

## 국소진행성 유방암에서 F-18 FLT-PET 적용 가능성에 대한 예비 연구: F-18 FDG-PET와 비교

서울아산병원 울산대학교 핵의학교실<sup>1</sup>, 내과학교실<sup>2</sup>, 외과학교실<sup>3</sup>, 병리학교실<sup>4</sup>  
이재현<sup>1</sup> · 김의녕<sup>1</sup> · 홍일기<sup>1</sup> · 안진희<sup>2</sup> · 김성배<sup>2</sup> · 안세현<sup>3</sup> · 공경엽<sup>4</sup> · 김재승<sup>1</sup>  
오승준<sup>1</sup> · 문대혁<sup>1</sup> · 류진숙<sup>1</sup>

### A Pilot Study for the Feasibility of F-18 FLT-PET in Locally Advanced Breast Cancer: Comparison with F-18 FDG-PET

Lee Jai Hyuen, M.D.<sup>1</sup>, Euy Nyong Kim, M.D.<sup>1</sup>, Il ki Hong, M.D.<sup>1</sup>, Jin-Hee Ahn, M.D.<sup>2</sup>,  
Sung-Bae Kim, M.D.<sup>2</sup>, Sei-Hyun Ahn, M.D.<sup>3</sup>, Gyung-Yup Gong, M.D.<sup>4</sup>, Jae Seung Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Seung-Jun Oh, Ph.D.<sup>1</sup>, Dae Hyuk Moon, M.D.<sup>1</sup>, and Jin-Sook Ryu, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Internal Medicine, <sup>3</sup>Surgery and <sup>4</sup>Pathology, Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the feasibility of 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxythymidine positron emission tomography(FLT-PET) for the detection of locally advanced breast cancer and to compare the degree of FLT and 2'-deoxy-2'-[F-18]fluoro-d-glucose(FDG) uptake in primary tumor, lymph nodes and other normal organs. **Material & Methods:** The study subjects consisted of 22 female patients (mean age: 42±6 years) with biopsy-confirmed infiltrating ductal carcinoma between Aug 2005 and Nov 2006. We performed conventional imaging workup, FDG-PET and FLT PET/CT. Average tumor size measured by MRI was 7.2±3.4 cm. With visual analysis, Tumor and Lymph node uptakes of FLT and FDG were determined by calculation of standardized uptake value (SUV) and tumor to background (TB) ratio. We compared FLT tumor uptake with FDG tumor uptake. We also investigated the correlation between FLT tumor uptake and FDG tumor uptake and the concordant rate with lymph node uptakes of FLT and FDG. FLT and FDG uptakes of bone marrow and liver were measured to compare the biodistribution of each other. **Results:** All tumor lesions were visually detected in both FLT-PET and FDG-PET. There was no significant correlation between maximal tumor size by MRI and SUVmax of FLT-PET or FDG-PET ( $p>0.05$ ). SUVmax and SUV<sub>75</sub> (average SUV within volume of interest using 75% isocontour) of FLT-PET were significantly lower than those of FDG-PET in primary tumor (SUVmax: 6.3±5.2 vs 8.3±4.9,  $p=0.02$  / SUV<sub>75</sub>: 5.3±4.3 vs 6.9±4.2,  $p=0.02$ ). There is significant moderate correlation between uptake of FLT and FDG in primary tumor (SUVmax:  $\rho=0.450$ ,  $p=0.04$  / SUV<sub>75</sub>:  $\rho=0.472$ ,  $p=0.03$ ). But, TB ratio of FLT-PET was higher than that of FDG-PET(11.7±7.7 vs 6.3±3.8,  $p=0.001$ ). The concordant rate between FLT and FDG uptake of lymph node was reasonably good (33/34). The FLT SUVs of liver and bone marrow were 4.2±1.2 and 8.3±4.9. The FDG SUVs of liver and bone marrow were 1.8±0.4 and 1.6±0.4. **Conclusion:** The uptakes of FLT were lower than those of FDG, but all patients of this study revealed good FLT uptakes of tumor and lymph node. Because FLT-PET revealed high TB ratio and concordant rate with lymph node uptakes of FDG-PET, FLT-PET could be a useful diagnostic tool in locally advanced breast cancer. But, physiological uptake and individual variation of FLT in bone marrow and liver will limit the diagnosis of bone and liver metastases. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(1):29-38)

**Key Words:** breast cancer, FLT, FDG, PET

- Received: 2007. 9. 3. • Accepted: 2008. 2. 16.
- Address for reprints: Euy Nyong Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-2 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
- Tel: 82-2-3010-4590, Fax: 82-2-3010-4588
- E-mail: kpc@amc.seoul.kr
- ※이 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(고제고유번호: 0320280).

## 서 론

유방암은 우리나라에서 2001년 보건복지부 통계로 보면 전체 여성의 악성종양발생률에서 1위를 차지하고 있으며, 2005년 전체 여성 암 사망율 6위를 차지하고 있고 점차 그 비중이 증가하는 추세이며, 구미에서는 이미 오래 전부터 여

성 암 사망을 수위를 차지하고 있다. 국소진행성 유방암 (locally advanced breast cancer)은 구미의 전체 유방암중에서 약 2-7.5%를 차지하고 있으나, 한국 유방암학회에서 실시된 2002년 온라인 등록사업 보고에 의하면 한국인 유방암 환자의 12.5%를 차지하고 있을 정도로 적지 않은 부분을 차지하고 있다.<sup>1)</sup> 각 센터마다 정의가 다소 다르기는 하지만, 국소 진행성 유방암이란 보통 인접한 피부 혹은 흉벽을 침범하는 약 5 cm보다 큰 종괴를 형성하거나 동측 액와부, 쇄골 위 혹은 내유림프절의 전이가 있거나 염증성 유방암 (inflammatory breast cancer)까지 포함한 다양하고 진행된 비전이성 유방암의 형태를 총칭한다고 말할 수 있다.<sup>2)</sup> 종양의 크기가 클수록 5년 생존률이 감소하며,<sup>3)</sup> 림프절 전이가 있는 경우 전이된 림프절의 개수와 림프절 전이 기수(N staging)에 따라 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.<sup>4)</sup> 최근, 국소진행성 유방암은 최초 진단 시 근치적 수술이 어려운 경우가 다수이고 미세전이의 가능성으로 인해 선행화학요법 (neoadjuvant chemotherapy)을 조기 실시하는 추세이다. 따라서 정확한 병기 설정이 예후 평가에 중요하며, 선행화학요법의 치료 반응도를 초기에 평가하여 가능한 수술의 기회를 놓치지 않도록 하는 것이 중요하다. 2'-deoxy-2'-[F-18]fluoro-d-glucose (FDG)를 이용한 PET는 국소진행성 유방암의 진단 및 치료 평가 등에서 비교적 좋은 성적을 보이고 있고, 기존의 통상적으로 사용되던 검사들과 더불어 임상적인 사용이 늘어가고 있다.<sup>5-7)</sup> 그러나, FDG는 포도당의 유사체로서 고혈당 상태에서는 종양의 섭취가 감소하며, 염증조직이나 갈색 지방조직 등에 비전형적 섭취를 보이는 경우가 있어 FDG-PET는 종양의 진단 뿐만 아니라 치료반응을 인지하는데 한계를 가지고 있다.<sup>8)</sup>

