

핵의학적 세포증식 영상

울산대학교 의과대학 서울아산병원 핵의학과
여 정 석

Nuclear Imaging of Cellular Proliferation

Jeong Seok Yeo, MD.

Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Tumor cell proliferation is considered to be a useful prognostic indicator of tumor aggressiveness and tumor response to therapy, but in vitro measurement of individual proliferation is complex and tedious work. PET imaging provides a noninvasive approach to measure tumor growth rate in situ. Early approaches have used ^{18}F -FDG or methionine to monitor proliferation status. These 2 tracers detect changes in glucose and amino acid metabolism, respectively, and therefore provide only an indirect measure of proliferation status. More recent studies have focused on DNA synthesis itself as a marker of cell proliferation. Cell lines and tissues with a high proliferation rate require high rates of DNA synthesis. ^{11}C Thymidine was the first radiotracer for noninvasive imaging of tumor proliferation. The short half-life of ^{11}C and rapid metabolism of ^{11}C thymidine in vivo make the radiotracer less suitable for routine use. Halogenated thymidine analogs such as 5-iodo-2-deoxyuridine (IUdR) can be successfully used as cell proliferation markers for in vitro studies because these compounds are rapidly incorporated into newly synthesized DNA. IUdR has been evaluated as a potential in vivo tracer in nuclear medicine, but the image quality and the calculation of proliferation rates are impaired by its rapid in vivo degradation. Hence, the thymidine analog 3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine (FLT) was recently introduced as a stable proliferation marker with a suitable nuclide half-life and stable in vivo. ^{18}F FLT is phosphorylated to 3-fluorothymidine monophosphate by thymidine kinase 1 and reflects thymidine kinase 1 activity in proliferating cell. ^{18}F FLT PET is feasible in clinical use and well correlates with cellular proliferation. Choline is a precursor for the biosynthesis of phospholipids (in particular, phosphatidylcholine), which is the essential component of all eukaryotic cell membranes and ^{11}C choline, which is a new marker for cellular proliferation. (Korean J Nucl Med 38(2):198-204, 2004)

Key Words: Cell proliferation, PET, Nucleoside, FLT, Choline

세포증식과 종양악성도

종양의 악성도를 평가하는 방법 중 세포증식도는 가장 중요한 요소이며 여러 종양환자의 예후에 독자적인 인자로 밝혀져 있다.¹⁾ 종양의 세포증식속도는 악성도와 비례하기 때문에 종양 세포의 증식도를 측정하는 것은 진단에서 종양의 악성도평가와, 치료에서 기존 항암제의 치료효과의 조기판정과 신약개발에 이용된다.

세포증식평가방법

종양세포의 증식도를 평가하는 방법에 금과옥조는 없으며 일반적으로 쓰이고 있는 방법으로는 Ki-67, proliferating nuclear antigen(PCNA), S-phase fraction 측정, ^3H TdR 측정 등이 있다. 그 외에도 telomerase, BrdU, AgNOR, Topoisomerase II-a, apoptotic fragmentation 측정 등의 방법이 쓰인다. 그러나 대부분 연구목적으로 사용되고 있으며 임상에 사용되는 방법은 방사선표지 핵산염(nucleotide)이 세포내로 섭취되는 것을 조직에서 측정하거나 세포주기를 분석하는 flow cytometry가 대표적이다. Flow cytometry로 측정된 S기 비율은 종양의 재발과 환자생존과 관련되는 예후예측인자로서 유용함이 밝혀져 있다. 최근에는 Ki-67 protein에 대한 MIB-1 antibody를 이용한 immunohistochemistry가 좀더 간편한 방법으로 임상에서 쓰이고 있다. Ki-67 protein은 세포주기 중 G1 기

• Received: 2004. 4. 6. • Accepted: 2004. 4. 10.
• Address for reprints: Yeo Jeong Seok, M.D., Asan Medical Center, University of Ulsan, College of Medicine, 388-1 Pungnap-2 dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: 02) 3010-4596, Fax: 02) 3010-4588
E-mail: jsyeo@amc.seoul.kr

에 나타나며 세포분열시 증가되었다가 유사분열후에는 급격히 감소함으로써 증식하는 세포분율을 나타낸다. 종양의 세포증식도를 평가하는 방법은 여러가지가 있으나 대부분 조직을 침습적으로 얻어야 하기 때문에 실제 환자에게서 반복적으로 측정하기가 어렵다는 단점이 있다. 또한 조직의 일부만으로 측정하기 때문에 생기는 조직채취상의 오류에 의한 문제가 있으며 측정에 걸리는 노력과 시간이 길어 임상에서의 사용이 아직까지 제한적이다.

기존의 세포증식 체내영상법

체내에서 비침습적이고 반복적으로 세포증식을 측정하기 위한 영상법으로 PET가 이용되어왔다. 지금까지 종양의 세포증식을 측정하는데 널리 사용된 PET용 방사성동위원소로는 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 와 $[^{11}\text{C}]\text{methionine}$ 이 대표적이다. 그러나 이들은 각각 종양의 포도당과 아미노산 대사를 반영하는 것으로 세포분열의 간접적인 정보만을 제공한다.

