

Tc-99m MIBI 주사를 이용한 유방암의 생물학적 특성에 관한 연구

전남대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실¹, 핵의학교실²

제갈영종 · 윤정한 · 박창수¹ · 범희승²

= Abstract =

A Study for Biological Characteristics of Breast Cancer with Tc-99m MIBI Scintigraphy

YoungJong Jaega, M.D.¹, Jung Han Yoon, M.D., ChangSoo Park, M.D.¹,
and Hee Seung Bum, M.D.²

*Department of Surgery, Department of Pathology¹,
Department of Nuclear Medicine², Chonnam Medical School*

Some researchers tried to use Tc-99m MIBI scintigraphy for evaluating breast cancer patients. Early reports revealed that Tc-99m MIBI breast scintigraphy is useful in distinguishing malignancies from benign masses in patients who have difficulty in mammographic evaluation. Further studies suggested that the functional imaging with Tc-99m MIBI in breast cancer seems to be correlated with levels of P-glycoprotein (Pgp) expression and angiogenesis in cancer tissues. So we evaluated whether there is an actually significant relationship between the pattern of Tc-99m MIBI uptake in tumor tissue and tumoric factors including Pgp expression and angiogenesis. Thirty one untreated breast cancer patients (pathologically proved to invasive ductal carcinoma later) were prospectively studied by both Tc-99m MIBI scintigraphy and immunohistochemical analysis of angiogenesis and Pgp expression on surgically removed tumor tissues. Both lateral and anterior planar images were obtained at 10 minutes and 3 hours after intravenous injection of 740 MBq Tc-99m MIBI. Tumor-to-normal breast ratio (T/N) and washout index (WI, early T/N minus late T/N divided by early T/N) were calculated. The results were follows; A significant correlation was found between T/N at early and late images ($r=0.54$, $p=0.002$ on early images, $r=0.47$, $p=0.008$ on late images). T/N of early images were not different among different groups of Pgp expression ($p=0.3696$), while those of late images were significantly different among groups ($p=0.0276$). Even more significant difference of WI among the groups were noted ($p=0.0015$). A significant negative correlation was noted between T/N of late images and Pgp expression ($p=0.00276$). A even stronger correlation was found between WI and Pgp expression ($r=0.68$, $p=0.001$). In conclusion, the tumoral uptake and washout of Tc-99m MIBI can be used as a simple functional test for angiogenesis and P-glycoprotein expression in untreated breast cancer. (Korean J of Breast Cancer 1998;1:156~163)

Key Words: Breast cancer, Tc-99m Scintigraphy, Angiogenesis, P-glycoprotein

연락처: 윤정한, 501-191, 광주광역시 동구 학 1동 8번지, 전남대학교 의과대학 외과학교실
Tel: (062) 220-6453, 6456, Fax: (062) 227-1635

서 론

암치료에 있어서 암종의 생물학적 특성을 잘 파악하는 것은 치료의 성패를 결정하는데 중요한 역할을 한다. 특히 유방암은 항암화학요법에 비교적 양호한 반응을 보이는 고형암으로 알려져 있지만 실제 임상적으로 다제내성 또는 종양세포의 이질성으로 인해 기대하는 만큼의 치료효과를 올리지 못하는 경우가 많다. 따라서 유방암종내 이러한 다약제내성과 관련된 중요한 인자 중의 하나인 p-glycoprotein (Pgp)의 존재나 종양의 침윤성과 같은 생물학적 특성을 확인할 수 있는 방법이 있다면 종양의 특성을 이해하고 향후 치료효과를 판단하는데 큰 도움을 받을 수 있을 것으로 사료된다.

