

종 설(Review)

2020년 FDA 승인 방사성 의약품

임태형* · 하현수* · 변영주*[#]
*고려대학교 세종캠퍼스 약학대학 약학과

FDA Approved Radiopharmaceuticals in 2020

Taehyeong Lim*, Hyunsoo Ha*, and Youngjoo Byun*[#]

*College of Pharmacy, Korea University

(Received April 15 2021; Revised May 11 2021; Accepted May 24 2021)

Abstract Radiopharmaceuticals are radioactive isotopes and labeled compounds used to diagnose and treat diseases. The global radiopharmaceutical market is expected to grow at an average annual rate of 12.4%, reaching \$14,728 million by 2023. Four of the 53 new drugs approved by the US FDA in 2020 are radiopharmaceuticals. All four radiopharmaceuticals are radioisotope-labeled diagnostics used in positron emission tomography (PET) imaging. This review describes four FDA-approved radiopharmaceuticals, including incorporated radioisotopes, target proteins, modes of action, and clinical indications.

Keywords radiopharmaceuticals, PET imaging, diagnostics

서 론(Introduction)

방사성 의약품은 방사성 동위원소 및 동위원소로 표지화된 표지 화합물로 질병의 진단 또는 치료 목적으로 사용되는 의약품이다. 인체에 투여한 방사성 의약품은 동위원소의 붕괴로 발생하는 방사선 입자가 가지는 고유의 성질을 이용하여 조직과 장기의 형태적 정보를 얻을 뿐만 아니라 표지화된 방사성의약품의 생체 반응을 통하여 조직 장기의 기능적 정보가 얻어지는 것이 일반 의약품과는 구별되는 특징이다. 현재 임상에서 사용되고 있는 방사성 의약품은 약 90%가 진단 목적으로 사용되고 있고, 나머지 약 10%가 치료 용도로 사용된다.¹⁾ 방사성 의약품은 인체 내로 투여되는 의약품과 인체 내로는 투여되지 않고 혈액에 존재하는 생체 미량성분의 정량을 측정할 목적으로 사용되는 의약품으로도 분류할 수 있다. *In vivo* 진단용 방사성 의약품은 특정 장기에 집적 선택성이 있는 화합물을 방사성 동위원소로 표지하여 환자에게 투여한 후 환자의 특정 장기를 영상화하고 질환 여부를 진단한다. 환자에게 방사성 동위원소로 표지된 화합물이 체내에 투여되므로 체내피폭을 최소화하기 위해 가능한 α 선 또는 β 선을 방출하지 않는 순수한 γ 선원이나 양전자(positron) 선원이 선호된다. *In vivo* 치료용 방사성 의약품은 주

로 암세포를 사멸시키기 위한 목적으로 많이 이용되고 있다. 치료용 방사선원으로는 진단용 방사성 선원에 비하여 방출 에너지가 커서 물질과의 상호 작용이 높은 α 또는 β 선을 선택하는 것이 일반적이다.

현재 임상에서 적용되는 방사성 의약품은 암의 진단과 치료가 대부분을 차지하고 있어 방사성 의약품 시장의 규모와 성장률은 암 발병률 변화와 치료 전략과 밀접한 관련이 있다. 전 세계적으로 암 유병률의 증가로 암을 진단 및 치료하기 위한 다양한 방법들이 개발되고 있다. 암으로 인한 사망률은 심혈관 질환 다음으로 전체 사망률 중 2위로 새로운 진단 및 치료 방법과 기술들이 요구되고 있다.²⁾ 최근에 보고된 시장보고서에 의하면 세계 방사성 의약품 시장의 규모는 2017년 7,294백만불로 2023년까지 연 평균 성장률 12.4% (진단 11.8%, 치료 15.6%)의 속도로 성장하여 2023년에는 14,728백만불(진단: 12,030, 치료: 2,698)를 기록할 것으로 예상된다.³⁾

2020년에 미국 FDA에서 새롭게 승인된 약물 총 53종(합성의약품-40종, 바이오의약품-13종) 신약 중에서 4개가 방사성 의약품으로, 방사성의약품의 임상에서의 적용과 진단제 시장에 진입이 활발히 일어나고 보여주고 있다.⁴⁾ 본 리뷰 논문에서는 2020년 FDA에서 승인된 4종의 방사성의약품의 종류, 표적 단백질, 작용기전 및 임상 적응증에서 대하여 고찰하고자 한다.

