

폐암의 골전이에서 ^{99m}Tc MDP 골주사와 전신 ^{18}F FDG PET의 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 핵의학교실², 폐질환연구소³,
BK21 의과학사업단⁴, 암전이연구센터⁵

정재호¹, 박무석¹, 한창훈¹, 문진욱¹, 김영삼^{1,3},
김세규^{1,3,4,5}, 장준^{1,3}, 이종두^{2,4}, 김성규^{1,3}

=Abstract=

Comparison with ^{99m}Tc MDP Bone Scintigraphy and Whole body ^{18}F FDG PET for the Evaluation of Bone metastases in Patients with Lung Cancer

Jae Ho Chung, M.D.¹, Moo Suk Park, M.D.¹, Chang Hoon Hahn, M.D.¹,
Jin Wook Moon, M.D.¹, Young Sam Kim, M.D.^{1,3}, Se Kyu Kim, M.D.^{1,3,4,5},
Joon Chang, M.D.^{1,3}, Jong Doo Lee, M.D.^{2,4}, Sung Kyu Kim, M.D.^{1,3}

*Department of Internal Medicine¹, Nuclear Medicine², The Institute of Chest Diseases³,
Brain Korea 21 Project for Medical Sciences⁴, and Cancer Metastasis Research Center⁵,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background : ^{99m}Tc Technetium methylene diphosphonates(^{99m}Tc MDP) bone scintigraphy is current method of choice for the detection of bone metastases, but whole body ^{18}F -fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography(^{18}F FDG PET) offers superior spatial resolution and improved sensitivity. So we compared whole body ^{18}F FDG PET with ^{99m}Tc MDP bone scintigraphy in patients with skeletal metastases from lung cancer.

Patients and Methods : Ninety-two patients with lung cancer taken ^{18}F FDG PET together with a ^{99m}Tc MDP bone scintigraphy within 1 month between March 2000 and March 2003 were investigated retrospectively.

Results : The sensitivity, specificity and accuracy of the ^{99m}Tc MDP bone scintigraphy versus ^{18}F FDG

Address for correspondence :

Sung Kyu Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine,
CPO Box 8044, Seoul, Korea.

Phone : 82-2-361-5420 Fax : 82-2-393-6884 E-mail : skkimpul@yumc.yonsei.ac.kr

PET for the detection of bone metastases in lung cancers were 59% vs 82%, 71% vs 94%, and 68% vs 91%, respectively. In the diagnosis of bone metastases from lung cancer, ^{18}F FDG PET was statistically superior to ^{99m}Tc MDP bone scintigraphy in its specificity and accuracy ($P < 0.0001$).

Conclusions : Whole body ^{18}F FDG PET may be useful in detecting bone metastases among patients with lung cancer. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2003, 55:280-286) .

Key words : ^{18}F FDG PET, ^{99m}Tc MDP bone scintigraphy, Bone metastases, Lung cancer.

서 론

폐암 환자의 20-40%에서 골전이(骨轉移)가 발견되고¹ 20% 이상의 환자에서 골 통증을 초기에 호소한다². 지금까지 골주사는 악성종양의 골전이를 진단하는데 널리 이용되어 왔지만 50%에³ 달하는 위양성 때문에 무증상 환자에서 통상적으로 시행하여야 하는지에 대한 이견이 있어왔다. 단순 X-선 촬영은 골주사에 비해 특이적이기는 하지만 50% 이상의 골손실이 있어야만 발견되기 때문에 민감도가 낮고⁴, 전산화단층촬영이나 자기공명영상의 경우는 특이도는 높지만 모든 신체 부위를 촬영해야만 하므로 선별검사로는 문제가 있다. 최근 ^{18}F FDG PET 전신촬영이 암 진단에 널리 이용되기 시작하면서 골주사에서 불명확한 유방암^{5,6}이나 전립선암⁷의 골전이를 감별하는데 많은 도움이 되고 있다. 이에 저자들은 폐암의 골전이를 평가하는데 있어서 전통적으로 이용되고 있는 골주사와 새로운 영상 방법인 ^{18}F FDG PET의 차이를 비교하기 위해 후향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

