

두경부 종양에서 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 영상술의 진단적 유용성

경북대학교병원 핵의학과, 이비인후과*, 치료방사선과**

배선근 · 이재태 · 박준식* · 박인규** · 현동우 · 이영학
김정균 · 안병철 · 최지용 · 손상균 · 이규보

= Abstract =

The Clinical Role of $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ Imaging in Patients with Head and Neck Cancer

Sun Kun Bae, M.D., Jaetae Lee, M.D., June Sik Park, M.D.* In Kyu Park, M.D.**

Dong Woo Hyun, M.D., Young Hak Lee, M.D., Jeong Gyun Kim, M.D.

Byeong Cheal Ahn, M.D. Ji Yong Choi, M.D., Sang Gyun Sohn, M.D. and Kyu Bo Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Otorhinolaryngology* and Radiation Oncology**

Kyungpook National University Hospital, Taegu, Korea

Introduction : $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ is a tumor seeking agent that has been used to image medullary carcinoma of thyroid, soft tissue sarcoma and lung cancer. This study was designed to assess the clinical role of $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ in the diagnosis of head and neck cancers. We have evaluated the diagnostic efficacy of planar and SPECT imaging using $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$.

Patients and Method : Sixty-eight patients with head and neck mass were included in this study. All subjects were diagnosed by biopsy or surgery. Planar and SPECT images were obtained at 2 or 3 hour after intravenous injection of 740 MBq(20 mCi) $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$. Seventeen patients also underwent SPECT imaging using dual head camera.

Result : The diagnostic sensitivity of $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ planar and SPECT imaging was 65% and 90%, and specificity was 80% and 66%, respectively. The sensitivity of planar imaging in squamous cell carcinoma was similar to overall sensitivity. Six metastatic lesion were first diagnosed by scintigraphy. But benign lesions such as Kikuchi syndrome, tuberculous lymphadenitis also revealed increased uptake.

Conclusion : $^{99m}\text{Tc(V)-DMSA}$ imaging seems to be a promising method in the evaluation of patients with head and neck mass. We recommend SPECT imaging to delineate anatomic localization of the lesion.

Key Words : $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$, Head and Neck Cancer, Planar and SPECT Imaging

서 론

두경부 종양의 수술이나 방사선 조사 치료를 위하여 정확한 위치와 임파절 및 원격 전이 여부를 확

인하는 것이 중요하다. 이는 또한 환자의 예후에 중대한 영향을 미치기 때문에, 전산화단층촬영술¹⁾, 자기공명영상²⁾, 초음파³⁾ 등 방사선학적 방법을 사용하여 진단율을 높이고자 시도하였으나, 두경부의 복잡한 해부학적 구조와 특히 수술 후 환자에서는 구조적인 변형으로

Table 1. Anatomical Location of Head and Neck Cancer

Location	Case
nasal fossae	4
oral cavity	13
nasopharynx	17
pharynx	9
larynx	7
neck	8
Total	58

인하여 진단에 어려움이 있다. 방사성 동위 원소를 이용하여 두경부 종양을 조기에 발견하고 치료 후 경과를 관찰하기 위한 시도로 ^{67}Ga citrate⁴⁾, ^{57}Co bleomycin⁵⁾, ^{111}In bleomycin⁶⁾, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP⁷⁾ 등이 사용되었으나 정상 조직의 섭취가 높아 진단율이 낮고 영상을 얻는데 48시간 이상이 걸리는 등의 단점으로 인하여 임상적으로 사용하기에는 부적절하였다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pentavalent dimercaptosuccinic acid((V)-DMSA)는 새로운 종양 영상 물질로서, 갑상선 수질암의 진단에 처음 이용된 이후⁸⁾, 편평상피암, 폐암 및 연조직 종양 등의 환자에서 이용되어 비교적 높은 진단율로 보고된 바 있다^{9, 20, 21)}. 저자들은 두경부 종양에서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA 영상술의 임상적 역할을 관찰하기 위하여 평면신티그램 및 SPECT를 활용하여 진단율을 구하고, 종괴의 위치 및 조직학적 형태에 따른 진단율의 차이를 조사해 보았다.

