



의료기술재평가보고서 2019

F-18 FLT 양전자단층촬영의 안전성 및 유효성 평가



의료기술재평가보고서 2019

F-18 FLT 양전자단층촬영의 안전성 및 유효성 평가

F-18 FLT 양전자단층촬영의 안전성 및 유효성 평가

2019. 11.

주 의

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 의료기술재평가사업 (NECA-R-19-001-23)의 일환으로 수행한 연구 사업의 결과 보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 연구사업의 결과임을 밝혀야 하며, 연구내용 중 문의사항이 있을 경우에는 연구책임자 또는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

의료기술재평가사업 총괄

최인순 한국보건의료연구원 보건의료근거연구본부 본부장

연 구 진

담당연구원

박지정 한국보건의료연구원 경제성평가연구단 부연구위원

부담당연구원

박균익 한국보건의료연구원 연구사업관리팀 연구원

차 례

| | |
|---------------------------------|----|
| 요약문 | i |
| I. 서론 | 1 |
| 1. 평가배경 | 1 |
| 1.1. 평가대상 의료기술 | 1 |
| 1.2. 질병 및 현존하는 의료기술 | 7 |
| 1.3. 국내외 급여현황 | 11 |
| 2. 평가목적 | 12 |
| II. 평가방법 | 13 |
| 1. 체계적 문헌고찰 | 13 |
| 1.1. 개요 | 13 |
| 1.2. PICO-TS | 13 |
| 1.3. 문헌검색 | 15 |
| 1.4. 문헌선정 | 16 |
| 1.5. 비뚤림 위험 평가 | 16 |
| 1.6. 자료추출 | 16 |
| 1.7. 자료합성 | 17 |
| 1.8. 위원회 운영 | 17 |
| III. 평가결과 | 19 |
| 1. 문헌선정 결과 | 19 |
| 1.1. 문헌선정 개요 | 19 |
| 1.2. 선정 문헌 특성 | 20 |
| 1.3. 비뚤림 위험 평가결과 | 23 |
| 2. 분석결과 | 25 |
| 2.1. 안전성 | 25 |
| 2.2. 유효성 | 26 |
| IV. 요약 및 결론 | 37 |
| 1. 평가결과 요약 | 37 |
| 1.1. 안전성 | 37 |
| 1.2. 유효성 | 37 |
| 1.3. 요약 | 39 |
| 2. 결론 | 40 |
| V. 참고문헌 | 41 |
| VI. 부록 | 43 |
| 1. 소위원회 | 43 |
| 2. 문헌 검색 전략 | 44 |
| 3. 최종 선택문헌 | 48 |
| 4. 배제문헌 목록 | 50 |
| 5. 신의료기술평가보고서(2012) 평가 요약 | 55 |

표차례

| | |
|---------------------------------------|----|
| 표 1. 신의료기술의 안전성·유효성에 대한 평가결과 고시 | 6 |
| 표 2. 건강보험심사평가원 고시항목 상세 | 6 |
| 표 3. 유사 의료기술의 급여 목록 | 11 |
| 표 4. PICO-TS 세부 내용 | 14 |
| 표 5. 선택배제기준 | 16 |
| 표 6. 선택문헌의 기초특성표 | 21 |
| 표 7. 안전성 결과 | 25 |
| 표 8. 전이 및 병기판정 진단정확도 | 26 |
| 표 9. 세포증식도 평가(비교검사와의 상관성) | 27 |
| 표 10. 무진행생존율 | 30 |
| 표 11. 전체 생존율 | 34 |
| 표 12. 표준화섭취계수 | 35 |
| 표 13. 기타 결과 | 36 |

그림 차례

| | |
|---|----|
| 그림 1. 양전자방출단층촬영술 모식도 | 4 |
| 그림 2. F-18 FLT 양전자단층촬영 영상 | 5 |
| 그림 3. 폐암의 사망률 추이 | 7 |
| 그림 4. 문헌선정 흐름도 | 19 |
| 그림 5. QUADAS-2 비뿔림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프 | 23 |
| 그림 6. 비뿔림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약 | 24 |
| 그림 7. 세포증식도 평가(비교검사와의 상관성) | 27 |

요약문

□ 평가배경

F-18 FLT 양전자단층촬영은 영상을 통해 비침습적으로 세포증식도를 평가하는 핵의학 영상진단법으로 종양의 감별진단 및 치료 효과의 평가 등에 사용된다. 해당 의료기술은 국내에서 2012년 신의료기술로 인정된 후, 2015년 보건복지부 고시에 따라 비급여(도-225)로 등재되어 현재까지 사용되고 있다. 본 연구에서는 신의료기술평가 이후 현재 시점에서 해당 의료기술의 안전성 및 유효성을 확인하기 위한 의료기술재평가를 수행하고자 한다.

□ 위원회 운영

해당 의료기술은 「C-11 아세트산 양전자단층촬영」 의료기술과 함께 소위원회를 공동 운영하였다. 두 의료기술의 기존 신의료기술평가에 참여한 위원을 우선적으로 섭외하였고, 참여가 어려우신 경우 신의료기술평가사업본부 분야별 전문평가위원회 pool을 대상으로 무작위 추출하여 총 7인의 소위원회를 구성하였다. 소위원회는 총 3회에 걸쳐 운영되었다.

□ 평가 목적 및 방법

본 연구는 폐암 환자에서 사용되는 F-18 FLT 양전자 단층촬영 검사의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하고자 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 해당 의료기술평가는 건강보험 심사평가원에서 명시하고 있는 고시항목(도-225)에 준하여 행위를 정의하고, 기존 신의료기술평가지 사용된 검색전략을 준용하였다.

| 구분 | 세부내용 |
|--------------------------|---|
| 연구대상자 (Population) | 폐암이 진단된 환자 |
| 중재검사 (Index test) | F-18 FLT 양전자단층촬영, F-18 FLT 양전자방출전산화단층촬영 (F-18 Fluorothymidine Positron Emission Tomography, F-18 Fluorothymidine Positron Emission Tomography/ Computed Tomography) |
| 참고표준 (Reference test) | 조직병리학적 검사 |
| 비교검사 (Comparison) | - F-18 FDG 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영 - C-11 methionine 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영 - 전산화단층촬영(computed tomography) - 자기공명영상(magnetic resonance imaging) - Ki-67, Cyclin D1 등 |

| 구분 | 세부내용 |
|------------------------|---|
| 결과변수 (Outcomes) | <ul style="list-style-type: none"> - 안전성: 부작용, 합병증 보고 - 유효성 <ul style="list-style-type: none"> • 전이여부 진단정확도(Sn, Sp, PPV, NPV 등) • 병기판정 정확성 • 비교검사와의 상관성 및 일치도: 세포증식도 평가 • 질병 경과 및 치료반응 평가 • 치료결과에의 영향: 환자 관리 변화 |
| 추적관찰기간 (Time) | 제한하지 않음 |
| 연구설계 (Study Design) | 무작위배정비교연구, 비무작위비교연구, 관찰연구(코호트 연구 등), 진단법 평가연구 |

체계적 문헌고찰은 위의 핵심질문을 토대로 국외 3개, 국내 5개 데이터베이스에서 검색하였으며, 문헌선정 및 배제기준에 따라 두 명의 검토자가 독립적으로 선별하고 선택하였다. 문헌의 비틀림 위험 평가는 QUADAS-2를 사용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하여 의견합의를 이루었다. 자료추출은 미리 정해놓은 자료추출 양식을 활용하여 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하고 의견 불일치가 있을 경우 제 3자와 함께 논의하여 합의하였다. 자료분석은 정량적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하고 불가능할 경우 정성적 검토(qualitative review)를 적용하였다.

□ 평가 결과

체계적 문헌고찰을 수행한 결과, F-18 FLT PET 또는 PET/CT와 관련된 총 21편의 문헌을 확인하였고, 해당 문헌을 바탕으로 안전성과 유효성을 평가하였다.

1편의 문헌에서 F-18 FLT PET/CT 검사와 관련된 부작용은 발생하지 않은 것으로 보고하고 있어 안전성에는 문제가 없는 것으로 확인되었다.

해당 검사의 유효성은 전이 및 병기판정 진단정확도, 세포증식도 평가(비교검사와의 상관성), 치료반응 평가, 의료결과에의 영향으로 평가하였다.

전이 및 병기판정 진단정확도는 총 3편의 연구에서 F-18 FLT PET와 F-18 FDG PET을 비교하고 있었으며, 모든 연구에서 F-18 FLT PET의 전이 및 병기판정 진단정확도가 더 좋은 것으로 보고하고 있었다. 그러나 Yamamoto 등 (2008)의 연구에서 통계적 유의성은 없었다.

세포증식도 평가에서는 해당 검사와 Ki-67(6편) 및 cyclin D1(1편)의 세포증식도 평가에 대한 상관성을 비교한 문헌이 총 7편 확인되었다. F-18 FLT PET(또는 PET/CT)은 세포증식도 평가에 있어 비교검사와 중등도(moderate)의 유의한 상관관계를 갖고 있는 것으로 나타났다($r=0.555$, 95% CI 0.048, 0.647).

치료반응 평가는 무진행생존율, 전체 생존율 및 표준화섭취계수 결과를 중심으로 확인하였다.

무진행생존율에 대하여 총 7편의 문헌에서 보고되었다. 항암제 치료 후, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교한 6편의 연구 중 5편의 연구에서 반응군과 비반응군간 유의한 차이를 나타내고 있었다. 특히, 초기(1주) 시점의 결과가 무진행생존율을 유의하게 예측하는 것으로 보였다. 그러나 1편의 연구(Bhoil 등, 2014)에서는 유의한 차이가 없는 것으로 나타나 무진행생존율 예측에 대한 엇갈린 결과가 제시되었다. 화학방사선요법 치료 후, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교한 1편의 연구(Everitt 등, 2017)에서는 비반응군의 무진행생존율이 더 좋은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다.

전체 생존율에 대하여 총 8편의 문헌에서 보고되었다. 항암제 치료 후, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 전체 생존율을 비교한 5편의 연구 모두 두 군간 유의한 차이가 없어 F-18 FLT PET(또는 PET/CT)이 전체 생존율을 예측하기는 어려운 것으로 나타났다. 화학방사선요법 치료 후, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교한 2편의 연구에서도 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 1편의 연구(Scheffler 등, 2013)에서는 치료 전, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 전체 생존율을 확인하였고 F-18 FLT PET 및 F-18 FDG PET의 비반응군이 반응군보다 통계적으로 유의하게 전체 생존율이 좋은 것으로 나타났다.

8편의 연구에서 F-18 FLT PET(또는 PET/CT)의 표준화섭취계수를 보고하고 있었으며, 치료 전 후의 F-18 FLT PET/CT의 표준화섭취계수를 보고하고 있는 3편의 연구에서 치료 후에 F-18 FLT PET/CT의 표준화섭취계수가 감소하고 있음을 확인할 수 있었다.

해당 검사의 수행에 따라 환자 관리 변화와 같은 치료결과의 영향을 보고한 연구는 없었다.

□ 결론

F-18 FLT 양전자단층촬영 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다. F-18 FLT 양전자단층촬영은 안전성에는 문제가 없는 것으로 확인되었으나, 유효성에 있어서는 일부 결과에 있어서만 유효한 것으로 확인되었다. 현재까지 근거는 진단 정확도(전이, 병기판정) 및 세포증식도 평가에 있어 명확한 임상적 유효성이 확인되었으나, 치료반응 평가를 통한 예후/예측에 유효할 것이라는 근거는 확인되지 못한 것으로 볼 수 있다. 그러나 소위원회는 이러한 결과가 현재 보편적으로 사용되고 있는 F-18 FDG 양전자단층촬영보다 월등하게 낮은 유효성이라고 볼 수 없으며, 이와 유사한 수준의 치료반응 평가의 유효성을 가진 것으로 보았다. 이에 F-18 FLT 양전자단층촬영 검사는 폐암

환자에서 항암제 또는 방사선 치료 후 치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 사용하기에 안전하고 유효한 검사법이라고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 “F-18 FLT 양전자단층촬영”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.10.11.).

I

서론

1. 평가 배경

보건복지부는 2017년 건강보험 보장성 강화대책의 일환으로 모든 의학적 비급여는 신속히 급여화하되, 다소 비용·효과성이 떨어지는 경우는 본인부담을 차등 적용하는 '예비급여'로 건강보험에 편입관리하겠다고 보도한 바 있다. 이에 따라 한국보건 의료연구원은 예비급여 도입 항목의 의사결정 지원을 위하여 의료기술재평가 사업을 수행하고 있으며 신의료기술평가를 받아 비급여로 등재된 의료기술을 우선적으로 선정하여 의료기술재평가를 수행하게 되었다.

1.1. 평가대상 의료기술

가. 개요

'F-18 FLT 양전자단층촬영'은 FLT (fluorothymidine)라는 의약품에 동위원소인 F-18을 표지한 방사성의약품을 투여하여 양전자단층촬영(positron emission tomography, PET) 영상을 얻음으로써 비침습적으로 세포증식도를 평가하여, 악성 및 양성 종양의 감별진단, 암 치료 효과의 조기 평가 등에 사용되는 핵의학영상진단법이다. 세포증식도는 종양의 악성도를 평가하는 방법 중 가장 중요한 요소이며 여러 종양 환자의 예후에 독자적인 인자로 밝혀져 있다(Brown et al 2002). 종양의 세포증식 속도는 악성도와 비례하기 때문에 종양세포의 증식도를 측정하는 것은 진단에서 종양의 악성도 평가와 치료에서 기존 항암제의 치료효과의 조기판정과 신약개발에 이용된다.

F-18 FLT는 1998년 Shields 등이 처음으로 합성한 thymidine 유도체 방사성의약품으로 에이즈 치료제인 azidothymidine에서 유도된 합성물로서 체내에서 안정적이며, TK1의 활동에 의해 분열 증식하는 조직에 섭취가 되어, 이를 이용한 PET 영상은 종양

의 증식도를 측정하여 치료의 성패를 결정할 수 있는 효과적인 새로운 방법으로 기대를 받고 있다(여정석 2004).

FLT는 DNA합성의 salvage pathway를 target으로 하며 FLT 섭취는 TK1 활성도와 상관관계가 있는데 DNA-salvage pathway에서 주요한 효소인 세포질내의 TK1에 의하여 세포내 섭취가 된다. 이 효소는 세포주기 중 S기와 밀접하게 연계되어 있다. DNA 합성 중 salvage pathway에 관련된 효소들의 활성도가 변하게 되는데, 빠르게 분열하거나 악성도가 높은 세포에서 TK1의 활성도가 높다(여정석 2004).

FLT는 thymidine 3'위치에 불소가 치환되어 thymidine phosphorylase에 의한 C-N glycosidic bond의 분해에 저항한다. FLT는 5'위치의 수산화기가 인산화되어 DNA합성에 들어가지만 3'위치의 수산화기가 불소로 치환되어 DNA 체인을 합성하는데 이용되지는 않는다. 즉 다른 nucleoside 유도체들과는 달리 FLT는 거의 DNA 합성에 쓰이지 않고 그 섭취는 단지 TK1의 활성도에 비례할 뿐이다. TK1은 G0/G1에서 낮고 S에서 높다. 일부 세포에서는 유사분열동안 높은 상태로 유지된다가 세포분열후 G1기로 들어가면 다시 낮아진다. TK1의 활성도와 세포증식도, 세포주기와의 상관관계가 있음이 비종양세포와 종양세포 모두에서 밝혀져 있다. 세포주기와 연관된 FLT섭취를 확인하기 위하여 Rasey 등은 세포주기를 동조화시킨 비소 세포성 폐암세포주(A549)에서 FLT 섭취와 deoxyglucose 섭취를 %S-phase fraction과 비교하여 FLT가 세포주기와 연관되어 섭취가 됨을 증명하였고 deoxyglucose보다 세포증식도를 더 잘 반영함을 보였다(여정석 2004).

그러나 FLT는 DNA합성자체를 나타내지는 않아 FLT를 세포증식영상으로 쓰는데 문제점이 있다고 제시하는 보고도 있다. 정상세포에서 TK1 발현은 정확하게 조절되어 S기에 절정을 이룬다. 그러나 종양세포에서는 이러한 세포주기의 조절이 정상세포보다는 부정확하게 이루어지기도 한다. 그러므로 분열하지 않는 종양세포가 G1기보다 S기에 정지되어 있을 수도 있다. 이때 TK1 활성도가 세포분열과 상관없이 S기에 높은 상태로 유지되어 있다면 높은 방사성동위원소 섭취가 꼭 세포분열속도가 높다는 것을 항상 의미하는 것은 아니다. Nucleoside를 이용한 세포증식도 측정에 있어서 고려하여야 할 요소 중 각 세포의 nucleotide 합성에 있어서 de novo와 salvage pathway에서 사용하는 정도에 따라 다를 수 있다는 점이 있다. 각 종양세포는 각각 nucleotide 합성에 있어서 de novo pathway와 salvage pathway를 사용하는 비율이 다르므로 만약 de novo pathway를 주로 사용하는 종양세포에서는 nucleoside를 이용한 세포증식도 측정은 불완전한 결과를 보일 수 있다. Jeffrey 등은 세포분열에 있어서 TK1 dependence 정도가 nucleoside를 이용한 세포증식도 측정에 매우 중요한 역할을 함을 밝혔다(여정석 2004).