2000년 3월부터 2003년 3월까지 폐암으로 진단 받고 연세대학교 의과대학 세브란스 병원에 내원하여 전신 ^{18}F FDG PET와 골주사를 시행 받은 92명의 환자들을 대상으로 후향적 의무기록을 조사하

였다. ^{18}F FDG PET와 골주사 검사의 시간 차이가 1달 이내인 환자들을 대상으로 하였다. 골주사와 ^{18}F FDG PET의 해석은 2명의 핵의학자가 명백한 정상(absolutely normal), 정상에 가까운 소견(probably normal), 불명확(equivocal), 비정상에 가까운 소견(probably abnormal), 명백한 비정상(absolutely abnormal)으로 나누었으며, 골전이의 판단은 비정상에 가까운 소견 혹은 명백한 비정상일 경우에 골주사와 ^{18}F FDG PET에서 나타난 이상 부위를 단순 X-선, 자기공명영상과 같은 영상촬영을 부가적으로 시행하여 판단하거나, 골전이의 조직학적 진단, 혹은 추적영상촬영에서 병변의 숫자나 크기의 증가가 있는 경우로 정의하였다. 양성 병변이나 불명확한 병변은 단순 X-선, 자기공명영상과 같은 추가 영상 촬영에서 양성을 시사하거나 적어도 6개월 이상 영상검사서 변화가 없는 경우 양성으로 정의하였으며, 골주사와 ^{18}F FDG PET 간에 불일치를 보인 병변은 6개월동안 기존의 영상 검사 또는 ^{18}F FDG PET 검사의 반복을 통하여 새로운 병변이 발견되지 않으면 골전이가 없는 것으로 하였다.

골주사는 25mCi의 ^{99m}Tc Technetium methylene diphosphonates(MDP)를 경정맥 주사하고 VER-TEX gamma camera(ADAC, USA)를 이용하여 2시간 뒤에 촬영하였다. ^{18}F FDG PET검사는 검사 전 24시간 동안 포도당을 포함하는 수액의 경정맥 주사를 금지하였고, 검사 전날 자정부터 금식을 한

Table 1. ^{99m}Tc MDP bone scintigraphy and ^{18}F FDG PET scan results in the detection of bone metastasis

	^{99m}Tc MDP bone scintigraphy	^{18}F FDG PET scan	p-value
Sensitivity	59% (13/22)	82% (18/22)	0.083
Specificity	71% (50/70)	94% (66/70)	<0.0001
Accuracy	68% (63/92)	91% (84/92)	<0.0001

후 fluorodeoxyglucose(FDG) 370 MBq를 경정맥 주사하였다. PET 장비는 GE-Advance PET camera(Milwaukee, WI, USA)를 이용하였다. 전신 scan 후 coronal, sagittal, transaxial 영상은 OSEM (ordered subset expectation maximization) 방법에 의하여 얻었다. 영상은 연결된 컴퓨터(SUNS ultraparac 60; SUN Microsystems, Palo Alto, CA, USA)를 통하여 얻었고, 얻어진 영상은 핵의학 전문의가 판독하였으며 FDG 농도가 정상 범위를 넘어서 국소적인 증가를 보이면 악성 종양의 전이가 있는 것으로 분류하였다. 양성 병변과 악성 병변을 감별하는데 SUV(standardized uptake value) 값은 육안적 판정과 차이가 별로 없기 때문에 따로 측정을 하지는 않았다.

자료분석과 통계처리는 PC-SAS version 6.12 (SAS Institute Inc, Cary, NC)를 이용하였고, McNemar's 검사로 골주사와 ^{18}F FDG PET를 비교 검정 하였으며, 통계적 유의 수준은 P값을 0.05이하로 하였다.

결 과

대상환자는 모두 92명으로 남자 72명, 여자 22명이었고, 평균 연령은 남자 58.4세, 여자 54.9세 이었다. 조직학적 분류는 선암 33명, 편평상피세포암 21명, 소세포폐암 18명, 비소세포폐암 10명, 대세포폐암 10명 이었다. 총 대상 환자 중 골전이는 22명 (24%)에서 관찰되었는데 골전이의 최종적인 확진

Table 2. Anatomical sites of 35 false positive lesions on ^{99m}Tc MDP bone scintigraphy.