대상 및 방법

1. 대상

1991년부터 1995년까지 두경부 종괴를 주소로 경북대학교병원을 방문한 68명의 환자를 대상으로 전향적으로 검사하였다. 대상 환자 중 남자는 54명이었고 여자는 13명이었으며, 나이는 21세부터 82세까지 평균 53세였다. 악성 종양의 해부학적 위치에 따른 분류는 비인장이 17예, 구강이 13예였으며 비인장이 가장 많았다(Table 1). 환자의 조직학적 진단은 편평상피암이 41예로 가장 높은 빈도를 차지하고 있었으며, 양성 병변인 경우는 8명이었다(Table 2).

Table 2. Histologic Diagnosis of Neck Mass

Malignant lesion	Case
squamous cell ca.	41 (1 ds-free)
undifferentiated ca.	9 (1 ds-free)
malignant lymphoma	3
medullary ca. of thyroid	3
malignant melanoma	2
adenocystic ca.	1
papillary ca	1
Benign lesion	8

2. 방법

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA는 Adams 등¹⁰⁾이 제시한 modified Westra 등¹¹⁾의 방법에 의하여 준비하였는데 즉 상품화된 신장스캔용 DMSA vial(Nephroscint, Medgenix Diagnostics IRE : 1.0 mg DMSA, 0.42 mg $\text{SnCl}_2\text{HCO}_3$, 0.7 mg ascorbic acid, 50 mg inositol, 2.90 mg NaCl)에 0.4 ml의 7% NaHCO_3 를 넣고 잘 혼들 뒤 3 ml의 생리식염수에 포함된 740 MBq(20mCi) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate를 서서히 주입하였으며 실온에서 30분간 방치한 후 정맥 주사하였다. 주사후 2-3시간이 경과한 다음 전신영상 을 활용한 후 전후면의 500,000 계수의 두경부 정액 영상을 얻었다.

17명의 환자에서는 dual-head SPECT(Prism 2000, Picker, U.S.A)를 이용하여 단층촬영을 시행하였다. 얻어진 영상을 filtered back-projection으로 재구성하였으며, Metz/Hanning Filter를 사용하였다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA의 방사화학적 순도는 n-butanol/acetic acid/ H_2O (3:2:3) 용매에 silica gel 60 (Merck사)를 사용한 thin layer chromatography로 측정한 결과 표율이 90% 이상이었다.

판독은 정성적으로 하였고, 스캔소견을 병리학적 소견, 전산화단층촬영 및 자기공명영상 소견 등과 비교하였다.

결과

1. 전체 성적

대상 환자 68명의 전체 성적은 다음과 같다(Table

Table 3. Diagnostic Value of 99m Tc-(V)-DMSA Imaging for Head and Neck Cancer

	Planar	SPECT
Sensitivity	64.9 %	90.0 %
Specificity	80.0 %	66.0 %

* Six metastases were first diagnosed by scintigraphy

Table 4. Sensitivity of Planar 99m Tc-(V)-DMSA (according to histologic classification)

Histologic diagnosis	Sensitivity
squamous cell ca	70% (28/40)
undifferentiated ca	50 (4/8)
malignant lymphoma	67 (2/3)
medullary ca thyroid	67 (2/3)
malignant melanoma	100 (2/2)
adenocystic ca and papillary ca	0 (0/2)

3). 평면 영상에서는 64.9%의 예민도와 80%의 특이도를 보였으며, SPECT 영상에서는 90%의 예민도와 66%의 특이도를 보였다. 특히 6명의 환자에서는 원격 전이 부위를 심티그라피로 처음 발견할 수 있었다.