그러나 실제적으로 FLT는 DNA합성자체를 나타내지는 않지만 세포증식도와 높은 상관 관계를 보이는 보고들이 많이 있다. Toyohara 등은 2002년에 22개의 종양세포주를 대상으로 H-3 FLT의 세포섭취를 세포분열정도를 반영하는 지표인 %S-phase fraction과 H-3 thymidine 섭취와 비교하여서 H-3 FLT 섭취가 %S-phase fraction과 $r=0.76$, $p<0.0001$ 의 상관관계를 보였고 H-3 thymidine과는 $r=0.88$, $p<0.0001$ 의 상관관계를 보임을 보고하였다. 세포 내에서 FLT가 섭취되는 부위는 95%가 acid-soluble fraction에 있어 대부분이 세포질 내에 있음이 알려졌다. 이는 FLT는 세포내에 들어가서 체세포내 TK1의 활성도에 비례하여 섭취되지만 직접 DNA 합성에 참여하지는 않는다는 것을 의미한다. 즉 FLT 섭취가 DNA합성에 사용되는 분율은 0.2%에 불과하지만 90%이상이 DNA합성에 사용되는 H-3 thymidine섭취와 비교하였을 때 매우 높은 일치도를 보임이 증명되었다 (여정석 2004).

사람을 대상으로 한 연구로 1998년 Anthony 등이 Nature에 비소세포성 폐암 환자 영상을 처음 보고한 이후 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 한 임상연구는 Andreas 등이 30명의 폐종양 환자(22명의 암, 8명의 양성종양)를 대상으로 한 연구가 있다. 그들은 세포분열 정도를 Ki-67 immunostaining으로 측정하였고, 이를 F-18 FLT PET의 SUV와 linear regression analysis를 하여 $r=0.87$, $p<0.0001$ 의 높은 상관계수를 보고하였다. 이후 보고들에서 대장암, 폐암 등에서 FLT SUV는 Ki-67과 매우 높은 상관관계를 가져서 0.92에서 0.84 정도의 상관도를 보이고 있다.

F-18 FLT 섭취는 비소세포성 폐암에서 종양의 등급도와도 상관관계가 있어 세포분화도가 나쁜 종양에서 섭취가 높고 세포분화도가 낮은 종양에서는 섭취가 낮다. 뇌종양에서 F-18 FLT 는 배경섭취가 없고 종양의 세포증식도와 비례하여 섭취가 되기 때문에 종양의 발견과 예후예측에 도움이 된다. F-18 FLT는 항암치료 후 조기치료효과 판정에 도움이 될 것이다. 그러나 항암제의 작용기전에 따라 섭취변화가 다를 수 있어 판정에 주의를 요하며 아직 임상연구는 보고된 바 없다(여정석 2004).

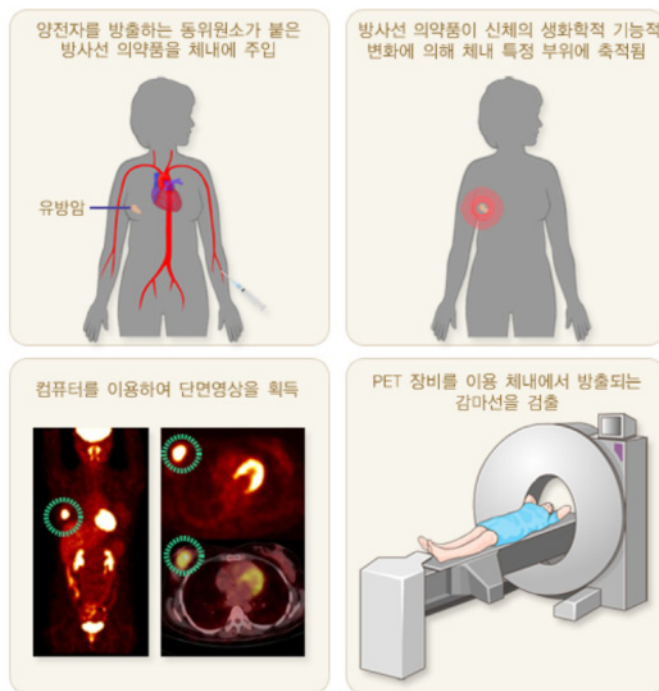
나. 검사방법

FLT는 DNA합성의 salvage pathway를 target으로 하며, FLT 섭취는 TK 1 활성도와 상관관계가 있는데 DNA-salvage pathway에서 주요한 효소인 세포질내의 TK1에 의하여 세포내 섭취가 된다. 이 효소는 세포주기 중 S 기와 밀접하게 연계되어 있으며, DNA합성 중 salvage pathway에 관련된 효소들의 활성도가 변하게 되는데, 빠르게 분열하거나 악성도가 높은 세포에서 TK1의 활성도가 높다. TK1의 활동에 의해 분열 증식

하는 조직에 섭취가 되어, 이를 이용한 PET 영상은 종양의 증식도를 측정하여 치료의 성패를 확인할 수 있는 방법이다(여정석 2004).

건강보험심사평가원 고시항목에 언급된 'F-18 FLT 양전자단층촬영'의 실시방법은 다음과 같다.

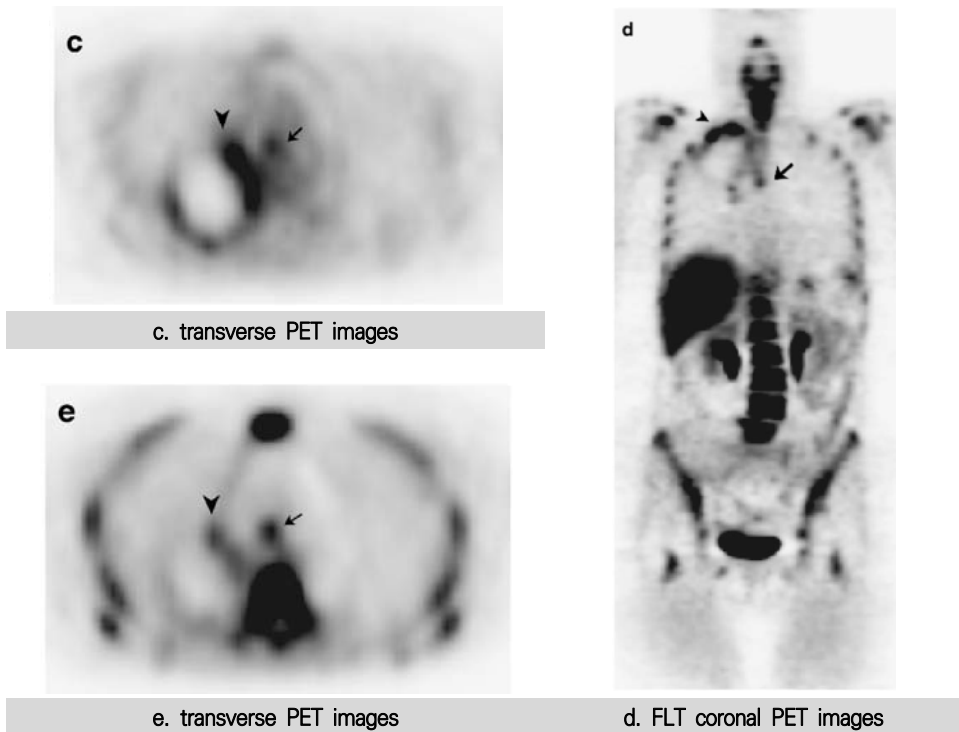
- 양성자입자가속기(cyclotron)에서 생산된 F-18 FLT 185-370 MBq (5-10mCi) 정맥 주사 후 1시간에 전신 또는 관심 종양부분의 PET 는 PET-CT 영상을 얻고, 얻어진 영상은 전문가가 판독함



보건복지부 대한의학회

작성 및 감수: 보건복지부/ 대한의학회/ 대한핵의학회
출처: 국가건강정보포털

그림 1. 양전자방출단층촬영술 모식도



출처: Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N, Ishikawa S, Okuda M, Bandoh S, Kanaji N, Asakura M, Ohkawa M. Comparison of (18)F-FLT PET and (18)F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Feb;35(2):236-45.

그림 2, F-18 FLT 양전자단층촬영 영상

다. 국내 현황

동 의료기술은 2012년 신의료기술평가를 받았으며, 해당 결과는 '[¹⁸F] FLT 양전자방출 단층촬영, [¹⁸F] FLT 양전자방출전산화단층촬영'이란 기술명으로 고시되었다(보건복지부 고시 제2012-90호(2012.7.16.)). 세부 고시 내용은 다음과 같으며, 안전성·유효성 평가 결과 항암제 또는 방사선 치료 후 조기치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 사용하기 위해 안전하고 유효한 검사라고 보고되었다.

표 1. 신의료기술의 안전성·유효성에 대한 평가결과 고시(보건복지부 고시 제2012-90호)

| | |
|-----------------|--|
| 가. 기술명 | ○ 한글명 : [¹⁸ F] FLT 양전자방출단층촬영, [¹⁸ F] FLT 양전자방출전산화단층촬영 ○ 영문명 : [¹⁸ F] FLT positron emission tomography, [¹⁸ F] FLT positron emission tomography / computer tomography |
| 나. 사용목적 | ○ 폐암 환자에서 항암제 또는 방사선 치료 후 조기치료효과 판정 및 예후 예측 |
| 다. 사용대상 | ○ 폐암 환자 |
| 라. 검사방법 | ○ 양성자입자가속기에서 생산된 ¹⁸ F-FLT 185-370 MBq (5-10 mCi) 정맥 주사 후 1시간에 전신 또는 관심 중앙 부분의 PET 또는 PET-CT 영상을 얻고, 얻어진 영상은 전문의가 판독함 |
| 마. 안전성·유효성 평가결과 | ○ [¹⁸ F] FLT 양전자방출단층촬영, [¹⁸ F] FLT 양전자방출전산화단층촬영은 FLT라는 의약품에 동위원소인 ¹⁸ F를 표지한 방사성의약품을 투여하여 영상을 얻음으로써 비침습적으로 세포증식도를 평가하는 방법으로 방사선 유효선량이 인체에 위해를 야기할만한 수준이 아니므로, 방사선에 대한 안전관리 수칙들을 준수하여 시행된다면 안전한 검사임 ○ [¹⁸ F] FLT 양전자방출단층촬영, [¹⁸ F] FLT 양전자방출전산화단층촬영은 항암제 및 방사선 치료 후 조기치료효과판정 및 예후예측에 유효한 검사임 ○ 따라서, [¹⁸ F] FLT 양전자방출단층촬영, [¹⁸ F] FLT 양전자방출전산화단층촬영은 항암제 또는 방사선 치료 후 조기치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 사용하기 위해 안전하고 유효한 검사임 |
| 바. 참고사항 | ○ [¹⁸ F] FLT 양전자방출단층촬영, [¹⁸ F] FLT 양전자방출전산화단층촬영은 18개 문헌(진단법평가연구 18편)의 문헌적 근거에 의해 평가됨 |

현재 국내에서 'F-18 FLT 양전자단층촬영'은 보건복지부 고시(제2015-129호(2015.7.22))에 따라 2015년부터 비급여(도-225)로 등재되어 현재까지 사용되고 있다(표 2).

표 2. 건강보험심사평가원 고시항목 상세

| 보험분류번호 | 도-225 | 보험EDI코드 | HZ225 | 급여여부 | 비급여 |
|----------|---|---------|-------|------|------------|
| 관련근거 | 보건복지부 고시 제2015-129호(2015.7.22.) | | | 적용일자 | 2015-08-01 |
| 행위명(한글) | F-18 FLT 양전자단층촬영 | | | | |
| 행위명(영문) | F-18 FLT PET | | | | |
| 정의 및 적응증 | <실시목적> 폐암 환자에서 항암제 또는 방사선 치료 후 조기치료 효과 판정 및 예후 예측 <적응증> 폐암 환자 | | | | |
| 실시방법 | 양성자입자가속기(cyclotron)에서 생산된 ¹⁸ F-FLT 185-370 MBq (5-10 mCi) 정맥 주사 후 1시간에 전신 또는 관심 중앙부분의 PET 또는 PET-CT 영상을 얻고, 얻어진 영상은 전문의가 판독함 | | | | |

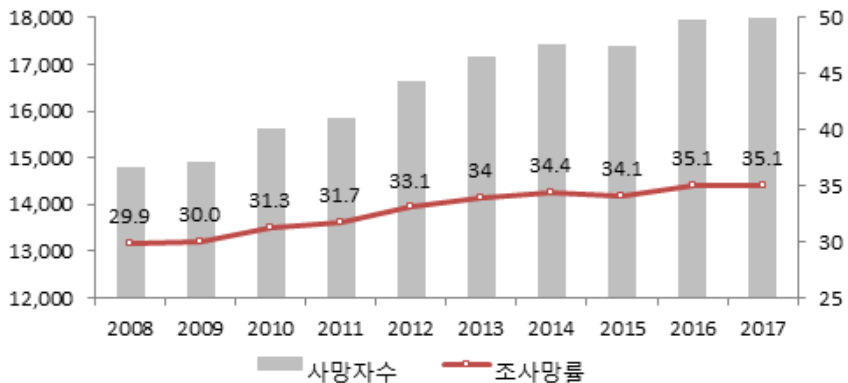
국내 일부 의료기관의 홈페이지에서 확인된 비급여 진료비 항목을 확인한 결과, F-18 FLT 양전자단층촬영(HZ225) 비용은 700,000~1,500,000원까지 다양하게 나타났다.

동 시술에 이용되는 FLT 방사성의약품은 폐종양이 진단되었거나 의심되는 환자에서 세포증식 평가에 도움을 주기 위하여 양전자방출단층촬영을 적용할 때 사용하는 의약품으로 2008년 4월 22일 식약청으로부터 의약품 제조품목 허가를 받았다.

1.2. 질병 및 현존하는 의료기술

가. 폐암의 개요

국내 2017년 사망원인통계의 암 사망률은 폐암(35.1명), 간암(20.9명), 대장암(17.1명), 위암(15.7명), 췌장암(11.3명)으로 폐암이 가장도- 높은 것으로 나타났으며, 이는 전년도 대비 1.6% 증가한 수치이다.



[단위: 명, 명/10만 명]

| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 사망자수 | 14,791 | 14,919 | 15,623 | 15,867 | 16,654 | 17,177 | 17,440 | 17,399 | 17,963 | 17,980 |
| 조사망률 | 29.9 | 30.0 | 31.3 | 31.7 | 33.1 | 34.0 | 34.4 | 34.1 | 35.1 | 35.1 |

출처: 2017년 통계청 사망원인통계(국가승인통계 제101054호)

그림 3. 폐암의 사망률 추이

원발성 폐암은 진단 당시 15%만이 국소적 병변을 가지고 있으며, 약 25% 정도에서는 부위 림프절(regional lymph node) 침범이 있고, 나머지 55% 이상에서는 이미 원격 전이가 있기 때문에 조기 진단이 힘들어서 치료가 어려운 질환이다. 폐암을 치료하기 위해서는 정확한 병리학적 진단이 필수적이며, 병기에 따라 적절한 치료 방법의 선택이 달라지기 때문에 반드시 병기판정을 위한 검사가 필요하다(Minna 2005).

나. 폐암의 진단 및 병기판정

1) 폐암의 병리학적 분류

원발성 폐암의 병리학적 분류는 1981년 세계보건기구(WHO)가 발표한 분류법이 보편 타당성이 있어 가장 널리 쓰이고 있으며, 1999년 개정된 분류법에는 악성 폐종양을 9가지로 분류하고 있다. 이중 편평세포암(squamous cell carcinoma), 선암(adenocarcinoma), 소세포암(small cell carcinoma), 대세포암(large cell carcinoma)의 4가지 형이 모든 원발성 폐암의 88%를 차지한다. 2010년 개정될 예정인 WHO 분류법에서는 기존에 선암의 일종으로 분류하던 기관지 폐세포암(bronchioloalveolar carcinoma)을 상피내선암(adenocarcinoma in situ)으로 새로 분류하였고 상피내선암이 크기 5mm 이하의 침윤성 선암을 둘러싸며 자라는 종양을 minimally invasive adenocarcinoma로 따로 분류하였으며, 이들은 non-mucinous와 mucinous형으로 나누어 분류하였다. 이 밖에 adenosquamous carcinoma, carcinomas with pleomorphic, sarcomatoid or sarcomatous elements, carcinoid tumor, carcinomas with salivary-gland type, unclassified carcinoma가 있으나 그 빈도는 낮다(대한폐암학회 2010).

우리나라의 경우 1997년 대한 결핵 및 호흡기학회에서 실시한 국내 폐암실태조사에 따르면 편평세포암이 44.7%로 가장 많고, 선암 27.9%, 기관지폐세포암 2.2%, 소세포암 16.8%, 대세포암 1.5%이었다. 하지만 2005년 대한 결핵 및 호흡기학회에서 실시한 국내 폐암실태조사에서는 선암이 36.1%, 편평세포암이 32.1%, 소세포암 13.5%으로 선암의 발생이 편평세포암의 발생 빈도보다 높게 나타났으며 소세포암의 경우 발생빈도가 점차 감소하는 경향을 보였다. 선암은 비흡연자, 여자, 그리고 45세 미만의 젊은 연령층에서 가장 흔히 발견된다. 그러나 비흡연자에서 발생한 선암의 경우 다른 원발 병소에서 발생한 선암이 폐로 전이하였을 가능성도 염두에 두어야 한다(대한폐암학회 2010).

