

## 기관고유연구사업 최종보고서

(과제번호 : 0910140 )

난소암모델에서 기능적자기공명영상기법을 적용한  
종양내혈관신생과 세포구조변화의 영상화와 치료반응  
예측인자의 개발

Visualization of tumor angiogenesis and cellularity and  
Prediction of therapeutic response using functional MR in  
ovarian cancer model

과제책임자 : 정 대 철

국 립 암 셴 터

(뒷면)

(측면)

<div data-bbox="252 1088 1125 1653"><ol style="list-style-type: none"><li>1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구사업 최종보고서입니다.</li><li>2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다.</li></ol></div>	<p data-bbox="1204 454 1264 584">↑ 5cm ↓</p> <p data-bbox="1204 689 1238 824">과 제 명</p> <p data-bbox="1204 1451 1238 1686">국 립 암 센 터</p> <p data-bbox="1204 1753 1264 1883">↑ 3cm ↓</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

↑  
6cm  
↓

# 제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “난소암모델에서 기능적자기공명영상기법을 적용한 중앙내혈관신생과 세포구조변화의 영상화와 치료반응 예측인자의 개발” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2010. 12. 31

국립암센터

과 제 책 임 자 : 정 대 철

연 구 원 : 김 대 흥

” : 이 주 혁

” : 김 인 후

” : 성 재 구

” : 임 희 강

” : 권 응 희

# 목 차

## < 요약 문 >

(한글)

(영문)

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

## < 요약 문 >

연구분야(코드)	임상연구		과제번호	0910140
과제명	난소암모델에서 기능적 자기공명영상기법을 적용한 종양내 혈관 신생과 세포구조 변화의 영상화와 치료반응 예측인자의 개발			
연구기간/연구비 (천원)	합계	2009년 1월 1일 ~ 2010년 12월 31일	106,000	
	1차년도	2009년 1월 1일 ~ 2009년 12월 31일	50,000	
	2차년도	2010년 1월 1일 ~ 2010년 12월 31일	56,000	
과제책임자	성명	정대철	주민등록번호	720716-1*****
	전화번호	031-920-1188	전자우편	docleo@ncc.re.kr
색인단어	국문	자기공명영상, 분자영상, 관류, 확산강조영상, 자기공명분광법, 난소암		
	영문	MRI, molecular image, perfusion, diffusion weighted image, spectroscopy, MRS, ovarian cancer		

### ◆ 연구목표

<최종목표>

분자영상기법 중 기능적 자기공명영상을 난소암 모델에 적용하여, 기존의 영상기법에서 관측할 수 없었던 현미경적, 분자생물학적 종양 조직변화를 측정 해내어 난소암의 감별진단과 치료반응 예측을 위한 영상진단기술을 확보한다.

### ◆ 연구내용 및 방법

#### I. 암 동물모델 제작

1. SKOV3 / 2774 난소암 세포주 를 이용한 이종(異種)이식마우스 제작.
2. 전립선암세포주 및 췌장암세포주 에서 같은 조건의 동물모델을 제작
  - 세포형간의 비교분석과 기준자료 데이터 확보

#### II. 기능적 자기공명영상 적용.

- a. 고자장(高磁場) 동물자기공명영상장치에서 자기공명영상 시행.
- b. T1강조영상과 T2강조영상의 프로토콜 확립.
  - ; 종양의 정확한 육안적위치와 크기등 성장과정 모니터링.

#### 1. 확산강조영상

- 1) 확산강조영상의 프로토콜 최적화
- 2) 병리조직소견과 비교분석.
- 3) 현미경적, 분자생물학적 종양조직변화를 측정하는 재현성높은 정량화 모델개발
- 4) 악성도 측정 및 아형(typing) 등과의 연관관계 규명.
- 7) 비침습적 종양특성의 대리표지자 역할의 가능성 검증.

#### 2. 수소자기공명분광법

- 1) 수소자기공명분광법 프로토콜의 최적화 후 수소자기공명분광시행

#### 3. 관류자기공명영상

- 1) 관류영상 프로토콜 최적화 및 영상후처리 알고리즘 개발
  - 영상후처리 알고리즘 개발
- 5) 상응 조직표본: 혈관투과도 관련 변수-병리조직소견과 비교분석.

I. 난소암 동소이식 모델, 전이암 모델 확립.

1. 현미경 하 미세수술을 통하여 난소암세포주의 동소(orthotopic graft)제작.
  - (1) 캡슐내 이식기법/이종이식편의 옮겨심기법 확립.
2. 복강내 전이군 제작.
3. 전이암 모델의 영상 프로토콜 확립.
4. 동소이식 모델/전이암 모델의 조직병리 소견과 기능영상 파라미터의 비교분석
5. 동소이식모델/전이암 모델의 대리 영상표지자 개발. 검정

II. 자기공명관류영상 인자와 병리소견 및 치료예측인자 비교분석.

1. 관류 영상의 영상 후 알고리즘 검증.
2. 사용자 친화적인 계산프로그램 제작
  - > 다양한 영상 파라미터 계산 가능.
3. Toft and Brix model 적용
4. 이외 확립된 병리조직 파라미터와 확산, 관류, 분광 파라미터 간의 연관성 연구.

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)
SCI 논문 편수	2/2	100%
IF 합	7.4/8	92%
기타 성과		

1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값

-정성적 성과

- . 확산강조 자기공명영상의 중앙모델의 적용 가이드라인을 제시.
- . 기능적 자기공명영상의 암세포 미세구조변화의 영상대리표지자 개발.
- . 관류자기공명영상의 중앙모델의 적용 가이드라인을 제시.
- . 난소암의 동소이식편과 전이암 동물모델의 확립.
- . 항암요법 치료군과 비치료군의 비교분석
- . 항암치료에 대한 암조직의 반응 평가를 반영하는 대리지표 확립.
- . 임상 환자군에 대한 임상연구 수행.
- . 골반 내 타 암종의 임상례에서 기능적자기공명영상 프로토콜 적용.