2. 해부학적 부위에 따른 성적

악성 종양의 해부학적 위치에 따른 평면 영상의 성적은 다음과 같다. 비인강암은 17예 중 13예에서 섭취가 증가되어 나타나서 76.5%의 예민도를 보였으며, 구강암은 38.5%(5/13), 인두암은 78%(7/9), 경부암은 75%(6/8), 후두암은 42.9%(3/7), 그리고 비강암은 75%(3/4)의 예민도를 보였다.

3. 조직학적 진단에 따른 성적

악성 종양의 조직학적 진단에 따른 평면 영상의 성적은 다음과 같다(Table 4). 편평상피암은 70% (28/40)에서 양성을 보였으며, 미분화암은 50%(4/8), 악성 림프종은 67%(2/3), 갑상선 수질암은 67%(2/3), 그리고 악성 흑색종은 100%(2/2)의 양성을 보였으나, 선암 및 갑상선 유두암 각 1예에서는 섭취가 되지 않았다.

4. 양성 병변에서의 섭취

양성 병변의 환자 중 평면 영상에서 양성을 보인

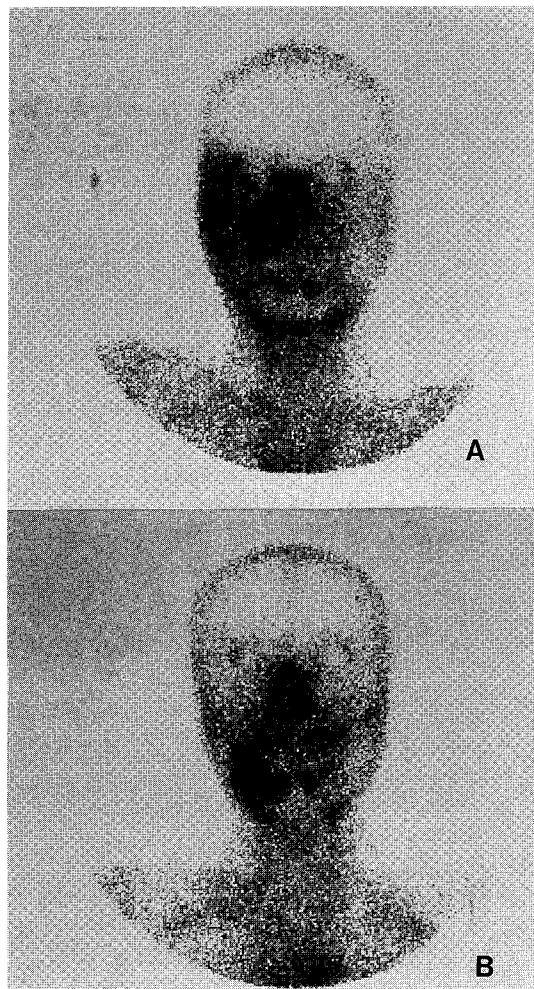


Fig. 1-A : 99m Tc-(V)-DMSA scan in patient with right maxillary cancer

1-B : 99m Tc-(V)-DMSA scan in patient with squamous cell cancer of the right gum.

경우가 10예 중 2예가 있었는데, 조직학적으로는 Kikuchi 증후군, 결핵성 임파선염을 보이는 경우였다. SPECT를 시행한 경우가 6예에서 있었는데 2예에서 섭취가 되었다.