이에 비해 최근에 소개되고 있는 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxythymidine (FLT)는 1998년에 세포의 증식도를 보여주는 방사화합물로 Shields 등<sup>9)</sup>에 의해 소개되었으며, DNA salvage pathway를 통해 DNA 합성을 간접적으로 보여주는 pyrimidine 유사체이다. FLT는 thymidine kinase 1에 의해 인산화되고 증식하는 세포들에서 thymidine과는 달리 대사되지 않고 축적되며, 종양세포에서는 thymidine kinase 1의 발현이 최고 10배에 까지 증가되어 있어서, 이런 성질로 인하여 FLT는 종양세포에 특이성이 높다고 할 수 있다.<sup>10)</sup> 따라서, FLT는 종양 진단 분야에서 FDG의 단점들을 보완할 가능성이 있는 PET용 방사성의약품이며 악성과 양성 종양의 감별 진단, 암 치료 효과의 조기 평가 등에 유용할 것으로 전망되고 있다. 유방암을 비롯하여<sup>11-13)</sup> 여러 종양에서 FLT-PET와 FDG-PET를 비교하는 초기 연구들이 발표되었다.<sup>14-17)</sup> 지금까지 나온 보고들에 의하면 FLT 섭취가

FDG 섭취보다 Ki-67과 상관성이 높아 세포증식도를 더 잘 반영하는 것으로 생각되나<sup>18)</sup>, 대체로 FDG의 종양 섭취가 FLT보다 의미 있게 높았다. 유방암의 경우에는 FLT가 비교적 종양에 잘 섭취되고 FDG보다 높은 섭취를 나타냈다는 보고도 있었다.<sup>19)</sup> 전이 림프절의 진단과 관련하여 FLT-PET를 FDG-PET 혹은 병리 결과와 비교한 연구에서는 폐암과 유방암에서 보고된 바에 의하면 FDG가 FLT 비하여 역시 섭취가 높고 민감도는 FDG-PET이 우수한 것으로 보고되고 있으나 아직 제한된 수의 환자를 대상으로 한 몇몇 연구가 있을 뿐이다.<sup>11,18,20)</sup> 이와 같이 FDG에 비하여 FLT의 섭취가 상대적으로 낮은 것에 대해서는 FLT는 thymidine에 비하여 pyrimidine 운반체와 thymidine kinase 1에 대한 친화성이 낮은 것 등이 가설로 제시되었다. 또한, FLT의 종양 이외의 다른 장기들에서의 체내 섭취 분포도 SUV로 측정되는 종양 섭취도에 영향을 줄 것으로 생각된다. 그러나, 유방암 환자를 비롯한 종양 환자에서 기본적인 FLT의 종양 섭취 및 생체 내 분포 양상에 대한 보고는 부족한 실정이다. 따라서, 앞으로 FLT-PET는 선행화학요법이 필요한 국소진행성 유방암 환자에서 병기 결정과 조기 치료 효과 판정에 유용한지에 대한 연구가 더 필요한 상태이다.

이 연구는 예비 연구로서 선행화학요법이 필요한 국소진행성 유방암 환자에서 FLT-PET 영상을 시행하여 종양 영상으로서의 향후 적용 가능성을 살펴보고, FLT와 FDG의 섭취양상에 대한 비교 및 정상 장기에 대한 섭취분포 양상을 알아 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2005년 8월부터 2006년 11월까지 조직 검사 상 유방암으로 진단되어, 병기 설정을 위하여 이학적 검사, 기본적인 혈액학적 검사 및 유방촬영술, 유방 초음파와 유방 MRI, 뼈 스캔과 FDG-PET 등의 영상학적 검사로 국소진행성 유방암으로 판명되어 선행화학요법으로 Adriamycin과 Cyclophosphamide 4 회 후 Docetaxel 4 회 시행하는 그룹과 Capecitabine과 Vinorelbine 4 회 후 Docetaxel 4 회 시행하는 그룹을 비교하는 무작위 제 2상 임상 연구에 참여하는 환자들 중 연구에 참여를 동의한 22명을 대상으로 치료 시작 전에 FLT-PET를 시행하였다. 이 임상 연구의 포함기준은 1) 조직학적으로 증명이 되고, 2) 크기가 크거나(장경 5 cm 이상), 인접하는 흉벽이나 피부를 침범했거나, 동측 쇄골상 림프절이나 내유림프절을 침범하고, 3) 육체적으로 심한 노동 외엔 일상생활에 지장이 없는 신체활동능력을 가지고, 4) 간

**Table 1.** Summary of SUVs for FLT and FDG and TB Ratio of Primary Breast Cancer in This Study

Age	Tumor size(cm)	FLT			FDG		
		SUVmax	SUV75	TB ratio	SUVmax	SUV75	TB ratio
26	1.3	2.6	2.2	2.9	1.6	1.2	1.6
47	3.2	4.2	3.7	10.5	5.7	5	5.7
39	3.5	5.3	4.6	13.3	7.6	6.5	6.3
40	3.5	3.1	2.6	7.8	11.2	9.8	12.4
49	5	11.3	9.3	22.6	23.9	20.2	18.4
23	5	10	8.3	10.6	9.4	7.8	13.4
50	5.2	6.1	5.4	15.3	7.1	6.2	5.9
49	5.5	7.1	5.8	35.5	10	8.3	14.3
29	5.6	3.7	3.2	5.3	8.2	7.2	5.9
43	6	6.5	5.4	16.3	11.1	9.8	6.5
47	6.1	2.7	2.2	4.5	6.3	5.1	5.3
61	7.4	4.3	3.6	10.8	5.1	4.4	4.3
39	7.4	5.7	4.9	14.3	4.6	3.8	4.6
42	7.5	2.1	1.7	4.2	1.6	1.3	1.5
32	7.9	6.8	5.7	13.6	12.9	11.4	9.2
29	9	4.1	3.6	10	9.6	7.8	13.7
48	9.3	4.5	3.7	9	6.4	5.3	5.3
51	10.1	5.2	4.2	13	12.3	10	9.5
45	10.4	5.4	4.5	13.5	1.8	1.5	2
48	13.2	27.6	22.8	39.4	9.6	7.8	6
42	13.2	5.8	4.7	14.5	3.8	3.3	4.2
33	14.1	5.2	4.2	6.5	11.8	9.8	9.1
Mean±SD	7.2±3.4	6.3±5.2	5.3±4.3	11.7±7.7	8.3±4.9	6.9±4.2	6.3±3.8

· 신장 · 골수 · 심장 기능에 문제가 없는 경우였다. 그리고, 임신했거나 임신 테스트에서 양성인 환자, 수유 중인 환자, 다른 암의 기왕력이 있는 환자, 병기 설정에서 원격 전이가 발견된 환자는 제외하였다. 이 연구는 병원의 임상연구심의위원회(Institutional review board)의 승인을 거쳐 시행되었다. 총 22명의 여자 환자들의 평균 연령은 42세(범위: 23-61세)였고, 조직검사상 모두 침윤성관상피암(infiltrative ductal carcinoma)이었으며, 유방 MRI에서 종양의 크기를 대표하여 영상의학과 전문의가 측정된 종양 장경의 평균은 7.2±3.4 cm (범위: 1.3-14.1 cm)였다(Table 1).