FDG 섭취가 세포증식과 상관관계가 있다는 보고들에서도²³⁾ 상관관계는 비교적 낮아 상관계수가 $r=0.41-0.73$ 정도이다. FDG섭취는 세포증식도와 상관관계가 없다는 보고도 있어서 Higashi등은 난소암세포주에서 종양세포의 포도당섭취는 세포수와 상관관계가 있고 세포증식도와는 상관관계가 없다고 하였고,⁴⁾ Buck 등은 체장암과 체장염을 감별하기 위하여 시행한 연구에서 FDG섭취와 MIB-1을 이용한 Ki-67 섭취간에 상관관계가 없음을 밝혔다.⁵⁾ FDG섭취에 영향을 주는 요인들로는 세포증식도뿐만 아니라 염증세포에 의한 섭취와 glucose transporter 1 수용체, 종양세포의 수, 미세혈관밀도, hexokinase발현 등과 같은 여러 가지 다른 세포기전이 있기 때문에 FDG로 세포증식도를 보는 것은 제한적일 수밖에 없다.

$[^{11}\text{C}]\text{Methioinine}(\text{MET})$ 를 이용한 연구중 뇌종양에서 MET 섭취가 악성도와 상관관계가 있다는 보고⁶⁾가 있지만 Ki-67과 상관관계가 없다는 보고도 있다.⁷⁾ Utrianen등은 MET-PET이 종양의 발견에는 도움이 되지만 악성도를 평가하는데는 도움이 되지 않는다고 하였다.⁸⁾

세포증식도 영상의 최근경향 : Nucleoside tracer

최근의 연구들은 세포증식영상의 목표로 DNA합성을 영상화하는데 초점을 두고 있다. 세포분열속도가 높은 세포들은 DNA 합성의 속도가 높을 것이기 때문이다.

지금까지는 방사표지된 thymidine (TdR)이 DNA합성의 표준 표지자로 인정되어 오랫동안 체내와 체외의 세포증식도 측정에 사용되어 왔다. 그러나 방사선 표지 TdR을 이용하여 체내 영상을 얻는 것은 매우 복잡하고 어려운 과정인데 그 이유는 TdR이 체내에서 thymidine phosphorylase에 의하여 빠르게 대사되어 분해되기 때문이다. 이러한 분해산물을 측정하기 위하여서는 혈장을 분석하여야하고 또 수학적 모델을 구성하여야 정확한 스캔분석이 가능해진다. 그래서 체내에서 분해가 되지 않는 여러 가지 TdR 유도체들의 개발이 이루어지고 있다.

기초연구분야에서 DNA합성 분석을 위하여 $[^3\text{H}]$ 표지된 methyl-thymidine은 1953 Howard와 Pelc이 처음 사용하였다.⁹⁾ 약 20년뒤 Christman등이 PET용 방사성의약품인 $[^{11}\text{C}]\text{methyl-thymidine}$ 을 효소를 이용한 방법으로 합성하였지만 정제가 어렵고 수율이 낮아 임상에서 사용되지 못하였다가¹⁰⁾ 1984년에 Sundoro-Wo등이 $[^{11}\text{C}]\text{methyl-thymidine}$ 을 화학적으로 합성하는데 성공하였고 1988년에는 비호치킨성 림프종환자에게 처음으로 사용되었다.¹¹⁾

1991년 Vander Brought등이 2- $[^{11}\text{C}]\text{thymidine}$ 을 개발하였는데¹²⁾ 이 물질은 $[^{11}\text{C}]\text{methyl-thymidine}$ 의 분해산물인 $[^{11}\text{C}]-\beta\text{-ureidoisobutyric acid}$ 인데 반해 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 로 분해되어 세포내에 섭취되지 않아 분석에 유리하다는 장점이 있다.¹³⁾ 그러나 이 물질도 $[^{11}\text{C}]$ 의 짧은 반감기때문에 실제적인 임상에서의 사용이 어려웠다.

^{18}F 표지 화합물로 1983년 5- $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-2'-deoxyuridine}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FdUrd}$)이 개발되었다. 이는 5-위치의 메틸군이 ^{18}F 로 치환된 구조로서 종양세포에서 17%의 $[^{18}\text{F}]\text{FdUrd}$ 이 RNA에 흡수되고 19%가 5-fluoro-2'-deoxyuridylylate의 형태로 DNA에 흡수된다. 그러나 $[^{18}\text{F}]\text{FdUrd}$ 도 thymidine처럼 C-N glycoside 결합이 깨지면서 5- $[^{18}\text{F}]\text{fluorouracil}$ 과 여러 가지 ^{18}F 대사물로 분해가 되어 영상은 ^{18}F 대사물과 DNA, RNA 합성이 복합된 영상이 된다.^{14,15)}

임상에서 사용이 가능한 긴 반감기를 가지면서 체내에서 안정된 nucleoside 유도체의 개발이 요구되었다. 긴 반감기를 갖는 추적자로 $[^{124}\text{I}](4.2\text{일})$ 표지 5-iodo-2'-deoxyuridine이나 $[^{76}\text{Br}](16\text{시간})$ 표지 5-bromo-2'-deoxyuridine과 같은 halogenated 유도체가 개발되었다. 또한 체내의 대사에 안정적인 nucleoside개발을 위하여 여러 thymidine 유도체에 대한 연구가 이루어 졌다. 임상에서 thymidine 유도체들이 이미 널리 사용되고 있었고 그 대표적인 것이 항암제로 사용되는 5-fluorouracil이다. 그러나 5-fluorouracil과 그 유도체인 fluorodeoxyuridine(5-iodo-deoxyuridine, 5-bromodeoxyuridine)들도 체내의 빠른 대사 때

문에 체내영상용으로는 부적합하였다. 이러한 물질들은 pyrimidine ring의 5 위치에 방사성동위원소가 표지되었는데 fluorine을 당의 2' 또는 3' 위치에 치환하면 체내 대사가 잘 이루어지지 않음을 알게 되었다. Thymidine과 pyrimidine 2'-deoxynucleoside 유도체들의 대사는 thymidine phosphorylase에 의하여 대사가 처음 이루어진다.