지금까지 Pgp의 발현이나 종양의 침윤성을 나타내는 소견 중의 하나인 종양내 혈관신생도를 확인하기 위해서는 침습적 방법, 즉 직접 종양조직을 채취하여 면역조직화학적 염색법이나 분자생물학적 방법으로 확인해야만 하는데 문제는 침습적 방법을 적용할 수 없는 신체부위에 병소가 있는 경우에는 이러한 검사법의 적용이 어려우며, 또한 일부조직의 채취만으로 전체 종양의 전반적인 특성을 파악한다는 것도 어렵고, 또한 치료과정 중 반복적인 검증이 필요한 경우에 침습성 검사법은 재생산성이 원활치 못하다는 점이 특기된다. 이에 비해 비침습성 영상진단법은 이러한 문제점을 극복할 수 있는 장점들을 가지고 있기 때문에 종양의 특성을 파악할 수 있는 여러 가지 비침습성 진단법의 개발이 절실히 요구된다.

Tc-99m MIBI Spect는 주로 심근질환의 진단에 이용되었지만 최근 들어서는 유방종양의 악성 여부를 판별하는데도 유용하게 사용되어 왔으며¹⁾, in vitro 실험^{2,3)}과 임상관찰 등⁴⁾을 통하여 p-glycoprotein에 의해 암세포내 배출이 조절되고 종양내 혈관신생물에 의해 종양내 섭취가 변화된다는 결과가 보고되었다⁵⁾.

이에 저자들은 임상적으로 유방암 종괴에서 Tc-99m MIBI의 섭취 또는 배출능이 종괴내 Pgp 발현과 혈관신생도에 의해 어떠한 연관성을 가지고 이루어지는지를 관찰하여 Tc-99m MIBI 유방주사로 이

러한 종양 생물학적 특성을 파악할 수 있는지 여부를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

전남대학교병원 외과에서 유방암으로 진단 받은 환자 중 원발종양이 보존되고 종양에 대한 침습적 검진이 이루어지지 않았던 31명(여성 30명, 남성 1명)을 대상으로 Tc-99m MIBI 유방주사를 실시하였고 수술 후 적출된 조직으로부터 면역조직화학적 염색법으로 종양내 혈관신생도와 Pgp 발현 여부를 조사하였다.

1. Tc-99m MIBI 유방주사 방법

Tc-99m MIBI 740 MBq (20 mCi)를 병변의 반대편 팔에 정맥주사하고 matrix size 512×512 pixels의 planar image들을 저에너지, 고해상 collimators가 장착된 dual head camera (DST, SMV, France)를 이용하여 얻었다. 우선 환자는 테이블 위에 특별히 고안된 위치고정기에 머리 위에 팔을 올리고 복와위 자세를 취하게 하였다. Tc-99m MIBI 주사 후 10분 후에 유방과 검침자 사이에 최소한의 거리를 두고 양측 유방의 외측영상을 얻었고 이어 matrix size 512×512 pixels의 전면 planar image를 얻었다. 그리고 3시간 후 동일한 외측 그리고 전면 영상을 다시 얻었다. 관심병변을 10분째에 얻어진 영상에서 병변과 주위 정상조직 주위를 설정하고 이를 3시간째에 얻어진 영상으로 전사시켜 핵의학전용 컴퓨터(Sophy GX, Columbus, USA)에 수록하였다. 컴퓨터 모니터에서 설정된 병변부위 및 정상 유방 부위에서의 방사성계수를 측정하여 초기와 지연성 암병변-정상 계수비(Tumor-to-normal tissue ratio, T/N)를 계산하였고 암병변-심장계수비(Tumor-to-heart ratio, T/H)도 계산하였다. 또한 10분째와 3시간째의 섭취율비로부터 암 병소의 Tc-99m MIBI 배출률(Washout index, WI)을 구하였다.

