

종양 영상을 위한 PET 방사성의약품

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과

최연성

PET Radiopharmaceuticals for Tumor Imaging

Yearn Seong Choe, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center,

Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Early and accurate diagnosis of tumors using positron emission tomography (PET) has been the focus of considerable interest due to its high metastasis and mortality rates at late detection. PET radiopharmaceuticals—which exhibit a high tumor-to-background uptake ratio, and appropriate metabolic characteristics, and pharmacokinetics—are attractive tools for tumor imaging. Tumor imaging by these radiopharmaceuticals are based on metabolic and receptor imaging. The former is based on accelerated metabolism in tumor tissue compared to normal tissue and the rate roughly corresponding to the rate of growth of tumors. Radiopharmaceuticals for this purpose include radiolabeled sugars, amino acids, and nucleosides which detect increased glucose utilization, protein synthesis, and DNA synthesis, respectively. Tumor receptor imaging is based on the proliferation of tumor cells regulated by many hormones and growth factors, which bind to the corresponding receptors and exhibit the biological responses. Radiopharmaceuticals used to image the tumor receptor systems may be ligands for the specific receptors and antibodies for the growth factor receptors. Some antitumor agents have been labeled with radionuclides and used to study in vivo biodistribution and pharmacokinetics in humans. This overview describes typical PET radiopharmaceuticals used for tumor imaging based on their uptake mechanisms. (**Korean J Nucl Med 2002;36:8–18**)

key words : radiopharmaceuticals, metabolic imaging, receptor imaging, PET

서 론

Received Feb. 9, 2002; accepted Feb. 9, 2002
Corresponding author: Yearn Seong Choe, Ph.D.
Department of Nuclear Medicine
Samsung Medical Center
Sungkyunkwan University School of Medicine
50 Ilwon-dong, Kangnam-ku
Seoul 135-710, Korea
Tel: 02-3410-2623
Fax: 02-3410-2639
email: yschoe@samsung.co.kr

종양의 PET 영상진단은 새로운 방사성의약품 및 영상기기들의 발전과 더불어 최근에 많은 발전을 하여 왔으며 살아있는 조직에서 nM 농도로 일어나는 화학적인 과정들에 대한 체내연구를 가능하게 하였다. PET을 이용한 종양의 정확하고 빠른 진단은 진단이 늦어져서 생길 수 있는 높은 전이와 치사율 때문에 많은 관심의 대상이 되어왔다. 따라서 높은 종양 대 배경 조직의 섭취비와 적절한 대사 및

약물동력학을 갖는 방사성의약품은 종양 영상을 위하여 필수불가결하다. PET 방사성의약품들은 양전자를 방출하는 방사성핵종, 즉 반감기가 각각 109.7, 20.4, 10, 2분인 ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 를 생활성이 있는 화합물에 표지하여 얻어진다. 이 방사성핵종들은 싸이클로트론에서 생산되며 짧은 반감기 때문에 싸이클로트론이 있는 곳에 사용이 제한된다. 그러나 ^{18}F 의 비교적 긴 반감기는 ^{18}F 으로 표지된 방사성의약품을 가까운 거리에 있는 다른 센터로 운반이 가능하게 하였다. 또한 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 는 자연에 존재하는 각각의 원소에서 중성자 하나가 부족하며 생체가 이 차이를 인식하지 못할 것이므로 자연에 있는 생활성이 있는 화합물과 동일한 방사성의약품을 얻을 수 있는 장점이 있다. 반면에 F를 함유하지 않은 생활성이 있는 화합물은 H 또는 OH를 ^{18}F 으로 치환하는 경우가 많은데 이때 입체적인 변화는 초래하지 않으나 전기음성도 증가에 따른 생리학적인 성질에 변화가 있을 수 있다. 그러나 일반적으로 이러한 변화는 매우 작을 뿐더러 ^{18}F 의 비교적 긴 반감기는 다단계 표지반응을 할 때 그리고 방사성의약품의 동력학을 연구할 때 장점으로 작용한다. 이외에 양전자를 방출하는 ^{76}Br (반감기: 16시간)과 ^{124}I (반감기: 4.15일)는 구입이 용이하지 않고 낮은 양전자 방출속도와 높은 에너지로 인하여 사용이 제한되어 있다. 또 다른 양전자방출 핵종인 ^{64}Cu (반감기: 12.8시간)는 펩타이드와 항체를 표지하는데 사용된다.

종양 영상은 크게 대사 영상과 수용체 영상으로 나누어진다. 대사 영상은 정상세포에 비하여 종양세포에서 대사가 증가되어 있고 이 증가속도가 종양의 성장속도와 대략 일치한다는 사실에 근거한다. 반면에 수용체 영상은 종양세포 증식이 호르몬과 성장인자에 의하여 조절되며, 이들은 해당하는 수용체에 결합하여 생물학적인 반응을 나타내는 것에 근거한 영상이다. 이 외에도 항암제를 방사성의약품으로 개발하여 종양에서 섭취되고 잔류되는 것을 영상화할 수 있고 체내 종양조직과 정상조직의 약물동력학에 대한 정보를 제공하여 치료효과를 예측할 수 있다. 종양의 분자생물학과 세포생물학에서의 발전은 종양의 대사적인 특징 또는 특정 수용체에

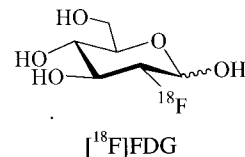
목표를 둔 방사성의약품의 개발에 큰 기여를 하였으며 이들 방사성의약품에 의한 영상은 종양의 원인과 예방에 대한 새로운 정보를 제공할 것이다. 이 논문에서는 대표적인 PET 방사성의약품을 종양섭취 기전에 따라 다루고자 한다.¹⁻³⁾

대사 영상

종양은 정상 조직에 비하여 혈류, 아미노산 운반, 단백질 합성, DNA 합성, 글루코스 운반과 이용이 증가되어 있다. 종양세포에서 이들 대사변화는 적절한 방사성의약품, 즉 방사성 당, 아미노산, 뉴클레오사이드 등을 사용하여 측정될 수 있다.

