

## 유방암 환자에서 골전이에 대한 핵의학적 평가

경북대학교 의과대학 핵의학교실<sup>1</sup>, 외과학교실<sup>2</sup>

조대현<sup>1</sup> · 안병철<sup>1</sup> · 강성민<sup>1</sup> · 서지형<sup>1</sup> · 배진호<sup>1</sup> · 이상우<sup>1</sup> · 정진향<sup>2</sup> · 유정수<sup>1</sup> · 박호용<sup>2</sup> · 이재태<sup>1</sup>

### Assessment of Bone Metastasis using Nuclear Medicine Imaging in Breast Cancer : Comparison between PET/CT and Bone Scan

Dae Hyoun Cho, M.D.<sup>1</sup>, Byeong-Cheol Ahn, M.D.<sup>1</sup>, Sung Min Kang, M.D.<sup>1</sup>, Ji-Hyoung Seo, M.D.<sup>1</sup>, Jin-Ho Bae, M.D.<sup>1</sup>, Sang Woo Lee, M.D.<sup>1</sup>, Jin Hyang Jeong, M.D.<sup>2</sup>, Jeongsoo Yoo, Ph.D.<sup>1</sup>, Ho Young Park, M.D.<sup>2</sup>, and Jaetae Lee, M.D.<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Nuclear Medicine and <sup>2</sup>Surgery, Kyungpook National University Hospital, Kyungpook National University Medical School, Daegu, Korea.

**Purpose:** Bone metastasis in breast cancer patients are usually assessed by conventional Tc-99m methylene diphosphonate whole-body bone scan, which has a high sensitivity but a poor specificity. However, positron emission tomography with <sup>18</sup>F-2-deoxyglucose (FDG-PET) can offer superior spatial resolution and improved specificity. FDG-PET/CT can offer more information to assess bone metastasis than PET alone, by giving a anatomical information of non-enhanced CT image. We attempted to evaluate the usefulness of FDG-PET/CT for detecting bone metastasis in breast cancer and to compare FDG-PET/CT results with bone scan findings.

**Materials and Methods:** The study group comprised 157 women patients (range: 28~78 years old, mean  $\pm$  SD = 49.5  $\pm$  8.5) with biopsy-proven breast cancer who underwent bone scan and FDG-PET/CT within 1 week interval. The final diagnosis of bone metastasis was established by histopathological findings, radiological correlation, or clinical follow-up. Bone scan was acquired over 4 hours after administration of 740 MBq Tc-99m MDP. Bone scan image was interpreted as normal, low, intermediate or high probability for osseous metastasis. FDG PET/CT was performed after 6 hours fasting. 370 MBq F-18 FDG was administered intravenously 1 hour before imaging. PET data was obtained by 3D mode and CT data, used as transmission correction database, was acquired during shallow respiration. PET images were evaluated by visual interpretation, and quantification of FDG accumulation in bone lesion was performed by maximal SUV(SUVmax) and relative SUV(SUVrel). **Results:** Six patients(4.4%) showed metastatic bone lesions. Four(66.6%) of 6 patients with osseous metastasis was detected by bone scan and all 6 patients(100%) were detected by PET/CT. A total of 135 bone lesions found on either FDG-PET or bone scan were consist of 108 osseous metastatic lesion and 27 benign bone lesions. Osseous metastatic lesion had higher SUVmax and SUVrel compared to benign bone lesion(4.79  $\pm$  3.32 vs 1.45  $\pm$  0.44,  $p=0.000$ , 3.08  $\pm$  2.85 vs 0.30  $\pm$  0.43,  $p=0.000$ ). Among 108 osseous metastatic lesions, 76 lesions showed as abnormal uptake on bone scan, and 76 lesions also showed as increased FDG uptake on PET/CT scan. There was good agreement between FDG uptake and abnormal bone scan finding (Kendall tau-b : 0.689,  $p=0.000$ ). Lesion showed increased bone tracer uptake had higher SUVmax and SUVrel compared to lesion showed no abnormal bone scan finding (6.03  $\pm$  3.12 vs 1.09  $\pm$  1.49,  $p=0.000$ , 4.76  $\pm$  3.31 vs 1.29  $\pm$  0.92,  $p=0.000$ ). The order of frequency of osseous metastatic site was vertebra, pelvis, rib, skull, sternum, scapula, femur, clavicle, and humerus. Metastatic lesion on skull had highest SUVmax and metastatic lesion on rib had highest SUVrel. Osteosclerotic metastatic lesion had lowest SUVmax and SUVrel. **Conclusion:** These results suggest that FDG-PET/CT is more sensitive to detect breast cancer patients with osseous metastasis. CT scan must be reviewed cautiously skeleton with bone window, because osteosclerotic metastatic lesion did not showed abnormal FDG accumulation frequently. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(1):30-41)

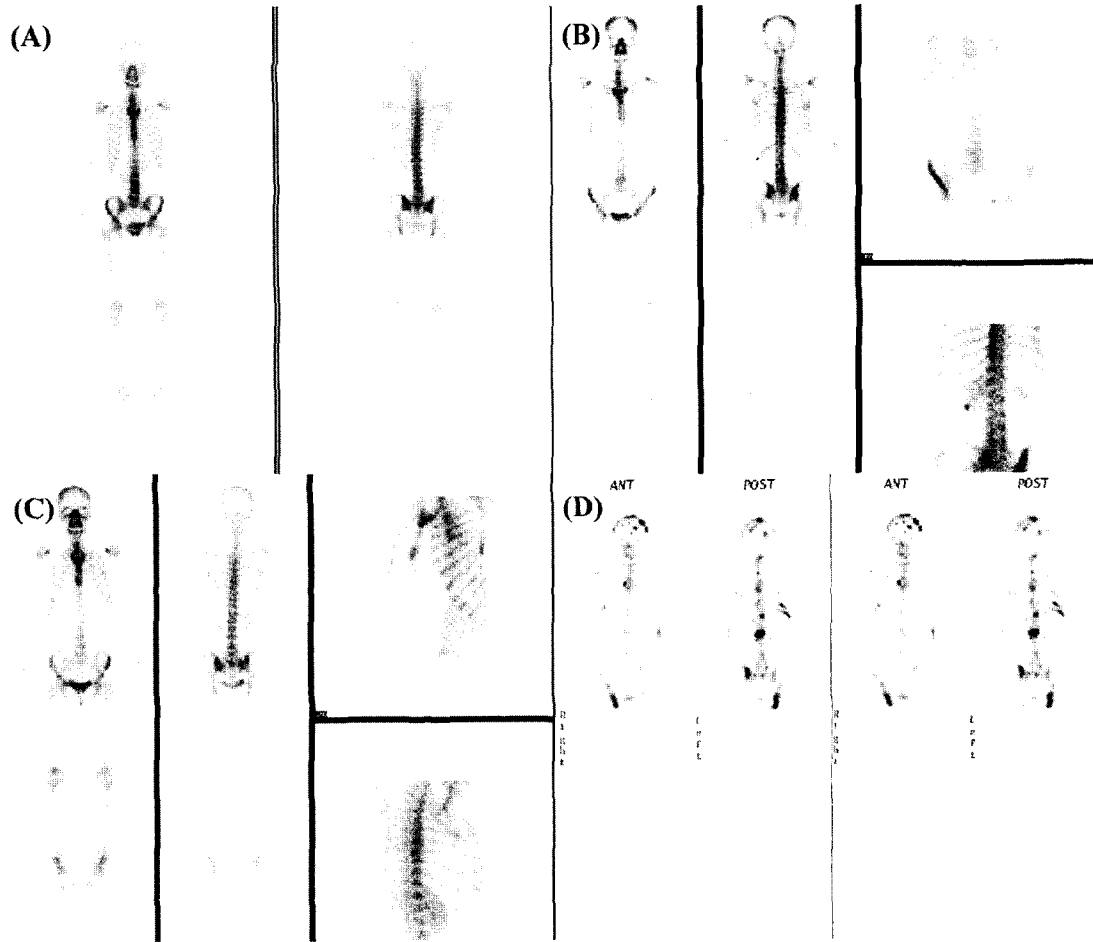
**Key Words :** PET/CT, bone scan, breast cancer, osseous metastasis

- Received: 2006. 12. 29. • Accepted: 2007. 2. 16.
- Address for reprints: Byeong-Cheol Ahn, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, #50 Samduck 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea  
Tel: 82-53-420-5583, Fax: 82-53-422-0864  
E-mail: abc2000@knu.ac.kr

\* 본 연구는 산업자원부 지방기술혁신사업(RT104-03-02) 일부지원으로 수행되었음.

## 서 론

골전이는 진행된 유방암환자에서 드물지 않게 발견된다.<sup>1,2)</sup> 골전이가 진단된 환자에서 평균 생존기간은 2~3년 정도로 짧은 편이며,<sup>3)</sup> 파골세포의 활성증가로 골 용해성 병변



**Fig 1.** Classification of bone scan finding for predicting osseous metastasis. (A) normal showing no remarkable abnormal uptake, (B) low probability showing left 12th costochondral junction uptake, (C) intermediate probability showing photon defect with peripheral increased uptake in sternum, (D) high probability showing multiple asymmetric increased uptake in axial skeletons.

