

골수전이의 평가

고신대학교 의학부 핵의학과

염 하 용

Detection of Bone Marrow Metastases

Ha Yong Yum, M.D.

Department of Nuclear Medicine,

Kosin Medical College and Medical Center, Pusan, Korea

전이된 뼈암은 대부분이 다발성이고 등통과 주위 조직 및 신경 조직을 통한 마비, 골절 등으로 환자 생활에 막대한 영향을 미칠 뿐만 아니라 칼슘대사 및 골수의 저하로 인한 여러가지 합병증의 원인이 되기도 한다. 그러므로 암환자의 치료에서 조기 뼈 전이 유무의 진단은 임상적인 문제가 되기전의 골전이 (preclinical microscopic metastases)를 박멸한다는 치료의 원칙을 생각하면 중요한 것이다. 뼈전이의 양상은 원발성 종양의 발병부위와 뼈내의 전파 양상에 따라서 선택적으로 전이가 발생한다고 알려져 있다. 뼈로 전이되는 암의 80% 이상은 유방, 전립선, 폐, 갑상선 그리고 신장에서 온다고 보고되어 있다. 뼈전이의 비율은 부검결과 유방에서 84%, 전립선에서 84%, 갑상선에서 50%, 폐에서 44%, 신장에서 37%로 보고 되었다^{1,2)}. 뼈전이의 장소는 대부분이 중앙에 위치한 axial skeleton인 척추, 늑골, 골반, 몸에 가까운 쪽의 상하지 뼈, 흉골과 두개골 순으로 전이되며 사지의 말단에 위치한 뼈 전이는 아주 드물게 일어난다^{3,4)}. 척추 전이는 주로 추체내에서 일어나고 가장 많이 전이가 발병하는 곳은 요추부이며 다음이 흉추, 경추 그리고 천추 순이다⁵⁾. 이러한 뼈전이 양상은 성인의 골수 분포와 상관관계가 있으며 Batson이 규명한 척추정맥류 (Batson's vertebral venous plexus)에 의한 혈액 순환에 의해서 생긴다고 알려져 있고 이러한 저압정맥시 스템 (low-pressure venous system)에 의해서 대정맥과 폐혈관계 (pulmonary vasculature)로 부터 혈액순환을 우회함으로써 전이 발생의 빈도가 이 부위에서 높게 일어난다고 한다⁶⁾. 암 전이의 양상을 살펴보면 암은 여러 세포 종류의 복합체로 이루어져 있으며 그 중 일부

는 어떤 선택된 부위에 전이되는 능력을 가지고 있으며 뼈에 전파되는 양상은 뼈내의 국소적인 환경과 해부학적인 요소 및 암세포 자체의 요소에 의해서 결정된다고 생각하고 있다. 전이는 대장암이 간에 전이되는 것과 같이 처음 암세포가 혈액을 통해서 들어간 장기에서 발생할 수 있으나 유방암, 전립선암, 갑상선암, 폐암 및 신장암 등은 뼈에 친화성 (osteotropism)을 가지고 있으며 위의 두가지 기전이 다 작용한다고 생각하고 있다. 암이 원발성 부위에서 침윤되어 기저막을 파괴하여 암 세포가 박리되어 혈액을 통해서 확산 (dissemination) 됨으로써 전이가 시작되는 것이다. 암세포가 전이된 장기내에서 살아 성장하기 위해서는 부착 및 착상, 침윤, 혈관생성 그리고 성장 (multiplication)의 과정을 거쳐야만 한다. 골수혈관은 특수하여 골수 동맥에서 바로 단층벽을 가진 sinusoids로 갈라지고 골피질 말초혈관 (cortical capillary)으로 연결되어진다. Sinusoids는 기저막이 없는 혈관구조때문에 쉽게 혈관 밖으로 침투하여 착상을 하고 성장을 시작할 수 있다. 암세포들이 성장하면 골수를 점점 점유하게 되고 골피질을 침식 하게되어 epidural space로 성장 침식되어 나가게 된다. 골수가 암세포의 성장으로 차게되면 이차적인 부위의 적혈구생성 (second site hematopoiesis)을 촉진하게 되어 골수 확장 (bone marrow extension)이 말단쪽으로 생성되는 것을 볼 수 있고 또 전이된 암에서 3차로 다른 조직 및 골수로 전이가 일어나게 된다^{6,7)}. 위와 같이 뼈전이의 시작은 골수이기때문에 조기 뼈전이의 진단은 골수의 전이 여부를 가려내는 것이 마땅할 것이다. 골수 전이를 찾아내는 방법으로는 흔히 골수흡입검사 및 골수생검을 해왔