Site	No. of false positive
Rib	14
Spine	11
Femur	5
Clavicle	1
Scapular	1
Sacrum	1
Costovertebral joint	1
Tibia	1

은 1명은 골 조직 검사로, 15명의 환자들은 자기공명영상으로, 6명은 임상적, 방사선학적 추적관찰로 확인하였다.

폐암에서 전신 ^{18}F FDG PET 와 골주사의 골전이 진단 결과는 민감도, 특이도, 정확도가 골주사의 경우 각각 59%, 71%, 68% 이었으며, ^{18}F FDG PET의 경우 각각 82%, 94%, 91% 이었다(Table 1). McNemar's 검사를 이용하여 두 검사를 비교하였을 때 폐암의 골전이를 진단하는데 있어서 ^{18}F FDG PET는 골주사보다 특이도와 정확도에서 유의하게 우월하였으나(P<0.0001). 민감도는 우수하면서도 통계학적으로 유의하지는 않았다 (P=0.083).

골주사의 위양성은 20명에서 관찰되었고 모두 35부위에서 관찰 되었는데, 늑골 14부위, 척추 11부위, 대퇴골 5부위이었다(Table 2). 골주사의 위양성은 9명에서 관찰되었고 척추 8부위, 골반 2부위, 늑골 1부위, 두개골 1부위, 천골 부위에서 관찰되었다(Table 3). ^{18}F FDG PET의 위음성은 4명에서

Table 3. Anatomical sites of 13 false negative lesions on ^{99m}Tc MDP bone scintigraphy.

Site	No. of false positive
Spine	8
Pelvis	2
Rib	1
Skull	1
Sacrum	1

Table 4. Anatomical sites of 4 false negative lesions on ^{18}F FDG PET scan

Site	No. of false negative
Spine	2
Humerus	1
Sacrum	1

관찰되었으며 척추 2부위, 상완골 1부위, 천골(sacrum) 1부위에서 관찰되었다(Table 4).

고 찰

절제 가능한 폐암 환자의 예후는 진단 당시 숨겨진 암세포가 이미 전신적으로 파급되어 있는지 여부에 따라 달라지기 때문에 원격전이의 유무를 밝히는 것은 폐암 환자의 적절한 치료 원칙을 선택함에 있어서 매우 중요하다. 그 중에서도 골주사는 폐암의 흔한 전이 부위로 골전이를 평가하기 위하여 자주 시행되고 있는 검사이다. 그러나 골전이를 치료하는 것이 생존률 향상에 도움을 주지 않기 때문에 점차 많은 기관에서 골주사 검사를 통상적으로 시행하지 않기도 하고, 일부에서는 폐암의 초기 병기 결정 과정에서 골전이의 가능성을 시사하는 임상적, 생화학적 요인들이 있는 환자에서만 골주사를 실시해야 한다고 주장되어 왔다. 최근 Silvestri 등⁸에 의한 메타 분석에서도 골주사에 대한 평균 음성 예측률은 89%로 이러한 주장을 뒷받침한다.

골주사는 골전이의 해부학적 위치에 따라라도 민감도가 달라진다. Steinborn 등⁹은 자기공명영상이 골주사에 비해 척추와 골반뼈 전이를 진단하는데 민감도가 높은 반면에 두개골부위와 늑골부위는 골주사가 민감도가 높다고 하였다.

골전이를 평가하는데 자기공명영상이 골주사에 비해 더 민감하다고 하지만 자기공명영상은 비용과 시간이 많이 들고, 전신적인 조사를 하기에는 비현실적이라는 문제점이 있다¹⁰⁻¹³.