#Corresponding author

Youngjoo Byun, College of Pharmacy, Korea University, 2511 Sejongro, Sejong 30019, Republic of Korea
Tel: +82-44-860-1619, Fax: +82-44-860-1607
E-mail: yjbyun1@korea.ac.kr

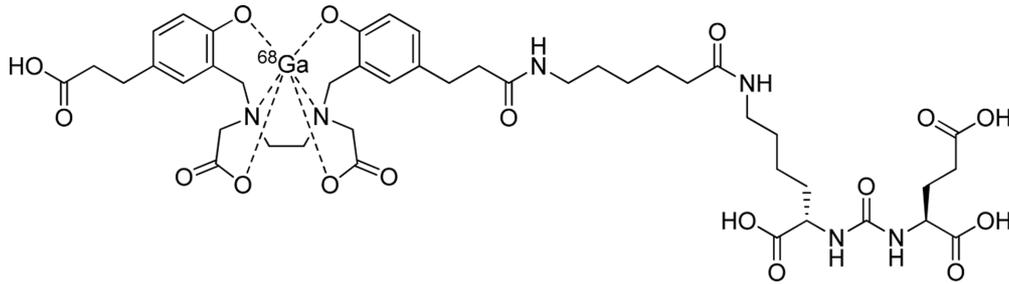


Fig. 1. Structure of $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA-11.

본론: 미국 FDA 승인 방사성 의약품

1. $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA-11

$[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA-11은 방사성 동위원소 gallium-68을 표지화하여 양전자단층촬영(positron emission tomography, PET) 기법을 활용하여 전립선암을 진단할 수 있는 방사성의약품이다(Fig. 1). 전립선암은 국소암과 전이암으로 나눌 수 있다. 국소암의 경우 1, 2기 암으로 초기에 발견하는 경우 5년 생존률이 97.8%로 매우 높지만, 3기 이상의 전이성 전립선암의 경우 5년 생존률은 30.2%로 국소암과 비교하였을 때 매우 낮은 상황이다. 현재 임상에서는 전립선 특이항원(prostate-specific antigen, PSA)의 혈중 농도를 측정하여 2 ng/mL 이상인 경우, 전립선암이 의심되어 조직검사(biopsy)를 시행하는 것이 일반적이다. 하지만 PSA의 혈중 농도는 전립선암에서만 증가하는 것이 아니라, 양성 전립선 비대증이나 전립선염과 같은 질환에서도 증가하므로 PSA 검사의 민감도 72.1%, 특이도 93.2%, 양성예측도 25.1%로 보고되고 있다. 특히, PSA 검사는 전립선암이 전이되는 경우 전이 여부와 전이되는 부위를 알 수 없다는 단점이 있다. 전립선특이막항원(prostate-specific membrane antigen, PSMA)의 경우 전이성 전립선암에서 과발현되고 혈액으로 방출되지 않는 type II 막단백질로 존재하고 있어 전이 부위와 암의 진행 여부에 대한 정보를 제공할 수 있는 단백질이다. $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA-11은 전이성 전립선암 표적단백질인 PSMA에 대한 IC_{50} 값이 7.5 nM이고⁵⁾ gallium-68의 붕괴로 방출되는 β^+ 선이 양전자 소멸현상을 통하여 발생하는 γ 선을 발생시키는 약물이다. Gallium-68은 물리적 반감기가 68분이고 비공유전자쌍을 지니는 산소와 질소 원자와 손쉽게 배위결합을 형성할 수 있는 특징을 지니고 있다.

