가의 양성 예측률은 38%(Table 3)로 매우 낮고, 특히 “potentially operable”군에서는 27%(Table 4)에 불과했다. 따라서 임상 평가 결과 비정상적인 환자에서는 근치적 절제술의 기회를 놓치는 일이 없도록, 또한 골 전이가 있는 환자에서 필요 없는 개흉술을 시행하지 않기 위해, 골 스캔은 물론 단순 X-ray, 컴퓨터 단층 촬영, 자기 공명 영상, 골 생검 등의 다른 진단법도 적극적으로 검토해야 할 것이다.

결 론

본 연구를 통해 저자들은, 폐암 진단 당시 병기 결정에 있어서, 골 전이에 대한 임상 평가의 음성 예측률이 높음을 알 수 있었다. 특히 골 전이 외에 다른 수술 불가능한 요인이 없는 환자(“potentially operable” group)에서 임상 평가 결과 특이사항이 없을 경우, 골 전이의 확률이 매우 낮으므로 통상적인 골 스캔을 생략할 수 있다는 것을 확인하였다. 그러나 0.8%의 환자에서는 임상평가만으로는 골 전이를 발견할 수 없음을 확인하였으므로, 더 많은 환자의 전향적인 분석과 비용-효과적인 측면이 함께 고려되어야 할 것이고, 무엇보다도 철저한 문진, 표준화된 이학적 검사와 laboratory test가 선행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Clain A. Secondary malignant disease of bone. Br J Cancer 1965;19:15-29.
2. Napoli LD, Hansen HH, Muggia FM, Twigg HL. The incidence of osseous involvement in lung cancer, with special reference to the development of osteoblastic changes. Radiology 1973;108:17-21.

3. Adams JE, Isherwood I. *Conventional and new techniques in radiological diagnosis*. In: Stoll BA, Parbhoo S, editors. *Bone Metastases: Monitoring and Treatment*. New York: Raven, 1983:107-48.
4. Perez DJ, Milan J, Ford HT, et al. *Detection of breast carcinoma metastases in bone: relative merits of X-rays and skeletal scintigraphy*. Lancet 1983;2:613-6.
5. Donata At, Ammerman EG, Sullesta O. *Bone scanning in evaluation of patients with lung cancer*. Ann Thorac Surg 1979;27:300-4.
6. Merrick MV, Merrick JM. *Bone scintigraphy in lung cancer: a reappraisal*. Br J Radiol 1986;59:1185-94.
7. Ramsdell JW, Peters RM, Taylor At, Alazraki NP, Tisi GM. *Multiorgan scans for staging lung cancer, correlation with clinical evaluation*. J Thorac Cardiovasc Surg 1977;73:653-9
8. Quinn DL, Ostrow LB, Porter DK, Shelton DK, Jackson DE. *Staging of non-small cell bronchogenic carcinoma. Relationship of clinical evaluation to organ scans*. Chest 1986;89:270-5.
9. Michel F, Soler M, Imhof E, Perruchoud AP. *Initial staging of non-small cell lung cancer: value of routine radioisotope bone scanning*. Thorax 1991;46:469-73.
10. Hooper RG, Beechler CR, Johnson MC. *Radioisotope scanning in the initial staging of bronchogenic carcinoma*. Am Rev Respir Dis 1979;118:279-86.
11. Lote K, Walloe A, Bjersand A. *Bone metastasis: prognosis, diagnosis and treatment*. Acta Radiol Oncol 1986;25:4-6.
12. Smith PH, Bono A, Silva C, Debroyne F, Denis L, Robinson P, Sylvester R, Armitage TG. *the EORTC Urological group. Some limitations of the radioisotopebone scan in patients with metastatic prostatic cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853*. Cancer 1990;66:1009-16.
13. O'Mara RE, Weber DA. *The osseous system*. In: Freeman LM, editor. *Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging*. New York: Grune and Stratton. 1984:1141-79.
14. Salvatiera A, Baamonde C, Llamas JM, Cruz F, Lopez-Pujol J. *Extrathoracic staging of bronchogenic carcinoma*. Chest 1990;97:1052-8.
15. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. *The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer*, Am J Resp Crit Care Med 1995;152:225-30.

=국문초록=

배경: 이 논문은 비소세포폐암으로 새로이 진단 받은 환자에서 수술 전 병기판정에 통상적으로 골 스캔의 유용성에 대하여 연구하였다. **대상 및 방법:** 서울대병원에서 2000년 1월부터 12월까지 비소세포 폐암으로 진단 받은 환자 258명을 대상으로 하였다. 수술 전 병기는 과반수에서(132명) 수술이 불가능할 정도로 진행된 상태였다. 골 원격전이의 임상 평가 항목으로 증상, alkaline phosphatase, calcium 등을 채택하였고, 모든 환자의 골 스캔 결과를 검토하여, 각각의 민감도, 특이도, 음성 예측률, 양성 예측률을 산출하였다. 최종적인 골 전이의 판단은 일반 X-ray나 MRI 또는 골 생검을 기준으로 하였다. 골 전이만 없다면 수술이 가능한 ("potentially operable") 환자 126명의 임상 경과를 따로 분석하여 수술 대상 환자에서 골 전이에 대한 임상 평가의 중요성을 검토하였다. **결과:** 골 전이에 대한 골 스캔의 민감도는 96%, 특이도는 75%, 양성 예측률은 44%, 음성 예측률은 99%였고, 골 스캔에 대한 임상 평가의 민감도, 특이도, 양성 예측률, 음성 예측률은 각각 54%, 73%, 54%, 72%였다. 골 전이에 대한 임상 평가의 경우는 80%, 70%, 38%, 94%였다. 골 전이만 배제하면 수술이 가능하였던 "potentially operable"군 환자 126명에서 골 전이에 대한 임상 평가의 음성 예측률은 99%였다. **결론:** 폐암 진단 당시 병기 결정에 있어서, 골 전이에 대한 철저한 임상 평가가 필수적이다. 특히 골 전이 외에 다른 수술 불가능 요인이 없는 환자군에서 임상 평가 결과 특이사항이 없을 경우 골 전이의 확률이 매우 낮아, 통상적인 골 스캔 없이도 근치적 수술을 고려할 수 있음을 확인하였다. 그러나 임상 평가 결과 양성인 경우에는 약 30% 이상의 환자에서 골 전이가 발견되므로 골 전이를 발견하기 위한 골 스캔은 물론 다른 여러 가지 진단법을 적극적으로 검토해야 한다.

- 중심 단어:**
1. 골 전이
 2. 골 스캔
 3. 임상 병기
 4. 비소세포 폐암