지만 특정부위에서의 blind biopsy이기 때문에 검사부위에 암세포가 있다는 보장이 없는 검사의 불확실성과 흡입 검사물 내에서 암세포를 찾아낼 수 있는 확률이 세포검사(cytology)에서는 너무 낮기 때문에 최근에는 단세포군 항체를 이용한 면역 조직 화학적 분석법(immunohistochemical assay)으로 검사하여 골수 흡입 검사물 내에선 전이세포를 찾아낼 수 있는 확률을 높일 수 있다고 보고 되어 있으며 Cote 등은 수술가능한 유방암 환자의 35%에서 골수전이를 발견할 수 있었다고 보고하였다⁹⁾.

골수 스캔은 전반적인 골수의 상태를 영상화함으로써 골수의 상태를 평가할 수 있고 국소적으로는 골수의 전이 암을 찾아낼 수 있고 또 골수 흡입검사나 생검(marrow aspiration or biopsy)의 지침을 제공할 수 있고 검사부위를 지정해 줄 수 있는 잇점이 있다. 그러나 ^{99m}Tc-colloid를 이용한 골수 스캔은 간과 비장의 섭취가 높고 골수의 reticuloendothelial cell의 분포상태를 평가하기 때문에 여러가지 요소들이 작용하여 임상적으로 많이 이용되지 않고 있으며 ¹¹¹In-Cl를 이용한 골수 스캔은 ¹¹¹In-transferrin으로 혈관내에서 표지되어 골수내의 blood pooling 및 transferrin의 분포 상태를 보고 간접적으로 erythropoietic cell의 분포상태를 평가할 수 있는 방법이다.

¹¹¹In-Cl 골수스캔도 심장, 혈관내, 간, 비장 등에 많은 양의 방사능때문에 정확한 골수내 전이를 초기 진단하는데는 어려움이 있기 때문에 널리 쓰여지지 못하고 있다.

다만 골수의 확장, 혹은 미만성 골수 섬유화(diffuse myelofibrosis), 혹은 비교적 큰 부위의 골수 전이 및 extraosseous hematopoiesis를 진단, 평가 하는데는 유용하게 쓰일 수 있으며 방사선 치료나 항암요법 치료 후 골수 평가에도 쓰일 수 있다. 그리고 정상 골수의 cellularity를 보기 위해서는 정확도가 높으며 골수생검을 위한 부위를 지정하는데에도 높은 정확도(90%)를 제공한다고 보고되어 있다⁹⁾. 또 생검 부위를 잘못 선택하는 잘못(sampling error)을 제거할 수 있기 때문에 높은 신뢰성을 가지고 골수생검판독을 할 수 있을 것이다. 최근에는 직접 myeloid cell line 분포를 볼 수 있는 골수 스캔을 ^{99m}Tc 표지된 항과립구 단세포 항체를 이용하여 골수 평가를 한 연구들이 보고되고 있다. Duncker 등은 ^{99m}Tc 표지 항과립구 단세포군 항체(^{99m}

