



양전자 방출 촬영을 이용한 암 대사 영상

Imaging of Cancer Metabolism using Positron Emission Tomography

윤 미 진 · 이 종 두 | 연세의대 핵의학과 | Mi Jin Yun, MD · Jong -Doo Lee, MD

Division of Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine

E-mail : yunmijin@yuhs.ac

J Korean Med Assoc 2009; 52(2): 113 - 120

Abstract

In the 1920's, Warburg reported an observation that cancer cells depend on glycolysis even in the presence of available oxygen likely due to impaired function of mitochondria. Since then, this Warburg's effect has been the most important hypothesis in cancer metabolism and is considered as a seventh hallmark of many human cancers. Aerobic glycolysis was originally attributable to increased bioenergetic needs in rapidly proliferating cancer cells. Recently, biosynthetic aspects of aerobic glycolysis, which reprograms cancer metabolism to synthesize macromolecules such as nucleotides, fatty acids, amino acids, etc., are under active investigation. Introduction of positron emission tomography (PET) and metabolic radiotracers including F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) and C-11 acetate made it possible to image cancer metabolism in vivo and to renew the interests on this issue. Studies have found that cancer cells with highly glycolysis features are associated with resistance to many chemotherapeutic regimens and radiation treatment. Therefore, development of glycolytic inhibitors can have an incremental effect to conventional treatments. In addition, functional imaging with metabolic radiotracers will continuously play important roles in detecting cancers and monitoring therapeutic responses to novel anti-metabolic approaches to cancer cells.

Keywords: Cancer metabolism; PET; Glycolysis

핵심 용어: 암 대사; 양전자방출 단층촬영; 당분해

서론

암 세포는 여러 유전자의 변형에 따른 특성으로 혈관 신 생능 증가, 세포 고사 회피, 성장 인자의 자급, 성장 억제 유발 인자에 대한 감수성 저하, 그리고 주변 침범과 원격 부위로의 전이를 보이는 무한히 자라는 능력을 가진 세포이다(1). 암세포의 특성 중 반세기 전부터 많은 연구가 있

어 왔으나 최근에 영상이 가능해짐에 따라 각광을 받게 된 것이 암세포의 대사 변화이다. 암세포는 세포 내 산소가 부족한 상황뿐 아니라 충분한 상태에서도 해당 작용에 크게 의존성을 보인다. 1920년대 Otto Warburg는 이러한 현상에 대해 미토콘드리아 대사 이상에 의한 보상 작용으로 설명하였으나 암세포에서 미토콘드리아의 이상이 해당 작용 증가의 원인인지 결과인지에 대해서는 아직 명확하지 않다(2).

정확한 기전에 대한 연구가 지속되고 있는 한편 암세포에서 보이는 포도당 대사 이상은 현재 임상에서 암의 감별 진단, 병기 결정, 치료 효과 판정, 재발 발견 등에 활발히 이용되어 기존의 암 진단과 치료에 비해 우수성이 탁월하다.

포도당 대사 이상을 이용하여 암을 진단할 수 있게 된 것은 방사성 동위원소를 이용한 기능 영상 기술의 발전에 의한 성과이다. 포도당을 방사성 동위원소인 F-18으로 표지하면 정상 포도당과 같이 세포막 운반체에 의해 세포 내로 섭취되어 hexokinase에 의해 인산화된 다음 대사 중간 산물로 세포에 오래 남아 영상을 시행할 수 있는 시간을 확보할 수 있게 된다. 뿐만 아니라 대부분의 암세포는 정상 세포에 비해 해당 작용이 매우 증가되어 있어 다량의 방사선을 방출한다. 과거에는 생체 내 방사선을 예민하게 검출하는 것이 기술적으로 용이하지 않았다. 그러나 positron emission tomography (PET, 양전자 방출 단층 촬영)의 등장으로 방사성 포도당 유사체를 포함한 암세포의 전신적 분포 및 섭취 정도를 정량적으로 평가할 수 있게 되었다. 즉, PET은 양전자를 방출하는 방사성 동위원소 화합물을 생체 내 주입하고 그 분포를 가장 예민하게 감지할 수 있는 영상 기기이다. 원리를 간략하게 설명하면, 양전자는 생체 내에서 전자와 반응하여 소멸 현상을 일으키고 물질에서 에너지 형태로 변하게 되어 환자로부터 방출된다. 방출된 에너지를 PET 기기를 이용하여 검출하고 검출된 정량적 정보를 3차원 공간에 재구성하면 영상을 얻게 된다. 최근에는 PET과 computed tomography (CT)를 결합한 형태의 PET/CT가 개발되어 기능 및 해부학적 정보 제공이 한 영상에서 가능하게 되어 임상 유용성이 증가되었다(3).

