

핵의학적 검사를 이용한 유방 검진

유 영 훈

연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실 핵의학과

핵의학 검사의 유방 환자에서의 적용으로는 유방의 원발 병소의 진단과 액와 림프절의 평가를 위해 사용되는 Tc-99m sestamibi나 Tc-99m tetrofosmin등을 이용한 유방신티그라피(scintimammography)와 전신 골격의 골전이의 검출에 사용되는 Tc-99m MDP등을 이용한 전신 골주사(whole Body Bone Scan), 유방암의 원발성 병소와 전이 병소의 평가를 위한 방사성동위원소표지 단일클론항체(radiolabelled monoclonal antibody) 영상 및 최근 활발하게 시행되고 있는 PET검사 등이 있다. Technetium-99m제제를 이용한 감마카메라 영상은 평면 영상(planar image) 및 단층상(single photon emission computed tomography, SPECT)을 얻을 수 있어 평면 영상에서 병변이 불확실할 경우 단층상을 얻어 진단에 도움을 받을 수 있다. 이중 유방 신티그라피나 전신 골주사등은 F-18 FDG를 이용한 PET를 이용한 핵의학 영상에서 더 좋은 성적이 보고된 바가 있으나 PET의 이런 장점에도 불구하고, 아직까지는 PET의 가격이 비싸고 사용되는 동위원소의 반감기가 짧아 일부 동위 원소를 사용하려면 병원내에 cyclotron의 설치가 필요하다는 점등의 단점으로 인하여 아직까지는 대학 병원급에서만 이용이 가능한 실정이다. 본 기고에서는 유방의 원발 종양의 선별 검사에 대한 감마카메라를 이용한 유방 신티그라피와 및 방사성동위원소표지 단일클론항체 영상법과 F-18 FDG를 이용한 PET 검사법에 관하여 다루어 보기로 하겠다.

1. 유방 신티그라피(scintimammography)

유방암의 진단에 현재 쓰이고 있는 몇 가지 방법 중 유방촬영술은 가장 널리 쓰이고 있는 screening방법으로 높은 예민도를 나타내나 낮은 특이도와 양성 예측도를 보이며 유방 조직의 밀도가 증가되어 있는 경우 병변의 구별이 어려울 때가 많아 50세 미만의 환자에 있어서 진단적 방법으로서의 문제점이 제시되어 왔으며

이로 인해 생검의 대상이 되는 환자를 가려내기 위한 새로운 보조적인 진단방법이 필요하게 되었다(Kopans 등 1992, Robertson등 1993). 유방 초음파 검사는 젊은 여자나 유방촬영술상 유방이 치밀음영, 유선우세음영을 보이는 경우에 유방 실질에 숨어 있는 종괴의 발견에 효과적이며, 초음파기기의 발달로 인해 이전에는 불가능했던 미세석회화에 대한 검색도 가능하게 되어 유방암의 조기 검색에 중요한 역할을 하고 있다(Kopans 등 1986, 김등 1995). 하지만 초음파검사는 시술자의 숙련도에 영향을 받는 단점이 있을 수 있다. 이에 반하여 감마카메라를 이용한 유방 신티그라피는 영상의 분석에 있어 좀 더 객관적일 수 있다.

유방암영상에서 많이 이용되는 동위원소로는 Tc-99m sestamibi, Tc-99m tetrofosmin, Thallium-201과 Tc-99m MDP (methylene diphosphonate)등이 있다. 심근 관류와 심근 생존능의 평가에 사용되는 동위원소 화합물인 Tc-99m sestamibi, Tc-99m tetrofosmin, Thallium-201은 여러 종양에서 높은 섭취를 보여 악성 종양의 영상화에도 사용되고 있다(이등 2000, Kao 등 1993, Ozdemir 등 1997, Burak등 1994, Piccolo 등 1995, Palmedo 등 1996). Tc-99m sestamibi를 이용한 유방암의 검출은 1992년 Aktolun등에 의하여 처음 보고 되었고 1997년에는 FDA에 의하여 유방 영상용 방사화합물로는 처음으로 승인이 되었다. Tc-99m sestamibi는 지방친화성 양이온으로 종양세포에 섭취되는 기전은 잘 밝혀져 있지는 않지만 종양세포가 높은 세포막 전위(membrane potential)를 갖고 있고 종양 세포내에 미토콘드리아(mitochondria)가 많이 분포하여 많은 양의 에너지를 필요로 하기 때문이라는 주장이 있으며, 종양 주위에 혈관이 많이 발달하고 혈관의 투과도가 증가하기 때문이라고도 한다(Dejong등 1996, Arbab 등 1996, Palmedo 등 1996). 그러나 Tc-99m MIBI는 악성 유방종양이외에도 높은 세포밀도를 갖는 섬유선종 혹은 증식성 이형성 병변(proliferative dysplasia)

에도 섭취될 수 있으며 이로 인해 위양성을 보일 수 있다 (Kao등 1993). 따라서 Tc-99m MIBI스캔에 양성 이 양성 병변의 예측은 되지만 진단적이지는 못하다. Tc-99m tetrofosmin은 Tc-99m sestamibi와 같이 심근관류스캔에 사용되는 지방친화성 양이온이며, 종양세포에 섭취되는 기전은 잘 밝혀져 있지는 않지만 Tc-99m sestamibi와 유사한 기전으로 능동적으로 종양 세포에 섭취되는 것으로 알려져 있다(Rambaldi등 1996). Tl-201 또한 심근 관류스캔에 사용되는 동위원소로 K⁺처럼 행동하여 세포막에 있는 Na-K 펌프의 작용으로 세포안으로 들어가는 것으로 알려져 있다. 따라서 thallium-201의 종양내 집적은 종양의 생존능과 밀접한 관계를 가진다고 알려져 있으나(Dejong등 1996, Arbab 등 1996), Tc-99m sestamibi를 이용한 결과와 마찬가지로 위양성과 위음성 결과가 보고되고 있어 진단에는 제한적인 역할을 한다(Pisano등 2000). 그리고 thallium-201은 technetium-99m에 비하여 낮은 에너지를 가지고 있고 반감기가 길어 투여량이 상대적으로 적어 영상의 품질이 떨어지는 것으로 알려져 있으며 단일광

전자방출 전산화단층촬영(SPECT) 영상을 얻을 경우에도 영상의 질이 technetium-99m 제제를 이용했을 경우에 비하여 떨어진다. Tc-99m MDP는 양성 종양의 골전이를 찾기 위해 사용되는 전신 골주사에 가장 흔히 쓰는 동위원소 화합물로 유방암 환자에 있어서도 수술 전 병기 결정을 위해서 시행하는 검사이므로 전신 골주사를 시행함과 동시에 유방 신티그라피를 얻을 수 있다는 장점이 있다. 최근의 보고에서는 Tc-99m sestamibi를 이용한 유방 신티그라피와 비슷한 민감도와 특이도를 보인다는 보고도 있으나 작은 크기의 종양과 내측에 위치한 종양에서는 위음성률이 더 높은 것으로 알려져 있다 (Piccolo등 1995).

