

기관고유연구사업 결과보고서

편집순서 1 : 겉표지 (앞면)

(과제번호 : 0510510)

연구과제명 (국문)

Non-Hodgkin's Lymphoma에서 치료반응평가 및 치료전
병기 결정을 위한 ^{18}F -fluoro-deoxythymidine PET/CT
영상진단법의 개발

연구과제명 (영문)

Staging and monitoring treatment response for Non-Hodgkin's
Lymphoma using ^{18}F -fluoro-deoxythymidine PET/CT

과제책임자 : 김 석기

국 립 암 센 터

편집순서 1 : 겉표지 (측면, 뒷면)

(뒷면)

(측면)

<p data-bbox="277 1205 1091 1303">1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구 사업 결과보고서입니다.</p> <p data-bbox="277 1384 1091 1541">2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.</p> <p data-bbox="539 1608 833 1644">(14 pont, 고딕체)</p> <p data-bbox="641 1832 721 1912">↑ 6cm ↓</p>	<p data-bbox="1209 510 1264 631">↑ 5cm ↓</p> <p data-bbox="1209 743 1241 878">과 제 명</p> <p data-bbox="1209 1505 1241 1742">국 립 암 센 터</p> <p data-bbox="1209 1809 1264 1930">↑ 3cm ↓</p>
--	---

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “Non-Hodgkin’s Lymphoma에서 치료반응평가 및 치료전 병기 결정을 위한 ^{18}F -fluoro-deoxythymidine PET/CT 영상진단법의 개발” 과제의 결과보고서로 제출합니다.

2007. 12. 31

국립암센터

과 제 책 임 자 : 김석기

연 구 원 : 엄현석, 박원서, 강건욱, 박병규

“ : 박현진, 이대호, 윤탁, 이종석, 최준일

“ : 이호영, 김현주, 김서일, 강세훈

제1세부과제명(과제책임자) :

제2세부과제명(과제책임자) :

.
.

참여기업명 :

목 차

< 요약 문 >

(한글)	-----	1
(영문)	-----	3
1. 연구사업의 최종목표	-----	5
2. 연구사업의 내용 및 결과	-----	5
3. 연구결과 고찰 및 결론	-----	19
4. 연구성과 및 목표달성도	-----	19
5. 연구결과의 활용계획	-----	20
6. 참고문헌	-----	21
7. 첨부서류	-----	21

< 요약문 >

연구분야(코드)				과제번호	0510510
과제명	Non-Hodgkin's Lymphoma에서 치료반응평가 및 치료전 병기 결정을 위한 ¹⁸ F-fluoro-deoxythymidine PET/CT 영상진단법의 개발				
연구기간/연구비 (천원)	합계	2005년 10월 1일 ~ 2007년 12월 31일	139,000		
	1차년도	2005년 10월 1일 ~ 2005년 12월 31일	21,000		
	2차년도	2006년 1월 1일 ~ 2006년 12월 31일	70,000		
	3차년도	2007년 1월 1일 ~ 2007년 12월 31일	48,000		
과제책임자	성명	김석기	주민등록번호	690820-*****	
	전화번호	031-920-1731	전자우편	skkim@ncc.re.kr	
색인단어	국문	비호지킨림프종, 예프엘티, 양전자단층촬영			
	영문	Non-Hodgkin's Lymphoma, FLT, PET			

◆ 연구목표

<최종목표>

Non-Hodgkin's Lymphoma 환자에서 정해진 전체항암치료 스케줄 종료된 후 기존 치료반응판정방법인 "International workshop criteria"와 FLT PET/CT를 추가한 "IWC+FLT 방법"에 의한 치료반응판정결과의 차이 비교.

<당해연도목표>

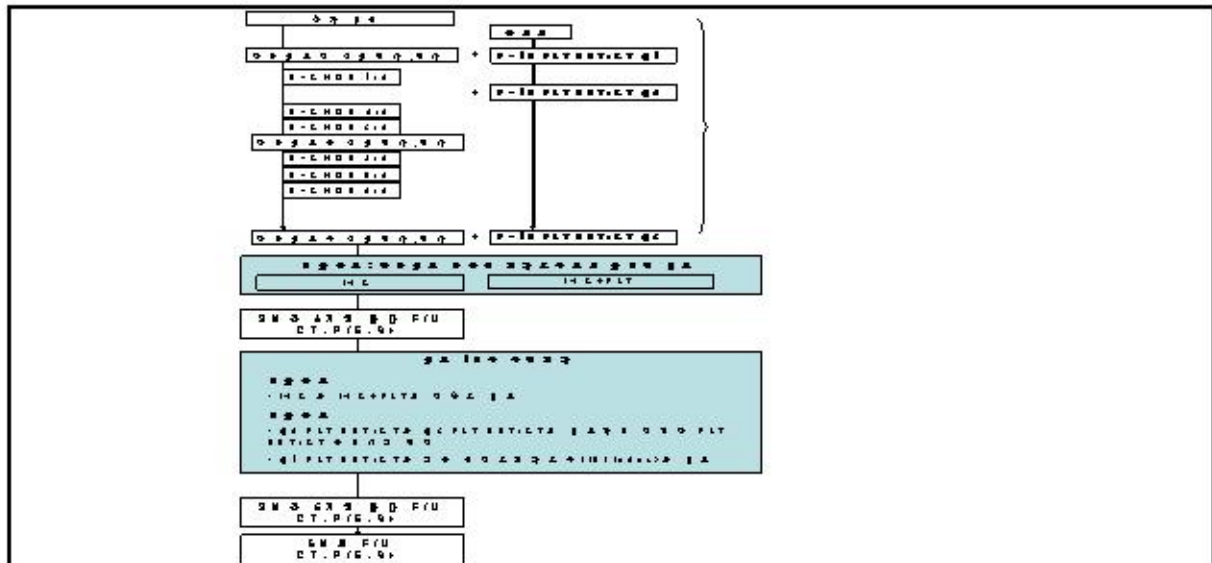
Non-Hodgkin's Lymphoma 환자에서 FLT PET/CT를 이용한 치료반응판정방법의 기술적인 측면을 확립함.
1차년도 및 2차년도에 모집된 환자에서 초기 결과를 분석함.

