'99 춘계학술발표회 논문집
한국원자력학회

Tc-99m Teterofosmin과 Tc-99m Sestamibi 유방 신티그라피의 비교연구: Tc-99m Teterofosmin의 1시간 조기 섭취제거율과 약제내성유전자(MDR gene 1)발현관계

Tc-99m Tetrofosmin in breast cancer comparative study with Tc-99m sestamibi: Early washout of Tc-99m tetrofosmin for assessment of MDR gene 1 expression

박정미, 최준영, 윤준기, 최용, 최연성, 양정현[1], 남석진[1], 고영혜[2],
이경한, 김상은, 김병태

핵의학과, 일반외과[1], 진단 병리과[2]
성균관의대 부속 삼성서울병원

요약

유방암을 진단하는 데에 Tc-99m Tetrofosmin(TF)의 유용성을 Tc-99m Sestamibi(MIBI)와 비교 평가하였다. 유방종양환자 55 명중 28 명은 MIBI 신티그라피로 나머지 27 명은 TF 신티그라피를 시행하였다. 유방암을 진단하는 MIBI와 TF 유방 신티그라피의 예민도, 특이도, 정확도는 77.7%, 55.5%, 83.9%와 70.6%, 61.1%, 83.3%이었다. 1시간 지연영상으로 약제내성유전자의 발현 정도를 반영하는 지를 평가하기 위해 TF 섭취제거율을 구하여 종양의 P당단백질의 양과 비교하였다. 추가로 유방암환자들 15 명의 신티그라피상에서 종양대 배경비(T/Bg)와 종양의 섭취제거율(WR)을 구하였다. 평균 섭취제거율은 0.35±0.09로 종양내 P-당단백질의 양과 유의한 상관관계가 있었다(rho=0.73, p<0.01). TF는 유방암 진단에 유용하다. TF의 섭취제거율은 약제 내성유전자의 발현과 유의한 상관관계를 보이며 1시간 섭취제거율로 약제 내성유전자의 발현을 평가하는 데 충분하리라 생각한다.

Abstract

The usefulness of TF for detection of breast cancer was investigated and compared with Tc-99m Sestamibi(MIBI). We performed scintimammography(SM) in a total of 55 patients with breast tumors, 28 patients underwent MIBI SM other 27 patients underwent TF SM. Sensitivity, specificity, and accuracy values obtained with MIBI and TF SM for breast cancer were 73.7%, 58.9%, 83.9% and 70.6%, 61.1% and 83.3%, respectively. Also we investigated whether early imaging with TF may be used for evaluating Pgp status in breast cancer patients. Fifteen patients with breast cancer were evaluated. Tumor/background ratio(T/Bg) and washout rates(WR) were calculated, which were compared with the amount of Pgp staining in tumour cells. The average WR were 0.35±0.09. The WR demostrated significant correlation with the amount of Pgp expression (rho=0.73, p<0.01). TF was effective in detecting breast cancer. TF washout at 1hr showed good correlation with the amount of Pgp. Thus 1hr delay imaging with TF may suffice for evaluating Pgp status in breast cancer patients.

목적

MIBI는 유방암을 비롯하여 두경부 종양, 갑상선 종양, 폐암등 종양을 진단하는 방사성 약제로 유용성이 널리 보고되었으며 또한 종양의 약제 내성 유전자(MDR gene) 발현정도와 관계가 있다.[1-4] MIBI와 함께 심근 혈류를 반영하는 TF은 유방암에서도 MIBI와 유사한 섭취양상을 보이며 또한 in vitro 연구에서 약제 내성 유전자 발현과 관계가 있음을 보여주고 있다.[5-7] 우리는 TF을 이용하여 유방암을 진단하고 in vivo 에서 TF 섭취제거율과 약제 내성 유전자의 발현정도를 반영하는 P 당단백질의 양과 상관관계가 있는 지와 기존의 주사 후 3-4시간 에 얻는 지연영상 획득시간을 앞당겨 1 시간 영상으로 충분한지 알아보고자 하였다.

대상

1997년 12월부터 1998년 4월까지 유방종양으로 내원한 환자들을 대상으로 하였다. 총 55명의 대상환자들중 28명의 환자들(평균 연령: 44.54±9.02 세)에서 MIBI 유방 신티그라피를 시행하였고, 27명의 환자들(평균 연령: 46.65±10.32 세)은 TF 유방 신티그라피를 시행하였다. 이들은 유방 신티그라피후 모두 수술을 시행받았다.