유방신티그라피는 병소가 있는 반대편 팔에 20-30 mCi의 Tc-99 m sestamibi 또는 Tc-99 m tetrofosmin을 정맥주사 후 환자를 엎드리게하고, 5-10분 뒤에 이중헤드 검출기를 이용하여 평면 전면 및 측면 영상을 얻고, 양와위에서 SPECT 영상을 얻는 방법이 보통 사용된다 (그림 1). Palmedo등의 보고에 의하면 Tc-99 m MIBI스캔의 예민도, 특이도, 양성예측도 및 음성예

표 1. Tc-99m sestamibi를 이용한 유방 신티그라피 결과

Table 1 ^{99m}Tc-Sestamibi Scintigraphy for Breast Imaging

Authors	Year	Patients/ Lesions	Inclusion Criteria	Palpable/ Non-palpable	Imaging			Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Accuracy
					Modality	Timing	Dose					
Burack et al ⁴³	1994	41	BM	41/0	Planar	10 min	20 mCi	93% (25/27)	87% (12/14)	93% (25/27)	86% (12/14)	90% (37/41)
Kao et al ⁴⁰	1994	38	BM	38/0	Planar	10 min	20 mCi	84% (27/32)	100% (6/6)	100% (27/27)	55% (6/11)	87% (33/38)
Khalil et al ⁴¹	1994	147/153	PM/BM	113/40	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	92% (47/51)	89% (91/102)	81% (47/58)	96% (91/95)	90% (138/153)
Lu et al ⁴²	1995	44/40	BM	44/0	Planar	15 min, 3 h	15 mCi	91% (10/11)	83% (24/29)	67% (10/15)	96% (24/25)	95% (34/40)
Tailleur et al ⁴⁴	1995	65	PM/BM	44/21	Planar	15 min	25-30 mCi	92% (43/47)	95% (17/18)	98% (43/44)	81% (17/21)	82% (60/85)
Khalil et al ⁴¹	1995	100/106	PM/BM	85/21	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	94% (30/32)	88% (65/74)	77% (30/39)	97% (65/67)	90% (95/106)
Villanueva-Meyer et al ⁴⁵	1996	66	PM/BM	46/20	Planar	15 min	20 mCi	83% (29/35)	94% (29/31)	94% (29/31)	88% (29/33)	88% (58/66)
Palmedo et al ⁴⁷	1996	54	PM/BM	40/14	Planar, Spect	5-10 min 30 min	20 mCi	88% (21/24) 83% (20/24)	87% (26/30) 83% (25/30)	84% (21/25) 80% (20/25)	90% (26/29) 86% (25/29)	87% (47/54) 83% (45/54)
Maffioli et al ⁵²	1996	24	PM	0/24	Planar	30-40 min	20 mCi	50% (7/14)	90% (9/10)	88% (7/9)	56% (9/16)	67% (16/24)
Clifford et al ⁵³	1996	147/148	PM/BM	89/59	Planar	5 min, 60 min	20 mCi	84% (36/43)	95% (100/105)	88% (36/41)	93% (100/107)	92% (136/148)
Carril et al ⁵⁴	1997	41	PM	0/41	Planar	10 min	20 mCi	86% (19/22)	58% (11/19)	70% (19/27)	79% (11/14)	73% (30/41)
Buscombe et al ⁵⁵	1997	74	BM	74/0	Planar	10 min	20 mCi	91% (48/53)	71% (15/21)	89% (48/54)	75% (15/20)	85% (63/74)
Ankrus et al ⁵⁶	1997	51	BM	51/0	Planar	5 min, 2 h	20 mCi	95% (38/40)	73% (8/11)	93% (38/41)	80% (8/10)	90% (46/51)
Chen et al ⁵⁷	1997	61/63	PM	61/0	Planar	10 min, 2 h	20 mCi	78% (25/32)	90% (28/31)	89% (25/28)	80% (28/35)	84% (53/63)
Becherer et al ⁴⁸	1997	70	PM/BM	45/25	Planar, Spect	15 min 30 min	20 mCi	67% (18/27) 88% (22/25)	96% (115/120) 91% (107/118)	78% (18/23) 67% (22/33)	93% (115/124) 97% (107/110)	90% (133/147) 90% (129/143)
Scopinaro et al ⁵⁸	1997	420/449	PM/BM	283/166	Planar	1-2 h	20 mCi	85% (300/355)	90% (85/94)	97% (300/309)	61% (85/140)	86% (385/449)
Tilling et al ⁵⁹	1997	56	PM/BM	43/13	Planar	5 min	20 mCi	88% (29/33)	83% (19/23)	88% (29/33)	83% (19/23)	86% (48/56)
Helbich et al ⁶⁰	1997	75	PM/BM	73/02	Planar, Spect	15 min 30 min	17-20 mCi	62% (16/26) 83% (20/24)	88% (43/49) 80% (39/49)	73% (16/22) 67% (20/30)	81% (43/53) 91% (39/43)	79% (59/75) 81% (59/73)
Colella et al ⁶¹	1997	227	-	-	Planar	-	-	82% (128/156)	89% (42/47)	96% (128/133)	60% (42/70)	84% (170/203)
Mekhdmandarov et al ⁶²	1998	140	PM/BM	85/55	Planar	10-20 min	20 mCi	84% (71/85)	85% (47/55)	90% (71/79)	77% (47/61)	84% (118/140)
Cwikla et al ⁶³	1998	70/74	BM/PM	63/11	Planar	10 min	20 mCi	89% (47/53)	57% (12/21)	84% (47/56)	67% (12/18)	80% (59/74)
Tilling et al ⁶⁴	1998	44	BM/PM	15/29	Planar	10 min	20 mCi	63% (15/24)	85% (17/20)	83% (15/18)	65% (17/26)	73% (32/44)
Tolmos et al ⁶⁵	1998	70	PM	0/70	Planar	10 min	20 mCi	56% (5/9)	87% (53/61)	38% (5/13)	93% (53/57)	83% (58/70)
Flanagan et al ⁶⁶	1998	79/80	BM/PM	34/46	Planar	10 min	20 mCi	81% (17/21)	81% (48/59)	61% (17/28)	92% (48/52)	81% (65/80)
Danielsson et al ⁶⁷	1999	96/121	BM/PM	-	Planar	10 min	20 mCi	84% (72/86)	74% (26/35)	89% (72/81)	65% (26/40)	81% (98/121)
Howarth et al ⁶⁸	1999	117/123	BM/PM	9/114	Planar	-	20 mCi	84% (87/103)	80% (16/20)	96% (87/91)	50% (16/32)	84% (103/123)
Melloul et al ⁶⁹	1999	121	BM/PM	79/42	Planar	5, 90-120 min	20-25 mCi	89% (16/18)	88% (91/103)	57% (16/28)	98% (91/93)	88% (107/121)
Home et al ⁷⁰	2000	34	BM/PM	-	Planar	5 min	20-25 mCi	89% (17/19)	80% (12/15)	85% (17/20)	86% (12/14)	85% (29/34)
Paz et al ⁷¹	2000	322	BM/PM	213/109	Planar	5, 90 min	20-25 mCi	90% (53/59)	94% (248/263)	78% (53/68)	96% (248/254)	93% (301/322)
Lumachi et al ⁷²	2001	87	PM	0/87	P + S	5-10 min	20 mCi	81% (58/72)	93% (14/15)	98% (58/59)	50% (14/28)	83% (72/87)
Alonso et al ⁷³	2001	238/245	BM	245/0	Planar	10, 60 min	20-30 mCi	83% (157/189)	77% (43/56)	92% (157/170)	57% (43/75)	82% (200/245)
Lumachi et al ⁷³	2001	239	BM/PM	-	Planar	5-10 min	20 mCi	88% (182/207)	94% (30/32)	99% (182/184)	55% (30/55)	89% (212/239)
Sun et al ⁷⁴	2001	32	BM	32/0	Planar	10 min	20 mCi	83% (20/24)	88% (7/8)	83% (20/24)	88% (7/8)	84% (27/32)
Khalil et al ⁷⁵	2002	558/584	BM/PM	264/320	Planar	5-10 min	20-30 mCi	Fatty 72% (94/116) Dense 70% (69/98)	80% (133/166) 78% (122/156)	72% (94/117) 67% (69/103)	81% (133/165) 81% (122/151)	77% (217/282) 75% (191/254)
Leidenius et al ⁷⁶	2002	46/49	BM/PM	25/49	Planar	20	20 mCi	77% (24/32)	61% (11/18)	77% (24/31)	61% (11/18)	71% (35/49)
Lumachi et al ⁷⁷	2002	73	PM	0/73	Planar	5-10 min	20 mCi	85% (44/52)	91% (19/21)	96% (44/46)	70% (19/27)	86% (63/77)
Sampalis et al ⁷⁸	2003	1243	BM/PM	417/826	Planar	5-10 min	20-30 mCi	93% (186/201)	87% (906/1042)	58% (186/322)	96% (906/921)	88% (1092/1243)
Bone et al ⁷⁹	2003	90/111	BM/PM	-	Planar	10 min	20 mCi	82% (65/79)	75% (24/32)	89% (65/73)	63% (24/38)	80% (89/111)
Krishnaiah et al ⁸⁰	2003	95/104	BM/PM	59/45	Planar	-	20-30 mCi	83% (20/24)	83% (66/80)	59% (20/34)	94% (66/70)	83% (86/104)
Total		5663		4165/2322 (1.79)	Planar, Spect			83.8% (2205/2631) 84.9% (62/73)	86.4% (2205/3112) 86.8% (171/197)	83.8% (2205/2630) 70.5% (62/88)	86.4% (2690/3112) 94.0% (171/182)	85.2% (4895/5743) 86.3% (233/270)