◆ 참여연구원 (최종연도 참여인원)	성 명	김대홍, 김인후, 이주혁, 성재구, 임희강, 권윤희
	주민등록번호	

※ 요약문의 총분량은 2page 이내로 제한함

## Project Summary

<b>Title of Project</b>	Visualization of tumor angiogenesis and cellularity and Prediction of therapeutic response using functional MR in ovarian cancer model
<b>Key Words</b>	MRI, molecular image, perfusion, diffusion weighted image, spectroscopy, MRS, ovarian cancer
<b>Project Leader</b>	Dae Chul Jung
<b>Associated Company</b>	.
<p>Objective;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. To assess the relationship between the parameters on diffusion weighted magnetic resonance imaging and pathologic measures of tumor using a cancer xenograft model.</li> <li>2. To determine if functional MR imaging can provide information about an early therapeutic response (cellular change) of a tumor that is not readily available from the use of conventional MR imaging but only after a pathological examination of tumor specimens.</li> </ol> <p>Methods;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Athymic nude mice with human cancer cell induced tumors             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) heterotopic / orthotopic model</li> <li>2) metastasis / therapy model</li> </ol> </li> <li>2. Functional MR imaging in order to compare the findings on MRI and pathological specimens.             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Using a high-field small-animal MR scanner</li> <li>2) Diffusion/ Perfusion/ MR Spectroscopy</li> </ol> </li> <li>3. Preparation of pathologic specimen             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) H &amp; E staining to evaluate tumor cellularity, intratumoral necrosis</li> <li>2) Immunostained using antibodies directed against CD31 and VEGF to determine the levels of microvessel density (MVD).</li> </ol> </li> <li>4. Comparison variable MR parameters that were measured on each tumor and (volume, cellularity, degree of necrosis, VEGF expression and MVD) in the corresponding section of the pathological specimen.</li> <li>5. Develop orthotopic/ metastatic model             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) subcapsular injection and intraperitoneal injection</li> <li>2) MR imaging and Contrast enhanced US imaging and correlation with pathologic slides</li> </ol> </li> <li>6. Evaluate therapeutic response of xenograft model             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) TAXOL- intraperitoneal/intratumoral inj.</li> <li>2) Detect microstructural change or volume etc.</li> </ol> </li> </ol> <p>In the xenografted models, the ADC values(DWI), AUC(DCE-MR), Ktrans, Ve of solid portion within the tumors were significantly correlated with tumor necrosis and MVD of the pathologic specimens. The Functional MR parameters may be utilized as surrogate marker for noninvasive assessment of change of microstructure of in cancer.</p> <p>Result;</p> <p>No. of SCI paper ; 2</p> <p>Sum of Impact factors ; 7.4</p>	

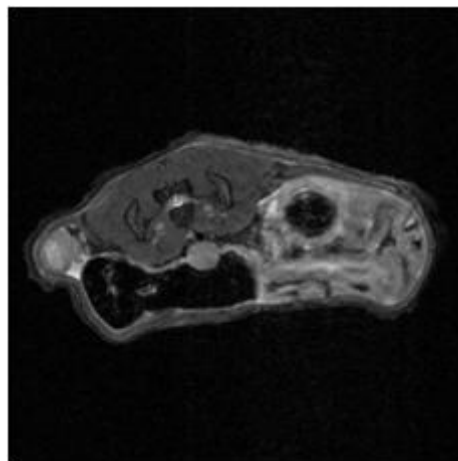
## 1. 연구의 최종목표

분자영상기법 중 기능적 자기공명영상을 난소암 모델에 적용하여, 기존의 영상기법에서 관측할 수 없었던 현미경적, 분자생물학적 중앙 조직변화를 측정 해내어 난소암의 감별진단과 치료반응 예측을 위한 영상진단기술을 확보한다.

## 2. 연구의 내용 및 결과

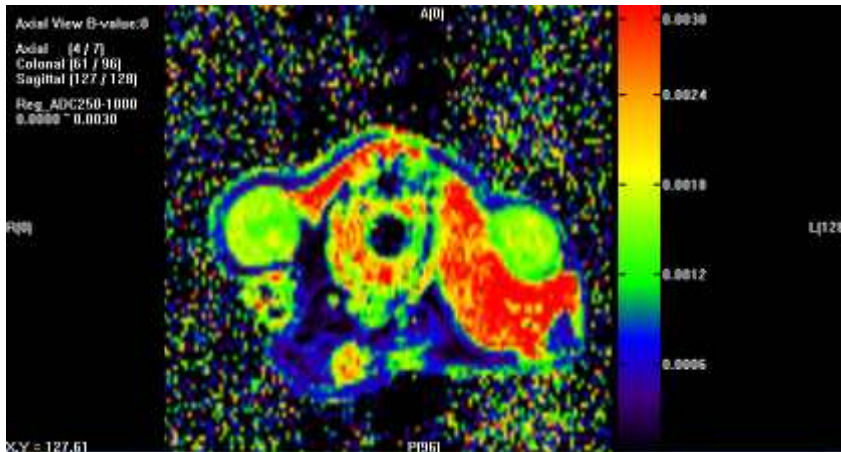
### I. 암 동물모델 제작

1. SKOV3 / 2774 난소암 세포주 를 이용한 이종(異種)이식마우스 제작.
2. 전립선암세포주 (PC-3) 및 췌장암세포주 (CFPAC-1) 동물모델을 제작
  - 세포형간의 비교분석을 위한 기준자료 데이터 확보함.
3. 동소이식 동물모델 및 전이 모델 제작
  - ( 현미경 하 미세수술 시행)
  - (1) SKOV3 / 2774 난소암 세포주 이용
  - (2) 난소 캡슐내 이식 기법.
  - (3) 옆구리 이종이식편의 난소피막내 옮겨심기법.