이러한 여러 가지 세포형은 자연 경과 및 치료에 대한 반응이 서로 다르기 때문에 적절한 치료를 위해서는 우선적으로 숙련된 병리학자에 의해 정확한 진단이 이루어지는 것이 매우 중요하다. 특히 최근 새로운 약제의 임상 데이터들이 축적되면서 비소세포폐암의 경우 그 조직형에 따라 우수한 약제 반응을 및 약제에 의한 치명적인 부작용이 발생할 수 있어 치료 방침을 세울 때 비소세포폐암을 선암, 편평상피세포암 등으로 세분화되어 있는 경우 각각의 환자들에 대한 맞춤치료를 시행할 수 있다. 즉, 상피세포 성장인자 수용체 억제제(gefitinib, erlotinib)의 경우 흡연력이 거의 없는 환자에서 발생하는 선암에서 우수한 반응을 보이고 있으며, pemetrexed와 같은 약제의 경우 비편평세포암 조직형을 갖고 있는 환자에게 우수한 반응을 보이고, bevacizumab과 같은 약제의 경우

비편평세포암의 조직형을 갖고 환자에서 대량 객혈 등의 부작용 없이 사용할 수 있기 때문에 비소세포폐암의 경우 숙련된 병리학자에 의한 좀 더 세분화된 분류가 필요하다(대한폐암학회 2010).

2) 폐암 진단에 있어서 PET/CT의 역할

PET 검사는 악성 세포의 생물학적 활동에 근거한 영상 진단법으로 양전자(positrons)를 방출하는 짧은 반감기의 동위원소를 사용하는데 FDG가 주로 이용된다. 양전자 방출 핵종은 양성자 하나가 양전자를 방출하여 중성자 하나로 변하며 중성자/양성자 비율이 증가하여 더 안정한 원자로 변하게 된다. 이때 방출된 양전자는 주변의 전자를 만나 함께 소멸(annihilation)하면서 511 keV의 감마선 2개가 정반대 방향으로 방출되는데 이 감마선을 포착할 수 있는 PET 장비를 이용하여 영상을 만들게 된다. 폐암세포는 정상 세포와 비교해볼 때 포도당(glucose)의 흡수가 증가되고, 당분해(glycolysis) 속도가 더 높다. 방사성동위원소를 붙인 포도당 유사체인 F-18 FDG는 포도당과 동일하게 세포에서 흡수되지만 인산화(phosphorylation)가 되면 더 이상 대사가 되지 않아 세포내에 남아있게 된다. 결과적으로 동위원소가 세포내에 축적되면 PET 카메라를 이용하여 확인할 수 있다. 따라서 PET는 구조적인 것 보다는 조직의 기능에 근거한 대사성 영상 기법으로 정상 조직과 악성 조직을 구분하는데 유용하지만 결핵종(tuberculoma), 히스토플라스모증(histoplasmosis), 류마티스양결절(rheumatoid nodule)처럼 육아종성(granulomatous) 질병이나 다른 염증성 질병 등의 비악성 질환들에도 PET 검사상 양성으로 나올 수도 있다. 반면에 또 다른 PET 검사의 문제점은 병변 크기의 한계(부분체적효과(partial volume effect))로 비정상 세포에서 흡수되는 동위원소의 정도의 차이에 따라 1~1.2cm 보다 크기가 작으면 검사에서 확인되지 않을 수 있으며, 카르시노이드종양(carcinoid tumor)이나 기관지폐포암(bronchioloalveolar carcinoma) 등에서는 PET 검사에서 음성으로 나올 수 있다(대한폐암학회 2010).

다. 현존하는 의료기술

1) 종양세포 증식도 평가 개요

종양세포의 증식도를 평가하는 방법에 금과옥조는 없으며, 일반적으로 쓰이고 있는 방법으로는 Ki-67, proliferating nuclear antigen(PCNA), S-phase fraction 측정, H-3 TdR 측정 등이 있다. 그 외에도 telomerase, BrdU, AgNOR, Topoisomerase II-a, apoptotic fragmentation 측정 등의 방법이 쓰인다. 그러나 대부분 연구목적으로

사용되고 있으며 임상에 사용되는 방법은 방사선 표지 핵산염(nucleotide)이 세포내로 섭취되는 것을 조직에서 측정하거나 세포주기를 분석하는 flow cytometry가 대표적이다. Flow cytometry로 측정한 S기 비율은 종양의 재발과 환자생존과 관련되는 예후예측인 자로서 유용함이 밝혀져 있다. 최근에는 Ki-67 protein에 대한 MIB-1 antibody를 이용한 immunohistochemistry가 좀 더 간편한 방법으로 임상에서 쓰이고 있다. Ki-67 protein은 세포주기 중 G1기에 나타나며 세포분열시 증가되었다가 유사분열 후에는 급격히 감소함으로써 증식하는 세포분율을 나타낸다. 종양의 세포증식도를 평가하는 방법은 여러가지가 있으나 대부분 조직을 침습적으로 얻어야하기 때문에 실제 환자에게서 반복적으로 측정하기가 어렵다는 단점이 있다. 또한 조직의 일부만으로 측정하기 때문에 생기는 조직채취상의 오류에 의한 문제가 있으며 측정에 걸리는 노력과 시간이 길어 임상에서의 사용이 아직까지 제한적이다(여정석 2004).

2) 기존의 세포증식 체내영상법

체내에서 비침습적이고 반복적으로 세포증식을 측정하기 위한 영상법으로 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)이 이용되어왔다. 지금까지 종양의 세포증식을 측정하는데 널리 사용된 PET용 방사성동위원소로는 F-18 FDG와 C-11 methionine이 대표적이다. 그러나 이들은 각각 종양의 포도당과 아미노산 대사를 반영하는 것으로 세포분열의 간접적인 정보만을 제공한다(여정석 2004).

FDG 섭취가 세포증식과 상관관계가 있다는 보고들에서도 상관관계는 비교적 낮아 상관관계 수가 $r=0.41-0.73$ 정도이다. FDG 섭취는 세포증식도와 상관관계가 없다는 보고도 있어서 Higashi 등(1993)은 난소암세포주에서 종양세포의 포도당섭취는 세포수와 상관관계가 있고 세포증식도와는 상관관계가 없다고 하였고, Buck 등(2001)은 췌장암과 췌장염을 감별하기 위하여 시행한 연구에서 FDG 섭취와 MIB-1을 이용한 Ki-67 섭취 간에 상관관계가 없음을 밝혔다. FDG 섭취에 영향을 주는 요인들로는 세포증식도 뿐만 아니라 염색세포에 의한 섭취와 glucose transporter 1 수용체, 종양세포의 수, 미세혈관밀도, hexokinase 발현 등과 같은 여러 가지 다른 세포기전이 있기 때문에 FDG로 세포증식도를 보는 것은 제한적일 수밖에 없다(여정석 2004).

C-11 Methionine(MET)를 이용한 연구 중 뇌교종에서 MET 섭취가 악성도와 상관관계가 있다는 보고가 있지만 Ki-67과 상관관계가 없다는 보고도 있다. Utrianen 등은 MET-PET이 종양의 발견에는 도움이 되지만 악성도를 평가하는데 도움이 되지 않는다고 하였다(여정석 2004).

F-18 FDG 양전자방출단층촬영(다-335) 및 C-11 메치오닌 양전자단층촬영(다-336)은 현재 건강보험요양급여항목에 급여로 등재되어 있다.

표 3. 유사 의료기술의 급여 목록

| 보험EDI코드 | 보험분류번호 | 행위명(한글) | 행위명(영문) |
|---------|---------|----------------------|--|
| HZ336 | 다-335 | F-18 FDG 양전자단층촬영 | F-18 FDG PET (Positron Emission Tomography) |
| HC361 | 다-336-가 | C-11 메치오닌 양전자단층촬영-뇌 | C-11 Methionine PET |
| HC362 | 다-336-나 | C-11 메치오닌 양전자단층촬영-부분 | |

라. 관련 선행연구

F-18 FLT 양전자방출단층촬영 관련 선행연구로 1편의 체계적 문헌고찰 연구를 확인할 수 있었다.

Bollineni 등 (2016)은 종양 치료에 대한 반응의 척도로서 F-18 FLT-PET¹⁾의 종양 흡수치(tumour uptake value) 사용에 초점을 두고 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 다양한 암종을 포함하여 최종 35편의 문헌이 선택되었으나, 비소세포성 폐암(non-small cell lung carcinoma, NSCLC) 관련하여 10편의 문헌이 포함되었다. 저자는 체계적 문헌고찰에 포함된 모든 연구가 단일 의료기관에서 적은 표본 수로 수행된 것을 제한점으로 보고, 연구결과를 통합적으로(정량적으로) 분석하지 않고 각 개별 연구의 결과를 정성적으로 기술하고 있었다. 무진행 생존율(progression-free survival, PFS) 및 무병 생존율(disease-free survival, DFS)은 F-18 FLT 섭취와 좋은 상관관계를 보여주었으나 전반적인 생존(overall survival)과의 상관관계는 덜 일치하였다. 결론에서 저자는 전반적으로 F-18 FLT-PET이 전신적, 방사선학적 및 화학방사선 동시요법에 대한 조기 치료반응의 좋은 예측 인자로 보여진다고 언급하고 있다. 그러나 지금까지 주로 관찰연구로 수행되었기 때문에 대규모 임상연구가 필요하다고 제안하고 있다.

1.3. 국내외 급여현황

F-18 FLT 양전자단층촬영술은 2015년부터 국내에서 비급여 등재되어 사용되고 있으며 관련 국외 급여 현황을 확인하기는 어려웠다.

1) 3'-deoxy-3'-¹⁸F-fluorothymidine positron emission tomography

2. 평가목적

본 연구에서는 국내에서 비급여로, 폐암 환자에서 사용되는 F-18 FLT 양전자단층촬영 검사의 임상적 안전성 및 유효성을 평가하고자 한다.

II

평가방법

1. 체계적 문헌고찰

1.1. 개요

해당 의료기술평가는 건강보험심사평가원에서 명시하고 있는 고시항목(도-225)에 준하여 행위를 정의하고, 기존 신의료기술평가시 사용된 검색전략(PICO)을 준용하였다. 최종 의료기술의 평가범위 및 평가방법은 소위원회의 검토에 따라 확정하였다.

따라서 본 연구는 체계적 문헌고찰을 통하여 진단된 폐암 환자에서 F-18 FLT 양전자 단층촬영에 대한 의과학적 근거를 평가하고자 한다.

1.2. PICO-TS

기존 신의료기술평가와 본 연구(의료기술재평가)는 평가범위에 있어 일부 차이점이 있다. 신의료기술평가시에는 해당 검사의 진단적 유효성까지 확인하기 위하여 폐암이 의심되는 환자를 포함하여 폐암 진단정확도까지 확인하였으나, 현재 국내 급여기준에서는 폐암 환자를 대상으로 치료 후 치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 하고 있어, 본 연구에서는 연구대상자를 확진된 폐암 환자로 제한하였으며 연구결과에서도 폐암의 진단정확도는 확인하지 않는 것으로 하였다.

핵심질문

폐암이 진단된 환자에서 F-18 FLT 양전자단층촬영의 임상적 안전성 및 유효성은 어떠한가?

표 4. PICO-TS 세부 내용

| 구분 | 세부내용 |
|--------------------------|---|
| 연구대상자 (Population) | 폐암이 진단된 환자 |
| 중재검사 (Index test) | F-18 FLT 양전자단층촬영, F-18 FLT 양전자방출전산화단층촬영 (F-18 Fluorothymidine Positron Emission Tomography, F-18 Fluorothymidine Positron Emission Tomography/ Computed Tomography) |
| 참고표준 (Reference test) | 조직병리학적 검사 |
| 비교검사 (Comparison) | <ul style="list-style-type: none"> - F-18 FDG 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영 - C-11 methionine 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영 - 전산화단층촬영(computed tomography) - 자기공명영상(magnetic resonance imaging) - Ki-67, Cyclin DI 등 |
| 결과변수 (Outcomes) | <ul style="list-style-type: none"> - 안전성: 부작용, 합병증 보고 - 유효성 <ul style="list-style-type: none"> • 전이여부 진단정확도(Sn, Sp, PPV, NPV 등) • 병기판정 정확성 • 비교검사와의 상관성 및 일치도: 세포증식도 평가 • 질병 경과 및 치료반응 평가 • 치료결과에의 영향: 환자 관리 변화 |
| 추적관찰기간 (Time) | 제한하지 않음 |
| 연구설계 (Study Design) | 무작위배정비교연구, 비무작위비교연구, 관찰연구(코호트 연구 등), 진단법 평가연구 |

1.3. 문헌검색

기존 신의료기술평가(검색일 2012년 4월 2일) 이후 추가된 문헌을 검색하기 위하여 동일한 검색전략을 이용하여 2011년 이후 출판된 문헌을 검색하였다. 최종 검색일은 2019년 6월 18일이다.

가. 국외

국외 문헌 검색은 Ovid-MEDLINE, Ovid-Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 3개의 전자 데이터베이스를 사용하여 수행되었다. 검색어는 Lung cancer와 Fluorothymidine, Positron-Emission Tomography을 기본으로 포괄적으로 검색하였다. 검색전략은 각 DB별 특성에 맞게 MeSH term, 논리연산자, 절단 검색 등의 검색기능을 적절히 활용하여 구축하였으며 언어에 제한을 두지 않았다.

| | |
|--|---|
| Ovid-MEDLINE | http://ovidsp.tx.ovid.com |
| Ovid-Embase | http://ovidsp.tx.ovid.com |
| Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) | https://www.cochranelibrary.com/ |

나. 국내

국내 문헌검색은 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMBASE), 학술연구정보서비스(RISS), 한국학술정보(KISS), 국가과학기술정보센터(NDSL) 5개의 전자 데이터베이스를 사용하여 각 데이터베이스별 특성을 고려하여 수행하였다.

| | |
|----------------------|---|
| KoreaMed | https://koreamed.org/ |
| 한국의학논문데이터베이스(KMBASE) | http://kmbase.medic.or.kr/ |
| 학술연구정보서비스(RISS) | http://www.riss.kr/ |
| 한국학술정보(KISS) | http://kiss.kstudy.com/ |
| 국가과학기술정보센터(NDSL) | http://www.ndsl.kr/ |

1.4. 문헌선정

문헌선정은 두 명의 검토자가 독립적으로 수행하였다. 1차 문헌선정 단계에서는 제목과 초록을 바탕으로 본 연구의 평가대상과 관련성이 없는 것으로 판단되는 문헌을 배제하였고, 2차 단계에서는 문헌의 전문(full-text)을 검토하여 본 연구의 선택기준에 맞는 문헌을 최종적으로 선정하였다. 의견 불일치가 있을 경우, 제 3자와의 논의를 통하여 의견일치를 이루었다.

표 5. 선택배제기준

| 구분 | 내용 |
|------------------------------|---|
| 선택기준 (Inclusion criteria) | <ul style="list-style-type: none"> • 폐암이 진단된 환자를 대상으로 연구한 문헌 • F-18 FLT PET 또는 F-18 FLT PET/CT에 대해 연구한 문헌 • 사전에 정의한 연구결과를 하나 이상 보고한 문헌 • 사전에 정의한 연구설계에 해당하는 문헌 |
| 배제기준 (Exclusion criteria) | <ul style="list-style-type: none"> • 원저가 아닌 연구(중설, letter, comment 등) • 동물실험 또는 전임상시험 • 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌 • 초록만 발표된 연구 • 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌 • 중복문헌 • 원문 확보 불가 |

※ PICO-TS 참고

1.5. 비뚤림 위험 평가

선택된 문헌의 비뚤림 위험은 진단법 평가도구 QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2)에 기반하여 평가하였다.

1.6. 자료추출

자료추출은 최종 선택된 문헌을 대상으로 사전에 확정된 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 검토자가 각각 독립적으로 수행하고, 의견 불일치가 있을 경우 제3자와 함께 논의하여 합의하였다. 각 문헌에서 추출한 내용은 다음과 같다.

- 출판연도, 저자명, 연구설계, 연구의 일반적 특성, 연구대상자 특성, 사전에 정한 임상적 안전성, 효과성 관련 연구결과 값

1.7. 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 메타분석을 수행하고, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하도록 하였다. 메타분석 시, 이질성(heterogeneity) 검정은 우선 시각적으로 forest plot을 확인하였으며, I² 통계량을 기준으로 문헌간 통계적 이질성을 판단하였다.

통계 분석은 RevMan 5.3 및 Comprehensive Meta-Analysis Software (CMA)를 사용하여 수행하였다.

1.8. 위원회 운영

해당 의료기술은 「C-11 아세트산 양전자단층촬영」 의료기술과 함께 소위원회를 공동 운영하기로 하였다. 두 의료기술의 기존 신의료기술평가에 참여한 위원을 우선적으로 섭외 하였고, 참여가 어려우신 경우 신의료기술평가사업본부의 분야별 전문평가위원회 pool을 대상으로 무작위 추출하여 총 7인의 소위원회를 구성하였다.

소위원회는 총 3회에 걸쳐 운영되었다.

- (1차) 2019년 6월 12일(수) 18시
- (2차) 2019년 7월 31일(수) 18시
- (3차) 2019년 8월 28일(수) 18시

III

평가결과

1. 문헌선정 결과

1.1. 문헌선정 개요

신의료기술평가(2012년) 이후 추가로 축적된 연구(근거)를 확인하기 위하여 국내외 데이터베이스를 통해 2011년부터 현재까지(검색일 2019년 6월 18일) 출판된 문헌을 검색하였다. 총 472편(국외 395편, 국내 77편)이 검색되었으며, 중복 문헌을 제거한 후 375편이 남았다. 이를 대상으로 제목 및 초록 검토를 통해 51편을 관련 문헌으로 선정하였고, 기존 신의료기술평가시(~2011년) 선택된 18편의 문헌을 추가하여 69편을 선별하였다. 선별된 문헌은 원문 검토를 통하여 최종 21편이 선정되었다.