BM, breast mass; PM, positive mammography.

측도가 각각 85%, 66%, 70%, 83%였고 같은군에서의 유방촬영술의 경우에는 각각 89%, 14%, 49%, 57%였다. 최근의 많은 연구들에서 Tc-99 m MIBI스캔의 예민도는 88-94% 정도로 보고 되고 있다. Ozdemir 등의 보고에 의하면 유방촬영술, 초음파유방촬영술, thallium-201을 이용한 유방신티그라피에서 측지가 가능한 유방 종괴에 대해서는 각각 93%, 95%, 95%의 예민도를 보였으며 특이도는 각각 58%, 67%, 60%였고, 측지가 되지 않는 유방 종괴에 대해서는 각각 92%, 50%, 75%의 예민도와 63%, 63%, 100%의 특이도를 보였다. Burak 등의 연구에서는 Tc-99 m MIBI스캔이 93%의 예민도와 86%의 특이도를 보였고, 유방촬영술은 100%의 예민도를 보였다. 국내의 연구에서도 최근 이 등의 연구에 의하면 64개의 유방 종괴를 대상으로한 연구에서 유방촬영과 초음파 검사 및 Tc-99 m MIBI를 이용한 유방신티그라피의 예민도는 각각 86.2%, 87.9%, 78.7%였고, 특이도는 각각 64.5%, 76.7%, 74.2%로 보고한 바 있다. 현재까지의 보고자에 따라 유방 신티그라피의 예민도 및 특이도가 차이가 많이 나는 이유로는 각각의 대상군마다 포함된 비측지 병변을 포함한 작은 크기의 병변을 포함하였느냐의 여부와 양성 종양 또는 염증성 병변의 대조군 포함여부에 기인하는 것으로 생각된다 (그림 2). Tc-99 m MIBI스캔에서 양성으로 나타난 종양의 최소크기는 Burak 등의 경우에는 1.5×1 cm 이었고 Kao 등은 $2.1 \times 1 \times 1$ cm 이었으며 국내보고에서 박 등은 $1 \times 1 \times 1$ cm으로 보고하고 있으나 관내상피암을 포함한 조기 유방암의 경우에는 진단에 제한점이 있음을 보고하고 있다.

하지만 유방 신티그라피는 유방 밀도가 높은 젊은 여성에서 유방촬영술의 한계를 보완할 수 있고, 초음파 검사와 더불어 시행하여 좀 더 객관적인 자료를 제시할

수 있을 것으로 생각된다. 그리고 유방촬영술을 시행하기 어려운 환자나 수술 또는 방사선치료 후에 심하게 유방 조직이 왜곡된 경우, 실리콘 성형삽입술등으로 인하여 유방촬영술이나 초음파 검사에서 정확한 정보를 얻기 어려운 경우에 진단에 도움이 될 수 있을 것으로 예상된다. 유방촬영술과 초음파검사는 유방의 병변에 대한 기본적인 검사법이고 Tc-99 m MIBI 등을 이용한 유방 신티그라피로 대체될 수는 없다. 하지만 Tc-99 m MIBI 등을 이용한 유방 신티그라피는 유방촬영술과 초음파검사와 더불어 유방 종괴의 비침습적인 감별진단에 보조적으로 사용될 수 있는 유용한 검사법이다.

최근에는 Tc-99 m MIBI등을 이용한 유방 신티그라피에서 액와 림프절의 전이의 평가에 관한 성적도 보고가 되고 있다. 이학적 검사로는 대개 50%이하의 액와 림프절 전이만을 발견할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 액와 림프절의 전이여부의 평가에 있어 유방촬영술이나 초음파검사, CT나 MRI모두에 있어 제한적인 역할을 하는데 이는 림프절의 크기, 모양등의 형태학적인 진단기준에 근거하여 판단하여야 하는 제한점 때문이다. 전술한 바와 같이 Tc-99 m MIBI는 악성 종양에 정상 조직에 비하여 강한 섭취를 보이므로 유방암의 전이를 가진 액와 림프절에도 Tc-99 m MIBI가 축적이 될 수 있을 것으로 생각할 수 있으며 Burak 등이 1994년에 Tc-99 m MIBI 평면영상을 이용한 액와 림프절전이의 평가에 있어 54%의 예민도를 보고한 이후 1999년 Taillefer가 350명 환자의 기존의 보고를 종합하여 보고한 결과로는 예민도 77%, 특이도 89%, 양성예측도 86%, 음성예측도 84%의 결과를 보였다. 하지만 지금까지의 연구 결과로는 정확한 액와 림프절의 상태를 Tc-99 m MIBI스캔만으로 수술 전에 예측하는 것은 불가능한 것으로 생각되며 PET 스캔이나, 감시림프절

