

# 반복적인 <sup>131</sup>I rituximab 방사면역치료를 시행 받은 비호지킨 림프종 환자 군에서 종양 부위의 영상기반 방사선 흡수선량 평가와 임상적 의의

원자력의학원 핵의학과<sup>1</sup>, 핵의학연구팀<sup>2</sup>, 내과<sup>3</sup>  
변병현<sup>1</sup> · 김경민<sup>2</sup> · 우상근<sup>2</sup> · 최태현<sup>2</sup> · 강혜진<sup>3</sup> · 오동현<sup>1</sup> · 김병일<sup>1,2</sup> · 천기정<sup>1,2</sup> · 최창운<sup>1</sup> · 임상무<sup>1</sup>

## Image-Based Assessment and Clinical Significance of Absorbed Radiation Dose to Tumor in Repeated High-Dose <sup>131</sup>I Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab) Radioimmunotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma

Byung Hyun Byun, M.D.<sup>1</sup>, Kyeong Min Kim, Ph.D.<sup>2</sup>, Sang Keun Woo, Ph.D.<sup>2</sup>, Tae Hyun Choi, Ph.D.<sup>2</sup>, Hye Jin Kang, M.D.<sup>3</sup>, Dong Hyun Oh, M.D.<sup>1</sup>, Byeong Il Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, Gi Jeong Cheon, M.D.<sup>1,2</sup>, Chang Woon Choi, M.D.<sup>1</sup>, and Sang Moo Lim, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Lab. of Nuclear Medicine Basic Research, and <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul, Korea

**Purpose:** We assessed the absorbed dose to the tumor ( $Dose_{tumor}$ ) by using pretreatment FDG-PET and whole-body (WB) planar images in repeated radioimmunotherapy (RIT) with <sup>131</sup>I rituximab for NHL. **Materials and Methods:** Patients with NHL (n=4) were administered a therapeutic dose of <sup>131</sup>I rituximab. Serial WB planar images after RIT were acquired and overlaid to the coronal maximum intensity projection (MIP) PET image before RIT. On registered MIP PET and WB planar images, 2D-ROIs were drawn on the region of tumor (n=7) and left medial thigh as background, and  $Dose_{tumor}$  was calculated. The correlation between  $Dose_{tumor}$  and the CT-based tumor volume change after RIT were also analyzed. The differences of  $Dose_{tumor}$  and the tumor volume change according to the number of RIT were also assessed. **Results:** The values of absorbed dose were  $397.7 \pm 646.2$  cGy (53.0~2853.0 cGy). The values of CT-based tumor volume were  $11.3 \pm 9.1$  cc (2.9~34.2 cc), and the % changes of tumor volume before and after RIT were  $-29.8 \pm 44.3\%$  (-100.0%~+42.5%), respectively.  $Dose_{tumor}$  and the tumor volume change did not show the linear relationship ( $p > 0.05$ ).  $Dose_{tumor}$  and the tumor volume change did not correlate with the number of repeated administration ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** We could determine the position and contour of viable tumor by MIP PET image. And, registration of PET and gamma camera images was possible to estimate the quantitative values of absorbed dose to tumor. (Nucl Med Mol Imaging 2009;43(1):60-71)

**Key Words:** Radioimmunotherapy, dosimetry, PET, PET/CT, lymphoma

### 서 론

방사면역치료(radioimmunotherapy, RIT)는 종양에 특이

적인 항체에 높은 에너지의 방사선을 방출하는 방사성동위원소를 항체에 표지하여 체내에 투여함으로써 종양세포에 특이적인 치료효과를 내는 진료 기술로서, 오늘날 여러 종류의 암에 대한 방사면역치료 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>1-6)</sup> 특히, 비호지킨 림프종 환자에게 방사면역치료가 효과적이 알려져 있으며,<sup>7-11)</sup> 최근에는 첫번째 방사면역치료에서 반응을 보였던 비호지킨 림프종 환자군에게 방사면역치료를 재시행하는 것이 안전하고 효과적인 치료 방법임이 보고되고 있다.<sup>12-14)</sup>

전신과 골수를 포함한 장기 및 종양에 대한 적절한 방사선의 내부 흡수선량평가(Medical Internal Radiation

• **Received:** 2008. 11. 17. • **Revised:** 2009. 2. 16.  
• **Accepted:** 2009. 2. 24.  
• Address for reprints: Sang Moo Lim, MD, PhD., Department of Nuclear Medicine, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, 215-4, Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea  
Tel: 82-2-970-1213, Fax: 82-2-970-1341  
E-mail: smlim328@kcch.re.kr

Dosimetry, MIRd)를 통해 방사면역치료의 평가와 계획을 수립함으로써 방사면역치료의 독성을 최소화하는 동시에 치료효과를 높일 수 있다.<sup>15)</sup> 방사면역치료에서 전신 및 골수에 대한 방사선 내부 흡수선량평가는 연속적인 평면방출영상과 혈중방사능 측정을 이용하는 통상적인 방법으로 구할 수 있으나, 종양에 대한 선량을 하고자 할 경우 이러한 방법은 평면방출영상에서 종양의 위치와 크기가 불분명한 경우가 많기 때문에, CT나 MRI 등의 3차원적인 해부학적 영상과 PET이나 SPECT 등의 3차원적 방사능 분포정보를 이용하는 연구가 많이 이루어지고 있다.<sup>16-19)</sup>

이 연구에서는 <sup>131</sup>I로 표지한 CD20 단일항체(rituximab)를 이용한 림프종 환자의 반복적인 방사면역치료에서 연속적인 평면방출영상을 이용하여 종양의 방사선 흡수선량을 평가할 때, 평면방출영상과 PET영상을 함께 이용함으로써 기존의 평면방출영상만을 이용하는 방법보다 개선된 종양 부위의 방사선 흡수선량의 평가방법을 제시하였다. 그리고

이 방법으로 평가한 종양의 흡수선량과 부피 감소율의 관계에 대해서도 함께 분석하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

이 연구에서는 2004년부터 2007년까지 고식적인 항암화학요법에 대해 불응성인 비호지킨 림프종 환자로서 본 병원에서 <sup>131</sup>I 표지 rituximab (Mabthera<sup>®</sup>, Roach)을 이용한 방사면역치료를 3회 이상 시행 받은 환자군에서, 방사면역치료 전 7일 이내에 촬영한 PET/CT영상의 비조영제 CT의 횡단면 영상에서 주변의 정상 구조물(위장관, 근육 및 혈관 등)과 명확한 경계구분이 가능한 단경 10 mm 이상의 림프절 병소가 관찰되는 환자들을 대상으로 하였다. 대상 환자는 총 4명으로서 이들 중 2명은 남성, 2명은 여성이었고, 연령은 49.5±11.9세였다. 조직학적으로는 맨틀세포 림프종(Mantle cell lymphoma) 이 두 명, 큰세포성 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma)과 소포성 림프종(follicular lymphoma) 환자가 각각 한 명씩 포함되었다 (Table 1).

4명의 환자들에서 방사면역치료 이전에 PET/CT에서 측정 가능한 병소들은 모두 7개였다. 병소들을 위치 별로 분류해보면 우측 서혜부림프절이 2개이고, 우측 겨드랑림프절, 창자간막림프절, 대동맥주위림프절, 대동정맥림프절

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	Number of patients (%)
Median age (range), years	49.5±11.9
Male, N (%)	2(50)
Histological feature	
mantle cell	2 (50)
diffuse large B-cell	1 (25)
follicular	1 (25)

Table 2. Absorbed Doses of Tumor and Therapeutic Characteristics

Pt. No.	Cell type	Site	No. of RIT*	Absorbed dose (cGy)	Pre-RIT tumor volume (cc)	% change of tumor volume	Pre-RIT SUVmax	% change of SUVmax
1	DLBL <sup>†</sup>	Rt. axilla	1st	112.9	2.95	-73.1	11.9	-91.4
			2nd	279.5	5.67	-65.4	9.0	-40.9
			3rd	118.3	6.99	-55.8	8.9	-81.8
		Rt. inguinal	1st	76.3	4.03	-73.1	6.6	-61.5
			2nd	232.5	4.55	-55.2	4.2	-67.2
			3rd	111.8	3.24	-69.7	5.4	-82.5
2	MCL <sup>‡</sup>	mesentery	1st	2853.0	5.71	+11.5	9.1	+18.0
			2nd	372.7	10.38	+16.2	8.6	-10.6
			3rd	265.8	9.86	+6.9	10.1	-8.5
			4th	325.6	13.12	+2.4	11.1	-11.2
3	MCL <sup>‡</sup>	paraaortic	1st	140.1	7.34	+30.3	4.8	+25.6
			2nd	160.4	9.08	-63.6	6.0	+1.8
			3rd	85.0	32.89	+10.0	7.7	+14.9
		Rt.inguinal	1st	65.7	22.28	-100.0	4.4	-100.0
			2nd	185.4	11.55	+42.5	3.4	-7.0
			3rd	1503.0	4.87	-7.6	3.0	+36.7
4	FL <sup>§</sup>	aortocaval	1st	241.9	13.16	-33.7	9.4	-33.2
			2nd	732.0	3.47	-100.0	7.2	-100.0
			3rd	53.0	21.99	-51.7	9.4	-65.8
		caval	1st	207.6	10.1	+21.2	13.5	-15.4
			2nd	231.0	34.21	-18.0	12.8	-26.7
			3rd	53.0	21.99	-51.7	9.4	-65.8