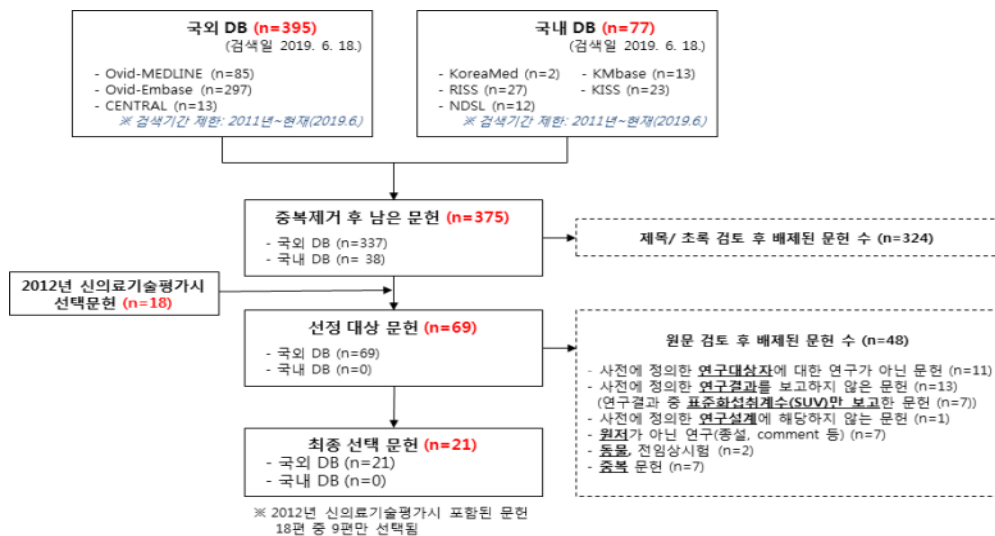


그림 4. 문헌선정 흐름도

신의료기술평가시 선택된 18편 중, 폐암 의심환자를 대상으로 한 문헌(6편), 폐암의 진단정확도만 보고된 문헌(3편), 연구결과 중 표준화섭취계수(SUV)만 보고한 문헌(1편) 10편이 배제되고, 8편만이 포함되었다. 신의료기술평가(2012년) 이후 출판된 문헌은 13편으로 확인되었다.

1.2. 선정 문헌 특성

총 21편의 문헌은 모두 확진된 폐암 환자를 대상으로 수행된 연구로, 중재검사의 유형에 따라 F-18 FLT PET이 9편, F-18 FLT PET/CT가 12편으로 나타났다. 비교검사의 유형은 일부 연구가 여러개의 비교검사를 포함하고 있어 중복 카운트를 포함하여 F-18 FDG PET 또는 PET/CT가 14편, Ki-67 6편, Cyclin D1이 1편으로 나타났으며, 단일군 연구도 4편 포함되었다.

선택문헌은 2007년부터 2019년 현재까지 출판되었으며, 2007~2010년 4편, 2011~2015년 13편, 2016년~현재까지 4편으로 나타났다. 연구수행국가에 따라 아시아 9편, 유럽 8편, 북아메리카 2편, 오세아니아 2편 순으로 나타났으며, 아시아 국가 중 국내 연구도 1편 포함되어 있었다.

표 6. 선택문헌의 기초특성표

| # | 1차자 | 출판연도 | 연구수행수준 등급 | 연구대상자 | | 중재검사 | (참고표준) | 비교검사 | 연구결과 | | | | 비고 | |
|----|-----------|------|--------------|---|-------------|-----------------|---------------------|------------------------|----------|--------|----------------------|--|---------|---------------|
| | | | | 정의 | (건사시) 치료 여부 | | | | 대상자수 (명) | 1) 안전성 | 진단정확성 (전이, 병기) (상관성) | 2) 유효성 (후보 후) 예후 예측 세분화 정도 (SU, PFS, OS, 기타) | | |
| 1 | Umeda | 2019 | 일본 | primary lung cancer (after chemotherapy) | ○ (chemo) | F-18 FLT PET/CT | | F-18 FDG PET/CT | ○ | | | | | |
| 2 | Iqbal | 2018 | 네덜란드 | NSCLC (treatment with erlotinib or gefitinib) | ○ (chemo) | F-18 FLT PET/CT | | - | | | | ○ | TBF, VT | |
| 3 | Everitt | 2017 | 호주 | NSCLC (received concurrent CRT) | ○ (CRT) | F-18 FLT PET/CT | | F-18 FDG PET/CT | | | | ○ | | |
| 4 | Xu | 2016 | 중국 | NSCLC (확진) | X | F-18 FLT PET/CT | Pathological Biopsy | F-18 FDG PET/CT, Ki-67 | ○ | ○ | ○ | | | |
| 5 | Chen | 2015 | 중국 | NSCLC (before surgery) | X | F-18 FLT PET/CT | | Ki-67 | | ○ | | | | |
| 6 | Frings | 2014 | 네덜란드 | NSCLC (therapeutic TKI) | ○ (chemo) | F-18 FLT PET/CT | | - | | | ○ | ○ | TBR | |
| 7 | Everitt | 2014 | 호주 | NSCLC (RT with chemo) | ○ (CRT) | F-18 FLT PET/CT | | F-18 FDG PET/CT | | | ○ | ○ | ○ | volume |
| 8 | Bhoil | 2014 | 인도 | NSCLC (chemotherapy) | ○ (chemo) | F-18 FLT PET/CT | | F-18 FDG PET/CT | | | | ○ | | |
| 9 | Frings | 2013 | 네덜란드 | NSCLC (treatment with pemetrexed) | ○ (chemo) | F-18 FLT PET | | - | | | | ○ | ○ | |
| 10 | Scheffler | 2013 | 독일 | NSCLC (prior to systemic therapy) | X | F-18 FLT PET | | F-18 FDG PET, Ki-67 | | | ○ | ○ | ○ | |
| 11 | Kahraman | 2012 | 독일 | NSCLC (Treated With Erlotinib) | ○ (chemo) | F-18 FLT PET | | F-18 FDG PET | | | | | ○ | TLG, TLP, FTV |

| # | 1저자 | 출판 연도 | 연구 수행 국가 | 연구대상자 | | 중재검사 (참고표준) | 비교검사 | 연구결과 | | | | 비고 | |
|----|---------------|-------|----------|---------------------------------|-------------|-------------|-----------------|----------------------------|--------|-----------------------|--------|----|--------------|
| | | | | 정의 | (검사시) 치료 여부 | | | 대상자수 (명) | 1) 안전성 | 진단 정확성 (전이, 병기) (상관성) | 2) 유효성 | | 세포 증식도 (상관성) |
| 12 | Yang | 2012 | 중국 | NSCLC (before surgery) | X | 68 | F-18 FLT PET/CT | Ki-67 LI | | ○ | ○ | | |
| 13 | Kobe | 2012 | 독일 | NSCLC treated with erlotinib | ○ (chemo) | 30 | F-18 FLT PET | F-18 FDG PET | | | | ○ | |
| 14 | Brockenbrough | 2011 | 미국 | NSCLC | X | 25 | F-18 FLT PET | Ki-67 (Ki-67) | | ○ | | | |
| 15 | Kahraman | 2011 | 독일 | NSCLC (before, after erlotinib) | ○ (chemo) | 30 | F-18 FLT PET | F-18 FDG PET | | | | ○ | |
| 16 | Milleshkin | 2011 | 미국, 호주 | NSCLC (erlotinib) | ○ (chemo) | 51 | F-18 FLT PET/CT | F-18 FDG PET/CT | ○ | | | ○ | |
| 17 | Zander | 2011 | 독일 | NSCLC (Treated With Erlotinib) | ○ (chemo) | 34 | F-18 FLT PET | F-18 FDG PET | ○ | | | ○ | |
| 18 | Yang | 2010 | 중국 | NSCLC (확진) | X | 31 | F-18 FLT PET/CT | F-18 FDG PET/CT, Cyclin D1 | | ○ | ○ | | |
| 19 | Sohn | 2008 | 대한민국 | adenocarcinoma of the lung | ○ (chemo) | 28 | F-18 FLT PET/CT | - | | | | ○ | |
| 20 | Yamamoto | 2008 | 일본 | NSCLC (확진) | X | 34 | F-18 FLT PET | F-18 FDG PET | | ○ | | | |
| 21 | Yamamoto | 2007 | 일본 | NSCLC | X | 18 | F-18 FLT PET | F-18 FDG PET, Ki-67 | | | ○ | ○ | |

CRT: chemoradiotherapy, **FTV**: functional tumor volume, **NSCLC**: non small cell lung cancer, **OS**: overall survival, **PFS**: progression-free survival, **RT**: radiotherapy, **SUV**: standardized uptake value, **TBF**: tumour blood flow, **TBR**: tumor-to-blood ratio, **TKI**: tyrosine kinase inhibitor, **TLG**: tumor lesion glycolysis, **TLP**: tumor lesion proliferation, **TVP**: total vertebral proliferation, **VT**: volume of distribution

1.3. 비뚤림 위험 평가결과

선택된 21편의 문헌은 진단법 평가도구 QUADAS-2를 이용하여 문헌의 비뚤림 위험을 평가하였다. 그러나 선택된 대부분의 문헌은 진단정확도 보다 치료반응 평가를 목적으로 수행된 연구로, 진단정확도 평가를 중심으로 구성된 QUADAS-2 항목으로 평가하는 것이 다소 부적절하였다. 확진된 환자를 대상으로 치료반응 평가를 위해 검사결과를 확인한 연구는 '참고표준(reference standard)'과 관련된 내용을 언급하고 있지 않아 해당 항목의 비뚤림 위험은 불확실(Unclear)이 대부분을 차지하였고, 그 외 '중재검사(index test)' 및 '연구진행 및 시점(flow and timing)'의 평가시에도 참고표준의 측정시점 또는 수행 방법 등과 관련되어 평가되는 항목이 포함되어 있어 해당 항목들의 비뚤림 위험 역시 불확실(Unclear)이 대부분을 차지하였다.

적용가능성에 대한 우려(applicability of concerns)는 해당 검사에 맞는 연구대상자, 기술적 변이 등이 국내 임상환경과 유사하다고 판단하여 해당 비뚤림이 대부분 낮음(Low)으로 평가되었다.

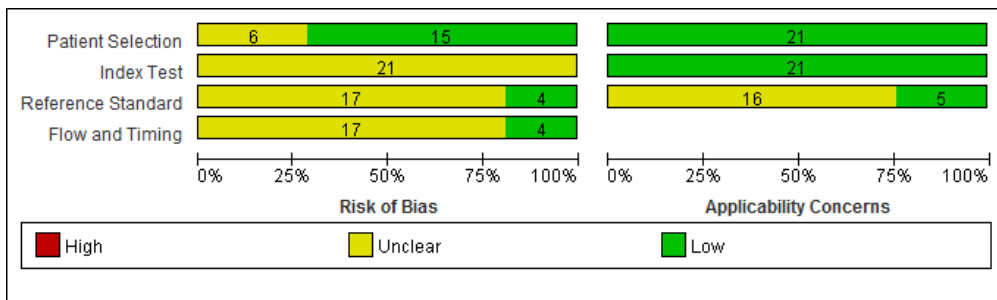


그림 5. QUADAS-2 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 그래프

| | Risk of Bias | | | | Applicability Concerns | | |
|--------------------|-------------------|------------|--------------------|-----------------|------------------------|------------|--------------------|
| | Patient Selection | Index Test | Reference Standard | Flow and Timing | Patient Selection | Index Test | Reference Standard |
| Bhoil 2014 | ? | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Brockenbrough 2011 | ? | ? | ? | ? | + | + | + |
| Chen 2015 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Everitt 2014 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Everitt 2017 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Frings 2013 | ? | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Frings 2014b | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Iqbal 2018 | ? | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Kahraman 2011 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Kahraman 2012 | ? | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Kobe 2012 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Mileshkin 2011 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Scheffler 2013 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Sohn 2008 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Umeda 2019 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Xu 2016 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Yamamoto 2007 | ? | ? | + | + | + | + | + |
| Yamamoto 2008b | + | ? | + | + | + | + | + |
| Yang 2010 | + | ? | + | + | + | + | + |
| Yang 2012 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |
| Zander 2011 | + | ? | ? | ? | + | + | ? |

● High
 ? Unclear
 + Low

그림 6. 비뚤림 위험과 적용가능성에 대한 우려 요약

2. 분석결과

2.1. 안전성

3편의 문헌에서 부작용(adverse events) 발생과 관련 연구결과를 보고하고 있었다. 그러나 2편의 연구(Zander 등, 2011; Umeda 등, 2019)에서는 항암제 치료에 따른 부작용만 보고하고, 검사 관련 합병증 또는 방사성의약품에 대한 부작용 발생에 대한 언급은 없었다. Mileshtkin 등(2011)은 F-18 FLT PET/CT 검사와 관련된 부작용은 발생하지 않았다고 보고하고 있었다.

표 7. 안전성 결과

| 1저자 | 출판연도 | 중재검사 | 부작용 발생 보고 |
|------------|------|-----------------|---|
| Zander | 2011 | F-18 FLT PET | - FLT와 관련된 부작용에 대한 언급 없음 (항암제 치료에 따른 부작용만 보고) |
| Umeda | 2019 | F-18 FLT PET/CT | - FLT와 관련된 부작용에 대한 언급 없음 (항암제 치료에 따른 부작용만 보고) |
| Mileshtkin | 2011 | | - FLT와 관련된 부작용은 확인되지 않았음(0건) (항암제 치료에 따른 부작용 보고) |

2.2. 유효성

가. 진단정확도

■ 전이 및 병기판정 진단정확도

Xu 등(2016)은 확진된 비소세포폐암 환자를 대상으로 방사선 치료전 F-18 FLT PET/CT와 F-18 FDG PET/CT의 TNM 병기판정 정확도를 비교하였다. 그 결과, F-18 FLT PET/CT는 F-18 FDG PET/CT보다 TNM 병기판정 정확도가 더 좋은 것으로 나타났다.

Yang 등(2010)은 비소세포폐암 환자를 대상으로 림프절 부위에 대한 진단정확도를 보고하였다. F-18 FLT PET/CT는 민감도가 65%, 특이도 98%, 양성예측도 89%, 음성예측도 94%, 검사정확도 93%였으며, F-18 FDG PET/CT는 민감도가 85%, 특이도 84%, 양성예측도 52%, 음성예측도 96%, 검사정확도 84%로 나타났다. 이는 F-18 FLT PET/CT가 F-18 FDG PET/CT 보다 림프절에 대한 민감도, 특이도, 양성예측도 및 검사정확도에 있어 더 좋은 것으로 나타났다(p=0.001).

Yamamoto 등(2008)의 연구는 확진된 비소세포폐암 환자를 대상으로 병기판정 진단정확도를 확인한 결과, N 병기분류에 있어 F-18 FLT PET이 F-18 FDG PET보다 더 좋은 특이도와 양성예측도를 가진 것으로 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다(P>0.1).

표 8. 전이 및 병기판정 진단정확도

| 1저자 | 출판 연도 | 결과지표 | 중재검사 | | | | 비교검사 | | | | 비고 |
|----------|-------|--------------|------|----|----|----|------|----|----|----|-----------------------------------|
| | | | TP | FP | FN | TN | TP | FP | FN | TN | |
| Xu | 2016 | N stage | 8 | 0 | 0 | 6 | 6 | 1 | 2 | 5 | - 연구대상자: 치료받지 않은 환자 - 참고표준: 생검 |
| | | M stage | 4 | 1 | 0 | 8 | 2 | 1 | 2 | 8 | |
| Yang | 2010 | 림프절 부위 진단정확도 | - | - | - | - | - | - | - | - | - 연구대상자: 치료받지 않은 환자 - 참고표준: 생검 |
| Yamamoto | 2008 | N stage | 4 | 2 | 3 | 25 | 4 | 6 | 3 | 21 | - 연구대상자: 치료받지 않은 환자 - 참고표준: 생검 |

FN: false negative; FP: false positive; TN: true negative; TP: true positive

나. 비교검사와의 상관성 및 일치도

■ 세포증식도 평가

7편의 연구는 세포증식도 평가에 있어 중재검사와 비교검사의 상관성(correlation)을 확인하였다.

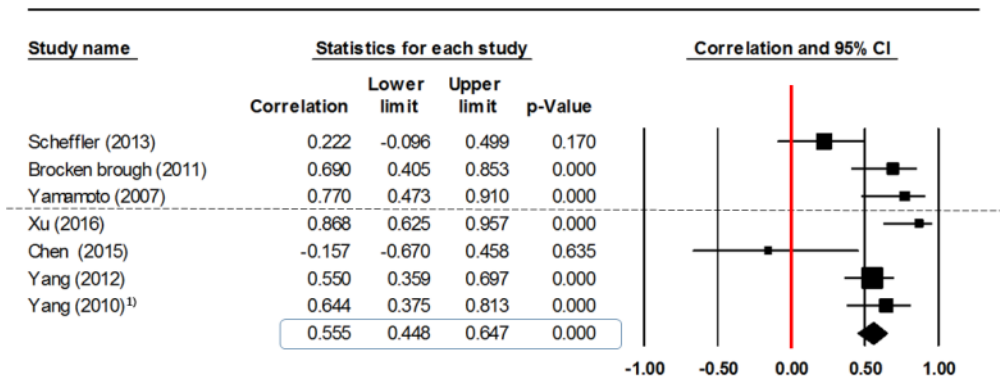
중재검사(F-18 FLT PET 또는 PET/CT)와 비교검사(Ki-67 및 cyclin D1)의 상관성은 0.555 (95% CI 0.048, 0.647)로 통계적으로 유의한 상관성을 나타냈다.