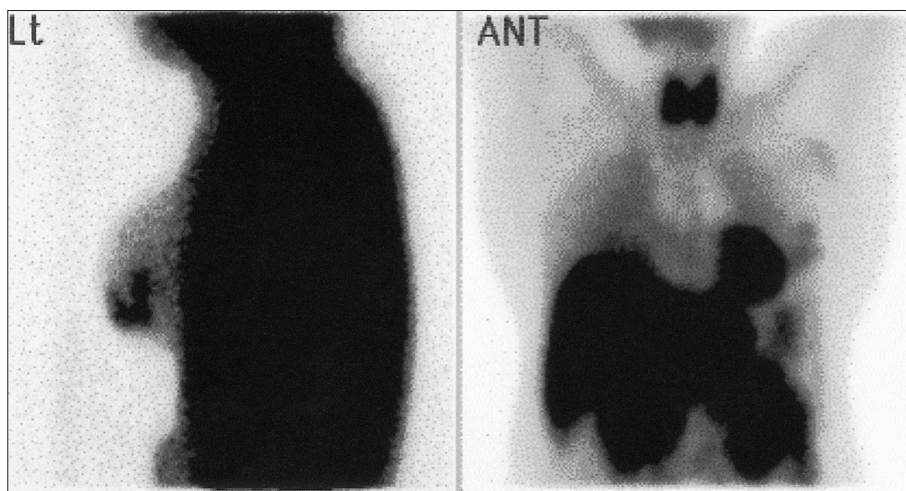


그림 1. 좌측 유방에 만져지는 종괴로 내원한 49세 환자로 Tc-99m MIBI를 이용한 유방신티그라피에서 좌측 유방의 외측연을 따라 유방암 조직에 Tc-99m MIBI의 강한 섭취를 보이고 있고 동측 액와림프절에도 희미한 섭취 증가를 보여 좌측 액와림프절 전이가 의심되었던 환자로 수술에서 액와림프절의 전이가 확인되었다.

생검술등의 방법등을 이용한 최소한의 침습적인 방법등이 대안으로 제시되고 있다.

최근 Tc-99 m MIBI와 암세포의 다약제 내성(multidrug resistance, MDR)과의 관계가 활발히 연구되고 있다. 항암 치료 실패의 주 원인 중의 하나는 암세포의 다약제 내성 발생에 기인하는 것으로 알려져 있으며 다약제 내성은 암세포가 구조적으로 무관한 여러 약물에 대하여 내성을 갖는 상황을 말한다(Sarkadi등 1992, Clifford등 1994). 이런 현상은 anthracycline계 항생물질이나 vinca alkaloids 같은 자연계에서 얻은 항암제에서 특히 잘 나타난다(Piwnica-Worms등 1993, Volm등 1991, Rao등 1994). 다약제 내성을 나타내는 암세포들의 항암제에 대한 약제내성의 중요한 기전중의 하나는 암세포에서 다약제 내성 유전자(multidrug resistance gene, *mdr1*)의 과발현이다(Piwnica-Worms등 1995, Choi등 1998, Luker등 1997, Kostakoglu등 1998). *mdr1* 유전자는 P-당단백(P-glycoprotein, Pgp-170)이라고 하는 170-kDa의 세포막단백을 생성하며 이 P-당단백은 에너지 의존성 배출 펌프(energy-dependent efflux pump)로서 다약제 내성 기전에 핵심적인 역할을 한다(Kostakoglu등 1997, Cordobes등 1996). P-당단백은 간이나 신장등의 정상 세포에도 많이 분포하고 있으나 정상 세포에서의 작용은 숙주 방어와 자연 독소의 배출 등에 의한 항상성의 유지에 관련

되어 있다(Kostakoglu등 1997). 다약제 내성에 관련된 P-당단백을 발현하는 사람의 유전자는 *mdr1* 유전자이고, *mdr1* 유전자가 세포막 P-당단백을 합성하며 mRNA의 크기는 4.5 Kb이다(Kostakoglu등 1997, Cordobes등 1996). Tc-99m MIBI (methoxy-isobutylisonitril)는 P-당단백의 운반기질로 사용될 수 있어 다약제 내성의 연구에 이용되어 왔다. MIBI의 세포내 축적은 음성세포막 전위차에 의해 이루어지나 P-당단백이 과도 발현된 세포에서는 항암제와 같이 세포 밖으로 배출되어 세포 내 축적이 감소하며, P-당단백의 발현정도와 MIBI의 섭취 정도가 역상관 관계에 있다는 보고들이 있다(Kostakoglu등 1997, Cordobes등 1996). 한편 내성세포 내 Ca^{++} 농도가 정상보다 높다는 사실에 착안하여 세포막의 Ca^{++} 통로를 막는 verapamil을 사용하면 내성이 억제된다는 보고들이 있어 항암치료시 약제 내성의 극복에 verapamil을 이용한 병용요법이 사용된 바 있고(Miller등 1991, Pastan등 1987), calmodulin 길항제, quinine 유도체, 합성 isoprenoids, tamoxifen 그리고 cyclosporin 등의 약제가 P-당단백의 효과를 역전시켜 세포에서의 항암제의 배출을 억제시키는 것으로 알려져 있다(Germann등 1990, Ford등 1990). 이와 같은 보고들은 임상적으로 흥미로운데, Tc-99 m MIBI를 이용한 유방 신티그라피는 in vivo에서 *mdr1* 유전자의 발현을 표현할 수 있는 장점이 있

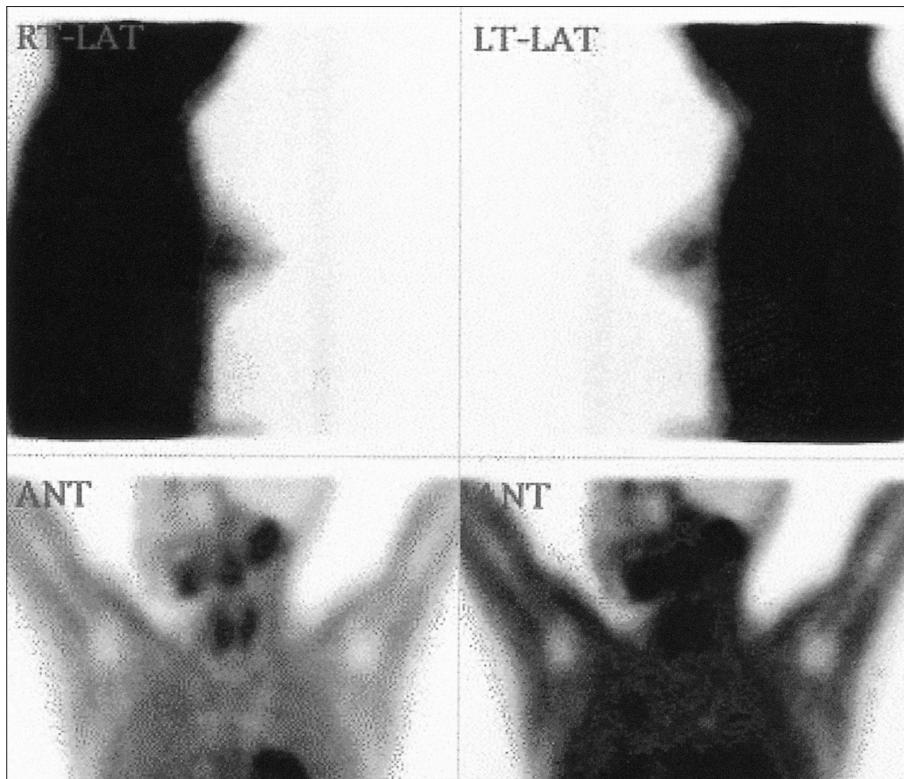


그림 2. 양측 유방에 축지되는 종괴가 의심되어 내원한 42세 여자 환자의 Tc-99m MIBI를 이용한 유방신티그라피 전면상과 측면상에서 양측 유방에 국소성의 Tc-99 m MIBI의 섭취 증가가 관찰되나 조직 검사상 fibrocystic disease로 확진된 예로 Tc-99m MIBI 검사에 위양성을 보인 예이다.