1. 글루코스 대사 영상

글루코스는 정상조직에서 주 에너지원이며, 정상 조직에 비하여 종양에서는 글루코스 이용이 증가되어 있다. 글루코스의 유사체인 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)가 1970년대 말에 친전자반응에 의하여 복잡한 합성법으로 개발되었을 정도로 매우 중요한 위치를 차지하였다.⁴⁾ 그 후에 친핵반응을 이용한 합성법이 개발되어 합성이 용이하여졌다.⁵⁾ 그러나 글루코스는 많은 세포들에 의하여 이용되므로 종양에만 선택적으로 섭취되는 것은 아니고 종양에 침투하고 염증병소에서 발견되는 대식세포에서 증가된 섭취를 보일 수도 있다. 하지만 ^{18}F FDG의 잔류가 hexokinase에 의하여 일어나는 글루코스 대사의 기능을 나타내므로 현재까지 종양 영상에 가장 널리 사용되고 있다. 특히 폐, 유방, 대장암, 림프종, 갑상선암 및 원발성 뇌종양 진단에 유용성이 있다고 알려져 있다.



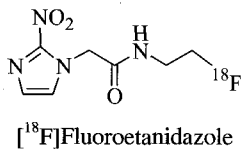
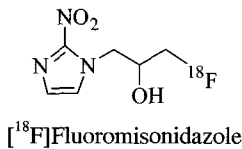
2. 관류 및 혈액부피 영상

정상 및 종양 조직 관류는 ^{15}O -물, ^{13}N -암모니아, ^{82}Rb (반감기: 75초)으로 측정되어질 수 있다. ^{82}Rb 은 발생기에서 얻어지는 장점이 있으나 발생기의

수명이 비교적 짧은 단점이 있다. ^{15}O -물은 사이클로트론이 있는 곳에서 쉽게 얻어지며 혈류를 측정하는데 널리 사용되어지고 짧은 반감기 때문에 반복측정이 가능하다. 혈액부피는 ^{11}CO 또는 C^{15}O 로 측정된다.

3. 저산소증 영상

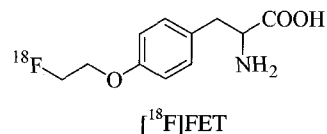
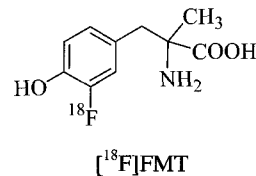
종양 산소 대사는 $[\text{O}_2]$ 을 흡입하여 영상을 얻어서 측정한다. 종양에 저산소 세포가 있으면 방사선치료와 화학요법에 저항하기 때문에 방사선치료에 앞서서 종양 저산소증을 측정하면 환자의 방사선치료 결과를 예측할 수 있다. 저산소증을 산소전극을 사용하여 침습적으로 직접 측정하는 것은 기술적으로 어렵고 표면의 종양에 한정될 수 있다. 이러한 이유로 감소된 PO_2 에서 선택적으로 세포에 결합하는 $[\text{F}^{18}]\text{fluoromisonidazole}$ 은 종양내에 있는 저산소 세포에 선택적으로 결합하며 조직 산소화에 반비례하여 저산소 조직에 축적된다.⁶⁾ $[\text{F}^{18}]\text{Fluoromisonidazole}$ 섭취의 PET 영상은 종양 저산소증을 비침습적으로 측정할 수 있게하고, 종양 산소화에서 일어나는 변화를 체계적으로 평가하기 위하여 분획 방사선치료 중에 반복 연구를 가능하게 하였다. $[\text{F}^{18}]\text{Fluoromisonidazole}$ 의 일부 조직에 잔류되는 단점을 보완하여 $[\text{F}^{18}]\text{fluoroetanidazole}$ 이 합성되었고 체외에서 산소의존 결합과 종양에 잔류되는 경향이 $[\text{F}^{18}]\text{fluoromisonidazole}$ 과 유사하고 대사가 더 느리기 때문에 체내의 종양영상에 유용할 것이다.⁷⁾

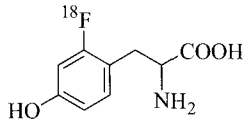


4. 단백질 합성 영상

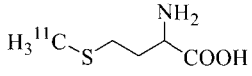
글루코스와 그 유사체들이 종양 에너지 이용을 측정하는데 사용되는 반면에 생합성기능에 대해서