표 9. 세포증식도 평가(비교검사와의 상관성)

| 1저자 | 출판 연도 | 중재검사 | 비교검사 | 상관성 | | 비고 |
|---------------|-------|-----------------|-----------|--------|---------|----|
| | | | | r | p-value | |
| Scheffler | 2013 | F-18 FLT PET | Ki-67 | 0.222* | 0.168 | NS |
| Brockenbrough | 2011 | | Ki-67 | 0.69 | <0.001 | S |
| Yamamoto | 2007 | | Ki-67 | 0.77 | <0.0002 | S |
| Xu | 2016 | F-18 FLT PET/CT | Ki-67 | 0.8677 | <0.01 | S |
| Chen | 2015 | | Ki-67 | -0.157 | 0.627 | NS |
| Yang | 2012 | | Ki-67 | 0.550 | 0.000 | S |
| Yang | 2010 | | cyclin D1 | 0.644 | 0.0001 | S |

* 표본수와 p-value를 이용하여 r값을 산출함

NS: not significant; S: significant



¹⁾ 비교검사 cyclin D1

Meta Analysis

그림 7. 세포증식도 평가(비교검사와의 상관성)

다. 질병 경과 및 치료반응 평가(예후/예측)

폐암 환자의 질병 경과 및 치료반응과 관련하여 무진행생존율, 전체 생존율 및 표준화 섭취계수가 주요하게 보고되었다.

■ 무진행생존율(progression-free survival, PFS)

7편의 연구에서 F-18 FLT PET 또는 PET/CT의 무진행생존율을 보고하고 있었다.

Everitt 등(2017)은 확진된 비소세포폐암 환자 60명을 대상으로 *화학방사선요법* (chemo-radiotherapy, CRT) 후, F-18 FLT PET/CT와 F-18 FDG PET/CT의 치료 반응을 비교하였다. F-18 FLT PET/CT의 비반응군(stable proliferative disease)이 완전/부분 반응군(complete/partial proliferative response)보다 무진행생존율이 더 좋은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다($p=0.068$).

Bhoil 등(2014)은 비소세포폐암 환자 15명을 대상으로 *항암제*(growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 치료 후, F-18 FLT PET/CT와 F-18 FDG PET/CT의 치료반응 평가를 비교하고자 하였다. F-18 FDG PET/CT는 F-18 FLT PET/CT 보다 무진행생존율을 더 잘 예측했다.

Kahraman 등(2012)은 *항암제*(erlotinib) 치료를 받는 비소세포폐암 환자를 대상으로 F-18 FLT PET의 TLP (tumor lesion proliferation) 감소 비율(%)과 F-18 FDG PET의 TLG (tumor lesion glycolysis) 감소 비율(%)에 따라 대사 (감소)반응군, (감소)비반응군으로 나누어 무진행생존율을 비교하였다. 항암제 치료 1주 후, F-18 FLT PET과 F-18 FDG PET의 감소 비율(%)을 다양한 기준(45% 이상, 30% 이상, 20% 이상)으로 적용하여 대사 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교한 결과, F-18 FLT PET에서는 45%, 30%, 20% 기준 모두에서 대사 (감소)반응군의 무진행생존율이 유의하게 더 좋은 것으로 나타났으나, F-18 FDG PET에서는 유의한 차이가 없었다. 특히 항암제 치료 초기 (1주 후) 검사값 및 낮은 감소율(20%, 30%) 기준은 치료반응 예측에 더 적절한 결과를 제공하였다.

Kobe 등(2012)은 *항암제*(erlotinib) 치료를 받는 비소세포폐암 환자 30명을 대상으로 다양한 SUV 기준에 따라 F-18 FLT PET과 F-18 FDG PET의 치료반응(예후 예측)을 평가하였다. F-18 FDG PET은 치료 1주 후 SUVmax, SUV2Dpeak 기준에서 비반응군 (낮은 SUV)이 반응군(높은 SUV)보다 무진행생존율이 유의하게 더 좋았으며, 마찬가지로 F-18 FLT PET은 치료 1주 후 SUV3Dpeak, SUVA50 및 SUVA41 기준에서, 치료 6주 후 SUV3Dpeak, SUVA50 기준에서 비반응군(낮은 SUV)이 반응군(높은 SUV)보다 무진

행생존율이 유의하게 더 좋았다. 이에 따라, 낮은 FDG 및 FLT 흡수량(비반응군)은 무진행생존율 개선과 관련이 있는 것으로 나타났다.

Kahraman 등(2011)의 연구에서는 비소세포폐암 환자 30명을 대상으로 항암제(erlotinib) 투여 후, F-18 FLT PET 및 F-18 FDG PET의 대사 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교하였다. 항암제 치료 1주 후 다양한 SUV 기준을 통하여 F-18 FLT PET 대사 반응군과 비반응군으로 무진행생존율을 비교한 결과 SUV50, SUVA50, SUVA41, TLG/TLP에서 유의한 차이를 보였으며, FDG PET에서는 SUVmax, SUV2Dpeak, SUV3Dpeak, SUV50, SUVA50, SUVA41, SUVA70에서 유의한 차이를 보였다.

Mileshkin 등(2011)의 연구에서는 비소세포폐암이 조직학적으로 확인되어 항암제(erlotinib)를 투여하고 있는 환자 74명을 대상으로 F-18 FLT PET/CT와 F-18 FDG PET/CT의 치료반응(예후 예측)을 평가하였다. 치료 후 14일, 56일 시점의 반응군과 비반응군의 무진행생존율 위험비(Hazard ratio)를 평가하였다. F-18 FLT-PET/CT의 14일째 무진행생존율 위험비는 0.41 (95% CI 0.18, 0.93), 56일째 무진행생존율의 위험비는 0.38 (95% CI 0.16, 0.91)이었다. F-18 FDG-PET/CT의 14일, 56일 시점 무진행생존율 위험비는 각각 0.28 (95% CI 0.13, 0.60), 0.32 (95% CI 0.14, 0.77)로 나타났다.

Zander 등(2011)은 비소세포폐암 환자 34명을 대상으로 항암제(erlotinib) 투여 후 F-18 FLT PET 및 F-18 FDG PET의 대사 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교하였다. F-18 FLT PET에서의 무진행생존율은 치료 후 1주 시점에서 대사 반응군과 비반응군에 유의한 차이를 나타냈으나, 치료 후 6주에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다. FDG PET에서는 치료 후 1주 시점에서 유의한 차이를 나타냈으나, 6주에서는 모두 유의한 차이를 나타내지 않았다. 이에 따라, 특히 초기(1주) FLT 및 FDG 결과가 무진행생존율을 유의하게 예측하는 것으로 보았다.

표 10. 무진행생존율

| 1저자 | 출판 연도 | 결과 지표 | parameter | 결과 측정 | 중재검사 | | | 비교검사 | | | 비고 |
|---------------|-------|--|-----------------------|---------------|------|------------------|------------------|------|------------------|--------------|--------------------------------------|
| | | | | | HR | 95% CI | p-value | HR | 95% CI | p-value | |
| Everitt | 2017 | PFS (완전/부분 반응군과 비반응군) | (안전/부분 반응군) SUVmax | 2주 | 2.04 | (0.91, 4.58) | 0.068 | - | - | - | p=0.068 |
| | | | (비반응군) SUVmax | | 1 | - | - | - | - | - | |
| Bhoil | 2014 | PFS (Dz control/ no Dz control) | SUVmax 20% | 3주 | - | - | 0.2 | - | - | - | |
| | | | SUVmax 30% | | - | - | 0.2 | - | - | - | |
| | | | SULpeak | | - | - | - | - | - | 0.05 | |
| | | | TLG | | - | - | - | - | - | 0.3 | |
| Kahra- man | 2012 | PFS (반응군과 비반응군) | ≥45% 감소 | 1주 (early) | 4.23 | (0.96, 18.55) | 0.039 | - | - | 0.273 | - 중재: TLP 값 - 비교: TLG 값 |
| | | | ≥30% 감소 | | 2.97 | (1.10, 8.01) | 0.023 | - | - | 0.071 | |
| | | | ≥20% 감소 | | 5.79 | (2.18, 15.43) | <0.001 | - | - | 0.071 | |
| | | | ≥45% 감소 | 6주 (late) | - | - | 0.396 | 4.45 | (0.97, 20.52) | 0.040 | |
| | | | ≥30% 감소 | | 3.71 | (1.05, 13.15) | 0.031 | - | - | 0.074 | |
| | | | ≥20% 감소 | | 4.23 | (0.96, 18.55) | 0.039 | 3.20 | (1.20, 8.52) | 0.015 | |
| Kobe | 2012 | PFS (반응군과 비반응군) | SUVmax | 1주 (early) | - | - | 0.125 | - | - | 0.022 | |
| | | | SUV2Dpeak | | - | - | 0.070 | - | - | 0.022 | |
| | | | SUV3Dpeak | | - | - | 0.005 | - | - | 0.058 | |
| | | | SUV50 | | - | - | 0.125 | - | - | 0.058 | |
| | | | SUVA50 | | - | - | 0.014 | - | - | 0.264 | |
| | | | SUVA41 | | - | - | 0.014 | - | - | 0.058 | |
| | | | SUVmax | 6주 (late) | - | - | 0.095 | - | - | 0.118 | |
| | | | SUV2Dpeak | | - | - | 0.057 | - | - | 0.099 | |
| | | | SUV3Dpeak | | - | - | 0.019 | - | - | 0.039 | |
| | | | SUV50 | | - | - | 0.057 | - | - | 0.225 | |
| | | | SUVA50 | | - | - | 0.022 | - | - | 0.018 | |
| | | | SUVA41 | | - | - | 0.057 | - | - | 0.018 | |

| 1저자 | 출판 연도 | 결과 지표 | parameter | 결과 측정 | 중재검사 | | | 비교검사 | | | 비고 |
|------------|-------|--------------------|-----------------------------------|---------------|------|--------------|--------------|------|--------------|------------------|----|
| | | | | | HR | 95% CI | p-value | HR | 95% CI | p-value | |
| Kahra-man | 2011 | PFS (반응군과 비반응군) | Single hottest SUV | | | | | | | | |
| | | | SUVmax | 1주 | - | - | NS | - | - | 0.003 | |
| | | | SUV2Dpeak | | - | - | NS | - | - | 0.006 | |
| | | | SUV3Dpeak | | - | - | NS | - | - | 0.018 | |
| | | | SUV50 | | - | - | 0.026 | - | - | 0.003 | |
| | | | SUVA50 | | - | - | 0.049 | - | - | 0.002 | |
| | | | SUVA41 | | - | - | 0.015 | - | - | 0.003 | |
| | | | SUV70 | | - | - | NS | - | - | NS | |
| | | | SUVA70 | | - | - | NS | - | - | 0.002 | |
| | | | VOL50 | | - | - | NS | - | - | NS | |
| | | | TLG/TLP | | - | - | 0.014 | - | - | NS | |
| | | | Sum of up to 5 lesions SUV | | | | | | | | |
| | | | SUVmax | 1주 | - | - | 0.009 | - | - | 0.002 | |
| | | | SUV2Dpeak | | - | - | NS | - | - | NS | |
| | | | SUV3Dpeak | | - | - | NS | - | - | 0.006 | |
| | | | SUV50 | | - | - | 0.031 | - | - | 0.002 | |
| | | | SUVA50 | | - | - | 0.031 | - | - | 0.002 | |
| | | | SUVA41 | | - | - | 0.02 | - | - | 0.002 | |
| | | | SUV70 | | - | - | NS | - | - | 0.002 | |
| | | | SUVA70 | | - | - | 0.048 | - | - | 0.004 | |
| VOL50 | - | - | 0.042 | | - | - | NS | | | | |
| TLG/TLP | - | - | 0.039 | | - | - | NS | | | | |
| Mile-shkin | 2011 | PFS (반응군과 비반응군) | SUVmax | 14일 | 0.41 | (0.18, 0.93) | 0.02 | 0.28 | (0.13, 0.6) | <0.001 | |
| | | | | 56일 | 0.38 | (0.16, 0.91) | 0.02 | 0.32 | (0.14, 0.77) | 0.01 | |
| Zander | 2011 | PFS (반응군과 비반응군) | SUVpeak (≥30% 감소) | 1주 (early) | 0.31 | (0.10, 0.95) | 0.04 | 0.23 | (0.09, 0.59) | 0.002 | |
| | | | | 6주 (late) | 0.64 | (0.25, 1.61) | 0.3 | 0.45 | (0.18, 1.09) | 0.08 | |

HR: hazard ratio; NS: not significant; PFS: progression-free survival; SUL: standard uptake lean body mass; SUV: standard uptake value; TLG: tumor lesion glycolysis; TLP: tumor lesion proliferation; VOL50: volume was also estimated on the basis of the SUV50 isocontour

■ 전체 생존율(overall survival, OS)

8편의 연구에서 F-18 FLT PET 또는 PET/CT의 전체 생존율을 보고하고 있었다.

Everitt 등(2017)은 확진된 비소세포폐암 환자 60명을 대상으로 *화학방사선요법* (chemo-radiotherapy, CRT) 후, F-18 FLT PET/CT와 F-18 FDG PET/CT의 치료 반응을 비교하였다. F-18 FLT PET/CT의 비반응군(stable proliferative disease)이 완전/부분 반응군(complete/partial proliferative response) 보다 전체 생존율이 더 좋은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다($p=0.11$).

Bhoil 등(2014)은 비소세포폐암 환자 15명을 대상으로 *항암제*(growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 치료 후, F-18 FLT PET/CT와 F-18 FDG PET/CT의 치료반응 평가를 비교하고자 하였다. F-18 FDG PET/CT는 F-18 FLT PET/CT 보다 전체 생존율을 더 잘 예측했다.

Everitt 등(2014)은 확진된 비소세포폐암 환자 20명을 대상으로 *화학방사선요법* (chemo-radiotherapy, CRT) 후, F-18 FLT PET/CT와 F-18 FDG PET/CT의 치료 반응을 비교하였다. F-18 FLT PET/CT는 2명을 제외한 모두가 반응군으로 확인되어 의미 있는 비교가 불가능할 것으로 판단되어 전체 생존율을 확인하지 않았다. F-18 FDG PET/CT에서 치료 후 1일, 4주 시점 모두에서 반응군과 비반응군간에 전체 생존율에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.

Scheffler 등(2013)은 비소세포폐암 환자 40명을 대상으로 *치료 전* F-18 FLT PET과 F-18 FDG PET의 대사 반응군과 비반응군의 전체 생존율을 비교하였다. 각 검사의 SUVmax 중앙값을 기준으로 반응군과 비반응군을 정의하고 전체 생존율을 비교한 결과, F-18 FDG PET의 비반응군($SUV_{max} < 6.6$)은 반응군($SUV_{max} \geq 6.6$)보다 통계적으로 유의하게 전체 생존율이 좋았다. 이와 유사하게 F-18 FLT PET의 비반응군($SUV_{max} < 3.0$)은 반응군($SUV_{max} \geq 3.0$)보다 통계적으로 유의하게 전체 생존율이 좋았다.

Mileshkin (2011)의 연구에서는 확진된 비소세포폐암 환자 74명을 대상으로 *항암제* (erlotinib) 치료 후, F-18 FLT PET/CT와 F-18 FDG PET/CT의 치료반응(예후 예측)을 평가하였다. 치료 후 14일, 56일 시점의 반응군과 비반응군의 전체 생존율 위험비(Hazard ratio)로 평가하였다. F-18 FLT-PET/CT의 경우 14일째 전체 생존율의 위험비는 0.87 (95% CI 0.38, 1.97), 56일째 전체 생존율 위험비는 0.80 (95% CI 0.34, 1.92)이었다. F-18 FDG-PET/CT의 14일, 56일 시점 전체 생존율 위험비는 각각 0.44 (95% CI 0.21, 0.94), 0.49 (95% CI 0.19, 1.25)로 나타났다.

Zander 등(2011)은 비소세포폐암 환자 34명을 대상으로 항암제(erlotinib) 투여 후 F-18 FLT PET 및 F-18 FDG PET의 대사 반응군과 비반응군의 전체 생존율을 비교하였다. F-18 FLT PET에서 대사 반응군과 비반응군의 전체 생존율에는 유의한 차이가 없었으나, F-18 FDG PET에서는 치료 후 1주 시점에서 전체 생존율에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. 이에 따라, 초기(1주) FDG 결과는 무진행생존율을 유의하게 예측한 반면 FLT는 그렇지 못하였다.

Frings 등(2013)은 비소세포폐암 환자 14명을 대상으로 항암제(pemetrexed) 치료 후 F-18 FLT PET의 전체 생존율을 확인하였다. 치료 전 후 F-18 FLT PET 변화량은 전체 생존율을 예측하기 어려웠다.

Sohn 등(2008)은 확진된 폐 선암종 환자 28명을 대상으로 항암제(gefitinib)의 치료 반응을 F-18 FLT PET/CT로 평가하고자 하였다. 반응군과 비반응군의 전체 생존율은 각각 20.8개월(95% CI 1.9, 39.7), 8.9개월(95% CI 2.0, 15.7)로 유의한 차이는 없었다 ($p=0.26$).