암 대사를 연구하는 데 있어 가장 많이 이용되는 방사성 동위원소는 앞에서 언급한 바와 같이 F-18 flurodeoxy-glucose (FDG) 이다. 이 외에도 다양한 암 대사를 평가할 수 있는 양전자 방출 화합물로는 C-11 또는 F-18 표지된 아세테이트, choline, thymidine, 아미노산, 저산소증 탐지 추적자 등이 있으며 본 특집에서는 방대한 암 대사 전체를 다루기 보다는 영상을 통한 암 대사 연구가 가장 활발히 이루어진 F-18 FDG와 C-11 acetate를 중심으로 암 대사의 평가와 이용에 대해 기술하고자 한다.

암의 포도당 대사

1. 해당 작용과 에너지 생성

상술한 바와 같이 포도당은 암 세포가 가장 좋아하는 대사 기질이다. 포도당은 다양한 glucose transporter (GLUT), 특히 GLUT-1에 의해 세포 내로 섭취되면 세포질에서 해당 작용에 의해 두 개의 pyruvate가 되고 이 때 2 mole의 ATP와 NADH를 만든다. 산소가 얼마나 충분한가에 따라 pyruvate는 탄소 골격의 산화를 통한 에너지 형성을 위해 미토콘드리아 기질의 tricarboxylic acid (TCA) cycle로 들어가 pyruvate dehydrogenase에 의해 acetyl CoA가 되고 oxaloacetate와 결합하여 citrate를 형성한다. 그 다음 여러 TCA cycle의 단계를 거치게 되고 결국 이산화 탄소가 된다. 이 과정에서 형성되는 NADH나 FADH2와 같은 물질은 전자 전달계로 이동하고 호흡 단백질들을 통해 산소에 전자를 전달하여 물을 만든다. 이 때 생기는 proton gradient를 이용하여 36mole의 ATP가 생성되는 산화적 인산화가 정상 세포에서의 일반적인 포도당 대사이다. 암세포에서는 산소가 부족하거나 부족하지 않더라도 어떠한 이유로 미토콘드리아의 기능에 손상이 생겨 정상적인 포도당 대사가 이루어지지 않고 여러 형태의 편향된 포도당 대사가 일어나게 된다. 그 중 하나는 세포질에서 해당 작용에 의해 에너지를 만들고 pyruvate가 lactate로 전환되는 것이다. 이 과정 중 해당 작용에서 만들어진 NADH를 재사용하게 되고 세포 내 redox state를 유지하게 되는 것이 Warburg가 제시한 바와 같은 가장 고전적 암 대사를 설명하는 가설이다.

2. 세포 내 물질의 생합성에 있어 포도당의 역할

최근에는 상술한 에너지 형성만을 위한 해당 작용의 증가로는 암세포와 같이 빨리 분열, 성장하는 세포에서는 이에 필요한 핵산, 아미노산, 지질과 같은 여러 중요한 물질의 생합성 및 공급이 원활하지 못하게 됨으로 해당 작용의 증가를 생합성 측면에서 재평가하고 있다(4). 포도당을 통한 nucleotide의 합성은 pentose phosphate pathway (PPP)를 통해 이루어지는데 이 때 형성되는 NADPH는 세포 내의 지질 합성하는데 이용되거나 redox state를 조절하는 항산

화제로 암세포를 reactive oxygen species에 의한 세포 고사에 저항성을 갖게 한다(5, 6). 암세포에서는 PPP를 통해 nucleotide를 합성하는 것 이외에 transketolase에 의해 PPP의 중간 산물인 ribulose-5-phosphate를 fructose-6-phosphate와 glyceraldehyde-3-phosphate로 전환하여 다시 pyruvate를 형성하는데 transketolase의 발현은 나쁜 임상 예후와 관련이 있다(7). 또한 포도당은 분해되어 TCA cycle을 유지하는 데 필요한 기질을 공급해 주기도 하며 이를 통해 TCA cycle의 oxaloacetate와 α -ketoglutarate는 aspartate와 glutamate로 전환되어 다른 아미노산이나 nucleotide 합성에 이용된다.

