

전립선암 환자의 뼈 전이에 대한 ^{18}F -Fluoride PET/CT의 유용성

연세의료원 세브란스병원 핵의학과

박민수 · 김정열 · 박훈희 · 강천구 · 임한상 · 김재삼 · 이창호

Usefulness of ^{18}F -Fluoride PET/CT in Bone Metastasis of Prostate Cancer

Min Soo Park, Jung Yul Kim, Hoon Hee Park, Chun Goo Kang, Han Sang Lim, Jae Sam Kim, Chang Ho Lee

Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System, Seoul, Korea

Purpose: Today, Prostate cancer has been gradually increasing, according to the change of internal incidence rate of cancer. Generally, prostate cancer has lead to dead over 90%, in case of metastasis of lymph node and bone. So, innovative development of new radiopharmaceutical and imaging modality is progressed for detection of that metastasis, in nuclear medicine, now. Therefore, this study shows the usefulness of ^{18}F -Fluoride PET/CT improved diagnosability on bone metastasis of prostate cancer. **Materials and Methods:** In this study, 33 male patients with prostate cancer were examined (The mean age: 67.8 ± 10.2 years old). Every patient was done each whole body bone scan (WBBS) and ^{18}F -Fluoride positron emission tomography/computed tomography (^{18}F -Fluoride PET/CT). And then, using Receiver Operating Characteristic Curve (ROC curve), each sensitivity and specificity of two modalities was measured and compared with. **Results:** In 22 patients (66.6%) of all, bone metastasis was detected. And, in WBBS, sensitivity was 63.6%, specificity, 81.8%; in ^{18}F -Fluoride PET/CT, sensitivity was 100% and specificity was 90.9%. As a result of ROC curve, AUROC (The Area under an ROC) of WBBS was 0.778, and that of ^{18}F -Fluoride PET/CT, 0.942. **Conclusions:** ^{18}F -Fluoride PET/CT was higher both sensitivity and specificity than WBBS, and it was valuable to detect bone metastasis of prostate cancer more definitely, with 3D imaging realization. Also, in ^{18}F -Fluoride PET/CT, physiological images were acquired in more short time than WBBS, so, it was possible to reduce patient's waiting time and complaint. Therefore, it is considered that ^{18}F -Fluoride PET/CT is able to improve diagnosability by offering more accurate images, as cuts in a share of high cost. (*Korean J Nucl Med Technol* 2009;13(3):24-30)

Key Words: ^{18}F -Fluoride PET/CT, Prostate cancer, Bone metastasis

서 론

전립선 암은 남성 암 중 가장 흔한 암으로 미국의 경우 연간 발생하는 남성 암 중에서 빈도가 가장 높은 암이다. 또한 우리나라의 경우에도 전체 암의 종류 중 위암, 폐암, 간암, 대

장암, 식도암, 방광암, 췌장암에 이어 여덟 번째로 흔한 암으로 알려져 있다.^{1,2)} 하지만 우리나라 남성의 전립선암 발생률은 다른 아시아 나라들과 마찬가지로 급속히 증가하고 있는 추세이며,³⁾ 이는 평균 수명의 증가, 노인층의 증가, 식생활 양식의 서구화 등으로 발생원인을 생각해 볼 수 있다. 전립선 암은 남성 전체 암 사망률 중 6위를 차지하고 있고 암 사망률은 네 번째로 증가한 것으로 보고되고 있다. 1996년부터 남성 10대 암에 들기 시작하여 2000년에는 남성의 전체 암 발생의 2.2%로 9위를, 2002년에는 3.0%로 6위를 차지하고, 1999년 대비 2005년 연령표준화 발생률이 74.1%가 증가하였다.⁴⁾ 이러한 전립선 암은 흔히 림프계와 혈행성을 통하여 전

• Received: June 15, 2009. Accepted: July 13, 2009.
• Corresponding author: **Hoon Hee Park**
Department of Nuclear Medicine, Severance Hospital, Yonsei University Health System, 250 Seongsanno, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel: 82-2-2228-6064, Fax: 82-2-2227-7062
E-mail: hzpark@yuhs.ac