미국 FDA는 2020년 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA-11을 아래의 임상시험 결과들을 바탕으로 허가하였다.⁶⁾ 첫 번째 임상시험(PSMA-PreRP)은 조직검사를 통해서 전립선암 환자로 진단받은 325명 환자를 대상으로 수술 이전에 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA-11를 투여하여 PET-CT 또는 PET-MRI 검사를 진행하였다. 모든 환자는 다음 기준 중 하나를 충족하였다: 혈중 PSA ≥ 10 ng/mL, tumor stage $\geq \text{T2b}$, Gleason score ≥ 6 . $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA-11을 이용한 수술 전 PET 영상은 47%의 sensitivity, 90%의 specificity, 61%의 positive predictive value (PPV), 84%의 negative predictive value (NPV)를 보여주었다. 두 번째 임상시험(PSMA-BCR)은 초기 치료(근치적

전립선적출술, 방사선 치료, 항암치료와 병행한 근치적 전립선적출술) 후에 생화학적 재발(biochemical evidence)이 일어난 635명 환자를 대상으로 진행되었다. 469명의 환자(74%)가 $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ PSMA-11을 이용한 PET 촬영에서 적어도 한 개의 양성 부위가 발견되었고 양성 부위 영역의 분포는 34%가 뼈, 25%가 전립선 bed, 25%가 pelvic lymph node, 그리고 17%가 extrapelvic soft tissue였다. PSA 수치가 1-2 ng/mL의 환자의 경우에는 83%, 2-5 ng/mL의 환자의 경우에는 86%, 5 ng/mL 이상 환자의 경우에는 97% PPV 수치를 보여주었다. 이는 이전에 FDA에서 이전에 승인받은 $[^{18}\text{F}]\text{fluciclovine}$ 이나 $[^{11}\text{C}]\text{choline}$ 에 비하여 PSA 수치가 낮은 환자에 대하여 유효성이 우월함을 보여주었다.⁷⁾

2. $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu}$ dotatate injection

$[^{64}\text{Cu}]\text{Cu}$ dotatate injection은 성인에서 소마토스타틴(somatostatin) 수용체 양성 신경내분비종양(neuroendocrine tumors, NETs)의 진단에 사용되는 방사성 의약품이다(Fig. 2). 신경내분비종양이란 과거 카르시노이드 종양이라고 불리던 위장관 신경내분비세포 기원성 종양을 의미한다. 신경내분비종양은 주로 폐와 위장관에서 가장 흔하게 발견되며, 과도한 호르몬 분비에 따른 기능 이상의 여부가 임상 특징 중 하나이다.⁸⁾ 신경내분비종양은 종양 세포 표면에 소마토스타틴 수용체를 과발현하는 특성이 있어 이를 이용한 PET 영상방법으로 진단에 사용되고 있다.⁹⁾ 소마토스타틴 수용체는 총 5가지의 subtype이 알려져 있고, 이 중 SSRT2

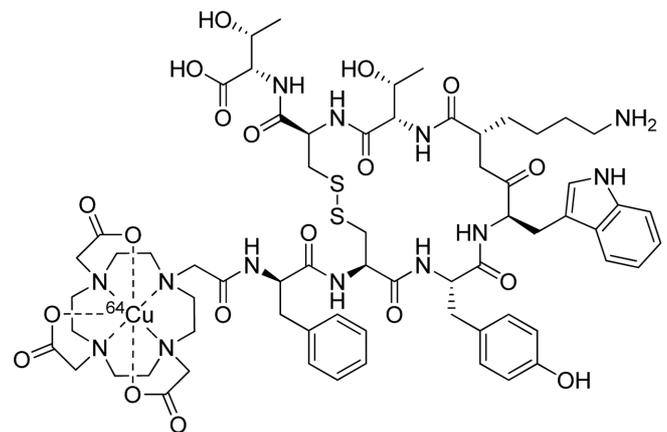


Fig. 2. Structure of $[^{64}\text{Cu}]\text{Cu}$ -Detectnet.