방법

Tc-99m Sestamibi와 Tc-99m Tetrofosmin의 비교를 위한 검사

740 MBq의 Tc-99m Sestamibi 또는 Tc-99m Tetrofosmin을 종양이 위치한 유방의 반대측 팔에 정맥주사하고 5분과, 3시간째 흉부의 영상을 얻었다. 흉와자세로 흉부의 양 측면, 전면, 후면영상을 각각 10분씩 획득하였다. 종양이 양측에 있는 경우와 일측 유방에 여러 개의 종양이 있는 환자, 유방 신티그라피 시행 1주일이내 세침검사 또는 조직검사를 받은 환자는 제외하였다.

영상 분석

환자의 정보를 모른 체 두 명의 관찰자가 육안으로 합의하며 평가하였다. 유방종양과 주변 배경의 섭취정도를 비교하여 종양이 보이지 않을 때를 0, 약간 증가는 1, 뚜렷이 증가는 2로 주었다. 조기 종양의 섭취정도가 2이상이거나 1이고 지연에서 증가하거나 같을 때를 악성으로 보았고 조기영상에서 1이고 지연에서 섭취정도가 감소하거나 0인 경우는 양성으로 간주하였다.

Tc-99m Tetrofosmin의 1시간 섭취제거율을 평가하기위한 검사

740 MBq의 Tc-99m Tetrofosmin을 정맥주사한 후 5분과 1시간 째, 흉부의 양 측면영상을 얻었다. 대상으로 한 15명 침습성 선암환자들은 수술 후 종양조직에서 면역조직학적 검사를 통해 P-당단백질 (Pgp)양을 반정량적으로 측정하였다. 종양/배경비와 종양의 섭취제거율과 종양내 P-당단백질 염색 양성인 세포의 양을 비교하였다.

영상 분석

5분과 1시간째 측면 영상에서 종양부위에 일정한 크기의 관심영역을 그리고 반대측 유방전체를 배경으로 하였다. 종양대 배경비(T/Bg)와 종양의 섭취제거율(WR)을 구하였다.

결과

Tc-99m Sestamibi와 Tc-99m Tetrofosmin 유방 신티그라피의 비교

MIBI 유방신티그라피를 시행한 28명(악성;19, 양성;9, 종양의 크기 악성;3.03±2.87 cm, 양성;1.92±1.33 cm)이었다. TF 유방신티그라피를 시행한 27명(악성;17, 양성;10, 종양의 크기 악성;2.41±1.55 cm, 양성;1.52±0.83 cm)이었다.

Table 1.

sestamibi		Tetrofosmin	
IDP	1	FC	2
BPT	1	BPT	1
FA	3	FA	3
DH	2	DH	1
SF	1	SF	1
No residual malig.	1		
DCIS	3	DCIS	5
IDC	16	IDC	12
Total	28		27

IDP; intraductal papillomatosis, BPT; benign phylloides tumor, FA; fibroadenoma, DH; ductal hyperplasia, SF; stromal fibrosis, DCIS; ductal carcinoma in situ, IDC; infiltratic ductal carcinoma, No residual malig.; no residual malignancy

두 검사방법에서 종양의 크기가 1 cm이하의 비는 21.4%(6/28), 25.9%(7/27)이었다. 종양의 섭취정도를 육안으로 평가하여 악성을 진단하는 데 있어서 MIBI와 TF 유

방 신티그라피의 예민도, 특이도, 정확도는 73.7%, 58.9%, 83.9%와 70.6%, 61.1%, 83.3%이었다. 조기영상에서 종양의 섭취정도가 약간 높으나 지연영상에서 섭취가 감소하여 보이지 않거나 조기영상에서부터 섭취증가가 관찰되지 않은 군에서 악성은 각각 2명과 5명이었다. 이 들 중 MIBI 를 시행한 환자 2명중 1명에서 P 당단백질이 존재하였으며, TF 에서는 5명중 3명에서 P 당단백질이 확인 되었다.

Tc-99m Tetrofosmin의 1시간 종양 섭취제거율 평가

이상의 결과를 바탕으로 TF 의 종양 섭취제거율과 종양의 P-당단백질의 양과 상관관계를 보기위하여 추가로 15명의 유방암환자들을 대상으로 연구하였다. 대상 환자의 종양의 평균 크기는 2.5±1.3 cm, 범위 1.0-4.6 cm이었다. 5분째 획득한 TF 유방 신티그라피에서 종양대 배경비의 평균값은 3.6±1.3이었고, 1시간 째 얻은 종양대 배경비의 평균값은 3.1±1.2이었다. 평균 섭취제거율은 0.35±0.09이었고 종양내 P-당단백질의 양과 유의한 상관관계가 있었다(rho=0.73, p<0.01). 그러나 5분째 구한 종양/배경비(rho=-0.12)와 1시간째 구한 종양/배경비(rho=-0.46)는 종양내 P-당단백질의 양과 유의한 상관관계가 없었다.