3. 포도당을 이용한 지질 합성

포도당에 의한 지질 합성은 새로운 항암 표적으로 최근 많은 관심을 받고 있는 대사 경로이다(8). 암세포는 빠른 세포 분열을 위한 세포막 형성, redox state 유지, DNA 복제, 세포 고사 등 다양한 이유에 의해 지질 합성에 대한 요구가 높아 fatty acid synthase의 활성이 증가되어 이 효소를 억제하는 약들이 새로운 항암 표적으로 연구가 이루어지고 있다(9). 포도당에 의한 지질 합성 경로를 살펴 보면 우선 포도당은 pyruvate로 분해되어 미토콘드리아로 이동하여 acetyl CoA가 되고 citrate synthase에 의해 citrate가 된다. 암세포에서는 미토콘드리아 막을 구성하는 지질의 변화로 tricarboxylate transporter를 통한 citrate에 대한 투과성이 증가하게 되고 세포질로 이동된 citrate는 다시 ATP citrate lyase에 의해 oxaloacetate와 acetyl CoA로 분해된다. 세포질의 acetyl CoA는 지방산이나 콜레스테롤 등 여러 종류의 지질 합성에 쓰이게 된다(10). 세포질의 oxaloacetate는 malate dehydrogenase에 의해 malate로 전환되어 미토콘드리아로 돌아가거나 세포질에서 lactate로 될 수 있다(4, 11). Oxaloacetate가 malate로 되어 미토콘드리아로 돌아가지 않는 경우 TCA cycle이 유지될 수 없고 이를 충족하기 위해 미토콘드리아의 pyruvate가 pyruvate carboxylase에 의해 oxaloacetate가 될 수 있으나 많은 cancer에서 pyruvate carboxylase가 억제되어 있어 이러한 방법 보다는 glutamine에 의해 α -ketoglutarate가 되어 TCA

cycle을 보전하는 경로가 중요한 것으로 알려져 있다(12~15).

4. 당 대사 증가에 종양 미세 환경이 미치는 영향

암세포에서 포도당 대사가 증가하는 다른 중요한 요인으로 종양 미세 환경의 변화가 있다. 암세포가 여러 층으로 증식하게 됨에 따라 혈관으로부터 산소나 영양분 등의 공급이 모자라게 되고 이를 극복하는 과정으로 전사 인자 hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α)의 안정화가 유발된다. 이외에도 HIF-1 α 안정화에 기여하는 기전으로 미토콘드리아의 TCA cycle 이상에 따른 pyruvate, lactate, oxaloacetate, α -ketoglutarate 등의 기질 농도 변화, epidermal growth factor, insulin, nitrous oxide, Akt 등이 있다(16, 17). 안정화된 HIF-1 α 는 혈관 신생, 해당 작용, 철 대사에 관련된 일련의 유전자 발현을 증가시킨다. 해당 과정의 lactate는 세포 밖으로 유출되어 암 주변 미세 환경의 산성도를 증가시키고 기질을 분해하여 주변 조직 침범 및 전이를 촉진하는 등 암세포를 좀 더 악성 형태로 만든다(17~19).

5. 당 대사 증가와 악성 형질과의 연관성

상술한 lactate 등에 의한 종양 미세 환경의 산성화 이외에 암세포 자체의 원인으로 세포 고사 저항성을 증가시켜 악성 형질을 유지하는 기전으로는 hexokinase-2의 과발현이 있다. 이는 미토콘드리아의 막에서 산화적 인산화 산물과 cytochrome c의 이동 통로인 voltage-dependent anion channel (VDAC)에 가역적으로 붙는 효소로 미토콘드리아에 붙어 있는 경우, 해당 작용을 증가시키고 다른 세포 고사 촉진 단백질의 미토콘드리아 접근을 방해하고 cytochrome c 유출에 의한 세포 고사를 억제한다(20). 따라서 암세포에서 당 대사 증가는 세포 자체의 요건과 주변 미세 환경과의 관계에서 비롯된 것으로 세포의 악성도 증가와도 밀접한 관계가 있어 임상적으로 당 대사 증가 정도를 예후 인자로 이용하는 것에 대한 근거가 된다.