\*RIT, radioimmunotherapy; <sup>†</sup>DLBL, diffuse large B-cell lymphoma; <sup>‡</sup>MCL, mantle cell lymphoma; <sup>§</sup>FL, follicular lymphoma; -, decrease of tumor volume after RIT; +, increase of tumor volume after RIT; ||Rt, right

및 가쪽아래대정맥림프절이 각 1개씩이었다. 측정 가능한 병소들을 방사면역치료의 횟수에 따라 분류해보면 2회 치료한 병소가 1개, 3회 치료한 병소가 5개, 그리고 4회 치료한 병소가 1개였다. 따라서, 방사면역치료 후 병소의 흡수 선량 및 부피변화에 대한 평가가 총 21회 이루어졌다 (Table 2).

## 2. Rituximab의 <sup>131</sup>I표지

Rituximab 10분자 당 방사요오드 1 원자의 비율로 표지하기 위하여 rituximab을 <sup>131</sup>I과 iodo-bead 또는 iodogen이 들어있는 tube에 넣고 실온에서 1시간 방치하였다. 이렇게 표지된 <sup>131</sup>I 표지 rituximab의 비방사능(specific activity)은 10 mCi/mg이었다. 표지반응이 완료된 <sup>131</sup>I 표지 rituximab을 1-4 mg/mL의 농도가 되도록 생리식염수를 사용하여 희석한 다음 주사제로 만들었다.

<sup>131</sup>I으로 표지된 rituximab 주사제의 품질은 다음과 같이 평가하였다. 방사화학적 확인을 위해서 <sup>131</sup>I 표지 rituximab을 acetone을 전개용매로 하여 여지 크로마토그래프법에 따라 전개하여 시험했고, 원점부근 이외의 방사능은 총 방사능의 10% 이하였다. 방사핵종의 확인을 위해 감마선측정법의 감마선스펙트로미터에 의한 스펙트럼측정법에 따라 방사능을 측정했을 때 시험 당시 표지된 <sup>131</sup>I 이외의 방사능은 총방사능의 0.3% 이하였다. 박테리아 엔도톡신 검사를 위해 환자에 주입되는 <sup>131</sup>I 표지 rituximab 주사제 0.2 ml를 limulus ameocyte lysate (PYROTELL<sup>®</sup>, Cape Cod) single test vial 에 넣고 37°C에서 1시간동안 반응한 다음 겔형성 여부를 관찰하였고, 실험한 용량 전체에서 168 EU 이하임을 확인하였다. 무균시험은 직접 배양법으로 증식되는 미생물(세균 또는 진균)의 유무를 시험하였다. 세균 성장 관찰을 위하여 FTM (Fluid Thioglycolic Medium)과 진균 성장관찰을 위하여 TSB (Tryptic Soy Bean Medium)에 <sup>131</sup>I 표지 rituximab 주사제 0.1 ml를 각각 접종하고, 30-35°C와 20-25°C에서 14일 이상 배양하고 3-5일째에 1회, 7-9 일째에 1회 및 배양최종일까지 모두 3회, 균의 발육의 유무를 관찰하여 세균이 자라지 않음을 확인하였다. <sup>131</sup>I 표지 rituximab 주사제의 성상은 무색, 투명한 맑은용액이었고, pH는 4.5-8.0의 범위내에 있었다.

## 3. 방사면역치료

방사면역치료 이전의 전 처치로서 diphenhydramin과 acetaminophen을 투여하였다. 이후 방사선 격리실에서 <sup>131</sup>I이 표지되지 않은 rituximab 70 mg을 5분간 환자에게 정맥 주사한 뒤, 곧 이어 <sup>131</sup>I 표지(7270.5±1276.5 MBq, (196.5±

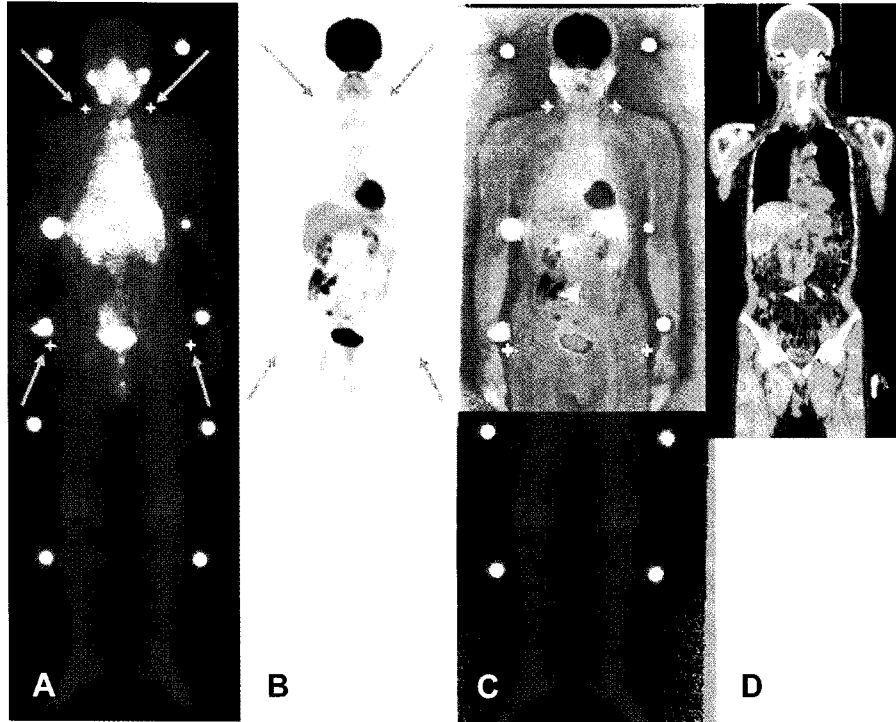
34.5 mCi)) rituximab을 15분에 걸쳐 정맥 주사하고 마지막으로 생리식염수 20 cc를 추가로 주사하였다. 치료 도중 환자의 심박수, 호흡수 및 심전도 변화를 지속적으로 관찰하였다. 모든 환자들은 방사면역치료 2일 전부터 Lugol용액을 복용하도록 하였으며, 치료 전 주치의가 환자에게 치료에 대한 충분한 설명을 한 뒤, 본인의 동의서를 받았다.

## 4. 감마카메라를 이용한 평면방출영상의 촬영

방사면역치료 영상획득에는 고에너지 평행조준기가 부착된 이중헤드 감마카메라(Bodyscan-Scintron, MiE Germany)가 이용되었다. 환자가 없는 상태에서 <sup>57</sup>Co 평면선원을 이용하여 공백촬영(blank scan)을 시행하였고, <sup>131</sup>I 표지 rituximab을 정맥 주사하기 전에 같은 환자에 대한 투과촬영(transmission scan)을 시행하였다. <sup>131</sup>I 표지 rituximab을 투여한지 5분, 6시간, 24시간, 48시간 및 72시간 후에 각각 감마 카메라를 이용하여 전신에 대해 전면(anterior)과 후면(posterior) 평면방출영상을 동시에 얻었다. 각 평면방출영상을 획득할 때, 영상계수로부터 체내 분포 방사능량의 추정 및 전신 불응시간 보정에 사용하기 위해 10개의 표준선원(standard source)을 준비하여 환자의 양 측면에 놓고 함께 촬영을 하였다. 표준선원은 직경 2 cm인 작은 플라스틱 바이알에 각각 다른 방사능(9.25 MBq, 18.5 MBq, 37 MBq, 55.5 MBq 및 74 MBq)을 갖는 3 cc 부피의 액체선원을 채워 사용하였다(Fig. 1).