어 항암화학요법을 시행하는 유방암 환자에서 중요한 인자가 될 수 있으며 사람에서의 연구 결과에서도 높은 레벨의 P-당단백을 가진 종양에서는 Tc-99 m MIBI의 배출(efflux)이 정상군이나 낮은 레벨의 P-당단백을 가진 종양군에 비하여 유의하게 빠르다는 것을 입증하였으며(Kostakoglu등 1997, Cordobes등 1996), 현재도 활발히 임상에서의 적용을 연구중이다.

2. 방사선동위원소표지 항체(radiolabelled antibody)를 이용한 유방암의 영상

1978년에 carcinoembryonic antigen(CEA)에 대한 방사성동위원소 표지 항체를 이용한 유방암 영상이 임상 결과가 발표된 이후로 면역신티그라피를 이용하여 유방암의 검출을 위한 몇 개의 단일클론항체가 개발되었다(Goldenberg등 1978, Thor등 1989, Goldenberg등 1992, Baum등 1998, Nabi등 1997). 대부분의 유방암 검출을 위한 항체는 MUC1이나 CEA에 대한 완전한 또는 분절의(fragmented) murine 항체로 연구가 진행되어 왔고 여기에 I-131, I-123, In-111 또는 Tc-99 m을 표지하고자 하였다. Lind등은 Tc-99 m으로 표지한 CEA에 대한 IgG항체를 이용하여 46명의 유방암환자에서 혈중 CEA레벨의 상승이 미미하였고 면역화학염색에서 17%만이 양성을 보였음에도 83%의 예민도와 69%의 특이도로 유방암의 검출이 가능함을 보고하였다. MUC1에 대한 항체로는 HMFG-1, HMFG-2, SM3, DF3, 12H12, BM2, BM7, EBA-1과 MA5등이 유방암의 영상을 위하여 동물실험과 환자군에서 연구되었으나 원발성 또는 전이성 유방암에 대한 예민도와 특이도는 50%-90% 사이로 보고되고 있다(Nabi등 1997). 최근에는 상업적으로 이용이 가능하며 대장 또는 직장암의 영상에 사용되는 CEA-Scan(Arcitumomab, Immunomedics, Inc, Morris Plains, NJ)를 사용하여 유방 신티그라피를 시행한 결과가 발표되었는데 단순 유방촬영과의 비교에서 CEA-Scan의 특이도가 96%인 반면 단순유방촬영은 78%였고 양성예측도는 CEA-Scan은 75%이고 단순유방촬영은 44%로 보고하여 CEA-Scan을 이용한 유방 신티그라피로 불필요한 유방생검을 줄일 수 있다고 제안하였다(Baum등 1998). 하지만 아직까지 원발성 및 전이성 유방암에 대한 CEA-Scan의 역할은 연구 단계로 더 많은 수의 환자에서 검증이 필요할 것으로 생각된다.

유방암에 대한 방사성 동위원소 표지항체를 이용한 방사성 동위원소 치료도 활발히 연구되고 있는데 베타선을 방출하여 종양의 치료에 사용되는 Y-90에 표지한

humanized anti-MUC1이나 anti-CEA등을 이용하여 단일클론항체를 만들어 종양의 치료에 이용하고자 하는 시도에서 높은 종양의 축적 선량(50-70 cGy/mCi injected)을 보고하였다(Kramer등 1994). 유방암 환자에서 복수(ascites)의 치료에도 I-131로 표지된 anti-mucin항체인 2G3등을 이용하여 일시적인 개선 효과를 나타내었다는 보고도 있었다(Kramer등 1998). 유방암의 전이 병변에 대한 치료에도 방사성 동위원소 표지항체를 이용한 연구가 진행되고 있으나 아직까지는 실용화되지는 못하였고 연구 단계이다.

3. F-18 FDG PET를 이용한 유방암의 영상

양전자방출단층촬영(PET)은 최근 급속히 발전하고 있는 기능영상기술로서 양전자를 방출하는 방사성의약품을 환자에게 정맥주사로 투여한 후 PET를 이용하여 그 물질의 분포를 영상화 하는 것이다. 따라서 PET는 각 장기의 생화학적, 생리학적 반응을 정량화 함으로써 병인 연구, 진단, 예후 판정 그리고 치료방침의 설정에 유용한 기능적 영상방법(functional imaging modality)이다. 대부분의 질병에서는 화학적인 변화가 해부학적인 변화보다 먼저 일어난다. CT나 MRI를 통해서만 해부학적 또는 구조적인 정보만을 얻을 수 있는데 반하여 PET는 인체내 각 장기의 생리 또는 화학반응에 대한 정량 분석을 통해 해부학적인 변화가 생기기 전에 기능적인 이상을 찾아낼 수 있어 질병의 조기 발견에 도움을 준다(Hoh등 1999).

암세포에서는 성장과 분열에 필요한 포도당 대사가 정상세포보다 항진되어 있다는것이 밝혀져 있고(Weber등 1977), 이를 이용하여 현재 포도당 유도체인 F-18 FDG(fluorodeoxyglucose)를 사용한 PET는 암환자에서 유용하게 사용될 수 있다(Hoh등 1999). 암세포나 암조직에서 포도당 섭취에 관여하는 대표적 인자로는 포도당 운반체(glucose transporter; Glut)와 포도당 분해효소 및 여러가지 생물학적 인자가 관여하며 암의 종류에 따라서 이들이 기여하는 바는 다르며, 종양의 FDG섭취의 평가를 위해서는 언급한 몇가지 요인에 대한 고려가 필요하다. Glut는 암유전자의 발현과, hexokinase는 암억제유전자의 변형과 관계가 있으며 Glut와 hexokinase의 증가에 의해서 암세포에서 포도당 대사가 증가하는 것으로 알려져 있으나 각종 암세포의 유전적인 특징에 따라 이러한 기전도 다르게 작용하게 될 것으로 생각되고 있다. 그리고 종양의 비균일성(heterogeneity)라는 특성에 따라 각 부위에서 여러 지역적인 인자에 의해서 Glut-1과 hexokinase의 발현이 변화될 수 있으며 이에

따라서 포도당의 섭취도 달라질 수 있다 (Smith등 1988, 정등 1999). 또 포도당 대사와 FDG의 대사는 약간의 차이가 있을 수도 있다. 위와 같은 문제점에도 불구하고 거의 모든 암세포에서 포도당 대사가 증가되어 있고 이것을 이용한 FDG-PET이 현재까지 암환자에서 임상적으로 유용하게 사용되고 있다.

일반적으로 종양에서의 PET의 역할은 종양의 초기 평가에 있어 악성도 결정이나 예후 평가등에 이용되고 종양의 치료 후 평가에 있어서는 수술 후 잔존 종양의 평가나 괴사와 종양 재발의 감별, 전이(metastasis)등 질병진행의 평가에 사용되고 있다.