이 주를 이루며,<sup>4)</sup> 그 잔여 생존기간 동안 골전이와 상관된 통증, 고 칼슘혈증, 척수압박, 병적골절 등 다양한 합병증을 일으킨다.<sup>5,6)</sup> 유방암 골전이의 조기발견은 이러한 합병증의 위험성을 감소시킬 수 있으며, 이를 통하여 삶의 질을 향상시킬 수 있다.<sup>4)</sup> 또한 bisphosphonate 등의 사용은 골 합병증의 빈도를 감소시키거나 발생 시기를 지연시킬 수 있어 골전이의 조기발견의 필요성이 더욱 높아지고 있다.<sup>4)</sup>

골스캔은 수십년간 골전이 진단 및 추적관찰에 가장 널리 사용되고 있으나,<sup>4,7)</sup> 골 재형성을 동반하지 않은 순수 골 용해성 병소의 경우 위음성으로 나타날 수 있으며 유방암과 관련 없는 질환에 의한 골 재형성에서 위양성으로 나타날 수 있다는 단점이 있다.<sup>4,7)</sup>

PET(positron emission tomography; 양전자 방출단층촬영)는 수년전까지만 해도 그 비용이 높아, 연구기술로 받아들여졌으나, 최근에는 중앙분야에서 최고의 영상기법으로

자리 매김하고 있다.<sup>8)</sup> PET의 감쇠보정(attenuation correction)을 CT(computed tomography) 영상을 사용하게 됨으로써 그 영상획득시간이 절반가량으로 감소되어 영상촬영 시 환자의 불편감이 급감되었으며, CT 영상을 통하여 PET 병소부위의 해부학적 정보를 함께 확인할 수 있게 됨으로써 또 한 번 기술혁신이 이루어져 임상적 유용성이 증가되었다. 이러한 기술발전으로 몇몇의 악성종양에서는 고가의 검사비용이 필요함에도 임상가에 따라 필수 검사로 인식되고 있는 실정이다.<sup>8)</sup> F-18 FDG PET 검사는 골의 재형성으로 병소를 파악하지 않고 골전이 병소의 암조직에 섭취됨으로써 앞서 기술된 골스캔이 가지고 있는 위양성과 위음성을 감별할 수 있다는 장점을 가지고 있다.<sup>9-12)</sup>

Ohta 등은 51명의 환자를 대상으로 하여 골스캔과 PET 검사 모두 78% 정도의 예민도를 나타내었으나, PET 검사가 98%의 특이도를 나타내어 골스캔에 비하여(81%) 높은 진

단의 정확도를 보였다고 발표하였다.<sup>13)</sup> Yang 등은 48명의 환자를 대상으로 하여 골스캔과 PET 검사 모두 93~95% 정도로 비슷한 예민도를 나타내었으나, PET 검사의 정확도가 95%로 나타나 골스캔에 비하여 (79%) 높다고 발표하였다.<sup>11)</sup>

그러나 현재까지 CT와 PET 영상획득 장비를 접목시킨 새로운 PET/CT 장비가 더욱 유용할 것으로 예상되고 있으나,<sup>14)</sup> 현재까지 골전이를 대상으로 한 연구 결과 발표가 거의 없는 실정이다.<sup>7)</sup>

본 연구는 악성종양의 골전이의 증상 및 징후가 없는 유방암 환자를 대상으로 Tc-99m MDP (methylene diphosphonate) 골스캔과 F-18 FDG PET/CT 검사를 시행하여 골전이 발견 성능 및 상호 상관성과 각 검사기법의 장단점을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

유방암으로 진단받은 후 병기 판정 위하여 혹은 유방암 수술 후 재발 평가를 위하여, Tc-99m MDP 골스캔과 F-18 FDG PET/CT를 1주일 간격 이내에 시행한 환자 157명을 대상으로 하였다. 대상 환자 모두는 여성이었으며, 28세부터 78세까지로 연령은 49.5±8.5세였다. 유방암 골전이의 최종적인 진단은 조직학적 검사, 다른 방사선학적인 검사 및 임상적 추적관찰을 이용하였다.

### 2. 골스캔

골스캔은 Tc-99m MDP를 740 MBq (20 mCi)를 투여한 4시간 후에, 저에너지 고해상도 조준기가 장착된 이중헤드 감마카메라 (Infinia, GE, USA, Prism 2000, Picker, USA)를 이용하여 획득하였다. 전면상 및 후면상 전신촬영을 시행하였고, 이상소견이 보인 부위는 국소 촬영을 시행하였다.

영상의 판독은 두 명의 핵의학 전문의가 시행하였다. 이상섭취가 없을 경우, 정상소견으로 판단하였으며, 섭취이상 소견이 보인 경우, 골전이 가능성을 저확률, 중간확률, 고확률로 구분하였다. 늑연골 접합부 섭취증가, 관절주변부 섭취증가, 대칭적 섭취증가 등 특징적인 양성섭취 증가병변인 경우 저확률로 구분하였고, 중축골격에 다발성 비대칭적 섭취증가를 가진 전형적인 골스캔 영상인 경우 고확률로 구분하였으며, 그 외의 섭취이상은 중간확률로 구분하였다. 두 판독자의 의견이 다른 경우 토론을 통하여 결정하였다.

### 3. F-18 FDG PET/CT

검사 시행 전 6시간 이상 금식을 시행하였으며, F-18 FDG 370 MBq (10 mCi)을 정맥주사를 시행한 후 1시간동안 안정을 취한 후 고해상도 PET/CT camera (Reval RT-HiREZ, CTIMI, Knoxville, Tenn, USA)를 이용하여 영상을 획득하였다. CT 촬영은 조용한 호흡 중에 시행되었으며, PET 영상자료는 3D 형태로 얻어졌으며, 6 slice CT로 얻은 영상을 이용하여 감쇠보정을 시행하였다. 두개골 부위부터 대퇴부 중간 부위까지 영상을 얻었으며, 1 bed 당 2분 30초간 영상을 구하였다. 영상의 판독은 두 명의 핵의학 전문의가 시행하였다. 생리적인 섭취증가를 제외하고, 주위 골의 섭취에 비해 높은 섭취를 보이는 경우 이상섭취로 판단하였다. 두 판독자의 의견이 서로 다른 경우 토론을 통하여 결정하였다. 골 부위에 섭취 증가가 발견된 경우 최대 SUV (maximum SUV: SUVmax)를 구하였으며, 주위 골의 평균 SUV와 비교하여 비교 SUV (relative SUV: SUVrel)를 아래의 공식을 이용하여 계산하였다.

$$SUVrel = \frac{Lesion\ SUVmax - Background\ SUVmean}{Background\ SUVmean}$$

또한 골 전이병소는 방사선전문의를 CT 소견을 따라 경화성 병소, 용해성 병소, 혼합병소, 무변화 병소로 분류하였다.

### 4. 통계처리

통계적 처리는 SPSS 12.0K for windows 프로그램을 이용하였으며, p 값이 0.05이하인 경우 유의한 것으로 인정하였다.

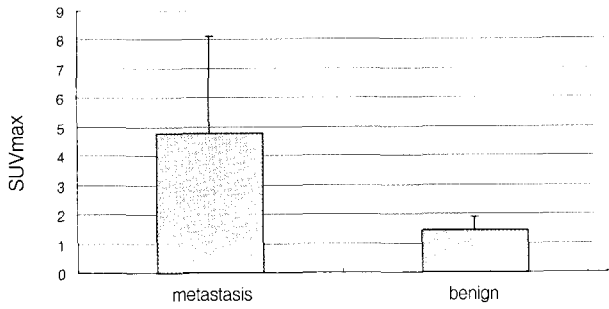
## 결 과

전체 대상환자 157명 가운데 6명(4.4%)이 골전이 병소를 가진 것으로 확인되었다. 골스캔상 31명(19.7%)에서 유의한 섭취증가 소견이 관찰되었으며, 13명은 양성 골질환으로 판독되었으며, 3명은 악성질환의 골전이 소견으로 판단되었으며, 15명은 이차적인 평가가 필요한 악성과 양성의 확률이 비슷한 섭취증가 소견으로 판독되었다. 골스캔상 양성소견으로 판단된 환자 13명 모두 골전이가 없는 것으로 진단되었으며, 골스캔상 이차적인 평가가 필요하였던 환자 15명 중에서는 1명이 골전이로 진단되었으며, 골스캔상 골전이로 판단되었던 환자 3명은 모두가 골전이로 진단되었다.(Table 1) 골전이를 가진 2명의 환자는 골스캔상 정상소견으로 판독되어 골스캔의 골전이 진단예민도가 66.6%였다.