도 PET 영상을 얻을 수 있다. 아미노산들은 아미노산 운반에 근거를 둔 종양영상이 우위를 차지하기 때문에 단백질로 통합되지 않는다 해도 종양의 영상진단에 사용될 수 있다. 아미노산은 정상조직에는 섭취가 낮아 FDG 보다 더 우수한 대조를 보이므로 뇌종양 영상에는 특히 유용하다. 2- $[\text{F}^{18}]\text{Fluorotyrosine}$ 은 거의 완전히 단백질로 통합되는 아미노산으로 간단한 두 구획모델과 정량화가 가능한 장점이 있으나 다단계, 낮은 수율로 합성되는 단점이 있다.⁸⁾ Tyrosine은 뇌섭취가 높고 플루오로알킬화에 의하여 ether 결합이 형성되면 대사에 안정하다고 알려져 있다. 아미노산 운반에 근거한 두 개의 ^{18}F 으로 표지된 아미노산인 3- $[\text{F}^{18}]\text{fluoro-}\alpha$ -methyltyrosine (FMT)⁹⁾과 $[\text{F}^{18}]\text{fluoroethyltyrosine}$ (FET)¹⁰⁾이 개발되었다. 전자는 친전자반응에 의하여 낮은 수율로 얻어지는 반면에 후자는 간단한 친핵반응에 의하여 높은 수율로 얻어질 뿐만 아니라 종양섭취가 빠르고 배경 조직으로의 축적이 낮기 때문에 뇌종양 영상에 우수한 방사성의약품이 될 것으로 보인다. L-[methyl- ^{11}C]Methionine은 합성이 간단하고 종양으로 빨리 섭취되며 혈액과 다른 조직으로부터 빨리 제거되므로 널리 사용되고있다.¹¹⁻¹²⁾ Methionine의 섭취 모델이 개발되어졌지만 세포내의 작용에 대하여 잘 알려져 있지 않고 다른 세포내의 화합물에 methyl기를 전달할 수 있기 때문에 이 모델들을 사용하여 단백질 합성 결과를 해석하는 것은 쉽지 않다. 그럼에도 불구하고 많은 연구에서 methionine 섭취가 종양증식과 상관관계가 있다는 것이 보고되었다. 합성아미노산에 ^{18}F 이 도입된 $[\text{F}^{18}]\text{1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid}$ ($[\text{F}^{18}]\text{FACBC}$)는 뇌종양의 평가를 위하여 유용성이 있다고 보고되었다.¹³⁾





2-^[18F]Fluorotyrosine



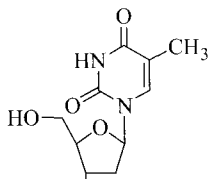
L-[methyl-¹¹C]Methionine



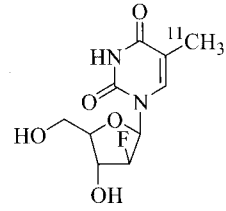
^[18F]FACBC

5. DNA 합성 영상

종양의 세포증식을 영상화하기 위하여 처음으로 개발된 방사성의약품이 [¹¹C]thymidine이나 체내 이화작용과 복잡한 수학적 모델 때문에 사용이 제한되었다. 바람직한 방사성의약품은 이화작용을 제외하고는 세포분반, kinase에 의한 인산화 및 DNA로 통합되는 등의 thymidine이 가지고 있는 체내 특징을 가져야 한다. [¹⁸F]Fluorouridine은 증식하는 세포에 의하여 섭취되지만 분해되고 RNA와 DNA 모두로 통합되며 thymidine 유사체인 2'-fluoro-5-^{[11}C]-methyl-1-β-D-arabinofuranosyluracil (FMAU)은 thymidine의 바람직한 성질을 가지고 있으며 체내 이화작용도 적게 일어난다.¹⁴⁾ 3'-Deoxy-3'-^{[18}F]fluorothymidine (FLT)는 세포에 섭취되어 thymidine kinase I에 의하여 인산화되면 세포내에 포집되므로 DNA 합성을 하는 세포에서 증가되는데 이 세포증식을 간단하고 비침습적으로 반복하여 측정할 수 있도록 한다.¹⁵⁻¹⁶⁾ 개와 사람에서 정상 골수와 종양의 높은 대조영상을 나타내며 분해도 일어나지 않았다. 따라서 FLT는 앞으로 임상에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 보인다.



^[18F]FLT



^[11C]FMAU

수용체 영상

종양세포의 증식은 호르몬과 성장인자에 의하여 조절되는데 이들은 또한 각각 특정 수용체와 성장인자 수용체에 결합한다. 따라서 종양에서 수용체 변화는 이들 수용체에 높은 결합친화력을 가지는 방사성 리간드 또는 항체 등을 사용하여 측정될 수 있다.

1. 스테로이드 수용체 영상

유방과 전립선암의 진단 방법은 방사선 영상, 초음파 영상, 촉진 등이 있으며, 스테이징은 뼈 및 간신티그라피 영상, 수술, 그리고 전립선 암과 호르몬 수용체에서는 혈청에 존재하는 효소와 항원, 유방에서는 에스트로젠 (ER) 및 프로제스테론 수용체 (PR), 전립선에서는 안드로젠 수용체 (AR) 등과 같은 생화학적 표지자의 측정에 의하여 이루어진다. PET의 발달과 더불어 유용한 방법은 스테로이드 수용체의 양에 근거를 두어 유방 및 전립선암을 영상하는 것이며, 이러한 목적을 위하여 해당하는 수용체에 결합친화력이 큰 방사성핵종으로 표지된 수용체 리간드가 사용된다.