## 2. PET imaging and analysis

### 1) FDG-PET

환자들은 검사 전에 6시간 이상 금식하였고, 정맥주사를 통한 포도당 주입도 금하였다. 촬영 전에 원활한 이뇨를 통해 신장 신우와 방광의 FDG 배출을 용이하게 하기 위해서 약 500 ml 이상의 수분섭취를 권장하였다. FDG 투여 전에 모든 환자의 혈당을 측정하였으며, 평균 혈당은 92.2 mg/dl (범위: 81 -123 mg/dl)였다. FDG의 제조는 통상적인 방법으로 실시되었으며, FDG-PET 영상은 ECAT HR+ PET scanner (Siemens-CTI, Knoxville, TN, U.S.) 를 사용하였다. 평균 529.1 MBq (14.3±1.3 mCi)의 FDG를 전정맥에 주사하고 60분간 휴식을 취한 후, 양와위 상태로 소뇌 부위에서 대퇴부 상부까지 전신 영상을 얻었다. 방출 영상은 분

절당 6분씩 총 여섯 개의 분절을 2D-mode로 촬영하였다. 획득한 방출영상은 분절 당 4분간 Ge-68 선원을 이용한 투과 영상을 얻어서 감쇠보정을 하였으며, 이를 Ordered Subset Expectation Maximization algorithm (2 iterations, 8 subsets)을 이용하여 영상을 재구성하였다.

### 2) FLT-PET

FLT는 (5'-O-DMTr-2'-deoxy-3'-O-nosyl-β-D-threopentofuranosyl)-3-N-BOC-thymine의 fluorination과 염산의 가수분해를 거쳐 제조되었다<sup>21)</sup>. 고성능 액체 크로마토그래피 정제후에 방사화학적 수율은 48.7±5.6%였으며, 방사화확순도는 98±1.2%, 비방사능은 평균 3,800 Ci/mmol이었다. 환자 전처치와 촬영 전 금식은 시행하지 않았으며 FLT 주사 후 Biograph Sensation 16 PET/CT system (Siemens-CTI, Knoxville, TN, U.S.) 을 사용하여 영상을 획득하였다. 촬영할 때 평균 420.3 MBq (11.4±1.3 mCi)의 FLT를 전정맥에 주사하고 60분간 휴식을 취한 후, 양와위 상태로 양팔을 올린 상태에서 뇌 기저부에서 요추 3번 추간관 지점간의 영상을 얻었다. CT 영상은 120 kVp, 100 mAs, 5 mm의 두께, 0.5 sec의 겐트리 회전시간으로 조건을 설정하여 영상을 얻었으며, 512×512 matrix에서 128×128 matrix로 변형한 후 감쇠보정에 적용하였다. PET 영상은 1 bed 당 3분간의 방출 영상을 3D-mode로 얻었고 CT로 감쇠보정을 한 후에 이를 Ordered Subset Expectation Maximization algorithm

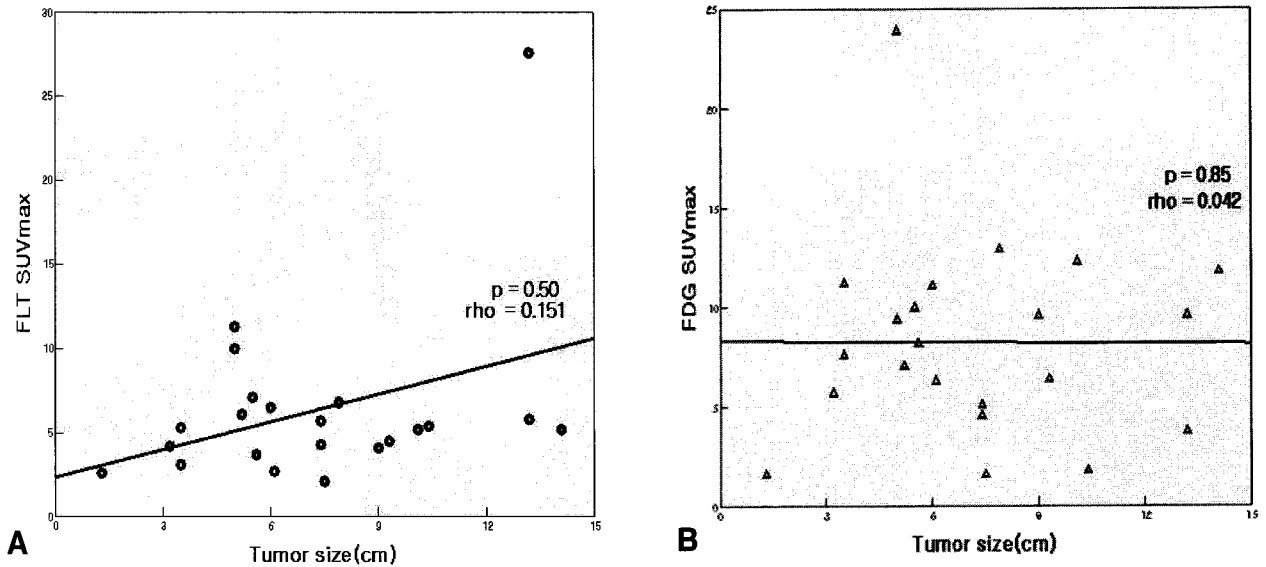


Figure 1. Two graphs show no significant correlation between tumor size and SUVmax on FLT-PET (A) or SUVmax on FDG-PET (B)

(2 iterations, 16 subsets)을 이용하여 영상을 재구성하였다. 모든 환자에서 FLT-PET보다 FDG-PET가 먼저 시행되었으며, FDG-PET와 FLT PET/CT 두 검사 사이의 시행 간격은 평균 10일(5-18일)이었고, 이 사이에 선행화학요법 등의 치료는 시행되지 않았다.