현재까지도 유방 병변의 주된 screening을 위한 영상 방법으로는 mammography가 가장 많이 이용되고 있는데 치밀 유방음영을 가진 환자나 fibrocystic disease등에서는 mammography 만으로는 제한점이 있어 왔다. 이런 경우 핵의학적인 보조적인 검사 방법으로서 Tc-99m sestamibi등을 이용한 scintimammography가 사용될 수도 있으나 이러한 방법도 민감도와 특이도 측면에서 많은 제한점이 따른다. F-18 FDG(fluorodeoxyglucose)와 PET 카메라를 이용하여 의심되는 유방 병변에 대한 감별을 위한 연구는 1989년에 Minn과 Soini에 의한 보고에서는 원발 유방 병변 82% (14/17)에서 병변의 검출이 가능하였다고 하였고 (Minn등 1989), 초기 논문들 중 100%의 검출률을 보고한 논문들도 있으나(Wahl등 1991) 이러한 보고들은 원발 종양의 크기가 적어도 4-5 cm으로 큰 경우만을 대상으로 한 경우이므로 문제점이 있으며, 80%의 가장 낮은 검출 예민도를 보고한 Tse등의 보고 병변 크기가 작은 경우나 낮은 해상도에 기인한다고 분석한 바 있다 (Tse등 1992). 유방 전용 촬영 보조 장치를 갖춘 PET scan을 이용한 최근의 보고에서는 대개 80-90% 정도의 진단 예민도를 보이고 있다(Adler등 1993, Nieweg등 1993, Avril등 1996, Scheidhauer등 1996) (표 2). 진단 예민도와 특이도의 차이는 대상 환자군에 있어 병변의 크기와 사용된 스캐너의 공간 분해능의 차이등에 기인할 것으로 생각된다. 대개 PET 스캔에서는 1 cm이상의 크기의 병

변인 경우는 검출률이 높을 것으로 생각되며 FDG-SPECT의 경우에는 공간분해능이 떨어지므로 평균 2.4 cm이상 크기의 병변은 되어야 검출이 가능한 것으로 알려져 있다(Holle등 1996). 유방암의 원발 병소의 크기도 전이를 일으키는 위험 인자 중 중요한 요소이며 임상적으로 node-negative인 환자에서 원발 병소의 크기가 1 cm이하인 경우에는 20년 동안 재발할 확률이 14%인데 반해 1.1-2.0 cm인 경우는 31%로 높은 것으로 알려져 있어 양전자 방출 단층 촬영술을 통하여 더 작은 원발 병소를 찾아내는 것이 중요하겠다 (Rosen등 1989). 최근 개발되고 있는 GsO crystal을 이용한 PET 스캐너등은 공간 분해능이 기존의 스캐너 보다 좋아져서 앞으로는 1 cm보다도 더 작은 병변의 검출도 가능할 것으로 기대된다.

양성 종양이나 염증성 병변에 의한 위양성 결과들도 최근에 많이 보고 되고 있어 병변 검출에 있어서의 특이도나 음성예측도 등은 좀 더 많은 연구를 통해 규명되어야 할 것으로 생각한다. 지금까지 유용성이 입증된 원발 종양 병소를 찾는 목적으로의 PET 스캔의 적응증으로는 실리콘 삽입 후의 유방에서와 유방촬영술 상 치밀유방음영을 보이는 경우이다(Wahl등 1991). Tc-99 m sestamibi를 이용한 scintimammography와 F-18 FDG PET과의 동일 환자에서 원발 병소의 발견을 위한 두 연구간의 비교는 20명을 대상으로 한 1개의 논문에서만 보고가 있었는데 진단능에 있어서 차이가 없었다고 하였으나 원발 병소의 평균 크기가 2.9 cm으로 커서 작은 병변의 발견에는 scintimammography보다는 공간 분해능이 나은 PET 스캔이 더 유용할 수 있을 것으로 생각된다 (Palmedo등 1997).

일반적으로 PET scan의 다른 원발 종양에서의 임상적인 용도인 불필요한 조직 생검을 줄일 수 있다는 역할과 조직 생검을 위한 병소의 국소화(localization)을 위한 역할은 유방암에서는 기여하는 바가 적는데, 이유로는 진단 성능이 우수한 유방 초음파 검사로 높은 예민도(98.4%)와 음성예측도(99.5%)로 병변의 진단 및 조직 생검을 위한 병변의 국소화가 가능하며, 조직 생검

표 2. PET를 이용한 유방암 원발 병소의 검출률

Reference	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Wahl 1991	100				
Tse 1992	80	100	100	67	66
Adler 1993	96	100	100	89	97
Nieweg 1993	91	89	91	89	90
Scheidhauser 1996	91	86	96	75	90
Avril 1996	83	84	87	79	81
여 1999	95	77	86	87	89

자체가 세침 흡인 생검이든 core biopsy든 타 장기에 비하여 용이한 편이기 때문이다(Stavros등 1995). 또 PET를 이용한 대사 영상을 X-ray mammography나 CT 또는 MRI등의 해부학적인 영상과 co-registration 하는 일이 아직까지는 쉽지 않은데 유방전용 PET 촬영기가 더 발달하게 되면 MRI등의 해부학적인 영상과 F-18 FDG PET를 이용한 대사 영상간의 co-registration도 조직 생검을 위한 병변의 정확한 국소화나 다른 외과적 중재 시술을 위한 도움을 줄 수 있는 기법이 될 수 있을 것으로 기대된다.

PET 스캔을 이용한 종양이 전이된 액와 림프절의 발견은 비교적 높은 예민도와 특이도를 보고하고 있다(표 3). 유방암에서 가장 중요한 예후 인자인 액와부 림프절의 전이상태를 평가하기 위한 액와부 림프절 광청술은 반드시 필요한 술식이지만 액와부 림프절 광청술을 시행 받은 유방암 환자들의 반수이상에서 림프절에의

전이가 없기 때문에 이들에게서는 불필요한 액와부 절제술을 오직 예후 판정의 목적만으로 시행 받았다고 할 수 있다. 또 이들 환자들의 약 5-10%에서 상지와 어깨의 운동이 제한될 수 있고 늑간 상완 신경통, 감염 및 림프 부종등의 합병증이 발생한다. 따라서 비침습적인 검사방법으로 같은 예후 정보를 얻을 수 있다면 이러한 외과적인 morbidity를 피할 수 있다. Wahl등이 1991년에 동물 실험 및 9예의 유방암 환자에서 F-18 FDG가 액와부의 종양 침범 림프절에 섭취가 증가됨을 보고한 이후로 비교적 높은 민감도와 특이도가 보고되고 있다(Wahl등 1991, Adler등 1993, Nieweg등 1993, Avril등 1996, Scheidhauer등 1996, Utech등 1996, Adler등 1997, Crippa등 1998) (그림 3, 4). 하지만 기준이 되는 SUV (standardized uptake value)의 변화에 따라 각각 예민도 및 특이도가 변화하게 되며 PET 스캔을 판독하는 의사의 의도에 따라 민감도를 높이려면 위양

표 3. 액와부 전이 림프절의 검출

Reference	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Wahl 1991	100				
Tse 1992	57	100	100	50	70
Adler 1993	90	100	100	91	95
Nieweg 1993	100				
Scheidhauser 1996	100	89	90	100	94
Avril 1996	79	96	95	84	69
Utech 1996	100	75	69	100	84
Adler 1997	95	66	63	95	77
Crippa 1998	85	91	85	91	89