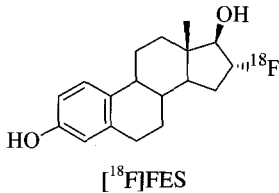
(1) ER 및 PR 영상

두 개의 스테로이드 호르몬 수용체인 ER 및 PR은 유방암의 약 2/3에서 발견된다.¹⁷⁾ 따라서 이 수용체들의 측정은 수용체가 존재하는(+) 유방암의 예후와 치료에 중요하다. 유방 내피세포의 성장은 에스트로젠에 의하여 중재되는 과정이다. 즉 이 과정은 ER을 통하여 작용하는 에스트로젠에 의존하며 PR을 유도시킨다. 따라서 이 두 수용체의 양이 호르몬

제에 대한 종양의 잠재적인 반응성을 나타내기 때문에 호르몬제 치료효과를 예측하는데 매우 중요하다.

ER 영상을 위한 리간드로서 가장 많이 사용된 것이 에스트로젠이며 친핵반응에 의하여 ^{18}F 을 도입하는 유용한 방법들이 사용되었다. 이들 중에서 가장 간단한 화합물은 16α - [^{18}F]fluoroestradiol (FES)로서¹⁸⁻²⁰⁾ 우수한 체외 결합친화력 뿐만 아니라 사람에서도 종양의 에스트로젠 수용체 양과 관련되어 원발성 유방암에 편재되었다. 또한 원위 전이 뿐만 아니라 포함된 액와림프절을 관측하는 것을 가능하게 하였다. FES 이외에도 16β -fluoro-, 11β -fluoroalkyl-, 11β -fluoroalkoxy- 및 17α -fluoromethylestradiol이 합성되었고, 7α , 11β , 17α -위치에 치환체를 가진 화합물들도 합성되었다.

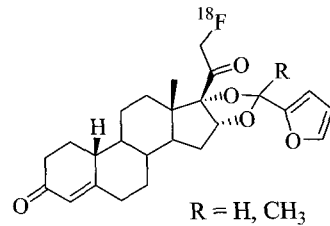
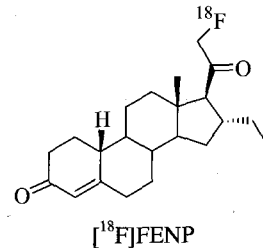
최근 연구에 의하면 운반 단백질인 sex hormone binding globulin (SHBG)이 에스트로젠을 표적장기에 전달하는 데 중요하다고 알려져 있다.²¹⁾ 따라서 최근에는 ER 뿐만 아니라 SHBG에도 결합친화력이 높은 방사성의약품의 개발에 관심이 모아지고 있고, 이것은 호르몬 수용체-리간드의 상호작용에 대한 유용한 정보를 제공할 것이다.



PR은 유방암에서 ER 보다 더 중요한 예측인자이다. 종양에서 PR을 적정하면 보통 기능하고 있는 ER을 나타내므로 호르몬 치료에 대한 반응을 예측하는 지시자로 작용한다. PR에 결합하는 방사성의약품은 항에스트로젠 치료를 받고있는 환자에 있어서 유용한 장점을 가지는데, 그 이유는 항에스트로젠이 ER에 결합하여 방사성의약품의 섭취를 차단하기 때문이다. 반면에 PR은 리간드가 결합되지 않은 상태로 있으며, 또한 항에스트로젠 치료의 초기에는 PR의 일시적인 유도가 일어난다고 알려져 있다.

양전자를 방출하는 프로세스테론 중에서 가장 성공적인 화합물인 21-[^{18}F]fluoro- 16α -ethyl-19-

norprogesterone ([^{18}F]FENP)는 래트에서는 표적조직에 선택적으로 축적되지만,²²⁾ 사람에서는 낮은 표적대 배경비를 보였다. 이것은 이 화합물이 친지방성이 크고 사람에서는 ^{18}F 이 대사되어 떨어지기 쉽기 때문이다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 16α , 17α -위치에 부피가 큰 dioxolane system을 도입하여 대사에 관여하는 효소의 접근을 방지하려는 방사성추적자들이 개발되었다.²³⁻²⁴⁾



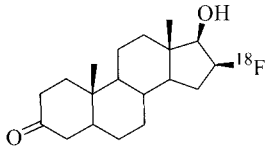
16 α ,17 α -Dioxolane compound

(2) AR 영상

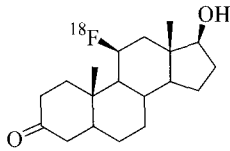
AR이 대부분의 전립선암에서 검출되지만, 호르몬 치료에 대한 반응을 확실히 예측할 수 있는지는 확인되지 않았다. 그럼에도 불구하고 안드로젠이 수용체 특이 방식으로 전립선에 선택적으로 축적된다는 것이 알려져 방사성핵종으로 표지된 안드로젠이 AR 영상을 위하여 개발되었다.²⁵⁾

처음으로 합성되어 연구된 ^{18}F 으로 표지된 안드로젠 중에는 16β -fluoromibolone, 16α - 및 16β -fluoro- 7α -methyl-19-nortestosterone, 20-fluorometribolone, 20-fluoro-R1881, 16β -fluorotestosterone, 16β -fluoro- 5α -dihydrotestosterone (16β -[^{18}F]FDHT) 등이 있으며 이들 대부분이 래트 체내에서 표적장기에 선택적인 섭취를 보였다.²⁶⁾ 이 후에 개발된 11β -fluoro- 5α -dihydrotestosterone (11β -[^{18}F]FDHT) 및 11β -fluoro-19-nor- 5α -dihydrotestosterone은 다른 F으로 치환된 안드로젠과 비교할 때 결합친화력이 월등히