**Figure.** implantation techniques: intracapsular injection of cancer cells (LEFT) T2 weighted MR images of the axial (RIGHT) planes show bilateal ovarian mass lesion of mice.





**Figure.** shows representative photographs : color mapping imaging based on ADC value

## II. 기능적 자기공명영상 적용.

a. 7.0 T 고자장(高磁場) 동물자기공명영상장치에서 암이식편 마우스의 자기공명영상 프로토콜 확립.

(1) MR scanner (Bruker BioSpin, Rheinstetten, Germany).

(2) Anesthetized animals (with the use of isofluoran gas anesthesia)

- Prone position in the animal bed

- continuous supply of 2% isoflurane in air

- monitoring of animal respiration rates and core-body temp.

via a feedback system providing warm air to the bore of the magnet

R.R maintained at 40/min,

core-body temp. was maintained between 35 °C and 37 °C.

(3) Insertion of the radiofrequency coil (38 mm i.d.) inside the magnet.

(4) Scout transverse images for correct positioning of the mouse pelvic region.

(5) Different MR sequences

; to optimize tumor visualization and signal contrast.

Bruker RARE sequence	① T1-weighted sequences	② T2-weighted sequences
field of view – FOV	3 × 2.5 cm	
matrix	256 × 256	
spatial resolution	117 × 98 μm/pixel	

slice thickness	1.0 mm	
TR	1300 ms	2500 ms
TEeff	9.0 ms	36.0 ms

③ Twenty adjacent 0.4-mm thick coronal slices

; to cover the entire mass and to calculate tumor volume.

④ The entire acquisition time; about 12 minutes per animal.

⑤ 15 - 20 coronal slices to cover the two tumors on both flanks.

b. T1강조영상과 T2강조영상 프로토콜 확립. (이종이식편 마우스)

; 종양의 정확한 육안적위치 계측인자 개발.

; 재현성 높은 크기 측정법의 적용 및 성장과정 모니터링.

c. 실험프로토콜에 따라 기능적 자기공명영상을 시행

; 영상화에 충분한 크기로 이식편이 성장한 후 시행 - 동물자기공명영상장치의 해상도 고려.

## 1. 확산강조영상

1) 확산강조영상의 프로토콜 최적화.

(1) b 값의 적용 및 영상 시퀀스의 다양한 영상획득 파라미터들을 튜닝

; 난소암 이종이식편에서 최적화된 확산강조영상기법을 확립.

(2) T2신호강도와 b 값에 따른 확산영상에서 겐보기확산계수 계산

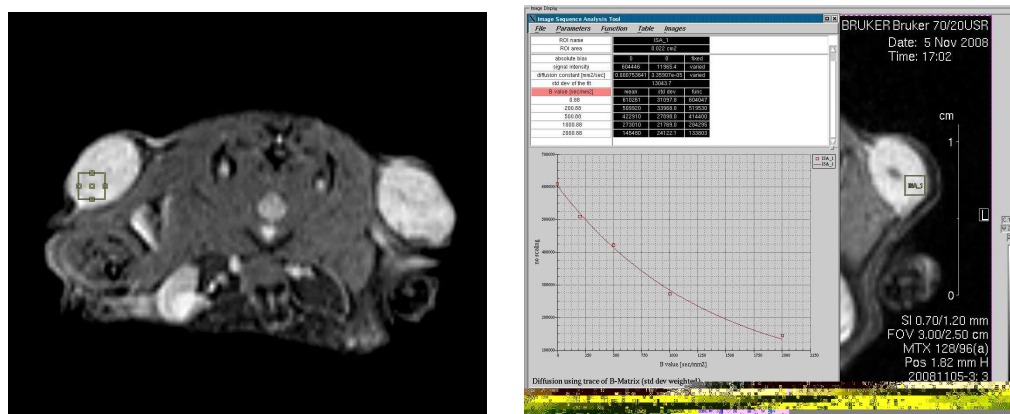
; 파라미터 매핑 영상 획득.

	① Diffusion-weighted sequences
FOV	3 × 2.5 cm
matrix	256 × 256
spatial resolution	117 × 98 μm/pixel
slice thickness	1.0 mm
TR	2500 ms
TEeff	26.0 ms
flip angle	90°
excitations	3
b-values	0, 200, 500, 1000, and 2000 sec./mm <sup>2</sup>

(3) The corresponding b-values for the diffusion-sensitizing gradient

; 0, 200, 500, 1000, and 2000 sec./mm<sup>2</sup>.

(4) Construction of ADC map ; on a pixel-by-pixel basis for quantitative analysis



**Figure.** T2 weighted MR images of the axial (LEFT) planes show bilateral subcutaneous tumors on the flank of the backs of mice. A rectangular ROI was placed within the right tumor lateral region on the plane and for a heavily T2 weighted MR image on the axial plane (RIGHT). The console program shows the process of the calculation of the ADC value of the pixel area of the ROI.

## 2. 관류영상

### 1) 관류영상 프로토콜 최적화 및 영상후처리 알고리즘 개발

#### (1) 누드마우스의 볼루스 인젝션 루트확보.

; 전통적으로 약제 투여 등에 사용되는 혈관루트인 마우스의 미정맥(tail vein) 은 관류영상에 필요한 볼루스 인젝션(Bolus injection)에 적당하지 않고, 라인의 유지가 어려운 단점이 있어 새로운 루트를 확보함.

; 현미경하 혈관시술을 통한 cut-down procedure를 시행하여 특수제작된 미세 카테터를 혈관내에 고정함.