◆ 연구내용 및 방법

- 1) 기존 NHL 치료효과판정법(IWC)와 FLT PET/CT결과를 중심으로 하는 치료효과판정법(IWC+FLT)의 정확도 비교
 - Response Rate (CR+CRu) by IWC vs. Response Rate by IWC+FLT
- 2) NHL의 치료전 진단성능과 위험도예측
 - 위험도예측: IPI (International Prognostic Index) vs pre-chemotherapy FLT PET/CT
- 3) 치료에 대한 반응판정에 가장 적합한 FLT PET/CT의 촬영시기 (=일차항암치료에 완전하게 반응하지 않을 환자를 전체항암스케줄이 끝나기 전 (치료중)에 찾아냄)(=Early prediction of responsiveness for chemotherapy using FLT PET/CT)
 - Responder predicted by FLT PET/CT after #1 CTx
vs Responder predicted by FLT PET/CT after complete CTx schedule according to IWC

4) 연구결과

- i) 전체 69명의 비호지킨림프종 환자가 등재됨.
- ii) FLT PET를 이용한 림프종환자의 치료효과판정은 임상적으로 실행가능하였음.
- iii) FLT PET에서 FLT의 섭취의 변화 (SUVmaximum을 이용한 정량적분석)
 - IWC기준으로 CR인 군에서는 치료전 8.13 (sd 0.56) g/ml, 2회치료직전(1회치료후) 2.36 (sd 0.28) g/ml, 치료종료후 1.48 (sd 0.15) g/ml로 유의하게 감소하였음.
 - IWC기준으로 non-CR인 군에서는 7.259(sd 4.710), 4.805(3.456), 5.790(4.573)으로 유의한 감소경향이 없었음.



iv) IWC vs IWC+PET

- 현시점에서 평가가능한 환자만 대상으로함.

IWC vs. IWC+PET(FLT)	FLT PET after Tx	
	CR	Non-CR
CR	39	3
Non-CR	0	7

iv) 기타

- 1회치료후 촬영한 FLT PET의 경우 IWC에 의한 non-CR을 찾아내는 능력은 매우 우수함 (100%), 하지만 IWC에 의해 최종적으로 CR로 판정될 환자중 약 20%을 현재 IWC+PET기준으로 non-CR로 판정하였음. 추가적인 분석을 통하여 이러한 지연반응군에대한 기준마련이 필요함.
- 치료전 FLT PET의 maximum SUV와 IPI의 관계는 현재까지의 분석으로는 뚜렷하지 않으나 최종적인 결론은 추가적인 분석이 필요함.
- 기존 방식의 진단법과 비교시 (특히 FDG와 비교) FLT PET은 거의 동일한 병변을 찾아내었으나 병변부위별 섭취는 달랐다. 염증, 양성종양등 기존 FDG PET에서 위양성을 보이던 부위에서 FLT섭취는 상대적으로 낮아 좀더 특이성이 높았음.

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
환자등록수	69/75	92%
기타 성과	국제학회발표 3건	박사학위 1건

-정성적 성과 : 새로운 진단방법인 FLT PET를 임상시험에 사용할 수 있는 기틀은 최초로 완성.

◆ 참여연구원

(최종연도 참여인원)

성명	주민등록번호
김석기, 엄현석, 박원서, 강건욱, 박병규, 박현진, 이대호, 윤탁, 이종석, 최준일, 이호영, 김현주, 김서일, 강세훈	690820-*****, *****-*****, *****-*****, *****-*****

Project Summary

Title of Project	Staging and monitoring treatment response for Non-Hodgkin's Lymphoma using ^{18}F -fluoro-deoxythymidine PET/CT
Key Words	Non Hodgkin's Lymphoma, FLT, PET
Project Leader	Seok-Ki Kim
Associated Company	
<p>Diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) constitute 30-40% of adult non-Hodgkin lymphomas (NHL), presenting with a rapidly, enlarging, often symptomatic mass at a single nodal or extra-nodalsite. However, with staging evaluation, many patients have been found to have a disseminated disease. Having greater sensitivity and comparable specificity with computerized tomography (CT), functional tissue characterization using PET or PET/CT could assess disease burden accurately, which lead to downstaging as well as upstaging, and change the management. When using conventional staging, an additional important consideration is that the size of a nodal mass after chemotherapy or radiation dose not reliably predict outcome. In contrast to CT, ^{18}F-fluoro-deoxyglucose PET (FDG-PET) can differentiate viable tumor from fibrosis in residual mass after therapy and it can also detect residual disease activity in the context of a complete radiographic response.</p> <p>Despite of highsensitivity of FDG-PET, false positive findings can occur, especially in inflammatory lesions, i.e. 18 FDG uptakes is not tumor specific. Therefore, many efforts have been made to develop more selective tracers. In contrast to ^{18}F-FDG uptake values, proliferative activity as measured by Ki-67 immunostaining, which has been associated with worse survival outcome in NHL patients, has been shown to be a specific sign of malignant tumors. ^{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. Hence, thymidine analog 3'-deoxy-3'-^{18}F-fluorothymidine was recently introduced as a stable proliferation marker with a suitable nuclide half-life. ^{18}F-fluoro-deoxythymidine (FLT) PET/CT could better determines tumoral proliferation and better differentiate benign from malignant than can FDG-PET. Therefore, we devise a prospective trial to evaluate the feasibility of FLT PET/CT in staging, monitoring treatment responses, predicting treatment outcome, and risk stratifying in patients with diffuse large B cell lymphoma when using conventional chemotherapy (CHOP) plus monoclonal antibody</p>	

(Rituximab).

FLT PET were done three times at pre-chemotherapy (FLT0), after 1st chemotherapy (FLT1) and after whole chemotherapy regimen (FLT2). Other diagnostic and therapeutic procedure and schedules were met with our routine clinical pathways. The explanation for this clinical trial were given to all participants and written consent were obtained. The result of FLT PET were evaluated according to IWC criteria after whole chemotherapy regimen.

FLT PET was feasible in normal volunteer and patients, 69 patients were enrolled in this clinical trial.

The response of FLT uptakes(SUVmax) to chemotherapy were different between CR group and non-CR group, determined using IWC. The FLT uptakes decreased 2,36 g/ml (s.d, 0,28) in FLT1, 1,48 g/ml (s.d, 0,15) in FLT2 from FLT0 uptake 8,13 g/ml (s.d, 0,56) whereas non-CR group showed no differences among FLT0 (7,259 g/ml s.d, 4,71), FLT1 (4,805 g/ml s.d, 3,456), and FLT2 (5,790 g/ml s.d, 4,573)

FLT2 determined CR with the accuracy as 93,9% (46/49) in terms of IWC. Especially All non-CR patients could be revealed using FLT2 scans. Other 20 patients could not be evaluable because majority of them were enrolled but all trial schedule were not completed at this point.

FLT1 was also evaluated comparing with IWC, and FLT2 results. FLT1 also showed very high specificity for non-CR. All non-CR patients were detected only after 1 cycle of chemotherapy whereas about 20% of non-CR patients in terms of FLT1 scan showed CR after whole chemotherapy regimen in terms of IWC finally.

FLT PET was more specific for malignant tissues. FLT uptakes were lower than FDG in non malignant lesion such as pneumonia, myoma, thyroid nodular hyperplasia etc.

In conclusion, FLT PET was clinically feasible in lymphoma patients. FLT PET could monitor treatment response of lymphoma after chemotherapy with high accuracy and FLT have shown the possibility of early prediction of response during early treatment schedule.