(somatostatin receptor 2 subtype)가 가장 흔하며, 그 다음으로는 SSRT1과 SSRT5가 알려져 있다.¹⁰⁾ [⁶⁴Cu]Cu dotatate injection은 SSRT2에 대한 IC₅₀는 0.2 nM로 매우 높은 친화력을 가진다.⁹⁾ 따라서, [⁶⁴Cu]Cu dotatate injection의 흡수 정도는 소마토스타틴 수용체를 발현하는 신경내분비종양의 밀도 수준을 반영하지만, 소마토스타틴 수용체를 발현하는 다른 종양이나 갑상선 질환 혹은 아급성 염증과 같은 병변에서도 흡수증가가 일어날 수 있다. Copper-64의 물리적 반감기는 12.7시간으로 붕괴되면서 양전자를 방출하는 방사성 동위원소이다. Copper-64로 표지화하여 방사성 의약품을 제조하는 경우 고리형 여러 가지 리간드 그룹들이 많이 사용되며, [⁶⁴Cu]Cu dotatate injection의 경우에는 DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid)를 이용하였다.¹¹⁾

미국 FDA는 63명의 피험자를 대상으로 한 임상 시험(NCT03673943) 결과를 통해서 [⁶⁴Cu]Cu dotatate injection를 소마토스타틴 수용체 양성인 NETs의 진단에 사용을 허가했다.¹²⁾ 피험자들을 MRI, [¹⁸F]FDG PET, [¹¹¹In]In-pentetreotide SPECT 등의 기존의 방법으로 진단하였고, 8주 후에 [⁶⁴Cu]Cu-dotatate를 투여하여 PET 영상 결과를 얻어 비교 분석했다. [⁶⁴Cu]Cu dotatate injection을 이용한 PET 영상은 91%의 sensitivity, 80~97%의 specificity, 83~97%의 PPV, 89~90%의 NPV를 보여주었다. 기존에 사용되던 standard인 [¹¹¹In]In-pentetreotide는 SPECT 영상보다 PET 영상의 해상도가 훨씬 뛰어나기 때문에 [⁶⁴Cu]Cu dotatate injection를 이용하여 보다 정확한 진단을 할 수 있었다.¹³⁾

3. [¹⁸F]Flortaucipir

[¹⁸F]Flortaucipir는 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD)으로 평가되는 성인 인지장애 환자의 응집된 신경섬유(tau neurofibrillary tangles, NFTs)의 밀도 및 분포를 측정하기 위해 사용되는 방사성의약품이다(Fig. 3). 알츠하이머병은 기억상실, 공간 감각 상실 및 지적 능력의 점진적인 저하와 관련된 진행성 신경 퇴행성 질환이다.¹⁴⁾ 알츠하이머병의 병리학적 특징 중의 하나는 환자의 뇌에서 발견되는 아밀로이드 플라크(amyloid plaques) 및 타우 단백질(tau protein)으로 구성된 NFTs이다.¹⁵⁾ 알츠하이머병을 포함한 여러 신경 퇴행성 장애에서 비정상적으로 과인산화된 타우 단백질의 축적이 발견된다. 과인산화된 타우 단백질은 paired helical filaments(PHF)를 형성하여, 알츠하이머병에서 NFTs를 형성한다.¹⁶⁾ [¹⁸F]Flortaucipir는 AD 환자의 뇌에서 NFTs에 결합하는 성질을 지닌다. [¹⁸F]Flortaucipir는 사후 알츠하이머병 환자의

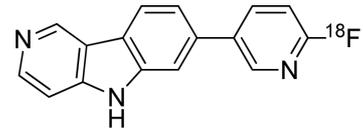


Fig. 3. Structure of [¹⁸F]Tauvid.

뇌 조직에서 얻은 PHF-tau에 대해 높은 친화성(K_d=0.57 nM)을 갖는 것으로 보고되었다.¹⁷⁾ Fluorine-18은 109.8분의 반감기로 ¹⁸O로 붕괴되는 방사성 동위원소이다. Fluorine-18의 반감기는 진단용 동위원소로 carbon-11 (20 min)보다 5배 이상 길어서 유도체 합성 시간의 조절, 환자의 PET 영상화 시간 연장, 방사성 동위원소를 제조소로부터 떨어진 곳의 환자를 촬영할 수 있다는 장점이 있다.

