

원발성 유방암에서 Sodium Iodide Symporter의 발현과 ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔의 관계

부산대학교병원 핵의학과, 일반외과,¹ 해부병리과,² 부산대학교 대학원,³ 명예교수⁴

석주원 · 김성장³ · 광희숙¹ · 이창훈² · 김인주 · 김용기 · 배영태¹ · 김동수⁴

Relationship between the Expression of Sodium Iodide Symporter and the Findings of ^{99m}Tc-MIBI Scintimammography in the Primary Breast Cancer

Ju-Won Seok, M.D., Seong-Jang Kim, M.D.³, Hi-Suk Kwak, M.D.¹, Chang-Hun Lee, M.D.², In-Ju Kim, M.D., Yong-Ki Kim, M.D., Young-Tae Bae, M.D.¹, Dong-Soo Kim, M.D.⁴

Department of Nuclear Medicine, General Surgery,¹ Pathology,² Graduate School,³, Emeritus Professor,⁴ College of Medicine, Pusan National University

Abstract

Purpose: Human Na⁺/I⁻ symporter (hNIS) is known to be expressed in many tissues other than thyroid gland. The breast cancer cells are one of them and the possibility of radioiodine therapy in treatment of the breast cancer may be suggested. We investigated the expression rate of hNIS and the relationship between the expression of hNIS and the finding of ^{99m}Tc-MIBI scintimammography in the breast cancer. **Materials and Methods:** Surgically proved 56 patients with breast cancer were the subjects of this study. The expression of hNIS were evaluated by immunohistochemistry and the results were compared to the findings of ^{99m}Tc-MIBI scintimammography. **Results:** Overall expression rate of hNIS was 41.1% in 56 patients. According to the pathologic diagnosis, it was 42.9% in 49 patients with invasive ductal carcinoma and 28.6% in the 7 patients with ductal carcinoma in situ. The expression rate of hNIS in the 41 cases with a focal increased uptake at he breast lesion on ^{99m}Tc-MIBI scintimammogram was 31.7%. That in the 15 cases without any abnormal uptake on the scan was significantly higher(66.7%, p<0.05). **Conclusion:** The expression rate of hNIS in the patients with breast cancer was not so high. The rate was higher in the patients with no increased uptake at the breast lesion on ^{99m}Tc-MIBI scintimammography. (Korean J Nucl Med 2002;36:325-32)

Key Words: Sodium iodide symporter, Breast cancer, ^{99m}Tc-MIBI Scintimammography

Received Nov 29, 2002; revision accepted Dec 23, 2002
Corresponding author: In-Ju Kim, M.D., Department of Nuclear Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea, 602-739
Tel: 82-51-240-7224, Fax: 82-51-254-3237
E-mail: injkim@pusan.ac.kr
* 이 논문은 2001년도 부산대학교병원 의학연구소 연구비에 의하여 수행되었음.

서 론

옥소는 인체의 대사와 발달 및 성숙, 특히 신경계의 발달에 중요한 갑상선 호르몬의 주된 구성요소이다.¹⁾ 체내에서 옥소는 대부분 갑상선으로 흡수되어, 갑상선내의 옥소 농도는 혈중 농도보다 약 20~

40배정도 높다. 갑상선에서 고농도를 유지하는 옥소의 갑상선 섭취는 갑상선 세포의 기저세포막에 있는 Na⁺/I⁻ (sodium Iodide) symporter (NIS)라는 세포막 단백질에 의해 Na⁺와 함께 능동적인 흡수기전으로 일어난다^{2,3}). NIS를 통한 옥소섭취 기전은 그동안 많은 임상연구에서 적용되어 왔고, 최근에는 사람 NIS (hNIS)의 유전자 염기서열이 밝혀져 클론화가 가능하게 되었다⁴).