나. 임상시험 피험자 선정

- 선정기준

- **Pathologically confirmed diffuse large B cell lymphoma according to the World Health Organization classification**
CD20+ disease Centroblastic/Immunoblastic/Plasmablastic/Anaplastic large cell/ T-cell-rich/Histocyte-rich B-cell lymphoma
- **Other Pathologically confirmed Non-Hodgkin's lymphoma according to WHO classification**

다. 임상시험방법

● F-18 FLT 의 합성

FLT는 Grierson and Shields에 의해 개발된 방법을 기준으로 합성하였다. 주사전에 pH, 방사화학적 순도에 대한 quality control을 수행하고 현재까지 FLT순도는 99%이상이었다. 투여된 FLT는 entotoxin(*Limulus Amebocyte Lysate: Associates of Cape Cod Inc.*)과 호기성 및 혐기성 세균에 대한 sterility test를 시행한다.

● F-18 FLT PET/CT 촬영방법

- ① 검사전 최소한 4시간 동안 금식(단 첨가물이 없는 물의 섭취는 충분히 한다), F-18 FLT 주사직전 blood glucose를 측정한다.
- ② F-18 FLT 평균 10 mCi를 정맥주사한다.
- ③ 주사후 1시간동안 안정된 상태에서 대기하고 영상직전에 배뇨한다.
- ④ 환자를 고해상도 PET/CT(Siemens Biograph LS0/ GE discovery LS)를 이용하여 머리(귀)에서 허벅지 상부 1/3까지 촬영한다(Siemens Biograph LS0 - 3 min/bed X 7beds/ GE discovery LS - 4 min/bed X 6beds).
- ⑤ 주사후 2시간, 3시간에 병변부위를 촬영한다 (2시간째 1.25배, 3시간째 2배의 시간으로 촬영)(초기환자 10명만).
- ⑥ 배뇨후 귀가.

● 영상구성

영상은 반복계산법 (iterative method)을 이용하여 재구성하고 CT를 이용하여 감쇠보정을 한다. 정량화를 위해 환자의 몸무게와 키를 기록한다. 주사한 FLT의 activity와 환자의 몸무게를 이용하여 병변의 SUV (standard upatake value = tissue concentration (mCi/g)/injected dose (mCi)/body weight (g))를 계산한다.

라. 임상시험 평가 기준

- IWC (Response Criteria for non-Hodgkin's lymphoma according to the International Workshop Criteria)

- 항암치료 시행 후 평가함.

- F-18 FLT PET/CT의 평가

● 기초 평가 자료

촬영된 세 영상 (치료전, 1차례의 항암치료후, 치료후)에서 CT상에서 병변의 크기를 측정하고 FLT uptake를 coregistered CT를 이용하여 정한 관심영역에서 구한다. 이 관심영역내의 SUV의 평균, 최대값, 표준편차를 구한다. 관심영역과 반대편 정상조직과의 상대비를 함께 구한다.

	항암치료전	1회치료후	항암치료후	1년추적검사
F-18 FLT	SUV, Tumor to Contralateral Ratio(TCR)	SUV, TCR의 변화	SUV, TCR의 변화	
CT	Size		Size 잔존암판정	Size 재발판정
비교사항	Disease Status (LD vs. ED) Tumor Burden (vs LDH)	F-18 FLT PET/CT의 CT상의 Size변화와 FLT섭취변화의 비교	CT기준 반 양성 판정과 비교	1년째 재발유무와 항암치료종료후 FDG, CT 및 FLT의 비교

● IWC+FLT PET/CT 반응성평가기준

(Juweid M.E. et al JCO 2005 : 23 참조 및 변경함.)

(1) FLT PET/CT의 양성/음성 기준

Visual Assessment - abnormal (positive) FLT : any focal or diffuse area of increased activity, in a location incompatible with normal anatomy.

(2) 상세 판정기준

A. CR is defined as follows:

- CR by IWC with a completely negative PET
- CRu, PR, SD by IWC with a completelynegative PET and a negative BMB if positive prior to therapy
- PD by IWC with a completely negative PET and CTR abnormalities (new lesion, increasing size of previous lesion) 1.5cm (1.0cm in the

- lung) and a negative BMB if positive prior to therapy
- B. CRu is defined as CRu by IWC with a completely negative PET but with an intermediate BMB
- C. PR is defined as follows:
- a) CR, CRu or PR by IWC with a positive PET at the site of a previously involved node/nodal mass
 - b) CR, CRu, PR, or SD by IWC with a positive PET outside the site of a previously involved node/nodal mass
 - c) SD by IWC with a positive PET at the site of a previously involved node/nodal mass that regressed to <1.5cm if previously >1.5cm, or <1cm if previously 1.1-1.5 cm
- D. SD is defined as SD by IWC with a positive PET at the site of a previously involved node/nodal mass (i.e. residual mass)
- E. PD is defined as follows:
- a) PD by IWC with a positive PET finding corresponding to the CT abnormalities (new lesion, increasing size of previous lesion)
 - b) PD by IWC with a negative PET and a CT abnormalities (new lesion, increasing size of previous lesion) of <1.5cm (1.0cm in the lung)

- Internation Prognostic Index 기준 (Aggressive NHL)

Age (<60 years of age versus >60 years of age),
 Serum lactate dehydrogenase-LDH (normal versus elevated),
 Performance status (0 or 1 versus 2-4), (see definition below)
 Stage (I or II versus III or IV),
 Extranodal site involvement (0 or 1 versus 2-4).

바. 평가시기 및 평가 항목 (임상평가개요 참조)

-항암치료 종결후

● 일차목표 관련:

항암치료 반응성 평가도구로서 차이점 비교

IWC 와 IWC+FLT에 의한 반응군의 비율을 비교.

● FDG PET를 시행한 환자의 경우

외부평가결과에 따른 권고에 따라 FDG PET과 FLT PET scan의 결과를 비교

FDG PET에서 발견된 이상소견과 FLT PET에서의 이상소견을 치료후 1년후의 결과를 기준으로 비교

- 항암치료 종결후 1년제

● 일차목표 관련:

항암치료종결후 1년제 임상추적 결과와 IWC 와 IWC+FLT의 판정을 비교하여 둘 간의 정확도(accuracy) 차이를 비교함.

● 이차목표관련

항암치료 1cycle후 촬영한 FLT PET/CT (#2 FLT PET/CT)와 6 cycle 후 (#3 FLT PET/CT)를 비교하여 적절한 FLT PET/CT 촬영시기 결정

항암치료전 FLT PET/CT (#1 FLT PET/CT)의 SUV와 기존 위험도평가도구(IPD)를 비교함.

