

소아 비호지킨림프종 환자에서의  
 $^{18}\text{F}$ FDG PET (Positron Emission Tomography)  
골수 섭취 증가의 임상적 의의

연세대학교 대학원  
의 학 과  
이 하 늘

소아 비호지킨림프종 환자에서의  
 $^{18}\text{F}$ FDG PET (Positron Emission Tomography)  
골수 섭취 증가의 의의

지도교수 유 철 주

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2009년 6월

연세대학교 대학원

의 학 과

이 하 늘

이하늘의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

심사위원 \_\_\_\_\_인

연세대학교 대학원

2009년 6월

## 감사의 글

많은 시행착오를 겪으며 논문을 완성하고 석사과정을 마무리하고 있습니다. 언제나 부족한 저를 항상 격려해주시고 지도해주신 유철주 교수님께 감사드립니다. 바쁘신 중에도 시간을 내어 논문 및 연구에 많은 조언을 주신 윤미진 교수님과 양우익 교수님께도 감사드립니다. 또한 매번 많은 조언을 주시고 전공의 생활에 도움을 주시는 원성철 교수님과 권승연 선생님께도 감사드립니다. 언제나 제 생활에 빛이 되는 우리 가족들과, 동고동락하며 서로 의지하고 함께 성장하는 우리 세브란스병원 소아과학교실 동기들에게도 감사드립니다.

저자 씀

## <차례>

국문요약.....	1
I. 서론.....	4
. . .	
II. 재료 및 방법 .....	6
III. 결과 .....	8
1. 대상 환자 .....	8
2. <sup>18</sup> FDG PET 에서의 골수 섭취 증가와 검사 결과와의 비교 .....	11
3. 동일한 임상적 병기에서 <sup>18</sup> FDG PET을 시행한 군과 그렇지 않은 군의 생존율의 비교 .....	15
IV. 고찰.....	18
V. 결론 .....	25
. . .	
참고문헌.....	26
영문요약.....	30

## 그림 차례

그림 1. A case of pediatric non-Hodgkin lymphoma patient : increased bone marrow uptake in  $^{18}\text{F}$ FDG PET without lymphomatous infiltration in bone marrow aspiration and biopsy .....14

그림 2. Overall survival of stage III pediatric non-Hodgkin lymphoma patients before and after the application of  $^{18}\text{F}$ FDG PET as one of staging strategies .....16

그림 3. Overall survival of stage IV pediatric non-Hodgkin lymphoma patients before and after the application of  $^{18}\text{F}$ FDG PET as one of staging strategies .....17

## 표 차례

표 1. Murphy staging system of pediatric non-Hodgkin lymphoma	7
표 2. Patient characteristics of pediatric non-Hodgkin lymphoma patients	9
표 3. 5 year survival data of pediatric non-Hodgkin lymphoma patients	10
표 4. Comparison of the results between $^{18}\text{F}$ FDG PET and bone marrow biopsies for detection of lymphomatous bone marrow infiltration	12
표 5. Regions of bone marrow uptake in $^{18}\text{F}$ FDG PET in 10 patients whose bone marrow biopsy showed negative result	13

<국문요약>

소아 비호지킨림프종 환자에서의

$^{18}\text{F}$ FDG PET (Positron Emission Tomography) 골수 섭취 증가의 임상적 의의

**목적:**  $^{18}\text{F}$ FDG PET은 최근 비호지킨림프종 환자에서 병기의 결정, 치료 반응의 평가와 잔류 종양의 진단 등에 있어, 종양 세포의 기능적 측면을 반영한 비침습적 영상 도구라는 점에서 뇌 자기 공명 영상, 컴퓨터 단층 촬영 및 초음파를 포함한 기존의 영상 도구를 보조할 뿐만 아니라 오히려 민감도와 특이도가 높다고 보고되고 있다. 림프종으로 진단 받은 환자에 있어 병기를 결정하는 것은 적절한 치료 방법의 선택, 치료 후 효과를 판정, 또는 추적 관리하는 데 기초가 된다는 중요성 이외에도 예후를 결정하는 요소라는 데 있어 의미가 크다. 성인 비호지킨림프종과는 달리 소아 비호지킨림프종은 상대적으로 고단계인 3-4기의 병기에 해당하는 환자가 많아 정확한 병기의 결정이 무엇보다 중요하다. Murphy 분류법에 따르면 소아 비호지킨림프종의 병기 결정에서 3기와 4기를 구분짓는 것은 골수침범 또는 중추신경계의 침범 유무인데, 현재까지 골수 침범 여부를 확인하는 방법으로 양측 장골능 골수 생검이 절대적 표준으로 이용되어 왔다. 최근까지 소아 비호지킨림프종의 병기 결정은 기존의 영상 도구에 의존하였으나  $^{18}\text{F}$ FDG PET이 도입되면서 기능적 측면을 이용한 비침습적인 도구라는 장점을 이용하여 보다 정확한 병기의 결정에 도움이 되고 있다. 성인에서는 이러한 측면에 근거하여  $^{18}\text{F}$ FDG PET의 역할에 관해 다양한 연구가 이루어지고 있으나, 소아 비호지킨림프종에서는 거의 보고된 바가 없으며, 국내에서는 더욱 미미한 상태이다. 이에 본 연구는 소아 비호지킨림프종 환



자에서  $^{18}\text{F}$ FDG PET이 병기 결정과 치료에 어떠한 역할을 하는지 고찰해보고자 한다.

**방법:** 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아혈액종양과에서 소아 비호지킨 림프종으로 진단받은 환자들 중  $^{18}\text{F}$ FDG PET이 시행된 시점인 2003년 1월을 기준으로, 1988년부터 2002년 12월까지 진단받은, 진단 당시  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하지 않은 환자 56명과, 2003년 1월부터 2008년 12월까지 진단 당시  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행한 환자 40명을 대상으로 의무기록과 검사 결과를 검토하였다. 또한  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 진단 당시에 시행한 환자군과 시행하지 않은 환자군 사이의 생존률을 통계 분석에 의해 비교하였다.

**결과:** 진단 당시에 후장골능 골수 흡인 및 생검과 더불어  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행한 2003년 1월부터 2008년 12월까지 비호지킨림프종으로 진단받은 총 40명의 환자들 중 29명에서 골수 생검의 결과와  $^{18}\text{F}$ FDG PET의 결과가 일치하였다. 두 결과가 일치하지 않는 11명의 환자 중 1례에서는 골수 생검 결과상 골수 침범이 확인되었으나  $^{18}\text{F}$ FDG PET에서는 골수 침범이 없는 것으로 나타났으며, 나머지 10명은 골수 생검 결과 음성이었으나  $^{18}\text{F}$ FDG PET에서는 침범이 의심되었던 경우였다. 이 10명의 환자 중 2례에서는 골수 검사 결과에 따라 3기에 준한 항암화학요법을 시행하였고, 7례에서는  $^{18}\text{F}$ FDG PET의 결과에 따라 병기를 4기로 결정하고 치료 방침에 따라 항암 화학요법을 시행하였으며, 나머지 1례에서는 두 결과에 차이가 있었으나 중추신경계 침범이 확인되어 4기에 준한 항암화학요법을 시행하였다. 이 결과는 고식적인 방법에만 의존하여 3기로 병기 결정이 된 환자 28명 중 7명 (25%)에서  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하였을 때 골수 침범 여부에 대해 불일치하였음을 의미한다. 치료 결과에 따른 대조군 설정을 위하여  $^{18}\text{F}$ FDG PET 검사를 시행하기 이전인 1988년 1월부터 2002년 12월까지 소아 비호지킨림프

종으로 진단받은 환자군 중에서 고식적인 영상진단 검사와 임상 검사 결과를 통해 3기로 진단받은 환자들의 5년 생존율은  $51.5\pm 10.4\%$ 이었으며, 그 이후  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하였고, 임상적 병기로는 3기로 진단받은 환자들의 5년 생존율은  $96.4\pm 3.4\%$  이었다. 두 군 사이에 log 회귀법을 시행하였고,  $P=.005$ 로 통계적으로 유의미한 소견을 보였다. 이와 더불어 4기로 진단받은 환자들에서도 5년 생존율을 비교하였다.  $^{18}\text{F}$ FDG PET 시행 이전 4기로 진단받은 환자군의 5년 생존율은  $72.2\pm 10.6\%$ 이었고,  $^{18}\text{F}$ FDG PET 시행 이후 4기로 진단받은 환자군에서는  $65.3\pm 19.9\%$ 이었다. 두 군 사이에 log 회귀법을 시행하였고,  $P=.568$ 로 통계적으로 무의미한 소견을 보였다.