## 5. PET/CT의 촬영

모든 환자들에서 방사면역치료 전 7일 이내에 림프종의 병기결정 목적으로, 방사면역치료 후 1개월이 되는 시점에서 치료반응 평가목적으로 전신 <sup>18</sup>F-FDG영상을 얻었다. 전신 PET영상획득을 위해 환자들은 PET 스캔 전 적어도 6시간 이상 금식하도록 하였고, FDG 투여 직전에 측정된 혈당이 120 mg/dL를 초과하는 경우는 없었다. 환자들의 전신촬영에는 Biograph6 (Siemens Medical System, Knoxville, TN) 또는 Discovery LS (GE Medical Systems, Waukesha, WI) PET/CT 스캐너가 이용되었다. 대상환자들은 FDG (370 MBq)를 정맥주사로 투여 받은 후 50분동안 대기한 후에 PET/CT스캐너로 이동하여 전신촬영을 하였다. 전신 PET/CT촬영은 CT 영상을 먼저 얻은 후 방출 PET영상을 얻었고, CT영상획득에 조영제는 사용하지 않았다. 두 PET/CT의 단위 bed당 촬영시간은 Biograph6는 4분이었고, Discovery LS는 6분이었다. 두 PET/CT의 PET영상재구성에는 CT영상을 이용한 감쇠보정을 포함한 OS-EM방법을 이용하였다.



**Figure 1.** The coronal MIP PET image (B) was overlaid to WB planar image (A) by means of registration using 4 fiducial marks (bilateral shoulder and buttock) implemented in AMIDE software. Registered MIP PET and WB planar image (C) and the coronal image of CT scan (D) are shown. Arrows indicate the fiducial marks, and arrowheads indicate the region of abdominal tumor.

## 6. 감마카메라 평면영상과 PET영상의 중첩

감마카메라의 전면 및 후면 평면방출영상은 감쇠보정과 함께 기하학적 평균(geometric mean)영상으로 변환하였다. 각 시간대별 기하학적 평균 감마평면영상은 전신 PET영상의 관상면(coronal)의 최대강도투사(Maximal Intensity Projection, MIP)영상과 중첩(overlap)하였다. 감마카메라의 전신영상과 PET의 MIP영상의 중첩을 위해 두 영상에서 각각 환자의 어깨에 수평(horizontal)으로 그은 선과 머리의 양쪽 경계에 수직(vertical)으로 그은 선이 만나는 점 2개와 방광의 가장 아래 부분에서 수평으로 그은 선과 양쪽 엉덩이(buttock)가 만나는 점 2개 등 총 4개의 해부학적 경계표(landmark)를 표시하였다. 그리고 경계표가 표시된 PET영상과 감마카메라 평면영상을 영상의 중첩기능이 포함된 소프트웨어(AMIDE, <http://amide.sourceforge.net>, Molecular Imaging Program at Stanford, CA)를 이용하여 환자의 경계표가 잘 일치하도록 수작업으로 중첩작업을 수행하였다(Fig. 1).

## 7. 방사면역치료 전 종양의 부피 측정

방사면역치료를 받기 전 1주일 이내에 촬영한 PET/CT

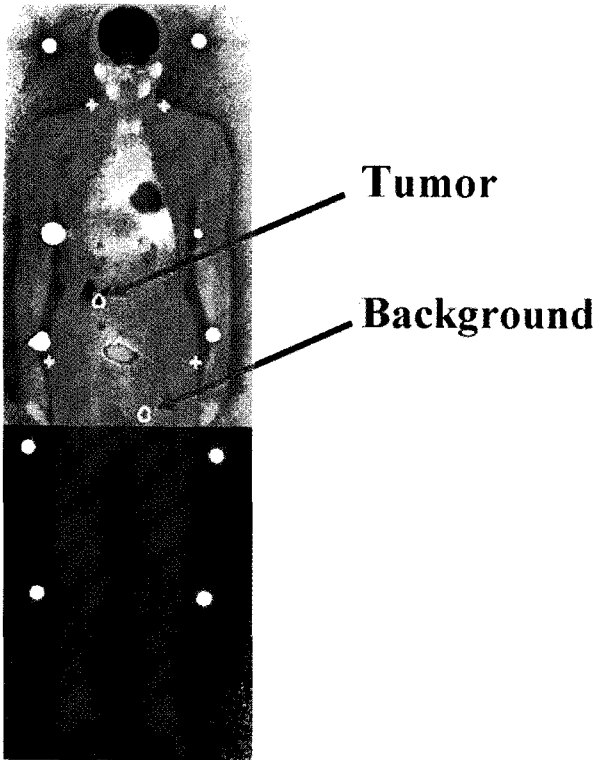
검사로 얻은 CT영상에서 종양이 포함된 CT횡단면들을 선택하였다. 선택된 각 횡단면에서 종양부위의 경계면을 따라 관심영역을 그려 관심영역의 면적을 구한 후, 각 횡단면상의 종양부위의 관심영역의 면적과 각 횡단면상의 두께를 곱한 후, 각 횡단면상의 부피를 모두 합하여 종양의 부피를 구하였다. 종양의 관심영역의 설정은 앞의 감마카메라와 PET영상의 중첩에 사용된 소프트웨어를 사용하였다.

## 8. 방사면역치료 전 종양의 SUV 측정

방사면역치료를 받기 전 1주일 이내에 촬영한 PET/CT 검사에서 위에서 정한 각각의 종양부위에 횡단면의 관심영역을 정한 다음, 가장 높은 SUV를 나타내는 화소의 SUV를 각각 종양의 SUV<sub>max</sub>로 정의하였다.

## 9. 종양의 방사선 흡수선량 평가

종양의 흡수선량의 추정은 일반적으로 사용되는 MIRDOSE 방법을 기반으로 수행하였다. 종양에 흡수된 평균 흡수선량( $\bar{D}(r_1 \leftarrow r_2)$ )은 다음과 같은 식을 이용하여 구하였다.



**Figure 2.** On registered MIP PET and WB planar images, both 2D-ROIs were drawn on the region of tumor and left medial thigh as background. The shape of 2D-ROI of tumor was determined from the MIP PET image.

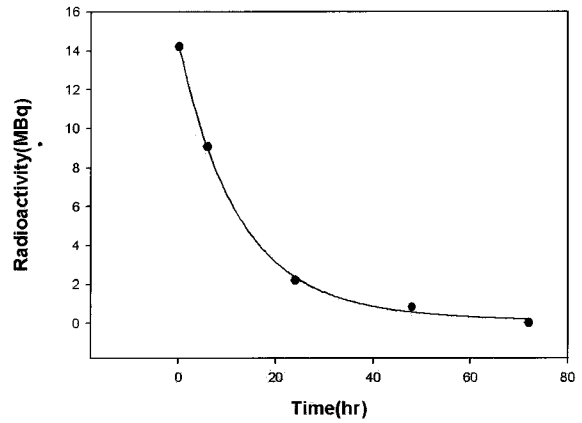
$$\bar{D}(r_t \leftarrow r_s) = \tilde{A} \times \frac{1}{m_k} \times \sum_i \Phi_i(r_t \leftarrow r_s) \Delta_i \quad (1)$$

식(1)에서  $\tilde{A}$ 는 선원장기(s)에 집적된 누적방사능량,  $m_k$ 는 표적종양(t)의 질량,  $\Phi_i(r_t \leftarrow r_s)$ 는 선원장기(s)에서 방출되는 i종류의 방사선 에너지 중 표적종양(t)에 흡수되는 에너지의 비(즉 흡수분획),  $\Delta_i$ 는 집적된 방사성핵종의 방사능 붕괴시 방출되는 특정 방사선의 수와 그 방사선의 평균에너지를 곱한 값(즉, 평균 흡수선량 계수)이다.

이 연구에서 사용된  $^{131}\text{I}$ 의 경우, 방사선에 의한 종양의 흡수선량의 추정에는 감마선이 미치는 영향이 무시 가능할 정도로 작아 베타선에 의한 흡수선량만을 고려하면 되기 때문에 흡수분획  $\Phi_i(r_t \leftarrow r_s)$ 은 1이 되므로 위의 (1)식은 다음과 같이 간단한 형태로 정리할 수 있다.

$$\bar{D} = \tilde{A} \times \frac{1}{m_k} \times \Delta \quad (2)$$

위의 식에서  $\Delta$ 는 베타선중에서 89.8%에 달하는 191 keV 1차중요방출(primary important emission)만을 고려하여  $0.366 \text{ rad} \cdot \text{g} / \mu\text{Ci} \cdot \text{hr}$  ( $= 2.762 \times 10^{-14} \text{ Gy} \cdot \text{kg} / \text{Bq} \cdot \text{s}$ )의 값을 이



**Figure 3.** Accumulated radioactivity of tumor region was calculated using the time-radioactivity curve of tumor region.