사. 연구수행 내용

● FLT 합성 및 촬영 관련

FLT 합성의 안정화 및 임상적 사용을 위한 제반사항확립

기존의 FLT 합성장치 이용과 기존 FDG생산일정 조정

FLT 생산을 위한 cyclotron실의 최적화

PET 촬영실 스케줄 관리 - 특히 PET/CT 보험적응에 따른 검사적체문제 해결

● 환자모집 및 임상시험시행

환자모집절차 확립

모집의사, 조직병리의, 영상검사판독의 등 임상시험과정의 확인

초기 임상시험후 문제점 분석 및 차년도 계획에 반영

계획된 수의 환자를 등재하고 계획된 임상시험 스케줄대로 시행함.

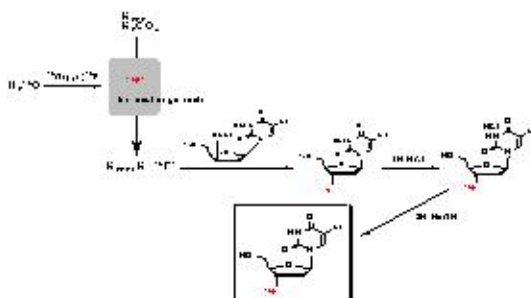
● FLT 결과의 분석방법 일부 개발 혹은 개선안 마련

● 자료분석 및 보고자료 작성

바. 연구수행 결과

● FLT 합성 및 촬영 관련

가) FLT 합성의 안정화 및 임상적 사용을 위한 제반사항확립



FLT 등의 새로운 radio-tracer를 이용하는 연구의 가장 어려운 점은 radiotracer 합성시 여러 변수로 인해 계획대로 합성이 이루어지지 않을 수 있다는 점임. 하지만 우리연구진은 1차연도에 나타난 거의 대부분의 문제를 해결하여 2차년도 후반기로 오면서는 FLT합성에 의해 촬영에 지장을 주는 문제는 없었음. 합성 진행 전에 문제점을 확인하여 교정한 경우가 2차례 있었으나 우리 합성 SOP에 의해 미연에 발견됨. 3차년도에는 이전에 있던 여러 구조적인 문제점은 완전히 해결되었으며 피할 수 없는 확률적인 문제점 (갑작스런 기계고장)에 대한 대처능력도 늘어났다.

예상치 못한 문제점은 PET이 의료보험 급여 대상이 되면서 환자가 100%이상 늘어나면서 임상시험을 실시하기 어려운 점이 있었고 FDG의 생산량을 확대해야 하여서 약 1달간 Cyclotron을 정지시켜야 해서 임상시험이 예상치 않게 진행되지 못하였음.

나) 기존의 FLT 합성장치 이용과 기존 FDG생산일정 조정

i) cyclotron은 기존환자를 위한 FDG의 필요량이 증가하여 FLT합성을 동시에 할 수 있도록 FLT 합성장치의 개량이 필요할 것으로 판단하였고 개선하였다.

ii) 최적화하였다.

다) FLT 생산을 위한 cyclotron실의 최적화

최적화하였다.

FLT 생산을 정규 생산 방사성추적자인 FDG만큼 자유롭게 생산할 수 있는 인적 물적 인프라 최적화

라) PET 촬영실 스케줄 관리

최적화하였다.

● 정상인 지원자의 FLT PET촬영

- 20명의 정상인 지원자를 대상으로 본격적인 연구사업전에 FLT PET/CT를 시행함.
- 부작용 없었음.



FLT	max	mean
Brain	0.4	0.2
Neck muscle	0.8	0.6
lung	0.4	0.3
mediastinum	0.9	0.7
liver (ant)	5.6	4.7
liver (post)	5	4.3
abdomen	1.9	1.1
C-6	6.7	4.8
L-4	6.7	5.5
pelvis	4.8	4
palatine tonsil	3.3	2.1
submandibular gland	1.8	1.5
spleen		
distal humerus	0.7	0.5
Proximal humerus		
proximal femur	2	1.4
distal femur	1.3	0.8

- 환자모집 및 임상시험관련

현재 총 69명의 환자가 등재 되었고 IRB 연장신청을 통하여 목표환자수를 추후에도 달성하도록 노력중임. 69명중 58명에서는 FLT촬영 스케줄은 모두 수행되었고 자의연구중단 2명, 연구도중 사망 2명, 연구도중전원 3명, 연구도중 재발에 의해 1명의 연구중단사례가 있었음.

나머지 환자는 현재 진행중임.

일차항암치료가 종료된 환자는 57 명이며 이중에 일차항암치료종료후 1년이 경과한 환자는 24 명임.

- 환자의 인구학적, 임상적 특성

parameter	No. of Patients
Age (median, range)	55, 29-87
Sex	
Male	43
Female	26
Histologic type	
B cell	60
T-cell	9
Stage	
I	13
II	31
III	11
IV	14
IPI	
0	23
1	18
2	11
3	16
4	1
BM involvement	
absent	66
present	3
Therapeutic regimen	
R-CHOP	62
Other	7

● 일차 목표 관련 연구수행 결과 (중간결과)

1) 기존 NHL 치료효과판정법(IWC)와 FLT PET/CT결과를 중심으로 하는 치료효과판정법(IWC+FLT)의 정확도 비교

Response Rate 비교 <Response Rate (CR+CRu) by IWC vs. Response Rate by IWC+FLT>

IWC (1차 RCHOP종료시)	RCHOP 1회 시행 후 IWC+FLT결과	
CR n= 49	CR	37
	non-CR	10
	평가불능	2
non-CR n = 9	CR	0
	non-CR	9
	평가불능	0

IWC (RCHOP종료시)	RCHOP 치료종류후 IWC+FLT결과	
CR n= 42	CR	39
	non-CR	3
	평가불능	0
non-CR n = 7	CR	0
	non-CR	7
	평가불능	0

IWC vs. IWC+PET(FLT)	FLT PET after #1	
	CR	Non-CR
CR	37	10
Non-CR	0	9

IWC vs. IWC+PET(FLT)	FLT PET after Tx	
	CR	Non-CR
CR	39	3
Non-CR	0	7

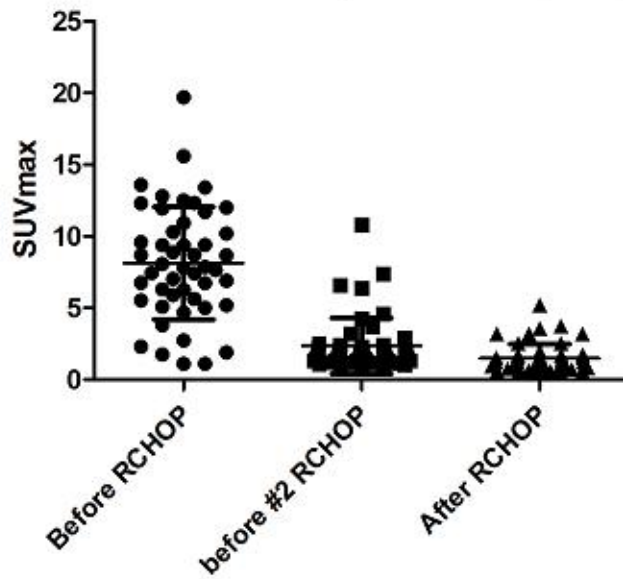
FLT를 이용하여 평가하는 경우 RCHOP 1회후나 RCHOP 전체사이클 종료후나 non-CR환자를 찾는 정확도는 매우 높았다.