**결론:**  $^{18}\text{F}$ FDG PET 검사를 통해 고식적인 영상 진단 및 골수 흡인 생검만으로 임상적 병기 3기에 해당하던 환자군에서  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 추가적으로 시행하여 전신 골수의 섭취 증가 소견을 확인할 수 있었으며, 이에 따라 7명의 환자에서 4기에 준한 치료를 시행한 것이 이전에  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하지 않았던 3기 환자군과 비교하여 생존율의 차이 ( $51.5\pm 10.4\%$  대  $96.4\pm 3.4\%$ ,  $P=.005$ )를 보였으며, 이는 통계학적으로 유의한 수준이었다. 이에 따르면  $^{18}\text{F}$ FDG PET검사는 골수 검사가 전체 골수의 극히 일부만을 평가하게 됨으로써 종양 침범의 가능성을 간과하게 되는 취약점을 보완함으로써 정확한 병기 결정에 도움이 되고 궁극적으로 합당한 치료가 시행되어 생존율을 향상시키는 데 도움이 될 수 있음을 시사하는 것으로 사료된다.

---

핵심되는 말: 소아, 비호지킨림프종,  $^{18}\text{F}$ FDG PET, 골수 섭취 증가

소아 비호지킨 림프종 환자에서의  
<sup>18</sup>FDG PET (Positron Emission Tomography) 골수 섭취 증가의 임상적 의의

<지도교수 유철주>

연세대학교 대학원 의학과

이 하 늘

## I. 서론

2 Fluoro- 2 deoxy (18 fluorine)- D-glucose (<sup>18</sup>FDG)를 이용한 양전자 단층 촬영 (positron emission tomography, PET)은 성인 비호지킨림프종 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 에서 병기의 결정 뿐만 아니라 치료에 대한 반응 예측에 있어 고식적인 영상 도구(conventional imaging modalities, CIM)의 유용한 보조 도구로 사용될 수 있으며, 특수한 기전의 비침습적인 영상 진단 도구이다. <sup>18</sup>FDG PET은, 당 흡수와 당 분해를 증가시키는 종양 세포의 특성을 이용한 기능적인 전신 영상 진단 도구로서, 컴퓨터 단층 촬영 (computed tomography, CT), 자기 공명 영상 (magnetic resonance imaging, MRI) 및 초음파 (ultrasound)를 포함한 CIM에 비해 더 민감하고 특이적이며, 이러한 특성은 종양 세포 표면에 당 이동 단백질이 증가되고 종양 세포 내에 다양한 효소 활성이 증가함에 기인한다.<sup>1-4</sup>

기존의 CIM은 림프절의 크기나 구조적 차이에 따른 진단기준에 근거하여 림프절 침범 유무를 결정하므로 활성화된 종양 세포를 감지하는 <sup>18</sup>FDG PET

과 비교하여 민감도와 특이도가 낮다. 또한 CIM은 조기 골 침범, 골수 침범과 비장의 침범을 간과할 수도 있다.<sup>5</sup> CIM의 다른 한계는 치료 후 잔류 종물에서 활성화된 종양 세포와 섬유성 반흔 또는 괴사성 조직의 구별이 불가능하다는 것이다.<sup>6-7</sup>

이와 같이 기존의 연구결과에 따르면 NHL의 병기 결정, 치료반응 평가, 잔류 종양의 진단 등에 있어 <sup>18</sup>FDG PET은 표준 기능적 영상 진단 도구로서 사용될 수 있다.

성인 NHL에서 <sup>18</sup>FDG PET의 역할에 관해 광범위한 연구들이 이루어진 것과는 달리, 소아 NHL에서는 소수의 연구만이 보고되었을 뿐 전향적 다기관 연구는 극히 드문 상태이다.<sup>4</sup> 국내에서도 성인을 대상으로 한 악성 림프종에서 <sup>18</sup>FDG PET의 역할 등에 관한 연구들이 있으나 소아에서는 연구된 바가 없다.<sup>8-10</sup>

성인 NHL에서 진단 도구로서의 <sup>18</sup>FDG PET의 중요성을 입증한 연구는 다수 있으나, 소아 NHL에서 이와 비교할 만한 연구는 아직 많이 진행되고 있지 않다. 소아 NHL의 일련의 병기 결정은 지금까지 CT, MRI, 초음파 등에 국한되어 왔으며, 병기 결정에 <sup>18</sup>FDG PET이 사용된 것은 최근 몇 년에 지나지 않는다.

이에 본 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아혈액종양과에서 NHL로 진단받고 치료 후 추적 관찰 중인 환자 중 <sup>18</sup>FDG PET이 시행되기 시작한 시점인 2003년 1월부터 2008년 12월까지 진단 당시 <sup>18</sup>FDG PET을 시행하고 이후 치료 과정 중 지속적으로 추적 관찰을 시행한 환아들을 대상으로 후향적인 의무기록 및 영상 검사 검토를 통하여 소아 NHL환자의 병기 결정과 정확한 치료에 있어서 <sup>18</sup>FDG PET의 임상적 중요성을 고찰해보고자 한다.

## II. 재료 및 방법

연세대학교 세브란스병원 소아혈액종양과에서 소아 NHL로 진단받은 환자들 중 본원에서 소아를 대상으로  $^{18}\text{F}$ FDG PET이 시행된 2003년 1월을 기준으로, 1988년부터 2002년 12월까지 진단받은,  $^{18}\text{F}$ FDG PET 을 시행하지 않은 환아들과, 2003년 1월부터 2008년 12월까지 첫 진단시  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하고 이후 치료 과정 중 지속적으로 추적 관찰을 시행한 환아들을 대상으로 의무기록 및 검사 결과를 검토하였다.

대상환자의 진단 당시 나이, 성별, 진단명, 병기, 골수 흡인과 생검 결과,  $^{18}\text{F}$ FDG PET 판독 결과, 초음파, CT, MRI를 포함한 고식적인 진단 영상 도구의 검사 결과, 생존 여부, 최종 추적 관찰 날짜, 재발 여부를 검토하였다.  $^{18}\text{F}$ FDG PET에서 나타나는 골수 섭취 증가 소견과 임상적 병기 및 실제 골수 흡인 및 생검 결과와의 연관성을 분석하기 위해 2003년 1월 이후 진단받은 환자들의 기록을 검토하였고,  $^{18}\text{F}$ FDG PET 결과로 임상적 병기 결정에 변화가 있었을 때 그것이 실제로 생존율에 영향을 미쳤는지 분석하기 위하여 2003년 1월 이전에 진단받은 환자들 중 같은 병기에서의 생존율을 비교하였다. 2003년 1월 이후 진단받은 환자들은 진단 당시  $^{18}\text{F}$ FDG PET 과 함께 골수 흡인 및 생검을 시행하였다.

$^{18}\text{F}$ FDG PET은 GE Advance PET Scanner (GE, Milwaukee, WI, USA)를 사용하여 전신 영상을 얻었다. 모든 환자들은 6시간 이상의 금식 후  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하였으며, 당뇨 환자는 없었다. 촬영 1시간 전에 3.5 mCi 이상의 FDG를 정맥 주사한 후 30분간의 촬영을 시행하였고,  $^{18}\text{F}$ FDG PET 영상은 3차원적으로 축상(axial), 시상(sagittal), 관상(coronal)영상을 얻었다.  $^{18}\text{F}$ FDG PET 영상의 분석은 2명 이상의 핵의학과 의사의 판독을 통해 이루어졌다.

