

全身骨格走査를 利用한 骨轉移의 早期發見*

서울醫大 內科

金明德 · 鄭淳逸 · 崔康元 · 金柄國 · 高昌舜

= Abstract =

Early Detection of Bone Metastasis in Malignancy With whole Body Bone Scan

Myung Duk Kim, M.D., Soon Il Jung, M.D., Kang Won Choi, M.D.,
Byung Kuk Kim M.D. and Chung-Soon Koh M.D.

Dept. of Int. Med., College of Med., Seoul National University

Bone scans with ^{99m}Tc -MDP(methylene diphosphonate) was analysed in 112 patients with various type of biopsy proven malignant tumor who visited Seoul National University Hospital from March 1979 to August 1979.

The results were as follows;

1. Of the 112 cases, bone scans were positive in 61 cases(54.1%), while only 27 cases(24.1%) were positive in roentgenogram.
2. Of the 61 cases with positive bone scan, bone metastases were found in 25 cases by roentgenogram. Of the 51 cases with negative bone scan, bone metastasis was found in only 1 case by roentgenogram.
3. In comparison of bone scan and roentgenogram by number of regions, 137 regions were positive in bone scan or roentgenogram. Of these, 46 regions(33.5%) were both bone scan and roentgenogram positive, 89 regions(65.0%) were bone scan positive roentgenogram negative, and 2 regions were bone scan negative roentgenogram positive.
4. Bone scan and roentgenographic findings had significant correlation with the presence of bone pain but no significant correlation with the elevated level of serum alkaline phosphatase, acid phosphatase, Ca, and P.

From above result, we found that bone scan was more sensitive than roentgenogram in early detection of bone metastasis in malignant tumors.

서 론

악성종양의 전이를 조기에 발견하는 것은 치료 방침의 확립과 예후의 결정에 무엇보다도 중요하다. 종전에는 골전이를 진단하는데 X선촬영에만 의존해 왔으나 이는 적어도 골의 1~1.5 cm 이상이 40~60% 이상 파괴되어야 나타나므로 조기발견이 어려웠다^{1,2)}.

1972년 Subramanian 등이 ^{99m}Tc -polyphosphate를 골격주사에 사용하여 좋은 성적을 보고한 후 골격주사

의 새로운 시대가 오게 되었다³⁾. 종래에 골격주사에 이용되던 방사성 동위원소들(^{85}Sr , ^{87m}Sr , ^{18}F)은 여러 가지 문제점들을 가지고 있어, 사용에 어려움이 있었다^{4~6)}. ^{99m}Tc 은 감마에너지의 강도가 140 KeV이고 반감기가 6시간 정도로 골격주사에 적합한 물리적 특성을 가지고 있고, 그의 인산복합체는 상당히 빠른 시간 내에 골에 섭취되며 섭취되지 않은 것은 신장으로 배설되므로 용이하게 골격주사에 이용하게 되었으며 그 해상력도 우수하다.

^{99m}Tc -인산복합체를 이용한 골격주사가 악성종양의 골전이 조기발견에 가장 예민하고 정확한 방법임은 이미 여러 문헌에 보고된 바 있다^{7~11)}. 이에 저자들은 최

* 본 연구논문은 1979년도 서울大學校病院 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

근 6개월간 서울대학교 병원에 내원하여 조직생검 혹은 수술후 병리조직검사로 확인된 각종 악성종양 환자에 골격주사를 시행하여 얻은 결과를 X선 촬영 및 임상소견과 비교하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대 상

1979년 3월부터 8월 사이에 서울대학교 병원에 내원하여 조직생검 및 수술후 병리조직검사로 확인된 악성종양 환자로, 종양의 골전이를 배제하기 위하여 또는 골전이의 정도를 관찰하기 위하여 골격주사를 의뢰받은 환자 112명을 대상으로 하였다. 이들을 원발장기에 따라 구분하면 폐암 36예, 위암 14예, 유방암 10예, 신장암 6예, 식도 및 갑상선암이 각각 5예, 임파종 및 자궁암이 각각 4예, 전립선암, 피부암, 대장암, 신경아세포종이 각각 3예이고, 기타 흑색종, 후두암, 골원성육종 각각 2예와 간암 및 담도암이 각각 1예 포함되었다. 원발성 장기를 알 수 없었던 경우도 8예 있었다 (Table 1). 연령별로는 50대가 가장 많았고 전체의 80% 이상이 40세에서 70세 사이에 분포하였다. 성별분포는 남자 66예, 여자 46예로 6:4 정도의 분포였다 (Table 2).