하지만 반응이 늦게 와서 RCHOP 1회후에는 PR이다가 최종적으로 CR에 이르는 환자가 총 6명으로 RCHOP 1회후 PR로 판정된 9명중 2/3를 차지하였다. RCHOP 1회 후 반응이 non-CR을 찾는 데는 매우 유용하나 이러한 지연치료효과군을 고려하여야 겠다. 또한 이러한 지연효과를 고려한 진단기준의 마련이 필요하겠다.

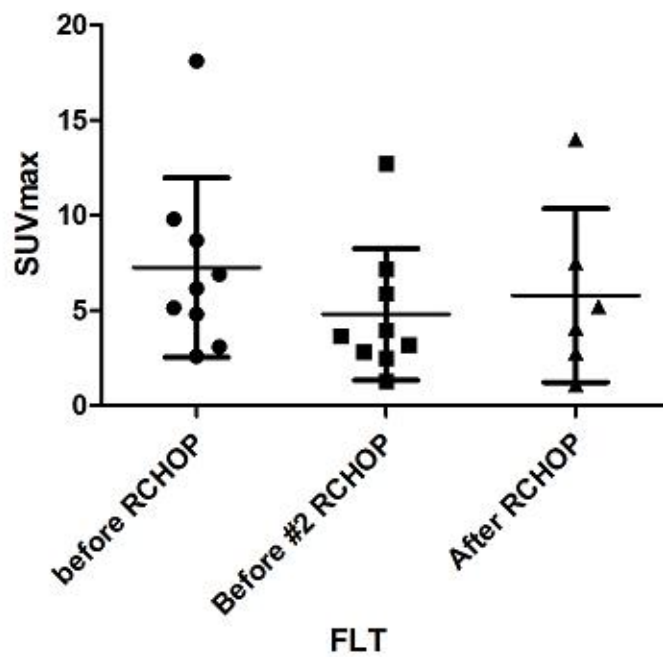
나) 정량적 판정

Typical Case에서 FLT 섭취를 정량적으로 SUVmax을 이용하여 비교하였을 때 IWC CR 군에서는 급격하게 감소한 경향을 보이지만 non-CR군에서는 이러한 변화가 보이지 않았다.

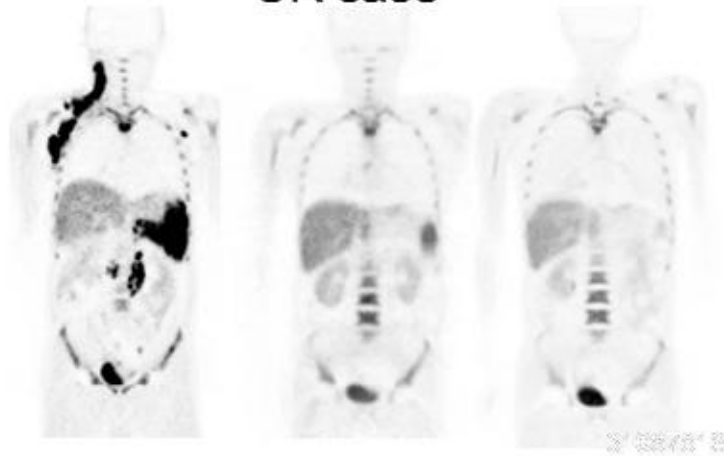
Decrease of FLT uptake of CR group



FLT uptake of non-CR group

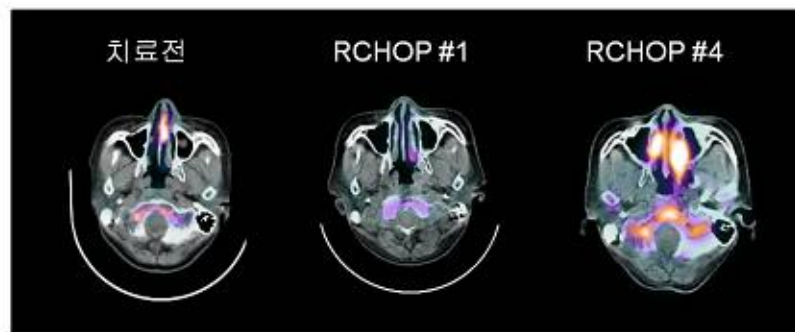


CR case



FLT의 섭취가 광범위하게 보인 환자로 RCHOP 1회 투여되고 촬영한 FLT PET에서 치료전에 비해 급격하게 섭취가 줄어 기존의 비정상적인 섭취가 전혀 보이지 않는다. 이러한 섭취소멸은 이후 RCHOP치료 후 최종 영상에서도 지속되었다.

Early Failure Patient



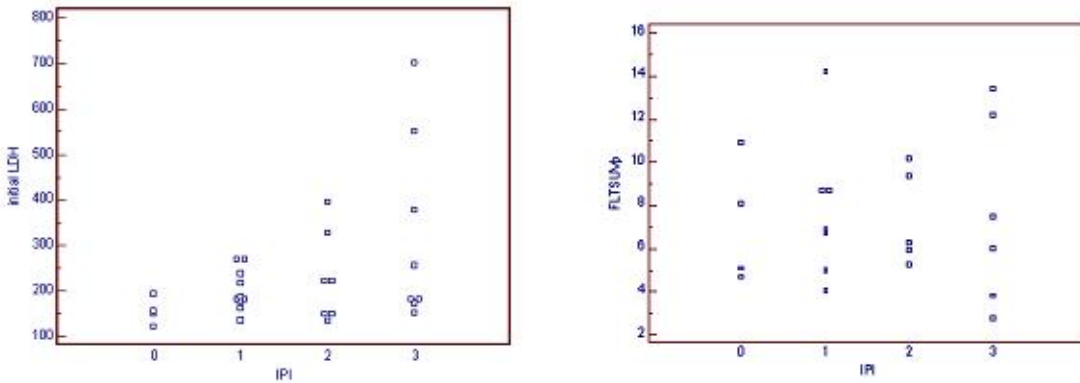
Nasal Cavity의 FLT섭취는 RCHOP 1회치료후에 주변의 다른 부위에 새로이 섭취가 발견되었고 이후 4회치료후에는 PD상태가 되었다.