높았으며, 뼈섭취가 매우 낮아 대사로 인한 탈불소화는 일어나지 않는 것으로 사료된다.²⁷⁾ 그러나 이들 리간드 들은 halofluorination-reduction에 의하여 합성이 되므로 친핵반응에 비하여 수율이 낮은 단점이 있다. 16β - ^{18}F FDHT는 정상 baboon의 PET 연구에서 AR에 의하여 중재되는 방식으로 전립선에 섭취되었으며, 전립선암 환자에서는 원발성 종양에서 AR에 결합되었다.²⁸⁻²⁹⁾



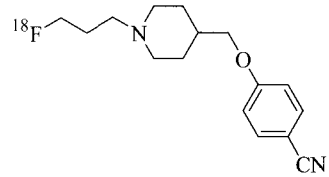
16β - ^{18}F FDHT



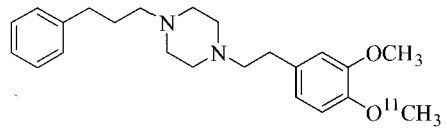
11β - ^{18}F FDHT

2. Sigma (시그마) 수용체 영상

시그마 수용체는 흑색종, 유방암, 폐암, 전립선암과 같은 사람 종양에서 높은 발현을 보이기 때문에 종양영상 방사성의약품에 대한 적절한 표적이 될 수 있다. 시그마 수용체는 시그마-1과 시그마-2 수용체로 세분되는데 시그마-1 수용체는 말초신경계 질병 뿐만 아니라 정신분열증, 우울증, 치매와 같은 중추신경계의 질병과 연관성이 있다는 보고가 있다. 또한 내분비, 면역, 말초 장기계에서 발견되며 신경아세포종, 흑색종, 유방암 등의 다양한 사람 종양에서 발현된다. 시그마-2 수용체는 다양한 종양에서 발현되어 종양 증식상태의 표지자로서 작용할 수 있다는 결과들이 보고되었다. 시그마 수용체에 결합하는 리간드로는 ^{18}F α -(4-fluorophenyl)-4-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazine-butanol,³⁰⁾ ^{18}F 1-(3-fluoropropyl)-4-(4-cyanophenoxymethyl)piperidine (FPCNE),³¹⁾ ^{11}C 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-(3-phenylpropyl)piperazine (SA4503),³²⁾ ^{18}F -labeled benzamide 등이 있다.



^{18}F FPCNE

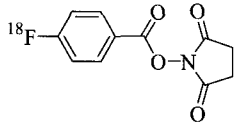


^{11}C SA4503

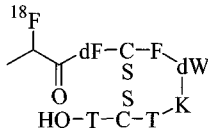
3. 펩타이드와 단백질을 이용한 영상

종양세포의 증식은 많은 호르몬과 성장인자에 의하여 조절되는데 이들 호르몬과 성장인자는 해당하는 수용체에 결합한다. 이들 수용체를 영상하는데는 방사성핵종으로 표지된 리간드 및 항체들이 사용된다. 생물학적인 활성이 있는 펩타이드들로부터 항체와 같이 큰 단백질까지 다양한 방사성의약품들이 이 범주에 속한다. 방사성핵종으로 표지된 크기가 작은 펩타이드는 높은 표적대 배경비를 가지며 혈액으로부터 빨리 제거되는 장점이 있다. 또한 펩타이드들은 큰 분자들에 비하여 특이분포를 가지며 단백질 보다 면역성이 적다. 더구나 펩타이드는 단일항체보다 더 쉽게 종양을 통과하고 빨리 혈액에서 제거된다. 단점으로는 직선구조를 갖는 펩타이드들은 표지할 때 변성화되어 생활성을 잃게될 가능성도 있다. 그리고 작은 펩타이드에 비교적 큰 ^{18}F -표지 부분이 붙으면 큰 단백질에서는 존재하지 않는 구조변형이 일어날 수도 있다. ^{18}F -표지를 위한 보결그룹으로는 여러 가지가 알려져 있고 사용하는 펩타이드와 단백질에 따라 차이가 있지만 수율과 체내안정성 등을 고려할 때 *N*-succinimidyl 4- ^{18}F fluorobenzoate가 유용한 것으로 알려져 있다.³³⁾ 반면에 methyl 2- ^{18}F fluoropropionate는 크기가 작기 때문에 ^{18}F 을 도입하려는 펩타이드에 입체적 장애를 일으키지 않으며 tyrosine과 histidine 양이 적은 펩타이드에 ^{18}F 을 도입하기 위하여 사용된다. 특히 octreotide와 같은 작은 펩타이드에 ^{18}F 을

도입할 때 유용하다. 현재 임상에 사용되고 있지는 않지만 ^{18}F 으로 표지된 octreotide는 소마토스타틴 수용체 연구를 위하여 개발된 소마토스타틴의 유사체이다.³⁴⁾



N-Succinimidyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate



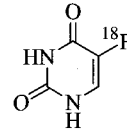
^{18}F -Labeled octreotide(ss : disulfide)