Table 1. Site of Primary Tumor

Site	No. of Pt.
Lung	36
Stomach	14
Breast	10
Kidney	6
Esophagus	5
Thyroid	5
Lymphoma	4
Cervix	4
Prostate	3
Skin	3
Colon	3
Neuroblastoma	3
Miscellaneous*	8
Unknown	8
Total	112

*2 melanomas, 2 laryngeal Ca, 2 bone tumors, 1 liver Ca, 1 common bile duct Ca.

Table 2. Age and Sex Distribution

Age	Male	Female	Total
0~10	0	2	2
11~20	3	0	3
21~30	0	1	1
31~40	5	4	9
41~50	17	14	31
51~60	19	13	32
61~70	18	10	28
71~80	3	2	5
81~	1	0	1
Total	66	46	112

방 법

골격주사는 ^{99m}Tc-MDP (methylene diphosphonate)를 사용하였다. 환자에게 10~15 mCi의 ^{99m}Tc-MDP를 정맥주사하고 3~4시간 경과한 후 배뇨를 시키고 Ohio 410 gamma camera로 전신골격주사를 시행하였다. 통상 전면 및 후면의 전신골격주사와 부위별로 두경부, 흉부 및 골반부의 전·후면을 촬영하고 의심되는 부위는 추가하여 확대 촬영하였다 (Fig. 1). X선촬영은 되도록 전신골격촬영을 실시했으나 이를 시행하지 못한 예는 최소한 골격주사에 hot area로 나타난 부분의 X선촬영과 단순흉부촬영, 단순요로촬영 등을 사용하였다.

골격주사상 hot area로 나타나는 부분중 환자의 과거력, X선촬영 등에서 hot area로 나타날 수 있는 양성병소가 확인된 부위는 음성으로 간주하였다. 기타의 경우 hot area가 나타난 골격주사는 양성으로 판독했다.

임상소견은 뼈의 동통, 압통의 존재 여부와 혈중 칼슘, 인, alkaline phosphatase, acid phosphatase의 상승여부를 관찰했으며 그 정상치는 각각 Ca 4.5~5.5 mEq/L, P 3~5mg/100 ml, alkaline phosphatase 2.0~4.5 units(modified Bodansky), acid phosphatase 0.5~2.0 units(Bodansky)이다.