^{18}F 의 연조직 제거율은 technetium-labelled polyphosphonates 보다 높기 때문에 연조직에서 ^{18}F FDG PET영상은 두드러지게 나타나지 않는다. 또한 골주사에서 관찰되는 것과 달리 신장 피질도 ^{18}F FDG PET에서는 관찰되지 않는다. 그러나 ^{18}F FDG PET검사는 약리학적인 특성과 공간적인 해상력의 우월성 때문에 작은 골전이라도 위양성 없이 발견할 수 있다고 한다.

유방암의 골전이에서 ^{18}F FDG PET은 골주사에 비해 골 파괴성 병변과 골전이의 조기 발견에 우월하다⁵⁶. 그러나 골주사는 암세포의 조기 골수 침범을 발견하는 데에는 덜 민감하고, 암 초기에 주로 전이되는 척추의 골전이를 발견하는 데에도 민감도가 떨어진다고 한다¹⁴. Bury 등¹⁵은 비소세포폐암에서 골전이 진단에 대한 ^{18}F FDG PET의 효과를 골주사와 비교하였는데 그 정확도가 각각 96%, 66%로 ^{18}F FDG PET이 골주사에 비해 우월하다고 하였다. 또한 Schirmmeister H 등¹⁶도 53명의 폐암 환자에서 골주사, ^{18}F FDG PET, 척추 SPECT, 척추 자기공명영상을 시행한 전향적 연구에서 ^{18}F FDG PET가 골전이를 판단하는데 가장 정확하다고 하였다. 본 연구에서는 골주사의 민감도가 59%로 낮게 나왔으나 아직까지 골전이에 대한 절대적인 기준 (gold standard)이 없으며 본 연구에서는 골전이를 비정상에 가까운 소견이거나 명백한 비정상 을 포함하였으며 불명확한 경우에는 추적 영상판

찰에 의해 결정하였기에 민감도가 낮게 나왔을 것으로 생각된다.

한편 ^{18}F FDG PET는 비소세포폐암에서 전산화단층촬영 등에서는 발견하지 못한 종격동 림프절 전이 등 예기치 못한 전이 부위를 진단하는데에도 도움을 줌으로써 초기의 치료 방침이 변경될 수 있으며 Al-Sugair 등¹⁷은 ^{18}F FDG PET를 시행함으로써 41%에서 치료 방침의 변경을 가져올 수 있음을 보고 하였다. 그러나 Shreve PD 등⁷은 ^{18}F FDG PET도 파괴성(lytic) 골전이 병변은 골주사보다 민감하게 발견하지만 전립선암과 같이 경화성(sclerotic) 골전이 병변은 민감도가 떨어진다고 하였다. 이에 대한 기전으로 명확하지는 않지만 ^{18}F FDG PET는 살아있는 암 세포의 수에 따라 섭취가 증가하는데 경화성 골전이 병변은 상대적으로 세포수가 적어서 ^{18}F FDG 섭취가 적을 것이라고 하였다. 이는 ^{18}F FDG PET를 유방암의 골전이를 조사한 것에서도 마찬가지로 관찰되었다¹⁸.

본 연구에서는 단순 X-선 촬영, 자기공명영상, 골 생검으로 최종적인 골전이를 판단하였는데, 물론 골 생검이 가장 정확한 방법이지만, 임상적으로 모든 환자에서 시행하기는 어렵고 임상적인 치료에 영향을 주지 않기 때문에 선별적으로 이용된다. 본 연구의 한계점도 골 전이의 판단을 대부분 영상 촬영을 기준으로 최종 골전이의 판단을 할 수 밖에 없었던 것이 문제점으로 생각된다.

본 연구 결과 ^{18}F FDG PET은 골전이를 발견하고 배제하는데 효과적이라는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 아직까지는 암의 골전이에 대한 조기 치료가 예후를 향상 시키지는 않기 때문에 ^{18}F FDG PET로 정기적인 골전이를 검사하는 데에는 적합하지 않을 것으로 생각되어지나 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 현재까지 ^{18}F FDG PET는 아직 비용과 시간이 많이 들지만 골전이를 평가하는데 전신영상으로 비용효

과적인 영상이 될 것으로 생각되므로 이에 대한 전향적 대규모 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적 :

폐암의 골전이 진단을 위해 흔히 이용하는 골주사는 예민도는 높으나 특이도가 낮아서, 악성 병변과 양성 병변을 구분하는 데에는 유용성이 낮다. 최근 전신 촬영이 가능한 ^{18}F FDG PET이 암 진단에 널리 이용되고 있으므로 폐암의 골전이를 진단하는데 있어서 골주사와의 차이를 비교하기 위해 후향적 연구를 시행하였다.