갑상선 옥소 섭취율 등의 갑상선 기능검사 뿐만 아니라 여러 양성 및 악성 갑상선 질환에서 적용되는 갑상선 스캔과 방사성 옥소 치료 등은 모두 hNIS의 기능을 임상적으로 이용하는 대표적인 예들이다.¹) 이러한 진단적 및 치료적인 유용성 외에 자가면역성 갑상선질환과 같은 여러 갑상선 질환에 대한 병태생리적 연구에 있어서도 hNIS가 중요한 역할을 하고 있다⁵).

갑상선 이외의 여러 조직, 특히 침샘, 유선, 위점막 등에서도 옥소의 농축이 관찰된다고 알려져 있다⁶). 또한 유방암 조직에서도 옥소가 농축될 수 있으며, 실제 방사성 옥소 스캔이나 ^{99m}Tc-perchnetate 신티그래피에서 유방암 병소의 섭취증가가 보고되어 있다^{7,9}). 이런 현상은 hNIS와 밀접하게 관련되어 있으며, 유방암 세포에서 hNIS가 발현됨이 밝혀짐에 따라, 유방암의 치료에 있어서 방사성 옥소의 가능성에 대한 관심도 증가되고 있다¹⁰). 따라서 유방암에서 hNIS의 발현 여부를 예측하는 검사가 있다면, 유방암 환자에 있어서 방사성 옥소치료가 가능한 경우를 선별할 수 있는 방법으로 사용될 수 있다고 여겨진다.

본 연구에서는 유방암 조직에서 hNIS의 발현 정도를 알아보고, 유방암의 진단에서 좋은 성적을 보이고 있는 ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔 소견과 hNIS의 발현 정도와의 관계를 조사하여, ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔이 유방암에서 hNIS의 발현여부를 예측할 수 있는지를 조사해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 조직

본 병원에서 1999년에서 2000년 사이에 ^{99m}Tc-

MIBI 유방스캔을 시행하고 수술을 받았던 연속적인 환자 중에서 유방암으로 확진되었던 56예의 유방암 조직을 대상으로 하였다. 환자들의 연령분포는 31세에서 69세 사이로 평균 47.1세였다. 병리조직학적으로 49명은 침윤성관상피암종, 7명은 관상피내암종이었다.

2. ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔

병변이 있는 유방의 반대편 팔이나 발에 ^{99m}Tc-MIBI 740 MBq를 정맥주사하고, 10분 후에 영상을 획득하였다. 특별히 고안된 작업대에 엎드린 자세로 누운 후 양측 유방의 측면 영상을 15분간 획득하고, 다시 누운 자세에서 흉부의 전면상을 5분간 획득하였다. 유방 스캔은 저에너지 고헤상도의 조준기를 장착한 이중헤드 감마카메라(VertexTM, ADAC, Milpitas, Calif., USA)로 촬영하였다. 256×256 화소의 매트릭스를 사용하였고, 에너지 범위는 140 keV에서 20%로 하였으며, 측면영상 획득시 확대계수 1.5 배를 이용하였다.

두 명의 핵의학과 의사가 환자의 임상정보나 방사선학적인 결과를 전혀 모른 상태에서 유방스캔을 판독하였다. 유방영상에서 주위 정상조직과 비교하여 경계를 지을 수 있을 정도의 뚜렷한 국소취취 증가소견이 있는 경우와 양측 유방을 비교하여 비정상적인 섭취 소견이 없는 경우로 나누어서 판정하였다.

3. hNIS 면역조직화학염색

파라핀으로 고정된 조직을 탈파라핀화 시킨 후, 알코올에 고농도에서 저농도로 단계별로 함수시켰다. 증류수에 수세하고, phosphate-buffered saline (PBS) buffer에 5분씩 3번 세척하였다. 3% 과산화수소에 10분간 반응시킨 후 유수에 수세하고, 다시 PBS buffer에 5분씩 3번 세척하였다. hNIS 항체와 4℃에서 하룻밤 동안 반응시킨 후 PBS buffer에 5분씩 3번 세척하였다. linked antibody와 streptavidin이 포함된 시약을 반응시킨 후 다시 PBS buffer에 5분씩 3번 세척하였다. Amino-ethylcarbazol (AEC) chromogen으로 발색시켜 증류수로 수세한 후 대조 염색을 하고, 다시 유수에 수세하여 봉입하였다.