병기의 결정은 Murphy 병기 분류법(Table 1)<sup>11</sup>을 따랐으며, 통계 분석은

SPSS (version 13.0)을 사용하여 Log 회귀법을 이용하였고, *P* 값이 0.05이하인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

Table 1. Murphy staging system of pediatric non-Hodgkin lymphoma

Stage	Description
I	A single tumor (extranodal) or single anatomic area (nodal), excluding mediastinum or abdomen
II	A single tumor (extranodal) with regional node involvement on same side of diaphragm: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) Two single tumors (extranodal)</li> <li>(b) Two or more nodal areas</li> </ul> A primary gastrointestinal tract tumor (usually ileocecal) with or without associated mesenteric node involvement, grossly completely resected
III	On both sides of the diaphragm: <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) Two single tumors (extranodal)</li> <li>(b) Two or more nodal areas</li> </ul> All primary intrathoracic tumors (mediastinal, pleural, thymic) All extensive primary intraabdominal disease; unresectable All primary paraspinal or epidural tumors regardless of other sites
IV	Any of the above with initial central nervous system or bone marrow involvement (<25%)

### III. 결과

#### 1. 대상 환자

연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아혈액종양과에서 2003년 1월 이후 2008년 12월까지 소아 NHL로 진단받은 환자는 총 40명으로, 전원 진단 당시  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하였다. 남아 34명, 여아 6명으로, 평균 연령은  $9.5 \pm 4.1$  세였다. Murphy 병기 분류법(Table 1)<sup>11</sup>에 따른 병기로는, 1기 2명, 2기 1명, 3기 21명, 4기 16명이었다(Table 2). 상기 40명의 환자 중 재발한 환자는 총 4명이었으며, 그 중 사망한 환자는 3명이었다. 1명은 재발 이후에도 고식적인 항암화학치료를 시행받고 있으며 현재까지 생존해 있다. 재발하지 않은 36명의 환자 중 1명은 유도요법 후 패혈증으로 사망하였다(Table 3).

$^{18}\text{F}$ FDG PET과 관련하여 생존율 비교를 위해 설정한 대조군인 1988년부터 2002년 12월까지 진단받은 환자는 총 56명으로, 모두  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하지 않았다. 남아 43명, 여아 13명으로, 평균 연령은  $8.3 \pm 4.0$ 세였다. 병기는 1기 5명, 2기 9명, 3기 23명, 4기 18명이었다(Table 2). 상기 56명의 환자 중 재발한 환자는 총 7명이었으며, 추적 관찰 결과 모두 사망하였다. 재발하지 않은 49명의 환자 중 14명이 치료 과정 중 패혈증 혹은 치료약으로 인한 부작용에 의해 사망하였으며, 35명은 최종 추적 관찰 기간까지 생존해 있었다(Table 3).

Table 2. Patient characteristics of pediatric non-Hodgkin lymphoma patients

	Group 1(n=56)	Group 2 (n=40)
Sex		
Male	43	34
Female	13	6
Histologic type		
Burkitt's lymphoma	10	11
Lymphoblastic lymphoma	18	7
Diffuse large B cell lymphoma	13	5
Anaplastic large cell lymphoma	2	12
Not available	6	0
Others*	7	5
Stage (Murphy's classification)		
I	5	2
II	10	1
III	23	21
IV	18	16
Survival data		
Relapsed - expired	7	3
Relapsed – survived	0	1
No relapse - expired	14	1
No relapse - survived	35	35

Group 1: NHL patients without initial <sup>18</sup>FDG PET (diagnosed between January 1988 and December 2002)

Group 2: NHL patients with initial <sup>18</sup>FDG PET (diagnosed between January 2003 and December 2008)

Others : peripheral T cell lymphoma, diffuse small cleaved cell lymphoma, diffuse mixed cell type lymphoma, T/NK cell lymphoma, not available, et al.



Table 3. 5 year survival data of pediatric non-Hodgkin lymphoma patients

5yr survival (% , n)	Group 1	Group 2
Stage I	20.0±17.9% (n=5)	100% (n=2)
II	40.0±15.5% (n=10)	100% (n=1)
III	51.5±10.4% (n=23)	96.4±3.4% (n=21)
IV	72.2±10.6% (n=18)	65.3±19.9% (n=16)

Group 1: NHL patients without initial <sup>18</sup>FDG PET (diagnosed between January 1988 and December 2002)

Group 2: NHL patients with initial <sup>18</sup>FDG PET (diagnosed between January 2003 and December 2008)

## 2. <sup>18</sup>FDG PET 에서의 골수 섭취 증가와 골수 검사 결과와의 비교

최초 진단시 <sup>18</sup>FDG PET을 시행하였던 2003년 1월 이후 진단받은 40명의 환자 전원에서 양측 장골능 골수 흡인 및 생검을 시행하였다. 소아 NHL의 진단 기준 중의 하나인 Murphy 병기 분류법(Table 1)<sup>11</sup>에 따르면, 3기는 횡격막 양측에 두 개 혹은 그 이상의 림프절 침범, 흉곽 내 종괴, 복강 내 커다란 원발 종괴가 있을 때(절제 불가능할 때), 척추옆(paraspinal)이나 경막외(epidural) 종괴가 있을 때로 정의하였고, 4기는 상기 장소와 더불어 골수 침범 또는 중추신경계의 침범 둘 중 하나 또는 모두가 해당하는 경우를 의미한다.

진단 당시의 골수 흡인 및 생검 결과와 <sup>18</sup>FDG PET 결과를 비교해 보았을 때, 총 40명의 환자 중 골수 생검 결과와 <sup>18</sup>FDG PET 결과가 일치하는 환자는 29명, 일치하지 않는 환자는 11명이었다(Table 4). 일치하지 않는 11명의 환자 중 1명의 환자에서는 <sup>18</sup>FDG PET에서는 골수 섭취 증가 소견이 보이지 않았으나 골수 생검상 골수 침범이 확인되어 4기에 준하여 치료하였다. 다른 1명의 환자에서는 골수 생검 결과에서 골수 침범이 없고 <sup>18</sup>FDG PET 소견상 골수 섭취 증가가 보였음에도 불구하고 중추신경계의 침범이 확인되어 병기의 결정에는 영향을 미치지 못하였고, 그 밖에 2명의 환자에서는 불일치 소견을 보였으나 골수 생검의 결과에 따라 3기에 준하여 치료하였으며, 나머지 7명의 환자에서는 역시 불일치 소견을 보였으나 <sup>18</sup>FDG PET의 결과에 따라 4기에 준하여 치료하였다. 골수 생검 결과 골수 침범이 없는 것으로 나타났으나 <sup>18</sup>FDG PET에서는 골수 섭취의 증가를 보인 10례의 위치는 표 5와 같다.