- Femoral vein ; 접근이 용이하고 시술이 간편한 반면 혈관직경이 부적당하고 유지에 어려움 있음. 양쪽 총 2회 사용 가능.
- Jugular vein ; 유지관리와 직경이 충분한 장점이 있었으나, 시술의 난이도가 높음. 양쪽 2회 사용가능.
- IVC inferior vena cava ; 시술이 쉽고 직경이 충분하지만 유지가 어렵고, 라인 이상 시 바로 출혈로 사망함. 1회 사용.
- Direct Heart puncture ; 미세시술을 거칠 필요가 없고 숙련도에 따라 반복시행도 가능함.

#### (2) 암이종이식편에서 최적화된 관류영상법 확립

; 역동적조영증강영상과 T1매핑시퀀스의 다양한 파라미터 튜닝.

### 2) 영상후처리 알고리즘 개발

- Perfusion 영상으로부터 얻을 수 있는 parameter들을 구하는 알고리즘 개발.

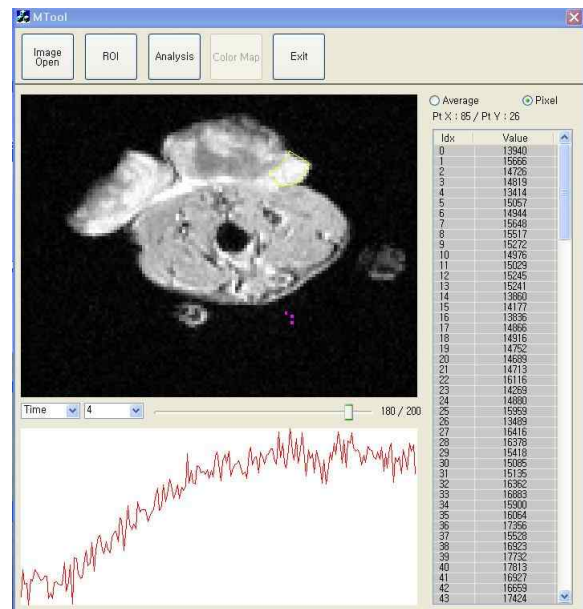
#### (1) Time-intensity curve를 통해 얻을 수 있는 단순한 parameter

- 장기 혹은 병변 간의 가시적 조영증강 패턴들을 비교하는데 이용.

#### (2) Two compartment model을 이용해 얻을 수 있는 parameter.

; Modified Toft model

- a) K (transfer constant, volume transfer constant between blood plasma and extravascular extracellular space)
- b) Ve (volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue)



1) 관류영상 프로토콜 최적화 및 영상후처리 알고리즘 개발

(2) 암이종이식편에서 최적화된 관류영상법 확립

; 역동적조영증강영상과 T1매핑시퀀스의 다양한 파라미터 튜닝.

2) 영상후처리 알고리즘 개발

- Perfusion 영상으로부터 얻을 수 있는 parameter들을 구하는 알고리즘 개발.

(1) Time-intensity curve를 통해 얻을 수 있는 단순한 parameter

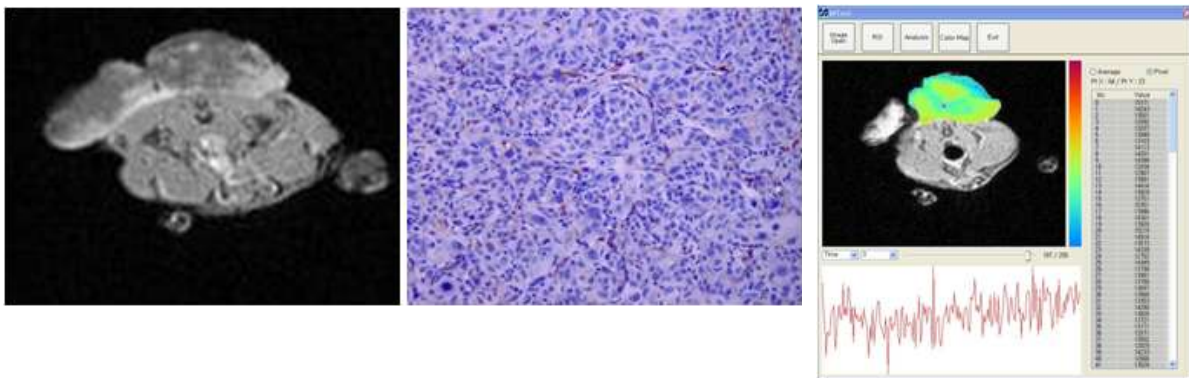
- 장기 혹은 병변 간의 가시적 조영증강 패턴들을 비교하는데 이용.

(2) Two compartment model을 이용해 얻을 수 있는 parameter.

; Modified Toft model/ Brix model

a) K (transfer constant, volume transfer constant between blood plasma and extravascular extracellular space)

b) Ve (volume of extravascular extracellular space per unit volume of tissue)