병리과 의사가 환자의 임상정보나 방사선학적인 결과를 전혀 모른 상태에서 면역조직화학염색의 결과를 판독하였다. 세포질 염색에서 전혀 염색되지 않았거나, 전체의 10% 미만으로 존재할 때를 음성으로 판단하였고, 10% 이상을 양성으로 판단하였다.

4. 통 계

SPSS 10.0을 이용하여 비연속변수간의 통계적 관련성 유무를 평가하는 교차분석을 이용하였다. 교차표에서 어느 한 칸의 기대값이 5이상인 경우는 Pearson chi-square test를 이용하여 검정하였으며, 어느 한 칸의 기대값이 5미만인 경우는 Fisher's exact test를 이용하여 검정하였다. p 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. hNIS 발현

대상전체의 병리조직학적 결과와 hNIS의 발현여부 및 ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔의 결과는 Table 1과 같다. 56명의 환자의 조직 중, 면역조직화학염색으로 23명의 조직에서 hNIS에 양성으로 판정되어, 전체 유방암 조직 중에 hNIS의 발현율은 41.1%였다. 침윤성관상피암종으로 진단된 49명 중에서 hNIS에 양성으로 판정받은 경우는 21명으로, 그 발현율은 42.9%였고, 관상피내암종 환자 7명 중에서는 2명에서 양성소견을 보여 28.6%의 발현율을 보였다 (Table 2). 침윤성관상피암종과 관상피내암종 환자 사이에 hNIS의 발현율의 의미있는 차이는 없었다 ($p=0.688$).

2. ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔

전체 56명의 환자에서 ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에 의해 섭취증가 소견이 있는 것으로 판정한 경우는 41명(73.2%)이고, 섭취증가 소견이 없는 것으로 판정한 경우는 15명(26.8%)이었다. 병리조직학적으로 침윤성관상피암종으로 진단받은 49명의 조직 중에서 ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에서 섭취증가 소견이 있는 것으로 판정한 경우는 37명(75.5%)이었고, 섭취증가 소견이 없는 것으로 판정한 경우는 12명(24.5%)이

었다. 관상피내암종으로 진단받은 7명의 환자들 중 ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에 의해 섭취증가 소견이 있는 것으로 판정한 환자는 4명(57.1%)이었고, 섭취증가 소견이 없는 것으로 판정한 환자는 3명(42.9%)으로, 병리조직학적 진단에 대한 차이는 없었다.

3. NIS의 발현과 ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔의 비교

^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에서 섭취증가 소견을 보인 41명의 환자 중 hNIS에 양성으로 진단된 경우는 13명으로 hNIS의 발현율은 31.7%였다(Table 3). ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에 섭취증가 소견을 보이지 않은 15명의 환자 중 hNIS 양성으로 진단된 경우는 10명으로 66.7%의 hNIS 발현율을 나타내, ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에 섭취증가 소견이 없는 유방암 환자에서 hNIS의 발현율이 의미있게 높았다($p=0.019$).

침윤성관상피암종 환자 49에 중 ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에서 섭취증가 소견을 보였던 37예에서 hNIS가 양성이었던 경우는 13예로 35.1%의 hNIS 발현율을 보였다. ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에서 섭취증가 소견이 없었던 12예의 침윤성관상피암종 환자에서는 hNIS 양성(Fig. 1)이 8예에서 관찰되어 hNIS 발현율은 66.7%였다. 관상피내암종 환자 7예 중에서 ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔에 섭취증가 소견을 보인 4명에서는 모두 hNIS가 발현되지 않았고(Fig. 2), ^{99m}Tc -MIBI에 섭취증가 소견이 없는 3명의 환자 중 2예에서 hNIS 양성 소견을 보여 66.7%의 hNIS 발현율을 보였다.