이하며 혈관계를 통한 전신 전이로 뼈의 전이 병소가 관찰되며, 전립선 암으로 사망하는 환자의 90%에서 발견된다.^{5,6)} 전이의 빈번한 장소로는 요추, 골반, 대퇴골의 근위부, 흉추, 늑골, 흉골 및 두개골 순이며, 그 외의 원격전이로 폐와 간 등으로 전이하여 사망하는 환자는 25~38%로 나타난다. 특히 전립선 암의 요추에 대한 뼈 전이가 중요시 대두되고 있으며, 이에 핵의학 분야에서는 이를 정확하고 조기에 발견할 수 있는 여러 영상기법과 방사성의약품의 개발이 진행, 소개되고 있다.

현재 ^{99m}Tc-MDP를 이용한 전신 뼈 스캔(Whole body Bone Scan; WBBS)이 가장 많이 사용되고 보편화 되어 있는 검사로서 뼈 전이 평가에 의한 병기결정과 치료에 대한 반응의 추적, 재발의 조기 발견 등에 이용되고 있으며, 단순 X선 촬영에 비해 민감도가 높은 검사라고 할 수 있다.⁷⁾ 그러나 WBBS의 경우 요추와 경추에 대한 뼈 전이 진단에 한계점을 가져 왔으나, 최근 PET 영상기술의 발전으로 높은 민감도의 ¹⁸F-Fluoride PET/CT 영상에 대한 관심이 증대되고 있다.⁸⁾ 따라서 본문에서는 전립선 암세포의 뼈 전이에 대해 WBBS와 ¹⁸F-Fluoride PET/CT를 비교하여 유용성을 알아보고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 환자 정보

본 연구는 2005년 9월부터 2008년 11월까지 본원에 내원한 33명의 남성 환자(평균나이: 67.8±10.2세)를 대상으로 진행하였으며, 전립선 특이 항원(Prostate Specific Antigen; PSA)의 수치가 4.0 ng/mL 이상이고 조직 생검을 시행하여 전립

선 암으로 진단된 환자를 대상으로 하였다.⁹⁻¹¹⁾

2. 전신 뼈 검사(WBBS)

^{99m}Tc-HDP (methylene diphosphonate)를 약 25 mCi를 정맥투여하고 3~4시간 동안 충분한 수분을 섭취하게 한 후 전신 영상을 획득하였다. 사용된 장비는 Forte (Philips, Holland) 감마카메라를 사용하였고, 저에너지 고해상력(Low Energy High Resolution; LEHR) 콜리메이터를 사용하였으며 에너지 윈도우는 140 KeV±10%였다. Scan Speed는 13 cm/min으로 전신 영상을 획득하였으며, 병변의 더욱 정확한 위치를 진단하고자 추가적으로 정적 영상을 획득하였다. 이때, 정적 영상은 256×256 matrix로 총 50만 count 이상이 되도록 하였다.

3. ¹⁸F-Fluoride PET/CT

동일 환자에게 WBBS를 진행하고 특별한 전처치 없이 평균 2~3일 동안의 시간 간격을 둔 후 ¹⁸F-Fluoride를 약 10 mCi 정맥 투여하여 ¹⁸F-Fluoride PET/CT Study를 진행하였다(Fig. 1). 이 때 90~120분간의 편안한 자세로 안정시킨 후 전신영상을 획득하였으며, 사용된 장비는 Biograph Truepoint 40 (Siemens Medical System, CTI, Knoxville, TN, USA)이었다. 이 장비의 크리스탈은 LSO이며 감쇄 보정과 Fusion영상을 위해 사용된 CT는 120 Kvp에 35 mAs의 조건으로 전신영상을 획득하였다. 영상 재구성 방법으로는 Iteration은 2, Subsets은 8로 재구성하였으며, 각 bed 당 3분으로 9~10 bed의 영상을 획득하였다.