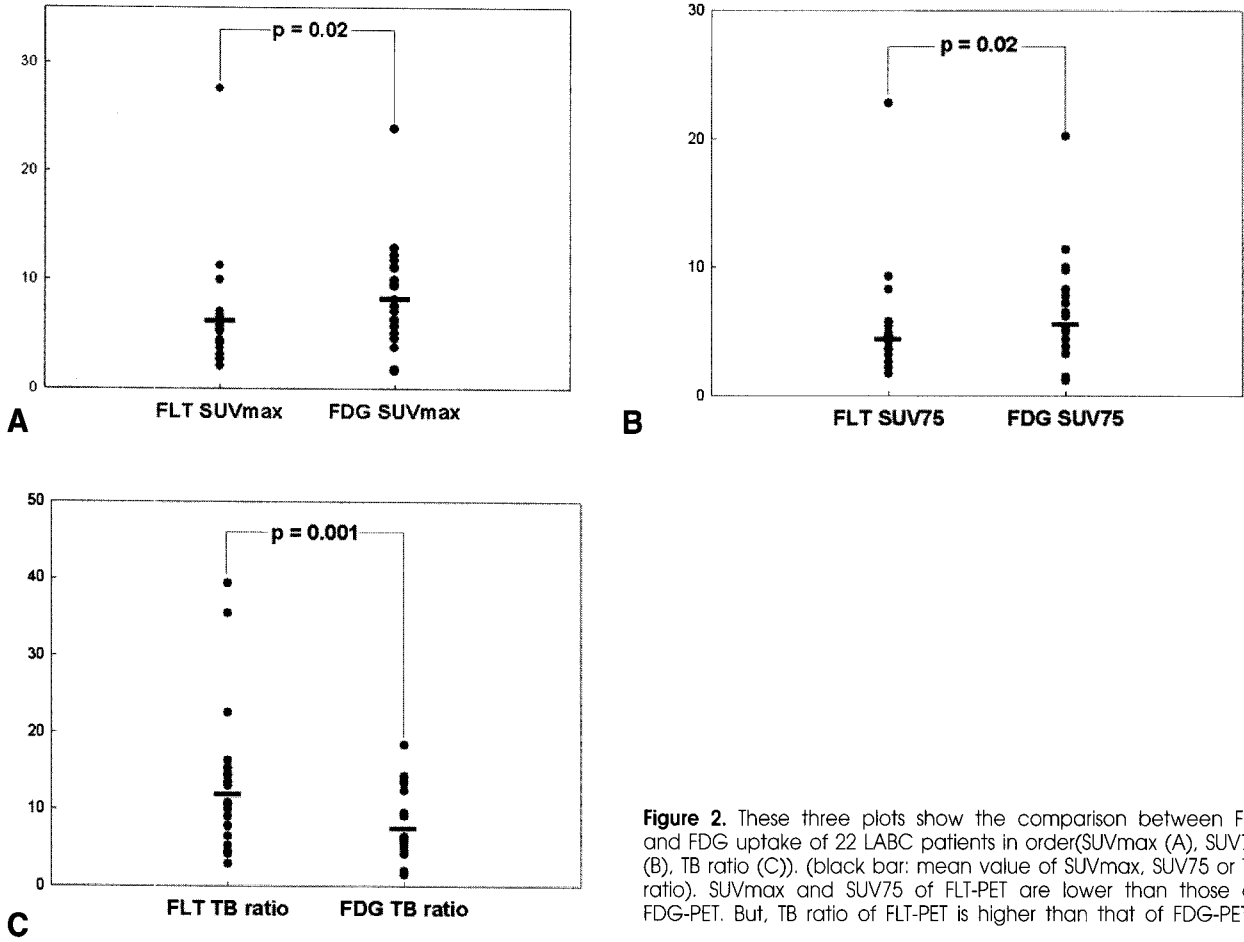
### 3) 영상분석

PET영상의 분석은 PET관독에 경험이 있는 두 명의 핵의학과 의사가 각자 전용 workstation의 프로그램(ESOF, Siemens-CTI, Knoxville, TN, U.S.)을 이용하여 모든 대상 환자의 FLT PET/CT와 FDG-PET영상을 각각 다른 영상에 대한 정보 없이 먼저 육안적으로 각각 평가하여 기술하였다. 즉, FLT와 FDG섭취가 증가된 원발 부위 종양과 전이 림프절로 여겨지는 구역을 분류하였고, 이에 대한 육안 소견을 비교하여 양성판정의 일치도를 살펴보았다. 림프절 구역은 액와 림프절을 각 level 별(level I, II, III)로 구분하였고, 쇄골림프절과 내유림프절을 포함시켜 총 5개의 구역으로 나누었다. 각 FLT 혹은 FDG-PET에서 재구성된 횡축영상, 관상영상, 시상영상을 보고 원발 종양과 림프절 구역에서 주변 조직이나 반대편 정상유방조직과 비교하여 구별되는 국소적인 FLT 혹은 FDG의 섭취 증가 부위가 있을 때를 양성으로 판정하였고, 두 명의 판정이 불일치되는 경우는 합의하에 선정하였다. 림프절 구역의 일치도를 평가하는데 있어 FLT와 FDG-PET에서 각 림프절내의 섭취증가를 보이는 림프절의 크기와 개수가 달라도 같은 구역에 분명한 섭취증가된 병변이 관찰될 경우에는 일치하는 것으로 판정하였다. 반정량적

인 분석을 위하여, ESOF 프로그램에서 제공하는 정량분석 프로그램에서 구형의 관심용적(volume of interest)을 감쇠 보정된 PET 영상에서 병변을 모두 포함하도록 위치시키고 관심용적 내의 병변의 최대섭취의 75% 이상을 나타내는 영역을 자동으로 추출하였고, 추출부위의 최대 표준화섭취계수(maximum standardized uptake value, SUVmax)와 평균 표준화섭취계수(SUV<sub>75</sub>)를 구하였다. 종양대비 배경의 섭취 비율을 구하기 위하여, 배경으로는 병변 반대편 유방의 정상유선조직 내에도 구형의 관심용적을 선정하여 평균 SUV (SUV<sub>mean</sub>)을 구하였고, 병변의 SUVmax를 이 수치로 나뉘서 TB 섭취비(Tumo to Background ratio)를 구하였다. 림프절의 병변들에 대해서도 FLT-PET와 FDG-PET에서의 SUVmax를 비교하였다. 종양조직 이외에 다른 정상 장기에서 FDG와 FLT의 분포를 비교하기 위하여 간 섭취도는 주로 우엽에서 40-50 cm<sup>3</sup> 정도 용적의 구형의 관심용적을 설정하여 SUV<sub>mean</sub>를 측정하였으며, 골수 섭취도는 횡격막상부의 흉추 4개를 포함시킨 타원형구의 관심용적내의 SUV<sub>75</sub>로서 구하였다.

### 4. Statistical analysis

각 환자군의 종양조직과 림프절 섭취에 대한 FLT-PET와 FDG-PET에서 SUVmax, SUV<sub>75</sub>, TB 섭취비의 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였고, 이들 각각의 상호관련성 및 종양의 크기와 FLT와 FDG의 SUVmax와의 상호관련성을 알아보기 위해 Spearman correlation coefficient를 구하였다. 통계적 처리는 SPSS 13.0K for windows 프로



**Figure 2.** These three plots show the comparison between FLT and FDG uptake of 22 LABC patients in order(SUVmax (A), SUV75 (B), TB ratio (C)). (black bar: mean value of SUVmax, SUV75 or TB ratio). SUVmax and SUV75 of FLT-PET are lower than those of FDG-PET. But, TB ratio of FLT-PET is higher than that of FDG-PET.

그램을 이용하였으며,  $p$ 값이 0.05미만인 경우 유의한 것으로 인정하였다.