6. 포도당 유사체인 F-18 FDG PET/CT의 임상 적용

악성 종양을 진단 받은 환자에 있어 F-18 FDG PET/CT

는 치료 방침 결정을 위한 병기 결정에 중요한 역할을 한다. 기존의 병기 진단 체계에 의하면 각 부위 별로 가장 비용 대비 효과가 높은 영상 방법을 선택해야 한다. 이에 반해 F-18 FDG PET/CT의 경우 포도당 대사가 비정상적으로 증가된 부위를 선택적으로 보여주는 영상으로 신체 부위의 해부학적 특성에 영향을 받지 않는다. 뿐만 아니라 전신 영상임으로 전혀 예측하지 못한 부분의 전이라든지 다른 부위의 원발성 악성 종양을 발견할 수 있는 기회가 높아진다. F-18 FDG PET/CT 영상을 이용한 병기 결정과 고식적인 병기 결정 사이의 비교는 다양한 악성 종양에서 이루어져 왔으며 대부분의 경우에서 고식적인 방법에 비해 우수하였고 빠른 시간 내에 가장 적절한 환자의 치료 방침을 선택할 수 있어 궁극적으로 환자의 생존을 향상에 기여하는 것으로 평가되고 있다(21, 22). 종양 재발의 조기 발견에 있어서의 유용성 또한 다양한 악성 종양에서 잘 알려진 바 이다(23).

이러한 암 발견 이외에도 F-18 FDG 섭취는 악성도를 잘 반영한다는데 임상적 의의가 크다. F-18 FDG와 미토콘드리아 이상과의 관계를 분석한 연구를 보면 미토콘드리아의 ATP 생성 효소인 F1-ATPase의 감소와 F-18 FDG 섭취 증가 그리고 환자의 생존을 감소가 높은 상관성을 보인다(24, 25). F-18 FDG 섭취 증가와 GLUT-1 또는 Hexokinase-2 발현이 연관성을 보이는 것도 임상에서 PET으로 종양의 악성도를 평가하는 것의 분자 생물학적 근거가 된다(26). 이 밖에도 종양 내 높은 F-18 FDG 섭취는 크기가 큰 종양, 나쁜 조직학적 분화도, 치료 후 재발, 환자의 생존을 감소를 예측한다(27~30). 이는 당 대사 증가를 보이는 암이 더 악성 형질이라는 가설과 일치하는 결과로 PET 영상에서의 F-18 FDG 섭취 정도는 중요한 예후 인자라 할 수 있다.

수술이나 방사선 치료 또는 항암 요법과 같은 일정 치료 후 치료 효과를 판정하는 영상 방법으로서의 F-18 FDG PET/CT는 치료 전 만큼 중요하다. 치료에 따른 종양의 크기 변화는 기능 변화에 비해 오랜 시간을 필요로 하며 일부 악성 림프종이나 췌장암 등은 섬유화로 구성된 잔존 종괴를 남기므로 크기 변화로 만든 치료 효과 판정이 불가능하다. 이에 비해 F-18 FDG를 이용한 PET은 크기나 모양의 변화보다 종양 대사의 변화로 치료 효과를 예측함으로써 조기에

치료 효과를 평가할 수 있다. Gastrointestinal stromal tumor 치료약인 imatinib (Gleevec)은 Bcr-Abl tyrosine kinase의 억제제로 hexokinase와 glucose-6-phosphate dehydrogenase의 활성 또한 감소시켜 치료 효과를 F-18 FDG를 이용하여 조기에 평가할 수 있다(31~33). 위암의 경우, 수술 전 첫 번째 항암 치료 시작 2주 후에 시행한 PET에서 F-18 FDG 섭취 변화가 수술 후 조직학적 종양 반응과 환자의 생존을 잘 반영함이 알려져 있다(34, 35). 이러한 조기 평가는 치료에 반응하지 않는 군을 미리 발견하여 불필요한 치료와 환자의 고통을 줄이고 다른 치료를 받을 수 있는 기회를 제공한다.

암의 아세테이트 대사

1. 당 대사가 증가되지 않은 암에서의 C-11 아세테이트의 이용

해당 작용에 따른 포도당 섭취 증가는 대부분의 암의 진단, 재발 발견, 치료 평가에 유용하나 암에 따라 포도당 섭취 증가를 보이지 않는 경우가 있다. 간암, 전립선암, 신장암 등이 대표적이며 기타 저등급 육종 및 림프종, 비교적 분화가 잘된 암의 경우도 포도당 섭취 증가를 보이지 않는다(36~39). 이러한 종양은 특이하게도 포도당 대신 아세테이트의 세포 내 섭취가 증가되어 있어 C-11으로 표지한 아세테이트를 이용하여 이들 종양을 검출하는 데 이용하고 있다. C-11 아세테이트는 원래 심장의 미토콘드리아에서 이산화탄소로 대사되고 심근의 산화적 대사(oxidative metabolism)을 보는데 이용하던 방사성 화합물이었다. Shreve 등이 심근에서와 달리 신장암에서 정상 조직에 비해 C-11 아세테이트 제거율이 감소되어 종양 세포에 축적되는 현상을 보고한 이래 C-11 아세테이트는 F-18 FDG 섭취를 보이지 않는 악성 종양을 진단하는 추적자로 각광받고 있다(40, 41).