2. 면역 조직화학적 염색방법

10% 중성포르말린에 고정 후 제작된 파라핀포매괴로부터 4 μ m 두께의 연속절편을 만들고 이를

Probe-On plus 슬라이드(Fisher Scientific, Springfield, USA)에 부착 건조시켜 염색에 이용하였고, 전 염색 과정은 Microprobe Immuno/DNA 염색기(Biomedica)를 이용하여 시행하였다. 슬라이드 holder에 파라핀 절편이 부착된 슬라이드를 채우고 탈파라핀과 합수 과정을 거친 후 내재성 alkaline phosphatase를 억제하기 위하여 Redusol을 실온에서 2분간 반응시킨 다음 조직항원이 잘 노출될 수 있도록 automation buffer 40℃에서 30분간 부치시켰다. 그리고 CD34에 대한 항체인식이 잘 이루어지기 위하여 pepsin용액에 5분간 부치하는 조작이 CD34 발현시에는 더 추가되었다. 완충액을 제거한 후 CD34와 P-glycoprotein에 대한 항체인 monoclonal anti-CD34 (Monosan, Uden, Netherlands), P-170 Glycoprotein (Monosan, Uden, Netherlands)를 1:50으로 희석하여 약 30분간 부치시키고 완충액으로 수세하였다. 반응산물의 검출을 위하여 biotin이 부착된 anti-rabbit IgG로 12분간 부치시킨 후 완충액으로 수세하고 검출제인 avidine-alkaline phosphatase를 12분간 작용시켰다. 검출제의 부치가 끝난 후 완충액으로 수세하고 Fast red TR salt, AEC (3-amino-9-ethyl-carbazole in N, N-dimethyl formide)를 이용하여 발색시켰다. 그리고 hematoxylin으로 2분간 대조염색을 실시하지만 CD34로 발색시킨 경우에는 혈관과 주위조직과의 분명한 대비를 위하여 대조염색을 시행하지 않았다. Crystal mount (Biomedica)로 봉입하여 양성반응을 관찰하고 음성대조군으로는 일차항체 희석액으로 대신 반응시킨 슬라이드를 동일한 과정을 거쳐 시행한

후 관찰하였다.

1) Pgp 양성도의 판정

Pgp 양성세포의 단위면적당 수를 고려하여 다음과 같은 기준에 의해 분류하였다.

Grade 0: Pgp 양성세포가 전혀 없는 경우

Grade 1: Pgp 양성세포가 10% 미만인 경우

Grade 2: Pgp 양성세포가 10% 이상 30% 미만인 경우

Grade 3: Pgp 양성세포가 30% 이상 50% 미만인 경우

Grade 4: Pgp 양성세포가 50% 이상인 경우

2) 화상분석장치를 이용한 신생혈관도 측정

CD34에 대한 면역조직화학적 염색 후 대조염색을 시행하지 않은 슬라이드를 측정표본으로 선택하여 일정 면적당 미세혈관의 수를 화상분석장치 (IBAS, Kontron 2,000)를 이용하여 측정하였다. 즉 화상장치에 연결된 현미경으로 저배율하에서 미세혈관의 형성이 가장 풍부한 부위를 선택한 후 200배를 일정배율로 하여 40필드 이상 이동하면서 측정하였고 각 증례당 신생혈관의 수는 그 평균값으로 표시하였다($Px = P1 + P2 + P3 + \dots + P39 + P40 / 40$).

3. 통계 처리

통계학적 분석은 SAS 통계 프로그램을 이용하였다. 이 중 혈관신생도와 Pgp 발현과 비교되는 T/N과 WI치는 Pearson's coefficient of relation을 이용하여

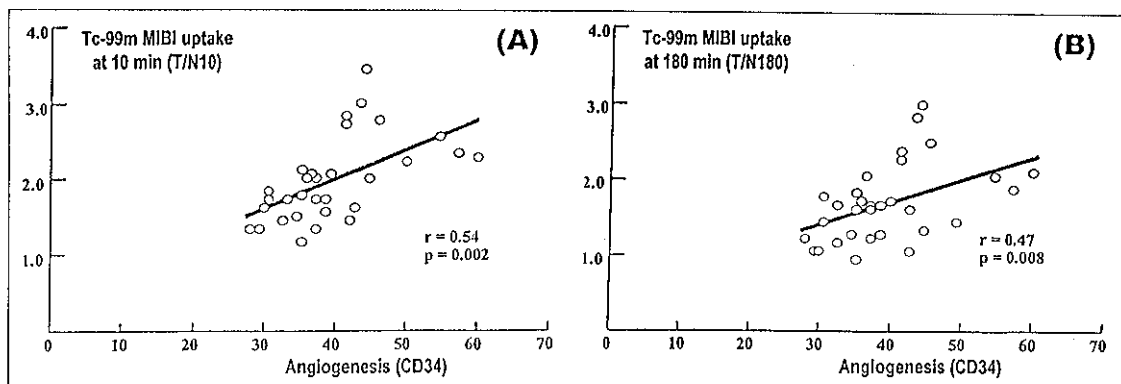


Fig. 1. Correlation between angiogenesis and Tumor- to-normal breast uptake ratio.