결 과

1) 골격주사 및 X선촬영의 양성률

Table 3에서 보는 바와 같이 골격주사를 시행한 112

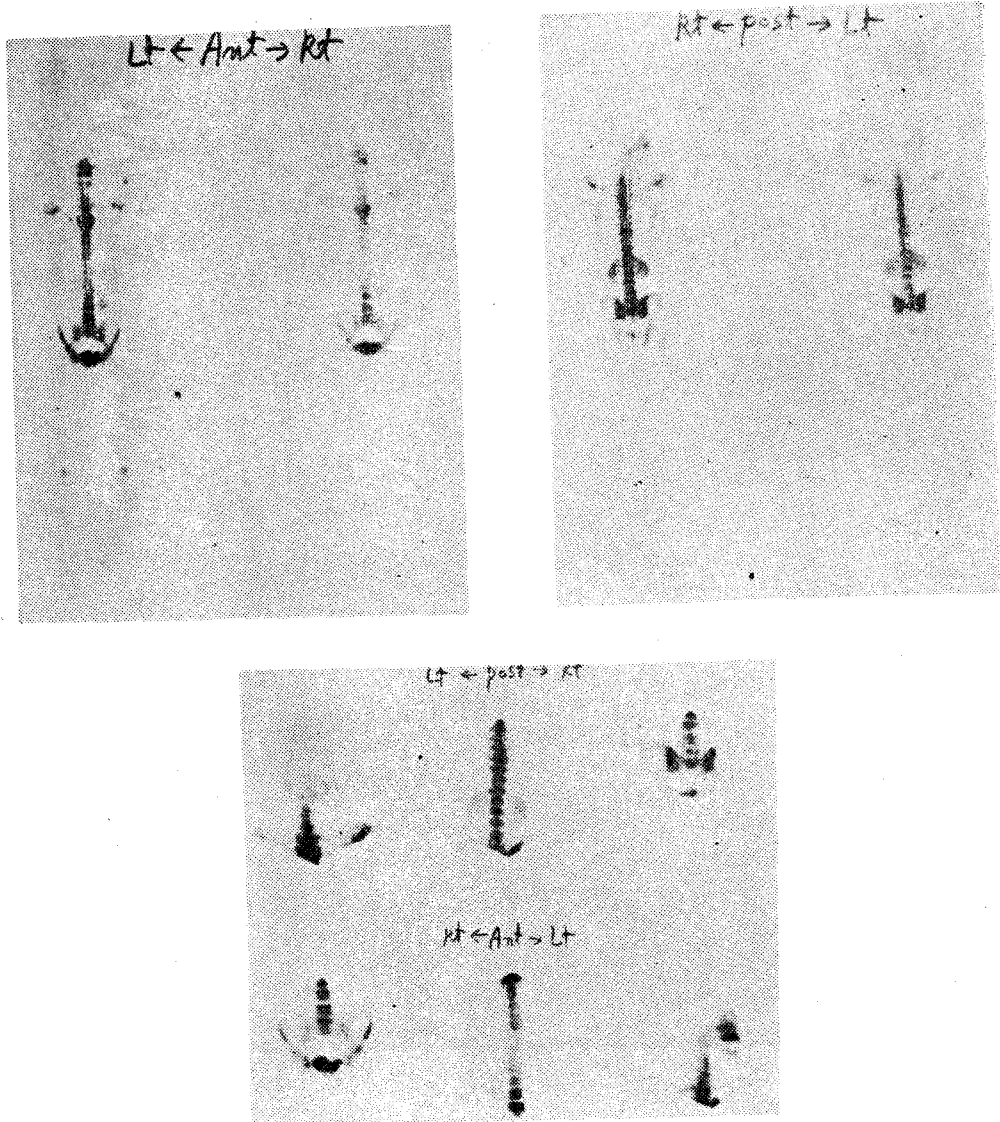


Fig. 1. A normal bone scan. anterior(a) and posterior(b) view of whole body scan and anterior posterior view of head, thorax, and pelvis(c) were obtained as a routine procedure.

명중 61예 (54.5%)가 양성으로 나타났고 이 중 27예는 여러 부위가 양성으로 나타났다. 반면, X선 촬영에서는 112예중 27예 (24.1%)에서만 전이가 발견되었고 이 중 8예에서 여러부위에 전이가 발견되었다.

2) 골격주사와 X선촬영의 비교

Table 4에서 보는 바와 같이 112예중 골격주사와 X선촬영 모두 양성으로 나타난 경우가 25예 (22%), 골

격주사는 양성이나 X선촬영에는 전이가 발견되지 않은 경우가 36예 (32%), 골격주사는 음성이나 X선촬영에는 전이가 의심된 경우가 1예 (1%), 골격주사와 X선촬영 모두 음성인 경우가 50예 (45%)였다.

골격주사에 양성으로 나타난 61예중 25예만이 X선촬영에서 전이가 나타났으며 36예는 전이를 발견할 수 없었다. 골격주사가 정상이었던 51예중 X선촬영에 전이가 의심된 경우는 단 1예였다.

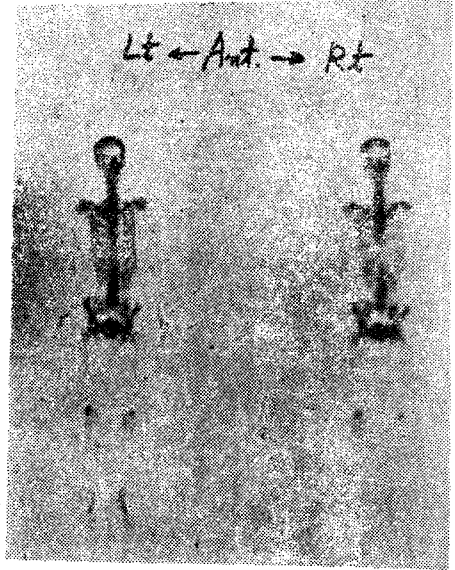
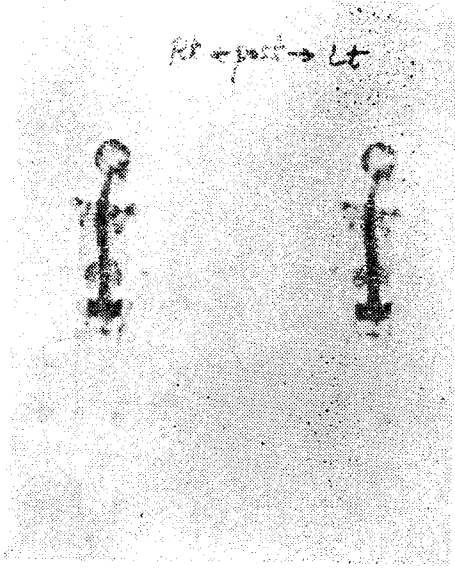


Fig. 2. (Case 1) 57 year old woman with recurrent breast Ca. after redical mastectomy. She was on hormonal therapy. Bone scan shows no abnormality in this patient.