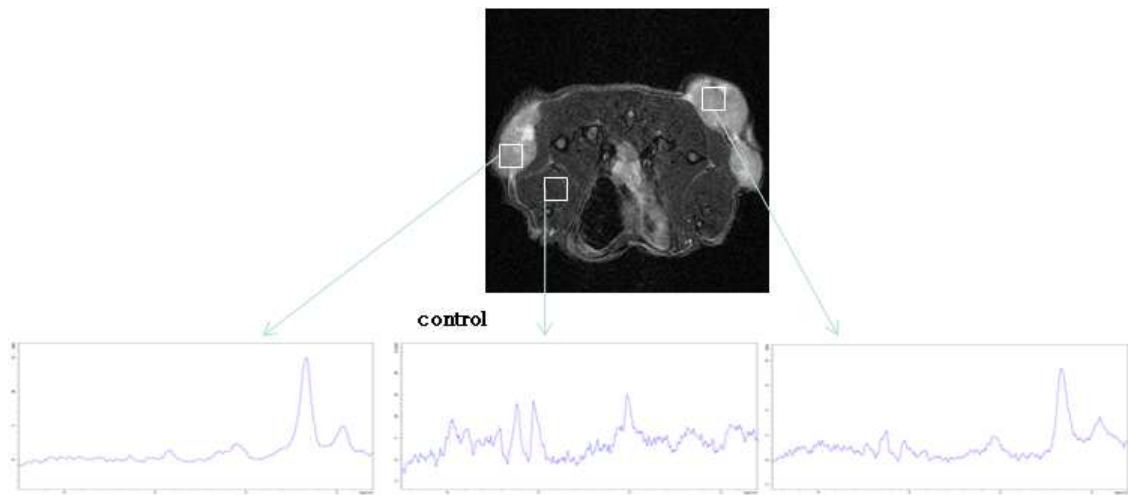
**Figure.** shows representative photographs of prepared pathologic specimens and measurement of perfusion parameters.

LEFT 2: Dynamic contrast enhanced imaging and Immuno Histochemistry staining with CD31

RIGHT1: measurement of ADC and necrotic component,

3. 수소자기공명분광법

1) 수소자기공명분광법 프로토콜의 최적화 중.



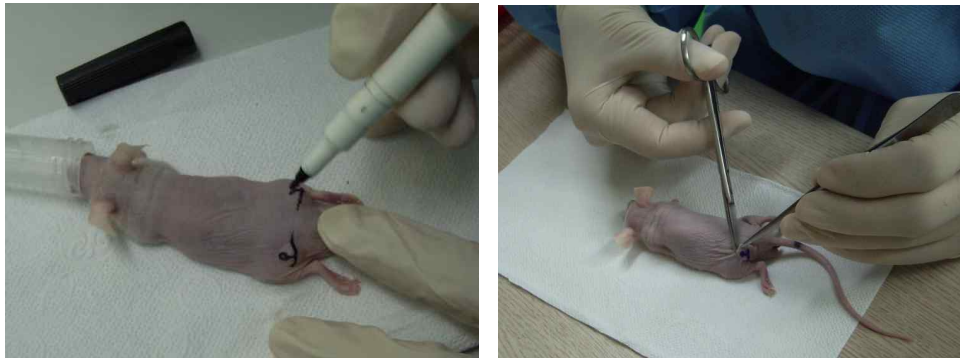
**Figure** MR spectroscopy in both flank xenograft mass and control, showing increased lactate peak and choline p

### III. 이종이식마우스 희생 후 이식편 적출.

1) CO2 euthanasia immediately

; Gross findings 기록

2) Method for maintaining proper orientation using korean letter



**Figure.** (LEFT) Nude mouse placed on a plastic holder in the prone position. The Korean character '오' marks the tumor in the proper orientation. Marking for orientation according to line of the MR section is shown. (RIGHT) Excision of the tumor including the overlying skin.

3) 암조직표본 제작 프로토콜.

- 24 hours after the last MRI.

fixation ; 10% formalin for a minimum of one day & paraffin-embedded sections.

(1) Bisection along the lower horizontal line (—) on the overlying skin.

(2) serial section; parallel to the sectional face.

(3) the same plane as the axial MR images

; to permit correlation of the histological findings and MR images

(4) Consecutive 5- $\mu$ m sections & mounting on glass slides.

(5) Hematoxylin and Eosin (H & E staining).

(6) VEGF expression

; IHC with an anti-VEGF mouse monoclonal antibody (1:80, sc-7269; Santa Cruz Biotechnology, Fremont, CA USA) with the use of the streptavidin-peroxidase technique with an SPTm kit (Zymed Laboratories, South San Francisco, CA USA).

(7) CD-31; IHC with polyclonal antibody (sc-1506r; Santa Cruz Biotechnology) against

PECAM1 (CD31) for microvessel staining using the LSAB method (LSAB kit; Dako, Glostrup, Denmark).

4) 조직내세포밀도, 현미경적미세혈관밀도, 종양내 괴사정도, 세포분화량등의 평가

- Microscope ( ×40 ~ ×400 ) by a board-certificated pathologist

(1) Tumor cellularity

; 4 HPFs (×400 magnification) of average cellularity in each case

; Count the number of cells of lesions

- the mean number of cells after repeated measurement.

(2) Angiogenesis

; MVD within a designated hot spot on a ×200 HPF

; Microvessels stained with CD-31 were counted in five adjacent HPF

; 4 different areas of the slides & The average score

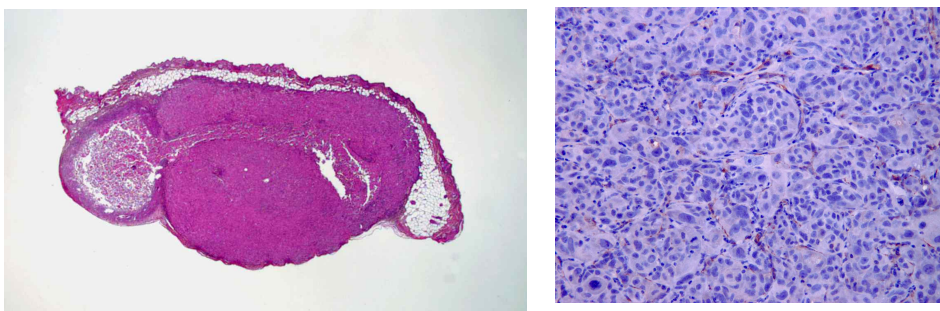
(3) Degree of tumor necrosis

; photography at a magnification of x10

; ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, Md)

- estimate the percentage of necrosis within the tumor

- decision of the pathologist and recorded as percentage (%)



**Figure.** shows representative photographs of prepared pathologic specimens.

LEFT: H&E staining, RIGHT: Immunohistochemistry staining with CD31

5) 병리조직소견과 비교분석.