항암제를 이용한 영상

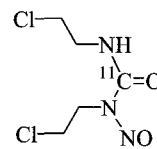
항암제 중 일부는 양전자방출 방사성핵종으로 표지되어 체내분포 뿐만 아니라 종양섭취 및 잔류를 측정하는데 사용되어왔다. 5-Fluorouracil (5-FU), 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), cisplatin 등은 각각 ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N 으로 표지되어 사람에서 체내분포와 약물동력학 연구가 수행되어졌다.³⁵⁻³⁸⁾ [^{11}C]BCNU 및 [^{13}N]cisplatin 들은 의약품들이 정맥내 또는 동맥내로 전달될 때 뇌종양에서 얼마나 오래 잔류되는가를 비교하는데 사용되었는데 동맥내 전달이 더 우수한 것으로 평가되었다. 또한 항암제 paclitaxel은 ^{18}F 으로 표지되어 다약제내성을 평가하기 위한 연구에 사용되었다.³⁹⁻⁴⁰⁾ Tamoxifen은 ER에 결합하는 비스테로이드계 항에스트로젠 약으로서 유방암 예방 및 치료를 위하여 사용되고 있는데, ^{11}C 또는 ^{18}F 이 표지된 tamoxifen은 ER(+) 유방암 환자에서 tamoxifen의 치료효과를 예측하기 위하여 개발되었다.⁴¹⁻⁴²⁾ 또한 최근에는 중앙 혈관신생 평가를 위한 연구들이 국내외에서 진행되고 있으며, 혈관신생억제제로 알려진 2-methoxyestradiol을 ^{11}C 으로 표지한 연구가 보고되었다.⁴³⁾

방사성핵종으로 표지된 항암제를 이용하는 또 하나의 예는 임상시험전에 항암효과가 있는 화합물을 미리 평가하는 것이다. 예를 들면 항암제인

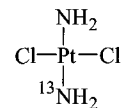
N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide (DACA)를 ^{11}C 으로 표지하여 임상시험 전과 시험 중에 PET 연구를 수행하였으며 이 화합물을 평가하는데 사용하였다.⁴⁴⁾



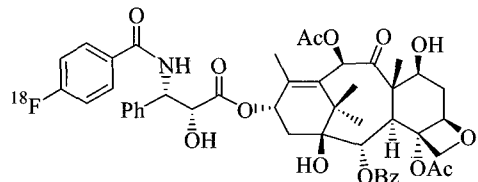
5-[^{18}F]FU



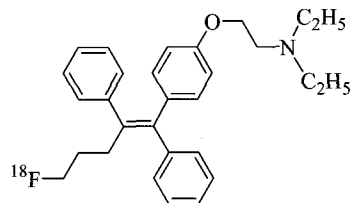
[^{11}C]BCNU



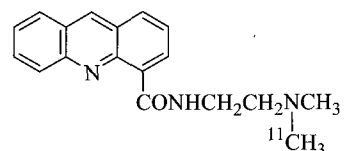
[^{13}N]Cisplatin



[^{18}F]Paclitaxel



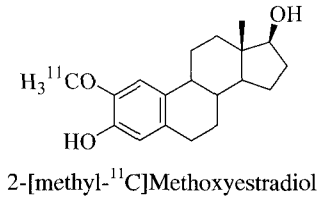
[^{18}F]Fluoromethyl-N,N-dimethyltamoxifen



[^{11}C]DACA

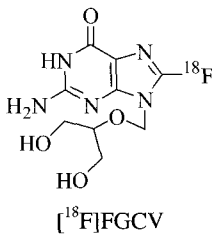
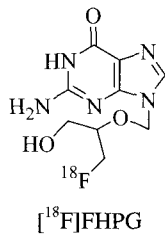
결론

지난 20여년 동안 종양 영상진단을 위한 새로운 PET 방사성의약품들이 개발되어 왔으며 다양한 종류의 종양을 진단하는데 큰 기여를 하였다. 이들 중 많은 방사성의약품들은 현재 상용화되어 규칙적으로 사용되고 있다. 새로운 방사성의약품의 개발은 많은 시간, 비용과 노력을 요구하지만 종양에 특이적이고 선택적으로 섭취되는 방사성의약품의 개발이 여러 종류의 종양의 영상진단에 큰 도움이 될 것이다. 특히 유전자 영상, 종양 혈관신생 평가 등을 위한 방사성의약품의 개발이 앞으로 큰 발전을 보일 것으로 기대된다. 방사성의약품의 발전에 가장 큰 장애는 반감기가 짧고 무담체인 방사성의약품을 일반의약품처럼 취급하는 법규와 규제이다. 그러나 PET의 중요성이 증가하고 있고 더불어 새로운 방사성의약품들의 필요성이 증가하고 있으므로 이러한 규제도 방사성의약품의 특성에 맞게 변화되기를 기대한다.



유전자 영상

유전자치료는 종양의 치료방법 중에서 가장 유망하고 새로운 방법 중의 하나이다. 새로운 치료 단백질을 생산하기 위하여 아데노바이러스, 레트로바이러스 등과 같은 벡터를 사용하여 유전자를 선택적으로 표적조직(종양세포)으로 도입하여야 한다. 종양의 유전자치료에서 중요한 점은 유전자를 종양세포로 전달하여 종양 내에서 단백질 발현 및 분포를 일으키는 것이며, 유전자 발현의 분포와 기간을 평가하는 것은 새로운 유전자 치료방법을 평가하는데 있어서 매우 중요하다. 따라서 유전자 전달을 평가하기 위하여 비침습적인 방법인 PET이 유용할 것으로 기대된다. 이 목적을 위한 방사성의약품으로는 8-[¹⁸F]fluorogancyclovir ([¹⁸F]FGCV),⁴⁵⁾ 9-[(3-[¹⁸F]fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine ([¹⁸F]FHPG)⁴⁶⁾ 등이 있다.