검색하였고, Pgp 발현등급에 따른 T/N과 WI치는 ANOVA test를 이용하였으며, $r>0.5$, $p<0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의 있다고 판정하였다.

결 과

대상환자는 여성 30명, 남성 1명이었고, 평균연령

은 52.5세(최연소 : 36세, 최고령 : 82세)이었으며 조직학적 진단은 전례가 침윤성 유관암이었다. 각 환자에서 ^{99m}Tc -MIBI 유방주사시 측정된 ^{99m}Tc -MIBI의 종양내 축적치와 배출치 그리고 조직학적으로 검색한 Pgp 발현도와 혈관신생도는 Table 1에 종합하였다.

10분째에 획득한 초기영상과 3시간째 획득한 후

Table 1. Overview of the results

Case No.	TN1*	TN2 [†]	W1 [‡]	Pgp (Grade)	Angiogenesis
1	1.34	1.21	9.95	4	28.3
2	1.76	1.83	-4.06	1	35.2
3	1.70	1.62	4.18	1	32.9
4	3.00	2.95	1.74	1	43.5
5	2.03	2.02	0.42	0	36.7
6	1.55	1.27	18.08	3	38.9
7	2.22	2.10	5.02	0	50.9
8	1.32	1.08	18.12	3	29.5
9	2.79	2.46	11.56	2	45.9
10	3.44	2.00	41.77	4	44.2
11	2.50	2.08	16.75	1	54.2
12	1.59	1.57	1.47	1	42.5
13	2.19	1.44	34.03	4	49.8
14	1.98	1.36	31.32	4	45.1
15	1.67	1.41	15.65	3	30.7
16	1.85	1.66	9.93	1	31.0
17	1.30	1.21	7.08	1	37.7
18	1.45	1.04	28.46	4	42.7
19	1.70	1.65	3.14	1	38.7
20	2.02	1.69	16.16	4	39.8
21	1.46	1.26	13.54	4	34.7
22	2.14	1.77	17.15	4	35.3
23	1.63	1.08	33.91	3	30.0
24	2.00	1.71	14.66	1	35.9
25	1.69	1.65	2.36	0	37.5
26	2.88	2.38	17.13	1	41.2
27	1.47	1.19	19.97	4	33.0
28	2.74	2.30	16.25	1	41.3
29	2.30	1.90	17.35	3	57.5
30	1.97	1.60	18.95	4	37.6
31	1.14	0.97	15.02	0	35.6

* TN1, Tumor-to-normal breast uptake ratio at 10 minutes; [†] TN2, Tumor-to-normal breast uptake ratio at 180 minutes; [‡] W1, Washout index=(TN1-TN2)×100/TN1

Table 2. TN1 value according to Pgp expression

Pgp expression grade	TN2 value (Mean±SD)
0	1.7697±0.4723
1	2.0927±0.5831
2*	2.7861
3	1.6940±0.3642
4	1.9463±0.6153

* Just one case; p=0.3696.

Table 3. TN2 value according to Pgp expression

Pgp expression grade	TN2 value (Mean±SD)
0	1.6869±0.5175
1	1.9059±0.4849
2*	2.4640
3	1.3475±0.3383
4	1.4570±0.3026

* Just one case; p=0.0276

Table 4. WI value according to Pgp expression

Pgp expression grade	W1 calue (Mean±SD)
0	5.7062±6.4887
1	8.0253±7.3646
2*	11.5598
3	20.6206±7.4934
4	23.0308±10.2558

* Just one case; p=0.001

기영상에서 종양 대 정상유방에서의 ^{99m}Tc -MIBI 섭취비율은 혈관신생도가 증가될수록 함께 증가되는 경향을 보였고 이는 통계적으로 의의가 있었다(Fig 1A, B).