(1) 조직 표본에 상응하는 자기공명영상 절편을 찾아 T2신호강도와 겔보기확산계수를 측정



한 후 비교분석.

(2) 병리조직과 영상 파라미터들을 비교분석. 각각의 암세포주에 대하여 연속함수간의 연관성 검사는 Pearson / Spearman correlation statistics 를 사용하고, regression model 을 적용하였고, 두 그룹간의 평균비교에는 The Mann-Whitney U 검정과 Student's t 검정법을 이용.

6) 재현성 높은 정량화 모델개발

; 통계학적 분석/ 현미경적, 분자생물학적 종양조직변화를 반영

7) 악성도 측정 및 아형(typing) 등과의 연관관계 규명.

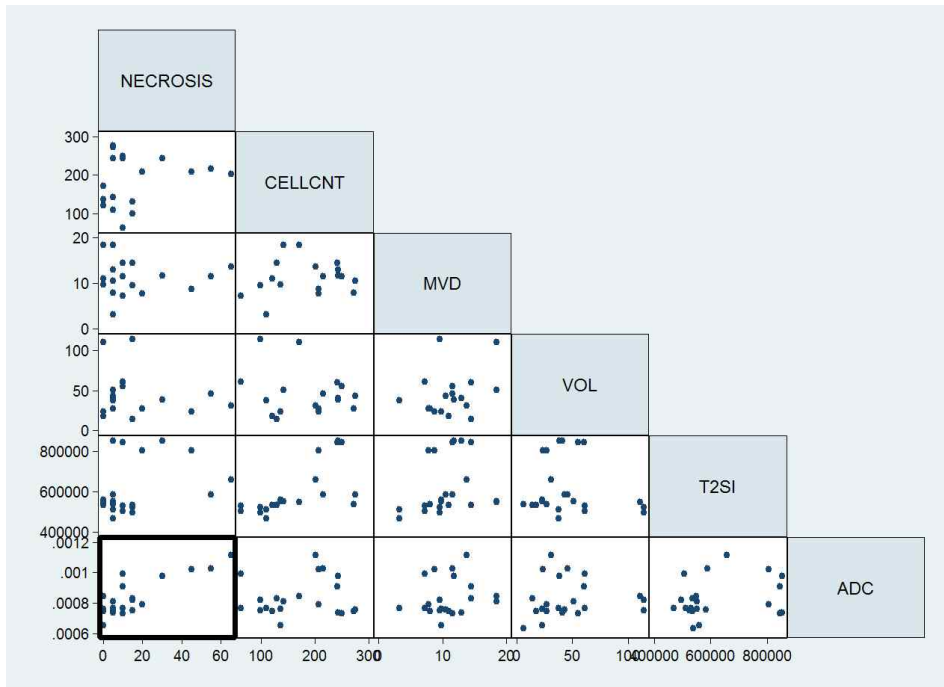
8) 비침습적 종양특성의 대리표지자 역할의 가능성 검정.

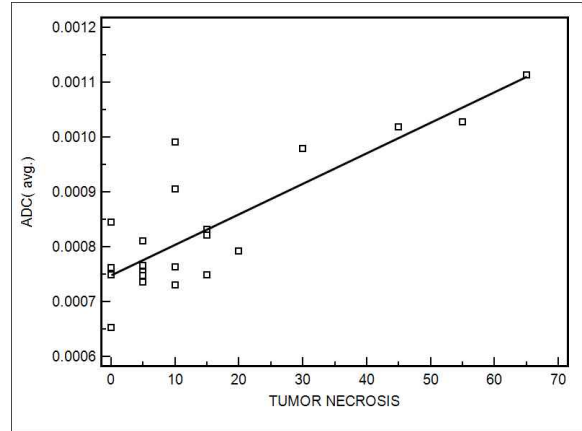
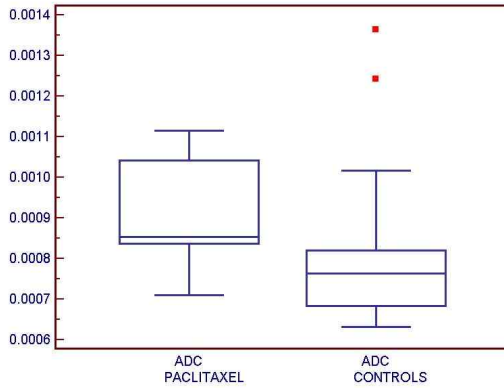
### 3. 연구결과 고찰 및 결론

#### I. 치료하지 않은 정상암세포이식편의 비교분석

1. PC-3 이식편에서 CFPAC-1, SKOV3 이식편보다 높은 결보기확산계수를 나타내었고,
2. 결보기확산계수는 암조직내 괴사정도, 현미경적 미세혈관밀도등과 연관성을 보였다. (correlation coefficient  $R = 0.8347$ ,  $p < 0.0001$  in PC-3,  $R = 0.7417$ ,  $p = 0.0001$  in CFPAC-1).
3. 결보기확산계수는 조직내 세포밀도, 체적등과는 직접적 연관성을 보이지 않았다.