따라서 체내 대사가 잘 이루어지지 않도록 thymidine phosphorylase에 의한 glycosidic bond cleavage에 저항하는 물질들이 개발되었는데 초기에 개발된 것이 5-Methyl-(2-fluoro-2-β-D-arabinofuranosyl)uracil(FMAU)이다. 이 물질은 nucleoside의 2'-up위치(arabino)에 강력한 전자를 끌어다 주는 성질을 갖는 fluorine을 붙인 thymidine 유도체로서¹⁶⁾ C-N glycosidic bond에 대한 thymidine phosphorylase의 작용을 억제하여 대사에 안정적이다. 영상용으로 1995년 Conti등이 5-[¹¹C]methyl-(2-fluoro-2-β-D-arabinofuranosyl)uracil ([¹¹C]FMAU)를 개발하였고¹⁷⁾ 2002년 Allaudin등이 5-methyl-(2-[¹⁸F]fluoro-2-β-D-arabinofuranosyl)uracil ([¹⁸F]FMAU)를 개발하였다. FMAU는 동물실험에서 DNA 합성에 사용됨이 밝혀져서¹⁹⁾ 세포증식도를 영상화하는 제제로 기대가 되었지만 사람에서 세포증식도가 높은 골수에 섭취가 되지 않고 심근에 섭취됨이 밝혀졌다.¹⁸⁾ 이렇게 FMAU가 골수에서 섭취가 낮은 이유는 FMAU가 thymidine kinase(TK)2에 의한 섭취때문으로 생각되고 있다.²⁰⁾

유핵세포에서 TK는 두가지 형태가 있는데 하나는 cytosolic TK1이고 다른 하나는 mitochondrial TK2이다. TK1은 유핵세포의 특성으로 늦은 G1에서 S기에 걸쳐 나타나고 세포증식과 상관관계가 높는데 비해 TK2는 성숙된 세포에서 세포주기와 상관없이 낮은 수준으로 계속 존재한다. 그러므로 TK2에 대한 높은 친화도를 갖는 물질은 세포분열을 측정하는데 사용할 수 없으며 Toyohara등은 TK2에 대한 높은 친화도를 갖는 [³H]arabinothymidine으로 세포섭취를 분석한 결과 DNA합성에 관계되는 S-기의 분율과 상관관계가 없음을 밝혔다.²¹⁾

[¹¹C] 표지 nucleoside 유도체

악성 종양에서 특징적인 세포의 성장을 반영할 수 있는 방사성의약품중 방사능 표지 thymidine은 세포실험과 동물실험에서 새로 생성되는 DNA로 결합되어 들어감이 밝혀져 있다. Thymidine을 PET에 이용한 초기의 시도로는 [¹¹C]을 표지한 [¹¹C]thymidine이 있다.²²⁾

[¹¹C]thymidine을 이용한 PET은 초기에 지대한 관심을 끌

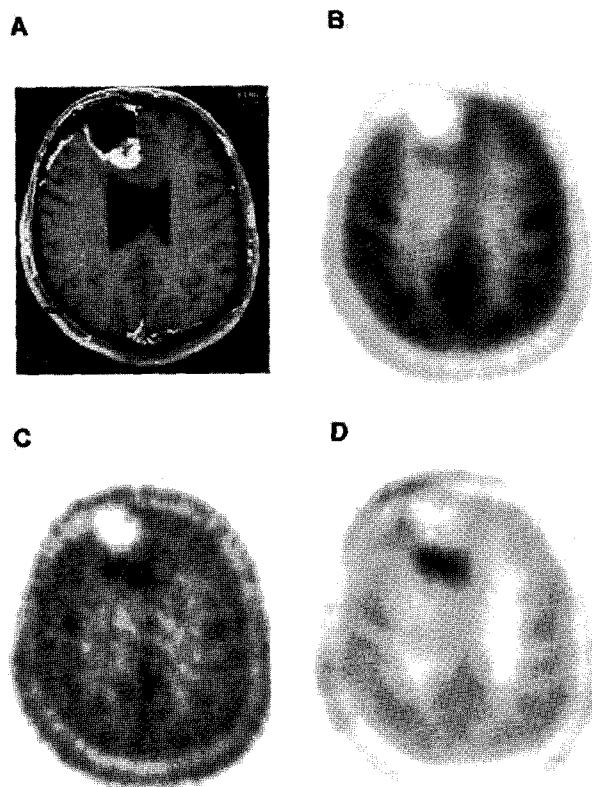


Fig 1. [¹¹C]Thymidine Image of a patient with a recurrent right frontal glioma. A, contrast-enhanced MRI; B, FDG; C, summed 20-60 min [¹¹C]Thymidine image; D, [¹¹C]Thymidine flux constant image from using the compartmental model and mixture analysis. Note the clear focus of increased [¹¹C]Thymidineflux in the posterior aspect of the tumor at the resection cavity. Eary JF et al. *Cancer Res.* 1999 Feb 1;59(3):615-21.