고 찰

전산화단층촬영, 자기공명영상 등 방사선학적 방법이 두경부 종양의 진단 및 경과관찰을 위하여 임상에서 주로 사용되어지고 있는데, 임파절 크기가 1 cm

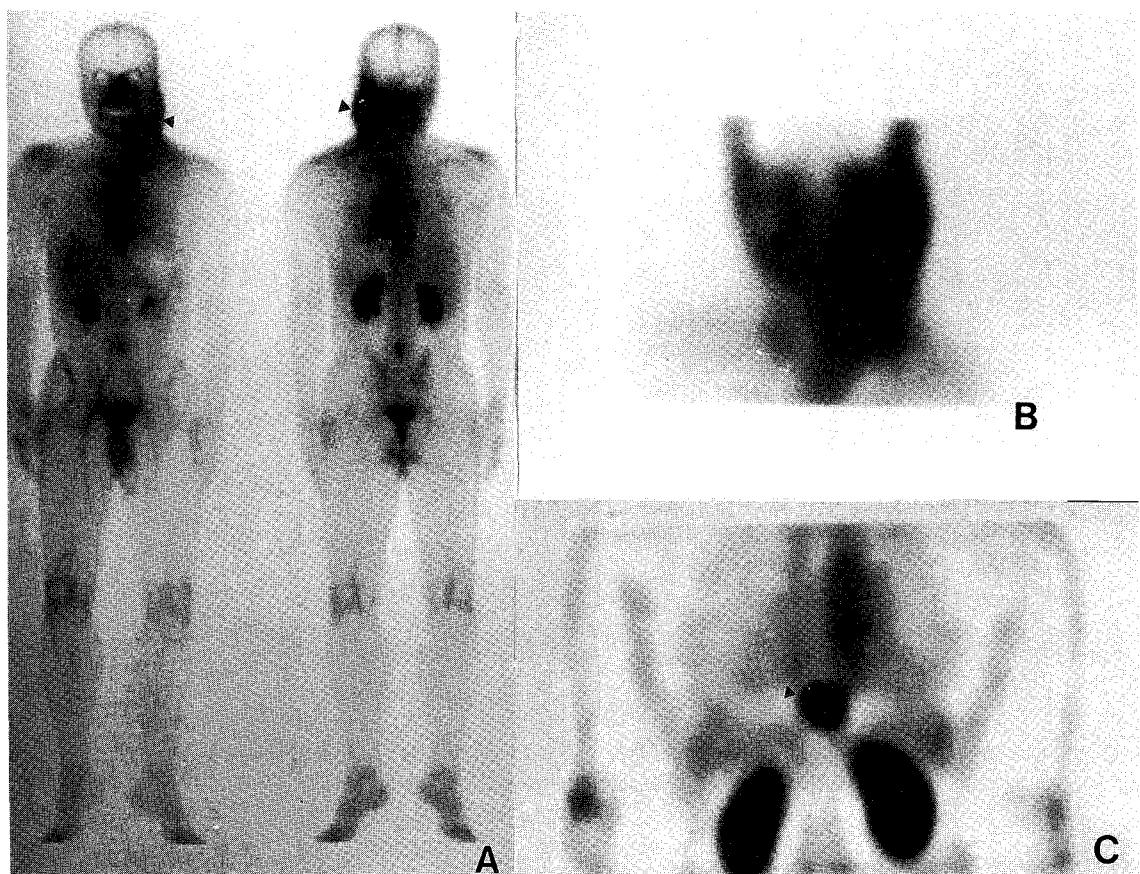


Fig. 2. 99m Tc-(V)-DMSA images in a patients with nasopharyngeal carcinoma obtained at 3 hours after injection. Whole body planar (A), coronal SPECT images of head and neck(B) and trunk(C) demonstrated abnormal areas of increased activity in nasopharynx, left neck and T10 vertebra.

이하면 의미가 없는 것으로 간주하고, 그 이하 크기의 임파절이 여러개 모여있으면 양성으로 판정될 수 있기 때문에 정확한 진단의 어려움이 있으며¹²⁾, 항암약물 치료 후 종괴의 크기가 감소되는 동안에도 계속해서 양성으로 나타나므로 치료후 추적관찰에 어려움이 있다.