2. 아세테이트에 의한 지질 합성

종양 세포에서 해당 작용에 의한 포도당 섭취 증가 대신 아세테이트 섭취 증가를 보이는 원인과 기전에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않았다. C-14 아세테이트를 이용한 연

구 결과에 의하면 암세포에서는 아세테이트가 산화되어 이산화탄소가 되기 보다는 지질 합성에 이용되며 아세테이트 섭취 증가는 암세포 성장이 빠를수록 높은 것으로 보고되었다(42). 암세포에서 C-11 아세테이트가 지질 합성과 관련이 되어 있음은 전립선 암세포를 이용한 종양 모델에서 microPET 영상을 통해서도 검증되었다(43). 이 연구에 의하면 전립선 암세포에는 지질 합성에 관련된 fatty acid synthase가 증가되어 있고 이 효소의 발현은 C-11 아세테이트 섭취 증가와 밀접한 상관 관계를 보여 효소를 억제했을 때 감소한다. C-11 아세테이트가 지질 합성에 이용될 수 있는 경로는 우선 세포질에서 acetyl CoA synthetase 2에 의해 acetyl CoA가 되어 지질 합성에 이용되거나 또는 미토콘드리아의 acetyl CoA synthetase 1에 의해 acetyl CoA가 되고 oxaloacetate와 결합하여 citrate가 된 후 세포질로 운반되고 ATP citrate lyase에 의해 다시 acetyl CoA와 oxaloacetate로 분해되어 지질 합성에 이용될 수 있다(44). 암 세포에서 이들 두 가지 경로 중 어느 것이 우세한 지에 대해서는 더 연구가 필요하다. 결론적으로 현재까지의 결과에 의하면 C-11 acetate는 암세포에서는 지질 대사 정도를 반영하는 방사성 동위원소로 사료된다.

3. 지질 합성에 있어 포도당과 아세테이트의 상호 보완적 역할

암세포에서 포도당 대사와 아세테이트 대사 사이의 특이한 점은 포도당 대사가 증가되지 않은 암세포에서 아세테이트 대사가 증가되어 있고 포도당 대사가 증가된 암세포에서는 아세테이트 섭취가 증가되지 않는다는 점이다. 암세포에서 포도당과 아세테이트 섭취가 왜 상호 보완적인가에 대해서는 암세포의 지질 합성에 이유가 있는 것으로 생각된다. 암세포는 정상 세포와 달리 음식으로부터 얻어지는 지질을 이용하기 보다는 세포 내에서 직접 지질을 합성하는 데 이 또한 암세포가 대사의 자율성을 갖기 위한 기전이라 생각된다(45, 46). 즉, 암세포는 지질 합성에 포도당에서부터 유래되거나 아니면 아세테이트에서 유래한 탄소를 이용하는 데 대부분의 경우 포도당에 의존하여 지질을 합성하고 아세테이트의 농도가 아주 높을 때는 포도당 대신 아세테이트를

이용하여 지질을 합성할 수 있다(47). 그러나 인체의 경우 혈중 아세테이트 농도가 0.2~0.3mM 정도로 포도당에 비해 낮아 암세포가 포도당 대신 아세테이트를 지질 합성에 이용하기 어려운 조건이다. 그럼에도 불구하고 일부 종양에서 아세테이트 섭취가 증가되어 있는 것은 아마도 어떠한 원인에 의해 암세포 내 포도당 섭취가 용이하지 못해 포도당에 의한 지질 합성이 원활하지 못하면 보상 기전으로 아세테이트를 이용한 지질 합성으로 아세테이트 섭취 증가를 보일 가능성이 높다(8, 48).