었다. 그 이유는 이것이 DNA 합성에 사용되는 pyrimidine base 자체이기 때문이다. 일부 연구에서 세포증식도와 [¹¹C]thymidine섭취간에 상관관계가 있음이 밝혀졌지만 [¹¹C]thymidine의 빠른 체내대사 때문에 영상화가 어렵다는 단점이 있었다.^{23,24)} 따라서 영상분석을 위하여 parametric image가 필요하였고(Fig. 1) [¹¹C]의 반감기가 20분으로 빨리 소실되어 좋은 영상을 얻기가 어려워 임상에 널리 사용되지 못하였다.

이와 같은 이유로 [¹¹C]FMAU 1-(2'-deoxy-2'-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-[methyl-¹¹C]thymidine 도 세포증식을 측정하는데 사용이 가능하나 임상사용이 제한적이다.

Halogen 표지 nucleoside 유도체

여러 가지 5-halogenated nucleoside물질들의 개발이 이루어져 왔는데 iodine과 bromine은 thymidine 5번 위치의 메틸기의 분자직경이 비슷하여 이들이 치환된 화합물은 thymidine과 비

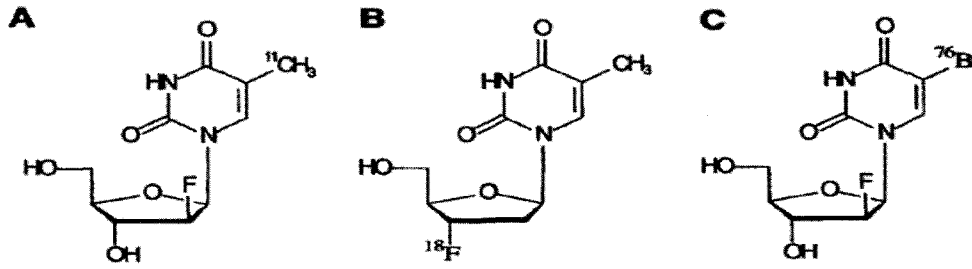


Fig 2. Structures of radiolabelled nucleoside analogues. (A) (¹¹C)Thymidine FMAU, (B) (¹⁸F)FLT, (C) (⁷⁶Br) BFU.

슷한 성질을 가져서 DNA 합성을 직접 분석할 수 있다는 장점이 있기 때문이다.

1991년 Phillip 등은 단일광자방출 추적자로 5-[¹³¹I]iodo-2'-deoxyuridine을 체내영상에 처음 이용하였다.²⁵⁾ Tjuvajev 등은 1994년에 5-[¹³¹I]iodo-2'-deoxyuridine을 이용하여 분해산물들의 비특이적인 결합이 제거되기를 기다린 후 얻은 washout strategy로 DNA 합성을 영상화하였다.²⁶⁾ 2000년에 Blasberg 등은 5-[¹²⁴I]iodo-2'-deoxyuridine([¹²⁴I]IUdR)을 이용하여 사람에서 악성뇌종양의 DNA 합성 PET 영상을 얻는데 성공하였다.²⁷⁾ 그러나 thymidine과 같이 [¹²⁴I]IUdR도 체내대사로 인하여 input function이 낮다는 단점이 있어 영상의 잡음이 많고 실제적인 세포섭취는 낮다.

[⁷⁶Br]BFU(1-(2'-deoxy-2'-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-5-[⁷⁶Br]bromouracil은 [⁷⁶Br]BrdU의 유도체로서 당의 2'위치에 있는 불소를 수소로 변환하여 체내대사에 안정적이다.²⁸⁾ [⁷⁶Br]BrdU는 대부분 DNA 합성에 사용되어 세포증식도측정이 가능하나 많은 양의 [⁷⁶Br]bromide가 빠른 체내대사에 의하여 생성되어 체세포바깥에 분포하여 증식세포와 비증식세포를 구별하는 대조도를 떨어뜨리는 단점이 있어 임상적으로 유용한 추적자가 되지 못하였다.

Fluorine 표지 nucleoside 유도체

체내에서 대사되지 않고 안정적이면서 반감기도 긴 방사성 동위원소가 표지된 nucleoside 유도체중 가장 임상에 유용한 화합물 중의 하나가 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]-fluorothymidine ([¹⁸F]FLT)이다(Fig. 2).

[¹⁸F]FLT는 1998년 Shields 등이 처음으로 합성한 thymidine 유도체 방사성의약품으로 에이즈치료제인 azidothymidine에서 유도된 합성물로서 1) 체내에서 안정적이며, 2) TK1의 활동에 의해 분열 증식하는 조직에 섭취가 되어, 이를 이용한 PET 영상은 종양의 증식도를 측정, 치료의 성패를 결정할 수 있는 효

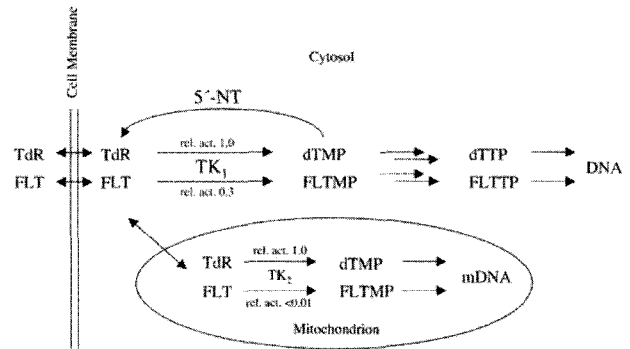


Fig 3. Cellular uptake mechanism of FLT in proliferating cells.