방사성 화합물을 이용한 영상법은 종양의 생화학적, 생리학적 또는 면역학적 특성을 이용하여 종양부위에서만 방사성 화합물이 섭취되도록 하여 종양부위가 열소(hot lesion)로 나타나기 때문에 비교적 높은 예민도와 특이도를 보인다고 보고되었다. 특히 비특이적인 기전으로 종양에 섭취되는 양이온 방사성 핵종인 67 Ga citrate, 201 Tl chloride 등은 1970년대에 임상에 도입된 후 암환자의 진료에 널리 이용되고 있으며 최근에는 99m Tc-MIBI 등도 쓰이고 있다. 67 Ga citrate는 호지

킨병 환자의 경부임파절에서 섭취 증가가 보고된 이래 가장 먼저 종양추적자로 사용되어졌으나, 영상을 얻는데 48시간이 걸릴 뿐만 아니라, 긴 반감기로 인하여 투여량이 제한되며 염증조직 및 정상조직의 흡수로 인하여 선명한 영상을 얻는데 어려움이 있다.

기존의 신피질 영상제로 쓰여온 99m Tc-DMSA kit에 중탄산나트륨(sodium bicarbonate)를 넣어 염기화한 99m Tc-(V)-DMSA는 주사 2시간 후 깨끗한 영상을 얻을 수 있는 장점이 있어, 특히 앞에서 언급한 바와 같이 종양 분야에서 그 응용이 많이 개발되었다.

DMSA(dimercaptosuccinic acid)는 표지시의 pH, 시약의 조성비, 방사표지후 시간경과, 표지시의 산소농도 등에 따라 여러 형태의 technetium 화합물

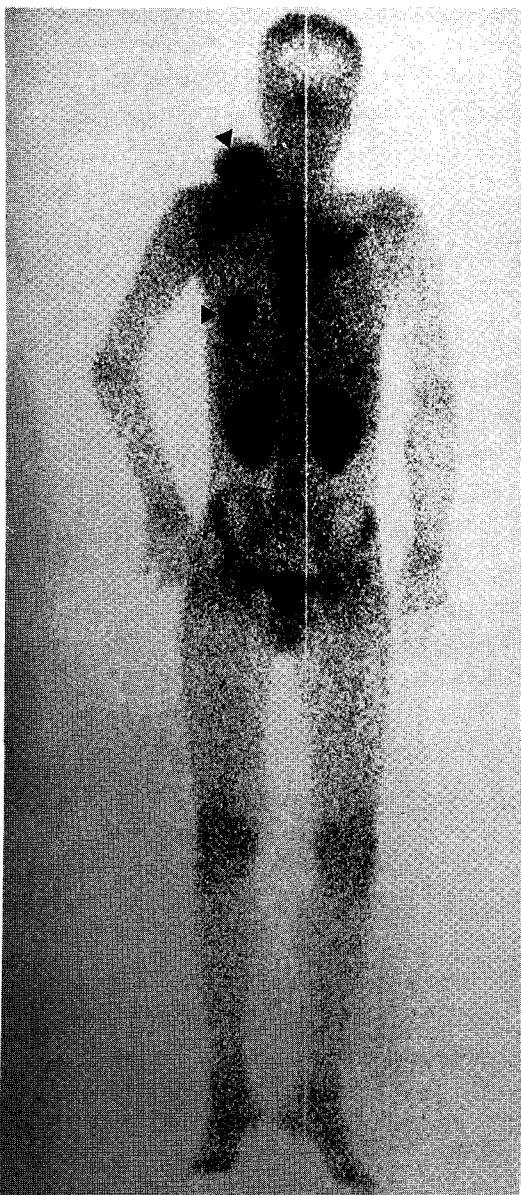


Fig. 3. $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ scan of a patient with left arm cancer. Whole body image demonstrated multiple areas of abnormal hot uptakes at right supraclavicular area and both lung fields (arrow head), which were diagnoses as metastatic lesions.