3) 골격주사 및 X선촬영의 부위별 비교

골격주사 및 X선촬영을 각각 두개골, 경추, 흉추, 요추, 골반부, 좌우, 흉부, 흉골, 좌·우 상·하지의 12부위로 나누어 각 부위의 양성율을 비교한 결과는

Table 3. Result of Bone Scan and X-ray Survey

		Bone Scan	X-ray Survey
Positive	Single	34(30.4%)	19(17.0%)
	Multiple	27(24.1%)	8(7.1%)
Negative		51(45.5%)	85(75.9%)
Total		112	112

Table 4. Comparison of Bone Scan and Xray Survey

Bone Scan	X-ray Survey	No. of Cases	Percent
Positive	Positive	25	22%
Positive	Negative	36	32%
Negative	Positive	1	1%
Negative	Negative	50	45%
Total		112	

Table 5에서 보는 바와 같다. 골격주사에 양성으로 나온 135부위중 X선촬영에 전이가 의심된 부위는 46부

Fig. 3. Roentgenogram of thoracic spine showing erosion of T₅ pedicle in Case 1. No change was noted on follow up roentgenogram for 5 months.

Table 5. Comparison of Bone Scan and X-ray Survey by No. of Regions

Bone Scan	X-ray Survey	No. of Regions	Percent
Positive	Positive	46	33.5%
Positive	Negative	89	65.0%
Negative	Positive	2	1.5%
		137	

Table 6. Correlation of Results of Bone Scan and X-ray Survey with other Clinical Findings.

Bone Scan	X-ray Survey	Bone Pain	Alk P'tase ↑	Acid P'tase ↑	Ca ↑	P ↑
Positive	Positive	17/25	13/24	1/12	1/21	2/21
Positive	Negative	5/36	14/35	1/11	3/25	1/25
Negative	Positive	0/ 1	0/ 1	0/ 0	1/ 1	0/ 1
Negative	Negative	3/50	8/35	0/ 9	0/23	1/22

위 뿐이었다. 골격주사에 음성으로 나타나면서 X선촬영상 전이가 의심된 부위는 2부위로 전이가 의심된 모든 부위(137부위)중 1.5%에 해당하였다.

골격주사와 X선촬영이 모두 양성이었던 25예의 환자에서 부위별로 비교한 결과 10예에서는 두 검사의

부위가 일치하였으나 15예에서는 X선촬영에 나타나는 부위 외에도 골격주사상 양성으로 나타나는 부위가 있었다.

4) 골격주사 및 X선촬영 소견과 임상소견의 비교

Table 6에서 보는 바와 같이 골격주사 또는 X선촬영에 양성으로 나오는 경우가 골의 동통호소가 많았고 이는 통계적으로도 유의하였다. 두 검사에 양성으로 나오는 경우 alkaline phosphatase의 혈중치는 상승하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 칼슘, 인의 혈중농도는 특기할만한 변화를 볼 수 없었고 acid phosphatase의 상승을 보인 2예는 모두 전립선암 환자이다.

고 안

뼈의 X선촬영은 골내의 석회화 양을 해상시키는 것으로 암의 골전이 발견되기 위해서는 최소한 1~1.5 cm 직경의 골이 40~60%이상 파괴되어야 나타난다¹²⁾. 이에 반해 골격주사는 석회질의 대사를 나타내는 검사로 반응신생골이 있는 곳에는 선택적으로 양성으로 나타난다. 또한 골격주사는 골격계통만을 해상시켜 다른 장기나 조직들과 구분되지 않는다. 따라서 전신골격계통의 이상유무를 일목요연하게 관찰할 수 있으며, 암의 골전이를 발견하는데 크게 기여하고 있다.

^{99m}Tc-polyphosphate가 사용되기 전에 골격주사에 사용된 방사성 동위원소로는 ⁸⁵Sr, ^{87m}Sr, ¹⁸F 등이 있

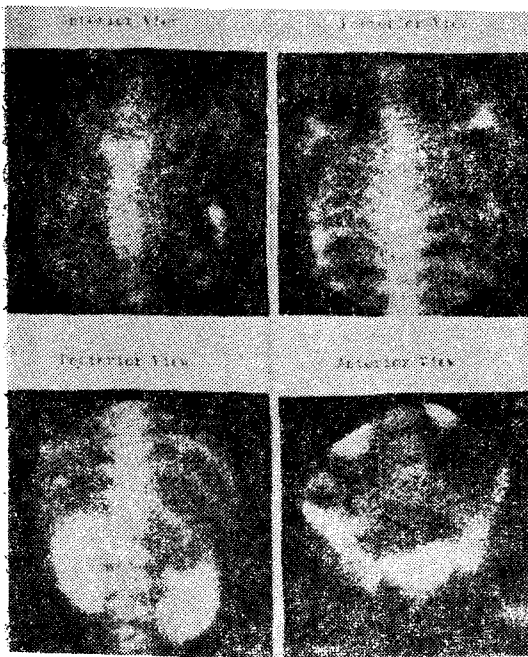


Fig. 4. (Case 2) A case of hypernephroma. 56 year old woman. Bone scan shows hot area of left thorax and right pelvis and space occupying lesion of left kidney.