## 결 과

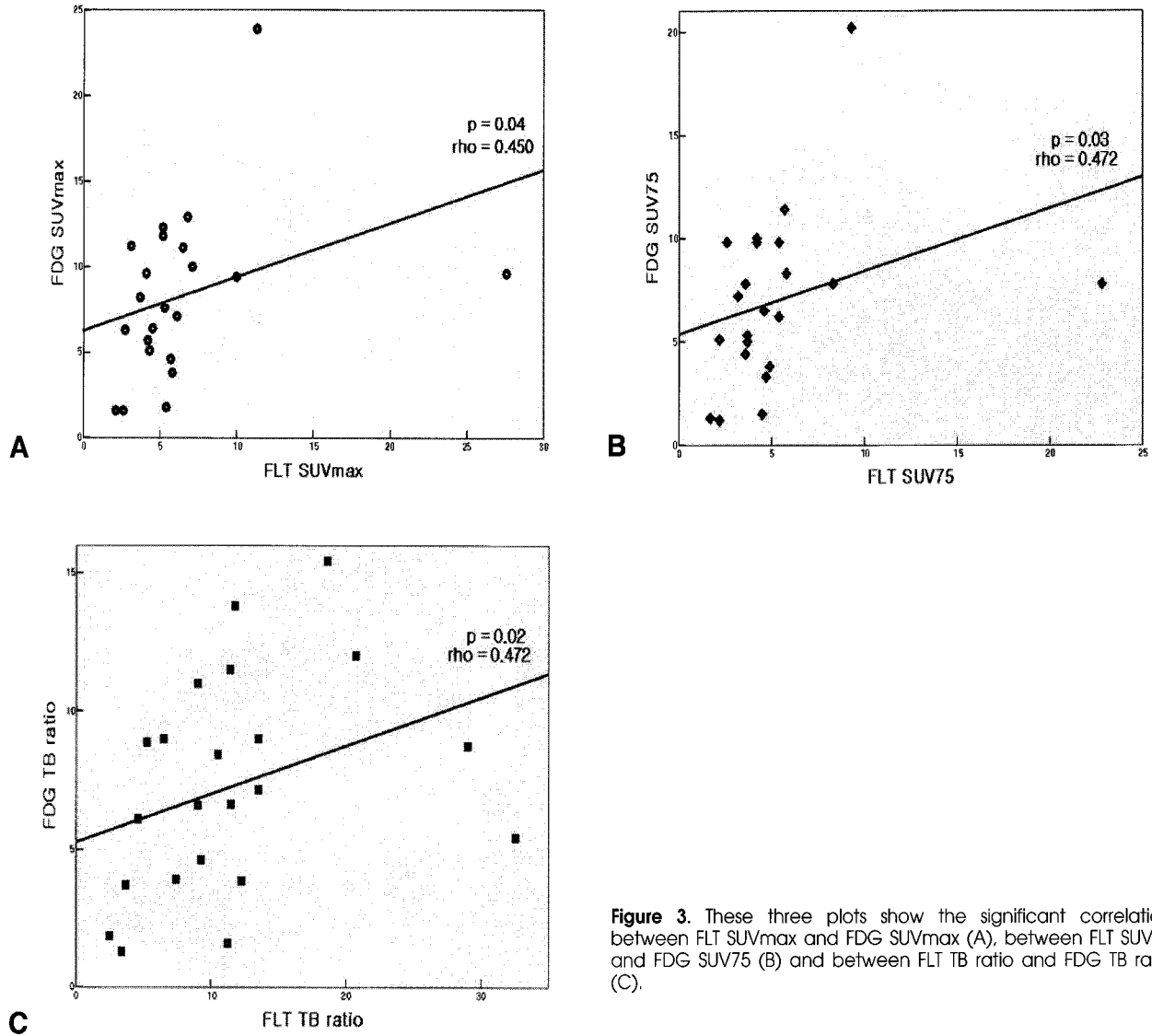
### 1. 유방암에 대한 FDG와 FLT의 섭취에 대한 비교

육안적 분석에서 연구에 포함된 모든 환자의 국소진행성 유방암의 FLT 혹은 FDG의 섭취가 주변조직보다 증가되어 관찰되어, 원발 종양을 진단하는 예민도는 100%를 보였다. 유방 MRI로 측정된 종양 장경과 FLT-PET와 FDG-PET의 SUVmax간에 유의한 상관관계는 없었다( $p > 0.05$ ) (Fig. 1). 국소진행성 유방암의 종양에 대한 FLT의 SUVmax 평균은  $6.3 \pm 5.2$  (범위: 2.1-27.6)이었고, SUV75 평균은  $5.3 \pm 4.3$  (범위: 1.7-22.8), TB 섭취비 평균은  $11.7 \pm 7.7$  (범위: 2.9-39.4)였고, FDG의 SUVmax 평균은  $8.3 \pm 4.9$  (범위: 1.6-23.9)이었고, SUV75 평균은  $6.9 \pm 4.2$  (범위: 1.2-20.2), TB 섭취비 평균은  $6.3 \pm 3.8$  (범위: 1.2-15.6)로 관찰되었다

(Table. 1). FDG-PET에서 종양의 SUVmax와 SUV75는 FLT-PET보다 유의하게 높았으나(SUVmax & SUV75;  $p=0.02$ ), TB 섭취비는 FLT-PET에서 FDG-PET보다 유의하게 높았다( $p=0.001$ ) (Fig. 2). FLT-PET와 FDG-PET의 SUVmax, SUV75와 TB 섭취비는 유의한 상관관계를 나타내었으나 상관 계수는 모두 0.5 이하로 상관성이 높지는 않았다(SUVmax:  $\rho=0.450$ ,  $p=0.04$ / SUV75:  $\rho=0.472$ ,  $p=0.03$ / TB ratio:  $\rho=0.472$ ,  $p=0.02$ ) (Fig. 3).

### 2. 림프절 전이에서 FDG와 FLT의 섭취비교

국소 림프절(주로 액와림프절)에 대해서는 FLT-PET는 총 22명의 환자 중 39구역(액와 림프절 level I: 22, level II: 10, level III: 4/ 쇄골상림프절: 2/ 내유림프절: 1)에 섭취가 있었으며, FDG-PET는 34구역(액와 림프절 level I: 19, level II: 8, level III: 4/ 쇄골상림프절: 2/ 내유림프절: 1)에 섭취가 있었다. 쇄골상림프절과 내유림프절 섭취를 보인 환자들은 FDG와 FLT-PET에서 서로 일치하였으며, FLT-



**Figure 3.** These three plots show the significant correlation between FLT SUVmax and FDG SUVmax (A), between FLT SUV75 and FDG SUV75 (B) and between FLT TB ratio and FDG TB ratio (C).

PET와 FDG-PET에서 발견된 모든 액와 림프절과 내유림프질의 섭취병변들은 유방 초음파 혹은 MRI에서 확인되었다. 모든 쇄골상림프절의 섭취병변들은 MRI에서 보이지 않은 병변이었다. 림프절 섭취에 관한 FDG-PET와 FLT-PET의 병변 대 병변 비교에서 육안적으로 일치되는 섭취를 보인 병변은 33개였으며, FLT-PET에서 6개의 구역과 FDG-PET에서 1개의 구역이 더 관찰되었다(Fig. 4). 섭취 증가를 보인 림프절 구역의 FLT SUVmax의 평균은  $3.9 \pm 3.2$ 였고, FDG SUVmax의 평균  $4.1 \pm 2.5$ 으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.88$ ).