미국 FDA는 2020년 [¹⁸F]Flortaucipir를 아래의 임상시험 결과들을 바탕으로 허가하였다.¹⁸⁾ 첫 번째 임상 시험(NCT02516046)은 156명의 말기 AD 환자를 대상으로 진행하였다.¹⁹⁾ [¹⁸F]Flortaucipir를 이용한 PET 영상 결과를 얻은 후, 사후 뇌 기증을 통해 NFTs의 밀도와 분포를 평가하여 tau pathology scoring을 비교하였다. [¹⁸F]Flortaucipir를 이용한 PET 영상은 92~100%의 sensitivity, 52~92%의 specificity, 83~95%의 PPV, 86~100%의 NPV를 보여주었다. 두 번째 임상 시험(NCT03901092)은 첫 번째 임상시험의 말기 환자와 18명의 새로운 말기 환자, 그리고 지정된 159명의 인지장애를 지닌 AD 환자를 대상으로 진행했다. 241명의 환자를 5명의 reader가 진단하고 reader간의 진단이 얼마나 일치하는지를 Fleiss' kappa 통계를 통해 평가하였다. 241명의 환자를 진단할 때의 결과는 0.87로 통계적으로는 거의 완벽히 일치함을 나타냈다. 두 가지의 임상 시험을 통하여 [¹⁸F]Flortaucipir가 효과적이고 안전하다는 것이 증명되었고, FDA는 최초의 tau 영상화를 위한 방사성 의약품으로 [¹⁸F]Flortaucipir를 승인하였다.

4. [¹⁸F]Fluoroestradiol

[¹⁸F]Fluoroestradiol는 재발 및 전이성 유방암 환자의 생검 보조제 및 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)의 양성 병변을 검출하기 위해 사용하는 방사성의약품이다(Fig. 4). 유방암은 전 세계적으로 여성의 사망률의 주된 원인이며, 한국에서도 여성암 중 2위를 차지할 정도로 그 발생 빈도수가 매우 높은 암이다.²⁰⁾ 암의 크기(T), 림프절 전이(N), 전이유무(M), 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체(PR), 상피세포 성장인자 수용체

Table 1. FDA-approved radiopharmaceuticals in 2020

Radiopharmaceutical	Radio nuclide	Physical half-life	Diagnostic method	Clinical indication
[⁶⁸ Ga]Ga PSMA-11	⁶⁸ Ga	68 min	PET	PSMA positive lesions in men with prostate cancer
[⁶⁴ Cu]Cu dotatate	⁶⁴ Cu	12.7 h	PET	Somatostatin receptor positive neuroendocrine tumors
[¹⁸ F]Flortaucipir	¹⁸ F	110 min	PET	NFTs in adult patients with Alzheimer's disease
[¹⁸ F]Fluoroestradiol	¹⁸ F	110 min	PET	Adjunct to biopsy in patients with recurrent or metastatic breast cancer

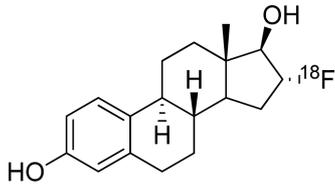


Fig. 4. Structure of [¹⁸F]Ceriana.

유형 2 (HER2) 등은 현재 유방암의 예후를 예측하는 데 사용된다.²¹⁾ ER 및 PR, HER2의 유무는 생검 또는 수술 중에 채취한 유방암 세포를 검사하여 확인하게 된다. 유방암은 이러한 수용체의 존재 유무에 따라 호르몬 수용체 양성 혹은 음성으로 나뉘게 된다. 호르몬 수용체의 유무를 아는 것이 향후 유방암 치료 옵션을 선택하는 데 중요한 역할을 하게 된다.²²⁾