용하였다.

감마카메라의 평면영상에서 종양부위의 영상계수(count/pixel)을 방사능값(Bq/cc)으로 변환하기 위해 각 시간대별 감마카메라 평면방출영상에 포함된 10개의 표준선원 중 한 쪽의 표준선원 5개 부위에 직경 2 cm인 원형의 관심영역(region of interest, ROI)을 각각 그린 다음, 평면방출영상으로부터 각 영역의 계수를 측정하였다. 이로부터 각 환자의 시간대 별 표준 선원의 방사능(x)-평면방출영상에서 측정된 계수(y)에 관한 다음과 같은 일차 선형관계식을 구하였다.

$$\text{평면방출영상에서 표준선원영역의 계수} = a \times \text{표준선원의 방사능} + b \quad (3)$$

식 (3)에서 표준선원의 방사능은 이미 알고 있는 값이며, a 및 b는 환자 및 촬영 시간에 따라 변한다. 감마카메라의 평면방출영상과 PET의 MIP영상을 중첩한 각 시간대 별 영상으로부터 종양과 왼쪽 안쪽 넓적다리(left medial thigh)의 정상조직에 각각 같은 면적의 관심영역을 자유 곡선으로 그렸고(Fig. 2), 각 시간대별로 평면방출영상에서 측정된 종양영역 계수의 기하학적 평균(geometric mean) 값을 식 (3)에 대입하여 각 시간대별 종양영역의 방사능을 구하였다. 위와 같은 방법으로 왼쪽 안쪽 대퇴부 관심영역 계수의 기하학적 평균값을 (3)식에 대입하여 배경(background)영역의 시간대 별 방사능을 구하였다. 종양영역의 방사능에서 배경영역의 방사능을 감산하여 시간대 별 종양만의 방사능을 구하였다. 이로부터 종양 자체의 시간-방사능 곡선을 얻고, 곡선 아래면적을 계산하여 종양의 누적방사능량( $\text{mCi} \cdot \text{hr}$ ,  $\tilde{A}$ )을 구하였다(Fig. 3).

식 (2)에서  $m_k$  는 종양의 질량으로서 방사면역 치료 전 1주일 이내에 촬영한 PET/CT의 CT영상으로부터 앞서 기술한 방법으로 구한 종양의 부피에 종양의 밀도가 1 g/cc이라 가정하여 계산하였다.

### 10. 방사면역치료 후 종양부피의 변화율

방사면역치료를 받기 전 1주일 이내와 1개월 후에 각각 촬영한 PET/CT검사로 얻은 CT영상에서 앞에서 기술한 바와 같이 각각 구한 종양의 부피로부터 아래의 공식을 이용하여 방사면역치료 전후의 종양부피 변화율을 계산하였다.

#### 종양의 부피 변화율(%)

$$= (\text{치료 후 종양부피(cc)} - \text{치료 전 종양부피(cc)}) \times 100(\%) / \text{치료 전 종양부피(cc)} \quad (4)$$

종양부위의 선정에서 방사면역치료 1달 후 PET/CT에서 국소적인 FDG섭취증가 소견이 사라진 병소는 CT영상에서 잔존 병소가 보이더라도 완전히 사라진 것으로 판정하였다.

### 11. 방사면역치료 후 SUVmax의 변화율

방사면역치료를 받기 전 1주일 이내와 1개월 후에 각각 촬영한 PET/CT검사서 앞에서 기술한 방법대로 구한 SUVmax로부터 방사면역치료 전후의 SUVmax 변화율을 다음과 같이 계산하였다.

#### 종양의 SUVmax 변화율(%)

$$= (\text{치료 후 SUVmax} - \text{치료 전 SUVmax}) \times 100(\%) / \text{치료 전 SUVmax} \quad (5)$$

방사면역치료 1달 후 PET/CT에서 국소적인 FDG섭취증가 소견이 사라진 병소는 SUVmax=0으로 판정하였다.

### 12. 통계적 분석

종양의 평균 흡수선량과 방사면역치료 후 종양부피 변화율 간의 상관관계를 분석하였고, 방사면역치료의 반복 횟수에 따른 종양의 평균 흡수선량과 종양부피 변화율의 차이를 ANOVA 통계모델에 적용하여 분석하였다. 분석에는 통계분석용 프로그램(SPSS, SPSS Inc., Chicago, IL)을 이용하였고, 통계적 유의성은 p값 0.05를 기준으로 판정하였다.

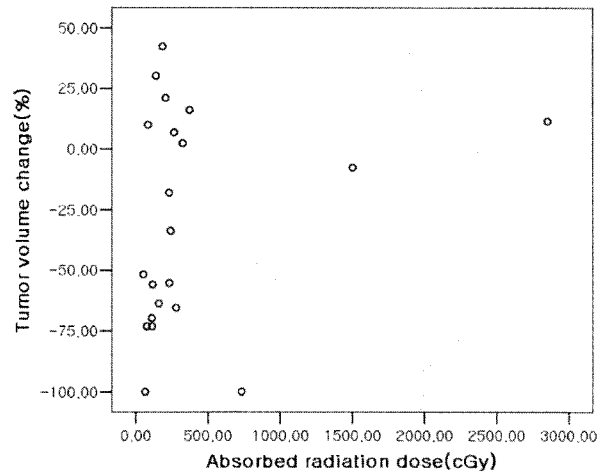


Figure 4. The absorbed radiation dose (cGy) to tumor and volume change (%) 1month after the radioimmunotherapy showed no statistically significant correlation (p=0.180, r=0.304).

## 결 과

### 1. 방사면역치료 전 종양의 부피 및 SUVmax

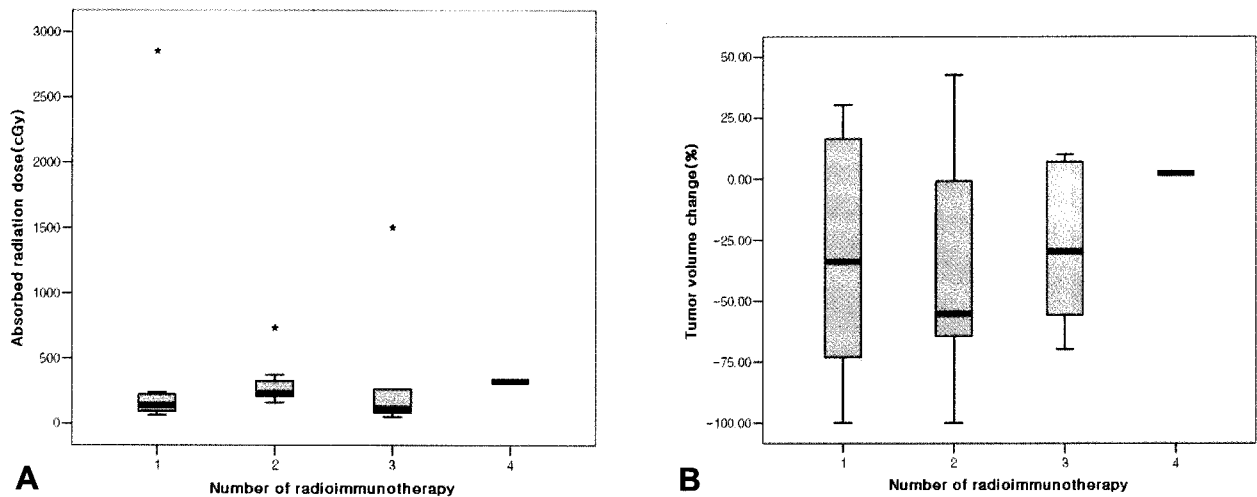
방사면역치료 이전에 종양의 부피는 11.3±9.1 cc (2.9~34.2 cc)이었으며, 종양의 SUVmax는 7.9±3.0 (3.0~13.5)이었다(Table 2).

### 2. 종양의 평균 흡수선량

방사면역치료 후 종양의 평균 흡수선량은 397.7±646.2 cGy (53.0~2853.0 cGy)이었다. 큰세포성 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma) 환자(n=1)에서 종양의 평균 흡수선량은 155.2±80.8 cGy (76.3~279.5 cGy)이었고, 맨틀세포 림프종(mantle cell lymphoma) 환자들(n=2)에서 종양의 평균 흡수선량은 595.6±897.9 cGy (65.7~2853.0 cGy)이었으며, 소포성 림프종(follicular lymphoma) 환자(n=1)에서 종양의 평균 흡수선량은 293.1±256.9 cGy (53.0~732.0 cGy)이었다. 대상 환자 중 세 명의 환자들에서는 각각 한 개의 병소가 다른 종양들보다 상대적으로 매우 높은 단위질량당 방사선 흡수선량을 보였다(창자간막림프절: 2853 cGy, 우측서혜부림프절: 1503 Gy, 대동정맥림프절: 735 cGy).