- #### II. 치료후 조직비교분석에서, 치료초기 실험기간 동안에는 종양체적, T2신호강도에는 변화 보이지 않았으나, 결보기확산계수는 의미있게 증가하는 소견을 보였다. The mean ADC value ( $0.81 \pm 0.21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) in control mice, the paclitaxel treated mice ( $0.90 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )





**Figure.** The mean ADC value ( $0.81 \pm 0.21 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) in control mice, the paclitaxel treated mice ( $0.90 \pm 0.13 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s)

III. 난소암 동소이식편의 비교분석

1. SKOV3 이식편이 2774 보다 높은 겔보기확산계수를 나타냄.,
2. 겔보기확산계수는 암조직내 괴사정도와 연관성을 보였다. (correlation coefficient R = 0.811, p < 0.0001 in SKOV3, R = 0.782, p=0.0001 in 2774).
3. 겔보기확산계수는 조직내 세포밀도와 연관성을 보임.
4. 현미경적 미세혈관밀도등과는 직접적 연관성을 보이지 않았다.

IV. 치료조작 후 조직 비교분석: 치료초기 실험기간 동안에는 종양체적, T2신호강도에는 변화 보이지 않았으나, 겔보기확산계수는 의미있게 증가. The mean ADC value ( $0.81 \pm 0.21 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s) in control mice, the paclitaxel treated mice ( $0.90 \pm 0.13 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s)

	ADC ( x10-3 mm2/s)	T2SI (x104 au)
Cell count	0.159 (p=0.50)	0.691 (p=0.0004) *
MVD	0.208 (p=0.352)	0.246 (p=0.270)
Necrosis	0.8347 (p<0.0001) *	0.3001 (p=0.1748)
Volume	0.777 (p=0.724)	- 0.1507 (p=0.4924)

## V. 전이암모델

1. 전이암모델에서, 전이암에서 측정된 확산영상인자는 원발암과 차이 보이지 않음.
2. 관류인자는 TTP, AUC, Ktrans 에서 유의한 차이 보이고 있으나 ( $P=0.01$ ). 통계적 유의성 확보를 위하여 반복 실험이 필요하다.

## VI. 결론 및 예측

1. 동물자기공명영상장치를 이용한 암세포주 동종이식마우스와 전이암모델의 기능적 자기공명영상에서, 확산강조영상의 겔보기확산계수 측정치는 종양내 괴사정도등의 암세포의 현미경적구조변화를 반영하는 대리인자로 사용될 수 있다.또 관류인자 중 TTP, AUC, Ktrans 등은 원발암과 전이암에서 유의한 차이를 보인다.

2. 기능적 자기공명 영상인자 들은 암세포의 성장특성을 반영하고, 또한 항암치료에 대한 암조직의 반응을 평가하는데에도 유용할 것으로 예상된다.

#### 4. 연구성과 및 목표달성도

##### (1) 연구성과

###### 가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 <sup>1)</sup> )	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분 <sup>2)</sup>	지원과제번호 <sup>3)</sup>
MDCT predictors of complete cystoreduction in advanced ovarian cancer patients	정 대 철 (제1저자) 강 석 범 (책임저자)	European Radiology (3.651)	Published (2010; Jan.)	SCI	0910140
Renal Venous Doppler Sonography in Diabetic nephropathy: Value of Venous Impedance Index measurements	정 석 환 (제1저자) 정 대 철 (책임저자)	Journal of Clinical Ultrasound (1.000)	Revision	SCI	0910140
Diffusion Weighted Imaging of a prostate cancer xenograft model seen on a 7 T Animal MR scanner: ADC value with pathologic correlation	정 대 철 (제1저자) 이 학 중 (책임저자)	Korean Journal of Radiology (1.315)	Submitted	SCI-E	0910140
MR based criteria in patient identification at low risk for parametrial invasion	정 대 철 (제1저자) 강 석 범 (책임저자)	Gyn. Oncol (3.774)	Published (2010: Sep.)	SCI	0910260
US-Guided Metallic Marker Insertion in Breast Cancer Patients with Planning Neoadjuvant Chemotherapy: Is Breast MRI Effective?	고 경 란 (제1저자) 정 대 철 (제2저자)	Korean Journal of Radiology (1.315)	Submitted	SCI-E	0910140

###### 나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 <sup>1)</sup>	지원과제번호
MDCT predictors of complete cystoreduction in advanced ovarian cancer patients	정대철, 등.	Korean Congress of Radiology 2009	국내.	0910140
Diffusion Weighted Imaging using 7 T Animal MR scanner in cancer xenograft model: ADC value with pathologic correlation	정대철, 등.	Korean Society of Urogenital Radiology 2009	국내	0910140
Patient identification at low risk for parametrial invasion	정대철, 등.	Korean Congress of Radiology 2010	국내	0910140

1) 지역 : 국내, 국외

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

최종목표	목표	달성내용	달성도(%)
중양내 혈관신생, 현미경적 세포구조변화의 영상화로, 난소암의 감별진단과 치료반응 예측을 위한 영상진단기술 확보.	난소암 동물모델의 확립	난소암세포주 이중이식모델의 확립	95%
		Bolus & cont. injection 을 위한 혈관루트확보의 방법론 확립.	
	기능적 자기공명영상의 동물모델 최적화	확산강조영상기법 최적화. 병리소견과의 비교분석완료.	
		수소자기공명영상분광법 및 관류영상 최적화.	
	난소암 동소이식 모델, 전이암 모델 확립	난소암세포주 이중이식모델의 확립	95%
		Bolus & cont. injection 을 위한 혈관루트확보의 방법론 확립.	
	관류영상인자와 병리소견 및 치료예측인자 비교분석.	영상 파라미터 계산, 관류영상의 영상 후 알고리즘 검증.	
		병리조직- 확산,관류파라미터 간의 연관성 연구	