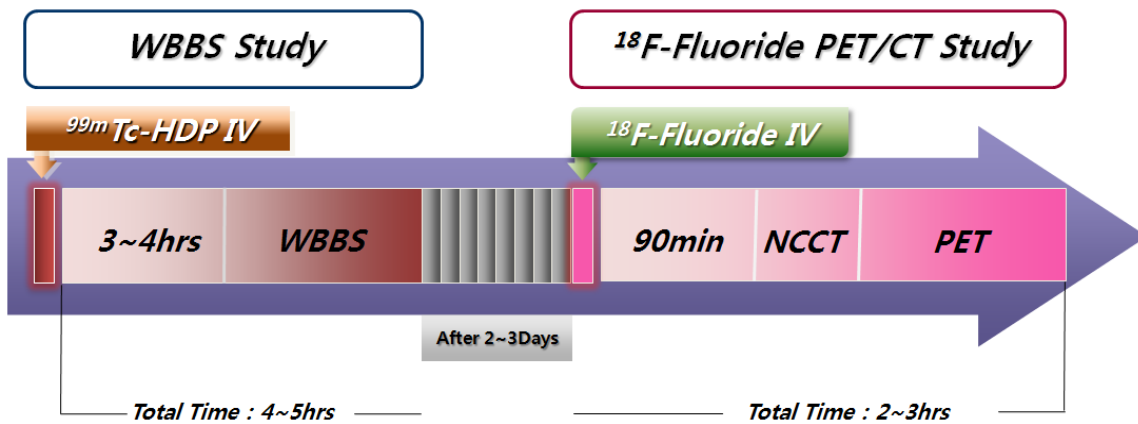


Fig. 1. Procedure of WBBS and ¹⁸F-Fluoride PET/CT Study.

Table 1. In 22 of all 33 patients, bone metastasis was detected through ¹⁸F-Fluoride PET/CT, and we confirmed each lesion between PET/CT and MRI (Gold Standard)

	WBBS	¹⁸ F-Fluoride PET/CT
True Positive	14	22
False Negative	8	0
True Negative	9	10
False Positive	2	1
Total	33	33

4. 영상분석방법

두 명의 핵의학 관독의와 1명의 방사선사가 Blind Test를 통해 병변의 수를 확인하였고, 이를 통해 각 검사의 민감도 (Sensitivity)와 특이도(Specificity), 양성예측률(Positive Predictive Value; PPV)과 음성예측률(Negative Predictive Value; NPV), 검사의 정확도(Accuracy)를 평가하였다. 또한 수신자 수행 특성 곡선(Receiver Operating Characteristic Curve; ROC Curve)을 통하여 X축에 1-특이도를 Y축은 민감도를 나타내는 그래프를 도시하여 AUROC(The Area Under an ROC)를 비교 평가하였다.¹²⁻¹⁸⁾ 이 때, p값이 0.05 미만일 때 통계적인 의미가 있는 것으로 간주하였으며, 통계프로그램은 SPSS Ver. 17.0과 MedCalc Ver. 10.3.1.0을 사용하였다.

결 과

총 33명의 환자 중 22명(66%)에게서 뼈 전이가 관찰되었으며, WBBS의 경우 14명의 환자에게서 진양성(True Positive)으로 나타났고, 8명의 환자에게서 위음성(False Negative)으로 나타났다. 뼈의 전이가 보이지 않은 11명의 환자 중 9명의 환자에게서 진음성(True Negative)으로, 2명에게서 위양성(False Positive)의 병변으로 나타난 반면, ¹⁸F-Fluoride PET/CT는 뼈 전이를 보인 22명 모두에게서 진양성으로 나타났고, 1명의 환자에게 위양성으로 나타났다(Table 1).