### 3. 종양의 부피 변화율과 SUVmax 변화율

방사면역치료 후 종양부피는 8.8±9.2 cc (완전소멸~36.1 cc)으로 -29.8±44.3% (-100.0%~+42.5%, -는 종양부피의 감소를 의미하고 +는 종양부피의 증가를 의미함)의 종양부피 변화율을 보였다. 큰세포성 B-세포 림프종(diffuse large



**Figure 5.** (A) Absorbed radiation dose (cGy) and (B) tumor volume change (%) 1 month after the radioimmunotherapy were not statistically significantly different according to the number of radioimmunotherapy ( $p>0.05$ ). (Thick horizontal bar: median; box: interquartile range; thin horizontal bar: extreme cases of individual variables; \*: outliers)

B-cell lymphoma) 환자(n=1)에서 종양부피의 변화율은  $-65.3\pm 8.16\%$  ( $-73.1\sim -55.2\%$ )이었고, 맨틀세포 림프종(mantle cell lymphoma) 환자들(n=2)에서 종양부피의 변화율은  $-5.1\pm 43.6\%$  ( $-100.0\sim +42.52\%$ )이었으며, 소포성 림프종(follicular lymphoma) 환자(n=1)에서 종양부피의 변화율은  $-36.4\pm 44.5\%$  ( $-100.0\sim +21.2\%$ )이었다.

방사면역치료 후 종양의 SUVmax는  $5.6\pm 3.6$  (완전소멸~11.4)으로  $-33.6\pm 43.2\%$  ( $-100.0\sim +36.7\%$ , -는 SUVmax의 감소를 의미하고 +는 SUVmax의 증가를 의미함)의 SUVmax 변화율을 보였다.

#### 4. 종양의 평균 흡수선량과 부피 변화율

종양의 평균 흡수선량과 종양부피 변화율 사이에는 유의한 상관관계가 없었다( $p=0.180$ ,  $r=0.304$ , Fig. 4).

#### 5. 방사면역치료의 반복횟수에 따른 종양의 부피 변화율 및 평균 흡수선량

RIT의 각 회차에 따른 종양의 부피 변화율은 1회차 RIT에서  $-30.9\pm 46.3\%$  ( $-100.0\sim +30.3\%$ ), 2회차 RIT에서  $-34.7\pm 45.1\%$  ( $-100.0\sim +42.5\%$ ), 3회차 RIT에서  $-27.9\pm 44.6\%$  ( $-69.7\sim +10.0\%$ ) 그리고 4회차 RIT에서  $+2.4\%$ 이었다.

RIT의 각 회차에 따른 종양의 평균 흡수선량은 1회차 RIT에서  $528.2\pm 674.6$  cGy ( $65.7\sim 2853.0$  cGy), 2회차 RIT에서 종양의 평균 흡수선량은  $313.3\pm 672.1$  cGy ( $160.4\sim 732.0$  cGy), 3회차 RIT에서 종양의 평균 흡수선량은  $356.1\pm 676.9$  cGy ( $53.0\sim 1503.0$  cGy) 그리고 4회차 RIT에서 종양

의 평균 흡수선량은 325.6 cGy이었다.

방사면역치료의 반복횟수에 따라서 종양의 부피 변화율( $p=0.905$ , ANOVA) 및 평균 흡수선량( $p=0.942$ , ANOVA)은 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 5).

## 고 찰

방사면역치료는 많은 양의 방사성의약품이 체내에 직접 주입되므로 종양에 대한 치료효과와 더불어 전신 장기에 대한 독성을 함께 나타내게 된다. 이상적인 방사면역치료는 종양에 가능한 많은 양의 방사선이 도달하도록 하는 동시에 전신의 장기에는 적은 양의 방사선이 흡수되도록 하여, 치료효과를 높이고 방사선에 의한 부작용을 줄이는 것이다. 이를 위해서는 내부 흡수선량 평가를 통해 방사면역치료에 따른 전신 및 중요 장기에 대한 치료과정의 안정성 평가와 더불어 종양에 대한 치료반응평가가 적절히 수행되어야 할 필요가 있으며, 많은 연구자들이 다양한 방법으로 보다 정확하고 재현성 있는 방사선 흡수선량 평가방법을 연구해왔다.<sup>20)</sup>

흡수선량 평가법에서 아직 가장 많이 사용되는 방법은 방사성의약품의 투여 후 정량적 평면방출영상을 연속적으로 얻어 방사성의약품의 체내 잔류시간을 구함으로써 전신의 흡수선량을 구하는 방법이다. 이 방법은 임상현장에 적용하기 간편하며, 이미 많은 경험이 축적되어 있으므로, 임상데이터 획득과 분석에 바로 적용하기에 적합하다. 이 방법에서는 평면 방출영상에서 종양을 포함한 관심

부위가 잘 보일 경우 관심부위의 경계를 평면방출영상에 그려서 관심영역을 정한 뒤 이 영역에서 방사능의 체류시간을 구하게 된다.<sup>21)</sup> 방사면역치료를 정상 조직에 비해 종양에 특이적으로 많은 양의 방사선이 흡수되도록 하는 것이 목표이며, 이 경우 전신 감마영상에서 종양 부위의 높은 섭취를 관찰할 수 있을 것으로 기대할 수 있다. 하지만, 종양 외에도 체내에 정상적으로 분포하는 항원(예: CD 20)에 대한 <sup>131</sup>I rituximab 의 비특이적 결합과 위장관 및 골수 등의 생리적인 섭취로 인해 전신 감마영상에서 종양 외의 배경부위의 섭취가 증가함으로써 상대적으로 종양부위에서 뚜렷하게 높은 섭취를 찾기 어려울 수 있으며, 이 연구에서 분석한 대부분의 병소들도 전신 감마영상에서 종양이 뚜렷하게 관찰되지 않았다.

전신 감마영상에서 종양의 섭취가 뚜렷하게 관찰되지 않는 이유로서 비교적 높은 배경 섭취 외에도 고려해야 할 요소로서 종양의 크기를 생각해 볼 수 있다. 저자들의 연구에서 반복적인 방사면역치료를 시행하지 않아서 분석대상에는 포함되지 않았으나, 종양의 직경이 6 cm 이상으로 매우 큰 환자의 전신 감마영상에서 배경보다 섭취가 매우 높고 경계가 뚜렷한 종양을 확인할 수 있었고 종양의 형태와 크기가 PET/CT에서 관찰되는 종양의 형태 및 크기와 거의 일치하였다. 즉, 종양의 크기가 매우 큰 경우에는 삼차원적인 공간의 합을 이차원적인 영상으로 나타내는 평면영상인 전신 감마영상에서 종양부위와 중첩되는 배경영역이 상대적으로 매우 적을 것이며 이로 인해 종양부위의 섭취가 높아보여서 육안적으로 명확히 관찰되는 것으로 생각할 수 있다. 반대로, 종양의 크기가 작은 경우에는 전신 감마영상에서 종양부위의 배경영역이 상대적으로 많이 중첩되어 종양의 섭취를 육안적으로 확인하기가 상대적으로 어려울 것임을 예상할 수 있다.

림프종은 그 특성 상 종양을 포함한 크기가 작은 림프절 병소의 군집을 이루는 경우가 많은데, 이는 <sup>131</sup>I rituximab 전신 감마영상에서 감마 카메라의 비교적 낮은 해상도와 낮은 표적 대 장기 섭취 비에 의한 이상적이지 않은 영상의 중요한 원인이 라 볼 수 있다.

이와 같이 배경영역의 섭취와 종양의 작은 크기 및 작은 병소들이 군집을 이루는 림프종 자체의 특성으로 인해 <sup>131</sup>I rituximab 전신 감마영상에서 종양의 섭취를 육안적으로 확인하기 어려운 경우가 있으며, 이런 경우에 평면영상만으로는 종양 부위의 방사선 흡수선량 평가에 제한이 있기 때문에 다른 해부학적 영상(CT 또는 MRI)를 이용하여 관심영역의 위치와 부피를 구하여 관심부위의 흡수선량을 평가할 수 있다.<sup>22)</sup> CT영상으로부터 종양의 경계를 얻은 후 감

마카메라의 평면방출영상에 종양의 경계를 확인하여 정의할 수 있으나, 3차원적인 단층영상으로부터 2차원 평면방출영상으로 종양영역을 정확하게 정의하는 것은 기술적으로 간단하지 않으며, 또한 이에 적합한 보편적인 영상처리 방법도 아직 알려져 있지 않아, CT영상과 평면방출영상을 직접 사용하는 방법은 시간과 비용 및 인력 측면에서 볼 때 실제 임상에서 모든 방사면역치료 환자를 대상으로 적용하기에는 무리가 있다. 이에, 저자들은 현재 임상에서 널리 보급되어 이용되고 있는 전신 감마영상과 FDG-PET 영상을 이용하여 가능한 한 오차가 적은 종양부위 흡수선량 평가 방법으로서 FDG-PET MIP영상과 전신 감마영상을 중첩하는 방법을 제시하였다.