Pgp 발현도와 ^{99m}Tc -MIBI의 섭취비율과의 비교에서 초기 10분째 종양 대 정상유방조직에서의 ^{99m}Tc -MIBI 섭취비율과는 의미 있는 연관성을 보이지 않았으나(Table 2), 후기 3시간째 섭취비율에서 Pgp 발현세포의 수가 많은 경우 섭취비율이 감소하는 경향을 보였고 이는 통계적으로 의의가 있었다(Table 3). Pgp 발현도는 ^{99m}Tc -MIBI 배출비에서 더욱 의의 있는 연관성을 보였는데 Pgp 발현세포가 많을수록 배

출비가 증가하는 소견을 보였고 이는 통계적으로 의의가 있었다(Table 4).

고 안

Tc-99m methoxyisobutylisonitrile (^{99m}Tc -MIBI)는 isonitrile carbon을 통해 배위된 6개의 lipophilic ligands에 의해 둘러싸인 central Tc (I) core를 가진 monovalent cation이다. 원래 ^{99m}Tc -MIBI는 월등한 감마선 방출 능력 때문에 심근 관류를 영상화하는데 사용되어졌으며^{6,7)}, 점차 심장 외의 다른 분야인 종양검색에도 유용하게 이용되고 있다. 임상적으로 사용되는 어느 방사성 동위원소 중 ^{99m}Tc -MIBI이 가장 정상세포와 악성세포를 구분해 내는데 효과적이라는 보고⁸⁾와 함께 유방에서도 ^{99m}Tc -MIBI 주사는 단순히 유방촬영술에 의해 확인이 어려운 고밀도의 유방이나 조직생검이나 이전의 종양적출술에 의한 반흔으로 인하여 종양의 존재나 종양의 악성 여부를 구분하는데 어려움을 겪는 환자에서 유방암 진단법의 하나로 유용하게 이용될 수 있음이 보고되었다^{1,9)}.

^{99m}Tc -MIBI의 생체내 분포는 아주 신속한 혈액청소에 따른 목표장기에서의 조기섭취에 의해 특징지워진다¹⁰⁾. 따라서 일반적인 악성종양 여부를 판정하는데는 주사 후 10분째의 초기 영상이면 만족스러운 영상을 얻을 수 있는 것으로 보고된다¹¹⁻¹⁵⁾. 물론 ^{99m}Tc -MIBI이 종양내에 어떠한 기전에 의해 축적이 이루어지는지에 대하여는 아직 확실히 밝혀져 있지 는 못하지만 가능한 기전들로는 우선 ^{99m}Tc -MIBI가 종양세포내 세포질에 친화력을 가지고 있기 때문일 것으로 추측되고 있다¹²⁾. 이밖에도 ^{99m}Tc -MIBI의 양이온성부하와 지질친화성, 종양세포의 사립체와 형질막의 상태, 세포내 사립체의 함량 등도 ^{99m}Tc -MIBI가 종양내에 섭취되는데 역할을 담당할 것으로 추측되고 있는데^{16,17)}, 그중에서도 열역동학적으로 음압적인 사립체내 기질의 능력과 형질막 능력이 중요하게 인정되고 있다¹⁷⁾.

또한 종양내의 다양한 정도로 ^{99m}Tc -MIBI가 축적되는 기전에는 부분적으로 P-glycoprotein (Pgp)에 의한 ^{99m}Tc -MIBI의 밀어내기도 관여할 것이라고 보

고되고 있다^{2,18)}. Pgp는 다약제내성을 보이는 암세포주에서 발현되는 고분자의 세포표면 당단백으로 세포막을 통한 약제 통과에서 중심적인 역할을 담당하는데 이른바 에너지 의존성 Pgp 배출펌프 형태로 약제가 세포내에 축적되고 유지되는 능력을 감소시킨다^{19,20)}.