● 이차 목표 관련 연구수행 결과 (중간결과)

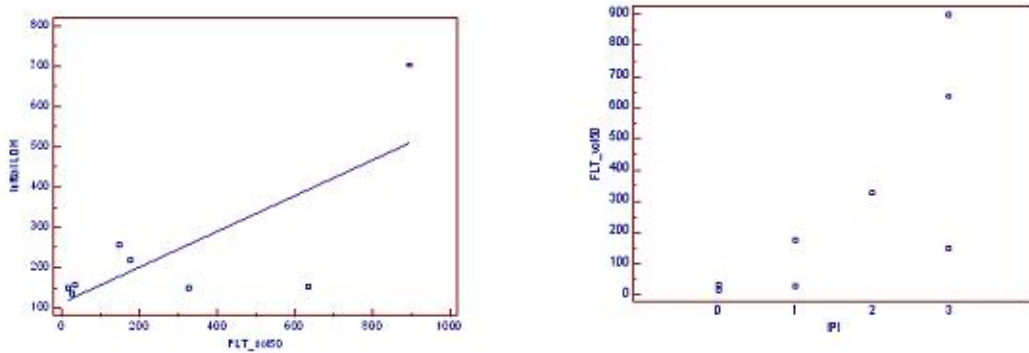
2) NHL의 치료전 진단성능과 위험도예측

- 위험도예측: IPI (International Prognostic Index) vs pre-chemotherapy FLT PET/CT
- 치료전 진단성능: Lesions by FLT PET/CT vs Lesions by Conventional Imaging vs Lesions by FDG PET/CT

● IPI vs, Pre-chemotherapy FLT PET/CT (initial FLT PET/CT)

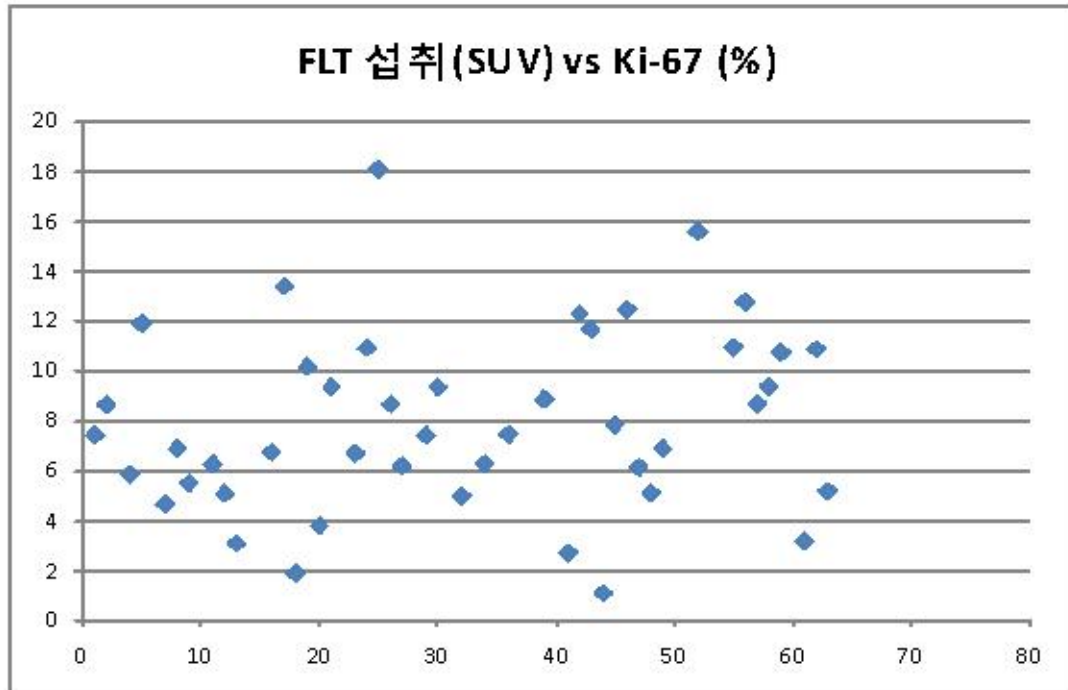


비교가능한 일부 환자들에게서 시행한 결과로는 IPI와 FLT의 maximum SUV는 서로 연관이 없다. 전체 림프종의 FLT섭취를 비교하는 후속 연구가 필요하며 (total tumor volume by FLT uptake) 이후 환자정리작업이 진행됨에 따라 약간의 변화가능성이 있다.



병변의 burden을 반영할 것으로 생각되는 FLT vol 50% 수치는 initial LDH, IPI와 비례하는 trend를 보인다. (FLT vol 50%는 FLT섭취가 가장 높은 곳을 기준으로 이 SUV의 50% 이상의 SUV를 보이는 voxel을 구획화(segmentation)한 것이다.)

- 병리조직 아형
 - DLBL 60 명, Mantle cell 림프종 2명, NK/T-cell lymphoma 5명, PTCL 1명, Burkitt 림프종 1명이었다.
 - DLBL의 평균섭취는 FLT SUV 7.97, 그 외 조직형의 FLT SUV는 6.98 이었다.
- Ki-67 결과와 Initial FLT 섭취



3) 치료에 대한 반응판정에 가장 적합한 FLT PET/CT의 촬영시기 (=일차항암치료에 완전하게 반응하지 않은 환자를 전체항암스케줄이 끝나기 전 (치료중)에 찾아냄)(=Early prediction of responsiveness for chemotherapy using FLT PET/CT)

- Responder predicted by FLT PET/CT after #1 CTx
vs Responder predicted by FLT PET/CT after complete CTx schedule according to IWC

- FLT섭취의 항암치료중의 변화

- IWC로 평가한 Response Rate와 FLT섭취의 변화를 비교한 위쪽의 그래프를 참조.
- RCHOP 항암치료를 마친 직후 림프종의 치료반응을 평가하는 표준적인 방법은 IWC 방법이다. 이 기준에서는 여러부위의 CT를 근간으로 림프종의 크기변화로 RCHOP의 항암치료효과를 판정한다. 서로 교체가능한 여러 항암치료약제가 있고 일차치료가 실패한 경우 적극적인 후속치료가 가능한 임상적 상황을 고려해 보면 일차치료의 실패가능성을 치료중 특히 치료초기에 아는 것이 중요하며 이 연구에서 치료중 FLT scan

(FLT1)는 전체적으로 82%의 정확성을 보였고 특히 치료실패가능성이 있는 환자는 100% 찾아낼 수 있었다. 하지만 치료반응이 RCHOP 1회후에는 충분하게 보이지 않았으나 이후 RCHOP 전체를 종료한 후에는 CR이 되는 경우가 일부 관찰되었다. PR이다가 최종적으로 CR에 이르는 환자가 총 6명으로 RCHOP 1회후 PR로 판정된 13명중 거의 50%를 차지하였다. RCHOP 1회후 반응이 non-CR을 찾는 데는 매우 유용하나 이러한 지연치료효과군을 고려하여야 하고 지연효과를 고려한 진단기준의 마련이 필요하겠다.