표 11. 전체 생존율

| 1저자 | 출판 연도 | 결과표 | parameter | 측정 시점 | 중재검사 | | | 비교검사 | | | 비고 |
|------------|-------|-----------------------------------|----------------------|---------------|--------|--------------|--------------|------|--------------|--------------|-----------------|
| | | | | | HR | 95% CI | p-value | HR | 95% CI | p-value | |
| Everitt | 2017 | OS (완전 부분 반응군과 비반응군) | (안전부분 반응군) SUVmax | 2주 | 2.00 | (0.82, 4.88) | 0.11 | - | - | - | p=0.11 |
| | | | (비반응군) SUVmax | | 1 | - | - | - | - | - | |
| Bhoil | 2014 | OS (Dz control /no Dz control) | SUVmax 20% | 3주 | - | - | 0.07 | - | - | - | |
| | | | SUVmax 30% | | - | - | 0.07 | - | - | - | |
| | | | SULpeak | | - | - | - | - | - | 0.006 | |
| | | | TLG | | - | - | - | - | - | 0.013 | |
| Everitt | 2014 | OS (반응군과 비반응군) | SUVmax | 1일 | - | - | - | - | - | 0.623 | |
| | | | | 4주 | - | - | - | - | - | 0.112 | |
| Scheffler | 2013 | OS (반응군과 비반응군) | SUVmax<6.6 | 치료전 | - | - | - | 4.3 | (1.9, 9.6) | <0.001 | |
| | | | SUVmax<3.0 | | 2.2 | (1.1, 4.4) | 0.027 | - | - | - | |
| Mile-shkin | 2011 | OS (반응군과 비반응군) | SUVmax | 14일 | 0.87 | (0.38, 1.97) | 0.74 | 0.44 | (0.21, 0.94) | 0.03 | |
| | | | | 56일 | 0.80 | (0.34, 1.92) | 0.62 | 0.49 | (0.19, 1.25) | 0.13 | |
| Zander | 2011 | OS (반응군과 비반응군) | SUV peak (≥30%감소) | 1주 (early) | 0.56 | (0.19, 1.67) | 0.3 | 0.36 | (0.13, 0.96) | 0.04 | |
| | | | | 6주 (late) | 0.61 | (0.22, 1.7) | 0.3 | 0.69 | (0.26, 1.84) | 0.45 | |
| 단일군 연구 | | | | | | | | | | | |
| Frings | 2013 | OS (반응군과 비반응군) | SUV | 4시간 | (13개월) | (5.1-30.8개월) | - | / | / | / | (median, range) |
| Sohn | 2008 | OS (반응군과 비반응군) | SUVmax | 7일 | - | - | 0.26 | / | / | / | |

HR: hazard ratio; OS: overall survival; SUL: standard uptake lean body mass; SUV: standard uptake value; TLG: total lesion glycolysis

■ 표준화섭취계수(Standardized uptake value, SUV)

8편의 연구에서 F-18 FLT PET 또는 PET/CT의 표준화섭취계수를 보고하고 있었으며, 대부분 연구대상자의 기초특성표에서 확인할 수 있었다.

치료 전 후의 F-18 FLT PET/CT의 표준화섭취계수를 보고하고 있는 3편의 연구에서는 (Everitt 등, 2014; Frings 등 2014; Frings 등, 2013) 치료 후에 F-18 FLT PET/CT의 표준화섭취계수가 감소하고 있음을 확인할 수 있었다.

표 12. 표준화섭취계수

| 1저자 | 출판 연도 | 결과지표 | 측정시점 | 중재검사 | | | 비교검사 | | | 비고 |
|-----------|-------|----------------|----------|--------|-----------|-------|---------|---------|-------|--------------------|
| | | | | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | |
| Xu | 2016 | SUVmax | (치료없음) | (4.96) | - | 13 | (8.12) | - | 13 | (median) p<0.01 |
| | | SUVmean | (치료없음) | (3.15) | - | 13 | (7.05) | - | 13 | (median) p<0.01 |
| Everitt | 2014 | SUVmax | 기저 | (6) | (2-12) | - | (14) | (4-31) | - | (median, range) |
| | | | 2주 | (3) | (1-15) | - | (10) | (2-31) | - | |
| | | | 4주 | (2) | (2-9) | - | (10) | (2-15) | - | |
| Scheffler | 2013 | SUVmax | 치료전 | (3.0) | - | - | (6.6) | - | - | (median) |
| Yang | 2012 | SUVmax | (치료없음) | 4.1 | 2.9 | 68 | (37.0%) | (14.5%) | 68 | Ki-67(%) |
| Yang | 2010 | SUVmax | (치료없음) | 4.2 | 3.3 | - | 7.7 | 4.9 | - | p=0.002 |
| Yamamoto | 2007 | SUV | (치료없음) | 3.6 | 2.9 | - | 8.5 | 7.5 | - | p<0.0003 |
| 단일군 연구 | | | | | | | | | | |
| Frings | 2014 | SUV LBM 40-60분 | 기저 | (2.5) | (2.0-3.3) | - | | | | (median, IQR) |
| | | | 7일 | (1.9) | (1.2-2.5) | - | | | | |
| | | | 28일 | (1.9) | (1.6-2.2) | - | | | | |
| | | SUV LBM 50-60분 | 기저 | (2.4) | (2.0-3.2) | - | | | | |
| | | | 7일 | (1.9) | (1.2-2.5) | - | | | | |
| | | | 28일 | (1.9) | (1.6-2.2) | - | | | | |
| Frings | 2013 | median SUV | 치료전 | (3.89) | - | - | | | | (median) 전후 유한 |
| | | | 치료 4시간 후 | (3.78) | - | - | | | | 차이없음 (p=0.79) |

SUV: standard uptake value; LBM: lean body mass

■ 기타 결과

4편의 연구에서는 질병의 경과를 확인하기 위한 지표로 tumor volume, tumour blood flow 등의 결과를 보고하고 있었다.

대부분의 연구에서 치료 후 F-18 FLT PET/CT의 기타 결과지표가 감소하고 있음을 확인할 수 있었다.

표 13. 기타 결과

| 1저자 | 출판 연도 | 결과지표 | 단위 | 결과측정 | 중재검사 | | | 비교검사 | | | 비고 |
|----------|-------|----------------------|---------------------------------------|------|--------|----------------|-------|--------|-----------------|-------|-----------------|
| | | | | | Mean | SD | Total | Mean | SD | Total | |
| Everitt | 2014 | primary tumor volume | cm ³ | 기저 | (31) | (2-184) | - | (28) | (2-241) | - | (median, range) |
| | | | | 2주 | (11) | (0-111) | - | (26) | (2-164) | - | |
| | | | | 4주 | (7) | (0-48) | - | (19) | (1-147) | - | |
| Kahraman | 2012 | TLP 또는 TLG | - | 기저 | 59.90 | (20.53 -78.80) | 30 | 217.77 | (62.25 -287.20) | 30 | (mean, range) |
| | | | | 1주 | 58.13 | (20.60 -91.88) | | 171.89 | (48.90 -233.75) | | |
| | | | | 6주 | 60.29 | (15.25 -70.38) | | 172.34 | (39.33 -214.23) | | |
| | | FTV | - | 기저 | 23.44 | (9.83 -35.10) | 30 | 39.85 | (17.85 -54.50) | 30 | |
| | | | | 1주 | 21.81 | (11.18 -30.18) | | 35.94 | (16.70 -56.20) | | |
| | | | | 6주 | 22.94 | (6.80 -30.45) | | 36.01 | (16.05 -43.48) | | |
| 단일군 연구 | | | | | | | | | | | |
| Iqbal | 2018 | TBF | mL cm ⁻³ min ⁻¹ | 기저 | 0.50 | 0.21 | 6 | / | / | / | |
| | | | | 7일 | 0.59 | 0.31 | 6 | / | / | / | |
| | | | | 28일 | 0.54 | 0.30 | 6 | / | / | / | |
| | | V _T | mL cm ⁻³ | 기저 | 5.28 | 1.71 | 6 | / | / | / | |
| | | | | 7일 | 3.30 | 1.09 | 6 | / | / | / | |
| | | | | 28일 | 3.16 | 0.66 | 6 | / | / | / | |
| Frings | 2014 | V _T | - | 기저 | (4.53) | (3.12-5.52) | - | / | / | / | (median, IQR) |
| | | | | 7일 | (3.41) | (1.68-3.81) | - | / | / | / | |
| | | | | 28일 | (2.99) | (2.60-3.79) | - | / | / | / | |
| | | TBR WB 40-60분 | - | 기저 | (4.3) | (3.3-5.4) | - | / | / | / | |
| | | | | 7일 | (3.3) | (2.0-4.4) | - | / | / | / | |
| | | | | 28일 | (3.4) | (2.9-3.9) | - | / | / | / | |
| | | TBR WB 50-60분 | - | 기저 | (4.5) | (3.3-5.8) | - | / | / | / | |
| | | | | 7일 | (3.5) | (2.2-4.6) | - | / | / | / | |
| | | | | 28일 | (3.6) | (3.1-4.1) | - | / | / | / | |

FTV: functional tumor volume; TBF: tumour blood flow; TBR: tumor-to-blood ratio; TLG: tumor lesion glycolysis; TLP: tumor lesion proliferation; VT: volume of distribution; WB: whole blood

라. 치료결과에의 영향

해당 검사의 수행에 따라 환자 관리 변화와 같은 치료결과에의 영향을 보고한 연구는 없었다.

IV

요약 및 결론

1. 평가결과 요약

‘F-18 FLT 양전자단층촬영’은 국내에서 2012년 신의료기술로 인정된 후, 2015년 보건복지부 고시에 따라 비급여(도-225)로 등재되어 현재까지 사용되고 있는 진단검사법이다.

체계적 문헌고찰을 수행한 결과 F-18 FLT PET 또는 PET/CT와 관련된 총 21편의 문헌을 확인하였고, 해당 문헌을 바탕으로 안전성과 유효성을 평가하였다.

1.1. 안전성

F-18 FLT PET 또는 PET/CT의 안전성은 **검사 관련 합병증 및 방사성의약품에 대한 부작용**으로 평가하고자 하였으나, 부작용 및 합병증에 대한 결과를 보고하고 있는 문헌은 3편 밖에 없었다. 그 중 2편의 문헌에서는 항암제 치료의 부작용에 대한 언급만 있었으며, 1편의 문헌에서는 F-18 FLT PET/CT와 관련된 부작용은 발생하지 않았다고 보고하고 있었다.

1.2. 유효성

F-18 FLT PET 또는 PET/CT의 유효성은 전이 및 병기판정 진단정확도, 세포증식도 평가(비교검사와의 상관성), 치료반응 평가, 의료결과에의 영향으로 평가하였다.

전이 및 병기판정 진단정확도에 대하여 총 3편의 문헌에서 보고되었다. 3편의 연구 모두 F-18 FLT PET이 F-18 FDG PET 보다 전이 및 병기판정 진단정확도가 더 좋은 것으로 보고하고 있었다. 그러나 Yamamoto 등 (2008)의 연구에서 보고한 N 병기분류에 대한 진단정확도에 있어서 두 검사간 통계적 유의성은 없었다.

세포증식도 평가에서 Ki-67(6편) 및 cyclin D1(1편)의 세포증식도 평가에 대한 상관성을 비교한 7편의 문헌이 확인되었다. F-18 FLT PET(또는 PET/CT)는 세포증식도 평가에 있어 비교검사와 중등도(moderate)의 유의한 상관관계를 갖고 있는 것으로 나타났다($r=0.555$, 95% CI 0.048, 0647).

치료반응 평가는 무진행생존율, 전체 생존율 및 표준화섭취계수 결과를 중심으로 확인하였다.

(무진행생존율) 무진행생존율에 대하여 총 7편의 문헌에서 보고되었다. *항암제* 치료 후, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교한 6편의 연구 중 5편의 연구에서 반응군과 비반응군간 유의한 차이를 나타내고 있었다. 특히, 초기(1주) 시점의 결과가 무진행생존율을 유의하게 예측하는 것으로 보였다. 그러나 1편의 연구(Bhoil 등, 2014)에서는 유의한 차이가 없는 것으로 나타나 무진행생존율 예측에 대한 엇갈린 결과가 제시되었다. *화학방사선요법* 치료 후, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교한 1편의 연구(Everitt 등, 2017)에서는 비반응군의 무진행생존율이 더 좋은 것으로 나타났으나 통계적으로 유의한 결과는 아니었다.

(전체 생존율) 전체 생존율에 대하여 8편의 문헌에서 보고되었다. *항암제* 치료 후, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 전체 생존율을 비교한 5편의 연구 모두 두 군간 유의한 차이가 없어 F-18 FLT PET(또는 PET/CT)이 전체 생존율을 예측하기는 어려운 것으로 나타났다. 반면 2편의 연구에서는 비교검사 F-18 FDG PET/CT 반응군과 비반응군의 전체 생존율에 있어 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다. *화학방사선요법* 치료 후, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 무진행생존율을 비교한 2편의 연구에서도 두 군간 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 1편의 연구(Scheffler 등, 2013)에서는 *치료 전*, F-18 FLT PET(또는 PET/CT) 반응군과 비반응군의 전체 생존율을 확인하였고 F-18 FLT PET 및 F-18 FDG PET의 비반응군이 반응군보다 통계적으로 유의하게 전체 생존율이 좋은 것으로 나타났다.

(표준화섭취계수) 8편의 연구에서 F-18 FLT PET 또는 PET/CT의 표준화섭취계수를 보고하고 있었으며, 치료 전 후의 F-18 FLT PET/CT의 표준화섭취계수를 보고하고 있는 3편의 연구에서 치료 후에 F-18 FLT PET/CT의 표준화섭취계수가 감소하고 있음을 확인할 수 있었다.

(기타 결과) 4편의 연구에서는 질병의 경과를 확인하기 위한 지표로 tumor volume, tumour blood flow 등의 결과를 보고하고 있었다. 대부분의 연구에서 치료 후 F-18 FLT PET/CT의 기타 결과지표가 감소하고 있음을 확인할 수 있었다.

해당 검사의 수행에 따라 환자 관리 변화와 같은 **치료결과의 영향**을 보고한 연구는 없었다.

1.3. 요약

F-18 FLT 양전자단층촬영은 영상 결과를 통해 비침습적으로 세포증식도를 평가하는 핵의학영상진단법으로 종양의 감별진단 및 치료 효과의 평가 등에 사용된다. 가장 널리 사용되고 있는 F-18 FDG 양전자단층촬영을 대체하는 검사가 아니라 이를 보완할 수 있는 추가적인 검사로서 임상적 의미를 지니고 있다.

본 연구의 체계적 문헌고찰 결과, 안전성에는 문제가 없는 것으로 확인되었으나 유효성에 있어서는 일부 결과에 있어서만 유효한 것으로 확인되었다. F-18 FLT 양전자단층촬영은 F-18 FDG 양전자단층촬영에 비해 전이 및 병기판정의 진단정확도가 더 좋았다. 세포증식도 평가에 있어서도 비교검사(Ki-67 및 cyclin D1)와 중등도(moderate)의 상관관계를 가지고 있는 것으로 나타났으나, 치료반응 평가에 있어서는 연구간 일괄되지 않은 결과를 보고하고 있었다. 즉, 현재까지 근거는 진단정확도(전이, 병기판정) 및 세포증식도 평가에 있어 명확한 임상적 유효성이 확인되었으나, 치료반응 평가를 통한 예후/예측에 유효할 것이라는 근거는 확인되지 못한 것으로 볼 수 있다. 특히, 표준화섭취계수의 경우 치료 후 1주 시점에서는 결과값이 낮아졌으나 4~5주 후 다시 높아지는 일부 연구들이 보고되어 해석에 어려움이 있었다. 해당 결과와 관련된 추가 연구가 필요할 것으로 제안되었다. 그러나 소위원회는 이러한 결과가 현재 보편적으로 사용되고 있는 F-18 FDG 양전자단층촬영보다 월등하게 낮은 유효성이라고 볼 수 없으며, 이와 유사한 수준의 치료반응 평가의 유효성을 가진 것으로 보았다.

해당 검사는 국내에서는 비급여로 등재되어 있어 정확한 사용 빈도를 확인할 수 없지만 국내에서 일부 의료기관에서 드물게 사용되고 있을 것으로 추정되었다. 이는 검사행위 뿐만 아니라 검사시 함께 사용되는 방사성의약품 모두 비급여로 적용되고 있어 높은 의료비용이 발생하고, 이에 따라 해당 의료기술에 대한 접근성에도 영향을 미치는 것으로 볼 수 있겠다. 또한 FLT 이후에 나온 새로운 tracer가 다수 존재하여 보다 나은 치료반응 평가 방법들이 개발됨에 따라 자연스럽게 해당 의료기술에 대한 수요 감소로 설명될 수 있을 것으로 보았다.

2. 결론

F-18 FLT 양전자단층촬영 소위원회는 현재 평가 결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

F-18 FLT 양전자단층촬영은 안전성에는 문제가 없는 것으로 확인되었으나, 유효성에 있어서는 일부 결과에 있어서만 유효한 것으로 확인되었다. 현재까지 근거는 진단정확도(전이, 병기판정) 및 세포증식도 평가에 있어 명확한 임상적 유효성이 확인되었으나, 치료반응 평가를 통한 예후/예측에 유효할 것이라는 근거는 확인되지 못한 것으로 볼 수 있다. 그러나 소위원회는 이러한 결과가 현재 보편적으로 사용되고 있는 F-18 FDG 양전자단층촬영보다 월등하게 낮은 유효성이라고 볼 수 없으며, 이와 유사한 수준의 치료반응 평가의 유효성을 가진 것으로 보았다. 이에 F-18 FLT 양전자단층촬영 검사는 폐암 환자에서 항암제 또는 방사선 치료 후 치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 사용하기에 안전하고 유효한 검사법이라고 판단하였다.