참고문헌

1. Shields AF, Graham MM, Spence AM. The role of PET imaging in clinical oncology. A current status report. In: Freeman LM, editor. *Nuclear Medicine Annual*. New York: Raven Press; 1995. p. 129-68.
2. Stöcklin GL. Is there a future for clinical fluorine-18 radiopharmaceuticals (excluding FDG)? *Eur J Nucl Med* 1998;25:1612-6.
3. Varagnolo L, Stokkel MPM, Mazzi U, Pauwels EKJ. ¹⁸F-labeled radiopharmaceuticals for PET in oncology, excluding FDG. *Nucl Med Biol* 2000;27: 103-12.
4. Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, et al. Labeled 2-deoxy-2-glucose analogs. ¹⁸F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ¹⁴C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Labelled Cpd Radiopharm* 1978;14:178-83.
5. Hamacher K, Coenen HH, Stöcklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[¹⁸F]

- fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic fluorination. *Appl Radiat Isot* 1986;37:235-8.
6. Koh WJ, Rasey JS, Evans ML, Grierson JR, Lewellen TK, Graham MM, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [¹⁸F]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:199-212.
 7. Tewson TJ. Synthesis of [¹⁸F]fluoroetanidazole: a potential new tracer for imaging hypoxia. *Nucl Med Biol* 1997;24:755-60.
 8. Coenen HH, Kling P, Stöcklin G. Cerebral metabolism of L-[2-¹⁸F]fluorotyrosine, a new PET tracer of protein synthesis. *J Nucl Med* 1989;30:1367-72.
 9. Tomiyoshi K, Amed K, Muhammad S, Higuchi T, Inoue T, Endo K, et al. Synthesis of isomers of ¹⁸F-labelled amino acid radiopharmaceutical: position 2- and 3-L-¹⁸F-alpha-methyltyrosine using a separation and purification system. *Nucl Med Commun* 1997;18:169-75.
 10. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, et al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999;40:205-12.
 11. Comar D, Cartron JC, Maziere M, Marazano C. Labelling and metabolism of methionine-methyl-¹¹C. *Eur J Nucl Med* 1976;1:11-4.
 12. Långström B, Lundqvist H. The preparation of ¹¹C-methyl iodide and its use in the synthesis of ¹¹C-methyl-L-methionine. *Int J Appl Radiat Isot* 1976;27:357-63.
 13. Shoup TM, Olson J, Hoffman JM, Votaw J, Eshima D, Eshima L, et al. Synthesis and evaluation of [¹⁸F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *J Nucl Med* 1999;40:331-8.
 14. Conti PS, Alauddin MM, Fissekis JR, Schmall B, Watanabe KA. Synthesis of 2'-fluoro-5-[¹¹C]-methyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil ([¹¹C]-FMAU): a potential nucleoside analog for in vivo study of cellular proliferation with PET. *Nucl Med Biol* 1995;22:783-9.
 15. Grierson JR, Shields AF, Eary JF. Development of radiosynthesis for 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxynucleosides. *J Labelled Cpd Radiopharm* 1997;40:60-2.
 16. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla H-J, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and position emission tomography. *Nat Med* 1998;4:1334-6.
 17. Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Dehdashti F. The development of estrogen and progestin radiopharmaceuticals for imaging breast cancer. *Anticancer Res* 1997;17:1573-6.
 18. Kiesewetter DO, Kilbourn MR, Landvatter SW, Heiman DF, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Preparation of four fluorine-18-labeled estrogens and their selective uptakes in target tissues of immature rats. *J Nucl Med* 1984;25:1212-21.
 19. Lim JL, Zheng L, Berridge MS, Tewson TJ. The use of 3-methoxymethyl-16β,17β-epiestriol-O-cyclic sulfone as the precursor in the synthesis of F-18 16α-fluoroestradiol. *Nucl Med Biol* 1996;23:911-5.
 20. Romer J, Steinbach J, Kasch H. Studies on the synthesis of 16α-[¹⁸F]fluoroestradiol. *Appl Radiat Isot* 1996;47:395-9.
 21. Hostetler ED, Jonson SD, Welch MJ, Katzenellenbogen JA. 2-[F-18]fluoroestradiol: a receptor-based radiopharmaceutical with high binding for SHBG. *J Nucl Med* 1998;39S:35P.
 22. Pomper MG, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Brodack JW, Mathias CJ. 21-[¹⁸F]Fluoro-16α-ethyl-19-norprogesterone: synthesis and target tissue selective uptake of a progestin receptor based radiotracer for Positron Emission Tomography. *J Med Chem* 1988;31:1360-3.
 23. Kochanny MJ, VanBrocklin HF, Kym PR, Carlson KE, O'Neil JP, Bonasera TA, et al. Fluorine-18-labeled progestin ketals: synthesis and target tissue uptake selectivity of potential imaging agents for receptor-positive breast tumors. *J Med Chem* 1993;36:1120-7.