Table 4. Comparison of the results between <sup>18</sup>FDG PET and bone marrow biopsies for detection of lymphomatous bone marrow infiltration

	BM (+)	BM (-)
PET (+)	6	10 (discordant)
PET (-)	1 (discordant)	23

BM : lymphomatous infiltration in bone marrow exam

PET : bone marrow uptake in <sup>18</sup>FDG PET

Table 5. Regions of bone marrow uptake in  $^{18}\text{F}$ FDG PET in 10 patients whose bone marrow biopsy showed negative result

Regions of bone marrow uptake in initial $^{18}\text{F}$ FDG PET	No. of cases
Humerus	5
Vertebrae/sacrum	5
Rib	4
Femur	4
Pelvis	3
Maxilla/mandible	3
Forearm	3
Tibia	2
Wrist	1
Feet	1

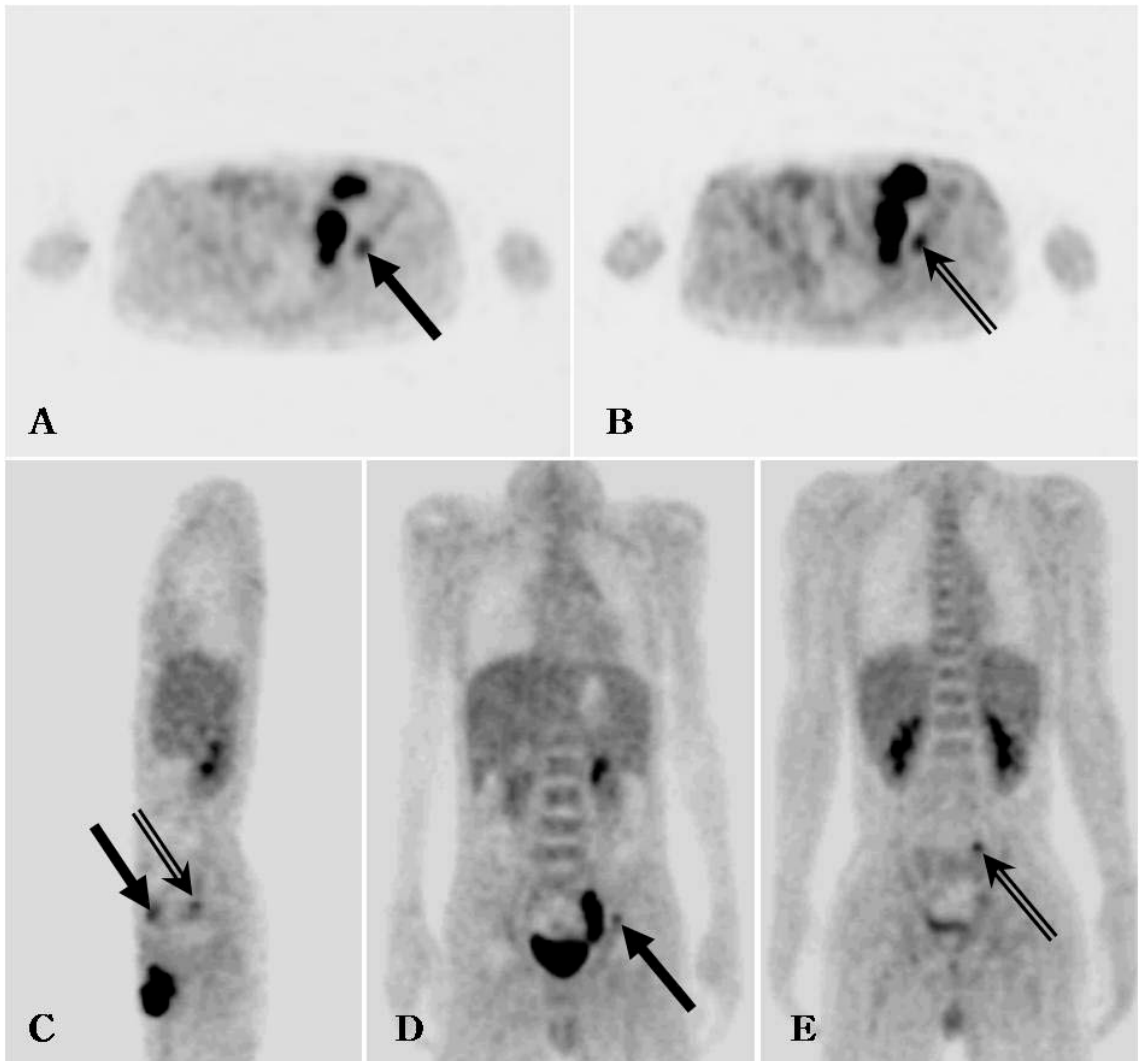


Fig 1. A case of pediatric non-Hodgkin lymphoma patient : increased bone marrow uptake in  $^{18}\text{F}$ FDG PET without lymphomatous infiltration in bone marrow aspiration and biopsy (single arrow : left ilium, double arrow : left sacrum, A, B : axial image, C : sagittal image, D, E : coronal image)

### 3. 동일한 임상적 병기에서 $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행한 군과 그렇지 않은 군의 생존율의 비교

$^{18}\text{F}$ FDG PET과 골수 생검의 결과가 일치하지 않는 경우 중에서, 임상적 병기는 3기였음에도 불구하고  $^{18}\text{F}$ FDG PET 상 보인 골수 섭취의 증가 소견을 의미 있는 것으로 판단하여 실제로 4기에 준하여 치료를 한 경우  $^{18}\text{F}$ FDG PET 시행 여부에 따른 생존율을 비교하고자 하였다. 2002년 12월 이전에 진단받은 소아비호지킨림프종 환자 중 3기로 진단받았던 환자들과 2003년 1월 이후부터 2008년 12월까지 진단받았던 환자들 중  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 제외한 고식적인 방법을 통해 임상적 병기 3기로 진단된 환자들의 생존율을 비교하였다. 1988년부터 2002년 11월까지 소아 비호지킨림프종 3기로 진단받은 환자는 총 23명이었고, 2003년 1월부터 2008년 12월까지 고식적인 방법에 의해 소아 비호지킨림프종 3기로 진단받았으며, 최초 진단시  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행한 환자는 총 28명이었으며, 모두 현재까지 추적 관찰이 이루어지고 있다. 이 중 21명은 임상적 병기 3기에 따라 치료가 진행되었으나, 7명은  $^{18}\text{F}$ FDG PET 소견상 보이는 골수 섭취의 증가를 의미 있는 것으로 받아들여 최종적으로는 병기를 4기로 설정하여 항암화학치료를 진행하였다.  $^{18}\text{F}$ FDG PET 을 시행하여 병기 결정에 영향을 미친 것이 생존율에도 영향을 미쳤을 지 분석하기 위해 두 환자군에 대하여 log-rank test를 시행하였다.  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하지 않은 2002년 12월 이전에 진단받은 3기 환자들의 5년 생존율은  $51.5\pm 10.4\%$  였고,  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행한 3기 환자들의 5년 생존율은  $96.4\pm 3.4\%$ 로, 두 군 사이에 유의한 차이가 있었다( $P = .005$ ) (Fig 2).

이와 더불어 4기로 진단받은 환자들에서도 5년 생존율을 비교하였다.  $^{18}\text{F}$ FDG PET 시행 이전 4기로 진단받은 환자군의 5년 생존율은  $72.2\pm 10.6\%$ 이었고,  $^{18}\text{F}$ FDG PET 시행 이후 4기로 진단받은 환자군에서는  $65.3\pm 19.9\%$ 이었다. 두

군 사이에 log 회귀법을 시행하였고,  $P = .568$ 로 통계적으로 무의미한 소견을 보였다(Fig 3).