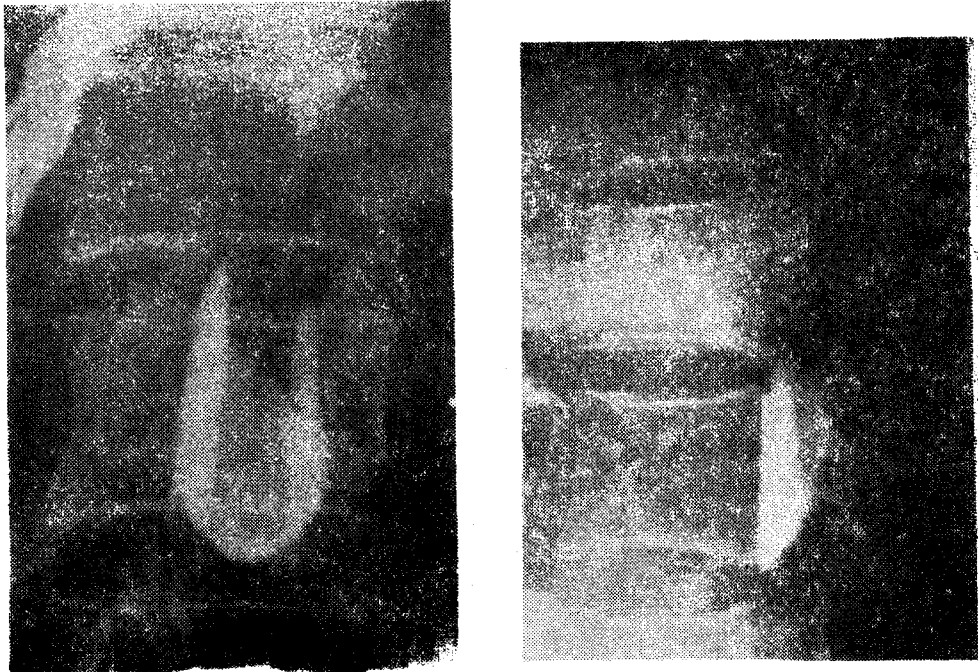


Fig. 5. Myelography in Case 2 shows absence of L₁ pedicle and obstruction of spinal column.

다⁴⁻⁶). Sr은 골내에서 칼슘과 같은 대사를 하며 칼슘과 치환된다. ⁸⁵Sr는 골격주사에 사용된 최초의 방사성 동위원소로 반감기가 길고(64일) 감마에너지의 강도가 510 KeV로 높아 환자가 받는 방사선량이 많았다. 또한 ⁸⁵Sr투여후 최소한 48시간이 경과하여야 스캔이 가능하며 고정되지 않은 ⁸⁵Sr은 신장과 위장관으로 배설되어 촬영전에 청결관장이 필요한 단점이 있어 사용이 제한되었다. ^{87m}Sr은 섭취에 비해 반감기가 극히 짧아(2,8시간) 사용이 어려웠다. ¹⁸F는 hydroxyapatite crystal의 수산기에 치환되어 fluorapatite를 형성하며 혈중에 들어가면 단시간에 다량이 섭취되어 ⁸⁵Sr에 비해 사용이 용이하나 반감기가 짧고 ¹⁸F의 생성에 cyclotron이 필요하여 공급이 즉시 가능한 곳에서만 사용할 수 있었다.

1971년 Subraminian 등이 ^{99m}Tc-polyphosphate를 골격주사에 처음 사용한 후 골격주사의 획기적 발전이 이룩되었다⁹). ^{99m}Tc는 반감기 6시간, 감마에너지 강도 140 KeV로 골격주사에 이용하기에 편리한 물리적 특성을 갖고 있으며, 환자가 받는 방사선양이 적고, 휴대용 원자로에서 용이하게 공급할 수 있을 뿐 아니라, 주사상의 해상력도 뛰어나 전세계적으로 널리 사용된다.

^{99m}Tc-인산복합체는 혈관내에서 골병소로 운반된 후

골병변으로 인한 골의 보수과정에서 생기는 반응성 신생골에 섭취된다. ^{99m}Tc-인산복합체가 섭취되는 과정은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나 hydroxyapatite crystal의 칼슘과 수산이온의 치환과 관계되어 친화력을 가지며 immature collagen에도 섭취되는 것으로 알려져 있다. 따라서 반응성 신생골 및 골재형성이 왕성한 곳에는 어디나 높은 섭취율을 나타내어 hot area로 나타난다. 혈관이 풍부하여 혈류가 많은 곳에 역시 높은 섭취율을 나타낸다고 하나 의문점이 있다¹²). 골격주사에 사용되는 인산복합체로는 polyphosphate 외에 diphosphonate, pyrophosphate 등이 있으며 특히 diphosphonate는 결합후 대사에 관여하는 효소가 작용하지 못하므로 가장 우수한 것으로 알려져 있다¹³. ^{99m}Tc-인산복합체는 주로 신장을 통해 배설된다. 따라서 골격주사를 시행하기 전에 물을 많이 먹게하여 골·연조직 대비를 더욱 뚜렷이 하여 좋은 골격주사상을 얻을 수 있다. 또한 비뇨기계가 같이 나타나 水腎症 등 신장질환을 발견하는 경우도 종종 있다.