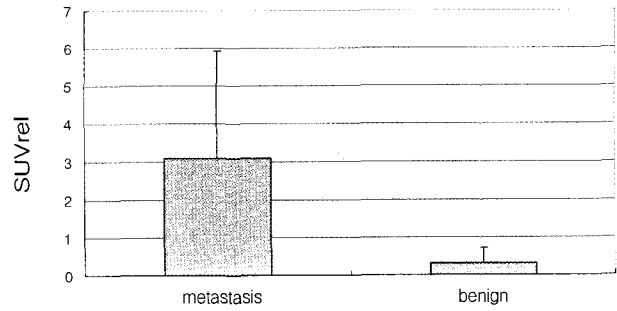
**Table 1.** Incidence and Percentage of Osseous Metastasis according to Bone Scan Findings

Bone scan findings	Case No.	Meta. No.	Meta. %
Normal finding	126	2	1.6
Low probability	13	0	0
Intermediate probability	15	1	6.6
High probability	3	3	100

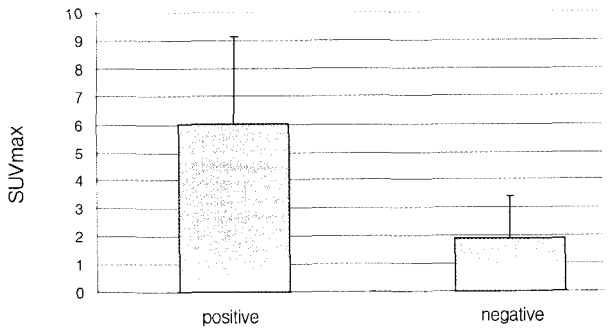
No: number, Meta: osseous metastasis



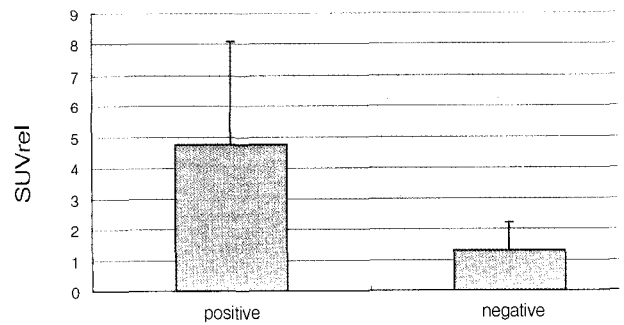
**Fig 2.** Comparison of SUVmax between osseous metastasis and benign bone lesion.



**Fig 3.** Comparison of SUVrel between osseous metastasis and benign bone lesion.



**Fig 4.** Comparison of SUVmax between bone scan positive and negative lesions.



**Fig 5.** Comparison of SUVrel between bone scan positive and negative lesions.

골전이를 가진 6명 모두에서 PET/CT상 한군데 이상의 골전이 병소가 발견되어, PET/CT의 골전이 진단예민도는 100%를 나타내었다.

골스캔과 PET/CT에서 발견된 골 병소의 수 135개이었으며, 양성병소가 27개, 전이병소가 108개였다. 골전이 병소는 양성 골병소에 비하여 높은 SUVmax 및 SUVrel을 나타내었다. ( $4.79 \pm 3.32$  vs  $1.45 \pm 0.44$ ,  $p=0.000$ ,  $3.08 \pm 2.85$  vs  $0.30 \pm 0.43$ ,  $p=0.000$ , Fig 2, 3)

108개의 골전이 병소 가운데 76개(70.4%)의 병소가 골스캔 상 이상섭취 소견을 나타내었으며, 동일한 개수인 76개(70.4%)의 병소가 FDG 섭취증가 소견을 나타내었다. 골 병소부위의 골스캔상 이상섭취 유무와 PET상 섭취증가 유무

**Table 2.** Agreement between Results of Bone Scan and Those of PET

	PET		sum	
	abnormal	normal		
Bone scan	abnormal	69	7	76
	normal	7	25	32
sum		76	32	108

는 유의한 일치도를 나타내었다.(Kendall tau-b : 0.689,  $p=0.000$ , Table 2)

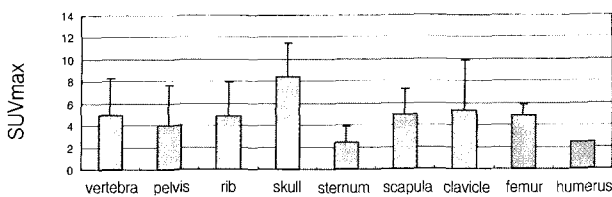
골전이 병소 가운데 골스캔상 이상소견을 보인 병소는 그렇지 않은 병소에 비하여 높은 SUVmax 와 SUVrel을 나타

**Table 3.** SUVmax according to Location of Metastatic Bone Lesion

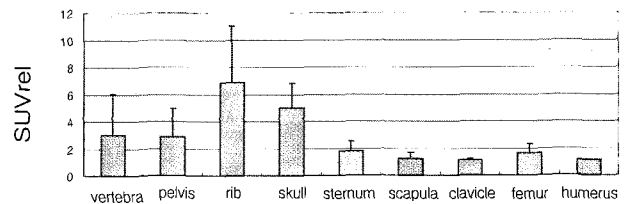
location	vertebra	pelvis	rib	skull	sternum	scapula	clavicle	femur	humerus
mean	4.97	4.06	4.84	8.43	2.47	4.93	5.35	4.85	2.4
SD	3.31	3.59	3.13	3.03	1.43	2.35	4.5	1.06	-

**Table 4.** SUVrel according to Location of Metastatic Bone Lesion

location	vertebra	pelvis	rib	skull	sternum	scapula	clavicle	femur	humerus
mean	3.04	2.85	6.87	4.99	1.82	1.23	1.15	1.65	1.1
SD	3.01	2.12	4.19	1.85	0.73	0.47	0.07	0.64	-



**Fig 6.** Comparison of SUVmax between locations of metastatic bone lesion.

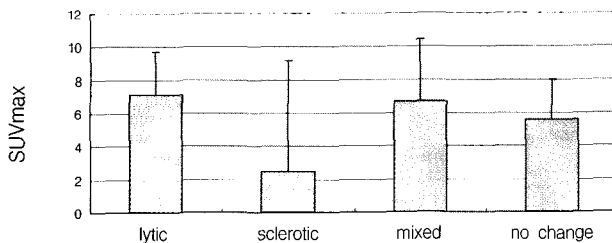


**Fig 7.** Comparison of SUVrel between locations of metastatic bone lesion.

**Table 5.** SUVmax according to CT Finding of Bone Metastatic Lesion

CT finding	lytic	sclerotic*	mixed	no change
mean	7.12	2.46	6.7	5.58
SD	2.59	6.7	3.68	2.4

\* means  $p < 0.05$

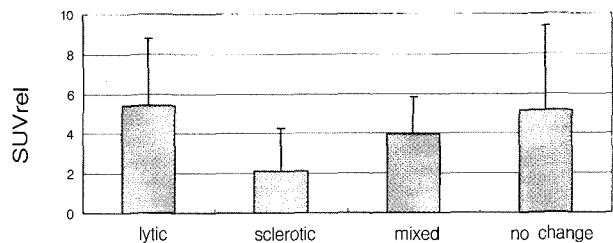


**Fig 8.** Comparison of SUVmax between CT findings of metastatic bone lesion.

**Table 6.** SUVrel according to CT Finding of Bone Metastatic Lesion

CT finding	lytic	sclerotic*	mixed	no change
mean	5.4	2.09	3.95	5.18
SD	3.34	2.21	1.85	4.22

\*means  $p < 0.05$



**Fig 9.** Comparison of SUVrel between CT findings of metastatic bone lesion.

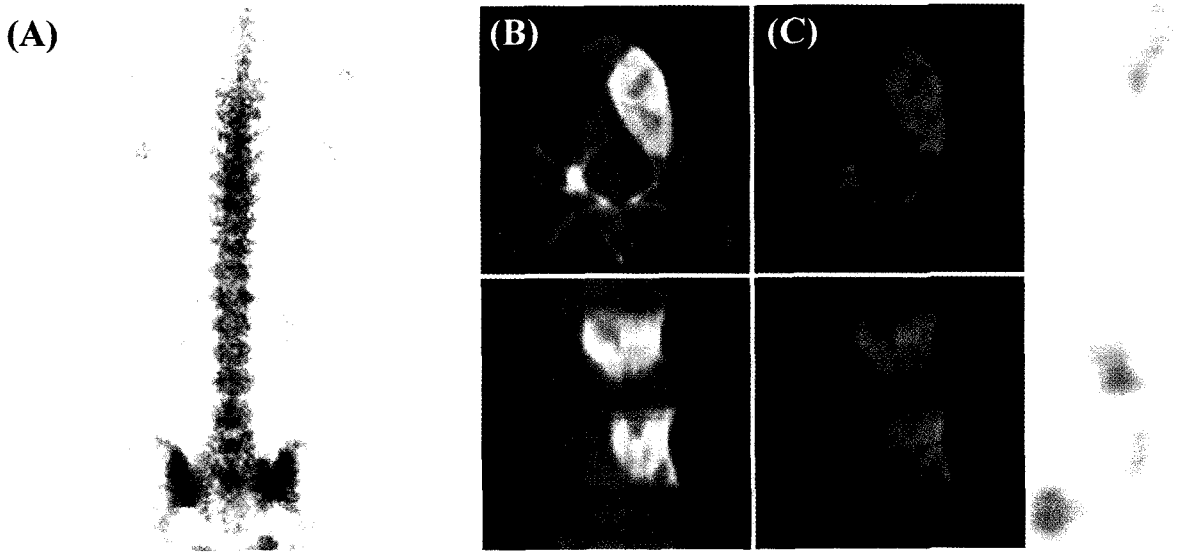
내었다. ( $6.03 \pm 3.12$  vs  $1.09 \pm 1.49$ ,  $p = 0.000$ ,  $4.76 \pm 3.31$  vs  $1.29 \pm 0.92$ ,  $p = 0.000$ , Fig 4, 5)