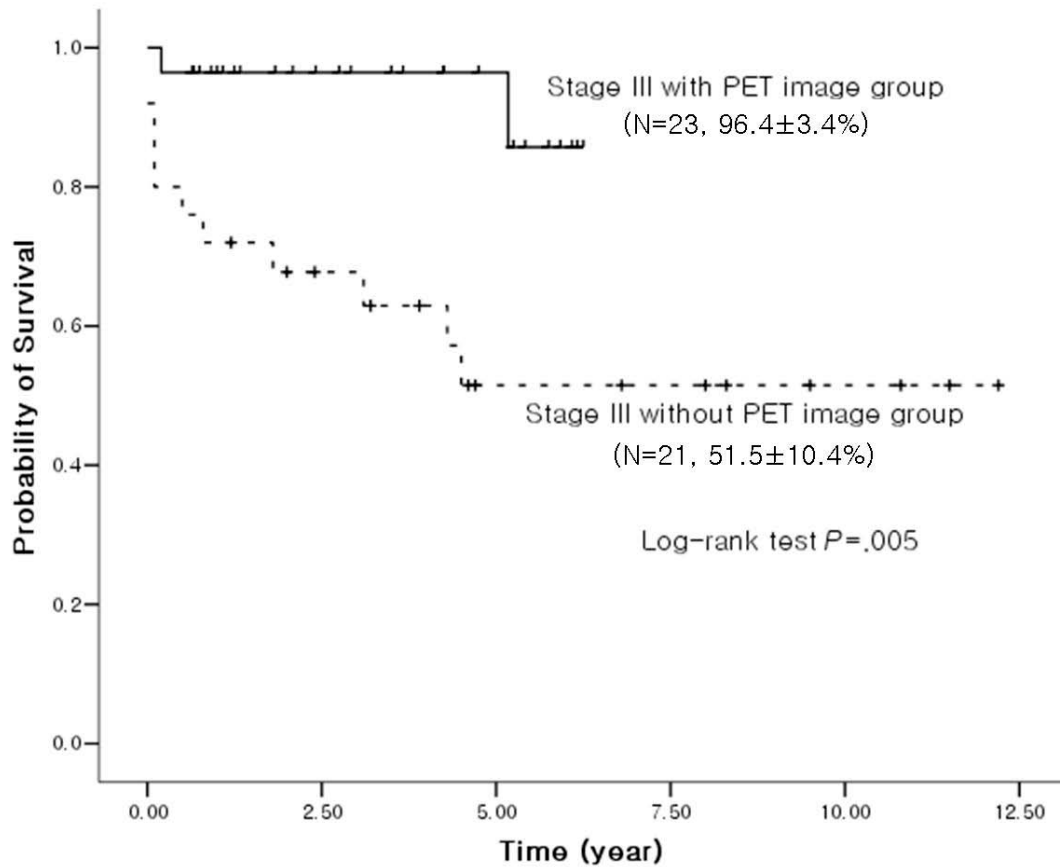


Fig 2. Overall survival of stage III pediatric non-Hodgkin lymphoma patients with  $^{18}\text{F}$ FDG PET at diagnosis (solid line) and without  $^{18}\text{F}$ FDG PET at diagnosis (dashed line). ( $P=0.005$ )

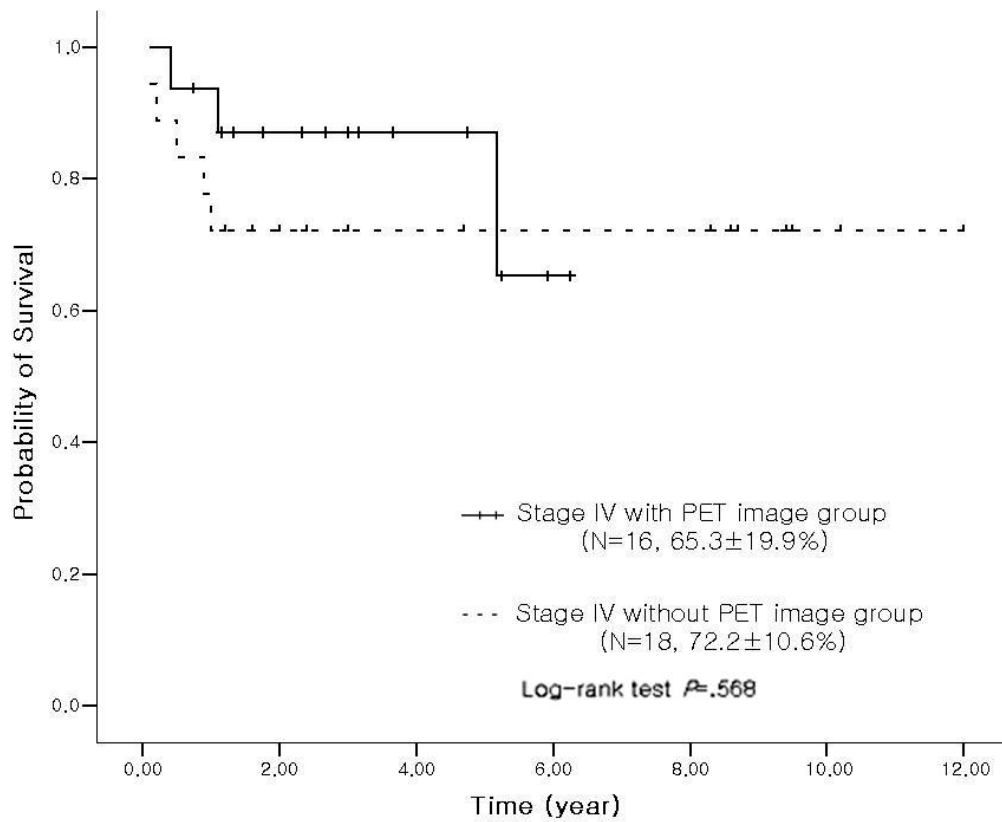


Fig 3. Overall survival of stage IV pediatric non-Hodgkin lymphoma patients with  $^{18}\text{F}$ FDG PET at diagnosis (solid line) and without  $^{18}\text{F}$ FDG PET at diagnosis (dashed line). ( $P=0.568$ )



#### IV. 고찰

NHL은 소아암의 5%를 차지한다. 악성림프종은 소아 및 청소년의 종양 중 백혈병과 뇌종양 다음으로 세 번째로 가장 흔한 종양으로, 호지킨림프종 (Hodgkin's disease, HD)과 NHL로 구별된다<sup>12</sup>. 미국에서는 소아 NHL이 60%, HD이 40%의 발병률을 보인다고 알려져 있으나<sup>13,14</sup>, 국내에서는 유 등<sup>11</sup>이 NHL이 HD에 비해 8배 정도 빈도가 높다고 보고하였다. 소아 NHL은 임상적 공격성에 따라 저도, 중도, 고도 림프종으로 분류되며, 결정 시스템, 질병의 병리학적 종류, 치료 및 성적에 있어 성인 비호지킨 림프종과는 구별된다<sup>16</sup>. 소아에서는 90% 이상이 고도 림프종에 해당되며, 치료 성적은 1950년대에는 10%, 1960년대에는 20%로 낮았으나 1970년대 들어 70% , 현재는 80% 이상으로 괄목할 만한 향상을 이루고 있다<sup>17</sup>. 1기와 2기에 해당하는 NHL의 5년 무병 생존율은 80~90%에 이르고 있으며 3기와 4기는 60~70%의 5년 무병생존율이 보고되고 있다<sup>18,19</sup>.

현재 림프종 병기 결정에 있어 가장 보편적으로 이용되고 있는 영상 방법은 computed tomography (CT)를 들 수 있고, 기타 단순 x-ray나 ultrasonography (US), magnetic resonance imaging (MRI), gallium-67 scintigraphy, whole body bone scintigraphy 등이 필요에 따라 쓰여지고 있다. 그러나 <sup>18</sup>FDG PET의 출현과 함께 하나의 검사에서 전신 영상을 빠른 시간에 얻어내며 조직의 종류에 상관없이 악성 조직을 비교적 높은 민감도와 특이도로 직접 평가하는 것이 가능하여졌다<sup>20</sup>. <sup>18</sup>FDG PET은 비호지킨림프종에서 병기의 결정 뿐만 아니라 치료에 대한 반응 예측에 있어 고식적인 영상 도구들의 유용한 보조 도구로 사용될 수 있는 특수한 형태의 비침습적인 영상 진단 도구이다. <sup>18</sup>FDG PET은, 당 흡수 및 당분해를 증가시키는 종양 세포의 특성을 이용한 기능적인 영상 진단 도구로서, 이러한 특성은 종양 세포 표면에 당 이동 단백질이 증가되고

종양 세포 내에 다양한 효소 활성이 증가함에 기인한다<sup>14</sup>. 장기의 크기나 형태학적 변화를 통하여 림프종의 침범 여부를 판단하는 해부학적 영상 방법에 비해 <sup>18</sup>FDG PET의 경우에는 종양에 의한 조직 대사 변화를 직접 평가하며, 이러한 특성은 정상 크기의 림프절이나, 골수 및 간 등의 림프절 이외 장기에 침범된 림프종을 찾아내는 데 효율적일 뿐만 아니라, 치료 종료 이후 잔류 종양의 성질이 활성화된 종양인지 섬유성 반흔이나 괴사성 조적인지를 구별하는 데에도 효율적임이 보고되고 있다<sup>4</sup>.