또한 두 검사 간의 민감도와 특이도, 양성예측률과 음성예측률 그리고 두 검사의 정확도를 비교한 결과 ¹⁸F-Fluoride PET/CT가 WBBS보다 모두 뛰어난 결과치가 나타났다. WBBS의 민감도는 63.6%, 특이도는 81.8%였으며, 양성예측률은 87.5%, 음성예측률은 52.9%였으나 ¹⁸F-Fluoride PET/CT는 민감도 100%, 특이도는 90.9%였고, 양성예측률과 음성예측률은 각각 96.9%, 100%로 나타났다. 특히 각 검사간의 정확도 역시 WBBS의 69.6%에 비해 ¹⁸F-Fluoride PET/CT에서는 95.6%로 높은 차이가 나타났다(Table 2). 그리고 ROC curve를 그려 AUROC를 비교한 결과 WBBS는 0.778이었으며, ¹⁸F-Fluoride PET/CT는 0.942로 거의 1에 가까운 수치를 나타냈다(Fig. 2).

연구 영상을 비교한 결과 민감도가 높은 ¹⁸F-Fluoride PET/CT에서 WBBS와 비교하여 더욱 많은 수의 뼈 전이 병변을 발견할 수 있었으며(Fig. 3, 4), 소변의 영향으로 왜곡되기 쉬운 골반부의 병변 부위 역시 더욱 정확한 진단을 가능하게

Table 2. In all numerical values, ¹⁸F-Fluoride PET/CT was certainly superior to WBBS

Classification	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
WBBS	63.6%	81.8%	87.5%	52.9%	69.6%
¹⁸ F-Fluoride PET/CT	100%	90.9%	96.9%	100%	95.6%

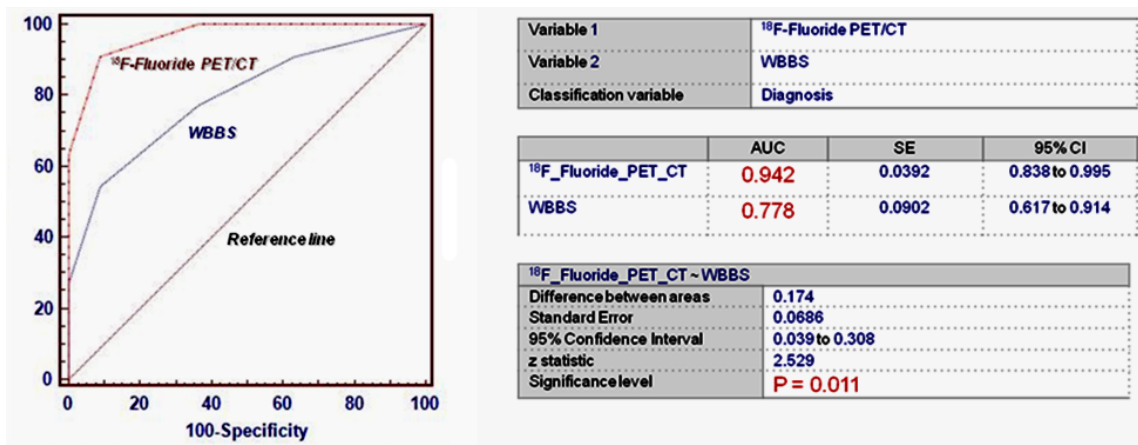


Fig. 2. As compared with each ROC curve and AUROC between WBBS and ¹⁸F-Fluoride PET/CT, we identified that ¹⁸F-Fluoride PET/CT could be regard as Gold Standard more.