골전이 병소의 위치는 44개 병소(40.7%)가 척추골에 위치하여 가장 많았으며, 골반골에 23개(21.3%), 늑골에 19개(17.6%), 두개골에 7개(6.5%), 흉골에 7개(6.5%), 견갑골에 3개(2.8%), 대퇴골에 2개(2.8%), 쇄골에 2개(2.8%), 상완골에 1개(0.9%)가 위치하였다. 두개골 전이병소에 SUVmax가 가장 높은 값을 나타내었으며, 늑골의 SUVrel가 가장 높

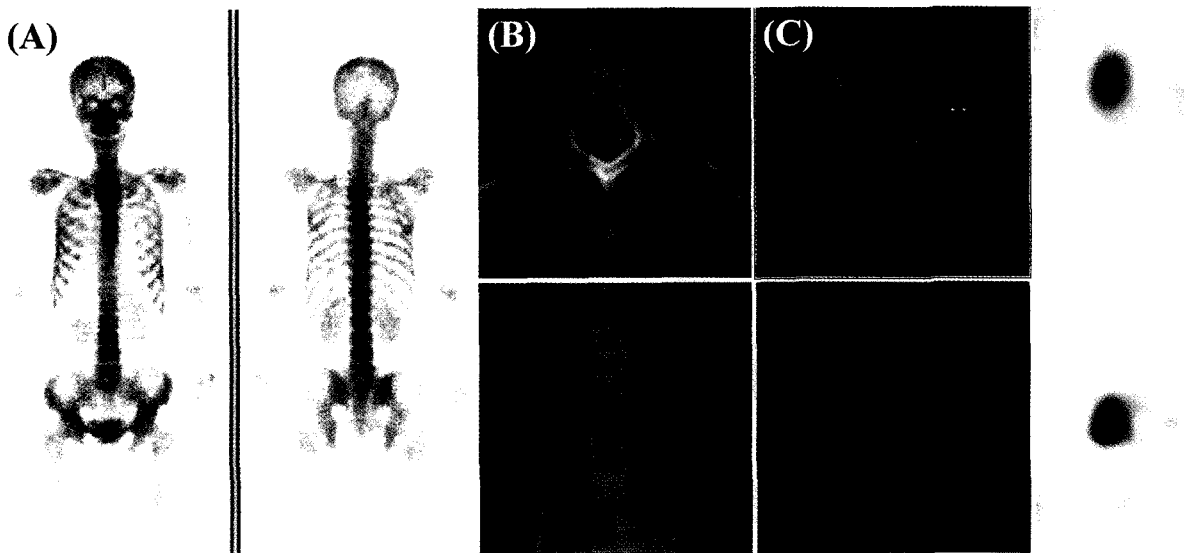
은 값을 나타내었다.(Table 3, 4, Fig 6, 7)

골전이 병소의 CT 소견은 48개 병소(44.4%)가 경화성 병소로 나타났으며, 30개(27.8%)의 병소는 용해성 병소, 17개(15.7%)의 병소는 CT상 이상소견이 관찰되지 않은 무변화 병소이었으며, 13개의 병소는 혼합병소이었다. SUVmax와 SUVrel 모두는 경화성병소에서 유의하게 낮았다.(Table 5, 6, Fig 8, 9)

경화성 골전이 병소 48개의 Hounsfield unit는  $846 \pm 287$ 이



**Fig 10.** Sclerotic osseous metastasis without Tc-99m MDP and FDG uptake. (A) Bone scan shows no remarkable abnormal uptake. (B) CT scan shows sclerotic metastatic lesion. (C) FDG PET/CT fusion image shows no remarkable FDG uptake in sclerotic lesions. (D) FDG PET image shows no remarkable abnormal uptake.



**Fig 11.** Osseous metastasis only visualized by FDG accumulation. This lesion do not shows abnormal finding on CT nor Tc-99m MDP bone scan. (A) Bone scan shows no remarkable abnormal uptake. (B) CT scan shows no remarkable change on FDG accumulating bone lesion. (C) FDG PET/CT fusion image shows remarkable FDG uptake in bone lesion with normal CT density. (D) FDG PET image shows remarkable FDG uptake.

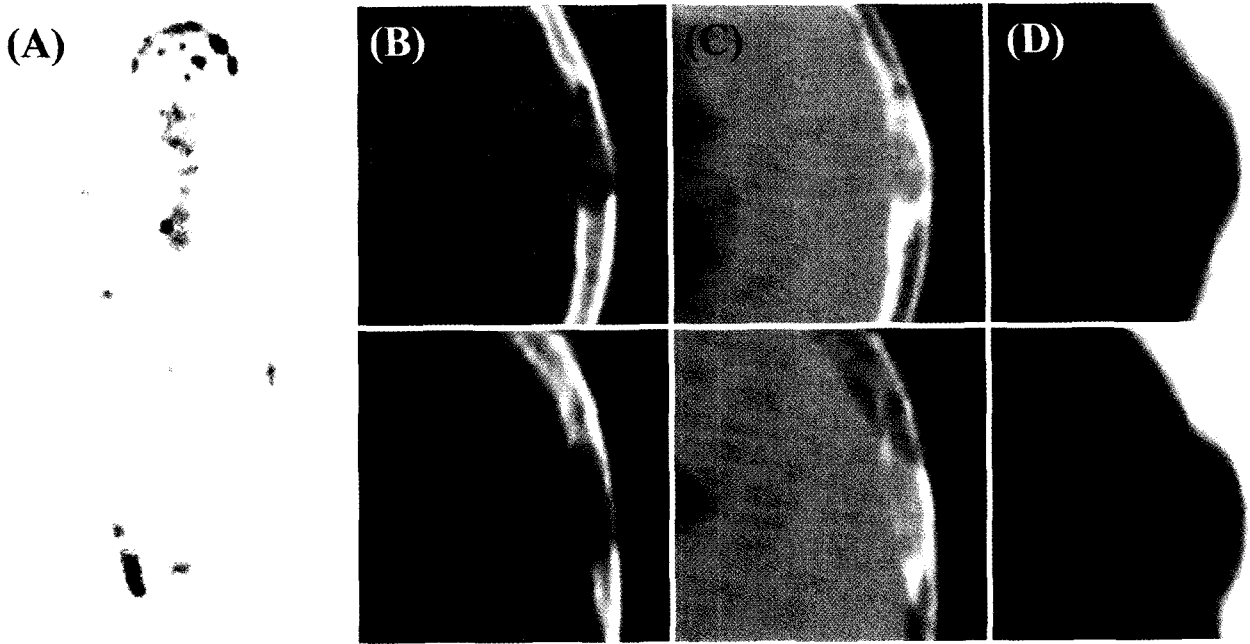
있으며, 경화성 병소 가운데 21개(43.8%)만이 골스캔상 양성소견을 나타내었으며, 16개 병소(33.3%)만이 FDG 섭취증가소견을 나타내었다. 25개(52.1%)의 병소는 골스캔에 정상소견을 보였으며, FDG 섭취소견도 관찰되지 않았다.