성인 NHL에서 진단 도구로서의 <sup>18</sup>FDG PET의 중요성을 입증한 연구는 다수 있으나, 소아 NHL에서 이와 비교할 만한 연구는 아직 많이 진행되고 있지 않다. 소아 NHL의 일련의 병기 결정은 지금까지 CT, MRI, 초음파 등에 국한되어 왔으며, 병기 결정에 <sup>18</sup>FDG PET이 사용된 것은 최근 몇 년에 지나지 않는다. 문헌의 보고에 따르면, 성인 NHL에서 <sup>18</sup>FDG PET이 고식적인 영상 진단 도구들로 결정된 병기를 유의미하게 올리는데 기여함으로써 궁극적으로 치료성적의 향상을 가져왔다는 연구결과들과 달리, 소아 NHL에서는 <sup>18</sup>FDG PET이 병기를 올리는 데 크게 기여하지 못할 뿐만 아니라, 궁극적인 치료 성적의 향상에도 아직 큰 영향을 미치지 못한다고 보고되고 있다<sup>16,17</sup>. Hermann 등<sup>21</sup>이 보고한 바에 따르면, 7례의 소아 NHL 환자에서 <sup>18</sup>FDG PET을 사용하여 병기를 판단한 결과 7례 중 1례에서 1기였던 것이 4기로 변화된 것을 보고하였다. Amthauer 등<sup>22</sup>은, 성인에 비해 소아 NHL에서 <sup>18</sup>FDG PET의 진단적 유용성이 떨어진다고 하였다. 이 연구 결과 6례의 환자 중 3례에서 <sup>18</sup>FDG PET을 시행함으로써 부가적으로 몇몇 림프절의 침범이 추가적으로 발견되었으나, 병기가 올라감으로써 항암화학요법의 강도가 변경된 예는 1례에 불과하였다. 또 다른 보고에 따르면<sup>23</sup>, 고식적인 영상 도구들과 <sup>18</sup>FDG PET의 결과를 비교하였을 때 차이가 없어서 최초 진단시 병기 설

정에 영향을 미치지 못하였다고 한다. 그에 반해, Miller 등<sup>24</sup>의 보고에 따르면, 24명의 HD와 7명의 NHL을 대상으로 시행한 <sup>18</sup>FDG PET 결과가 고식적인 영상 진단 도구의 결과와 67%에서만 일치하였고, <sup>18</sup>FDG PET 결과로 인해 31명의 환자 중 7명(22.6%)에서 더 높은 병기로 바뀌었고, 3명에서 더 낮은 병기로 바뀌었다. 본 연구에서는 40명의 NHL 환자를 대상으로 시행한 <sup>18</sup>FDG PET 결과가 고식적인 영상 진단 도구의 결과와 29명(72.5%)에서만 일치하였고, <sup>18</sup>FDG PET 결과로 인해 40명의 환자 중 7명(17.5%)에서 더 높은 병기로 바뀌어 치료하였다. 그러나 이미 언급한 바와 같이, 소아 NHL에서는 아직 소수의 연구만이 보고되고 있으며 특히 성인에서처럼 <sup>18</sup>FDG PET의 역할이 전향적 대기관 연구에서 정립된 것은 극히 제한적이므로, 상기의 연구 결과들이 <sup>18</sup>FDG PET의 효율성을 낮게 보고하였다고 하더라도 소아에서 앞으로 <sup>18</sup>FDG PET의 역할에 대한 더 폭넓고 다양한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다. 국내에서도 역시 성인을 대상으로 한 악성 림프종에서 <sup>18</sup>FDG PET의 역할 등에 관한 연구들이 있으나 소아에서는 연구된 바가 없는 상태이다.

악성 림프종으로 진단 받은 환자에 있어 병기를 결정하는 것은 적절한 치료 방법의 선택, 치료 후 효과를 판정, 또는 추적 관리하는 데 기초가 되는 중요성 이외에도 예후를 결정하는 요소라는 데 있어 의미가 크다. 성인 NHL과는 달리 소아 NHL은 상대적으로 고단계인 3-4기의 병기에 해당하는 환자가 많아 정확한 병기의 결정이 무엇보다 중요하다.

Murphy 분류법(Table 1)<sup>11</sup>에 따르면 소아 NHL의 병기 결정에서 3기와 4기를 구분짓는 것은 골수침범 또는 중추신경계의 침범 유무인데, 현재까지 골수 침범 여부를 확인하는 방법으로 양측 장골능 골수 생검이 절대적 표준으로 이용되어 왔으나 지금까지 연구들의 결과에 따르면 <sup>18</sup>FDG PET은 조직 생

검의 보조적인 수단인 동시에, 병변 자체에 의한 대사 이상을 비침습적으로 전신에 걸쳐 보여줄 수 있어 림프종 환자의 골수 침범을 평가하는데 유용하게 사용될 수 있다. 성인 NHL 환자의 30%-50% 정도에서 골수 침범이 확인되고 있으며<sup>25,26</sup>, 높은 병기의 NHL 환자의 18%-36% 정도에서 골수 침범이 나타나고 있다<sup>25-27</sup>. NHL에서의 골수 침범은 일반적으로 전체 골수의 30% 정도를 포함하며, 국한적이다<sup>28</sup>. 몇몇 연구의 결과에 따르면 높은 병기의 NHL에서 양측 골수 흡인 및 생검이 아닌 일측 골수 흡인 및 생검은 골수 침범을 확인하는 데 있어 믿을 만한 방법이 되지 못한다고 보고되고 있다<sup>29,30</sup>.

성인에서는 <sup>18</sup>FDG PET의 이러한 특성에 착안하여 침습적인 골수 흡인 및 생검과 비교하는 연구들이 진행되고 있으며, Muslimani 등<sup>31</sup>이 보고한 바에 따르면, 총 97례의 성인 NHL 환자에서 최초 진단시 골수 흡인 및 생검과 <sup>18</sup>FDG PET을 시행한 결과, 84례에서 두 결과가 일치하였다. 일치하지 않은 예 중 골수 흡인 생검상에서는 골수 침범이 없는 것으로 나타났으나 <sup>18</sup>FDG PET 상에서는 골수 침범이 있는 것으로 드러난 11례 중 환자 본인의 거부나 환자의 의학적 상태로 인해 재차 골수 흡인 및 생검을 시행하지 못한 경우를 제외하고, 영상 유도 재검을 시행한 6례 중 5례에서 골수 침범이 확인되었다. 또한 고도 NHL 환자에서 골수침범을 확인하는 데 있어 골수 생검과 <sup>18</sup>FDG PET 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(민감도  $P = 0.23$ , 특이도  $P = 0.64$ ). 이 결과는 골수 흡인 생검 상 골수 침범이 없는 것으로 판단된 몇몇 NHL 환자에서 <sup>18</sup>FDG PET을 이용하여 골수 침범을 확인할 수 있으며, 궁극적으로 영상 유도 골수 생검을 통해 정확한 판단과 함께 적절한 치료가 이루어지도록 할 수 있다는 것을 나타낸다.

이러한 보고들을 바탕으로 소아 NHL 환자를 대상으로 한 연구를 진행하게 되었으며, 40례의 소아 NHL에서 고식적인 영상 진단 및 골수 흡인 생검

만으로 3기에 해당되었던 환자군 28례에서  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 추가적으로 시행함에 따라 밝혀지지 않은 전신 골수의 섭취 증가를 찾아내고, 이에 따라 4기로 병기를 상향 조정하고 그에 따른 치료를 시행한 것이 이전에  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하지 않았던 3기 환자군과 비교하여 유의미한 생존율의 향상 ( $51.5 \pm 10.4\%$  vs  $96.4 \pm 3.4\%$ ,  $P = .005$ )을 보였다는 것은, 기존에 시행되었던 골수 생검이 전체 골수의 극히 일부만을 평가하게 됨으로써 음성 결과일 경우 종양 침범의 가능성을 완전히 배제하기 어렵다는 것을 시사하며, 이 결과를 응용하여  $^{18}\text{F}$ FDG PET의 전신 골수 영상을 추가적으로 시행하여 정확한 병기 결정을 하고 이에 합당한 치료가 시행됨으로써 생존율을 향상시키는 데 도움이 될 수 있을 것이라 판단된다.