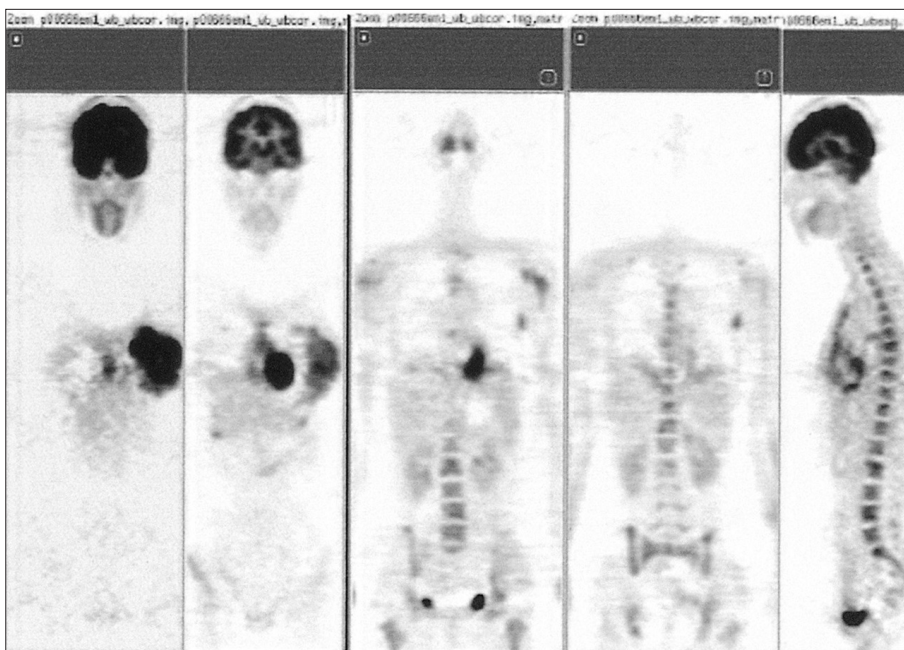


그림 3. Breast cancer with axillary LN metastasis.

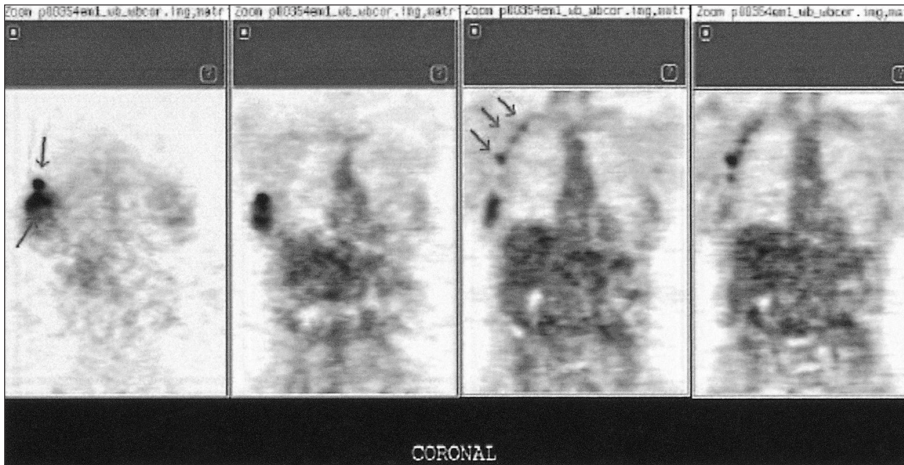


그림 4. 47세 여자 환자로 left breast에 커다란 원발성 종괴에 F-18 FDG의 강한 섭취를 보이고 있으며 좌측 액와 림프절에도 강한 F-18 FDG의 섭취 증가를 보이고 있어 액와 림프절 전이를 시사하고 있다.

성의 환자들을 불필요한 액와 림프절 절제술을 시행 받게 하는 결과를 초래하며, 기준이 되는 SUV를 높여 특이도를 높이면 위음성을 초래하여 정확한 액와 림프절 상태에 대한 예후 정보를 제공하지 못하게 된다.

이러한 PET 스캔을 이용한 액와 전이 림프절의 평가는 많은 수의 전향적인 연구들에서 cost-effectiveness가 있는 것으로 보고되고 있지만 몇가지 간과할 수 없는 제한점이 있다. 현재 PET 스캔의 공간분해능으로는 검출이 불가능한 작은 크기의 종양 전이를 가진 림프절이나 림프절 내에 작은 종양 foci가 있는 경우등에 있어서는 이러한 현미경적 전이가 임상적으로나 예후에 영향을 미침에도 불구하고 다른 여러 영상 진단방법과 마찬가지로 검출에 커다란 제한점이 있을 수 밖에 없다. 또한 액와 림프절의 전이여부 자체도 중요하지만 전이된 림프절의 개수도 예후에 영향을 미치는 것으로 알려져 있고 (McCready 등 1988), 전이된 림프절의 수가 4개 이상이면 좀 더 aggressive한 치료 알고리즘을 적용하는 유방암 센터들도 있다. 최근 까지 PET scanner의 눈부신 발전으로 공간 해상능의 개선이 이루어졌지만 현재까지의 PET 스캔의 공간 분해능으로는 정확한 종양 전이 림프절의 수를 예측해 낼 수 가 없어서 이 또한 PET 스캔만으로는 액와 림프절 전이 평가에 제한점이 될 수 있다. 그리고 영상을 획득하는 시간과 획득된 영상의 감쇄 보정 과정, 그리고 적용하는 SUV의 cut-off 치에 따라서도 액와 림프절의 평가에 영향을 미칠 수 있기 때문에 신중한 임상적 해석과 적용이 필요하다. 그리고 방사성 동위원소와 intraoperative probe를 이용한 전초 림프절의 생검술 등의 병용을 통한 수술 전 또는 수술 중에 비침습적 또는 최소한의 침습적인 방법을 통한 액와 림프절의 상태를 평가하는 노력은 계속되어야 할 것으로 생각한다.

55세 여자 환자로 우측 유방의 외측 상방에 커다란

원발성 유방 종괴에 강한 F-18 FDG의 섭취를 보이고 있어 악성 종양을 시사하며, 동측 액와부 림프절을 따라 몇 개의 림프절에 강한 F-18 FDG의 섭취를 보여 종양이 전이된 림프절임을 시사하고 있다.