## 고 찰

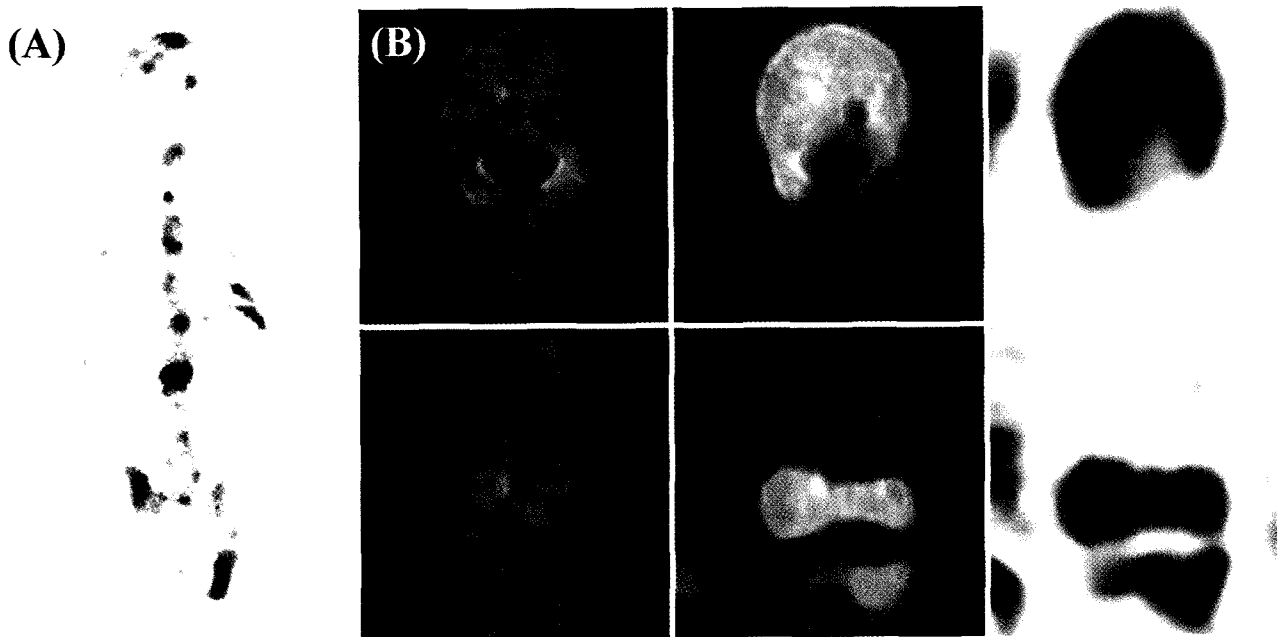
골전이는 암세포가 혈행을 통하여 조직으로 전달된 후 조

직과의 복잡한 상호작용을 일으키면서 골에 자리를 잡게 되는데, 골전이 병소는 조직학적으로 활성화된 파골세포, 골아세포, mineralization 과정, 암세포, 염증세포 등이 혼재한다고 알려져 있다.<sup>8)</sup> 진행된 악성종양에서 흔히 발견되며, 통증이나, 척수압박, 병적골절 등을 일으켜, 환자의 활동성과 운동능력을 떨어뜨리며, 수면의 시작이나 지속을 제한하는 등 삶의 질을 심각하게 손상시킨다.<sup>15,16)</sup>

정상 골조직은 골의 기계적인 기능을 유지하기 위하여 파



**Fig 12.** Osteolytic osseous metastasis visualized on bone scan, CT scan, and FDG PET. (A) Bone scan shows remarkable abnormal uptake in left parietal bone. (B) CT scan shows osteolytic lesion in left parietal bone. (C) FDG PET/CT fusion image shows remarkable FDG uptake in the osteolytic lesion. (D) FDG PET image shows remarkable FDG uptake in the lesion.



**Fig 13.** Mixed (Osteolytic and sclerotic) osseous metastasis visualized on bone scan, CT scan, and FDG PET. (A) Bone scan shows remarkable abnormal uptake in 1st lumbar vertebra. (B) CT scan shows mixed Osteolytic and sclerotic lesion in 1st lumbar vertebra. (C) FDG PET/CT fusion image shows remarkable FDG uptake in the lesion. (D) FDG PET image shows remarkable FDG uptake in the lesion.

골세포(osteoclast) 및 골아세포(osteoblast)에 의해 지속적인 재형성이 일어난다. 파골세포들은 골조직의 흡수를 일으키며, 골아세포들이 흡수된 부분을 새로운 골조직으로 대체시키는데, 이 과정에 부갑상선호르몬과 파골세포 자극

cytokine과 성장인자들이 영향을 미치게 된다.<sup>17, 18)</sup> 골전이 병소는 골용해를 일으키는 자극이 일어나게 되며, 종양에서 유래한 여러 인자들이 파골세포 매개성 골흡수를 일으키고, 골기질에서 분비된 성장인자들은 종양의 성장을 자극하고 2

차적인 cytokine의 분비를 자극한다. 이로 인하여 골감소증(osteopenia)이나 골절의 가능성이 높아지게 된다.<sup>16)</sup>

유방암에서 빈번한 골전이의 발생은 골수내 정맥동과 경막의 정맥사이의 판막이 없는 연결이 있으며, 이러한 Baston 정맥총이 유방 정맥과 소동이 잘 유지되어 있기 때문으로 설명되고 있다.<sup>19)</sup> 유방암에서 특이적으로 잘 전이되는 골 부위는 흉골로 이는 내부 유방 림프절 사슬에 전해진 암세포의 전달에 의한 것으로 알려져 있다.<sup>20)</sup> 본 연구에서도 골전이기가 있었던 환자의 50%인 3명에서 흉골 전이가 존재하였다. 유방암 환자는 1기의 경우 골전이 빈도가 5-10% 정도이지만 진행된 유방암의 경우 70% 에서 골전이기가 발생하여, 원격전이 장기 가운데 가장 빈번한 장기가 골조직인 것으로 알려져 있다.<sup>4,8,21)</sup> 또한 전이가 동반된 유방암환자의 30~85%는 질병의 진행에 따라 결국 골전이기가 병의 진행과정에 나타난다고 한다.<sup>21-25)</sup> 뿐만 아니라 골조직은 전이를 동반한 유방암환자의 26%~50%에서 가장 먼저 전이성 병소를 일으키는 곳이기도 하다.<sup>21-24, 26-28)</sup> 드물지 않게 발생하는 골통증, 병적골절, 고칼슘혈증, 척수압박 등 골전이에 의한 합병증 예방은 유방암 환자의 삶의 질을 현저히 높일 수 있다.<sup>5,21,29,30-34)</sup>

골조직은 항시적으로 재구성이 일어나고 있으며, 골 흡수를 일으키는 파골세포의 활동과 골 생성을 발생시키는 골아세포의 활동이 동적균형을 유지하게 된다. 악성 종양의 골전이에서도 골 흡수와 생성에 작용하는 이 두 종류의 세포가 활성화 될 수 있어, 골흡수가 더 왕성한 경우 용해성 병소가 발생되고, 골형성이 더 왕성한 경우 골 경화성 병소로 나타날 수 있고, 부위에 따라 용해성 병소와 경화성 병소가 혼재한 혼합 병소로 나타날 수 있다.<sup>7)</sup>

골전이 병소의 치료에는 전이병소의 치료 전 파악이 필수불가결한 요소이며,<sup>7)</sup> 정확하고 예민하게 골 전이병소를 찾아내기 위하여 다양한 영상진단기법이 사용되고 있다. 골스캔은 골전이 병소를 파악하기 위하여 가장 흔히 사용되는 기법으로 골 생성의 증가의 골혈류 증가를 반영한다.<sup>35-40)</sup> 이전에 발표된 자료를 보면, 골스캔의 골전이 진단 예민도는 62~100%로 알려져 있으며,<sup>7)</sup> 본 연구에서도 이와 유사하게 진단 예민도가 66.6%로 나타났다. 골스캔은 단순 방사선 촬영에 비하여 높은 예민도로 알려져 있는데, 이는 단순방사선 촬영이 골 무기질량이 30~75%가 감소해야 골 용해성 병변으로 나타나는 골의 형태적 변화를 인지하는 방식인데 비하여,<sup>41-43)</sup> 골스캔은 미약한 골대사의 변화를 영상화하기 때문에 조기에 골전이 병소의 발견이 가능하다. 뿐만 아니라 골스캔은 한 번의 영상촬영을 통하여 전신을 모두 다 평가할 수 있다는 장점이 있다. 그 외에도 골전이 평가 시 골스캔의 결과로 이용할 수 있는 특수한 장점으로는 골전이 병소의 방

사성 동위원소 치료의 반응 여부를 예상 할 수 있다는 것이다. 골의 재형성이 높아 골스캔에서 섭취가 증가되어 나타나는 골전이 병소는 Sr-89 chloride, Re-186 혹은 Re-188 표지 골 추적자를 이용한 방사선치료를 반응률이 높다고 알려져 있다.<sup>44)</sup> 그러나 골스캔은 골대사 변화만을 반영하게 되므로, 감염성 골질환, 외상, 양성종양 병변에서도 동일하게 섭취증가 소견을 나타내기 때문에 특이도가 낮은 단점이 존재한다.<sup>40,45-53)</sup> 악성종양의 골전이 병소의 많은 예에서는 용해성 병소와 경화성 병소와 혼합 병소가 동시에 나타난다.<sup>54)</sup> 그러나 전이가 골수 내에 머물러 있는 매우 초기의 전이성 병변의 경우는 골조직의 변화가 발생되지 않게 되어 골스캔에서 관찰되지 않게 된다.<sup>7,55)</sup> 또한 골전이 병소의 진행이 느리고 주위 골의 반응성 변화(reactive change)가 적은 경우에도 골스캔에서 위음성 소견이 나타날 수 있다고 알려져 있다.<sup>56,57)</sup>