과적인 새로운 방법으로 기대를 받고 있다.

FLT는 DNA 합성의 salvage pathway를 target으로하며 FLT 섭취는 TK 1 활성도와 상관관계가 있는데 DNA-salvage pathway에서 주요한 효소인 세포질내의 TK1에 의하여 세포내 섭취가 된다(Fig. 3). 이 효소는 세포주기 중 S 기와 밀접하게 연계되어 있다. DNA 합성 중 salvage pathway에 관련된 효소들의 활성도가 변하게 되는데, 빠르게 분열하거나 악성도가 높은 세포에서 TK1의 활성도가 높다.

FLT는 thymidine 3'위치에 불소가 치환되어 thymidine phosphorylase에 의한 C-N glycosidic bond의 분해에 저항한다. FLT는 5'위치의 수산화기가 인산화되어 DNA 합성에 들어가지만 3'위치의 수산화기가 불소로 치환되어 DNA 체인을 합성하는데 이용되지는 않는다. 즉 다른 nucleoside 유도체들과는 달리 FLT는 거의 DNA 합성에 쓰이지 않고 그 섭취는 단지 TK1의 활성도에 비례할 뿐이다. TK1은 G0/G1에서 낮고 S에서 높다. 일부 세포에서는 유사분열동안 높은 상태로 유지된다가 세포분열 후 G1기로 들어가면 다시 낮아진다. TK1의 활성도와 세포증식도, 세포주기와의 상관관계가 있음이 비증양세포와 종양세포 모두에서 밝혀져 있다.²⁹⁾ 세포주기와 연관된 FLT 섭취를 확인하기 위하여 Rasey 등은 세포주기를 동조화시킨 비소세포성 폐암세포주(A549)에서 FLT 섭취와 deoxyglucose 섭취를

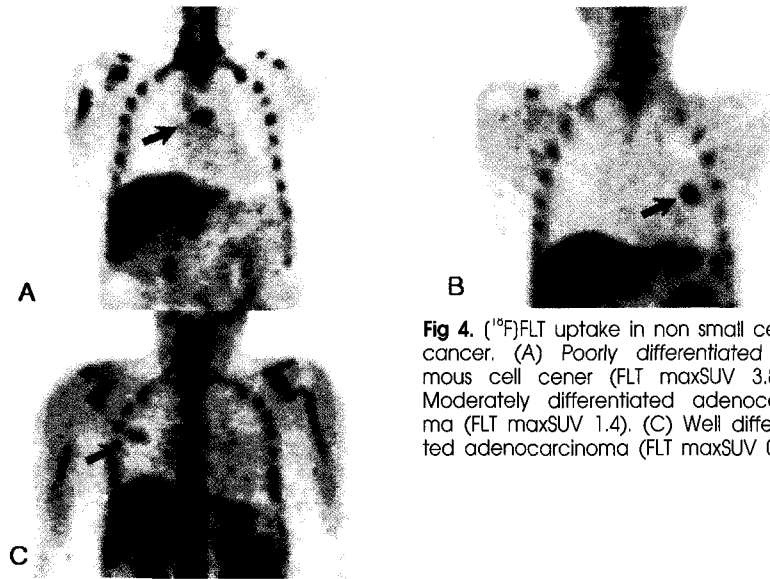


Fig 4. (^{18}F)FLT uptake in non small cell lung cancer. (A) Poorly differentiated squamous cell cancer (FLT maxSUV 3.8). (B) Moderately differentiated adenocarcinoma (FLT maxSUV 1.4). (C) Well differentiated adenocarcinoma (FLT maxSUV 0.8)

%S-phase fraction과 비교하여 FLT가 세포주기와 연관되어 섭취가 됨을 증명하였고 deoxyglucose보다 세포증식도를 더 잘 반영함을 보였다.³⁰⁾

그러나 FLT는 DNA합성자체를 나타내지는 않아 FLT를 세포증식영상으로 쓰는데 문제점이 있다고 제시하는 보고도 있다. 정상세포에서 TK1 발현은 정확하게 조절되어 S phase에 절정을 이룬다. 그러나 중앙세포에서는 이러한 세포주기의 조절이 정상세포보다는 부정확하게 이루어지기도 한다. 그러므로 분열하지 않는 중앙세포가 G1 기보다 S기에 정지되어 있을 수도 있다. 이때 TK1 활성도가 세포분열과 상관없이 S기에 높은 상태로 유지되어 있다면 높은 방사성동위원소 섭취가 꼭 세포분열속도가 높다는 것을 항상 의미하는 것은 아니다. Nucleoside를 이용한 세포증식도 측정에 있어서 고려하여야 할 요소 중 각 세포의 nucleotide 합성에 있어서 de novo와 salvage pathway에서 사용하는 정도에 따라 다를 수 있다는 점이 있다. 각 중앙세포는 각각 nucleotide 합성에 있어서 de novo pathway와 salvage pathway를 사용하는 비율이 다르므로 만약 de novo pathway를 주로 사용하는 중앙세포에서는 nucleoside를 이용한 세포증식도측정은 불완전한 결과를 보일 수 있다. Jeffrey 등은 세포분열에 있어서 TK1 dependence 정도가 nucleoside를 이용한 세포증식도 측정에 매우 중요한 역할을 함을 밝혔다.³¹⁾