24. Buckman BO, Bonasera TA, Kirschbaum KS, Welch MJ, Katzenellenbogen JA. Fluorine-18-labeled progestin 16 α ,17 α -dioxolanes: development of high-affinity ligands for the progesterone receptor with high in vivo target site selectivity. *J Med Chem* 1995;38:328-37.
25. Carlson KE, Katzenellenbogen JA. A comparative study of the selectivity and efficiency of target tissue uptake of five tritium-labeled androgens in the rat. *J Steroid Biochem* 1990;36:549-61.
26. Liu A, Carlson KE, Katzenellenbogen JA. Synthesis of high affinity fluorine-substituted ligands for the androgen receptor. Potential agents for imaging prostatic cancer by positron emission tomography. *J Med Chem* 1992;35:2113-29.
27. Choe YS, Lidström PJ, Chi DY, Bonasera TA, Welch MJ, Katzenellenbogen JA. Synthesis of 11 β -[¹⁸F]fluoro-5 α -dihydrotestosterone and 11 β -[¹⁸F]fluoro-19-nor-5 α -dihydrotestosterone: preparation via halofluorination-reduction, receptor binding and tissue distribution. *J Med Chem* 1995;38:816-25.
28. Bonasera TA, O'Neil JP, Xu M, Dobkin JA, Cutler PD, Lich LL, et al. Preclinical evaluation of fluorine-18-labeled androgen receptor ligands in baboons. *J Nucl Med* 1996;37:1009-15.
29. Eigtved A, Jensen M, Holm S, Foder B, Larsen P, Hoejgaard L, et al. [¹⁸F]Fluoro-5 α -dihydrotestosterone as a PET ligand for androgen receptors in prostate cancer. *J Nucl Med* 1999;40S:256P.
30. Shiue CY, Bai LQ, Shiue GG, Rysavy JA, Pleus RC, Hui H, et al. Synthesis of (+/-)-[¹⁸F]BMY 14802, its enantiomers and their anatomical distributions in rodents. *Nucl Med Biol* 1993;20:625-30.
31. Collier TL, O'Brien JC, Waterhouse RN. Synthesis of [¹⁸F]1-(3-fluoropropyl)-4-(4-cyanophenoxymethyl) piperidine: a potential sigma-1 receptor radioligand for PET. *J Labelled Cpd Radiopharm* 1996;38:785-94.
32. Kawamura K, Ishiwata K, Tajima H, Ishii S-I, Matsuno K, Homma Y, et al. In vivo evaluation of [¹¹C]SA4503 as a PET ligand for mapping CNS Sigma1 receptors. *Nucl Med Biol* 2000;27:255-61.
33. Wester H-J, Hamacher K, Stöcklin G. A comparative study of N.C.A. fluorine-18 labeling of proteins via acylation and photochemical conjugation. *Nucl Med Biol* 1996;23:365-72.
34. Guhlke S, Wester HJ, Bruns C, Stöcklin G. (2[¹⁸F]Fluoropropionyl-(D)phe1)-octreotide, a potential radiopharmaceutical for quantitative somatostatin receptor imaging with PET: synthesis, radiolabeling, in vitro validation and biodistribution in mice. *Nucl Med Biol* 1994;21:819-25.
35. Dimitrakopoulou A, Strass LG, Clorius JH, Ostertag H, Schlag P, Heim M, et al. Studies with PET after systematic administration of fluorine-18-uracil in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Nucl Med* 1993;34:1075-81.
36. Oberdorfer F, Hofmann E, Maier-Brost W. Preparation of ¹⁸F-labeled 5-fluorouracil of very high purity. *J Labelled Cpd Radiopharm* 1989;30:543-9.
37. Tyler JL, Yamamoto YL, Diksic M, Théron J, Villemure JG, Worthington C, et al. Pharmacokinetics of superselective intra-arterial and intravenous [¹¹C]BCNU evaluated by PET. *J Nucl Med* 1986;27:775-80.
38. Ginos JZ, Cooper AJL, Dhawan V, Lai JCK, Strother SC, Alcock N, et al. [¹³N]Cisplatin PET to assess pharmacokinetics of intra-arterial versus intravenous chemotherapy for malignant brain tumors. *J Nucl Med* 1987;28:1844-52.
39. Kiesewetter DO, Eckelman WC. Radiochemical synthesis of [¹⁸F]fluoropaclitaxel ([¹⁸F]FPAC). *J Labelled Cpd Radiopharm* 2001;44:S903-5.
40. Kurdziel KA, Kiesewetter DO, Carson RE, Eckelman WC, Herscovitch P. Biodistribution, radiation dose estimates and PGP modulation studies of ¹⁸Fpaclitaxel. *J Nucl Med* 2001;42S:279P.
41. Yang D, Kuang LR, Cherif A, Tansey W, Li C, Lin WJ, et al. Synthesis of [¹⁸F]fluoroalanine and [¹⁸F]fluorotamoxifen for imaging breast tumors. *J*

- Drug Target* 1993;1:259-67.
42. Inoue T, Kim EE, Wallace S, Yang DJ, Wong FC, Bassa P, et al. Positron emission tomography using [¹⁸F]fluorotamoxifen to evaluate therapeutic responses in patients with breast cancer: preliminary study. *Cancer Biotherapy Radiopharm* 1996;11:235-45.
43. Park BN, Choe YS, Chi DY, Choi Y, Lee KH, Kim SE, et al. Synthesis of 2-[methyl-¹¹C]methoxyestradiol for in vivo studies of tumor angiogenesis. *J Labelled Cpd Radiopharm* 1999;42: S432-3.
44. Brady F, Luthra SK, Brown G, Osman S, Harte RJA, Denny WA, et al. Carbon-11 labelling of the antitumor agent N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide (DACA) and determination of plasma metabolites in man. *Appl. Radiat. Isot.* 1997;48:487-92.
45. Barrio JR, Namavari M, Srinivasan A, Gambir S, Cherry S, Herschman H, et al. Carbon-8 radiofluorination of purines; a general approach to probe design for gene therapy in humans. *J Labelled Cpd Radiopharm* 1997;40:S348.
46. Alauddin MM, Conti PS, Mazza SM, Hamzeh FM, Lever JR. 9-[(3-[¹⁸F]-Fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanine ([¹⁸F]-FHPG): a potential imaging agent of viral infection and gene therapy using PET. *Nucl Med Biol* 1996;23:787-92.
-