의료기술재평가위원회는 “F-18 FLT 양전자단층촬영”에 대해 소위원회 검토결과가 타당하다고 심의하였다(2019.10.11.).

V

참고문헌

- ¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, ¹⁸F-FLT 양전자방출전산화단층촬영. 한국보건의료연구원. 2012.
- 김병태. 폐암에서 PET과 CT 보정 PET의 이용. 대한결핵 및 호흡기학회지 2004; 57: 7-10.
- 김병태. 폐암에서의 PET의 역할. 대한핵의학회지 2002; 36: 28-33.
- 대한폐암학회. 폐암 진료지침. 2010.11.26.
- 여정석. 핵의학적 세포증식 영상. 대한핵의학회지 2004; 38:198-204.
- 이재현, 김의녕, 홍일기, 안진희, 김성배, 안세현, 공경엽, 김재승, 오승준, 문대혁, 류진숙. 국소진행성 유방암에서 F-18 FLT-PET 적용 가능성에 대한 예비 연구. 핵의학분자영상 2008; 42: 29-38.
- Bollineni VR, Kramer GM, Jansma EP, Liu Y, Oyen WJ. A systematic review on [(18)F]FLT-PET uptake as a measure of treatment response in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2016 Mar;55:81-97.
- Minna JD. Neoplasms of the lung. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16 ed: McGraw-Hill Co., Inc; 2005. P.506-516.
- Shen G, Ma H, Pang F, Ren P, Kuang A. Correlations of ¹⁸F-FDG and ¹⁸F-FLT uptake on PET with Ki-67 expression in patients with lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2018 Feb;59(2):188-195.
- Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kimura N, Ishikawa S, Okuda M, Bandoh S, Kanaji N, Asakura M, Ohkawa M. Comparison of (18)F-FLT PET and (18)F-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb;35(2):236-45.

VI

부록

1. 소위원회

F-18 FLT 양전자단층촬영 소위원회는 「C-11 아세트산 양전자단층촬영」 의료기술과 공동 운영되었다. 기존 신의료기술평가에 참여한 소위원회 위원을 우선적으로 섭외한 후, 참여가 어려우신 경우 신의료기술평가사업본부의 분야별 전문평가위원회 pool을 대상으로 무작위 추출하여 총 7인으로 구성하였다. 소위원회 활동 현황은 다음과 같다.

1.1. 제1차 소위원회

- 회의일시: 2019년 6월 12일
- 회의내용: 행위정의, 연구계획서 논의

1.2. 제2차 소위원회

- 회의일시: 2019년 7월 31일
- 회의내용: 문헌선택 결과보고, 자료분석 방향 논의

1.3. 제3차 소위원회

- 회의일시: 2019년 8월 28일
- 회의내용: 결과합성 및 결론방향 논의

2. 문헌 검색 전략

2.1. 국외 데이터베이스

2.1.1. Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) 1946 to June 14, 2019 <검색일: 2019. 6. 18.>

| No. | Searches | 검색 수 |
|-----------|--|----------------|
| 1 | lung neoplasm\$.mp. or exp Lung Neoplasms/ | 220,530 |
| 2 | lung tumor\$.mp. | 11,926 |
| 3 | lung nodule\$.mp. | 3,290 |
| 4 | pulmonary nodule\$.mp. | 8,586 |
| 5 | lung cancer\$.mp. | 146,115 |
| 6 | lung carcinoma\$.mp. | 22,910 |
| 7 | lung adenocarcinoma\$.mp. | 14,082 |
| 8 | or/1-7 | 279,187 |
| 9 | fluorothymidine.mp. | 679 |
| 10 | fluorodeoxythymidine.mp. | 23 |
| 11 | fluoro-L-deoxythymidine.mp. | 1 |
| 12 | fluoro-thymidine.mp. | 7 |
| 13 | fluoro-L-thymidine.mp. | 39 |
| 14 | deoxyfluorothymidine.mp. | 3 |
| 15 | deoxy-L-thymidine.mp. | 30 |
| 16 | FLT.mp. | 3,865 |
| 17 | or/9-16 | 4,010 |
| 18 | Positron-Emission Tomography.mp. | 84,506 |
| 19 | exp Positron-Emission Tomography/ | 54,870 |
| 20 | PET.mp. | 92,740 |
| 21 | or/18-20 | 119,284 |
| 22 | 17 and 21 | 856 |
| 23 | 8 and 22 | 130 |
| 24 | limit 23 to yr="2011 -Current" | 85 |

2.1.2. Embase 1974 to 2019 June 17 <검색일: 2019. 6. 18.>

| No. | Searches | 검색 수 |
|-----------|---|----------------|
| 1 | lung cancer\$.mp. or exp lung cancer/ | 359,420 |
| 2 | lung tumor\$.mp. or exp lung tumor/ | 337,438 |
| 3 | lung nodule\$.mp. or exp lung nodule/ | 20,046 |
| 4 | pulmonary nodule\$.mp. | 11,229 |
| 5 | lung carcinoma\$.mp. or exp lung carcinoma/ | 131,791 |
| 6 | lung adenocarcinoma\$.mp. or exp lung adenocarcinoma/ | 39,074 |
| 7 | lung neoplasm\$.mp. | 10,043 |
| 8 | or/1-7 | 414,837 |
| 9 | fluorothymidine.mp. | 2,009 |
| 10 | fluorodeoxythymidine.mp. | 62 |
| 11 | fluoro-L-deoxythymidine.mp. | 1 |
| 12 | fluoro-thymidine.mp. | 23 |
| 13 | fluoro-L-thymidine.mp. | 73 |
| 14 | deoxyfluorothymidine.mp. | 10 |
| 15 | deoxy-L-thymidine.mp. | 50 |
| 16 | FLT.mp. | 6,085 |
| 17 | or/9-16 | 7,050 |
| 18 | Positron Emission Tomography.mp. | 159,108 |
| 19 | exp Positron-Emission Tomography/ | 147,060 |
| 20 | PET.mp. | 163,534 |
| 21 | or/18-20 | 226,241 |
| 22 | 17 and 21 | 2,273 |
| 23 | 8 and 22 | 442 |
| 24 | limit 23 to yr="2011 -Current" | 297 |

2.1.3. Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) <검색일: 2019. 6. 18.>

| No. | Searches | 검색 수 |
|-----|--|---------------|
| 1 | MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees | 6,826 |
| 2 | MeSH descriptor: [Adenocarcinoma of Lung] explode all trees | 72 |
| 3 | (lung or pulmonary) | 93,908 |
| 4 | (cancer* or tumor* or nodule* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplasm*) | 203,930 |
| 5 | #3 and #4 | 28,045 |
| 6 | #1 or #2 or #5 | 28,126 |
| 7 | (fluorothymidine or fluorodeoxythymidine or fluoro-L-deoxythymidine or fluoro-thymidine or fluoro-L-thymidine or deoxyfluorothymidine or deoxy-L-thymidine or FLT) | 257 |
| 8 | MeSH descriptor: [Positron-Emission Tomography] explode all trees | 984 |
| 9 | (Positron Emission Tomography) | 4,395 |
| 10 | PET | 6,764 |
| 11 | #8 or #9 or #10 | 7,866 |
| 12 | #7 and #11 | 60 |
| 13 | #6 and #12 with Cochrane Library publication date from Jan 2011 to Jun 2019 | 13 |

2.2. 국내 데이터베이스

2.2.1. KoreaMed <검색일: 2019. 6. 18.>

| No. | Searches | 검색 수 |
|-----|------------|------|
| 1 | FLT PET | 10 |
| | (2011년~현재) | 2 |

2.2.2. RISS <검색일: 2019. 6. 18.>

| No. | Searches | 검색 수 |
|-----|------------|------|
| 1 | FLT PET | 11 |
| 2 | 폐암 AND PET | 91 |
| | 합계 | 102 |
| | (2011년~현재) | 27 |

2.2.3. KISS <검색일: 2019. 6. 18.>

| No. | Searches | 검색 수 |
|-----|------------|------|
| 1 | FLT PET | 14 |
| 2 | 폐암 AND PET | 87 |
| | 합계 | 101 |
| | (2011년~현재) | 23 |

2.2.4. KMBASE <검색일: 2019. 6. 18.>

| No. | Searches | 검색 수 |
|-----|------------|------|
| 1 | FLT PET | 6 |
| 2 | 폐암 AND PET | 54 |
| | 합계 | 60 |
| | (2011년~현재) | 13 |

2.2.5. NDSL <검색일: 2019. 6. 18.>

| No. | Searches | 검색 수 |
|-----|------------|------|
| 1 | FLT PET | 13 |
| 2 | 폐암 AND PET | 83 |
| | 합계 | 96 |
| | (2011년~현재) | 12 |

3. 최종 선택문헌

| 연번 | 출판연도 | 1저자 | 제목 | 서지정보 |
|----|------|-----------|--|--|
| 1 | 2019 | Umeda | The vertebral 3'-deoxy-3' ¹⁸ F-fluorothymidine uptake predicts the hematological toxicity after systemic chemotherapy in patients with lung cancer | Eur Radiol. 2019 Jul;29(7):3908-3917. |
| 2 | 2018 | Iqbal | Validation of [¹⁸ F]FLT as a perfusion-independent imaging biomarker of tumour response in EGFR-mutated NSCLC patients undergoing treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor | EJNMMI Res. 2018 Mar 27;8(1):22. |
| 3 | 2017 | Everitt | Prospective Study of Serial Imaging Comparing Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (PET) and Fluorothymidine PET During Radical Chemoradiation for Non-Small Cell Lung Cancer: Reduction of Detectable Proliferation Associated With Worse Survival | Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Nov 15;99(4):947-955. |
| 4 | 2016 | Xu | Pre-radiotherapy assessment of non-small cell lung cancer with ¹⁸ F-FLT PET/CT or ¹⁸ F-FDG PET/CT | Int J Clin Exp Med 2016;9(6):9252-9260. |
| 5 | 2015 | Chen | Proliferation PET image to characterize pathological spatial features in patients with non-small cell lung cancer: a pilot study | Int J Clin Exp Med. 2015 Jun 15;8(6):9758-64. |
| 6 | 2014 | Bhoil | Can 3'-deoxy-3'- ¹⁸ F-fluorothymidine or 2'-deoxy-2'- ¹⁸ F-fluoro-d-glucose PET/CT better assess response after 3-weeks treatment by epidermal growth factor receptor kinase inhibitor, in non-small lung cancer patients? Preliminary results | Hell J Nucl Med 2014; 17(2):90-96. |
| 7 | 2014 | Everitt | Differential ¹⁸ F-FDG and ¹⁸ F-FLT uptake on serial PET/CT imaging before and during definitive chemoradiation for non-small cell lung cancer | J Nucl Med 2014; 55:1069-1074. |
| 8 | 2014 | Frings | Assessment of simplified methods to measure ¹⁸ F-FLT uptake changes in EGFR-mutated non-small cell lung cancer patients undergoing EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment | J Nucl Med. 2014 Sep;55(9):1417-23. |
| 9 | 2013 | Frings | Pemetrexed induced thymidylate synthase inhibition in non-small cell lung cancer patients: a pilot study with 3'-deoxy-3'-[¹⁸ F]fluorothymidine positron emission tomography | PLoS One. 2013 May 24;8(5):e63705. |
| 10 | 2013 | Scheffler | Prognostic impact of [¹⁸ F]fluorothymidine and [¹⁸ F]fluoro-D-glucose baseline uptakes in patients with lung cancer treated first-line with erlotinib | PLoS One. 2013;8(1):e53081. |

| 연번 | 출판연도 | 1저자 | 제목 | 서지정보 |
|----|------|---------------|---|---|
| 11 | 2012 | Kahraman | Tumor lesion glycolysis and tumor lesion proliferation for response prediction and prognostic differentiation in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with erlotinib | Clin Nucl Med 2012;37: 1058Y1064. |
| 12 | 2012 | Kobe | Predictive value of early and late residual ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose and ¹⁸ F-fluorothymidine uptake using different SUV measurements in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib | Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39:1117-1127. |
| 13 | 2012 | Yang | Imaging proliferation of ¹⁸ F-FLT PET/CT correlated with the expression of microvessel density of tumour tissue in non-small-cell lung cancer | Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39:1289-1296. |
| 14 | 2011 | Brockenbrough | Tumor 3'-deoxy-3'-(¹⁸ F)-fluorothymidine ((¹⁸ F)-FLT) uptake by PET correlates with thymidine kinase 1 expression: static and kinetic analysis of (¹⁸ F)-FLT PET studies in lung tumors | Journal of Nuclear Medicine 2011; 52: 1181-1188. |
| 15 | 2011 | Kahraman | Quantitative analysis of response to treatment with erlotinib in advanced non-small cell lung cancer using ¹⁸ F-FDG and 3'-deoxy-3'- ¹⁸ F-fluorothymidine PET | Journal of Nuclear Medicine 2011; 52: 1871-1877. |
| 16 | 2011 | Mileshkin | Changes in ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose and ¹⁸ F-fluorodeoxythymidine positron emission tomography imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib | Clinical Cancer Research 2011; 17: 3304-3315. |
| 17 | 2011 | Zander | Early prediction of nonprogression in advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib by using (¹⁸ F)-fluorodeoxyglucose and (¹⁸ F)-fluorothymidine positron emission tomography | Journal of Clinical Oncology 2011; 29: 1701-1708. |
| 18 | 2010 | Yang | Imaging of proliferation with ¹⁸ F-FLT PET/CT versus ¹⁸ F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer | European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2010; 37: 1291-1299. |
| 19 | 2008 | Sohn | ¹⁸ F Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung | Clinical Cancer Research 2008; 14: 7423-7429. |
| 20 | 2008 | Yamamoto | Comparison of (¹⁸ F)-FLT PET and (¹⁸ F)-FDG PET for preoperative staging in non-small cell lung cancer | European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2008; 35: 236-245. |
| 21 | 2007 | Yamamoto | Correlation of ¹⁸ F-FLT and ¹⁸ F-FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer | European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2007; 34: 1610-1616. |

4. 배제문헌 목록

문헌배제사유

1. 사전에 정의한 연구대상자에 대한 연구가 아닌 문헌
2. 사전에 정의한 증재검사에 대해 연구가 아닌 문헌
3. 사전에 정의한 비교검사와 비교되어 연구되지 않은 문헌
4. 사전에 정의한 연구결과가 하나 이상 보고되지 않은 문헌
 - 4-1. 연구결과 중 표준화섭취계수만 보고된 문헌
5. 사전에 정의한 연구설계에 해당하지 않은 문헌
6. 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등)
7. 동물실험 또는 전임상시험
8. 동료심사된 학술지에 게재되지 않은 문헌
9. 초록만 발표된 연구
10. 한국어나 영어로 출판되지 않은 문헌
11. 중복문헌
12. 원문 확보 불가

| 연번 | 1저자 | 출판연도 | 제목 | 저널명 | 배제 사유 |
|----|----------|------|---|-----------------------------|-------|
| 1 | Iommelli | 2018 | Inositol Trisphosphate Receptor Type 3-mediated Enhancement of EGFR and MET Cotargeting Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer Detected by 18F-fluorothymidine | Clinical Cancer Research | 7 |
| 2 | MacManus | 2018 | Treatment Planning for Radiation Therapy | Pet Clinics | 6 |
| 3 | McHugh | 2018 | Using Radiolabeled 3'-Deoxy-3'-18F-Fluorothymidine with PET to Monitor the Effect of Dexamethasone on Non-Small Cell Lung Cancer | Journal of Nuclear Medicine | 4 |
| 4 | Nguyen | 2018 | Targeted therapy and immunotherapy response assessment with F-18Fluorothymidine positron-emission tomography/magnetic resonance imaging in melanoma brain metastasis: A pilot study | Frontiers in Oncology | 1 |
| 5 | Chen | 2017 | Early detection of thymidylate synthase resistance in non-small cell lung cancer with FLT-PET imaging | Oncotarget | 7 |

| 연번 | 1저자 | 출판연도 | 제목 | 저널명 | 배제 사유 |
|----|-------------|------|---|--|-------|
| 6 | Crandall | 2017 | A comparison of FLT to FDG PET/CT in the early assessment of chemotherapy response in stages IB-IIIa resectable NSCLC | EJNMMI Research | 4-1 |
| 7 | Cysouw | 2017 | Baseline and longitudinal variability of normal tissue uptake values of [18F]-fluorothymidine-PET images | Nuclear Medicine and Biology | 6 |
| 8 | Kramer | 2017 | Parametric Method Performance for Dynamic 3'-Deoxy-3'-[18F]-Fluorothymidine PET/CT in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients Before and During Therapy | Journal of Nuclear Medicine | 4 |
| 9 | Wang | 2017 | Mismatched intratumoral distribution of [18F] fluorodeoxyglucose and 3'-deoxy-3'-[18F] fluorothymidine in patients with lung cancer | Oncology Letters | 1 |
| 10 | Szyszkowski | 2016 | The role of new PET tracers for lung cancer | Lung Cancer | 6 |
| 11 | Campbell | 2015 | Distribution Atlas of Proliferating Bone Marrow in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Measured by FLT-PET/CT Imaging, With Potential Applicability in Radiation Therapy Planning | International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics | 4 |
| 12 | Hoyng | 2015 | Metabolically active tumour volume segmentation from dynamic [18F]FLT PET studies in non-small cell lung cancer | EJNMMI Research | 4 |
| 13 | Liu | 2015 | Exploring spatial overlap of high-uptake regions derived from dual tracer positron emission tomography-computer tomography imaging using 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorodeoxythymidine in nonsmall cell lung cancer patients: a prospective pilot study | Medicine | 4-1 |
| 14 | Rayamajhi | 2015 | 18F-FDG and 18F-FLT pet/ct imaging in the characterization of mediastinal lymph nodes | Annals of Nuclear Medicine | 1 |
| 15 | Suleiman | 2015 | Modeling tumor dynamics and overall survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib | Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer | 4-1 |
| 16 | Frings | 2014 | Methodological considerations in quantification of 3'-Deoxy-3'-[18F] fluorothymidine uptake measured with positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer | Molecular Imaging and Biology | 4-1 |
| 17 | Iommelli | 2014 | Molecular imaging for detection of sensitivity and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer | Clinical and Translational Imaging | 6 |