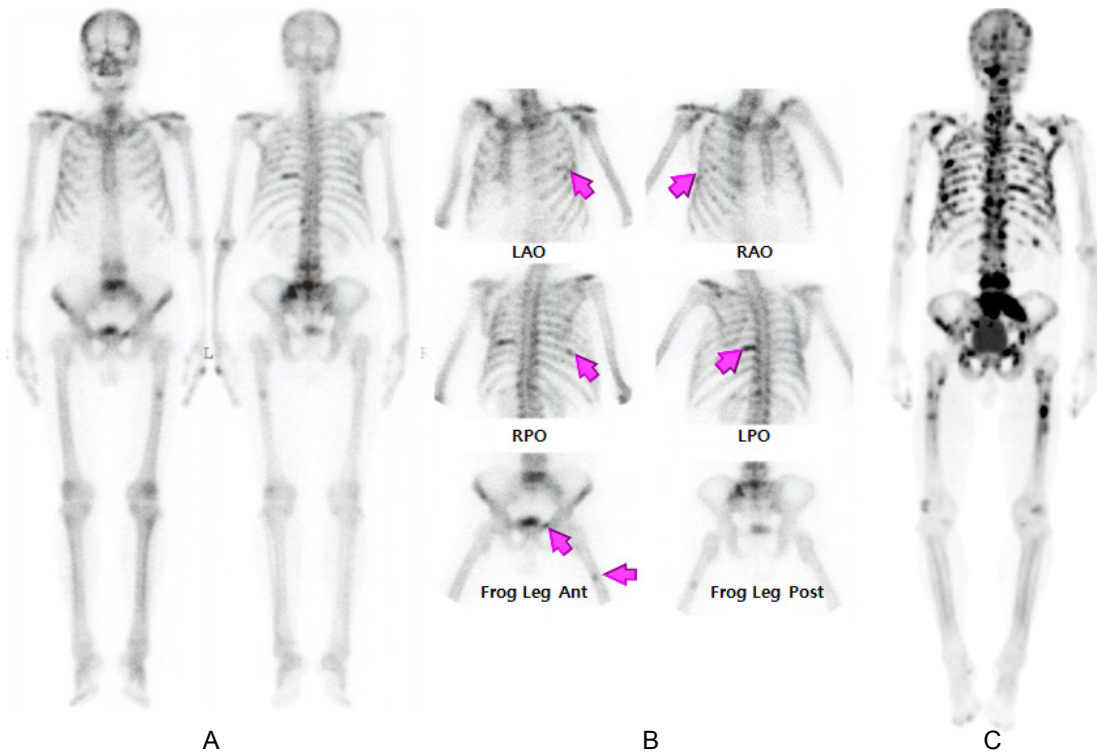


Fig. 3. (A) WBBS images of a certain patient had prostate cancer. (B) Static images acquired for certifying more accurate localization. WBBS only show doubtful bone metastasis of rib, spine, and femur. (C) ^{18}F -Fluoride PET/CT show overall whole body bone metastasis.

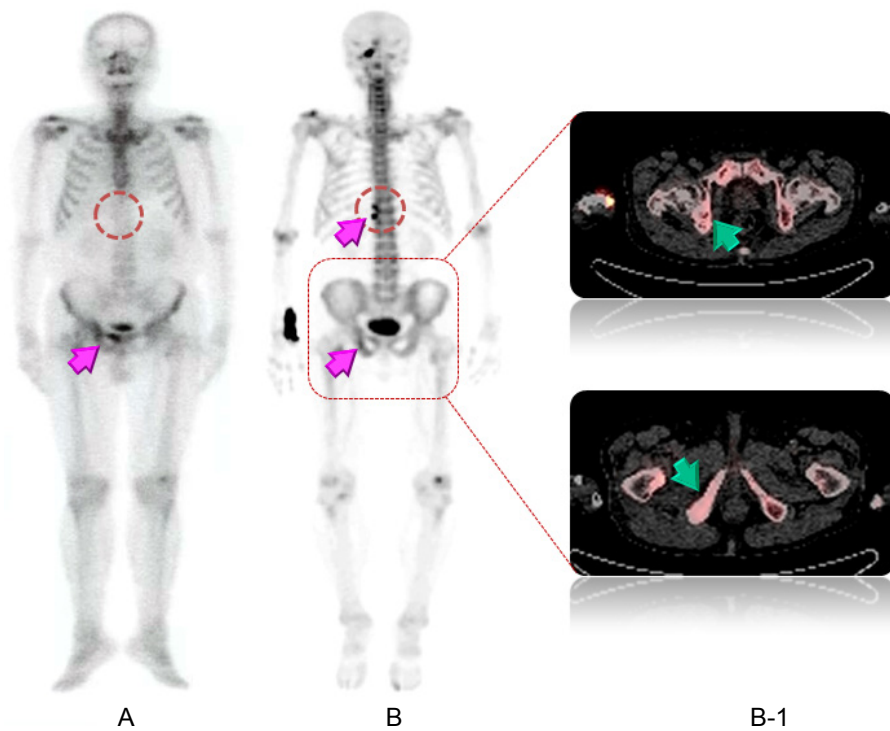


Fig. 4. (A) Detection of pubic bone metastasis using WBBS. (B) In ^{18}F -Fluoride PET/CT, uptake of pubic bone was decreased and additional lesion of spine was detected. (B-1) Fusion image. Pubic bone lesion was confirmed degenerative disease.