그러나 실제적으로 FLT는 DNA합성자체를 나타내지는 않지만 세포증식도와 높은 상관관계를 보이는 보고들이 많이 있다. Toyohara 등은 2002년에 22개의 중앙세포주를 대상으로 [^3H]FLT의 세포섭취를 세포분열정도를 반영하는 지표인 %S-phase fraction과 [^3H]thymidine 섭취와 비교하여서

[^3H]FLT 섭취가 %S-phase fraction과 $r=0.76$, $p<0.0001$ 의 상관관계를 보였고 [^3H]과는 $r=0.88$, $p<0.0001$ 의 상관관계를 보임을 보고하였다. 세포 내에서 FLT가 섭취되는 부위는 95%가 acid-soluble fraction에 있어 대부분이 세포질 내에 있음이 알려졌다. 이는 FLT는 세포내에 들어가서 체세포내 TK1의 활성화에 비례하여 섭취되지만 직접 DNA합성에 참여하지는 않는다는 것을 의미한다. 즉 FLT 섭취가 DNA합성에 사용되는 분율은 0.2%에 불과하지만 90%이상이 DNA합성에 사용됨이 증명되었다.³²⁾

사람을 대상으로 한 연구로 1998년 Anthony 등이 Nature에 비소세포성 폐암 환자영상을 처음 보고한 이후 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 한 임상연구는 Andreas 등이 30명의 폐중앙환자 (22명의 암, 8명의 양성중앙)를 대상으로 한 연구가 있다.³³⁾ 그들은 세포분열 정도를 Ki-67 immunostaining으로 측정하였고, 이를 [^{18}F]FLT PET의 SUV와 linear regression analysis를 하여 $r=0.87$, $p<0.0001$ 의 높은 상관계수를 보고하였다. 이후 보고들에서 대장암, 폐암등에서 FLT SUV는 Ki-67과 매우 높은 상관관계를 가져서 0.92에서 0.84정도의 상관도를 보이고 있다.^{34,35)}

[^{18}F]FLT 섭취는 비소세포성 폐암에서 중앙의 등급도와도 상관관계가 있어 세포분화도가 나쁜 중앙에서 섭취가 높고 세포분화도가 낮은 중앙에서는 섭취가 낮다(Fig. 4).

뇌중앙에서 F-18 FLT는 배경섭취가 없고 중앙의 세포증식도와 비례하여 섭취가 되기 때문에 중앙의 발견과 예후예측에 도움이 된다(Fig. 5).

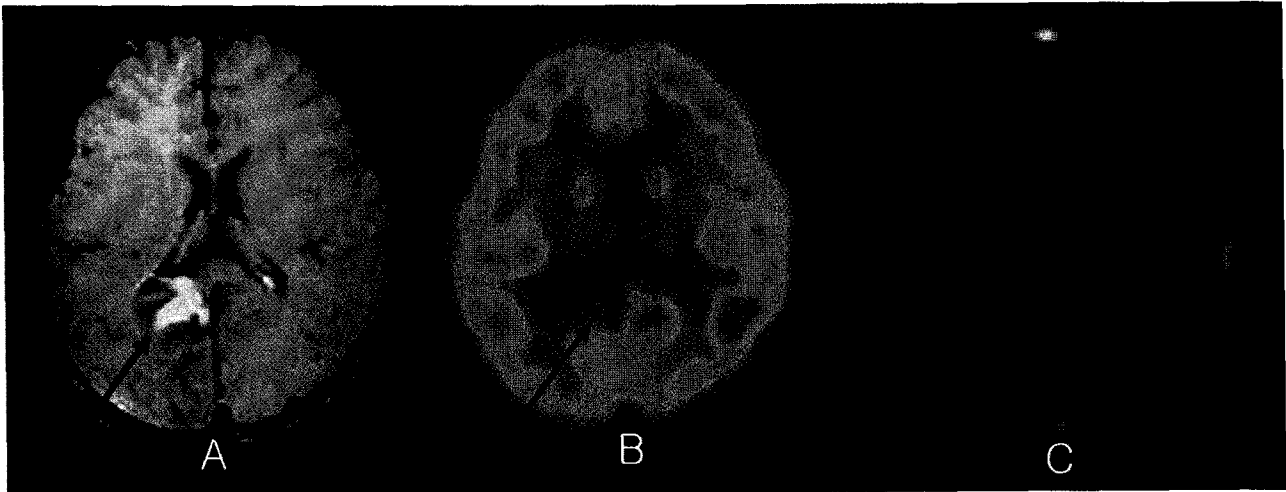


Fig 5. Recurred PNET. (A) MRI. (B) ^{18}F FDG PET. (C) ^{18}F FLT PET.

^{18}F FLT는 항암치료후 조기치료효과 판정에 도움이 될 것이다. 그러나 항암제의 작용기전에 따라 섭취변화가 다를 수 있어 판정에 주의를 요하며³⁶⁾ 아직 임상연구는 보고된 바 없다.