4. C-11 아세테이트 PET/CT의 임상 적용

암세포에서 지질 합성에 있어 포도당과 아세테이트의 상호 보완적인 관계를 가장 잘 보여 주는 악성 종양으로 간암이 대표적이다. F-18 FDG 와 C-11 아세테이트를 이용한 PET 연구 결과를 보면 심지어 한 종양 내에서도 포도당 섭취가 증가된 부분과 아세테이트 섭취가 증가된 부분이 서로 보완적으로 두 가지 방사성 동위원소를 모두 이용하여야 간암 발견에 가장 유용하다(37). 특이한 점은 간암의 간외 전이를 발견하는 데는 C-11 아세테이트보다 F-18 FDG가 더 유용하다는 것으로 아마도 당 대사가 증가하는 것이 악성 종양에서 전이를 촉진하기 때문으로 사료된다(49). 전립선 암 또한 낮은 당 대사를 보이는 대표적인 악성 종양으로 C-11 아세테이트가 F-18 FDG 보다 종양과 림프절 전이를 발견하는 데 더 도움이 된다(41). 간암에서와 유사하게 전이성 전립선암은 당 대사가 증가되어 있는 경우가 많아 F-18 FDG를 이용한 PET/CT가 원발성 전립선암에 비해 유용하다(36).

결론

암세포는 여러 다양한 원인으로 미토콘드리아의 기능이 저하되어 있고 에너지 대사나 세포 내 중요한 물질의 생합성에 해당 작용에 의존하는 특성이 있다는 것은 1900년도 초부터 많은 연구가 이루어져 왔다. 그러나 암 대사는 암세포마다 다르며 조건에 따라 서로 상이한 연구 결과를 보일 수 있고 생체에서는 세포 주변 미세 환경에 따라 변하는 특

성이 있는 등 매우 까다롭고 복잡하여 임상적 응용이 어려웠다. 인체에 사용할 수 있는 방사성 표지 포도당 유사체 등 대사를 추적할 수 있는 방사성 화합물들이 개발되고 이를 검출할 수 있는 PET 영상 기기가 개발됨에 따라 인체 종양에서 비교적 일관된 암 대사 특성을 파악하는 것이 가능하게 되었고 이는 암 대사의 연구와 임상 응용에 일대 전환기를 마련하였다. 최근에는 당 대사가 증가가 암세포의 기존 항암제에 대한 내성을 보이는 기전으로 알려짐에 따라 암 대사 경로를 표적으로 하는 물질들을 이용하여 암세포를 효율적으로 제거하는 치료들이 많은 관심의 대상이 되고 있다. 영상을 통한 암 대사 추적은 새로운 항암 물질의 개발과 치료 효과 평가에도 지속적으로 중요한 역할을 할 것으로 기대된다.