Piwnica 등²¹⁾은 P-glycoprotein의 함량이 각각 고, 중, 저로 분류된 세포주 V79, 77A, LZ세포들에서의 ^{99m}Tc-MIBI 함량을 측정하고 Pgp가 풍부한 세포에서 ^{99m}Tc-MIBI의 축적이 증가됨을 관찰하였고, 이러한 축출현상이 다약제 내성을 역전시키는 약제인 verapamil이나 cyclosporin A에 의해 역전됨을 증명하였다. ^{99m}Tc-MIBI가 Pgp에 의해 인식되는 세포막 통과물질이라는 사실을 입증해 주는 소견으로는 우선 약제감수성이 있거나 다약제내성을 보이는 세포들에서 Pgp 발현정도의 역순으로 ^{99m}Tc-MIBI의 일정한 축적이 이루어지며 ^{99m}Tc-MIBI의 일방적 방출이 Pgp 조절제인 verapamil에 의해 억제되는 현상 등을 들 수 있다. 그리고 Pgp가 풍부한 세포에서 더 낮은 ^{99m}Tc-MIBI 섭취능도 농도기율기에 반하여 약제의 배출이 이루어지게끔 해주는 역동적 수송체의 존재 즉 Pgp의 존재를 인정해 해준다.

지금까지 Pgp의 종양내 발현 여부를 알기 위해서는 통상 종양조직이 필요하게 되는데 이러한 조직의 획득을 위해서는 침습적인 방법이 동원되어야 한다. 따라서 환자에게는 상당한 정도의 충격을 주게 되고, 따라서 연속적인 검증이 어려우며 장소에 따라서는 조직획득 자체가 어려울 수 있다. 또한 유방암 종괴 자체의 이질적인 특성 때문에 극히 일부에 국한된 국소적인 조직검체만으로 전반적인 종양의 특성을 판정하기 어려울 수 있으며 염색시 사용되는 단클론성 항체 등의 특이성 등에 따라 결과에 심각한 오류가 나타날 수도 있다.

그러나 Pgp와 관련된 이러한 ^{99m}Tc-MIBI의 특성을 이용하여 역동적 영상의 획득이 이루어진다면 종양에서 Pgp 발현여부와 변화를 신속히 파악하여 적절한 치료법을 선택하고 Pgp 조절 또는 역전약제의 효과를 판정하며 치료 후 종양의 특성이 변화되는 과정까지도 정확히 판정할 수 있게 되어 유방암 환자의 치료에 큰 도움을 받을 수 있을 것으로 예상된다.

다. Vecchio 등⁴⁾은 치료받지 않은 유방암을 Pgp 고 발현군과 Pgp 저발현군으로 나누어 암종에서 60분과 10분째의 Tc-99m MIBI 분획저류를 그리고 240분과 10분째 분획저류를 비교한 결과 고 Pgp 발현군에서 유의있게 감소됨을 보고하였다. Kostakoglu²¹⁾ 역시 유방암과 폐암을 대상으로 종양 대 주위정상조직과의 비율과 Pgp 발현정도와의 비교한 결과 Pgp 발현이 전혀 없거나 Pgp 발현세포가 산발적으로 존재하는 경우 ratio가 감소함을 보고하였다. 본 연구에서는 전체 유방암 세포들 중 Pgp 발현세포가 차지하고 있는 비율에 따른 종양 대 정상유방조직의 섭취비, 그리고 배출비를 연관하여 조사하였다. 그 결과 초기 영상에서 나타나는 종양 대 정상유방조직에서의 섭취비와 Pgp 발현정도와의 아무런 관련성이 없었으나, 지연영상에서의 섭취비와 배출비에서는 유의있는 연관성이 발견되었다. 즉 Pgp 발현세포가 많을수록 시간이 지남에 따라 종양에서의 ^{99m}Tc-MIBI의 배출이 증가되고 그 결과 지연영상에서는 정상유방조직에 비해 종양에서의 섭취비는 감소되는 경향을 보인 것으로 추정할 수 있다.