^{18}F FLT이외에 thymidine의 fluoroarabinofuranosyl 유도체인 FMAU, FBAU, FIAU등이 DNA합성에 사용된다는 것이 밝혀져 있어 향후 지속적인 연구가 기대된다.³⁷⁾

세포막 구성물질: Choline

세포증식을 평가하기 위하여서는 세포증식에 필요한 물질대사를 평가한다. Choline은 유핵세포의 세포막을 형성하는 주요 물질인 인지질(주로 phosphatidylcholine)의 전구물질이다. 빠르게 성장하는 세포들은 정상세포에 비하여 많은 양의 인지질이 필요하고 따라서 choline 섭취는 세포증식도를 나타낼 수 있다. [^{11}C]choline을 이용한 뇌종양, 식도암, 전립선암, 방광에서의 결과가 보고되고 있다.³⁸⁻⁴¹⁾

References

1. D C Brown, K C Gatter. Ki67 protein: the immaculate deception? *Histopathology* 2002;40:2-11.
2. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallieres E et al. Lung cancer proliferation correlates with [^{18}F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000;6:3837-44.
3. Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by ^{18}F -FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001;42:9-16.
4. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med* 1993;34:414-9.
5. Buck AC, Schirrmeyer HH, Guhlmann CA, Diederichs CG, Shen C, Buchmann I et al. Ki-67 immunostaining in pancreatic cancer and chronic active pancreatitis: does in vivo FDG uptake correlate with proliferative activity? *J Nucl Med* 2001;42:721-5.
6. Derlon JM, Petit-Taboue MC, Chapon F, Beaudouin V, Noel MH, Creveuil C et al. The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomographic study using ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{11}C -L-methylmethionine. *Neurosurgery* 1997;40:276-87.
7. Maehara T, Nariai T, Arai N, Kawai K, Shimizu H, Ishii K et al. Usefulness of [^{11}C]methionine PET in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:41-5.
8. Utriainen M, Metsahonkala L, Salmi TT. Metabolic characterization of childhood brain tumors. comparison of ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{11}C -methionine positron emission tomography. *Cancer* 2002;95:1376-86.
9. Howard A, Pelc SR. Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage. *Heredity* 1983;6(Suppl 1):261-73.
10. Christman D, Crawford EJ, Friedkin M, Wolf AP. Detection of DNA synthesis in intact organisms with positron-emitting [^{11}C]thymidine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69:988-92.
11. Martiat P, Ferrant A, Labar D, Cogneau M, Bol A, Michel C et al. In vivo measurement of carbon-11 thymidine uptake in non-Hodgkin's lymphoma using positron emission tomography. *J Nucl Med* 1988;29:1633-7.
12. Vander Borcht T, Labar D, Pauwels S, Lambotte L. Production of [^{11}C]thymidine for quantification of cellular proliferation with PET. *Int J Rad Appl Instrum* 1991;42:103-4.
13. Shields AF, Mankoff D, Graham MM, Zheng M, Kozawa SM, Link JM, et al. Analysis of 2-carbon-11-thymidine blood metabolites in PET imaging. *J Nucl Med* 1996;37:290-6.
14. Ishiwata K, Ido T, Kawashima K, Murakami M, Takahashi T. Studies on ^{18}F -labeled pyrimidines. II. Metabolic investigation of ^{18}F -5-fluorouracil, ^{18}F -5-fluoro-2-deoxyuridine and ^{18}F -5-fluorouridine in rats. *Eur J Nucl Med* 1984;9:185-9.
15. Ishiwata K, Ido T, Abe Y, Matsuzawa T, Murakami M. Studies on ^{18}F -labeled pyrimidines III. Biochemical investigation of ^{18}F -labeled pyrimidines and comparison with ^3H -deoxythymidine in tumor-