고 찰

유방암 환자 56예의 유방암 조직에서 hNIS의 발현여부를 조사한 결과 전체적인 hNIS의 발현율은 41.1%였고, 침윤성관상피암종 환자 49예에서는 42.9%, 관상피내암종 환자 7예에서는 28.6%로 나타나, hNIS의 발현정도는 병리조직학적 소견에 따라 의미있는 차이를 보이지는 않았다. hNIS의 발현여부와 ^{99m}Tc -MIBI 유방스캔 소견을 비교한 결과 hNIS의 발현율은 섭취증가 소견이 관찰되었던 41예와 섭취증가 소견이 없었던 15예에서 각각 31.7%와

Table 1. Immunohistochemistic Results of the Patients

Age	Size (cm)	NIS	Scintimammography	Pathology
41	0.3	positive	no	Invasive ductal carcinoma
58	0.3	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
61	0.4	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
42	0.7	positive	no	Invasive ductal carcinoma
46	0.7	positive	no	Ductal carcinoma in situ
57	0.8	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
49	0.8	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
53	0.9	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
50	0.9	positive	no	Invasive ductal carcinoma
68	0.9	positive	no	Invasive ductal carcinoma
43	1.0	negative	no	Invasive ductal carcinoma
32	1.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
43	1.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
43	1.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
40	1.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
51	1.0	negative	increased	Ductal carcinoma in situ
44	1.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
49	1.0	positive	no	Ductal carcinoma in situ
58	1.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
43	1.2	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
43	1.2	negative	increased	Ductal carcinoma in situ
45	1.2	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
43	1.2	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
53	1.3	positive	no	Invasive ductal carcinoma
49	1.4	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
46	1.4	negative	no	Invasive ductal carcinoma
38	1.5	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
41	1.5	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
45	1.5	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
38	1.5	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
60	1.5	negative	no	Ductal carcinoma in situ
62	1.6	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
44	1.8	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
46	1.8	positive	no	Invasive ductal carcinoma
45	1.8	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
38	1.8	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
40	2.0	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
46	2.0	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
42	2.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
53	2.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
53	2.0	positive	no	Invasive ductal carcinoma
46	2.0	negative	no	Invasive ductal carcinoma
31	2.5	positive	no	Invasive ductal carcinoma
45	2.5	negative	increased	Invasive ductal carcinoma

38	2.5	negative	increased	Ductal carcinoma in situ
69	3.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
57	3.0	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
50	3.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
40	3.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
37	3.5	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
40	3.5	negative	no	Invasive ductal carcinoma
35	3.5	positive	increased	Invasive ductal carcinoma
48	4.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
69	4.5	negative	increased	Invasive ductal carcinoma
38	5.0	negative	increased	Ductal carcinoma in situ
54	7.0	negative	increased	Invasive ductal carcinoma

Table 2. Relation between Immunohistochemistic Results with Pathologic Diagnosis in Patients

Pathologic diagnosis	Expression of hNIS		Total
	Positive (%)	Negative	
Invasive ductal carcinoma	21 (42.9)	28	49
Ductal carcinoma in situ	2 (28.6)	5	7
Total	23 (41.1)	33	56

p>0.05 by Fisher's exact test

Table 3. Relation between Immunohistochemistic Results with the Findings of ^{99m}Tc-MIBI Scintimammography

^{99m} Tc-MIBI scintimammography	Expression of hNIS		Total
	Positive (%)	Negative	
Focal increase uptake	13 (31.7)	28	41
No abnormal uptake	10 (66.7)	5	15
Total	23 (41.1)	33	56

p<0.05 by Fisher's exact test

66.7%로 나타나, ^{99m}Tc-MIBI의 섭취 소견이 없었던 경우에 hNIS의 발현율이 의미있게 높았다.