Tc-antigranulocyte monoclonal antibody BW 250/183:AgMoAb)를 이용하여 골수 스캔을 뼈 전이가 의심되는 유방암 환자 32명에서 시행하고 25명(78%)에서 골수의 영상 결손을 찾아낼 수 있었으며 그 중 23명(72%)에서 그 후 골침범을 보이는 것을 확인하였으며 32명중 17명(53%)은 1주일내에 시행한 뼈스캔상 골침범을 보이는 것을 확인하였으며 32명중 12명(71%)에서 그 후 골침범을 보이는 것을 확인하였으며 32명중 17명(53%)은 1주일내에 시행한 뼈스캔에서 뼈전이를 나타내었고 이 환자 17명중 12명(71%)에서도 골수스캔에서 뼈스캔보다 더 많은 부위에서 영상결손을 볼 수 있었다고 보고 하였다. 이와같이 골수스캔이 뼈스캔보다 더 예민하고 조기진단을 할 수 있고 특히 잠재적 전이(occult metastases)를 진단하여 치료에 이용할 수 있는 잇점이 많을 것이다. Duncker 등은 또 뼈스캔에서 정상 혹은 양성 병소를 나타낸 15명의 환자 중 8명(53%)에서 골수스캔에서 영상결손을 볼 수 있었으며 그중 6명에서는 골침범을 골조직검사와 추후 검사에 의해서 확인하였다. 골수 확장도 72%의 환자에서 볼 수 있었고 항암요법이나 방사선 치료를 받은 환자에서 빈도가 높게 나타났다고 보고하였다. 이번 서울대학교 병원 핵의학과의 이경한 등¹⁰⁾이 수행한 연구에서 사용한 AgMoAb는 Duncker 등이 사용한 것과 동일한 Anti-CEA로써 이는 NCA-95(nonspecific cross-reacting antigen)와 교차반응하는 비특이성 항체로써 사람의 과립구의 세포막에 있는 항원에 결합하는 항체이다. 이러한 단세포군 항체를 생산하여 ^{99m}Tc으로 표지하여 임상적인 연구를 수행한 일은 한국에서는 최초로서 경하할만한 연구인것이다. 서울대학교팀의 연구에서는 여러종류의 암 환자 44명에 골수 스캔을 시행하고 1주일내에 뼈스캔을 하고 결과를 비교 관찰하였다. 이 연구에서는 뼈스캔에서 26명(59%)에서 병변이 있는 열소로 나타났으며 이중 18명에서 골수 영상결손을 나타내었다. 뼈스캔에서 64개의 병변 열소를 찾아낼 수 있었고 골수스캔에서는 38개의 골수영상결손을 볼 수 있었다. 뼈스캔에서 볼 수 있는 병변의 50%(32/64)에서만 골수영상에서도 같은 부위에 영상결손을 나타내었으며 이는 늑골 골절 혹은 퇴행성병변같은 비특이적인 병소로 추정된다고 보고하였으며 골수스캔에서는 6개의 병소에서만 뼈스캔에서 보이지 않은 영상결손상을 찾아 볼 수 있었다고 보고 하였다.

이 연구에서는 골수스캔이 조기 골수 전이를 찾아내는 데 Duncker 등의 연구에서 보다 적은 수의 조기 골수 전이를 찾아낼 수 있었으며 이는 연구 대상 환자의 다양한 환자군으로 Duncker 등이 연구 대상으로 삼은 유방암 환자에서 보다는 골수전이의 빈도가 낮을 것이며 그의 항체의 간, 비장의 섭취방사능에 의한 주위 골수를 관찰하고 판별하는데 어려움이 있었을 것으로 생각되어진다. 여기에서 주의를 요하는 점은 골수스캔에서 영상결손상은 비특이적인 소견으로 반드시 골수전이를 말하는 것은 아니다. 서울대학교팀의 연구에서와 같이 양성병소, 즉 골절, 퇴행성병소 등은 뼈스캔에서 열소로 나타나고 골수 스캔에서는 냉소 즉 영상결손상으로 나타난다. 그의 많은 연구에서 영상결손상보다 특이적인 열소를 나타내는 특이적인 단세포항체를 이용한 골수스캔으로 원발성 암의 부위와 국소 확장정도 뿐만 아니고 전이 등을 동시에 찾아낸다고 보고하고 있다. Balaban 등은 폐암중 미분화된 소세포암 (small cell lung cancer) 환자에서 ^{99m}Tc 표지된 단세포 항체 ($^{99m}\text{Tc-MoAb: NR-LU-IOFab}$)를 사용하여 전신스캔 (multiple spot views)을 하고 원발성 부위와 동시에 골수전이를 열소로서 영상화하여 골수전이 부위를 진단할 수 있게 되었다¹¹⁾. 15명의 환자에서 전부 9회의 단세포 항체 스캔을 하고 (2명에서 4회 실시) 19회 스캔 모두에서 골수의 전이를 방사능 섭취 증가상으로 진단할 수 있었고 모든 환자에서 골수생검을 하여 암세포를 발견할 수 있었다¹¹⁾. 뼈스캔은 뼈의 침범 상태를 조기에 진단할 수 있는 예민한 검사이다. 처음 재발한 유방암 환자에서의 연구에 의하면 골수조직검사 양성인 환자의 85%, 음성인 환자의 29%에서 뼈스캔이 뼈전이를 발견할 수 있으며 다만 15%의 환자에서만 가음성이었다고 보고하였으며 양성인 골수조직검사 부위의 뼈스캔의 양성율은 57%였다¹²⁾.