골격주사가 X선촬영보다 골전이의 발견에 훨씬 예민한 선별검사임은 여러 문헌에 확인된 바 있다⁷⁻¹¹). Fletcher 등의 보고에는 X선촬영에 나타난 골전이는 100% 골격주사에 나타났⁷). 저자들의 경우는 대상환자 112명중 대부분이 골전이 여부를 조직생검으로 확

인한 경우가 아니므로 그 예민도를 정확히 알 수는 없었다. 그러나 적어도 X선촬영과 골격주사를 비교한 바로는 골격주사가 훨씬 예민함을 알 수 있었다. 골격주사에 음성으로 나타난 예중 X선촬영에 전이가 의심된 예는 1예에 불과하나 골격주사에 양성이었던 예중 X선촬영에 전이를 발견하지 못한 경우는 36예나 되었다. 이들을 부위별로 비교하면 골격주사에 양성으로 나온 135부위중 46부위만이 X선촬영상 골전이로 나타났다. X선촬영과 골격주사 모두가 양성이었던 경우도 부위별로 살펴보면 25예중 10예만 두 검사조건이 일치하고 나머지 15예는 X선촬영에 정상인 부위에 골격주사는 양성으로 나타나, X선촬영에 나타나지 않는 이른 시기에 골격주사는 감지해 낼 수 있는 것으로 보인다. 그러나 정확한 예민도는 향후 계속 추적검사가 필요할 것으로 생각된다.

악성종양의 골전이 가 아닌 경우로 골격주사에 hot area로 나타나는 경우는 매우 많으며 이들을 확인하여 골격주사의 假陽性을 줄일 수 있다¹⁴. 골격주사상 hot area로 나타날 수 있는 경우로는 정상에서는 신장, 방광, 유방에 나타날 수 있고¹⁵ ^{99m}Tc와 인산복합체의 결합이 불충분한 경우 타액선, 갑상선, 위장등에도 나타난다. 뇌경색, 심근경색, 혈종, 연조직 종양, 수술이나 상해에 의한 상처, 복수, 흉강삼출액, 혈전성정맥염 등에서도 나타나며 석회화부위에도 나타난다¹⁶⁻¹⁹. 골전이와 감별할 가장 중요한 질환으로는 Paget 씨병, 관절염(특히 고관절과 전관절), 척추의 퇴행성질환, 골수염, 골절등이 있으며^{11,14,18}, 대사성 골질환도 역시 주의해야 한다. 환자의 임상소견과 X선촬영소견을 충분히 검토하여 이들에 의한 hot area를 전이의 경우에서 제외하면 假陽性을 최소한으로 줄일 수 있다. Citrin 등은 63명의 골격주사에 양성이며 X선촬영상 음성인 환자를 추적검사한 결과 8예를 제외한 전 예에서 골전이를 발견하였다. 동시에 대조군도 5.3%는 골격주사 양성으로 나옴을 발표하였다. 따라서 임상소견, X선촬영의 병행으로 假陽性은 甘受할만큼 줄일 수 있다고 했다. 동시에 악성종양환자의 골전에 대한 검사 순서로 우선 골격주사를 시행한 후 hot area 부위의 X선촬영을 시행하여 병변이 발견되지 않는 경우는 조직생검으로 전이여부를 확인할 것을 권하였다¹¹.

X선촬영상 발견된 골전이 가 골격주사에 발견되지 않은 경우는 대개 2%미만이다^{7,11,20}. 저자들의 결과는 위의 경우가 26예중 1예로 4%정도이나 증례가 많아지면 줄어들 것으로 기대된다.