분화성 갑상선암에 대한 방사성옥소치료는 분화성 갑상선암이 옥소를 포획하는 능력이 있을 때 효과를 나타낸다. 전이된 분화성 갑상선암의 20~50%에서는 방사성 옥소를 대량 투여하였음에도 불구하고, 옥소를 섭취하지 않는다고 하며, 이러한 병소에는 hNIS가 발현하지 않기 때문으로 알려져 있다.¹¹⁾ 그러므로 hNIS의 발현 정도를 미리 알 수 있다면 방사성 옥소의 치료 효율도 미리 예측할 수 있을 것

으로 여겨진다. 마찬가지로 hNIS가 발현된다고 알려진 다른 질환에서도 hNIS가 발현되는 정도를 예측할 수 있다면 방사성옥소 치료의 가능성도 제시될 수 있다고 생각된다.

Cho 등⁹⁾은 유선조직에서 hNIS가 발현되는 것을 증명하였고, Kilban 등⁸⁾은 유방암 조직에서 hNIS가 발현되는 것을 증명하였으며, Nakamoto 등¹⁰⁾은 체외에서 NIS가 발현된 유방암 세포에서 옥소가 섭취됨을 증명하여, 실제로 치료에 응용할 수 있는 가능성을 제시하기도 하였다. 이렇게 유방암 조직에서



Fig. 1. Positive immunohistochemistic finding for hNIS (A) and negative scintimammographic finding (B) in 46-year-old women with invasive ductal carcinoma in left breast.

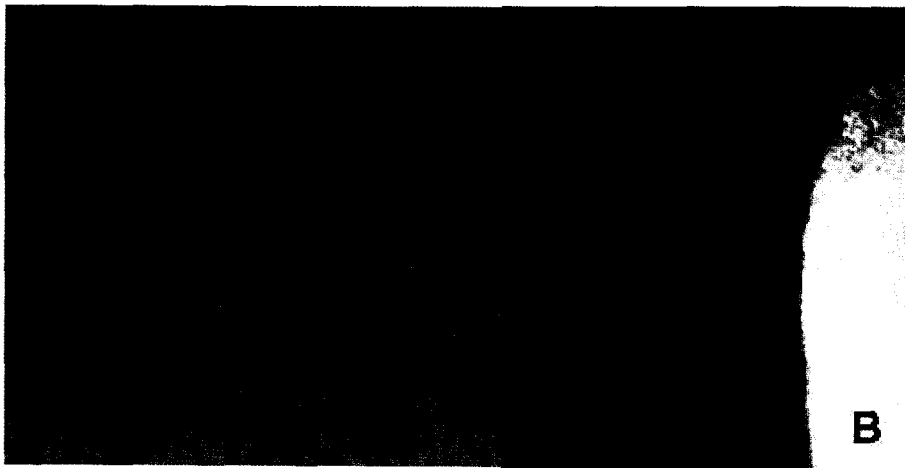


Fig. 2. Negative immunohistochemistic finding for hNIS (A) and positive scintimammographic finding (B) in 43-year-old women with ductal carcinoma in situ.

hNIS가 발현될 수 있음은 잘 알려져 있으나 정확한 발현율은 밝혀지지 않았다. 특히 Kilban 등⁸⁾의 연구에서 역전사 polymerase chain reaction (RT-PCR)에 의해 7개의 유방암 조직 중 6개의 조직에서 hNIS가 관찰되어 발현율이 높은 것으로 기대되었으나, 유방암 환자를 대상으로 hNIS의 발현 정도를 조사한 대규모 임상연구결과는 아직 보고되지 않았다.