참 고 문 헌

1. 박희봉, 박찬희, 황희성, 정경일, 임현이, 김명옥. Tc-99m MIBI Scan을 이용한 새로운 유방암의 영상 진단. 대한외과학회지 1997;52: 642-649
2. 배문선, 박찬희, 조철우, 윤석남, 양승대, 임상무. 종양 환자에서 초고에너지 (511KeV) 조준기를 이용한 전신 F-18-FDG 평면 영상: Coincidence 감마카메라 단층 촬영 영상과의 비교. 대한핵의학회지 1999;33:65-75
3. 이은주, 이한경, 장미선, 장경아, 차경호, 김종호. 유방암 진단에 있어서 Tc-99m MIBI스캔의 유용성: 유방촬영술과 초음파유방촬영술과의 비교. 대한방사선의학회지 2000;42:191-197
4. 여정석, 이동수, 강건옥, 노동영, 정준기, 이명철. F-18 FDG PET을 이용한 유방종괴의 감별진단과 유방암의 병기설정. 대한핵의학회지 1999;33:502-511
5. 정준기. 악성종양의 포도당 섭취 기전. 대한핵의학회지 1999;33:1-10
6. Adler LP, Crowe JP, al-Kaisi NK, Sunshine JL. Evaluation of breast masses and axillary lymph nodes with radiolabelled 2-(F-18)-fluoro-deoxy-2-D-glucose (FDG) PET. 1993;187:743-750
7. Adler LP, Faulhaber PF, Schnur KC, et al. Axillary lymph node metastases: screening with [F-18] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) PET. Radiology 1997;203:323-327
8. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, et al. Uptake of technetium-99m tetrofosmin, technetium-99m MIBI and thallium-201 in tumor cell lines. J Nucl Med 1996;37:1551-1556
9. Avril N, Dose J, Janicke F, et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluoro-deoxyglucose. J Clin Oncol 1996;14:1848-1857
10. Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluoro-deoxyglucose in breast cancer. J Nucl Med 1996;37:931-938
11. Baum RP, Brummendorf TH. Radioimmunolocalization of primary and metastatic breast cancer. Quart J Nucl Med 1998;42:33-42
12. Bruce DM, Evans NT, Heys SD, et al. Positron emission tomography: 2-deoxy-2-[18F]-fluoro-D-glucose uptake in locally advanced

- breast cancers. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:280-283
13. Burak Z, Argon M, Memis A, et al. Evaluation of palpable breast masses with Tc-99m MIBI: A comparative study with mammography and ultrasonography. *Nucl Med Comm* 1994;15:604-612
14. Choi SU, Lee CO, Kim KH, Choi EJ, Park SH, Shin HS. Reversal of multidrug resistance by novel verapamil analogs in cancer cells. *Anticancer Drugs* 1998;9:157-165
15. Clifford SC, Thomas DJ, Neal DE, Lunec J. Increased *mdr1* gene transcript levels in high grade carcinoma of the bladder determined by quantitative PCR-based assay. *Br J Cancer* 1994;69:680-686
16. Crippa F, Agresti R, Donne VD, et al. The contribution of positron emission tomography (PET) with 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) in the preoperative detection of axillary metastases of breast cancer: the experience of the National Cancer Institute of Milan. *Tumori* 1998;83:542-543
17. Dejong M, Bernard BF, Freeman WAP, et al. comparison of uptake of Tc-99m MIBI, Tc-99m tetrofosmin and Tc-99m Q12 into human breast cancer cell line. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1361-1366
18. Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med* 2005;35:84-99
19. Goldenberg DM, DeLand F, Kim EE, et al. Use of radiolabelled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. *N Engl J Med* 1978;298:1384-1388
20. Hoh CK, Schiepers C. 18-FDG imaging in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1999;29:49-56
21. Holle LH, Trampert L, Lung-Kurt S, et al. Investigations of breast tumors with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and SPECT. *J Nucl Med* 1996;37:615-622
22. Kao CH, Yong MD, Wang SJ, et al. The Tc-99m MIBI scintigraphy in the evaluation of mass abnormalities of the breast [Abstract]. *Eur J Nucl Med* 1993;20:979
23. Kramer EL, Denardo SJ, Liebes L, et al. Radioimmunolocalization of breast cancer using BrE-3 monoclonal antibody. *Adv Exp Med Biol* 1994;353:181-192
24. Kramer EL, Liebes L, Wasserheit C, et al. Initial clinical evaluation of radiolabelled MX-DTPA humanized BrE-3 antibody in patients with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:1679-1688
25. Luker GD, Fracasso PM, Dobkin J, Piwnica-Worms D. Modulation of the multidrug resistance P-glycoprotein: Detection with technetium-99m-sestamibi in vivo. *J Nucl Med* 1997;38:369-372
26. Mekhmandrov S, Sandbank J, Cohen M, et al. Technetium-99m MIBI scintimammography in palpable and nonpalpable breast lesions. *J Nucl Med* 1998;39:86
27. McCready DR, Hortobagyi GN, Kau SW, et al. The prognostic significance of lymph node metastases after preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1998;124:21
28. Melloul M, Paz A, Ohana G, et al. Double phase Tc-99m sestamibi scintimammography and trans-scan in diagnosing breast cancer. *J Nucl Med* 1999;40:376
29. Miller TP, Grogan TM, Dalton WS, Spier CM, Scheper RJ, Salmom SE. P-glycoprotein expression in malignant lymphoma and reversal of clinical drug resistance with chemotherapy plus high-dose verapamil. *J Clin Oncol* 1991;9:17-24
30. Minn H, Soini I. [18F] fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1989;15:61-66
31. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of whole body fluorine-18-FDG PET for the detection of metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431-435
32. Nabi HA. Antibody imaging in breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997;27:30-39
33. Nieweg OE, Kim EE, Wong WH, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer* 1993;71:3920-3925
34. Ozdemir A, Oznur II, Vural G, et al. Tl-201 scintigraphy, mammography and ultrasonography in the evaluation of palpable and nonpalpable breast lesions: A correlative study. *Eur J Radiol* 1997;24:145-154
35. Palmedo H, Grunwald F, Bender H, et al. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisnitril: Comparison with mammography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 1996;23:940-946
36. Palmedo H, Bender H, Grunwald F, Mallmann P. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methoxyisobutylisnitril scintimammography in the detection of breast tumors. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1138-1145
37. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multi-drug resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Res* 1993;53:977-984
38. Prats E, Asia F, Abos MD, et al. Mammography and Tc-99m MIBI scintimammography in suspected breast cancer. *J Nucl Med* 1999;40:296
39. Rambaldi PF, Mansi L, Procaccini E, et al. Breast cancer detection with Tc-99m tetrofosmin. *Clin Nucl Med* 1995;20:703-705
40. 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* 1994;35:510-515
41. Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, et al. Qualitative F-18 FDG positron emission tomography in primary breast cancer: Clinical relevance and predictability. *Eur J Nucl Med* 1996;23:618
42. Scheidhauser K, Scharl A, Pietrzyk U, et al. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. *Eur J Nucl Med* 1996;23:618-623
43. Smith TAD. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: A review. *Nucl Med Commun* 1988;19:97-155
44. Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, et al. Technetium-99m sestamibi prone scintigraphy to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995;36:1758-1765
45. Taillefer R. Clinical application of Tc-99m sestamibi scintimammography. *Semin Nucl Med* 2005;35:100-115
46. Stavros AT, Thickman D, Rapp CL, et al. Solid breast nodules: use of sonography to distinguish between benign and malignant lesions. *Radiology* 1995;196:123-124
47. Tse NY, Hoh CK, Hawkins RA, et al. The application of positron emission tomographic imaging with fluorodeoxyglucose to the evaluation of breast disease
48. Utech CI, Young CS, Winter PF. Prospective evaluation of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in breast cancer for staging of axilla related to surgery and immunohistochemistry. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1588-1593
49. Wahl RL, Cody R, Hutchins GD, Mudgett E. Primary and metastatic breast carcinoma: initial clinical evaluation with PET with radiolabelled glucose analogue 2-(F-18)-fluoro-deoxy-2-D-glucose(FDG). *Radiology* 1991;179:765-770