골스캔상 골전이로 잘못 판단되는 위양성 원인으로는, 특히 노인에서 흔히 발견되는 소견으로, 퇴행성 골질환, 염증성 골질환, 기계적 골손상, 골 대사성 질환 등이 있다.<sup>8)</sup> 그러나 숙련된 판독자의 경우 대부분의 양성 골질환을 구별해 낼 수 있으나, 적은 수의 환자에서는 추가적인 검사를 통하여서만 골전이 유무를 파악할 수 있게 된다.<sup>8)</sup> 전형적인 골전이 환자의 골 스캔 소견은 측골격과 사지골 근위부에 다발성 섭취증가 양상이며, 이러한 소견을 보이는 경우 진단하는 것은 어려움이 없다.<sup>11)</sup> 그러나 많은 수의 환자들은 골전이가 있어도 위에 기술된 전형적인 소견을 타내지 않는다.<sup>11,58,59)</sup>

골스캔의 촬영기법을 평면촬영에 단층촬영 기법을 추가할 경우 골전이 진단 예민도가 향상될 수 있다고 알려져 있다.<sup>60-62)</sup> 골스캔에서 검사의 예민도를 향상시킬 수 있으므로, SPECT 검사기법의 적용이 더 늘어날 것으로 보는 의견이 있다.<sup>8)</sup>

CT 영상은 골수를 포함한 골의 형태를 단순 방사선촬영에 비하여 더 정밀하게 보여주며 밀도가 다른 조직들을 구별할 수 있게 해준다. 또한 골수가 종양조직으로 치환된 경우에도 정상골수 존재 시와 다른 감쇠 소견을 보여주므로 골의 해부학적 및 골대사에 변화가 일어나기 이전에 조기진단이 가능하다.<sup>40)</sup> CT는 일반적으로 제한된 영역에 국한하여 영상을 얻게 되므로 전신 골격의 검진으로 사용하기에는 적절하지 못하다는 단점이 있으며 이로 인하여 골전이 평가를 위한 검진에는 보편적으로 이용되지 못하고 있는 실정이다.<sup>7)</sup>

MRI 영상 역시 CT와 마찬가지로 골수와 골의 형태를 나타내 줄 수 있는데 골수의 영상은 CT 보다 우수하나, 골 형태의 평가에는 CT 보다 낮은 성능을 가진다.<sup>7)</sup> MRI는 CT 보다 다양한 단면상을 얻을 수 있으며, 방사선 피폭이 없다



는 장점을 가지나, 높은 검사비용과 한 번의 영상 획득 시 제한된 부위의 영상을 얻을 수밖에 없어 골전이 검진을 위한 검사기법으로는 부적당하다.<sup>63)</sup>

PET 검사는 양전자 방출 방사성 핵종을 표지한 방사성의약품의 조직 섭취를 이용한 검사 기법으로 연조직뿐만 아니라 골 병소를 한꺼번에 평가할 수 있다는 장점을 가진다.<sup>7)</sup> 사용되는 PET 추적자로는 F-18 FDG가 가장 널리 사용되고 있으며, FDG의 섭취는 종양에 의한 골 대사 증가가 없는 경우에도 섭취가 되므로 골스캔보다 예민한 진단 성적을 나타낼 수 있다.<sup>10,39)</sup> FDG를 이용한 PET 검사에서는 경화성 병변에 비하여 용해성 병변의 진단능이 더 높다고 알려져 있는데,<sup>39,64,65)</sup> 이는 경화성 병소의 경우 병소내 생존 암세포 수가 적어 병소의 FDG 섭취가 낮기 때문이다.<sup>65)</sup> 본 연구에서도 경화성 골전이 병소가 다른 형태의 골전이 병소에 비하여 낮은 SUV 값을 나타내 기존의 연구와 유사하였다.

유방암의 골전이 병소는 형태적으로 용해성 전이병소(osteolytic lesion) 형성의 빈도가 가장 높으며, 15~20%의 환자에서만 경화성 전이병소(osteosclerotic lesion)를 발생시킨다고 알려져 있다.<sup>66)</sup>

FDG PET 영상은 종양조직의 FDG 섭취를 이용하여 종양의 대사를 평가하는 기법이므로 항암제 혹은 방사선치료 반응 평가에 가장 유용하다. 이에 비하여 골스캔을 이용한 치료반응 평가 시, 특히 치료 후 너무 조기에 골스캔을 시행한 경우, 발적확산 반응(flare phenomenon)으로 인하여 잘못된 판단을 할 수 있다.<sup>8)</sup> 본 연구 대상환자 가운데 항암제 치료 전 후에 골스캔과 PET/CT를 촬영한 환자에서 보면, PET/CT 상 악성종양 병소가 완전히 소실된 것으로 판독되었으나 골스캔에서는 섭취증가 병소가 대부분 유지되어 나타났다. 이와 같은 결과를 보면 항암제 및 방사선치료 후 치료반응의 평가에는 PET/CT가 골스캔에 보다 더 유용함을 알 수 있었다. 항암제 및 방사선치료 진후에 종양병소의 SUV가 30~40% 감소 시 치료에 반응이 있는 것으로 생각되고 있다.<sup>67,68)</sup> 본 연구에서 골스캔에서 섭취를 보인 병소가 FDG 섭취증가 빈도가 더 높으며, 골스캔 양성 골전이 병소가 골스캔 음성 골전이 병소에 비해 높은 SUV 값을 가지는 것으로 나타났다. 이는 골스캔 상 이상소견을 보이는 골전이 병소가 그렇지 않은 골전이 병소에 비해 골파괴 및 생성이 높고, 이는 전이병소의 크기가 일부 연관이 있을 것으로 생각된다.

종양조직이 정상조직에 비하여 당 이용이 많은 현상을 이용하는 FDG PET 검사법은 골의 반응성 변화가 발생하기 이전인 전이병소가 골수 내에 국한되어 있는 상태에서도 병변의 확인이 가능하다.<sup>8)</sup> FDG PET 검사는 골스캔에 비하여

골전이 병소의 진단 성능이 더 높다고 보고되고 있으며, 이번 연구에서도 골스캔이 골전이 환자 6명 가운데 4명을 찾아내 66.6% 예민도를 보인 반면 PET/CT는 골전이 환자 6명을 모두(100%) 찾아내어 PET의 예민도가 골스캔에 비해 더 높음을 알 수 있었다. 그러나 전이환자의 수가 적어 더 많은 환자를 대상으로 한 평가가 필요하리라 생각된다. 본 연구에서도 골스캔에서 이상소견이 관찰되지 않았으며, CT 영상에서도 골 변화가 관찰되지 않은 증례에서 FDG 섭취만 증가된 전이 병소를 관찰 할 수 있었다(Fig 11). FDG PET 영상에서만 골전이 소견이 관찰되는 환자는 CT 소견 상 특이소견이 보이지 않는 환자가 많으며, 이는 전이가 골수 내에만 국한 된 경우이며,<sup>69,70)</sup> 순수한 골 용해성 병변 및 종양의 성장이 매우 느려 반응성 골 변화가 나타나지 않는 경우는 골스캔에서 이상소견이 나타나지 않을 수 있다고 알려져 있다.<sup>56,58)</sup>

FDG 섭취정도를 정량화 한 SUV 값은 용해성 병소에서 높고, 경화성 병소에서는 낮은 것으로 보고되고 있다.<sup>65)</sup> 경화성 병소는 SUV 값이 평균 0.96, 용해성 병소는 6.6, 혼합 병소는 3.6으로 보고된 바 있다.<sup>71)</sup> 본 연구에서도 경화성 병소가 다른 형태의 전이병소에 비하여 낮은 FDG 섭취 소견을 나타내어 이전 보고와 동일한 결과를 나타내었다. 본 연구에서는 두개골 전이병소가 타 부위의 골전이 병소에 비해 높은 SUVmax 값을 나타내었는데, 이는 높은 뇌피질의 높은 방사능이 주위로 누출(spill over)된 것이 한 인자로 작용하였을 것으로 생각된다. 주위 골의 평균 SUV와 대조정도를 나타내는 SUVrel은 늑골의 병변에서 가장 높게 나타났는데, 이는 정상 늑골의 평균 SUV가 낮은 값을 나타내어 발생한 것으로 생각된다. PET/CT의 촬영 시 대퇴부 중간까지만 영상으로 얻게 되며, torso 범위를 촬영하는 경우 두개골 일부도 영상에서 제외되게 되므로, 전신 골전이 평가 시 영상에서 생략된 부위, 특히 두개골에 대한 고려 필요하다. 또한 높은 CT 감쇠부위에서는 감쇠 보정 시 과도한 교정으로 인하여 섭취증가 병소로 나타날 수 있으므로, FDG 섭취증가 병소의 CT 소견의 관찰이 필수적이다.<sup>72-74)</sup>