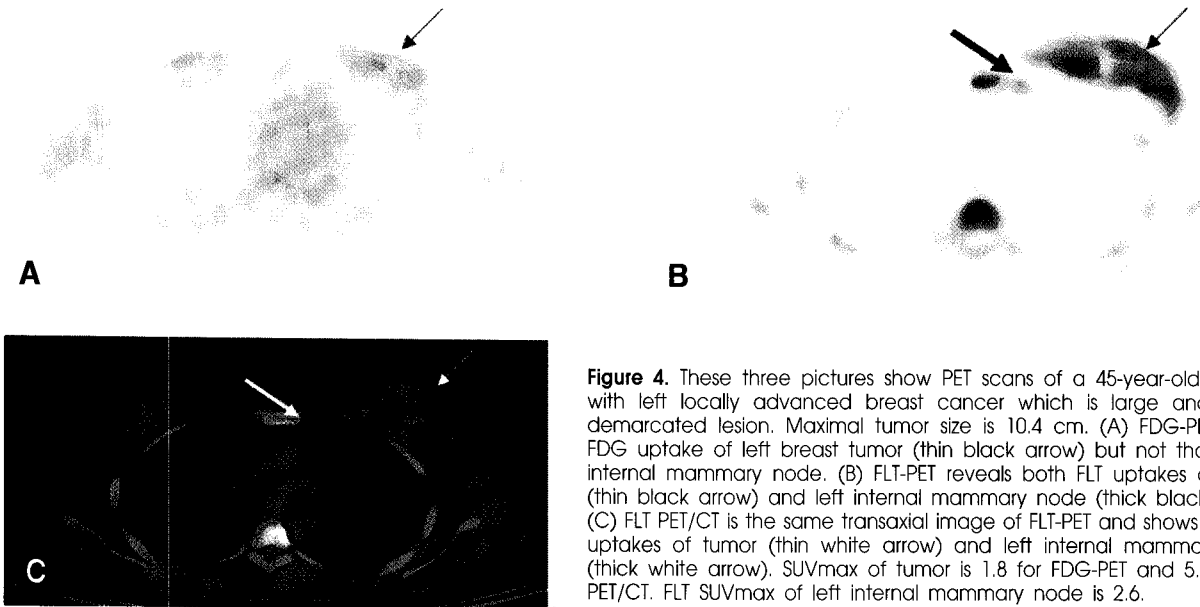
### 3. FLT와 FDG의 생체 내 분포양상

FLT는 주로 간과 골수에 다른 장기보다 높은 생리적 섭

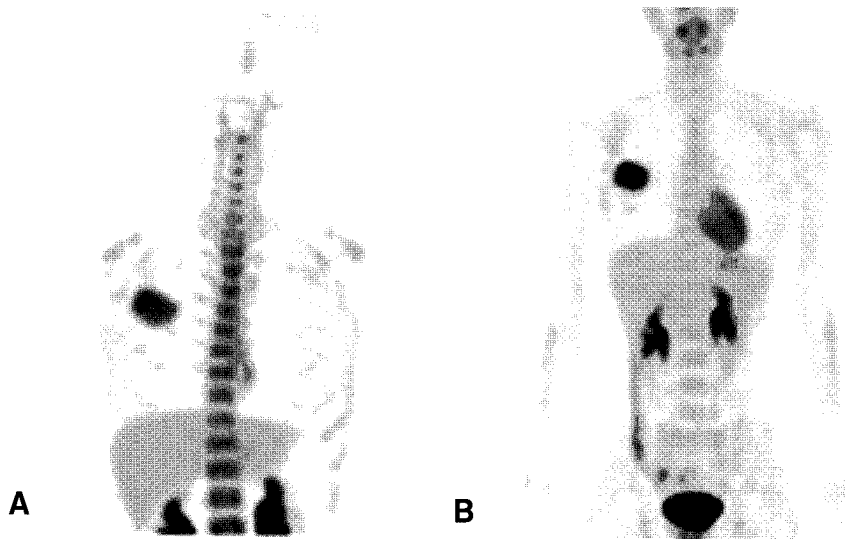
취를 나타내며, FDG와 달리 뇌, 종격동, 심근, 피하지방층을 포함한 연조직에는 거의 섭취를 볼 수 없었다(Fig. 5). 골수에서의 FLT SUV<sub>75</sub>의 평균은  $7.4 \pm 1.2$  (범위: 5.9-9.6)였고, FDG SUV<sub>75</sub>의 평균은  $1.6 \pm 0.4$  (범위: 1.1-2.5)였다. 간에서의 FLT SUV<sub>mean</sub>의 평균은  $4.2 \pm 1.2$  (범위: 1.1-2.5)였고 FDG SUV<sub>mean</sub>의 평균은  $1.8 \pm 0.4$  (범위: 1.2-2.6)였다. 환자 2명은 FDG PET에서 목과 어깨의 피하지방층에 갈색지방(Brown fat)에 의한 생리적 섭취가 있었다.

## 고 찰

본 연구는 22명의 국소진행성 유방암 여자환자에 대해 수행되었으며, FLT-PET와 FDG-PET에서 모두 원발 종양에



**Figure 4.** These three pictures show PET scans of a 45-year-old woman with left locally advanced breast cancer which is large and poorly demarcated lesion. Maximal tumor size is 10.4 cm. (A) FDG-PET shows FDG uptake of left breast tumor (thin black arrow) but not that of left internal mammary node. (B) FLT-PET reveals both FLT uptakes of tumor (thin black arrow) and left internal mammary node (thick black arrow). (C) FLT PET/CT is the same transaxial image of FLT-PET and shows both FLT uptakes of tumor (thin white arrow) and left internal mammary node (thick white arrow). SUVmax of tumor is 1.8 for FDG-PET and 5.4 for FLT PET/CT. FLT SUVmax of left internal mammary node is 2.6.



**Figure 5.** These two pictures show the different distributions of FLT and FDG in the same patient. The increased accumulations of FLT within the liver and bone marrow are seen. The uptakes of FLT are more decreased than those of FDG in mediastinum, myocardium and subcutaneous fat tissues. (A) FLT-PET. (B) FDG-PET.

섭취가 증가되어 있었고, 액와림프절 섭취에 대해서도 FLT-PET와 FDG-PET의 비교적 높은 일치율을 관찰할 수 있었다.

최근 들어 유방암을 포함하여 여러 악성종양에서 FLT-PET와 FDG-PET를 비교한 논문들이 보고되었으며, 식도암, 대장암, 후두암, 폐암 등의 경우에는 대부분 FDG-PET가 FLT-PET보다는 유의하게 높은 SUVmax를 보였으나<sup>14,15,22)</sup>, 유방암의 경우에는 FLT-PET가 FDG보다 의미 있게 높은

SUVmax를 보고한 연구도 있었다.<sup>19)</sup> 본 연구에서 FDG-PET는 FLT보다 SUV<sub>75</sub>와 SUV<sub>max</sub>에서 모두 유의하게 높았으며, 중등도의 상관관계를 보였다. FLT-PET의 평균 SUV값이 다른 암에서 보고된 것보다 높은 편으로 이는 비교적 종양의 크기가 큰 진행된 종양이 대상이기 때문으로 생각할 수 있으나, 유방 MRI로 측정된 종양의 장경과 FLT-PET에서 측정된 SUV와는 유의한 상관 관계를 보이지 않았으므로 FLT의 높은 섭취가 단순히 종괴의 크기만으로

로 결정되지는 않을 것으로 추측할 수 있다. MRI와 FLT-PET에서 종괴의 크기와 FLT 섭취가 상관관계를 보이지 않은 것은 여러 가지 이유가 있을 수 있는데, MRI에서는 괴사된 부분이 일부 포함되었을 수도 있고, 종괴주위의 부종과 침윤성 성장 양상을 보이는 종양의 경우 종괴의 경계를 정확히 알기 어려운 경우가 있었기 때문으로 생각된다. Broet 등<sup>23)</sup>이 발표한 바로는 림프절 전이 없는 유방암환자에서 thymidine kinase의 발현이 중요한 예후 인자가 된다고 하였다. Romain 등<sup>24)</sup>도 크기가 클수록 thymidine kinase가 높게 측정된다고 하였다. 따라서 본 연구결과에서 국소진행성 유방암에서 FLT의 섭취가 높은 것은 대부분 장경 5 cm 이상으로 상대적으로 비교적 부분용적 효과가 적고, thymidine kinase의 발현율이 높은 것이 원인이 될 수 있을 것이다.