[¹⁸F]Fluoroestradiol은 에스트로겐 호르몬의 유사체로 유방암 세포 표면의 ER과 강하게 결합한다(IC₅₀=0.085 nM, MCF-7 유방암 세포주).²³⁾ ER에 결합한 [¹⁸F]Fluoroestradiol은 fluorine-18의 붕괴로 양전자가 방출되고 이를 이용한 PET 영상으로 ER 양성 유방암을 진단하게 된다. ER에 특이적으로 결합하기 때문에 [¹⁸F]Fluoroestradiol HER2나 PR의 imaging에는 사용하지 않는다. 현재까지 단일 전이성 유방암 환자의 ER 발현 상태를 확인하기 위한 주된 방법은 원발성 암(primary cancer)의 조직 생검을 통한 immunohistochemistry (IHC)이다. 하지만 전이성 환자의 대부분은 단일성(single)이 아닌 많은 전이를 가지고 있고, 대부분 뼈와 폐에서 발생한다. 또한, 이런 부위에서 생검 조직을 얻는 것은 특히 어려운 일이고 생검 자체가 침습적이고 환자에 고통을 동반하는 방법이기 때문에 PET 영상을 사용하는 방법은 이러한 점에서 이점이 있다. 또한, 2주간의 검사 기간이 필요한 IHC와 달리 PET 영상은 24시간 이내에 결과를 제공하며 신체의 모든 종양의 ER 발현 상태를 동시에 확인할 수 있다.²⁴⁾

[¹⁸F]Fluoroestradiol은 재발성 및 4기 전이성 침습 유방암 여성 환자 90명을 대상으로 임상시험(NCT01986569)이 진행되었다. 이 중 85명의 환자에서 ER 양성 및 음성을 구분하기 위해 IHC와 PET 영상이 진행되어 비교되었다. [¹⁸F]Fluoroestradiol을 이용한 PET 영상은 77%의 sensitivity, 100%의 specificity, 100%의 PPV, 78%의 NPV를 보여주었다. 미국 FDA는 [¹⁸F]Fluoroestradiol의 IHC 대비 진단 정확도 및 특이도 실험 결과를 바탕으로 승인하였다.²³⁾

결 론(Conclusion)

미국 FDA는 2020년 4종의 방사성의약품을 승인하였다. 2020년 FDA에서 승인된 약물 총 53종의 신약의 7.5%를 차지하고 있다. 4종의 방사성의약품은 모두 양전자 붕괴를 통하여 PET 영상을 얻을 수 방사성 동위원소로 표지화된 진단용 약물이다. 전립선암 진단용 [⁶⁸Ga]Ga PSMA-11, 신경내분비종양 진단용 [⁶⁴Cu]Cu dotatate injection, 알츠하이머병의 응집신경섬유 진단용

[¹⁸F]Flortaucipir, 유방암 에스트로겐 수용체 진단용 [¹⁸F]Fluoroestradiol이 4개의 약물이다(Table 1). PET영상은 SPECT영상에 비하여 감도와 해상력이 뛰어나 최근에 진단용 방사성의약품에서 각광을 받고 있다. 현재는 PET영상 방사성의약품이 암과 퇴행성 뇌질환에 집중되어 있지만, 방사성 의약품 분야의 빠른 성장과 촬영영상기기의 발전으로 타 질환의 진단과 예후 예측에도 활발히 적용될 것으로 예상된다. 또한, 높은 에너지를 방출하는 α 입자 또는 β 입자로 붕괴되는 방사성 동위원소로 표지화한 치료용 방사성 의약품 연구도 활발히 진행되고 있어 조만간 치료용 방사성 의약품도 승인을 받아 환자에게 적용될 것으로 예상된다.

감사의 말씀(Acknowledgment)

이 논문은 교육부 이공학분야 중점연구소 사업(2019R1A6A1A03031807) 지원에 의하여 작성된 것입니다.

Conflict of Interest

모든 저자는 이해 상충을 가지고 있지 않음을 선언한다.