- bearing rats and mice. *Eur J Nucl Med* 1985;10:39-44.
16. Watanabe KA, Reichman U, Hirota K, Lopez C, Fox JJ. Nucleosides. 110. Synthesis and antiherpes virus activity of some 2-fluoro- 2-deoxyarabinofuranosylpyrimidine nucleosides. *J Med Chem* 1979;22:21-4.
 17. Conti PS, Alauddin MM, Fissekis JR, Schmall B, Watanabe KA. Synthesis of 2-fluoro-5-[¹¹C]-methyl-1--D-arabinofuranosyluracil ([¹¹C]- FMAU): a potential nucleoside analog for in vivo study of cellular proliferation with PET. *Nucl Med Biol* 1995;22:783-9.
 18. Conti PS, Bading JR, Alauddin MM, Fissekis JD, Berenji B, Hayles S, Jadvar H. Tumor imaging with 2-fluoro-5-11C-methyl-1--Darabinofuranosyluracil(¹¹C-FMAU): Initial clinical studies. *J Nucl Med* 2002;43(suppl 5):26.
 19. Bading JR, Shahinian AH, Bathija P, Conti PS. Pharmacokinetics of the thymidine analog 2-fluoro-5-[¹⁴C]-methyl-1--D-arabinofuranosyluracil ([¹⁴C]FMAU) in rat prostate tumor cells. *Nucl Med Biol* 2000;27:361-8.
 20. Johansson NG, Eriksson S. Structure-activity relations for phosphorylation of nucleoside analogs to monophosphates by nucleoside kinases. *Acta Biochemica Polonica* 1996;43:143-60.
 21. Ishiwata K, Ido T, Abe Y, Matsuzawa T, Murakami M. Studies on 18F-labeled pyrimidines III. Biochemical investigation of ¹⁸F-labeled pyrimidines and comparison with ³H-deoxythymidine in tumor-bearing rats and mice. *Eur J Nucl Med* 1985;10:39-44.
 22. Shields AF, Grierson JR, Kozawa SM, Zheng M. Development of labeled thymidine analogs for imaging tumor proliferation. *Nucl Med Biol* 1996;23:17-22.
 23. Wells P, Gunn RN, Alison M, Steel C, Golding M, Ranicar AS et al. Assessment of proliferation in vivo using 2-[¹¹C]thymidine positron emission tomography in advanced intra-abdominal malignancies. *Cancer Res* 2002;62:5698-702.
 24. Eary JF, Mankoff DA, Spence AM, Berger MS, Olshen A, Link JM et al. 2-[C-11]thymidine imaging of malignant brain tumors. *Cancer Res* 1999;59:615-21.
 25. Philip PA, Bagshawe KD, Searle F, Green AJ, Begent RH, Newlands ES et al. In vivo uptake of ¹³¹I-5-iodo-2-deoxyuridine by malignant tumours in man. *Br J Cancer* 1991;63:134-5.
 26. Tjuvajev JG, Macapinlac HA, Daghighian F, Scott AM, Ginos JZ, Finn RD et al. Imaging of brain tumor proliferative activity with iodine-131-iododeoxyuridine. *J Nucl Med* 1994;35:1407-17.
 27. Blasberg RG, Roelcke U, Weinreich R, Beattie B, von Ammon K, Yonekawa Y et al. Imaging brain tumor proliferative activity with [¹²⁴I]iododeoxyuridine. *Cancer Res* 2000;60:624-35.
 28. Lu L, Bergstrom M, Fasth KJ, Lngstrom B. Synthesis of [⁷⁶Br]bromofluorodeoxyuridine and its validation with regard to uptake, DNA incorporation, and excretion modulation in rats. *J Nucl Med* 2000;41:1746-52.
 29. Higashi K, Clavo AC, Wahl RL. Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake. *J Nucl Med* 1993;34:414-9.
 30. Rasey JS, Grierson JR, Wiens LW, Kolb PD, Schwartz JL. Validation of FLT uptake as a measure of thymidine kinase-1 activity in A549 carcinoma cells. *J Nucl Med* 2002;43:1210-7.
 31. Schwartz JL, Tamura Y, Jordan R, Grierson JR, Krohn KA. Monitoring tumor cell proliferation by targeting DNA synthetic processes with thymidine and thymidine analogs. *J Nucl Med* 2003;44:2027-32.
 32. Toyohara J, Waki A, Takamatsu S, Yonekura Y, Magata Y, Fujibayashi Y. Basis of FLT as a cell proliferation marker: comparative uptake studies with [³H]thymidine and [³H]arabinothymidine, and cell-analysis in 22 achronously growing tumor cell lines *Nucl Med Biol* 2002;29:281-7.
 33. Buck AK, Schirrmester H, Hetzel M, Von Der Heide M, Halter G, Glating G et al. 3-deoxy-3-[(18F)]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer Res* 2002;62:3331-4.
 34. Vesselle H, Grierson J, Muzi M, Pugsley JM, Schmidt RA, Rabinowitz P et al. In vivo validation of 3'deoxy-3'-[(18F)] fluorothymidine([(18F)]FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [(18F)]FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3315-23.
 35. Francis DL, Freeman A, Visvikis D, Costa DC, Luthra SK, Novelli M et al. In vivo imaging of cellular proliferation in colorectal cancer using positron emission tomography. *Gut* 2003;52:1602-6.
 36. Dittmann H, Dohmen BM, Kehlbach R, Bartusek G, Pritzkow M, Sarbia M et al. Early changes in [¹⁸F]FLT uptake after chemotherapy: an experimental study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1462-9.
 37. Mangner TJ, Klecker RW, Anderson L, Shields AF. Synthesis of 2'-deoxy-2'-[¹⁸F]fluoro-beta-D-arabinofuranosyl nucleosides, [¹⁸F]FAU, [¹⁸F]FMAU, [¹⁸F]FBAU and [¹⁸F]FIAU, as potential PET agents for imaging cellular proliferation. Synthesis of [¹⁸F]labelled FAU, FMAU, FBAU, FIAU. *Nucl Med Biol* 2003;30:215-24.
 38. Shinoura N, Nishijima M, Hara T, Haisa T, Yamamoto H, Fujii K, et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET. *Radiology* 1997;202:497-503.
 39. Ohtani T, Kurihara H, Ishiuchi S, Saito N, Oriuchi N, Inoue T, et al. Brain tumour imaging with carbon-11 choline: comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001;28:1664-70.
 40. Jager PL, Que TH, Vaalburg W, Pruijm J, Elsinga P, Plukker JT. Carbon-11 choline or FDG-PET for staging of oesophageal cancer? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001;28:1845-9.
 41. Kobori O, Kiriara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18F)-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999;86:1638-48.
 42. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, Volkmer B, Guhlmann A, Kleinschmidt K, et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2000;27:1415-9.
 43. De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Jongen MM, Mensink HJ, Vaalburg W. Visualisation of bladder cancer using (11)C-choline PET: first clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1283-9.