화학요법의 효과를 판정하는데 있어서 ^{99m}Tc-MIBI를 활용하고자 하는 시도²²⁾도 이루어져 화학요법 후 화학요법 전에 비해 tumor to background ratio가 감소됨을 관찰하였으나 이러한 변화의 조직병리학적인 의미나 Pgp발현에 대하여는 보고가 되지 않았다. Morreti²³⁾ 역시 원발유방암에서 나타나는 화학요법에 대한 내성이 sestamibi 주사시 음성소견의 원인이 된다고 주장하였다. 저자들도 이번 연구결과를 토대로 하여 화학요법 전과 후에 분명히 나타날 약제내성과 관련된 종양내 Pgp발현의 변화를 ^{99m}Tc-MIBI를 이용하면 영상적으로 확인할 수 있을 것으로 기대하고 계속적인 연구를 계획중에 있다.

혈관신생도는 고형암의 성장과 관련된 새로운 혈관의 발달을 의미하며 유방암에서의 혈관신생도는 침윤성을 나타내는 종양의 중요한 생물학적 특성으로 뿐만 아니라 예후인자로써 활용되며 치료관점에서 중요한 목표로 활용될 수 있다고 알려진다^{24,25)}.

^{99m}Tc-MIBI의 종양내 섭취는 종양내 혈류의 증가와 모세관 투과성 등과 같은 간접적인 현상에 의해 서로 영향을 받을 수 있는데¹⁾, 이러한 특성으로

^{99m}Tc -MIBI은 대개 관류의존성 추적자로써 지금까지 널리 사용되어 왔다. Scopinaro 등⁵⁾은 ^{99m}Tc -MIBI 섭취도와 유방암의 림프절전이 그리고 혈관신생도와 관계를 관찰하여 림프절전이 양성이며 ^{99m}Tc -MIBI 섭취 양성 소견을 보인 대부분의 유방암종괴에서는 factor VIII을 이용한 면역조직화학적 염색검사항 135 microvessels/mm² 이상인데 비하여 림프절전이 음성이고 ^{99m}Tc -MIBI 섭취 음성인 종양에서는 71.6 ± 12.1 microvessels/mm²으로 의미있는 차이를 보였고, ^{99m}Tc -MIBI의 종양/심장섭취비(T/H ratio)에서도 림프절 전이가 있었던 경우 0.567 ± 0.25 , 림프절 전이가 없는 경우 0.266 ± 0.035 로 유의있는 연관성을 가지고 있음을 관찰하였다. 본 연구에서는 단순히 종양의 ^{99m}Tc -MIBI 섭취 유무에 의한 혈관신생도를 비교하지 않고 ^{99m}Tc -MIBI 섭취 정도와 혈관신생도와 사이에 어떠한 긍정적인 연관성을 가지고 있는지를 판단하고자 하였는데 혈관신생도가 많이 이루어진 종양일수록 초기영상과 후기영상에서의 ^{99m}Tc -MIBI 섭취능이 증가되어감을 관찰할 수 있었으며 결국 섭취능이 종양내 혈관신생도를 반영하는 인자로 활용될 수 있을 것으로 기대되었다.

결 과

저자들은 임상적으로 유방암 종괴에서 Tc-99m MIBI의 섭취 또는 배출능이 종양내 Pgp 발현과 혈관신생도에 의해 어떠한 연관성을 가지고 이루어지는지를 알아보고자 전남대학교병원 외과에서 진료 받은 유방암 환자 중 원발종양을 가진 31명의 환자를 대상으로 연구하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 종양내 초기 Tc-99m MIBI 섭취율($r=0.54$, $p=0.002$)와 후기섭취율($r=0.47$, $p=0.008$) 모두 혈관신생도와 관련되어 증가되었다.

2) Tc-99m MIBI배출은 P-glycoprotein 발현세포가 많을수록 증가되었다($r=0.68$, $p=0.0015$).

3) 종양내 후기 Tc-99m MIBI 섭취율의 증가는 P-glycoprotein 발현세포수에 반비례하였다($r=0.44$, $p=0.00276$).