방법 :

폐암으로 진단된 환자 중 골주사와 전신 ^{18}F FDG PET를 시행한 시간 차이가 1달 이내인 92명을 대상으로 하였다. 골전이의 판정은 골주사와 ^{18}F FDG PET에서 이상 부위를 단순 X-선, 자기공명영상으로 평가하거나, 추적 영상검사로 확진하였다.

결과 :

폐암의 골전이를 판정하는데 있어서 골주사의 민감도, 특이도, 정확도는 각각 59%, 71%, 68%이었으며, ^{18}F FDG PET의 경우 각각 82%, 94%, 91%으로 ^{18}F FDG PET이 골주사보다 특이도와 정확도에서 유의하게 우월하였다($P < 0.0001$).

결론 :

폐암의 골전이를 평가하는데 있어서 ^{18}F FDG PET은 전통적인 골주사보다 유용한 검사로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 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.

2. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, Korson R, Baker J, Yates J. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985;56:2107-11.
3. Perez DJ, Powles TJ, Milan J, Gazet JC, Ford HT, McCready VR, et al. Detection of breast carcinoma metastases in bone: relative merits of X-rays and skeletal scintigraphy. *Lancet* 1983;2:613-6.
4. Lote K, Walloe A, Bjersand A. Bone metastasis. Prognosis, diagnosis and treatment. *Acta Radiol Oncol* 1986;25:227-32.
5. Minn H, Soini I. [^{18}F]fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1989;15:61-6.
6. Wahl RL, Cody RL, Hutchins GD, Mudgett EE. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with the radiolabeled glucose analogue 2-[^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1991;179:765-70.
7. Shreve PD, Grossman HB, Gross MD, Wahl RL. Metastatic prostate cancer: initial findings of PET with 2-deoxy-2-[^{18}F] fluoro-D-glucose. *Radiology* 1996;199:751-6.
8. Silvestri GA, Littenberg B, Colice GL. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:225-30.
9. Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R, Bruegel M, Gauger L, Reiser MF. Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:123-9.
10. Hochstenbag MM, Snoep G, Cobben NA, Schols AM, Thunnissen FB, et al. Detection of bone marrow metastases in small cell lung cancer. Comparison of magnetic resonance imaging with standard methods. *Eur J Cancer* 1996;32:779-82.
11. Haubold-Reuter BG, Duewell S, Schilcher BR, Marincek B, von Schulthess GK. The value of bone scintigraphy, bone marrow scintigraphy and fast spin-echo magnetic resonance imaging in staging of patients with malignant solid tumours: a prospective study. *Eur J Nucl Med* 1993;20:1063-9.
12. Frank JA, Ling A, Patronas NJ, Carrasquillo JA, Horvath K, et al. Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. *AJR* 1990;155:1043-8.
13. Gibril F, Doppman JL, Reynolds JC, Chen CC, Sutliff VE, Yu F, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol* 1998;16:1040-53.
14. Thrupkaew AK, Henkin RE, Quinn JL 3rd. False negative bone scans in disseminated metastatic disease. *Radiology* 1974;113:383-6.
15. Bury T, Barreto A, Daenen F, Barthelemy N, Ghaye B, Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1244-7.

16. Schirrmester H, Glatting G, Hetzel J, Nussle K, Arslanemir C, Buck AK, et al. Prospective evaluation of the clinical value of planar bone scans, SPECT, and ¹⁸F-labeled NaF PET in newly diagnosed lung cancer. *J Nucl Med* 2001;42:1800-4.
 17. Al-Sugair A, Coleman RE. Applications of PET in lung cancer. *Semin Nucl Med* 1998;28:303-19.
 18. Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by ¹⁸FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. *J Clin Oncol* 1998;16:3375-9.
-