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가 (달성도)
난소암 동물모델의 확립	본 연구 진행에 필수적 기술 (95%)
기능적 자기공명영상의 동물모델 최적화	
종양내혈관신생과 세포구조변화와의 상관성 규명.를 통한 진단/치료 예측인자 측정.	동물실험연구의 최종 목표 (80%)
난소암환자모델에 기능적자기공명영상의 적용	본 연구의 최종 임상 적용목표. (70%)
난소암의 종양특성 및 치료효과 예측 인자 개발.	
MRS 콜린 피크 영상화.	자기공명분광법 및 관류영상 인자와 병리소견의 비교분석 (80%)
적출조직의 분석에 의한 콜린치 정량	
관류영상 후 처리, 계산프로그램 제작.	
조직병리소견 내 혈관신생정도의 객관적 수치화 데이터.	
동소 이식 모델/복강내 전이 모델 제작 --> 영상 프로토콜 확립	난소암 세포주 동소(orthotopic) 이식 모델 및 전이암 모델 제작. (80%)
동소이식모델/전이암 모델의 대리 영상표지자 개발	
항암 치료모델 프로토콜 확립.	항암요법의 치료군과 비치료군의 비교분석.(75%)
암세포 미세 구조변화를 반영하는 대리인자 개발.	
임상/실험데이터의 통계적 분석--> 항암치료에 대한 암조직의 반응 평가를 반영하는 대리지표 개발	확산-관류 영상-병리 조직소견 간 파라미터의 최종 연관성 연구 (90%)

## 5. 연구결과의 활용계획

### (1) 연구종료 2년 후 예상 연구성과

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1	
산업재산권 등록		
기 타		

### (2) 연구성과의 활용계획

1. 난소암 동물모델을 치료모델로 확장 제작함으로써 분자영상 분야의 암치료연구의 선도 모델로 이용.
2. 기능적 자기공명영상의 종양의 치료 후 판정의 적용 가이드라인을 제시.
3. 난소암 환자의 진단 및 치료방향 결정에 객관적이고 신뢰도 높은 판정기준을 제시.
4. 자기공명영상으로 진단 및 치료추적이 용이한 다른 장기의 종양모델에도 적용할 수 있는 이론적 기반을 제공.
5. 나노입자들을 이용한 MR 조영제 개발, Drug delivery 등의 분자영상의학 연구의 기반을 구축.
6. 궁극적으로 암 환자의 이상적인 진료 및 치료를 통해 암환자의 완치율을 높이고 삶의 질을 향상.



## 6. 참고문헌

- Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: Water diffusion mri--a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:220-233
- Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: Consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11:102-125
- Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted mri in the body: Applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1622-1635
- Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1081-1088
- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T et al. Usefulness of diffusion-weighted mri with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53-60
- Gasparini G, Harris AL. Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: Much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 1995;13:765-782
- Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998;28:68-77
- Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton mr spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:225-233
- Woodhams R, Kakita S, Hata H, Iwabuchi K, Umeoka S, Mountford CE et al. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: Evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:260-266
- Wang XZ, Wang B, Gao ZQ, Liu JG, Liu ZQ, Niu QL et al. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer: Correlation between apparent diffusion coefficient values and tumor proliferation. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:1360-1366
- Zelhof B, Pickles M, Liney G, Gibbs P, Rodrigues G, Kraus S et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance data with cellularity in prostate cancer. *BJU Int* 2009;103:883-888
- Tan CH, Wang J, Kundra V. Diffusion weighted imaging in prostate cancer. *Eur Radiol*
- Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, Brodbelt AR, Joyce KA, Walker C. Cellularity and apparent diffusion coefficient in oligodendroglial tumours characterized by genotype. *J Neurooncol* 2009
- Matsumoto Y, Kuroda M, Matsuya R, Kato H, Shibuya K, Oita M et al. In vitro experimental study of the relationship between the apparent diffusion coefficient and changes in cellularity and cell morphology. *Oncol Rep* 2009;22:641-648
- Jansen JF, Koutcher JA, Shukla-Dave A. Non-invasive imaging of angiogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Angiogenesis*;13:149-160
- Weidner N, Carroll PR, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with

- metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993;143:401-409
- Poon RT, Ng IO, Lau C, Yu WC, Yang ZF, Fan ST et al. Tumor microvessel density as a predictor of recurrence after resection of hepatocellular carcinoma: A prospective study. *J Clin Oncol* 2002;20:1775-1785
- Pruneri G, Ponzoni M, Ferreri AJ, Decarli N, Tresoldi M, Raggi F et al. Microvessel density, a surrogate marker of angiogenesis, is significantly related to survival in multiple myeloma patients. *Br J Haematol* 2002;118:817-820
- Heo SH, Jeong YY, Shin SS, Kim JW, Lim HS, Lee JH et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma: Correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. *Korean J Radiol*;11:295-303
- Sun HC, Tang ZY. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma: The retrospectives and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:307-319
- Lang P, Wendland MF, Saeed M, Gindele A, Rosenau W, Mathur A et al. Osteogenic sarcoma: Noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted mr imaging. *Radiology* 1998;206:227-235
- Vossen JA, Buijs M, Geschwind JF, Liapi E, Prieto Ventura V, Lee KH et al. Diffusion-weighted and gd-eob-dtpa-contrast-enhanced magnetic resonance imaging for characterization of tumor necrosis in an animal model. *J Comput Assist Tomogr* 2009;33:626-630
- Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A, Higuchi N, Okuda S, Kuribayashi S et al. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. *Magn Reson Imaging* 2009;27:355-359
- Mulkern RV, Barnes AS, Haker SJ, Hung YP, Rybicki FJ, Maier SE et al. Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range. *Magn Reson Imaging* 2006;24:563-568
- Klauss M, Lemke A, Grunberg K, Simon D, Re TJ, Wente MN et al. Intravoxel incoherent motion mri for the differentiation between mass forming chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Invest Radiol*;46:57-63