최근 PET/CT에 장착되는 CT 부분이 32 혹은 64 slice가 부착되고 있어 질병의 해부학적 정보가 더 양질의 정보로 발전되고 있으며, 지속적인 PET 카메라의 기술개발로 PET 영상의 해상도도 높아지고 있다.<sup>75-76)</sup> 또한 세포내의 당대사를 반영하는 F-18 FDG 외 다양한 종양추적 PET 추적자의 개발이 지속적으로 진행되고 있어 이 PET/CT 검사의 성적이 지속적으로 향상될 것으로 예측된다.<sup>8, 77)</sup> 특히 F-18 Fluoride를 이용한 PET 검사는 골전이에 의한 대사변화를 골스캔에 비해 더 민감히 나타낼 수 있다고 알려져, 골전이

가 의심되는 환자의 경우 골스캔보다 F-18 Fluoride PET을 권하는 보고도 있다.<sup>8)</sup> 과거의 골스캔과 PET의 유방암 골전이 진단성능의 비교는 주로 PET을 이용한 것인데 비하여 이번 검사는 PET/CT 검사와 골스캔을 비교하였다. PET/CT는 FDG 섭취 병소의 해부학적 위치를 정확하게 제공하므로 병변의 위치 평가가 더 정확해지며, FDG 섭취가 낮은 경화성 병변의 파악에 CT 영상에 매우 정확한 정보를 제공하므로 FDG PET의 제한점을 일부 보충하여 준다. 본 연구에서도 FDG의 섭취가 없고 골스캔에서도 정상 소견을 보인 병변부위를 CT 영상을 통하여 경화성 병변을 진단 할 수 있었다(Fig 10).

이상의 결과로 보아 유방암 환자의 골전이 평가 시 골스캔에 비하여 F-18 FDG PET/CT의 진단적 예민도가 높은 검사임을 알 수 있었다. 그러나 경화성 골전이 병소는 FDG 이상섭취가 없는 경우가 많아, 골창(bone window)으로 맞추어 골격계 CT 소견의 면밀한 검토가 필요하다고 생각된다.

## 요 약

**목적** : 유방암 환자에서 골전이는 Tc-99m MDP를 이용한 전신 골스캔이 주로 이용되며, 이 검사 기법은 높은 예민도를 나타내나 특이도가 낮다는 단점을 가진다. F-18 FDG를 이용한 PET 검사는 높은 해상도를 가지며 골스캔에 비하여 높은 분해능을 가지며 골전이 진단성능이 높다. PET에 CT 영상 기법이 도입된 F-18 FDG PET/CT는 PET 검사와 동시에 CT 영상정보를 제공함으로써, 유방암환자의 골전이 평가에 PET 보다 더 높은 검사의 정확도를 나타낼 수 있다. 본 연구는 유방암 환자에서 골 전이여부를 평가하는데, F-18 FDG PET/CT와 골스캔의 진단성능과 유용성을 비교해 보았다. **대상 및 방법** : 유방암으로 진단받은 후 병기 판정위하여 혹은 유방암 수술후 재발 평가를 위하여, Tc-99m MDP 골스캔과 F-18 FDG PET/CT를 1주일 간격 이내에 시행한 여성환자 157명 (28~78세, 평균연령=49.5±8.5세)을 대상으로 하였다. 골전이 병소의 최종진단은 조직학적검사, 방사선상학적 검사, 임상적 추적관찰을 이용하였다. 골스캔은 Tc-99m MDP를 740 MBq을 투여한 4시간 후에 평면감마카메라 영상을 얻었다. 골스캔 소견은 정상소견, 저확률, 중간확률, 고확률로 구분하였다. PET/CT 검사는 6시간 이상 금식 이후에 시행하였으며, F-18 FDG 370 MBq을 정맥주사를 시행한 후 1시간동안 안정을 취한 후 3D 방식으로 영상을 획득하였다. CT 촬영은 조용한 호흡 중에 시행되었고 감쇠보정에 이용하였다. 생리적인 섭취증가를 제외하고, 주위 골의 섭취에 비해 높은 섭취를 보이는 경우 이

상섭취로 판단하였다. FDG 섭취정도의 정량화는 SUVmax와 SUVrel를 이용하였다. **결과** : 대상환자 가운데 6명이 (4.4%) 골전이 소견을 나타내었으며, 골스캔은 4명(66.6%)의 환자에서만 진단할 수 있었고, PET/CT는 6명 (100%) 모두를 진단할 수 있었다. 골스캔과 PET/CT에서 발견된 골병소의 수 135개이었으며, 양성병소가 27개, 전이병소가 108개였다. 골전이 병소는 양성 골병소에 비하여 높은 SUVmax 및 SUVrel을 나타내었다( $4.79\pm 3.32$  vs  $1.45\pm 0.44$ ,  $p=0.000$ ,  $3.08\pm 2.85$  vs  $0.30\pm 0.43$ ,  $p=0.000$ ). 108개의 골전이 병소 가운데 76개(70.4%)의 병소가 골스캔 상 이상섭취 소견을 나타내었으며, 동일한 76개(70.4%)의 병소가 FDG 섭취증가 소견을 나타내었다. 골병소부위의 골스캔상 이상섭취 유무와 PET상 섭취증가 유무는 유의한 일치도를 나타내었다(Kendall tau-b : 0.689,  $p=0.000$ ). 골전이 병소 가운데 골스캔상 양성소견을 보인 병소는 그렇지 않은 병소에 비하여 높은 SUVmax 와 SUVrel을 나타내었다( $6.03\pm 3.12$  vs  $1.09\pm 1.49$ ,  $p=0.000$ ,  $4.76\pm 3.31$  vs  $1.29\pm 0.92$ ,  $p=0.000$ ). 골전이 병소의 발생부위는 척추골이 가장 많았으며, 골반골, 늑골, 두개골, 흉골, 견갑골, 대퇴골, 쇄골, 상완골 순서였다. 두개골 전이병소에 SUVmax가 가장 높은 값을 나타내었으며, 늑골의 SUVrel가 가장 높은 값을 나타내었다. 경화성 골전이 병소가 다른 형태의 골전이 병소에 비하여 낮은 SUVmax와 SUVrel 값을 나타내었다. **결론** : 유방암 환자의 골전이 평가시 골스캔에 비하여 F-18 FDG PET/CT의 진단적 예민도가 더 높게 나타났다. 경화성 골전이 병소는 FDG 이상섭취가 없는 경우가 많아 CT 소견의 면밀한 검토가 필요하다고 생각된다.

## References

1. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1997;6:89-97.
2. Kamby K, Senegelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer: a prospective study with more than 10 years of follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 1997;45:181-92.
3. Martin TJ, Moseley JM. Mechanisms in the skeletal complications of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:271-84.
4. Maffioli L, Florimonte L, Pagani L, Butti I, Roca I. Current role of bone scan with phosphonates in the follow-up of breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(S1):S143-8.
5. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman JJ, Knight RD, Heffernan M, Mellars K, Reitsma DJ. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998;16:2038-44.
6. Cook RJ, Major P. Methodology for treatment evaluation in patients