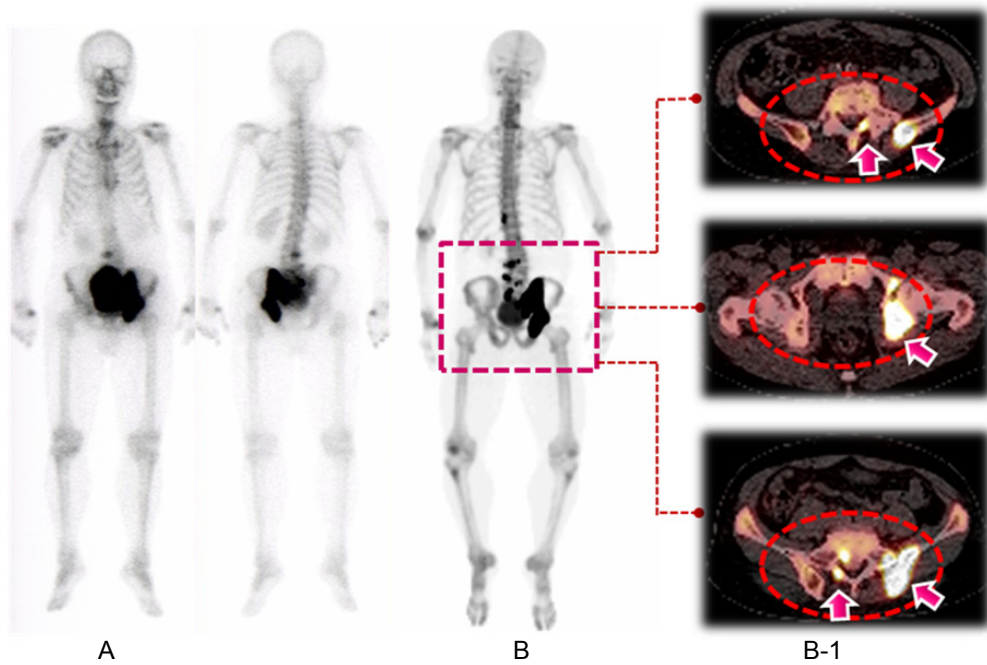


Fig. 5. (A). WBBS couldn't show pubic bone metastasis by urine artifact. (B) 3D image of ^{18}F -Fluoride PET/CT show more many metastases. (B-1) With fusion images, bone metastasis was discriminated more accurately.