정상 장기조직 중에서 FLT는 육안적으로 간과 골수에 섭취가 높고 다른 장기에서는 섭취가 거의 없었는데, 간과 골수에 대한 FLT와 FDG 섭취를 비교하였을 때, FDG에 비해 FLT의 섭취가 높고, 환자마다 섭취도의 차이가 컸다. 정상 간에서 thymidine의 glucuronidation 과정으로,<sup>25)</sup> 정상 골수에서는 새로 생성되는 골수세포의 DNA 합성의 증가로 인한 영향 때문에 FLT의 섭취가 높을 가능성이 알려져 왔으며, 이들 장기에서 thymidine 대사가 포도당 대사보다 환자마다 다양하다는 것을 보여준다 하겠다. 간과 골수에서의 FLT 대사가 높은 것은 FLT-PET으로 간과 뼈의 전이를 진단하는데 제한이 될 것으로 생각된다. 그렇지만, 간에서 FLT의 높은 생리적 섭취에도 불구하고 전이 여부를 관찰할 수 있었다는 보고도 있어 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.<sup>26)</sup>

FLT-PET와 FDG-PET에서 배후 조직에 대한 종양의 섭취비(TB 섭취비)는 상당한 차이가 있었으며 FLT-PET가 높은 편인데, 이는 정상조직에서 FLT가 FDG보다 낮은 섭취를 보이기 때문으로 생각된다. 따라서 크기가 원발 종양보다 작은 림프절 전이에서도 FLT-PET는 유용할 가능성이 있을 것으로 생각되며, 본 연구결과 액와림프절의 섭취에 대한 비교에서도 FLT-PET와 FDG-PET는 유의한 차이가 없었다. 현재까지 유방암에서 FLT의 림프절 전이에 관한 섭취에 대한 논문은 거의 없었고, 식도암과 폐암에서 림프절 전이에 대한 민감도와 특이도에 대한 결과가 있으나 FLT 섭취 정도가 FDG보다 낮아 위음성률이 높다고 보고되었다.<sup>14,20)</sup> 유방암의 액와림프절 전이 진단에 FDG-PET의 민감도가 낮은 것으로 알려져 논란이 있지만 특이도에서는 대부분이 우수한 결과들이 발표되고 있으며,<sup>12)</sup> 본 연구에서 FDG-PET와 FLT-PET의 일치율이 우수함에 따라 FLT-PET도 어느 정도 크기가 크고 진행된 유방암에서의 특히 선행화학요법을 하는 경우 림프절 전이 유무와 범위를 예측

하는데 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 사료된다. 또, 선행 화학요법이나 방사선 치료후에 일어날 수 있는 염증반응 등의 비특이적인 섭취가 FDG-PET에서의 조기치료판정에 위양성을 일으킬 수 있으므로, 종양 특이적이며 배후방사능비가 높은 FLT-PET는 선행화학요법 치료 반응 조기 평가에 유리할 가능성이 있다.

이 논문에서의 FLT와 FDG-PET를 비교하는 데 있어서 몇 가지 제한점들이 있는데, 첫째는 FLT-PET와 FDG-PET의 분석에서 FLT는 FDG와 달리 PET/CT로 시행되어 PET/CT과 PET의 감쇠보정 방법의 차이로 인해 SUV 산출에도 차이가 있을 수 있는 점이다. Nakamoto 등<sup>27)</sup>이 보고한 바에 따르면 Ge-68을 이용한 감쇠보정보다 CT를 이용한 감쇠보정에 의한 SUV값이 더 높았으며, 특히 고형성분(특히, 간, 뼈)이 많은 장기에서 의미 있게 높았고 고형성분이 없는 폐에서는 거의 차이가 없었다. 국소진행성 유방암은 비교적 고형성분으로 이루어져 있어 실제로 FLT의 SUVs들이 높게 나왔을 가능성이 있다. 둘째, 전이 림프절 섭취에 관하여 FLT-PET와 FDG-PET의 일치율을 측정했고 병리학적 결과로 확인하지 못하였기 때문에 실제 전이된 림프절의 진단적 정확도는 비교할 수 없었다. FDG와 FLT의 일치도가 높고, FLT-PET에서 FDG-PET보다 많은 개수의 림프절 섭취를 발견한 것을 감안하면 FLT-PET는 섭취가 진행된 유방암의 림프절 전이를 진단하는데 FDG-PET와 비슷하거나 더 유용할 것으로 생각된다. 셋째, 본 연구의 환자군이 침윤성관상피암의 단일 조직형의 암종이라서 침윤성 엽상피암 같은 다른 아형의 특징을 다루지 못한 점이다. 그렇지만, 침윤성 관상피암이 전체 유방암의 85%정도를 차지하고 있어 대표적인 유방암의 조직형이라고 볼 수 있다.

결론적으로 FLT는 종양 진단 분야에서 FDG의 단점들을 보완할 가능성이 있으며 특히 암 치료 반응의 조기 평가에 있어 FDG보다 더 유용성이 기대되는 PET용 방사성의약품이다. FLT는 국소진행성 유방암에서 모든 원발 종양에서 섭취 증가를 보이고 FDG-PET와 비교하여 종양 섭취도는 낮지만 배후조직 대 종양 섭취비는 더 높으며 전이 림프절의 진단에 있어서는 FDG-PET와 높은 일치율을 보이는 점을 고려할 때 국소진행성 유방암환자를 대상으로 선행화학요법 치료의 조기 치료효과 판정에 적용할 수 있는 가능성이 있는 방사성의약품이라고 여겨진다. 하지만 FLT-PET는 FDG-PET와 달리 정상 간과 골수 조직의 섭취가 높고 개인차가 커서 이들 장기의 전이를 진단하는 데는 제한적일 것으로 생각된다.