假陰性의 빈도는 Citrin 등이 116예의 골격주사 및 X선촬영 음성환자를 추적조사하여 6예에서 6개월 후에 골전이를 발견했음을 보고한 바 있다¹¹. 저자들의 경우는 추적검사의 불충분으로 정확한 假陰性의 빈도를 알 수 없었다. 골격주사상 假陰性으로 나오는 경우는 반응성 신생골이 없거나 적은 경우이다. 다발성 골수종, 호산성육아종 등 순수한 골흡수성병변과 분화도 높은 갑상선종의 전이, 신속히 진행되는 골전이 등 신생 골 형성이 적은 경우가 그 예다²¹. 방사선요법, 호르몬요법 등으로 치료하는 경우 처음에는 신생골형성의 증가로 섭취가 증가되나 치유가 진행함에 따라 섭취가 감소하여 음성으로 나타나게 된다^{22,25}. 이상의 경우 외에도 골을 전체적으로 침범한 경우는 양측의 비대칭성의 상질로 발견이 어려운 수가 있고, 신장, 방광의 높은 방사능에 기인하여 hot area를 발견 못하는 수도 있다²⁶⁻²⁸. 저자들의 경우 2부위에서 X선촬영에 나타난 전이를 골격주사에서 발견하지 못했다. 1예는 유방암으로 근치유방절제술을 시행한 후 재발하여 호르몬요법을 시행한 예로 골격주사상 정상이었으나 X선촬영상 제 5 흉추추궁근의 파괴가 발견되어 일단 전이로 간주했다(Fig. 2,3). 환자는 통증이 전혀 없고 5개월간 2회의 흉추 X선촬영을 실시하였으나 변화가 없었다. 다른 예는 副腎腫환자로 하반신마비로 입원한 환자이다. 골격주사상 좌측 흉부와 우측 골반부의 hot area와 신장의 공간점유병소를 발견했다(Fig. 4). 이 환자에 척수강조영술을 시행하여 제 1 요추추궁근의 파괴 및 척수강 폐색을 발견하고 종양의 전이로 진단했다(Fig. 5). 이 경우는 환자의 신장기능이 나쁘고 당시의 주사상의 질이 좋지 않아 발견되지 않은 것으로 추정된다.

골격주사와 X선촬영의 결과와 임상소견의 비교는 통증만이 각각의 검사에 양성으로 나오는 경우와 유의한 차이를 보였고 Ca, P, alkaline phosphatase, acid phosphatase 등과는 유의한 차이가 없었다. 이는 Belliveau 등의 결과와 동일한 것이다⁷.

골격주사는 악성종양의 조기발견 뿐 아니라 전이를 알고있는 환자의 전이 정도 관찰, 치료에 대한 효과판정, 방사선치료 범위의 선택, 조직생검의 위치선택 등에도 유용하게 쓰일 수 있다¹¹.

결 론

저자들은 1979년 3월부터 8월 사이에 서울대학교 병에 내원하여 조직생검 및 수술후 병리조직검사로 확인

된 악성종양환자 112명을 대상으로 ^{99m}Tc -MDP를 이용한 골격주사를 시행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 112예중 골격주사에 양성인 예는 61예 (54.5%), X선촬영에 양성인 예는 27예 (24.1%)였다.
 2. 골격주사 양성인 61예중 25에는 X선촬영상 전이를 발견하였으나 36예에서는 전이를 발견하지 못하였다. 골격주사 음성인 51예중 X선촬영에서 전이가 의심된 예는 1예이었다.
 3. 부위별로 비교한 결과 X선촬영 및 (혹은) 골격주사에 양성으로 나타난 총 137 부위중 골격주사 및 X선촬영에 모두 양성인 경우는 46(33.5%)부위였고, 골격주사에만 양성으로 나타난 경우는 89부위 (65.0%)인데 반하여 X선촬영에만 나타난 부위는 2부위 (1.5%)이었다.
 4. 골격주사 및 X선촬영 결과와 임상소견과의 관련성을 검토한 결과 통증과의 관련성은 유의하였으나, 기타 혈청 Ca, P, alkaline phosphatase, acid phosphatase 등의 상승과는 유의한 관련성이 없었다.
- 이상에서 저자들은 악성종양의 골전이를 발견하는데 골격주사가 X선촬영보다 훨씬 예민하고 경제적인 방법임을 확인하였다.