References

- Saha GB. (2018) Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 7th Ed., Springer Nature.
- Ritchie H, Roser M (2017) Causes of Death. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/causes-of-death>. Accessed February 2018.
- Laxmi V (2019) Radiotherapy, Radiopharmaceuticals and Nuclear Medicine: Global Markets. BCC Research.
- Novel Drug Approvals for 2020. FDA. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020>. Accessed 13 January 2021.
- Bois F, Noirot C, Dietemann S, Mainta IC, Zilli T, Garibotto V, Walter MA (2020) [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in Prostate Cancer: a Comprehensive Review. Am J Nucl Med Mol Imaging 10: 349-374.
- [⁶⁸Ga]Ga PSMA-11 [package insert] (2020) UCLA Biomedical Cyclotron Facility.
- Eardley I (2021) The FDA Approves PSMA-targeted Drug for PET Imaging in Men with Prostate Cancer. BJU Int 127: 267-268.
- James CY, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB (2008) One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. J Clin Oncol 26: 3063-3072.
- Johnbeck CB, Knigge U, Kjaer A (2014) PET Tracers for Somatostatin Receptor Imaging of Neuroendocrine Tumors: Current Status and Review of the Literature. Future Oncol 10: 2259-2277.
- Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA (2001) Somatostatin Receptor sst1-sst5 Expression in Normal and Neoplastic Human Tissues Using Receptor Autoradiography with Subtype-selective Ligands. Eur J Nucl Med 28: 836-846.
- Nairne J, Iveson PB, Meijer A (2015) Imaging in Drug Development. Prog Med Chem 54: 231-280.
- Detectnet ([⁶⁴Cu]Cu Dotatate) [package insert] (2020) Curium US LLC.

13. Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, Oturai P, Berthelsen AK, Loft A, Binderup T, Rasmussen P, Elema D, Klausen TL, Holm S, Benzon EV, Højgaard L, Kjaer A (2012) Clinical PET of Neuroendocrine Tumors Using ^{64}Cu -Dotatate: First-in-Humans Study. *J Nucl Med* 53:1207-1215.
14. Medeiros R, Baglietto-Vargas D, Laferla FM (2011) The Role of Tau in Alzheimer's Disease and Related Disorders. *CNS Neurosci Ther* 17: 514-524.
15. Walsh DM, Selkoe DJ (2004) Deciphering the Molecular Basis of Memory Failure in Alzheimer's Disease. *Neuron* 44: 181-193.
16. Iqbal K, Alonso AD, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, Khatoon S, Li B, Liu F, Rahman A, Tanimukai H, Grundke-Iqbal I (2005) Tau Pathology in Alzheimer Disease and Other Tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 1739: 198-210.
17. Jie CVML, Treyer V, Schibli R, Mu L (2021) Tauvid: The First FDA-Approved PET Tracer for Imaging Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals (Basel)* 14: 110.
18. Tauvid (^{18}F Flortaucipir) [package insert] (2020) Avid Radiopharmaceuticals.
19. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD sr, Lu M, Arora AK, Trucchio SP, Aldea P, Flitter M, Locascio T, Devine M, Siderowf A, Beach TG, Montine TJ, Serrano GE, Curtis C, Perrin A, Salloway S, Daniel M, Wellman C, Joshi AD, Irwin DJ, Lowe VJ, Seeley WW, Ikonovic MD, Masdeu JC, Kennedy I, Harris T, Navitsky M, Southekal S, Mintun MA (2020) Positron Emission Tomography Imaging With ^{18}F flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurol* 77: 829-839.
20. Kang SY, Kim YS, Kim Z, Kim HY, Lee SK, Jung KW, Youn HJ, Korean Breast Cancer Society (2018) Basic Findings Regarding Breast Cancer in Korea in 2015: Data from a Breast Cancer Registry. *J Breast Cancer* 21: 1-10.
21. Yoon MR, Rhu JY, Song BJ, Chae BJ, Yoo TK (2019) Treatment Outcomes of Weakly Positive Hormone Receptor Breast Cancer and Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Dis* 7: 1-8.
22. American Cancer Society (2019) Understanding a Breast Cancer Diagnosis. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis.html>.
23. Cerianna(^{18}F)Fluoroestradiol) [package insert] (2020) Zionexa US Corporation.
24. Brookes L (2021) Fluoroestradiol F 18-a molecular marker becomes commercially available for PET imaging in metastatic breast cancer. Siemens Healthineers. <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/medical-imaging/molecular-imaging/mi-clinical-corner/scientific-and-clinical-publications/cerianna-scientific-insight>, Accessed 8 January 2021.

Authors' Positions

Taehyeong Lim : Graduate student
Youngjoo Byun : Professor

Hyunsoo Ha : Graduate student