또한 상기 결과를 응용하여  $^{18}\text{F}$ FDG PET에서 나타나는 골수 침범 부위를 평가함으로써 적당한 골수 생검 부위를 선택하는 데 도움이 될 뿐만 아니라, 비록 병기 진단에 있어  $^{18}\text{F}$ FDG PET 이 골수 생검을 완전히 대체할 수는 없다 하더라도 침습적인 직접 골수 생검의 필요성을 감소시킬 수 있을 것으로 여겨진다.

본 기관의 환자들을 대상으로 상기의 결과가 나온 것은 고무적이거나, 물론 이것만으로  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하였거나 시행하지 않았던 차이가 곧 생존율의 향상으로 이어질 수 있다는 결론은 무리가 있을 수 있다. 또한 단일 기관의 환자들을 대상으로 서로 다른 기간에 같은 병기의 환자들의 생존율을 비교하는 것은 몇 가지 오류적 변수로 작용할 수 있다. 그 이유로 첫째는 지지요법이 향상됨에 따라 암 환자의 생존율에 영향을 미칠 수 있다는 가능성이다. 이것을 알아보기 위해 연구자는 대조군으로 설정하였던 1988~2002년에 진단된 환자들의 생존 자료를 분석해 보았다. 그 결과 1,2기의 낮은 병기의 환자들에서도 사망자가 있었던 반면, 그 이후 진단받은 환자군 중 1,2기에 해당

하는 환자들의 생존율은 100%인 차이를 관찰할 수 있었다(Table 3). 이러한 생존율 차이를 알아보기 위해 기록된 자료를 검토해 본 결과 항암치료를 종료하지 못하고 치료 과정 중 패혈증이나 급성 신부전으로 사망하는 등 보존적 치료의 발달이 2002년 이후 진단받은 환자들의 생존율 향상에 도움이 되었을 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 이와 관련된 환자수가 많지 않아, 지지요법의 발달로 인한 생존율의 향상이 큰 변수로 작용하지는 못하였을 것으로 판단된다. 또 다른 가능성으로 시대가 바뀔에 따라 소아 NHL의 치료법이 변화하고 발달함으로써 생존율이 자연적으로 향상되었을 수 있다는 점이다. 실제로 1990년대 후반 이후 본원 소아 NHL 항암화학치료 프로토콜이 변경되었다. 이러한 가능성에 대하여 2004년에 유 등<sup>10</sup>이 보고하였던 논문 결과와 비교분석하여 보았다. 1991년 1월 1일부터 2000년 12월 31일까지 10년간 진단받은 한국 소아 악성림프종 환자를 대상으로 한 다기관 후향적 연구에서, NHL 치료 성적을 보면 5년 생존율이 3기는  $59.7 \pm 4.4\%$  (n=139), 4기는  $45.8 \pm 3.9\%$  (n=173)이었다. 이 조사 연구에서 각 기관별로 사용된 치료 프로토콜은 각기 다른 것으로 되어 있다. 본 논문 연구에서 조사한 1998년부터 2002년 사이에 진단받은 환자군의 5년 생존율과 비교해 볼 때 3기  $51.5 \pm 10.4\%$  (n=23), 4기  $72.2 \pm 10.6\%$  (n=18)로 2년여의 기간 차이는 있으나 3기 환자군의 치료 성적이 비슷한 것으로 보아 항암화학치료 프로토콜의 차이로 인한 생존율의 변화는 미미한 것으로 판단된다. 반면 4기 환자의 치료 성적 차이는 <sup>18</sup>FDG PET을 이용한 골수 침범에 따른 병기 재설정으로 인한 본 연구의 생존율 향상의 결과로 판단될 수 있다. 이러한 결과의 차이는 치료 방침의 차이가 미치는 영향이 있을 수 있음을 감안한다 하더라도, 고식적인 방법으로 같은 병기로 진단된 환자군에서 최초 진단시 <sup>18</sup>FDG PET을 시행한 것이 정확한 병기 설정과 나아가 적절한 치료에 도움이 될 수 있다는 판

단을 충분히 뒷받침할 수 있다고 사료된다.

그러나 본 연구는, 아직 소아 NHL을 대상으로  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행한 역사가 길지 않고 단일 기관의 소수를 대상으로 한 후향적 연구라는 한계점이 있다.  $^{18}\text{F}$ FDG PET이 골수 침범을 확인하는 데 매우 민감하고 특이적일지라도, 감염, 염증, 과립구 생성 촉진 인자 등에 의해 영향을 받아 위양성의 결과를 보일 수도 있으므로 이러한 조건에 대한 충분한 검토도 필요하다. 앞으로 소아 NHL에서의  $^{18}\text{F}$ FDG PET의 역할에 대한 포괄적인 고찰을 위해 진단 당시부터 모든 조건을 균일화하여 전향적, 다기관 연구가 병기 결정을 포함하여 치료 중 치료 반응의 평가 및 예측, 치료 종료 후 잔류 종물의 평가 및 추적 관찰에 이르기까지 짜임새있게 진행되어야 할 것으로 생각된다. 현재까지 소아 NHL 이외에도 고형종양에서  $^{18}\text{F}$ FDG PET은 최초 진단 이후 대개 평균적으로 3회 정도의 항암화학요법 기간을 간격으로 추적 관찰이 이루어지고 있는데, 균일화된 전향적 연구를 통하여, 최근 성인 NHL에서 최초 진단 이후 첫 번째 항암화학요법 종료에서 두 번째 항암화학요법 사이의 기간에 시행한 추적 관찰  $^{18}\text{F}$ FDG PET의 결과를 비교함으로써 예후 예측이 가능하다고 보고되고 있어, 소아에서도 최초 진단시와 항암화학요법을 시작한 후 조기에 추적 관찰을 시행함으로써 예후 예측 인자로서의 역할을 평가해 볼 수 있을 것이다. 또한 NHL 뿐만 아니라, 암세포의 기능적 측면을 평가하는 전신 영상 도구라는 특성을 이용하여, 신경모세포종(neuroblastoma)이나 윌름스종양(Wilms tumor) 등의 다른 고형 종양에서도 유사한 연구를 진행해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

## V. 결론

$^{18}\text{F}$ FDG PET은 비침습적인 전신 영상 도구로서, 종양 세포의 기능적인 측면을 반영함으로써 현재까지 성인 비호지킨림프종에서 병기 결정, 치료 반응 평가 및 치료 종료 후 잔류 종물의 평가 등에서 CT, MRI 등을 포함한 고식적인 영상 도구를 보조하며 오히려 더 높은 민감도와 특이도를 보이는 훌륭한 영상 진단 도구로서 각광받고 있다. 그러나 소아에서는  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 이용한 연구가 아직 많이 이루어지지 않았으며, 국내에서는 보고된 연구가 없는 실정이다. 이에 본 연구에서는 NHL을 진단받은 환아들을 대상으로  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행하여 골수 침범 여부를 재평가함으로써, 총 40례 중 7례(17.5%)에서 기존의 고식적인 방법으로 설정한 병기보다 높은 병기로 재설정되어 치료하였다. 이를 바탕으로 같은 3기에서  $^{18}\text{F}$ FDG PET을 시행한 군과 시행하지 않은 군으로 분류하여 생존율을 비교하였고, 더 진행된 병기로 설정됨에 따라 생존율에 통계학적으로 유의미한 ( $P = .005$ ) 차이를 보였다. 이는 골수 흡인 및 생검이 전신의 골수 중 극히 일부만을 반영하여 위음성을 보일 수 있는 것에 비해,  $^{18}\text{F}$ FDG PET이 전신 영상으로서 골수 침범을 잘 반영할 수 있고, 골수 생검의 한계를 보완함으로써 궁극적으로 병기 결정에 영향을 미쳐 적절한 치료가 시행될 수 있도록 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.