토론

환자의 정보를 모르고 유방 신티그라피를 판독할 때 대략적인 MIBI의 예민도와 특이도는 약 70%내외로 보고하고 있다.[4] 유방종양이 촉지되는 경우 예민도와 특이도는 이보다 높다고 한다. 다른 연구결과와[1,3,5] 비교할 때 이 검사의 예민도와 특이도는 상대적으로 낮다. 이유는 임상정보없이 판독하였고, 대상 종양의 크기가 1 cm 보다 작은 종양이 상대적으로 많이 포함되었기 때문으로 판단된다 [MIBI; 6/28(21.4%), TF; 7/27(25.9%)]. 또 다른 이유로는 정상 유방중 종양으로 오인되는 섭취증가가 있었으며 전체 환자의 5/54(9.3%)를 차지하였다. MIBI 는 유방암의 선별검사로서 치밀한 유선조직을 가진 젊은 여성과 수술후 재발을 진단하는 데에 유방 X-선 촬영술이 애매한 경우 상당한 도움을 줄 것으로 기대한다. 그러나 치밀한 유선 조직에서 정상적인 섭취증가는 보고된 바 없다. 한편 MIBI 와 비슷한 섭취양상을 가지는 것으로 생각되는 TF 은 in vitro에서 종양에서 섭취, 제거율과 약제 내성유전자의 발현상관관계에 관한 많은 실험적 연구가 있다.[6-7] 우리는 실제 임상적

으로 이들의 상관관계를 연구하였다. TF 은 MIBI 와 함께 유방암을 진단하는 데에 있어서 유용하며 신티그라피상 구한 종양의 섭취제거율은 약제 내성유전자의 발현과 유의한 상관관계가 있다. 1시간 지연 TF 유방 신티그라피로 약제 내성유전자발현의 상관관계를 보기에 충분하다고 생각한다. 와 비교하여 TF의 진단적 유용성을 알아보았다. 소형 감마 카메라와 같은 영상기법을 이용한 진단 연구가 작은 종양을 진단하는 데 예민도를 더 높일 수 있을 것으로 생각한다. 종양의 섭취제거율을 이용하여 구한 약제내성유전자의 발현정도와 환자의 장기 예후와 상관관계에 대한 추가연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

Tc-99m Teterofosmin은 유방암을 진단하는 데에 유용하며 신티그라피상 구한 종양의 섭취제거율은 약제 내성 유전자의 발현과 유의한 상관관계가 있다. 1시간 지연 영상으로 약제 내성 유전자 발현의 상관관계를 보기에 충분하다고 생각한다.

참조

1. Khalkhali I et al The complementary role of ^{99m}Tc Sestamibi prone breast imaging for diagnosis of breast carcinoma, Radiology 1995; 196:421-6

2. Born HS et al ^{99m}Tc Sestamibi uptake in small lung cancer; A predictor of reponse to chemotherapy (abstract), J Nucl Med 1996;37:67

3. Kao C et al, The use of of ^{99m}Tc methoxybutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses Eur J Nucl Med 1994;21 432-6

4. H. Palmedo et al Scintimammography with c^{99m}Tc methoxybutylisonitrile: results of a prospective European multicentre trial Eur J Nucl 1998;25 375-85

5. Piwinica-Worms D et al Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an orgaotechnetium complex, Cancer Res 1993;53:977-84

6. Khalkhali I et al Scintimammography:the new role of ^{99m}Tc sestamibi imaging for the diagnosis of breast carcinoma Q J Nucl Med 1997;41:231-8

7. L. Maffioli et al Breast cancer seeking agents: basic approach Q J Nucl Med 1997;41:211-24

8. Ballinger JR et al Techentium-^{99m}-tetrofosmin as a substrate for

P-glycoprotein: in vitro studies in multidrug-resistant breast tumour cells J Ncul Med 1996;37:1578-82

9. Ballinger JR et al Accumulation of ^{99m}Tc tetrofosmin in breast tumour cells in vitro role of multidrug-resistance P-glycoprotein J Ncul Med 1995;36:202P