참고문헌

- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol* 1926; 8: 519.
- Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998; 25: 2046-2053.
- Deberardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, Thompson CB. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18: 54-61.
- Ramos-Montoya A, Lee WN, Bassilian S, Lim S, Trebukhina RV, Kazhyna MV, Ciudad CJ, Noe V, Centelles JJ, Cascante M. Pentose phosphate cycle oxidative and nonoxidative balance: A new vulnerable target for overcoming drug resistance in cancer. *Int J Cancer* 2006; 119: 2733-2741.
- Ortega AD, Sanchez-Arago M, Giner-Sanchez D, Sanchez-Cenizo L, Willers I, Cuezva JM. Glucose avidity of carcinomas. *Cancer Lett* 2008 (in press).
- Angbein S, Zerilli M, Zur Hausen A, Staiger W, Rensch-Boschert K, Lukan N, Popa J, Ternullo MP, Steidler A, Weiss C, Grobholz R, Willeke F, Alken P, Stassi G, Schubert P, Coy JF. Expression of transketolase TKTL1 predicts colon and urothelial cancer patient survival: Warburg effect reinterpreted. *Br J Cancer* 2006; 94: 578-585.
- Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer DE, Andreadis C, Shaw AN, Dhanak D, Hingorani SR, Tuveson DA, Thompson CB. ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer Cell* 2005; 8: 311-321.
- Baron A, Migita T, Tang D, Loda M. Fatty acid synthase: a metabolic oncogene in prostate cancer? *J Cell Biochem* 2004; 91: 47-53.
- Coleman PS. Membrane cholesterol and tumor bioenergetics. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 488: 451-467.
- Baggetto LG. Deviant energetic metabolism of glycolytic cancer cells. *Biochimie* 1992; 74: 959-974.
- Chang LO, Morris HP. Enzymatic and immunological studies on pyruvate carboxylase in livers and liver tumors. *Cancer Res* 1973; 33: 2034-2041.
- Brand A, Engelmann J, Leibfritz D. A ¹³C NMR study on fluxes into the TCA cycle of neuronal and glial tumor cell lines and primary cells. *Biochimie* 1992; 74: 941-948.
- Mazurek S, Boschek CB, Hugo F, Eigenbrodt E. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 300-308.
- Forbes NS, Meadows AL, Clark DS, Blanch HW. Estradiol stimulates the biosynthetic pathways of breast cancer cells: detection by metabolic flux analysis. *Metab Eng* 2006; 8: 639-652.
- Bi X, Lin Q, Foo TW, Joshi S, You T, Shen HM, Ong CN, Cheah PY, Eu KW, Hew CL. Proteomic analysis of colorectal cancer reveals alterations in metabolic pathways: mechanism of tumorigenesis. *Mol Cell Proteomics* 2006; 5: 1119-1130.
- Gillies RJ, Robey I, Gatenby RA. Causes and consequences of increased glucose metabolism of cancers. *J Nucl Med* 2008; 49(S2): 24S-42S.
- Rofstad EK, Mathiesen B, Kindem K, Galappathi K. Acidic extracellular pH promotes experimental metastasis of human melanoma cells in athymic nude mice. *Cancer Res* 2006; 66: 6699-6707.
- Su J, Chen X, Kanekura T. A CD147-targeting siRNA inhibits the proliferation, invasiveness, and VEGF production of human malignant melanoma cells by down-regulating glycolysis. *Cancer Lett* 2009; 273: 140-147.
- Le Mellay V, Troppmair J, Benz R, Rapp UR. Negative regulation of mitochondrial VDAC channels by C-Raf kinase. *BMC Cell Biol* 2002; 3: 14.
- Kostakoglu L, Goldsmith S. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and follow-up of lymphoma: is it time to shift gears? *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1564-1578.
- Mac Manus M, Hicks R, Ball D, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, Khaw P, Wirth A, Rischin D, McKenzie A. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001; 92: 886-895.