최근에는 다른 연구팀들에서 환자 개인별로 3차원적 영상분석을 통해 보다 정교한 선량평가 방법이 시도되고 있는데, CT나 MRI에서 환자의 해부학적 정보를 얻고 SPECT나 PET에서 방사능의 분포정보를 얻어서 개별 환자의 3차원적 흡수선량을 구할 수 있다.<sup>18,19)</sup> 이 연구에서는 <sup>131</sup>I 표지 항체를 이용한 방사면역치료의 평가도 향후 SPECT/CT와 같은 3차원적 융합영상법을 이용하면 보다 정확한 흡수선량평가가 가능할 것이다.

이 연구에서는 종양의 경계를 명확하게 파악하기 위한 방법으로 FDG-PET을 이용하였다. FDG-PET은 비호지킨 림프종에 대한 예민도와 특이도가 기존의 해부학적 영상법과 비교하여 우수하거나, 적어도 뒤떨어지지 않는 것으로 보고되고 있다.<sup>23-26)</sup> 본 연구에서는 이를 근거로 방사면역치료 후 연속적으로 구한 전신 감마영상에 PET영상으로부터 얻은 관상면상의 최대강도투사 영상을 중첩시키고, 그 위에 종양의 경계를 그렷다. PET의 최대강도투사영상은 기존의 CT영상처럼 3차원적인 종양의 분포를 확인할 수 있고, 종양의 위치와 크기의 분별을 위한 영상의 대조도는 CT영상에 비해 높아, 작은 크기의 종양들의 전신분포위치와 크기의 분간이 CT에 비하여 용이하였다(Fig. 1). 영상을 중첩하는 과정에서 감마영상과 PET영상에 같은 위치임을 확인하기 위한 일정한 해부학적 표지자가 필요했는데, 이를 위해서 머리, 어깨, 방광, 엉덩이 등 두 가지 영상 모두에서 비교적 명확하게 관찰될 수 있는 구조물을 경계로 정하였다. FDG-PET에서 종양의 경계를 정하는 방법으로는 육안적으로 경계를 구하는 방법, 특정한 SUV를 기준으로 하여 이보다 높은 SUV를 갖는 부분의 부피만을 구하는 방법, 그리고 관심영역 내 최대 SUV의 특정% 이상의 SUV를 나타내는 영역의 부피만을 구하는 방법 등이 제시되고 있으나, 아직까지 표준으로 널리 인정된 방법은 없다.<sup>27-33)</sup> 실제 대상환자들의 방사면역치료 전 FDG-PET의 관상면상 최대강



도투사영상에서 인접한 정상 장기와 종양의 경계가 비교적 명확하게 관찰되었고, 육안적 방법으로 손쉽게 종양의 경계를 그릴 수 있었다(Fig. 1).

종양의 부피 측정은 전신 PET/CT에 포함된 CT를 이용하였다. 원자력병원에서는  $^{131}\text{I}$  rituximab을 이용한 림프종 환자의 방사면역치료 임상연구 프로토콜에 따라 방사면역치료 전과 치료 후 1개월이 되는 시점에서 전신 PET/CT를 촬영하고 있는데, PET/CT를 이용하면 한 번의 촬영으로 전신의 병소를 관찰할 수 있으며 SUV를 이용한 반정량적 치료반응 평가가 가능한 장점이 있다. 이 연구에서 PET/CT의 CT를 촬영할 때에는 조영제를 사용하지 않았으나, 치료 전과 후에 조영제를 사용하여 촬영한 고식적 CT영상을 참고하여 PET/CT영상을 분석함으로써 종양과 혈관 부위를 별다른 어려움 없이 구분할 수 있었다. 또한, 본 연구에 포함된 림프종 환자들에서는 PET/CT에서 종양 부위에 비교적 그 정도가 높고 경계가 명확한 FDG 섭취 증가를 보였으므로 종양과 정상 구조물의 구분에 추가적인 정보를 얻을 수 있었다.

이 연구에서는 종양이 위장관과 경계가 불분명하거나 위장관 내에 위치하여 소화기의 생리적 움직임에 따라 PET/CT에서 관찰되는 종양의 위치가 촬영시점에 따라 유의하게 변하는 병소는 분석 대상에서 제외하였다. 이러한 병소들을 분석대상에 포함하였을 경우, 전신 감마영상과 PET/CT의 촬영시점이 다름으로 인해 각각의 영상에서 종양이 관찰되는 위치가 서로 다른 오류가 발생할 가능성이 있기 때문이다. 표 2의 2번 환자는 종양이 창자간막림프절에 위치하고 있으며, 이 부위는 위장관의 생리적인 운동의 영향으로 종양의 위치가 변할 가능성이 있다. 하지만, 이 환자의 경우에는 방사면역치료 전과 후에 촬영한 PET/CT 영상의 MIP 및 단면 영상에서 육안적으로 확인한 종양의 위치변화가 없었으며, 따라서 저자들은 전신 감마영상과 FDG-PET MIP 영상에서 관찰되는 병변의 위치가 같을 것으로 판단하였다. 이 환자에서 방사면역치료 전과 후에 창자간막림프절 부위 종양의 위치변화가 거의 없었던 이유는 종양과 주변 창자간막의 유착이 심하여 위장관의 운동에 따른 영향이 매우 적었을 가능성을 고려해볼 수 있겠다.

저자들은 전신 감마영상에서 배경영역을 종양영역과 인접한 부위가 아닌 왼쪽 안쪽 넓적다리의 정상조직으로 정하였다. 이는 4명의 환자들에서 림프종 병소들이 대부분 복강내에 위치하고 있어서 종양주변의 정상적인 위장관 방사능이 비교적 강하게 보였으며, 이로 인해 배경영역의 평가가 곤란했기 때문이다. 왼쪽 안쪽 대퇴부는 주변에 정상적으로 강한 방사능을 가져서 인접영역의 방사능 측정에 영

향을 줄 구조물이 없으면서, 표준선원으로부터 비교적 멀리 떨어져있어서 표준선원에 의한 영향도 상대적으로 적다고 할 수 있다. 그리고 시간대별 전신 평면영상에서  $^{131}\text{I}$  표지 rituximab의 체내분포는 비교적 전신에 고르게 분포되었으므로, 왼쪽 안쪽 대퇴부영역은 관심영역에서 떨어진 부위임에도 불구하고 정상 연부조직의 시간에 따른 방사능을 변화를 평가하기에 무리가 없을 것으로 판단하였다.

이 연구에서 방사면역치료 후 종양의 단위질량당 방사선 흡수선량은 평균  $397.7 \pm 646.2$  cGy (53.0~2853.0 cGy)로 측정되었다. 이와 유사한 방사면역치료에서 종양에 대한 흡수선량평가에 대한 연구를 수행한 Korál 등<sup>34)</sup>은 여포성 비호지킨 림프종 환자에 대한  $^{131}\text{I}$  표지 tositumomab을 이용한 방사면역치료에서 부분 관해 환자의 종양 30개에서 평균 방사선 흡수선량이  $369 \pm 54$  cGy이었으며, 완전 관해 환자의 종양 56개에서 평균 방사선 흡수선량은  $720 \pm 80$  cGy임을 보고하였다. 또한, Yuni 등<sup>35)</sup>은 76명의 비호지킨 림프종 환자들을 대상으로  $^{131}\text{I}$  tositumomab을 이용한 방사면역치료에서 종양의 평균 방사선 흡수선량이 554 cGy (61-2115 cGy)이었음을 보고하였다. 이러한 타 연구자들의 결과로 볼 때 이 연구에서 수행한 방사면역치료도 타 연구기관에서 수행된 치료결과와 대등한 성적이 기대된다.