이 존재한다¹³⁻¹⁵⁾. 신 신티그라피에 사용되는 화합물은 4가의 산화 상태로 추축되며 종양 친화성이 강한 것은 주로 5가의 산화 상태로 생각되어지고 있으며, 방사능은 세포질의 가용성 부분 즉 세포질에 주로 섭취

되며 6시간에 최고치에 이른 후 감소한다고 한다¹⁶⁾.

종양 세포가 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 를 섭취하는 기전으로는 5가 테크네슘 core가 phosphate molecule과 비슷한 구조를 하고 있어서 종양 세포가 섭취한다는 설¹⁷⁾과 신피질 세뇨관 세포의 세포질 단백과 비슷한 중금속 접합 단백인 metallothionein에 결합되어 종양 세포의 세포질에 도달한다는 설이 있으며¹⁸⁾, 트란스페린과 무관하게 종양세포에 섭취되는 것으로 생각되어지고 있다.

Ohta 등¹⁹⁻²²⁾은 인체의 연조직의 악성 종양, 골육종, 악성 신경종양, 악성 혈관종, 지방 육종, 갑상선 수질암 등의 악성 종양에서 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 를 사용한 영상술이 진단적 가치가 높다고 하였고, Endo 등¹⁷⁾은 특히 두경부 종양에서는 $^{67}\text{Ga-citrate}$ 보다 예민도와 특이도가 높다고 하였다. 또한 Hirano 등²³⁾은 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 를 이용하여 폐의 양성 병변과 악성 병변에서 섭취율의 차이가 있으며, 선암보다 편평상피암에서 섭취율이 높으며, 폐의 양성과 악성 병변을 구분할 수 있는 비관절적 방법으로 사용될 수 있음을 보고하였다.

Watkinson 등²⁴⁾은 경부의 전이성 편평상피암 환자에서 전산화단층촬영과 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ SPECT를 동시에 사용하여 비교해 보았는데, 두가지 검사를 동시에 시행하는 것은 전산화단층촬영 단독보다 큰 이익이 없으며 병변이 1 cm 정도 되는 것은 수술을 권하였으나, 전산화단층촬영에서 발견되지 않은 병변이 스캔에서 나타난 경우가 2례 있었다고 보고하였다. 본 연구에서 실시한 2-3시간의 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 영상에서는 두경부 악성 종양의 평면 영상에서는 65%의 예민도와 80%의 특이도를 보여 주었으며, SPECT 영상에서는 90%의 예민도와 66%의 특이도를 보여주었는데, SPECT촬영이 진단율의 향상과 병灶의 공간적인 구분에는 도움이 되었으나 특이도 향상에는 도움이 되지 않았다. 두경부의 악성 종양중 가장 많은 빈도를 차지하고 있는 편평상피암의 경우, Planar image에서 70%의 예민도를 보였다. 이는 Wakinson 등⁹⁾이 두경부 편평상피암 53명을 조사하여 Planar상에서 보고한 85%의 예민도보다는 조금 낮았다. 이는 병변의 위치와 크기, 판독 방법 등에 따른 차이가 있었으리라 생각된다. 갑상선 수질암은 67%(2/3)에서 섭취되어 나타났는데, Clarke 등²⁴⁾은 95%의 민감도

를 보고한 바 있다. 종례는 적으나 미분화 세포암에서 50%, 악성립프종 67%, 악성 흑색종 100%의 민감도가 관찰되었는데, Ohta 등²⁰⁾의 연구에서는 악성립프종은 17%, 선암이 50%은 예민도를 보였다고 보고한 바 있다.