## 요 약

**목적:** 최근에 세포증식성 PET 방사성의약품으로 소개되고 있는 FLT를 이용하여 국소진행성 유방암 환자에서 FLT-PET 영상을 시행하여 종양 영상으로서의 향후 적용 가능성을 살펴보고, FDG와 FLT의 섭취양상에 대한 비교 및 정상 장기에 대한 섭취분포 양상을 알아 보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 본 연구는 2005년 8월부터 2006년 11월까지 총 22명(모두 여성, 평균나이: 42세)의 국소진행성 유방암 진단 받은 환자들을 대상으로 하였으며, 모든 종양의 조직형은 침윤성관상피암이었다. 모든 환자를 대상으로 하여 conventional imaging workup, FLT PET/CT, FDG-PET를 시행하였다. MRI로 측정된 종양 장경의 평균은  $7.2 \pm 3.4$  cm 이었다. 원발 병소와 림프절 섭취에 대한 육안적인 분석과 반정량적인 분석(SUVmax, SUV<sub>75</sub>, TB ratio)을 하였고, 림프절 섭취에 대한 FDG-PET와 FLT-PET의 일치도를 살펴 보았다. 정상장기에서의 FLT와 FDG 분포양상을 비교하기 위해 간과 골수의 SUVmax와 SUV<sub>75</sub>를 측정하였다. **결과:** 모든 원발 종양은 FLT-PET와 FDG-PET에서 섭취 증가를 나타냈다. MR로 측정된 종양 장경과 FLT-PET 또는 FDG-PET의 SUVmax간에 유의한 상관관계는 없었다( $p > 0.05$ ). 종양의 SUVmax (FLT  $6.3 \pm 5.2$  vs FDG  $8.3 \pm 4.9$ ,  $p = 0.02$ )와 SUV<sub>75</sub> (FLT  $5.3 \pm 4.3$  vs FDG  $6.9 \pm 4.2$ ,  $p = 0.02$ )에서는 FDG가 FLT보다 유의하게 높았으며, 중등도의 유의한 상관관계를 보였다(SUVmax:  $\rho = 0.450$ ,  $p = 0.04$  / SUV<sub>75</sub>:  $\rho = 0.472$ ,  $p = 0.03$ ). 반면, TB 섭취비는 FLT가 FDG보다 현저히 높았다(FLT  $11.7 \pm 7.7$  vs FDG  $6.3 \pm 3.8$ ,  $p = 0.001$ ). 림프절 섭취 분포에 대한 비교에서는 FDG와 FLT-PET는 34개 구역에서 33개가 일치하였다. FLT와 FDG의 정상 장기의 섭취분포를 보았을 때 FLT는 간(FLT  $4.2 \pm 1.2$  vs FDG  $1.8 \pm 0.4$ )과 골수(FLT  $7.4 \pm 1.2$  vs FDG  $1.6 \pm 0.4$ )의 섭취가 FDG보다 높고 환자마다 다양하였다. **결론:** 국소진행성 유방암에서 FLT는 FDG보다 종양 섭취도는 낮지만 종양과 전이 림프절 섭취가 PET에서 잘 관찰되었다. FLT-PET는 종양 대 주변섭취의 비가 FDG-PET보다 높았으며, 전이 림프절의 진단에서도 FDG-PET와 높은 일치율을 보여 종양 진단 영상으로 유용할 것으로 생각된다. FLT는 정상 간과 골수 조직의 섭취가 높고 개인차가 커서 이들 장기의 전이를 진단하는 데는 제한적일 것으로 생각된다.

## References

1. Nationwide korean breast cancer date of 2002. *J Korean Breast*

*Cancer Soc* 2004;7:72-83.

2. Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3628-36.

3. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P, Lena MD, Varini M, Zucali R, et al. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983;1:191-202.

4. Duraker N, Caynak ZC. Prognostic value of the 2002 TNM classification for breast carcinoma with regard to the number of metastatic axillary lymph nodes. *Cancer* 2005;104:700-7.

5. Wiele CVD, Dierckx R, Scopinaro F, Waterhouse R, Annovazzi A, Kolindou A, et al. Nuclear medicine imaging for prediction or early assessment of response to chemotherapy in patients suffering from breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:279-86.

6. Yap CS, Seltzer MA, Schiepers C, Gambhir SS, Rao J, Phelps ME, et al. Impact of whole-body 18F-FDG PET on staging and managing patients with breast cancer: the referring physician's perspective. *J Nucl Med* 2001;42:1334-7.

7. Schwarz JD, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Janicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1144-50.

8. Strauss LG. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1996;23:1409-15.

9. Shields AF. PET imaging with 18F-FLT and thymidine analogs: promise and pitfalls. *J Nucl Med* 2003;44:1432-4.

10. Sherley JL, Kelly TJ. Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle. *J Biol Chem* 1988;263:8350-8.

11. Smyczek-Gargya B, Fersis N, Dittmann H, Vogel U, Reischl G, Machulla HJ, et al. PET with [18F]fluorothymidine for imaging of primary breast cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:720-4.

12. Giordano SH. Update on locally advanced breast cancer. *The Oncologist* 2003;8:521-30.

13. Pio BS, Park CK, Pietras R, Hsueh WA, Satyamurthy N, Pegram MD, et al. Usefulness of 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol Imaging Biol* 2006;8:36-42.

14. Van Westreenen HL, Cobben DC, Jager PL, Van Dullemen HM, Wesseling J, Elsinga PH, et al. Comparison of 18F-FLT PET and 18F-FDG PET in esophageal cancer. *J Nucl Med* 2005;46:400-4.

15. Cobben DC, Van Der Laan BF, Maas B, Vaalburg W, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ, et al. 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004;45:226-31.

16. Dittmann H, Dohmen BM, Paulsen F, Eichhorn K, Eschmann SM, Horgner M, et al. [18F]FLT PET for diagnosis and staging of thoracic tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1407-12.

17. Francis DL, Visvikis D, Costa DC, Arulampalam TH, Townsend C, Luthra SK, et al. Potential impact of [18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine versus [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in positron emission tomography for colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:988-94.

18. Yap CS, Czernin J, Fishbein MC, Cameron RB, Schiepers C, Phelps ME, et al. Evaluation of thoracic tumors with 18F-fluorothymidine and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest* 2006;129:393-401.

19. Tran A, Pio BS, Khatibi B, Czernin J, Phelps ME, Silverman DH. 18F-FDG PET for staging breast cancer in patients with inner-quadrant versus outer-quadrant tumors: comparison with long-term

- clinical outcome. *J Nucl Med* 2005;46:1455-9.
20. Cobben DC, Elsinga PH, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ, Vaalburg W, Maas B, et al. Is 18F-3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine useful for the staging and restaging of non-small cell lung cancer? *J Nucl Med* 2004;45:1677-82.
  21. Oh SJ, Mosdzianowski C, Chi DY, Kim JY, Kang SH, Ryu JS, et al. Fully automated synthesis system of 3'-deoxy-3'-[18F] fluorothymidine. *Nucl Med Biol* 2004;31:803-9.
  22. Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC, Jager PL, Hoekstra HJ, Elsinga PH. [18F]FLT-PET in oncology: current status and opportunities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1659-72.
  23. Broet P, Romain S, Daver A, Ricolleau G, Quillien V, Rallet A, et al. Thymidine kinase as a proliferative marker: clinical relevance in 1,692 primary breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2001;19:2778-87.
  24. Romain S, Bendahl PO, Guirou O, Malmstrom P, Martin PM, Ferno M. DNA-synthesizing enzymes in breast cancer (thymidine kinase, thymidylate synthase and thymidylate kinase): association with flow cytometric S-phase fraction and relative prognostic importance in node-negative premenopausal patients. *Int J Cancer* 2001;95:56-61.
  25. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998;4:1334-6.
  26. Shields AF, Dohmen BM, Mangner TJ, Lawhorn-Crews JM, Machulla HJ, Muzik O, et al. Imaging of thoracic tumors with <sup>18</sup>F-FLT. *J Nucl Med* 2000;41:74.
  27. Nakamoto Y, Osman M, Cohade C, Marshall LT, Links JM, Kohlmyer S, et al. PET/CT: comparison of quantitative tracer uptake between germanium and CT transmission attenuation-corrected images. *J Nucl Med* 2002;43:1137-43.