세 명의 환자들에서는 각각 한 개의 병소가 상대적으로 매우 높은 단위질량당 방사선 흡수선량을 보였는데, 이 병소들은 종양부위의 시간-방사능 곡선이 시간이 경과하여도 비교적 평탄한 모양을 보여서 곡선아래면적이 매우 넓게 계산된 경우들이었다. 이러한 곡선의 모양을 나타낸 이유는 종양자체에서 방사성의약품의 체류시간이 길었기 때문일 가능성이 있겠으나, 종양과 인접한 위장관에서 방사성의약품의 배설이 신속하게 이루어지지 않아서 평면영상에서 이와 중첩된 종양부위의 곡선아래면적이 실제보다 높게 측정되었을 가능성을 배제할 수 없다. 이러한 평면영상 이용의 제한점은 향후 SPECT/CT와 같은 융합영상을 이용하게 되면 극복될 수 있을 것으로 예상된다.

비호지킨 림프종 환자에서 FDG-PET의 정량적 지표를 이용하여 치료 반응을 평가하고자 하는 연구들이 진행 중에 있다.<sup>36-38)</sup> 방사면역치료에서 치료효과를 내는 과정은 종양에 흡수된 방사선이 우선 종양의 대사능을 감소시키고 있어서 종양의 크기가 감소하는 것으로 이해할 수 있다. 이런 점에서 볼 때, FDG-PET의 정량적 지표는 방사면역치료 후 종양의 크기변화에 앞서 대사능의 변화를 파악함으로써 치료반응을 조기에 예측할 수 있을 것으로 기대된다. 하지만, 아직까지는 방사면역치료 후 FDG-PET의 정량적 지표를 이용한 평가 기준과 평가 시점에 대해서 추가적인

연구가 필요한 상황이므로, 이 연구에서는 방사면역치료에 대한 종양의 치료반응을 종양의 부피가 얼마나 감소하였는가를 기준으로 평가하였다. SUVmax의 변화율은 종양의 부피 변화율과 비교적 좋은 상관관계를 보였으나, 일부 병소에서는 상당한 차이를 나타내고 있어서 종양의 크기변화와 대사능 변화가 항상 일치하지는 않음을 보여주고 있다 (Table 2). 이처럼 종양의 크기와 대사능 변화에 차이가 있는 경우, 종양의 방사선 흡수선량이 미치는 영향에 대해서는 다수의 환자군에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

방사면역치료에서 종양의 흡수선량과 크기의 감소변화들간의 관계를 분석하기 위한 연구결과가 보고된 바가 있으나, 이 연구에서와 같은 2회 이상의 반복적인 투여에 의한 방사면역치료에 따른 종양의 치료반응과 흡수선량을 함께 분석하고 평가한 보고는 아직 없었다. 이 연구에서는 방사면역치료의 흡수선량 및 반복횟수와 종양부피의 변화율간에는 유의한 상관관계가 없었는데, 이는 분석에 이용된 종양의 크기가 이전 연구들에 비해 컸기 때문으로 여겨진다. 또한 대상 환자의 조직학적 구성이나 종양의 부피가 다양하여 방사면역치료에 대한 감수성의 차이가 이러한 결과에 많은 영향을 미친 것으로 여겨진다. 종양의 크기가 작거나 종양의 흡수선량이 많을수록 치료효과가 높으며,<sup>39)</sup> 방사선에 대한 종양세포들의 감수성의 차이에 따라 방사면역치료에서 치료에 반응을 보이는 종양은 그렇지 않은 종양에 비해 방사선 흡수선량이 6배까지 높을 수 있다는 이전 연구 보고<sup>40)</sup>가 있으므로, 향후 이러한 점들을 고려한 추가적인 연구가 요구된다.

또한 이 연구에서 종양의 부피감소율과 방사면역치료의 반복횟수간에도 유의한 관계가 발견되지 않았다. 이것은 앞서 기술한 바와 같이 대상 환자들의 종양들의 조직특성이 다양하여 각 방사면역치료의 반응정도의 폭이 달랐기 때문이며, 각 회차별 치료에 사용된 찻수별 치료에서 거의 동일한 치료용량(7270.5±1276.5 MBq)을 사용한 치료 프로토콜에도 일부 기인된 것으로 보인다. 그러나, 이미 Bishton 등<sup>12)</sup>은 <sup>131</sup>I 표지 rituximab을 이용한 이전의 방사면역치료에서 반응을 보인 지연성 림프종 환자에서 방사면역치료를 제시행하는 것이 안전하고 효과적인 치료법임을 보고하였으며, 이 연구의 반복적 치료에 의한 환자들의 전신 및 골수에 대한 흡수선량은 모두 75 cGy이하였다. 또한 종양의 단위질량당 평균 흡수선량도 방사면역치료의 반복횟수와 관계없이 일정 수준을 유지하였는데, 이는 종양부피가 방사면역치료의 반복에 의해 증가되지 않고, 종양내 흡수선량이 꾸준히 유지되어 반복적인 방사면역치료로 치료효과와 향상을 기대할 수 있음을 시사한다.

방사면역치료의 치료효과에 관계되는 인자들로는 종양에 흡수된 방사선의 양 외에도 종양의 세포증식률, 종양 자체의 방사선 감수성, 종양의 크기, 종양의 혈류 및 저산소 상태 등 다양한 요인들이 복합적으로 작용하는 것으로 여겨진다. 특히, 종양세포의 증식율은 조직학적 분류나 분화도 등에 따라 큰 차이를 보일 수 있기 때문에, 같은 양의 방사선을 흡수하였더라도 증식율이 매우 빠른 종양의 경우에는 그렇지 않은 종양에 비해 종양의 크기 감소율이 상대적으로 작을 것으로 예상할 수 있으며, 이 경우에는 방사면역치료의 치료효과가 감추어질 가능성이 있다. 이처럼 종양세포의 증식율은 방사면역치료효과에 큰 영향을 미칠 것으로 예상되며, 이 외에도 앞서 나열한 여러 요인들이 방사면역치료효과에 미치는 영향이 각각 어느 정도 되는가 하는 문제에 대해서는 향후 동일한 종양조직 특성 환자군별 대상의 개선된 융합법을 이용한 종양의 흡수선량의 평가와 치료반응의 평가에 대한 연구를 통해 환자별 최적의 치료방법의 제시가 가능할 것으로 기대한다.

결론적으로 이 연구의 목적은 이러한 개별 요인들에 대한 연구에 앞서 종양부위의 방사선 흡수선량 평가에 있어서 논리적으로 적용 가능하고 재현성이 높은 방법을 모색하는데 있으며, 기존에 사용되는 영상법들을 함께 이용하여 방사면역치료 평가에 필요한 종양의 선량평가법을 제시하였다. 이 방법은 이전 방법들에 비해 향상된 종양의 흡수선량의 정량적 결과의 제공과 더불어 치료효과 평가에 유용한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

## 요 약

**목적:** 최근들어 비호지킨 림프종 환자군에서 <sup>131</sup>I 표지 rituximab을 이용한 반복적인 방사면역치료가 효과적인 치료방법임이 보고되고 있다. 이 연구에서는 <sup>131</sup>I 표지 rituximab을 이용하여 반복적인 방사면역치료를 시행받은 비호지킨 림프종 환자군에서 치료전 FDG-PET과 치료후 감마카메라를 이용한 전신 평면방출영상을 이용하여 종양의 흡수선량을 평가하였다. **대상 및 방법:** 모두 4명의 환자들에게 치료용량의 <sup>131</sup>I 표지 rituximab (7270.5±1276.5 MBq)을 정맥주사하였다. 방사면역치료의 반복횟수는 3명에서는 3회, 1명에서는 4회였으며, 7개의 측정가능한 종양에 대해 총 21회의 평가가 이루어졌다. 감마카메라를 이용한 전신 평면방출영상을 방사면역치료 후 5분, 5시간, 24시간, 48시간 및 72시간에 연속적으로 촬영하였고, FDG PET/CT를 방사면역치료 전 1주일 이내와 방사면역치료 후 30일째 되는 날에 각각 촬영하였다. 방사면역치료 전

PET/CT로부터 관상면의 최대강도투사영상을 얻었고, 이 영상에 AMIDE 소프트웨어를 이용하여 연속적인 전신 평면방출영상을 중첩시켰는데, 이 과정에서 4개의 해부학적 표지자(양측 어깨와 엉덩이)를 이용하였다. 중첩된 영상에서 종양 부위와 왼쪽 안쪽 넓적다리(배경영역)의 관심영역을 그리고, 종양자체의 시간-방사능곡선을 구하였다. PET/CT에 포함된 CT영상으로부터 종양의 부피를 측정했으며, 각각의 종양부위의 SUVmax를 구하여 종양부피와 SUVmax의 방사면역 치료 전후 변화율을 평가하였다. 종양의 흡수선량과 부피 변화율 간의 상관관계를 분석하였고, 방사면역 치료 횟수에 따라서 종양의 흡수선량 및 부피 변화율에 유의한 차이가 있는지 알아보았다. **결과:** 전체 환자군의 종양부위 흡수선량은  $397.7 \pm 646.2$  cGy (53.0~2853.0 cGy)이었다. 방사면역 치료 전 종양의 부피는  $11.3 \pm 9.1$  cc (2.9~34.2 cc)이었고, 치료 후 종양의 부피 변화율은  $-29.8 \pm 44.3\%$  (-100.0%~+42.5%)이었다. 종양의 흡수선량과 부피 변화율 간에는 유의한 상관관계가 관찰되지 않았으며 ( $p > 0.05$ ), 방사면역 치료 횟수에 따라서 종양의 흡수선량 및 부피 변화율에도 유의한 차이가 관찰되지 않았다 ( $p > 0.05$ ). **결론:** FDG-PET의 최대강도투사영상을 이용하여 종양의 위치와 경계를 보다 명확하게 파악할 수 있었고, 감마카메라 영상과의 중첩을 통해서 효과적인 종양의 흡수선량평가가 가능하였다.