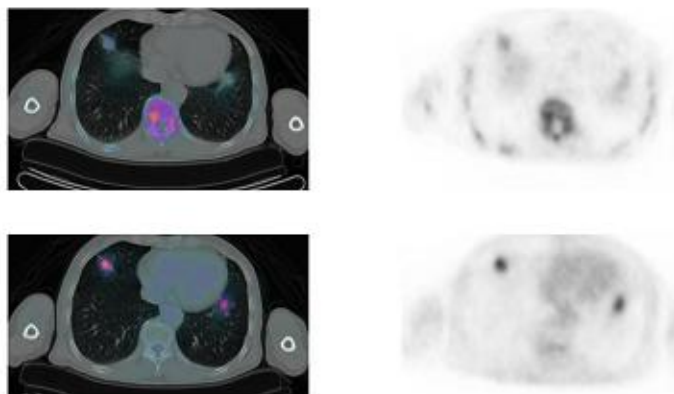
IWC vs. IWC+PET(FLT)	FLT PET after #1	
	CR	Non-CR
CR	37	10
Non-CR	0	9

IWC vs. IWC+PET(FLT)	FLT PET after Tx	
	CR	Non-CR
CR	39	3
Non-CR	0	7

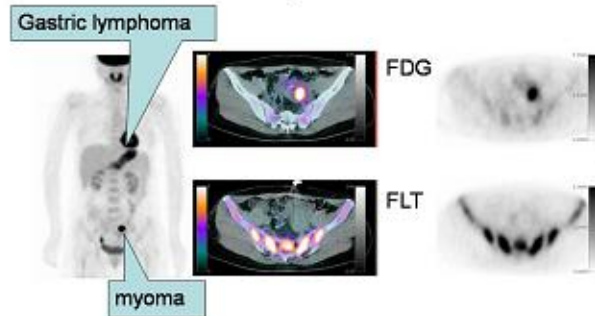
● FLT 영상의 특이성 (FDG 영상과의 비교)

기존에 많이 사용되는 FDG PET영상에서는 종종 종양이외의 일부부위에 비특이적 섭취증가를 보여 종양병변과 감별이 어려운 경우가 있다. 하지만 FLT의 경우 FDG보다 섭취가 적어서 감별이 가능한 경우도 관찰되었다. FDG에 비해 FLT가 좀더 종양특이적인 예로서 FDG섭취가 높은 비종양병변이 예가 되겠다. 이러한 병변으로는 치료중에 동반된 폐렴, 우연히 발견되는 양성갑상선증식, 자궁근종, 폐문의 비특이섭취등이 있겠다.

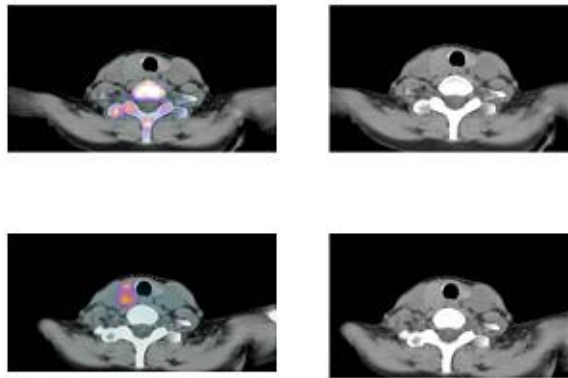
Benign lung nodule



Myoma



Benign thyroid hyperplasia



사. 연구수행 기타 결과

- 기존 장비를 이용한 **Multimodality Fusion**영상의 이용 활용하였음.
- 여러번 시행한 검사영상에서 **다발성 병변의 자동비교 방법의 가능성 검토**
현재까지 이러한 기능을 갖춘 상업프로그램이나 공개프로그램은 없음.
비슷한 기능은 기존의 **dedicated workstation**에서 활용하거나 공개 **workstation** 프로그램인 **Osirix**를 활용하는 것이 현재까지의 대안임.
전용 소프트웨어는 작성할 비용이 너무 높아 새로운 연구사업의 주제로 판단됨.

3. 연구결과 고찰 및 결론

FDG이외의 방사성추적자를 이용하는 연구는 국내에서는 아직은 많지 않은 실정임. 특히 FLT는 비교적 새로운 방사성추적자로 기존 FDG보다 좀더 종양특이적일 것으로 기대되어 국내외에서 매우 다양하게 연구가 시작되고 있음. 이 FLT PET관련 연구 및 임상기술의 개발은 FLT를 이용하는 실질적인 임상연구로 이후 국내연구를 활성화하는 데 도움이 될 것임.

FLT PET를 이용한 세포 proliferation 영상은 림프종의 진단과 치료효과 판정에 도움이 되며 추가적인 후속연구에서 유용성이 추가로 확인되면 임상적으로 림프종의 기본검사로 활용이 가능할 것이다.

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

가. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역	과제 관련성
The automated synthesis of FLT using an Explora RN module for the tumor cell proliferation Imaging	강세훈, 문종은, 홍성탁, 이호영, 김석기, 이원구, 강건욱	World Congress of Nuclear Medicine and Biology	국제학회, 국내	상
A fully automated preparation of FMISO using an explora RN Module for the hypoxia imaging in tumor	강세훈, 문종은, 홍성탁, 이호영, 김석기, 이원구, 강건욱	World Congress of Nuclear Medicine and Biology	국제학회, 국내	중

나. 기타연구성과

학위논문 - "폐암세포주에서 시스플라틴 투여후 FDG와 FLT의 비교" 서울대학교 의과대학 대학원 박사학위논문, 김석기

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	연차별 목표 (2차년도 평가후 수정, 괄호안은 수정전)		달성내용	달성도(%)	
	연차	최종		연차	최종
75명	1차년도	5명 (10명)	2명	20%	3%
	2차년도	35명 (45명)	34명	97%	48%
	3차년도	35명 (29명)	33명	94%	92%

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
환자 모집 및 임상시험시행 - 등재환자수는 달성했는가? - IWC와 FLT의 반응률 차이를 분석하였는가?	등재환자 목표의 92% 정도를 달성하였고 계획보다 림프종 환자의 내원이 많지 않았던 점이 원인이다. 현재까지 가능한 환자에서는 분석하였다.
FLT 합성에는 문제가 없었나?	2차연도 상반기에 FLT 합성에 약 10% 빈도로 실패하였다. 2차연도 하반기에는 FLT 합성에 100% 성공하였다. 3차연도에는 FLT 합성은 기존FDG수준으로 정규작업화하여 생산에 차질이 없었다.
FLT 결과분석방법을 개발 - 개발을 시도하였는가? - 편리한가?	현재 분석가능한 환자를 중심으로 일부 개발하였다. 주로 육안분석을 이용하는 IWC+PET방법을 FLT에 적용하는 것이며 부분적으로 SUV를 이용하는 것이다. 임상적으로 사용하기에 불편하지는 않다.
자료분석 및 보고자료 작성	현재 임상시험환자의 모든 자료가 모아진 상태가 아니지만 분석 가능한 환자 수준에서 분석하였다.