본 연구에서 유방암의 hNIS의 발현율은 41.1%로 나타나, Kilban 등⁸⁾의 결과에 비해 낮은 수치를 보였다. 하지만, 본 연구는 고정 보관되었던 파라핀 조

직에서 면역조직화학염색법을 시행한 결과이므로, 신선한 조직을 이용한 RT-PCR의 결과와는 검체와 검사방법에 따른 차이가 있을 것으로 판단되어 직접 비교하기에는 무리가 따르며, 앞으로 신선한 조직에 의한 전향적인 연구를 시행하여 그 정확성 여부를 규명해야할 것으로 생각된다. 유방암의 대부분을 차지하는 침윤성관상피암종에서 hNIS의 발현율은 42.9%였고, 관상피내암종에서 hNIS의 발현율은 28.6%로 병리조직학적 소견에 따른 hNIS의 발현율의 차이는 유의하지 않았으나($p=0.668$), 이 또한 앞

으로의 연구를 통해 확인되어야 할 것이다.

^{99m}Tc-MIBI(methoxyisobutylisonitrile)는 지용성 양이온 화합물로서 현재 핵의학 분야에서 유용한 종양추적자로서 사용되고 있다. 현재 유방암의 진단에서 ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔의 민감도는 61%에서 96%까지, 특이도는 62%에서 100%까지로 보고되고 있으며,¹²⁻¹⁴⁾ 최근 연구에서는 다약제 내성유전자의 과다발현에 의하여 P-당단백 생성이 증가된 경우에는 ^{99m}Tc-MIBI가 항암제와 유사한 기전으로 세포 바깥으로 배출되어 세포내 ^{99m}Tc-MIBI의 저류가 감소된다는 연구들이 발표되고 있고, 다약제내성이 있는 세포에서의 ^{99m}Tc-MIBI의 섭취율이 다약제 내성이 없는 세포에서의 섭취율보다 더 낮다는 연구 결과도 알려져 있다.^{15,16)}

본 연구에서는 ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔에서 섭취 증가된 소견을 보인 종양 조직의 hNIS 발현율은 31.7%였으나, 섭취 증가 소견이 관찰되지 않았던 경우의 발현율은 66.7%로, ^{99m}Tc-MIBI의 섭취가 적은 유방암 조직에서 hNIS의 발현율이 통계학적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(p=0.019). 그러므로, ^{99m}Tc-MIBI의 섭취 증가를 보이지 않는 유방암 환자에서 hNIS의 발현을 기대할 수 있다고 생각된다.

본 연구에서는 hNIS의 발현 정도를 정량적으로 측정하지는 못하였지만, ^{99m}Tc-MIBI의 섭취 증가를 보이지 않는 유방암 환자에서 hNIS의 발현이 더 높은 것으로 관찰되어, 앞으로 방사성 옥소에 의한 유방암의 치료 가능성에 대한 기초적인 연구자료로 사용될 수 있다고 생각된다. 하지만, 본 연구에서의 hNIS의 발현은 고정보관 되었던 유방암 조직에 대한 면역조직화학염색방법에 의한 결과이므로, 유방암의 방사성옥소 치료의 가능성에 대한 연구를 위해서는 정상 유방조직과 신선한 유방암 조직에서의 hNIS의 발현 정도 및 hNIS의 발현과 ^{99m}Tc-MIBI 섭취 정도와의 관계에 대한, 보다 광범위하고 정확한 연구가 필요할 것이다.