골수 스캔은 현재로서는 영상결손상의 비특이성 때문에 임상적으로 단독으로 사용하여 이용하기는 암 환자를 평가하는 과정에서 오류의 가능성이 높을 것으로 생각되나 뼈스캔과 방사선 영상법 (conventional bone X-ray, CT & MRI) 등과 서로 보완적으로 이용하면 유용할 것이다. 그러나 특이적인 단세포항체를 이용한 영상과 동시에 보완적으로 사용하는 것도 바람직할 것으로 사료되며 이에 대해서는 앞으로의 임상적인 연구 자료가 더 필요할 것으로 생각된다. 끝으로 서울대학교 핵의학과

팀의 연구 업적을 높이 평가하고 싶고 이를 계기로 한국에서도 단세포 항체가 상업적으로 생산되어 많은 연구와 임상적인 이용으로 환자의 진단 및 치료에 발전이 있기를 바라는 마음 간절하다.

REFERENCES

- 1) Silverberg E: *Cancer statistics. Cancer* 35:19-35, 1985
- 2) Cadman E, Bertino JR: *Chemotherapy of skeletal metastases. Intern J Radiat Oncol Biol Phys* 1:1211-1215, 1976
- 3) Batson OV: *The fuction of the vertebral veins in metastasis. Process Am Intern Med* 16:38-45, 1942
- 4) Bhalla SK: *Metastatic disease of the spine. Clini Orthop* 73:54-60, 1970
- 5) Willis RA: *Secondary tumor of bones. In the spread of tumors in the human body. Ed, 3, pp 229-250, London, Butterworth, 1973*
- 6) Scher HI, Yagoda A: *Bone metastases: Pathogenesis treatment, and rationale for use of resorption inhibitors. Am J Med* 82:6-28, 1987
- 7) Berrettoni BA, Carter JR: *Current concepts review mechanisms of cancer metastasis to bone. The Journal of Bone & Joint Surgery* 68:308-312, 1986
- 8) Cote RJ, Rosen PP, Hake TB, et al: *Monoclonal antibodies detect occult breast carcinoma metastases in the bone marrow of patients with early stage of disease. Am J Surg Pathol* 12:333-340, 1988
- 9) 이경환, 최창운, 방영주, 정춘기, 정홍근, 이명철, 김병국, 김노경, 고창순: 악성종양에서 골수면역신티그라피를 이용한 골수전이의 평가: $^{99m}\text{Tc-MDP}$ 뼈스캔과의 비교. 대한핵의학회지 28:90-98, 1994
- 10) Gilbert EH, Earle JD, Glatstein E, et al: $^{111}\text{Indium}$ bone marrow scintigraphy as an aid in selecting marrow biopsy sites for the evaluation of marrow elements in patients with lymphoma. *Cancer* 38:1560-1567, 1976
- 11) Balaban EP, Walker BS, WX JV, et al: *Radionuclide imaging of bone marrow metastases with a ^{99m}Tc -labeled monoclonal antibody to small cell lung carcinoma. Clinical Nuclear Medicine* 16:732-736, 1991
- 12) Kamby C, Guldhammer K, Vejborg I, et al: *The presence of tumor cells in bone marrow at the time of first recurrence of breast cancer. Cancer* 60:1306-1312, 1987