양성 병변에서도 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 가 섭취될 수도 있는데 Hirano 등²³⁾은 치유되는 반흔, 풀절의 치유 초기, 유방 조직, 섬유조직 등에서의 섭취를 보고하였으며, Endo 등¹⁷⁾은 신경섬유종(neurofibroma), 신경초종(schwannoma), 혈립프관종(hemolymphangioma), 수술후 반흔(operative scar), 양성 과립세포종양(benign granular cell tumor) 등의 양성 병변에서도 섭취가 될 수 있다고 보고하였다. 본 연구의 경우 평면상에서는 Kikuchi 증후군, 결핵성 임파선염에서, SPECT상에서는 후두암의 방사선 치료후 섬유조직, 후두암 수술후의 무병의 외과적 창상에서 섭취증가가 관찰되었다.

본 연구에서는 부비동, 혈관, 유방, 이하선, 비첨막 등의 정상 조직에서도 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 의 섭취증가가 관찰되었는데, Aw 등²⁵⁾도 이와 유사한 소견을 보고하였고, 유방 조직의 섭취증가를 이용하여 유방암의 영상물질로 사용하려고 하는 시도도 있었으나²⁶⁾, 정상 유방조직의 섭취로 인하여 유방암의 영상술은 어려울 것으로 판단된다. 그러므로 정상적으로 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 섭취가 가능한 비인강, 부비동 부위의 영상 판독시에는 특별한 주의가 요구되고 있다. 특히 전이성 병변이 전산화단층촬영 및 초음파에서 발견되지 않고 스캔에서 처음으로 발견된 경우가 6례 있었는데, 이들의 주요부위는 흉추, 요추, 종격동 등 두경부 이외의 부위여서 이러한 전신전이 여부를 판단하는데에 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 스캔이 도움이 되었고 향후 치료후의 추적검사에도 이용이 될 수 있으리라고 생각된다.

요 약

두경부의 악성 종양의 진단에서 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 영상술은 비교적 높은 양성율을 보여 주었고 (Planar 65%, SPECT 90%), 원격 전이부위의 영상 진단에도 도움이 되었다. 그러나 $^{99m}\text{Tc-(V)-DMSA}$ 는 두경부의 양성 병변에도 섭취가 될 수 있어, 판독

시 임상검사 및 다른 영상소견과의 비교검토가 필요할 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Friedman M, Shelton VK, Mafee M, Bellity P, Grybauskas V, Skolnick E: *Metastatic neck disease. Evaluation of computed tomography*. Archives of Otolaryngology 1984;110:443-447
- 2) Dooms GC, Hricak H, Cirocks LE, Higgins CB: *Magnetic resonance imaging of the lymph nodes: Comparison with CT*. Radiology 1984;153:719-728
- 3) Hajek PC, Salmonowitz E, Turk R, Tscholakoff D, Kumpan W, Czembirek H: *Lymph nodes of the neck: Evaluation with US*. Radiology 1986;158:739-742
- 4) Larson SM: *Mechanisms of localization of Gallium-67 in tumors*. Sem Nucl Med 1978;8:193-202
- 5) Cummings CW, Larson SM, Dobie RA, Weymuller EA, Rudd TG, Merello A: *Assessment of cobalt 57 tagged bleomycin as a clinical aid in staging of head neck carcinoma*. Laryngoscope 1981;91:529-537
- 6) Goodwin DA, Meares CF, De Riemer LH, Diamanti CI, Goode RL, Baumert JE, Sartoris DJ, Landrier RL, Fawcett HD: *Clinical studies with In-111 BLEDTA, a tumor-imaging conjugate of bleomycin with a bi-functional chelating agent*. J Nucl Med 1981;22:787-792
- 7) O'Mara RE: *Role of bone scanning in dental and maxillofacial disorders*. In Nuclear Medicine Annual, ed. by L.M. Freeman and HS Weissman, Raven Press, New York pp. 265-284, 1985
- 8) Clarke SEM, Lazarus CR, Maisey MN: *The role of technetium-99m pentavalent DMSA in the management of patients with medullary carcinoma of the thyroid*. Br J Rad 1987;60:1089-1092
- 9) Watkinson JC, Lazarus CR, Mistry R, Shaheen OH, Maisey MN, Clarke SEM: *Technetium-99m (V) dimercaptosuccinic acid uptake in patients with head and neck squamous carcinoma: Experience in imaging*. J Nucl Med 1989;30:174-180
- 10) Adams BK, Fataar A, Byrne MJ, Levitt NS, Matley PJ: *Pentavalent technetium-99m(V)-DMSA uptake in a pheochromocytoma in a patient with Sipple's syndrome*. J Nucl Med