요 약

목적: hNIS는 갑상선 조직 외에 다른 조직들에서도 발현된다고 알려져 있다. 유방암 세포는 그런 조직

들 중에 하나이며, 그에 의한 유방암의 방사성옥소 치료의 가능성이 제시되고 있다. 본 연구에서는 유방암 조직에서 hNIS의 발현 정도를 알아보고, ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔과 hNIS의 발현 정도와의 관계를 조사하여 보았다. **대상 및 방법:** 본 연구에서는 유방암으로 수술을 시행했던 56명의 환자를 대상으로 하였다. hNIS의 발현은 면역조직화학염색에 의해서 평가되었으며, 그 결과를 ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔의 판정 결과와 비교하였다. **결과:** 전체 56명의 환자에서 hNIS의 발현율은 41.1%였다. 병리학적인 진단에 의해 침윤성관상피암종이었던 49명에서의 발현율은 42.9%, 관상피내암종이었던 7명에서의 발현율은 28.6%였다. ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔에서 국소섭취 소견이 관찰되었던 41명에서의 hNIS의 발현율은 31.7%였다. 비정상적인 섭취 소견이 관찰되지 않았던 15명의 환자에서의 hNIS의 발현율이 의미있게 높게 관찰되었다(66.7%, p>0.05). **결론:** 유방암 환자에서의 hNIS의 발현율은 그다지 높지 않았다. ^{99m}Tc-MIBI 유방스캔에서 섭취증가 소견이 없을 때 hNIS의 발현율이 더 높았다.

참 고 문 헌

- 1) Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochem Biophys Acta* 1993;1154:65-82.
- 2) Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dai G, Carrasco N. Na⁺/I⁻ symporter activity is present in membrane vesicles from thyrotropin-deprived non-I-transporting cultured thyroid cells. *Pro Natl Acad Sci* 1994;91:3789-93.
- 3) Filetti S, Bidart J M, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:443-57.
- 4) Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458-60.
- 5) Raspe E, Costagliola S, Ruf J, Mariotti S, Dumont JE, Ludgate M. Identification of the Na⁺/I⁻ cotransporter as a potential autoantigen in

- thyroid autoimmune disease. *Eur J Endocrinol* 1995;132:399-405.
- 6) Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder A. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1746-51.
 - 7) Cancroft ET, Goldsmith SJ. Tc-99m-pertechnetate scintigraphy as an aid in the diagnosis of breast masses. *Radiology* 1973;106:441-4.
 - 8) Kilban MT, Ajjan RA, Weetman AP, Dwyer R, McDermott EW, O'Higgins NJ, et al. Tissue iodine content and serum-mediated I-125 uptake-blocking activity in breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1245-50.
 - 9) Cho JY, Leveille R, Kao R, Rousset B, Parlow AF, Burak WE Jr, et al. Hormonal regulation of radioiodide uptake activity and Na⁺/I⁻ symporter expression in mammary glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2936-43.
 - 10) Nakamoto Y, Saga T, Misaki T, Kobayashi H, Sato N, Ishimori T, et al. Establishment and characterization of a breast cancer cell line expressing Na⁺/I⁻ symporters for radioiodide concentrator gene therapy. *J Nucl Med* 2000;41: 1898-904.
 - 11) Dulgeroff AJ, Hershman JM, Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine Rev* 1994;15:500-15.
 - 12) Khalkhali I, Tolmos J. Role of Tc-99m sestamibi scintimammography for the evaluation of breast lesions. In: Taillerfer R, Khalkhali I, Waxmann AD, et al, editors. Radionuclide imaging of the breast. New York: Marcel Dekker; 1998. p. 371-96.
 - 13) Kim SJ, Kim II, Kim YK, Bae YT. Tc-99m tetrofosmin scintimammography in suspected breast cancer patients: a comparison with Tc-99m MIBI. *Medical Principles and Practice* 2000;9:282-9.
 - 14) Mekhmandarov S, Sandbank J, Cohen M, Lelcuk S, Lubin E. Tc-99m MIBI scintimammography in palpable and nonpalpable breast lesions. *J Nucl Med* 1998;39:86-91.
 - 15) Rao VV, Chiu ML, Krounage JF, Piwnicka-Worms D. Expression of recombinant human multidrug resistance p-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m sestamibi. *J Nucl Med* 1994;35:510-5.
 - 16) Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L, Blanchot C, Kouyoumdian JC, Prevest G, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: Correlation with mdr gene expression. *J Nucl Med* 1999;37:286-9.