- with cancer metastatic to bone. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:534-8.
7. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2942-53.
  8. Langsteger W, Heinisch M, Fogelman I. The role of fluoro-deoxyglucose, <sup>18</sup>F-dihydroxyphenylalanine, <sup>18</sup>F-choline, and <sup>18</sup>F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med* 2006;36:73-92.
  9. Aoki J, Inoue T, Tomiyoshi K, Shinozaki T, Watanabe H, Takagishi K, Endo K. Nuclear imaging of bone tumors: FDG-PET. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001;5:183-7.
  10. Malhotra P, Berman CG. Evaluation of bone metastases in lung cancer: Improved sensitivity and specificity of PET over bone scanning. *Cancer Control* 2002;9:259-60.
  11. Yang SN, Liang JA, Lin FJ, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body <sup>18</sup>F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphonate bone scan to detect bone metastases in patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002;128:325-8.
  12. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:135-42.
  13. Ohta M, Tokuda Y, Suzuki Y, Kubota M, Makuuchi H, Tajima T, Nasu S, Suzuki Y, Yasuda S, Shohtsu A. Whole body PET for the evaluation of bony metastases in patients with breast cancer: Comparison with <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2001;22:875-9.
  14. Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: The path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002;75:S24-30.
  15. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet oncol* 2005;6:392-400.
  16. Pandit-Taskar N, Batraki M, Divgi CR. Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45:1358-65.
  17. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: A biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can J Oncol* 1995;5(S1):1-10.
  18. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 1999;45:1353-8.
  19. Morgan-Parkes JH. Metastases: mechanism, pathways, and cases. *AJR* 1995;164:1075-82.
  20. O'Sullivan JM, Cook GJR. A review of the efficacy of bone scanning in prostate and breast cancer. *Q J Nucl Med* 2002;46:152-9.
  21. Coleman RE, Smith P, Rubens RD. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. *Br J Cancer* 1998;77:336-40.
  22. Hortobagyi GN. Bone metastases in breast cancer patients. *Semin Oncol* 1991;18:11-5.
  23. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC, Gollan C, Bastert G. Metastatic breast cancer: Clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2000;59:271-8.
  24. Hortobagyi GN. Unmet needs in metastatic bone disease and its complications: Is progress possible? *Semin Oncol* 2001;28:1-3.
  25. Lipton A. Bisphosphonates and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:848-53.
  26. Libshitz HI, Hortobagyi GN. Radiographic evaluation of therapeutic response in bony metastases of breast cancer. *Skeletal Radiol* 1981;7:159-5.
  27. Pivot X, Asmar L, Hortobagyi GN, Theriault R, Pastorini F, Buzdar A. A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence. *Oncology* 2000;58:185-90.
  28. Hortobagyi GN. Novel approaches to the management of bone metastases in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2002;29:134-44.
  29. Rubens RD. Bone metastases-the clinical problem. *Eur J Cancer* 1998;34:210-3.
  30. Roodman GD. Biology of osteoclast activation in cancer. *J Clin Oncol* 2001;9:3562-71.
  31. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, Costello S, Kennedy I, Simeone J, Seaman JJ, Knight RD, Mellars K, Heffernan M, Reitsma DJ. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: A randomized, placebo- controlled trial: Protocol 18 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:846-54.
  32. Coleman RE. Management of bone metastases. *Oncologist* 2000;5:463-70.
  33. LoRusso P. Analysis of skeletal-related events in breast cancer and response to therapy. *Semin Oncol* 2001;28:22-27.
  34. Janjan N. Bone metastases: Approaches to management. *Semin Oncol* 2001;28:28-34.
  35. Goris ML, Bretille J. Skeletal scintigraphy for the diagnosis of malignant metastatic disease to the bones. *Radiother Oncol* 1985;3:319-29.
  36. Galasko CS, Doyle FH. The response to therapy of skeletal metastases from mammary cancer: Assessment by scintigraphy. *Br J Surg* 1972;59:85-8.
  37. Tryciecky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: Interactions of nuclear medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med* 1997;27:142-51.
  38. Coleman RE. Monitoring of bone metastases. *Eur J Cancer* 1998;34:252-9.
  39. Cook GJ, Fogelman I. The role of positron emission tomography in the management of bone metastases. *Cancer* 2000;88:2927-33.
  40. Rybak LD, Rosenthal DI. Radiological imaging for the diagnosis of bone metastases. *Q J Nucl Med* 2001;45:53-64.
  41. Galasko CS. Skeletal metastases and mammary cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1972;50:3-28.
  42. Vinholes J, Coleman R, Eastell R. Effects of bone metastases on bone metabolism: Implications for diagnosis, imaging and assessment of response to cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 1996;22:289-331.
  43. Edelstyn GA, Gillespie PJ, Grebbell FS. The radiological demonstration of osseous metastases: Experimental observations. *Clin Radiol* 1967;18:158-62.
  44. Ahn BC. Radiopharmaceuticals for the therapy of metastatic bone pain. *Korean J of Nuclear Medicine and Molecular imaging* 2006;40:82-9.
  45. Hortobagyi GN, Libshitz HI, Seabold JE. Osseous metastases of breast cancer. Clinical, biochemical, radiographic, and scintigraphic evaluation of response to therapy. *Cancer* 1984;53:577-82.
  46. Corcoran RJ, Thrall JH, Kyle RW, Kaminski RJ, Johnson MC. Solitary abnormalities in bone scans of patients with extrasosseous malignancies. *Radiology* 1976;121:663-7.
  47. Tubiana-Hulin M. Incidence, prevalence and distribution of bone metastases. *Bone* 1991;12:S9-10.
  48. Rosenthal DI. Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 1997;80:1595-607.
  49. Galasko CS, Doyle FH. The detection of skeletal metastases from mammary cancer: A regional comparison between radiology and scintigraphy. *Clin Radiol* 1972;23:295-7.

50. Lee YT. Bone scanning in patients with early breast carcinoma: Should it be a routine staging procedure? *Cancer* 1981;47:486-95.
51. Coleman RE, Rubens RD, Fogelman I. Reappraisal of the baseline bone scan in breast cancer. *J Nucl Med* 1988;29:1045-9.
52. Dershaw DD, Osborne M. Imaging techniques in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:82-93.
53. Loeffler RK, DiSimone RN, Howland WJ. Limitations of bone scanning in clinical oncology. *JAMA* 1975;234:1228-32.
54. Theriault RL, Hortobagyi GN. Bone metastasis in breast cancer. *Anticancer Drugs* 1992;3:455-62.
55. Lonneux M, Borbath I I, Berliere M, Kirkove C, Pauwels S. The Place of Whole-Body PET FDG for the Diagnosis of Distant Recurrence of Breast Cancer. *Clin Positron Imaging* 2000;3:45-9.
56. O'Mara R. Skeletal scanning in neoplastic disease. *Cancer* 1976;37:480-6.
57. Horiuchi-Suzuki K, Saji H, Ohta H: What is the source of the skeletal affinity of <sup>99m</sup>Tc-V-DMSA? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1675-6.
58. Jacobson AF. (1996) Bone scanning in metastatic disease. In: Collier BD Jr, Fogelman I, Rosenthal L (eds) skeletal nuclear medicine. Mosby, St. Louis, pp 87.123
59. Resnick D (1996) Skeletal metastases. In: Resnick D (ed) Bone and joint imaging. W.B. Saunders, Philadelphia, pp 1076.1091
60. Kosuda S, Kaji T, Yokoyama H, Yokokawa T, Katayama M, Iriye T, Uematsu M, Kusano S. Does bone SPECT actually have lower sensitivity for detecting vertebral metastasis than MRI? *J Nucl Med* 1996;37:975-8.
61. Roland J, van den Weyngaert D, Krug B, Brans B, Scalliet P, Vandevivere J. Metastases seen on SPECT imaging despite a normal planar bone scan. *Clin Nucl Med* 1995;20:1052-4.
62. Sedonja I, Budihna NV. The benefit of SPECT when added to planar scintigraphy in patients with bone metastases in the spine. *Clin Nucl Med* 1999;24:407-13.
63. Krasnow AZ, Hellman RS, Timins ME, Collier BD, Anderson T, Isitman AT. Diagnostic bone scanning in oncology. *Semin Nucl Med* 1997;27:107-41.
64. Cook GJ, Fogelman I. Skeletal metastases from breast cancer: Imaging with nuclear medicine. *Semin Nucl Med* 1999;29:69-79.
65. 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.
66. Coleman RE, Seaman JJ. The role of zoledronic acid in cancer: Clinical studies in the treatment and prevention of bone metastases. *Semin Oncol* 2001;28:11-6.
67. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P, Kotzerke J, Guhlmann A, Delling G, Reske SN. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1637-43.
68. Franzius C, Bielack S, Flege S, Sciuk J, Jurgens H, Schober O. Prognostic significance of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate uptake in primary osteosarcoma. *J Nucl Med* 2002;43:1012-7.
69. Gulenchyn KY, Papoff W. Technetium-99m MDP scintigraphy: an insensitive tool for the detection of bone marrow metastases. *Clin Nucl Med* 1987;12:45-6.
70. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 1998;16:603-9.
71. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H, Lievshitz G, Ron I, Mishani E. Assessment of malignant skeletal disease: Initial experience with <sup>18</sup>F-fluoride PET/CT and Comparison between <sup>18</sup>F-fluoride PET and <sup>18</sup>F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:272-8.
72. Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To enhance or not to enhance? <sup>18</sup>F-FDG and CT contrast agents in dual-modality <sup>18</sup>F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45(S1):S56-65.
73. Kamel EM, Burger C, Buck A, von Schulthess GK, Goerres GW. Impact of metallic dental implants on CT-based attenuation correction in a combined PET/CT scanner. *Eur Radiol* 2003;13:724-8.
74. Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Freudenberg LS, Kuhl H, Debatin JF, Muller SP. Positron emission tomography/computed tomography-imaging protocols, artifacts, and pitfalls. *Mol Imaging Biol* 2004;6:188-99.
75. Fogelman I, Cook G, Israel O, Van der Wall H. Positron emission tomography and bone metastases. *Semin Nucl Med* 2005;35:135-42.
76. Cherry SR. The 2006 Henry N. Wagner Lecture: Of mice and men (and positrons)-advances in PET imaging technology. *J Nucl Med* 2006;47:1735-45.
77. Fanti S, Franchi R, Battista G, Monetti N, Canini R. PET and PET-CT. State of the art and future prospects. *Radiol Med* 2005;110:1-15.