결론적으로 원발성 유방암종괴에서 Tc-99m MIBI 종양내 축적 및 배출 측정은 암종내 혈관신생도와

Pgp 발현정도를 확인할 수 있는 비침습성 검사법으로 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Kao CH, Wang SJ, Liu TJ: The use of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile breast scintigraphy to evaluate palpable breast masses. *Eur J Nucl Med* 21:432-436, 1994
- 2) Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, et al: Functional imaging of multidrug-resistant p-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 53:977-984, 1993
- 3) Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D: Expression of recombinant human multidrug resistance p-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 35:510-515, 1994
- 4) Vecchio SD, Ciarmiello A, Pace L, Potena MI, et al: Fractional retention of technetium-99m-sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients. *J Nucl Med* 38:1348-1351, 1997
- 5) Scopinaro F, Schillaci O, Scarpini M, et al: Technetium-99m sestamibi: an indicator of breast cancer invasiveness. *Eur J Nucl Med* 21:432-436, 1994
- 6) Wackers FJ-Th, Breman DS, Maddahi J, et al: Technetium-99m-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile: Human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 30:301-311, 1989
- 7) Baillet GY, Mena IG, Kuperus JH, et al: Simultaneous technetium-99m MIBI angiography and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 30:38-44, 1989
- 8) Khalkhali I, Cutrone JA, Mena IG, Diggles LE, et al: Scintimammography: The complementary role of Tc-99m sestamibi prone breast imaging for the diagnosis of breast carcinoma. *Radiology* 196:421-426, 1995

- 9) Maublant JC, Zhang Z, Rapp M, Ollier M, et al.: In vitro uptake of technetium-99m-teboroxime in carcinoma cell lines and normal cells: comparison with technetium-99m-sestamibi and thallium-201. *J Nucl Med* 34:1949-1952
- 10) Savi A, Gerundini P, Zoli P, et al: Biodistribution of Tc-99m methoxyisobutylisonitrile (MIBI) in humans. *Eur J Nucl Med* 15:597-600, 1989
- 11) Aktolun C, Bayhan H, Kir M, et al: Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors: preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med* 17:171-176, 1992
- 12) Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, et al: Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutylisonitrile in benign and malignant lesions in the lung. *Clin Nucl Med* 14:333-340, 1989
- 13) O'Driscoll CM, Baker F, Casey MJ, Duffy GJ: Localization of recurrent medullary thyroid carcinomas with technetium 99m-methoxyisobutylisonitrile scintigraphy: a case report. *J Nucl Med* 32:2281-2283, 1991
- 14) O'Tuama LA, Packard AB, Treves ST: SPEC Timaging of pediatric brain tumor with hexakis (methoxyisobutylisonitrile) technetium (I). *J Nucl Med* 31:2040-2041, 1990
- 15) Caner B, Kitapci M. Unlu M, et al: Techentium-99m-MIBI uptake in benign and malignant bone lesions: a comparative study with technetium-99m-MDP. *J Nucl Med* 33:319-324, 1992
- 16) Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica Worms D: Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblast. *J Nucl Med* 31:1646-1653, 1990
- 17) Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML: Enhancement by tetraphenylborate of ^{99m}Tc-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chicken heart cells. *J Nucl Med* 32:1992-1999, 1991
- 18) Delmon-Moingeon LI, Piwnica-Worms D, Van den Abbeele AD, Holman BL, et al.: Uptake of the cation hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile)-technetium-99m by human carcinoma cell lines in vitro. *Cancer Res* 50:2198-2202, 1990
- 19) Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, et al.: Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:265-269, 1987
- 20) Biedler J: Genetic aspects of multidrug resistance. *Cancer* 70:1799-1809, 1992
- 21) Kostakoglu L, Elahi N, Kiratli P, Ruacan S, et al: Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med* 38:1003-1008, 1997
- 22) Cwikla JB, Buscombe JR, Barlow RV, Kelleher SM, et al: The effect of chemotherapy on the uptake of technetium-99m sestamibi in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 24:1175-1178, 1997
- 23) Moretti JL, Azaloux H, Boisseron D, Kouyoumdjian JC, et al.: Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with p-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med* 23:980-986, 1996
- 24) Gasparini G, Harris AL: Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 13:765-782, 1995
- 25) Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al: Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 324:1-8, 1991