| 연번 | 1저자 | 출판연도 | 제목 | 저널명 | 배제 사유 |
|----|-----------------|------|--|---|-------|
| 18 | Leimgruber | 2014 | Effect of platinum-based chemoradiotherapy on cellular proliferation in bone marrow and spleen, estimated by 18F-FLT PET/CT in patients with locally advanced non-small cell lung cancer | Journal of Nuclear Medicine | 4-1 |
| 19 | Trigonis | 2014 | Early reduction in tumour [18F] fluorothymidine (FLT) uptake in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy alone | European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging | 4-1 |
| 20 | Beauregard | 2013 | Evaluation of a new visual uptake scoring scale for 18F- fluorothymidine positron emission tomography in the diagnosis of pulmonary lesions | Nuclear Medicine Communications | 1 |
| 21 | Tehrani | 2013 | PET imaging of proliferation with pyrimidines | Journal of Nuclear Medicine | 6 |
| 22 | Thureau | 2013 | Interobserver agreement of qualitative analysis and tumor delineation of 18F-fluoromisonidazole and 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine PET images in lung cancer | Journal of Nuclear Medicine | 4 |
| 23 | Xu | 2013 | The Influence of Interpreters' Professional Background and Experience on the Interpretation of Multimodality Imaging of Pulmonary Lesions Using 18F-3'-Deoxy -Fluorothymidine and 18F -Fluorodeoxyglucose PET/CT | PLoS ONE | 4 |
| 24 | De Saint-Hubert | 2012 | Apoptosis imaging to monitor cancer therapy: the road to fast treatment evaluation? | Current Pharmaceutical Biotechnology | 6 |
| 25 | Scheffler | 2012 | Monitoring reversible and irreversible EGFR inhibition with erlotinib and afatinib in a patient with EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) using sequential [18F] fluorothymidine (FLT)-PET | Lung Cancer | 5 |
| 26 | Skoura | 2012 | Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non--small-cell lung cancer | Clinical Lung Cancer | 6 |
| 27 | Binns | 2011 | Compliance with PET acquisition protocols for therapeutic monitoring of erlotinib therapy in an international trial for patients with non-small cell lung cancer | European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging | 4 |
| 28 | Brocken-brough | 2011 | Tumor 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine (18F-FLT) uptake by PET correlates with thymidine kinase 1 expression: Static and kinetic analysis of 18F-FLT PET studies in lung tumors | Journal of Nuclear Medicine | 11 |
| 29 | Cheeb-sumon | 2011 | Effects of image characteristics on performance of tumor delineation methods: a test-retest assessment | Journal of Nuclear Medicine | 4 |
| 30 | Hayman | 2011 | Distribution of proliferating bone marrow in adult cancer patients determined using FLT-PET imaging | International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics | 1 |

| 연번 | 1저자 | 출판연도 | 제목 | 저널명 | 배제 사유 |
|----|-----------|------|---|--|-------|
| 31 | Kahraman | 2011 | Quantitative analysis of response to treatment with erlotinib in advanced non-small cell lung cancer using 18F-FDG and 3'-deoxy-3'-18f-fluorothymidine PET | Journal of Nuclear Medicine | 11 |
| 32 | Koizumi | 2011 | Uptake decrease of proliferative PET tracer 18FLT in bone marrow after carbon ion therapy in lung cancer | Molecular Imaging & Biology | 4 |
| 33 | Mileshkin | 2011 | Changes in 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorodeoxythymidine positron emission tomography imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib | Clinical Cancer Research | 11 |
| 34 | Mileshkin | 2011 | Changes in 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorodeoxythymidine positron emission tomography imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib | Clinical Cancer Research | 11 |
| 35 | Saga | 2011 | PET/CT with 3'-deoxy-3'-[18F] fluorothymidine for lung cancer patients receiving carbon-ion radiotherapy | Nuclear Medicine Communications | 11 |
| 36 | Saga | 2011 | PET/CT with 3'-deoxy-3'-18F luorothymidine for lung cancer patients receiving carbon-ion radiotherapy | Nuclear Medicine Communications | 4-1 |
| 37 | Vera | 2011 | Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with 18F-fluoro-2-deoxy-glucose (FDG), proliferation with 18F-fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with 18Fluoro- misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): A pilot study | Radiotherapy and Oncology | 4 |
| 38 | Xu | 2011 | Can multimodality imaging using 18F-FDG/18F-FLT PET/CT benefit the diagnosis and management of patients with pulmonary lesions? | European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging | 11 |
| 39 | Xu | 2011 | Can multimodality imaging using 18F-FDG/18F-FLT PET/CT benefit the diagnosis and management of patients with pulmonary lesions? | European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging | 4 |
| 40 | Zander | 2011 | Early prediction of nonprogression in advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib by using [18F] fluorodeoxyglucose and [18F] fluorothymidine positron emission tomography | Journal of Clinical Oncology | 11 |
| 41 | Tian | 2008 | A multicenter clinical trial on the diagnostic value of dual-tracer PET/CT in pulmonary lesions using 3'-deoxy-3'-18F-fluorothymidine and 18F-FDG | Journal of Nuclear Medicine | 4 |
| 42 | Yamamoto | 2008 | 3'-Deoxy-3'-18F-fluorothymidine as a proliferation imaging tracer for diagnosis of lung tumors: comparison with 2-deoxy-2-18f-fluoro-D-glucose | Journal of Computer Assisted Tomography | 4 |

| 연번 | 1저자 | 출판연도 | 제목 | 저널명 | 배제 사유 |
|----|----------|------|--|--|-------|
| 43 | Yap | 2006 | Evaluation of thoracic tumors with 18F-fluorothymidine and 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography | Chest | 1 |
| 44 | Buck | 2005 | Clinical relevance of imaging proliferative activity in lung nodules | European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging | 1 |
| 45 | Halter | 2004 | 18F 3-deoxy-3'-fluorothymidine positron emission tomography: alternative or diagnostic adjunct to 2-18f-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the workup of suspicious central focal lesions? | Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery | 1 |
| 46 | Buck | 2003 | Imaging proliferation in lung tumors with PET: 18F-FLT versus 18F-FDG | Journal of Nuclear Medicine | 1 |
| 47 | Dittmann | 2003 | 18F FLT PET for diagnosis and staging of thoracic tumours | European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging | 1 |
| 48 | Vesselle | 2002 | In vivo validation of 3'-deoxy-3'-(18)F fluorothymidine ((18)F-FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of (18)F-FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors | Clinical Cancer Research | 1 |

5. 신의료기술평가보고서(2012) 평가 요약

¹⁸F-FLT양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영

¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영은 세포의 증식도를 보여주는 ¹⁸F-FLT 방사성화합물을 이용하여 악성과 양성 종양의 감별진단, 암 치료 효과의 조기 평가 등에 사용하는 검사이다. 동 기술은 의료법 제53조 및 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조의 규정에 따라 “¹⁸F-FLT양전자방출단층촬영”이라는 명칭으로 2012년 2월 13일 신청되었다.

신의료기술평가위원회 및 소위원회 운영

2012년 제2차 신의료기술평가위원회(2012.2.24)에서는 ¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영을 신의료기술 평가대상으로 심의하였다. 또한 체계적 문헌고찰 방법으로 평가하도록 하였으며, 핵의학과 2인, 외과 1인, 혈액종양내과 1인, 호흡기내과 1인, 신경과 1인, 병리과 1인, 진단검사의학과 1인 구성된 소위원회에서 동 기술과 ¹⁸F-FP-CIT 양전자방출단층촬영 기술을 함께 평가하도록 심의하였다.

총 8인으로 구성된 소위원회는 2012년 3월 30일부터 2012년 5월 8일까지 약 2개월에 걸쳐 총 3회의 소위원회 운영을 통해 문헌적 근거에 따라 동 검사를 평가하고 검토결과를 제출하였으며, 2012년 제5차 신의료기술평가위원회(2012.5.25)에서 소위원회의 안전성 및 유효성 검토안에 대해 최종 심의하였다.

¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영의 평가

평가 목적

¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영은 세포의 증식도를 보여주는 ¹⁸F-FLT 방사성화합물을 이용하여 악성과 양성 종양의 감별진단, 암 치료 효과의 조기 평가 등에 사용되는 검사로 동 기술의 안전성과 유효성을 평가하고자 하였다.

평가 방법

¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영에 관한 문헌검색은 KoreaMed를 포함한 8개 국내 데이터베이스와 Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE 및 Cochrane Library의 국외 데이터베이스를 이용하였다. 검색 전략에 따라 총 280편의 문헌이 검색되었으며, 중복 검색된 문헌 77편 및 중복게재된 문헌 1편을 제외한 202편

을 토대로 선택 및 배제기준을 적용하여 국외문헌 총 18편을 최종 선택하였다.

문헌 검색부터 선택기준 적용 및 자료 추출까지 각 단계는 모두 소위원회와 아울러 2명의 평가자가 각 과정을 독립적으로 수행하였다. 문헌의 질 평가는 SIGN(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)의 도구를 이용하였으며, 이에 따라 근거의 수준과 권고의 등급을 선정하여 평가결과를 기술하였다.

안전성

^{18}F -FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영의 안전성은 검사 관련 합병증과 방사성의약품에 대한 부작용으로 평가하고자 하였으나, 2편의 문헌 밖에 없었으며, 이 2편의 문헌에서도 합병증이나 부작용이 발생하지 않았다고 보고하고 있었다.

소위원회에서는 ^{18}F -FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영은 FLT라는 의약품에 동위원소인 ^{18}F 를 표지한 방사성의약품을 투여하여 영상을 얻음으로써 비침습적으로 세포증식도를 평가하는 방법으로 방사선 유효선량이 인체에 위해를 야기할만한 수준이 아니므로, 방사선에 대한 안전관리 수칙들을 준수하여 시행된다면 검사 수행에 따른 안전성에는 문제가 없는 것으로 평가하였다.

유효성

^{18}F -FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영의 유효성은 폐암 진단, 병기 판정, 세포증식도 평가(비교검사와의 상관성), 치료반응 평가, 의료결과에의 영향으로 평가하였다.

폐암 진단에 있어서는 총 11편의 문헌에서 원발 종양과 림프절 전이, 원격 전이 등에 대한 진단정확성을 ^{18}F -FDG PET과 비교하였으며, 각각의 결과를 제시한 문헌도 있었고, 전체 진단정확성을 보고한 문헌도 있어 통합하여 결과를 제시하는 것이 어려웠으나, 대부분의 연구에서 ^{18}F -FDG PET에 비해 민감도는 떨어졌으나, 특이도는 ^{18}F -FLT PET가 더 높은 것으로 보고하고 있었다.

병기판정시 진단정확성은 TNM 분류를 참고표준으로 ^{18}F -FDG PET과 총 4편의 문헌에서 비교하여 결과를 제시하였다. 이 또한 TNM 병기 각각에 대해 보고한 문헌이 있었고, TNM 분류 전체를 보고한 문헌이 있어 통합하여 결과를 제시하는 것이 어려웠으나, 병기판정시 ^{18}F -FDG PET에 비해 정확성이 유사하거나 떨어지는 것으로 보고하고 있었다.

세포증식도 평가에서는 Ki-67 표지자(5편)와 cyclin D1(1편) 유전자 발현율과의 상관성을 비교한 문헌 6편이 보고되었다. 세포증식도 평가에서는 두 비교검사와 유의한 상관

관계를 나타냈으며, ^{18}F -FDG PET에 비해 유사하거나 더 높은 상관성을 나타내었다.

치료반응 평가에서는 총 5편의 문헌에서 항암제 치료전후 PET 반응군과 비반응군의 예후 예측의 정확성(4편)과 방사선 치료전후 PET 반응군과 비반응군의 예후를 예측하는 정확성(1편)을 비교하여 평가하였다. 항암제 치료에 따른 무진행생존율(progression free survival rate)을 지표로 PET 반응군과 비반응군의 예후를 측정된 3편의 문헌에서 치료 초기(치료 후 1주 혹은 14일) 반응 평가에서 두 군간 모두 유의한 차이를 나타냈으며, 치료 후기(치료 후 6주 혹은 56일)에서는 1편에서만 유의한 차이를 나타냈다. 전체 생존율 지표로 예후 예측의 정확성을 보고한 3편에서는 반응군과 비반응군 차이를 비교하였을 때 모두 유의한 차이를 보이지 않았다. 방사선 치료전후에 최대 표준화섭취계수(Standard Uptake Value maximum, 이하 'SUVmax')값에 따른 예후 예측의 정확성을 비교한 1편의 문헌에서는 추적관찰기간 동안 재발유무와 생존유무에 따라 군간 비교를 수행한 결과, 재발군과 비재발군, 생존군과 사망군 유무에 따라 치료전 SUVmax값에 유의한 차이를 나타냈으며, 치료후에는 군간 차이를 보이지 않아, 치료전 SUVmax에 따라 예후를 예측할 수 있을 것이라고 보고하였다.

의료결과에의 영향은 1편의 문헌에서 보고하고 있었으며, ^{18}F -FLT PET/CT와 ^{18}F -FDG PET/CT를 모두 수행하였을 때, 환자관리에 변화를 준 대부분의 환자에서 정확한 진단으로 긍정적인 변화를 가지고 왔으나, 이 중 6명의 환자에서는 추적관찰결과, 오진으로 인하여 다른 치료를 수행하였다고 보고하였다.

위 결과를 토대로 소위원회에서는 폐암 진단에서는 ^{18}F -FDG PET보다 민감도는 떨어지고, 특이도가 높은 것으로 보고되었으나, 진단목적으로는 주로 사용되지 않으며, 병기 판정 목적으로 사용하는 경우 ^{18}F -FDG PET에 비해 유사하거나 정확성이 떨어지는 것으로 보고되어 병기판정 목적으로도 임상적 유효성이 떨어진다는 의견이었다.

^{18}F -FLT PET의 경우 주로 종양세포 증식도를 평가하기 위한 목적으로 사용되며, 이는 연구결과에서도 세포증식도를 평가하는 기존 기술인 Ki-67과의 상관성을 비교한 문헌에서 유의한 상관관계를 보였다. 치료반응을 평가한 문헌에서도 항암제 치료 및 방사선 치료 후 PET 반응군과 비반응군에서 치료초기에 무진행생존율(progression free survival) 지표에서 유의한 차이를 보여 종양세포 증식도를 통한 악성도를 평가하여 환자의 예후를 예측하는데 유용할 것이라는 의견이었다. 또한, 치료반응평가지 총 5편의 문헌 중 PET/CT 문헌이 3편, PET로 시행된 문헌이 2편으로, 치료반응평가지에 두 기술이 큰 차이를 보이지 않을 것으로 판단되어 두 기술 모두 인정하는 것에 문제가 없다는 의견이었다.

제언

¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영 소위원회는 다음과 같이 제언하였다.

¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영은 폐암 환자에서 항암제 치료 후 조기치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 사용하기 위해 안전하고 유효한 검사방법이라고 평가하였다(권고등급 C). 또한, 폐암 환자에서 방사선 치료 후 치료효과판정 및 예후 예측을 하는데는 문헌적 근거가 충분하지 않았으나, 항암제 치료 후에 치료효과를 판정하는 기전과 유사하여 방사선 치료 후 치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 사용하기 위해 안전하고 유효한 근거가 있는 검사방법이라고 평가하였다(권고등급 D).

신의료기술평가위원회는 신의료기술평가에 관한 규칙 제3조제6항에 의거 “¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영”에 대해 소위원회의 검토결과에 근거하여 다음과 같이 심의하였다(2012.5.25).

¹⁸F-FLT 양전자방출단층촬영, 양전자방출전산화단층촬영에 대해서 소위원회에서 검토한 사항을 그대로 수용하여 폐암 환자에서 *항암제 치료후* 조기치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 사용하기 위해 안전하고 유효한 검사방법이라고 심의하였으며(권고등급 C), 폐암 환자에서 *방사선 치료 후* 치료효과 판정 및 예후 예측을 하는데는 문헌적 근거가 충분하지 않았으나, 항암제 치료 후에 치료효과를 판정하는 기전과 유사하여 방사선 치료 후 치료효과 판정 및 예후 예측을 목적으로 사용하기 위해 안전하고 유효한 근거가 있는 검사방법이라고 심의하였다(권고등급 D).

신의료기술평가위원회의 심의결과는 소위원회의 검토결과와 함께 2012년 6월 7일 보건복지부장관에게 보고되었다.



발행일 2019. 12. 31.

발행인 이 영 성

발행처 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로
사용하거나 판매할 수 없습니다.

ISBN : 978-89-6834-604-0



의료기술재평가보고서 2019