- 1990;31:106-108
- 11) Westra G, Gadez A, Horst W: *A convenient method for the preparation of 99m Tc-(V)-DMSA*. *Nucl Med Biology* 1985;36:311-312
 - 12) Mancuso AA, Maceri D, Rice D, et al.: *CT of cervical lymph node cancer*. *Am J Roentgenol* 1981;136:381-385
 - 13) Spies H, Scheller D: *Chemical and NMR spectroscopic investigations of stereoisomeric Tc(V)-DMSA complexes*. *Inorganica Chimica Acta* 1986;116:1-4
 - 14) Krejcarek GE, Wicks JH, Heerwald PE, et al.: *The structure of stannous DMSA chelates*. *J Nucl Med* 1976;17:565
 - 15) Ikeda I, Inoue O, Kurata K: *Preparation of various 99m Tc-dimercaptosuccinate complexes and their evaluation as radiotracers*. *J Nucl Med* 1977;18:1222-1229
 - 16) 임상무, 홍성운, 오옥두, 이명철, 고창순: 염기성 99m Tc-DMSA의 Walker 256 암육종 이식백서에서 종양설퀴울에 관한 연구. 대한핵의학회지 1988; 22:65-76
 - 17) Endo K, Ohta H, Sakahara T, et al.: *Distinctive behavior of 99m Tc(V)-dimercaptosuccinic acid as a tumor-seeking agent*. *IAEA Processing Series, Vienna*, 1985:201-209
 - 18) Chervu LR, Blaufox MD: *Renal radiopharmaceutical-an update*. *Semin Nucl Med* 1982;12:224-245
 - 19) Ohta H, Yamamoto K, Endo K, et al.: *A new imaging agent for medullary carcinoma of thyroid*. *J Nucl Med* 1984;25:323-325
 - 20) Ohta H, Endo K, Fujita T, et al.: *Imaging of soft tissue tumors with 99m Tc-(V)-DMSA. A new tumor-seeking agent*. *Clin Nucl Med* 1984;10: 568-572
 - 21) Ohta H, Ishii M, Yoshizumi M, et al.: *Is ECT imaging with 99m Tc(V)-DMSA useful to detect lung metastases of osteosarcoma?* *Clin Nucl Med* 1985;10:13-14
 - 22) Ohta H, Ishii M, Yoshizumi M, et al.: *A comparison of the tumor-seeking agent 99m Tc(V)-DMSA and the renal imaging agent 99m Tc-DMSA in humans*. *Clin Nucl Med* 1985; 10:167-170
 - 23) Hirano T, Otake H, Yoshida I, Endo K: *Primary lung cancer SPECT imaging with pentavalent Technetium-99m-DMSA*. *J Nucl Med* 1985;36: 202-210
 - 24) Clarke SE, Lazarus CR, Wraith P, Sampson C, et al.: *Pentavalent 99m Tc DMSA, 131 I MIBG and 99m Tc MDP - An evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid*. *J Nucl Med* 1988;29:33-38
 - 25) Aw SE, Sundaram FX, Goh AS: *99m Technetium (V)dimercaptosuccinic acid(99m Tc(V)DMSA) as a tumor seeking agent in nasopharyngeal carcinoma*. *Ann Acad Med* 1986;15:499-501
 - 26) Clarke SE, Lazarus CR, Watkinson JC, et al.: *99m Tc(V)dimercaptosuccinic acid-experience in imaging(Abstract)*. *Nucl Med Commun* 1987; 8:265