## References

1. De Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions—plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:463-69.
2. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -[DOTA]0-Tyr3-octreotide ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1038-46.
3. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTA0,Tyr3-octreotide and  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA0,Tyr3-octreotate. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl 1):83S-91S.
4. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, et al. An overview of the peptide receptor radionuclide therapy with 3 different radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):62S-6S.
5. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA. Radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:2754-62.
6. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002;32:148-55.
7. Reubi JC, Ma'cke HR, Krenning EP. Candidates for peptide

- receptor radiotherapy today and in the future. *J Nucl Med* 2005; 46(Suppl 1):67S-75S.
8. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, Saleh M, Leonard J, Fehrenbacher L. Pivotal study of iodine  $^{131}\text{I}$  tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-28.
9. Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al.  $^{131}\text{I}$  tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-49.
10. Wiseman GA, White CA, Stabin M, Dunn WL, Erwin W, Dahlborn M, et al. Phase I/II  $^{90}\text{Y}$ -Zevalin ( $^{90}\text{Y}$ -ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:766-77.
11. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Vo K, Wiseman GA, Flinn IW, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-69.
12. Bishton MJ, Leahy MF, Hicks RJ, Turner JH, McQuillan AD, Seymour JF. Repeat treatment with  $^{131}\text{I}$  rituximab is safe and effective in patients with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma who had previously responded to  $^{131}\text{I}$  rituximab. *Annals of Oncology* 2008;19:1629-33.
13. Kaminski MS, Radford JA, Gregory SA, Leonard JP, Knox SJ, Kroll S, et al. Re-treatment with  $^{131}\text{I}$  tositumomab in patients with non-Hodgkin's lymphoma who had previously responded to  $^{131}\text{I}$  tositumomab. *J Clin Oncol* 2005;23:7985-93.
14. Shah J, Wang W, Harrouh VD, Saville W, Meredith R, Shen S, et al. Retreatment with  $^{90}\text{Y}$  ibritumomab tiuxetan in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48: 1736-44.
15. Klaus B and Hubert MT. Accurate dosimetry: an essential step towards good clinical practice in nuclear medicine. *Nucl Med Commun* 2005;26:581-6.
16. Ljungberg M, Sjo' green K, Liu X, Frey E, Dewaraja Y, Strand SE. A 3-dimensional absorbed dose calculation method based on quantitative SPECT for radionuclide therapy: evaluation for  $^{131}\text{I}$  using Monte Carlo simulation. *J Nucl Med* 2002;43:1101-9.
17. Liu A, Williams LE, Wong JYC, Williams LE, Liu A, Wilczynski S et al. Monte Carlo assisted voxel source kernel method (MAVSK) for internal dosimetry. *J Nucl Med Biol* 1998;25:423-33.
18. Fuhang EE, Chui CS, Sgouros G. A Monte Carlo approach to patient specific dosimetry. *Med Phys* 1996;23:1523.
19. Yoriyaz H, Stabin MG, dos Santos A. Monte Carlo MCNP-4B-based absorbed dose distribution estimates for patient-specific dosimetry. *J Nucl Med* 2001;42:662.
20. DeNardo GL, Juweid ME, White CA, Wiseman GA, DeNardo SJ. Role of dosimetry in radioimmunotherapy planning and treatment dosing. *Critical Rev Oncol Hematol* 2001;39:203-18.
21. Matthay KK, Panina C, Huberty J, Price D, Glidden DV, Tang HR, et al. Correlation of tumor and whole-body dosimetry with tumor response and toxicity in refractory neuroblastoma treated with  $^{131}\text{I}$  MIBG. *J Nucl Med* 2001;42:1713-21.
22. DeNardo GL, Hartmann Siantar CL, DeNardo SJ. Radiation dosimetry for radionuclide therapy in a nonmyeloablative strategy. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17:107-18.
23. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Najjar F, Paulus P, Rigo P, et al. Whole body emission tomography using  $^{18}\text{F}$  fluorodeoxyglucose for post treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has a higher diagnostic and prognostic

- value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429-33.
24. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, et al. Lymphoma: role of FDG-PET in nodal staging. *Radiology* 1997;203:795-800.
  25. Stumpe KD, Urbinelli M, Steinert HC, Glanzmann C, Buck A, von Schulthess GK. Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose for staging of lymphoma: effectiveness and comparison with computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1998;25:721-8.
  26. Hong SP, Hahn JS, Lee JD, Bae SW, Youn MJ. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the staging of malignant lymphoma compared with CT and <sup>67</sup>Ga scan. *Yonsei Med J* 2003;44:779-86.
  27. Carlo G, Kenneth R, Giuseppe LC. Current status of PET/CT for tumour volume definition in radiotherapy treatment planning for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2007;57:125-34.
  28. Nestle U, Kremp S, Grosu AL. Practical integration of <sup>18</sup>F-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. *Radiother Oncol* 2006;81:209-25.
  29. Schoder H, Erdi YE, Chao K, Gonen M, Larson SM, Yeung HW. Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients. *J Nucl Med* 2004;45:559-66.
  30. Paulino AC, Johnstone PA. FDG-PET in radiotherapy treatment planning: Pandora's box? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:4-5.
  31. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:78-86.
  32. Giraud P, Grahek D, Montravers F, Carette MF, Deniaud-Alexandre E, Julia F, et al. CT and <sup>18</sup>F-deoxyglucose (FDG) image fusion for optimization of conformal radiotherapy of lung cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1249-57.
  33. Erdi YE, Rosenzweig K, Erdi AK, Macapinlac HA, Hu YC, Braban LE, et al. Radiotherapy treatment planning for patients with non-small cell lung cancer using positron emission tomography (PET). *Radiother Oncol* 2002;62:51-60.
  34. Koral KF, Dewaraja Y, Clarke LA, Li J, Zasadny KR, Rommelfanger SG, et al. Tumor-absorbed-dose estimates versus response in tositumomab therapy of previously untreated patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma; preliminary report. *Cancer Biother Radiopharm* 2000;15:301-3.
  35. Dewaraja YK, Wilderman SJ, Ljungberg M, Koral KF, Zasadny K, Kaminiski MS. Accurate dosimetry in <sup>131</sup>I radionuclide therapy using patient-specific, 3-dimensional methods for SPECT reconstruction and absorbed dose calculation. *J Nucl Med* 2005;46:840-9.
  36. Joyce JM, Degirmenci B, Jacobs S, McCook B, Avril N. FDG PET CT assessment of treatment response after <sup>90</sup>Y ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy. *Clin Nucl Med* 2005;30:564-8.
  37. Torizuka T, Zasadny KR, Kison PV, Rommelfanger SG, Kaminski MS, Wahl RL. Metabolic response of non-Hodgkin's lymphoma to <sup>131</sup>I-anti-B1 radioimmunotherapy: evaluation with FDG-PET. *J Nucl Med* 2000;41:999-1005.
  38. Ulaner GA, Colletti PM, Conti PS. B-cell non-Hodgkin's lymphoma: PET/CT evaluation after <sup>90</sup>Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy: initial experience. *Radiology* 2008;246:895-902.
  39. Koral K, Francis I, Kroll S, Zasadny KR, Kaminski MS, Wahl RL. Volume reduction versus radiation dose for tumors in previously untreated lymphoma patients who received <sup>131</sup>I tositumomab therapy. *Cancer* 2002;94(Suppl 1):1258-63.
  40. Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, Valkema R, Kvols LK, et al. Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005;46(Suppl 1):92S-8S.