참 고 문 헌

- 1) Borak, J.: *Relationship between the clinical and roentgenological findings in bone metastases. Surg gynecol Obstet.*, 75:599, 1942.
- 2) Bachman, A.L. and Sproul, E.E.: *Correlation of radiographic and autopsy findings in Suspected metastases in the spine. Bull N.Y. Acad. Med.*, 31:146, 1955.
- 3) Subramanian, G.: McAfee, J.G., Bell, E.G., et al: ^{99m}Tc labeled polyphosphate as a skeletal imaging agent. *Radiology*, 102:701, 1972.
- 4) Spencer, R., Herbert, R. Rish, M.W., et al: *Bone scanning with ^{85}Sr , ^{87m}Sr and ^{18}F . Br J. Radiol.*, 40:641, 1967.
- 5) Charkes, N.D.: *Bone scanning: Principles, techniques, and interpretation. Radiol Clin North Am.*, 8:259, 1970.
- 6) Harmer, C.L., Burns, J.E., Sams, A., et al: *The value of fluorine-18 for scanning bone tumours. Clin. Radiol.*, 20:204, 1969.
- 7) Belliveau, R.E. and Spencer, R.P.: *Incidence and sites of bone lesions detected by ^{99m}Tc -polyphosphate scans in patients with tumors. Cancer* 36: 359, 1975.
- 8) Pistenma, D.A., McDougall, I.R. and Kriss, J.P.: *Screening for bone metastases: Are only scans necessary? J.A.M.A.*, 231:46, 1975.
- 9) Fletcher, J.W., Solaric-George, E., Henry, R.E., et al: *Evaluation of ^{99m}Tc -pyrophosphate as a bone imaging agent. Radiology*, 109:467, 1973.
- 10) Pendergrass, H.P., Potsaid, M.D. and Castrovno, F.P. Jr: *The clinical use of ^{99m}Tc -diphosphonate (HEDSPA): A new agent for skeletal imaging. Radiology* 107:557, 1973.
- 11) Citrin, D.L., Bessent, R.G. and Greig, W.R.: *A comparison of the sensitivity and accuracy of the ^{99m}Tc -phosphate bone scan and skeletal radiograph in the diagnosis of bone metastases. Clin. Radiol.*, 28:107, 1977.
- 12) Lentle, B.G., Russell, A.S., Percy, J.S., Scott, J.R. and Scott, J.R. and Jackson, F.I.: *Bone scintiscanning updated. Ann. Intern. Med.*, 84: 297, 1976.
- 13) Russell, R.G.G. and Smith, R.: *Diphosphonates: Experimental and clinical aspects. J. Bone Joint Surg.*, 558:66, 1973.
- 14) Citrin, D.L.: *Problems and limitations of bone scanning with the ^{99m}Tc -phosphates. Clin. Radiol.*, 28:97, 1977.
- 15) McDougall, I.R. and Pistenma, D.A.: *Concentration of ^{99m}Tc -diphosphonate in breast tissue. Radiology*, 112:655, 1974.
- 16) Grames, G.M. and Jansen, C.: *The abnormal bone scan in cerebral infarction. J. Nucl. Med.*, 14:941, 1973.
- 17) Berg, G.R., Kalisher, L., Osmond, J.D., Pendergrass, H.P. and Potsaid, M.S.: *^{99m}Tc -diphosphonate concentration in primary breast carcinoma. Radiology*, 109:393, 1973.
- 18) Fordham, E.W. and Ramachandran, P.C.: *Radionuclide imaging of osseous trauma. Semin Nucl. Med.*, 4:411, 1974.
- 19) Thrall, J.H., Ghaed, N., Geslien, G.F., Pinsky,

- S.M. and Johnson, M.C.: *Pitfalls in ^{99m}Tc -polyphosphate skeletal imaging. Am. J. Roentgenol. Ther Nucl. Med., 121:739, 1974.*
- 20) Charkes, N.D., Sklaroff, D.M. and Young, I.: *A critical analysis of strontium bone scanning for detection of metastatic cancer. Am. J. Roentgenol., 96:647, 1966.*
- 21) Bell, E.G.: *Nuclear medicine and skeletal disease. Hospital Prac., 7:49, 1972.*
- 22) Cox, P.H.: *Abnormalities in skeletal uptake of ^{99m}Tc -polyphosphate complexes in areas of bone associated with tissues which have been subjected to radiation therapy. Br. J. Radiol., 47:851, 1974.*
- 23) Bell, E.G., McAfee, J.G. and Constable, W.C.: *Local radiation damage to bone and marrow demonstrated by radioisotope imaging. Radiology, 92:1083, 1969.*
- 24) Greenberg, E.J., Chu, F.C.H., Dwyer, A.J., Ziminski, E.M., Dimich, A.B. and Laughlin, J.S.: *Effects of radiation therapy on bone lesions as measured by ^{47}Ca and ^{85}Sr local kinetics. J. Nucl. Med., 13:747, 1972.*
- 25) Castronovo, F.P., Potsaid, M.S. and Pendergrass, H.P.: *Effects of radiation therapy on bone lesions as measured by ^{99m}Tc -diphosphate. J. Nucl. Med., 14(8):604, 1973.*
- 26) Frankel, R.S., Johnson, K.W., Mabry, J.J. and Johnston, G.S.: *'Normal' bone radionuclide image with diffuse skeletal lymphoma. A case report. Radiology, 111:365, 1974.*
- 27) Thrupkaew, A.K., Henkin, R.E. and Quinn, J.L.: *False negative bone scans in disseminated metastatic disease. Radiology, 113:383, 1974.*
- 28) Loeffler, P.K., di Simone, R.N. and Howland, W.J.: *Limitations of bone scanning in clinical oncology. J.A.M.A., 234:1228, 1975.*
-