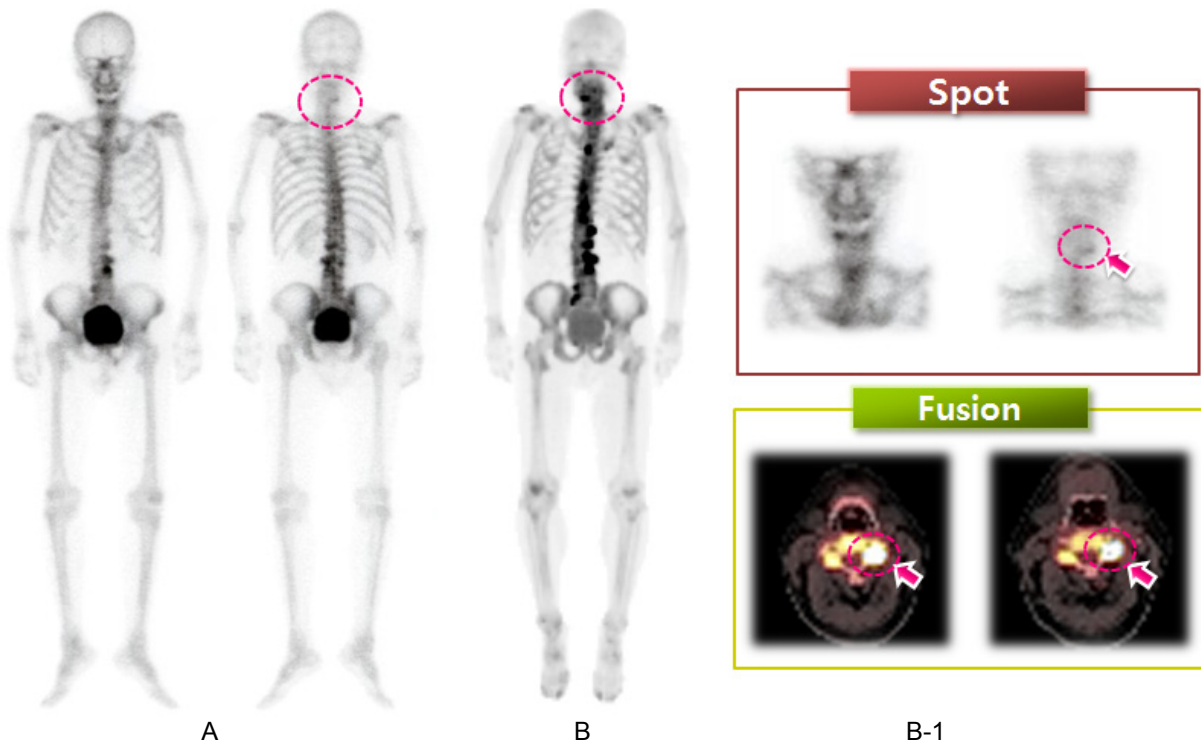


Fig. 6. (A) WBBS. Bone metastasis of C-spine wasn't detected clearly. (B) ^{18}F -Fluoride PET/CT. Bone metastasis of C-spine was confirmed definitely. (B-1) Fusion image of C-spine metastasis.

하였다(Fig. 5). 또한 경추의 병변도 ¹⁸F-Fluoride PET/CT에 서는 WBBS보다 정확한 진단을 가능하게 하였다(Fig. 6).

결 론

¹⁸F-Fluoride PET/CT는 WBBS에 비하여 높은 민감도와 특이도를 나타냈으며, 3D 영상 구현으로 암세포의 뼈에 대한 전이성 병소를 더욱 정확하게 발견할 수 있었다. 또한 WBBS의 장시간 검사에 비하여 ¹⁸F-Fluoride PET/CT는 상대적으로 단시간에 뼈의 생리적인 변화에 대한 정확한 영상을 얻을 수 있어 환자의 불편함을 최소화 할 수 있다. 최근 ⁹⁹Mo의 생산 중단으로 인해 Generator의 공급이 원활하지 못한 현 시점에서 ¹⁸F-Fluoride PET/CT의 필요성이 더욱 강조 되고 있다. 단지 고가 검사 비용에 대한 부담을 줄일 수 있다면 ¹⁸F-Fluoride PET/CT를 통해 더욱 정확한 영상을 제공하여 임상에서의 진단능을 향상 시킬 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