23. Hung G, Shiao Y, Tsai S, Chao T, Ho Y, Kao C. Value of 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21(2B):1375-1378.
24. Isidoro A, Casado E, Redondo A, Acebo P, Espinosa E, Alonso AM, Cejas P, Hardisson D, Fresno Vara JA, Belda-Iniesta C, Gonzalez-Baron M, Cuezva JM. Breast carcinomas fulfill the Warburg hypothesis and provide metabolic markers of cancer prognosis. *Carcinogenesis* 2005; 26: 2095-2104.
25. Lopez-Rios F, Sanchez-Arago M, Garcia-Garcia E, Ortega AD, Berrendero JR, Pozo-Rodriguez F, Lopez-Encuentra A, Ballestin C, Cuezva JM. Loss of the mitochondrial bioenergetic capacity underlies the glucose avidity of carcinomas. *Cancer Res* 2007; 67: 9013-9017.
26. Lee JD, Yang WI, Park YN, Kim KS, Choi JS, Yun M, Ko D, Kim TS, Cho AE, Kim HM, Han KH, Im SS, Ahn YH, Choi CW, Park JH. Different glucose uptake and glycolytic mechanisms between hepatocellular carcinoma and intrahepatic mass-forming cholangiocarcinoma with increased (18)F-FDG uptake. *J Nucl Med* 2005; 46: 1753-1759.
27. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, Herrmann G, Jacobi V, Zeuzem S. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3314-3319.
28. Kong YH, Han CJ, Lee SD, Sohn WS, Kim MJ, Ki SS, Kim J, Jeong SH, Kim YC, Lee JO, Cheon GJ, Choi CW, Lim SM. Positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose is useful for predicting the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2004; 10: 279-287.
29. Hatano E, Ikai I, Higashi T, Teramukai S, Torizuka T, Saga T, Fujii H, Shimahara Y. Preoperative positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose is predictive of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection. *World J Surg* 2006; 30: 1736-1741.
30. Yang SH, Suh KS, Lee HW, Cho EH, Cho JY, Cho YB, Yi NJ, Lee KU. The role of (18) F-FDG-PET imaging for the selection of liver transplantation candidates among hepatocellular carcinoma patients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1655-1660.
31. Gayed I, Vu T, Iyer R, Johnson M, Macapinlac H, Swanston N, Podoloff D. The role of 18F-FDG PET in staging and early prediction of response to therapy of recurrent gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* 2004; 45: 17-21.
32. Xu RH, Pelicano H, Zhou Y, Carew JS, Feng L, Bhalla KN, Keating MJ, Huang P. Inhibition of glycolysis in cancer cells: a novel strategy to overcome drug resistance associated with mitochondrial respiratory defect and hypoxia. *Cancer Res* 2005; 65: 613-621.
33. Pelicano H, Martin DS, Xu RH, Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment. *Oncogene* 2006; 25: 4633-4646.
34. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, Stein H, Lordick F, Link T, Schwaiger M, Siewert JR, Weber WA. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4604-4610.
35. Stahl A, Ott K, Schwaiger M, Weber WA. Comparison of different SUV-based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1471-1478.
36. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Sadato N, Yonekura Y, Okada K. The increased accumulation of [18F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 623-629.
37. Ho C, Yu S, Yeung D. 11C-acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med* 2003; 44: 213-221.
38. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Rudi J. PET-FDG as predictor of therapy response in patients with colorectal carcinoma. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 8-13.
39. Kang DE, White RL Jr, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171: 1806-1809.
40. Shreve P, Chiao PC, Humes HD, Schwaiger M, Gross MD. Carbon-11-acetate PET imaging in renal disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 1595-1601.
41. Oyama N, Akino H, Kanamaru H, Kanamaru H, Sadato N, Yonekura Y, Okada K. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2002; 43: 181-186.
42. Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y, Sadato N, Murata T, Omata N, Takahashi N, Welch MJ, Fujibayashi Y. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. *Nucl Med Biol* 2001; 28: 117-122.
43. Vavere AL, Kridel SJ, Wheeler FB, Lewis JS. 1-11C-acetate as a PET radiopharmaceutical for imaging fatty acid synthase expression in prostate cancer. *J Nucl Med* 2008; 49: 327-334.
44. Goldberg RP, Brunengraber H. Contributions of cytosolic and mitochondrial acetyl-CoA synthetases to the activation of lipogenic acetate in rat liver. *Adv Exp Med Biol* 1980; 132: 413-418.
45. Medes G, Thomas A, Weinhouse S. Metabolism of neoplastic tissue. IV. A study of lipid synthesis in neoplastic tissue slices in vitro. *Cancer Res* 1953; 13: 27-29.
46. Weiss L, Hoffmann GE, Schreiber R, Andres H, Fuchs E, Korber E, Kolb HJ. Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986; 367: 905-912.
47. Howard BV. Acetate as a carbon source for lipid synthesis in

- cultured cells. *Biochim Biophys Acta* 1977; 488: 145-151.
48. Seufert CD, Graf M, Janson G, Kuhn A, Soling HD. Formation of free acetate by isolated perfused livers from normal, starved and diabetic rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1974; 57: 901-909.
49. Park JW, Kim JH, Kim SK, Kang KW, Park KW, Choi JI, Lee WJ, Kim CM, Nam BH. A prospective evaluation of 18F-FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and meta-static hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008; 49: 1912-1921.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 암세포에서 과장되거나 억제되는 중요한 대사 경로들을 재조명하고, 대사 정도를 영상화하는 최신 영상 장비인 positron emission tomography (PET)를 통하여 암의 진단과 예후 판정에 암세포 대사 조절이 어떻게 이용될 수 있는지를 설명하고 있다. 암세포는 다양한 원인으로 미토콘드리아의 기능이 손상되어 있고, 세포 에너지 대사와 세포 내 중요물질의 생합성을 해당작용에 의존하고 있는데, 이들 중 암 대사연구가 가장 활발히 이루어진 F-18 포도당 유도체와 C-11 아세테이트를 중심으로 암 대사의 발생 기전을 설명하였고, 이를 이용한 암의 진단, 병기결정, 치료효과 판정, 재발 발견에 널리 이용되고 있는 PET의 임상 이용에 대하여 기술함으로써 그 기초적 원리를 상세히 제시하였다. 암 대사는 암세포마다 다르고 조건에 따라 상이한 연구 결과가 보고되어 복잡하고 난해하나, 인체에 직접 적용할 수 있는 PET을 이용하여 암 대사 특성을 파악한 논문으로서 암 대사 연구에 필요한 분자생물학적 기초 개념을 잘 요약 정리하여 인체 종양의 암 대사 특성을 파악하는데 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

[정리: 편집위원회]