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	2 ~ 4	JNM 혹은 EJNM (4,986) (4,041 JCR IF) JCO (13,598) 핵의학분자영상(국내)
산업재산권 등록		없음
기 타		1. 림프종의 재발과 관련하여 FLT를 이용하는 후속연구 기획 2. FLT를 이용하는 다른 종양에서의 연구 기획

(2) 연구성과의 활용계획

가. 진료적인 측면

- 본 연구에 사용되는 FLT PET/CT는 비호지킨스 림프종 환자의 진료에서 림프종의 병기를 정확히 결정하여 치료방법을 결정하고 치료후 반응성 및 예후를 결정하는 데 도움을 줄 것으로 예상되고 유용성이 판정되면 바로 환자진료에 적용할 수가 있음.
- 예상되는 림프종에서의 활용분야:
 - 1) 1차치료인 RCHOP 항암치료에 대한 치료반응을 조기에 예측하려는 경우 (반응이 없는 경

우 2차 약제에 의한 항암치료, 추가적인 방사선치료, PBSCT등을 고려한다.)

ii) 기존의 진단방사성tracer인 FDG로 진단특이성이 떨어지는 경우 (염증이 동반된 경우 등)

- 추가로 필요한 연구

i) FLT가 치료반응에 매우 민감하고 빠르게 반응한 점에 착안한 연구 - 치료 후 재발의 조기발견에 관한 연구

ii) FLT의 특이성에 착안한 연구

나. 지식 및 기술적 측면

- FLT PET/CT를 다른 임상상황에서 사용하는 기초자료가 될 수 있음.

- 또한 이 연구 결과를 토대로 다른 종류의 종양에서의 FLT PET/CT를 적용하는 기초자료로 활용 가능함.

다. 산업적 측면

- FLT PET/CT 및 방사성의약품의 임상진료에서의 활용이 증가하여 환자진료에서 진단 및 치료성적의 향상을 기대함.

6. 참고문헌

- General

Cheson, B. D., S. J. Horning, et al (1999), "Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas, NCI Sponsored International Working Group," J Clin Oncol **17**(4): 1244.

Jazirehi, A. R. and B. Bonavida (2005), "Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention," Oncogene **24**(13): 2121-43.

- The application of FDG PET in lymphoma

Zinzani, P. L., F. Chierichetti, et al (2002), "Advantages of positron emission tomography (PET) with respect to computed tomography in the follow-up of lymphoma patients with abdominal presentation," Leuk Lymphoma **43**(6): 1239-43.

Burton, C., P. Ell, et al (2004), "The role of PET imaging in lymphoma," Br J Haematol **126**(6): 772-84.

Haioun, C., E. Itti, et al (2005), "[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome," Blood

Juwaid, M. E., G. A. Wiseman, et al (2005), "Response Assessment of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma by Integrated International Workshop Criteria and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography," J Clin Oncol

Kazama, T., S. C. Faria, et al (2005). "FDG PET in the evaluation of treatment for lymphoma: clinical usefulness and pitfalls." Radiographics **25**(1): 191-207.

Kostakoglu, L., M. Coleman, et al (2002). "PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease." J Nucl Med **43**(8): 1018-27.

Schoder, H., A. Noy, et al (2005). "Intensity of 18Fluorodeoxyglucose Uptake in Positron Emission Tomography Distinguishes Between Indolent and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma." J Clin Oncol

- Clinical application of FLT

Buchmann, I., B. Neumaier, et al (2004). "[18F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine-PET in NHL patients: whole-body biodistribution and imaging of lymphoma manifestations--a pilot study." Cancer Biother Radiopharm **19**(4): 436-42.

Wagner, M., U. Seitz, et al (2003). "3'-[18F]fluoro-3'-deoxythymidine ([18F]-FLT) as positron emission tomography tracer for imaging proliferation in a murine B-Cell lymphoma model and in the human disease." Cancer Res **63**(10): 2681-7.

Buck et al: 3-Deoxy-3-[¹⁸F]Fluorothymidine-Positron Emission Tomography for Noninvasive Assessment of Proliferation in Pulmonary Nodules, Cancer Research; 2002; 62: 3331-4

Vesselle 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, Clinical Cancer Research; 2002; 8: 3315-23

Buck et al: Imaging Proliferation in Lung Tumors with PET: ¹⁸F-FLT Versus ¹⁸F-PDG, J Nucl Med; 2003; 44(9): 1426-31

Francis et al: In vivo imaging of cellular proliferation in colorectal cancer using positron emission tomography, Gut; 2003; 52: 1602-6

Cobben et al: Detection and Grading of Soft Tissue Sarcomas of the Extremities with ¹⁸F-3'-Fluoro-3'-Deoxy-L-Thymidine, Clinical Cancer Research; 2004; 10: 1685-90

- Etc

Silberstein et al: Prevalence of Adverse Reactions to Positron Emitting Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine, J Nucl Med: 1998; 39(12): 2190-2

Toyohara et al: Basis of FLT as a cell proliferation marker: comparative uptake studies with [³H]thymidine and [³H]arabinothymidine, and cell-analysis in 22 asynchronously growing tumor cell lines, Nucl Med Biol: 2002; 29: 281-7

Rasey et al: Validation of FLT Uptake as a Measure of Thymidine Kinase-1 Activity in A549 Carcinoma Cells, J Nucl Med: 2002; 43(9): 1210-7

Seitz et al: Evaluation of pyrimidine metabolizing enzymes and in vitro uptake of 3'-[¹⁸F]Fluoro-3'-deoxythymidine([¹⁸F]FLT) in pancreatic cancer cell lines, Eur J Nucl Med: 2002; 29(9): 1174-81

Dittmann et al: Early changes in [¹⁸F]FLT uptake after chemotherapy: an experimental study, Eur J Nucl Med: 2002; 29(11): 1462-9

Shields et al: Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography, Nature Medicine: 1998; 4(11): 1334-6

Wagner et al: 3'-[¹⁸F]Fluoro-3'-Deoxythymidine([¹⁸F]FLT) as Positron Emission Tomography Tracer for Imaging Proliferation in a Murine B-Cell Lymphoma Model and in the Human Disease, Cancer Research: 2003; 63: 2681-7

- Safety

Vesselle et al: ¹⁸F-Fluorothymidine Radiation Dosimetry in Human PET Imaging Studies, J Nucl Med: 2003; 44(9):1482-8

[¹⁸F]FDG ICRP 53

21 CFR 361.1

Silberstein et al: Prevalence of Adverse Reactions to Positron Emitting Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine, J Nucl Med: 1998; 39(12): 2190-2

7. 첨부서류

없음.