국내의 암 발생 변화 추이를 고려해보면, 현재 남성에게 발생하는 전립선암의 비중이 나날이 증가하고 있다. 전립선 암의 경우 림프절이나 뼈에 전이가 되면 90% 이상 사망에 이른다. 따라서 최근 핵의학 분야에서는 전립선 암의 뼈 전이를 보다 정확하게 진단하기 위해 여러 영상기법과 방사성의약품의 개발이 진행, 소개되고 있다. 본 연구에서는 전립선 암세포의 뼈 전이에 대한 보다 정밀한 영상을 획득하여 진단능을 향상시키는 ¹⁸F-Fluoride PET/CT의 유용성을 알아보고자 한다. 본 연구는 총 33명의 전립선암으로 진단된 환자로써, 평균 67.8±10.2세의 남자를 대상으로 하였다. 동일한 환자에게 각각 전신 뼈 검사(Whole Body Bone Scan; WBBS)와 뼈 양전자 방출 컴퓨터 단층 촬영(¹⁸F-Fluoride Positron Emission Tomography/Computed Tomography; ¹⁸F-Fluoride PET/CT)을 시행하였으며, 각 검사에서 나타난 병변을 확인하여 ROC곡선(Receiver Operating Characteristic Curve)을 통해 AUROC (The Area Under an ROC)분석하였다. 또한 두 검사의 민감도와 특이도, 양성예측률과 음성예측률 그리고 두 검사의 정확도를 비교 분석하였다. 총 33명 중 22명의 환자(66.6%)에게서 뼈 전이가 있었으며, ¹⁸F-Fluoride PET/CT에서 모두 우수한 결과치가 나타났다. WBBS의 민감도는 63.6%, 특이도는 81.8%였고, ¹⁸F-Fluoride PET/CT에서는 민감도 100%, 특이도 90.9%로 나타났으며, AUROC를 비교한 결과 WBBS에서 0.778, ¹⁸F-Fluoride PET/CT는 0.942로 분석

되었다. ¹⁸F-Fluoride PET/CT는 WBBS에 비하여 높은 민감도와 특이도를 보였으며, 3D 영상 구현으로 암세포의 뼈에 대한 전이성 병소를 더욱 정확하고 명확하게 발견할 수 있었다. 또한 WBBS의 장시간 검사에 비하여 ¹⁸F-Fluoride PET/CT는 상대적으로 단시간에 뼈의 생리적인 변화에 대한 정확한 영상을 얻을 수 있어 환자의 불편함을 최소화 할 수 있었다. 고가 검사비용에 대한 부담을 줄일 수 있다면 ¹⁸F-Fluoride PET/CT를 통해 더욱 정확한 영상을 제공하여 임상에서의 진단능을 향상 시킬 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Shin HR, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Yim SH, Lee JK, et al. Nationwide cancer incidence in Korea, 1999-2001: first result using the national cancer incidence database. *Cancer Res Treat* 2005;37:325-331.
2. Korean National Statistical Office. The cause of death statistics, 1983-2003. Seoul: Korean National Statistical Office; 2005.
3. Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. *Eur J Cancer* 2005;41:834-845.
4. National cancer information center. 암발생 추이, 1999-2005; 주요 암종의 연령표준화 발생률 추이(남자), 2003-2005. 보건복지부; 2008.
5. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003; 169:517-523.
6. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004;94:299-302.
7. 김명덕, 정순일, 최강원 외. “전신골격주사를 이용한 골전이의 조기 발견”. 대한핵의학회지, 1979;12:45.
8. Blau M, Ganatra R, Bender MA. ¹⁸F-Fluoride for bone imaging. *Semin Nucl Med* 1972;2:31-37.
9. Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;171:2122-2127.
10. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-1161.
11. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or lower. *JAMA* 2005;294:66-70.
12. 박상현, 박홍규, 한상훈 외. “유방암의 수신자판단특성곡선(ROC) 분석에 의한 정량적 Tc-99m Tetrofosmin Scintimammography의 진단적 정확도” 한국유방암학회지, 7(1):45-50.
13. Son-IL Park, Hee-Seung Koo, Cheol-Yong Hwang, et al. Application of Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve for Clinical

- Diagnostic Tests. *J Vet Clin* 2002;19:312-315.
14. 박용규. “통계기법의 타당성 평가” 가정의학회지, 별책 2006; 27(4):93-96.
 15. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York(NY). John Wiley and Sons, Inc.; 1989.
 16. 이병도. “의학적의사결정 도구들에 대한 고찰: Bayesian analysis and ROC analysis” 대한구강악안면방사선학회지, 2006;36:1-5.
 17. 김재덕. “ROC(Receiver Operating Characteristic)해석” 대한구강악안면방사선학회지, 2000;30:155-158.
 18. 이명철, 문대혁, 고창순. “ROC Analysis of Diagnostic Performance in Liver Scan” 대한핵의학회지, 1988;22(1):39-45.