## 참고문헌

1. Pauwels EK, Ribeiro MJ, Stoot JH, McCresey VR, Bourguignon B, Maziere B. FDG accumulation and tumor biology. *Nucl Med Biol* 1998;25:317-22.
2. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole-body positron emission tomography using 18-fluorodeoxyglucose for posttreatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429-33.
3. Kostakoglu L, Agress Jr H, Goldsmith SJ. Clinical role of FDG PET in evaluation of cancer patients. *Radiographics* 2003;23:315-40.
4. Shankar A, Fiumara F, Pinkerton R. Role of FDG PET in the management of childhood lymphomas – case proven or is the jury still out? *Eur J Cancer* 2008;44(5):663-73.
5. Miller E, Metser Ur, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:689-94.
6. Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeeck J, Van Marck E. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 1997;10:1547-51.
7. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al. Report of an international workshop to standardize response criteris for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin*

- Oncol 1998;17:1244-58 [Erratum in J Clin Oncol 2000;18:2351].
8. Fisher SG, Fisher RJ. The epidemiology of non Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004;23:6524-34.
  9. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996;334:1238-48.
  10. Lyu CJ, Kang IJ, Koo HH, Kook H, Kim SK, Ghim TT, et al. Epidemiology and clinical outcome in children with malignant lymphoma in Korea. *Korean J Pediatr Hematol-Oncol* 2004;11:153-63.
  11. Advani SH. Childhood non-Hodgkins lymphoma. *Indian J Pediatr* 1993;60:245-8.
  12. Brousse N, Vasilliu V, Michon J, Canioni D. Pediatric non-Hodgkin lymphomas. *Ann Pathol* 2004;24:574-86.
  13. Byun BH, Kim KM, Woo SK, Choi TH, Kang HJ, Oh DH, et al. Image-based assessment and clinical significance of absorbed radiation dose to tumor in repeated high-dose (131)I anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Mol Imaging* 2009;43:60-71.
  14. Hong SP, Hahn JS, Lee JD, Bae SW, Youn MJ. 18F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and 67 Ga scan. *Yonsei Med J* 2003;44:779-86.
  15. Yun M, Kim YJ, Moon JW, Park SJ, Lee JD. Detection of lymphomatous marrow infiltration using F-18 FDG PET at initial staging and after chemotherapy. *Korean J Nucl Med* 2003;37:171-7.
  16. Gross TG, Termuhlen AM. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Oncol Rep*

- 2007;9:459-65.
17. Mora J, Filippa DA, Qin J, Wollner N. Lymphoblastic lymphoma of childhood and the LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> protocol: the 30-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Cancer* 2003;98:1283-91.
  18. Brecher ML, Schwenn MR, Coppes MJ, Bowman WP, Link MP, Berard CW, et al. Fractionated cyclophosphamide and back to back high dose methotrexate and cytosine arabinoside improves outcome in patients with stage III high grade small non-cleaved cell lymphomas (SNCCCL): a randomized trial of the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:526-33.
  19. Yun MJ, The role of FDG PET in malignant lymphoma. *Korean J Nucl Med* 2002;35:53-63.
  20. Song JS, Youn HS, Im HJ, Ghim T, Moon HN, Seo JJ. Treatment outcome and prognostic factors for children with advanced non-Hodgkin's lymphoma at a single institution. *Korean J Hematol* 2006;41:157-66.
  21. Hermann s, Wormanns D, Pixberg M, Hunold A, Heindel W, Jurgens H, et al. Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. *Nuklearmedizin* 2005;44:1-7.
  22. Amthauer H, Furth C, Denecke T, Hundsdoerfer P, Voelker T, Seeger K, et al. FDG-PET in 10 children with non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up. *Klin Padiatr* 2005;217:327-33.
  23. Depas G, De Barys C, Jerusalem G, Hoyoux C, Dresse MF, Fassotte MF, et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:31-8.
  24. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, et al. Role of

- 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young patients. *J Comput Assis Tomogr* 2006;30:689-94.
25. Conlan MG, Bast M, Armitage JO, Weisenburger DD. Bone marrow involvement by non-Hodgkin's lymphoma: the clinical significance of morphologic discordance between the lymph node and bone marrow. Nebraska lymphoma study group. *J Clin Oncol*. 1990;8:1163-72.
  26. Bennett JM, Cain KC, Glick JH, Johnson GJ, Ezdinli E, O'Connell MJ. The significance of bone marrow involvement in NHL: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1986;4:1462-9.
  27. McKenna RW, Bloomfield CD, Brunning RD. Nodular lymphoma: bone marrow and blood manifestations. *Cancer* 1975;36:428-40.
  28. Foucar K, McKenna RW, Frizzera G, Brunning RD. Bone marrow and blood involvement by lymphoma in relationship to the Lukes-Collins classification. *Cancer* 1982;49:888-97.
  29. Brunning RD, Bloomfield CD, McKenna RW, Peterson LA. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic disease. *Ann Intern Med* 1975;82:365-6.
  30. Juneja SK, Wolf MM, Cooper IA. Value of bilateral bone marrow biopsy specimens in NHL. *J Clin Pathol* 1990;43:630-2.
  31. Muslimani AA, Farag HL, Francis S, Spiro TP, Chaudhry AA, Chan VC, et al. The utility of 18-F-Foulorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2008;31:409-12.

## Abstract

Clinical significance of increased bone marrow uptake in  
 $^{18}\text{F}$ FDG PET (Positron Emission Tomography)  
of childhood non-Hodgkin's lymphoma

Haneul Lee

*Department of Medicine*  
*The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Chuhl Joo Lyu)

**Objective:** To assess the role of increased bone marrow uptake in  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) PET in pediatric non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients.

**Materials and methods:** We retrospectively reviewed charts of all histologically proven pediatric NHL from 1988 to December 2008. 56 patients were diagnosed between January 1988 and December 2002. All underwent posterior iliac crest bone marrow biopsy without  $^{18}\text{F}$ FDG PET. 40 patients were diagnosed between January 2003 and December 2008, and all underwent bone marrow biopsy and  $^{18}\text{F}$ FDG PET at diagnosis. Log-rank test was performed to evaluate the effect of increased bone marrow uptake of  $^{18}\text{F}$ FDG-PET in 5-year survival.

**Results:** Among 40 patients who underwent bone marrow biopsy and  $^{18}\text{F}$ FDG PET at diagnosis, result of bone marrow biopsy and  $^{18}\text{F}$ FDG PET were concordant in 29 patients. Among 11 discordant patients, 1 case showed positive bone marrow biopsy result and

negative  $^{18}\text{F}$ FDG PET result. There were 10 patients whose bone marrow biopsy result was negative and  $^{18}\text{F}$ FDG PET result was positive. Among them, 2 cases underwent chemotherapy of stage III according to bone marrow biopsy result and 7 cases were upstaged to stage IV according to  $^{18}\text{F}$ FDG PET result. There was no influence on stage in 1 case as he was confirmed with central nervous system involvement. The 5-year survival of stage III group without  $^{18}\text{F}$ FDG PET was  $51.5\pm 10.4\%$ . In stage III group with  $^{18}\text{F}$ FDG PET, the 5-year survival was  $96.4\pm 3.4\%$  and there was statistically significant difference between two groups ( $P = .005$ ).

**Conclusions:**  $^{18}\text{F}$ FDG PET findings at diagnosis in pediatric non-Hodgkin's lymphoma can be used for upstaging in patients whose initial bone marrow biopsy result was negative, and upstaging can be lead to statistically significant prolonged survival ( $p = .005$ ).  $^{18}\text{F}$ FDG PET shows potential to detect bone marrow involvement much more sensitive than conventional posterior iliac crest bone marrow biopsy and to help image-guided bone marrow biopsy for accurate initial staging.

---

Key Words : lymphoma, pediatrics,  $^{18}\text{F}$ FDG PET, bone marrow