

KAERI/RR-875/89

난소암 환자에 대한 면역신티그라피의
임상적 연구에 관한 연구

KAERI

한국 원자력 연구소

제 출 문

원 장 귀하

본 보고서를 “ 난소암 환자에 대한 면역신티그라피의 임상적 연구에 관한 연구”의 연말보고서로 제출합니다.

1990년 2월 16일

연구기관명 : 원자력병원

연구책임자 : 박상운

I. 제 목

난소암 환자에 대한 면역신티그라피의 임상적 응용에 관한 연구

II.. 연구의 목적 및 중요성

최근 암의 진단과 치료에 획기적인 발전이 있었음에도 불구하고 난소암은 예후가 가장 나쁜암 중의 하나이다. 항암 약물요법에 상당한 치료 효과를 보는데도 불구하고 난소암의 예후가 나쁜 이유는 난소가 복강내에 존재하여서 조기 진단과 치료 후 암세포의 잔류여부를 판정하기가 어렵기 때문이다. 기존 방법인 컴퓨터 단층촬영, 초음파 검사, 복강경 검사 등으로는 위치에 따라 차이가 있으나 상당 크기 이상이어야 발견할 수 있다. 이에 암조직에 대한 항체를 진단에 이용하고자 하는 노력이 꾸준히 계속되어 왔으며, 최근 단세포군항체 생산법의 개발을 계기로 괄목할만한 진보가 있었다. 본 연구는 난소암 환자에 대하여 1차 또는 2차 개복 수술 전 OC 125 면역신티그라프를 시행하여 소량의 난소암 위치를 영상화하여서 임상적용 여부를 알아 보고자 하였다.

III. 연구의 내용 및 범위

1988년 10월부터 1989년 12월까지 8명의 난소암 환자를 대상으로 하였으며 환자의 평균 연령은 42.5세 (범위 : 16세 - 61세) 이었다. 7 명은 과거 수술로 조직세포 종류가 확인된 원발성 난소암으로 모두 상피 세포암이었으며, 1 명은 약물 치료 후 수술하여 전이성 난소암으로 확인 되었다 (Table 1).

갑상선의 free ^{131}I 흡수를 막기 위하여 ^{131}I OC 125 F(ab')₂를 주사하기 1 일 전부터 8일간 Lugol's solution (100mg/d)를 경구 투여하였으며, 투여 후 3일, 5일, 7일 후 신티그라피를 시행하였다. ^{131}I 신티그라피 하기 5분 전 신장, 방광, 골반골 및 간장의 해부학적 위치를 확인하기 위하여 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP 및 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ phytate를 투여한 후 gamma camera로 영상을 수집하였다.

IV. 연구결과 및 활용에 대한 건의

검사시 평균 혈청 CA 125 농도는 393.4 u/ml 이었으며, 난소암 부위에 대한 CT와 LSG의 sensitivity는 각각 57.1%, 100.0% 이었다. 특히 조기에 전이되어 임상적으로 중요하게 평가되는 omental metastasis에 대한 sensitivity는 각각 20%, 100.0%로 LSG가 우수하였다 (Table 1).

혈청 CA 125 농도와 ^{131}I monoclonal antibody uptake의 Tumor/Background Ratio는 관계가 없었다. (Fig 5)

^{131}I monoclonal antibody를 주사한 후 3일, 5일, 7일에 측정된 antibody uptake의 Tumor/Background Ratio는 시간이 경과함에 따라 증가하는 경향이 있었다 (Fig 6).

따라서 치료 전 혈청 CA 125 농도가 높았던 난소암 환자에서 치료 후 CA 125 농도가 정상이 되고 다른 검사로도 임상적으로 치료된 것으로 간주되었다가 혈청 CA 125 농도가 증가하였을 경우 기왕에 사용되던 Computed Tomography, Ultrasonography, Diagnostic Laparoscopy등으로는 찾아 내지 못하는 작은 암조직을 ^{131}I OC 125 F(ab')₂ Immunoscintigraphy로 찾아 내어 수술 및 약물 치료에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

SUMMARY

I. Project Title

Immunoscintigraphy of Ovarian Carcinoma Using OC 125 Monoclonal Antibody

II. Objective and importance of th Project

Malignant ovarian tumor provide one of the most frequent problems in gynecologic oncology. This is reflected by the fact that the ovarian cancers are diagnosed with advanced disease due to the anatomical location of the ovary. Difficulties in the diagnosis, therapy control, and follow-up of ovarian cancer , results in very poor prognosis for this disease. The trials of tissue detection by the use of antibody to cancer surface antigen have been pursued. The developments of the monoclonal antibody production technique improve sensitivity and specificity in immunoscintigraphy of malignant lesions. The aim of the present study was to specify the diagnostic value of ISG both by examinig patients with previously known and localized tumor sites and by comparing the efficiency of the Computed Tomography.

III.. Scope and Contents of the Project

Immunoscintigraphy (ISG) with I-131 labeled OC 125 F(ab')₂ fragments was studied in 7 patients for primary diagnosis and follow up of ovarian cancer. Total body planar photoscans with a scintillation camera were performed three to seven days after antibody application and results were compared with operation and/or computed tomography (CT) examination. By the region of interest technique, the tumor to background ratio was caculated in vivo.

IV. Results and Proposal for Applications

A. Results

1. The sensitivity of ISG and CT for the detection of 14 tumor sites which were confirmed with histopathology were 100% and 57.1%, and the sensitivity for the detection of omental metastasis were 100% and 20%, respectively.

2. There were no correlation between the serum CA 125 levels and tumor to background antibody uptake ratio.

3. Tumor to background antibody uptake ratio were progressively increased from day 3 to day 7.

B. Proposals for Application

¹³¹I OC 125 immunoscintigraphy is indicated :

1. when the tumor marker CA 125 rate increases and the clinical and other diagnostic modalities are normal or doubtful,

2. when an intra-abdominal and/or pelvic recurrence is suspected by CT scan and when complementary diagnostic investigations are necessary to provide future management,

3. when, after a surgical treatment of an ovarian cancer, pelvic symptoms may suggest a local recurrence, whatever the CA 125 rate be,

제 1 장 서 론

최근 암의 진단과 치료에 획기적인 발전이 있었음에도 불구하고 난소암은 예후가 가장 나쁜 암 중의 하나이다^(1,2). 최근 항암약물 치료에 상당한 치료효과를 기대할 수 있음에도 불구하고 상당수에서 난소암의 예후가 나쁜 이유는 난소암이 복강내에 발생하여 조기 진단과 일차 치료후 암세포의 잔류여부를 판정하기가 어렵기 때문이다. 지금까지 주로 이용되고 있는 컴퓨터 단층촬영(Computed Tomography, 이하 CT로 약칭함), 초음파 검사, 또는 복강경 검사 등은 잔류암의 위치나 크기에 따라 그 유용성이 크게 제한을 받고 있다^(3,4,5).

따라서 이런 문제를 극복하기 위해서 암세포 표면항원에 대한 항체를 진단 및 치료에 이용하고자 하는 노력이 꾸준히 계속되어 왔으며, 특히 1975년 Koher와 Milstein⁽⁶⁾에 의하여 단세포군항체가 개발됨에 따라 이 분야에 괄목할만한 진보가 있었다. 1981년 Mach⁽⁷⁾등은 대장암과 췌장암 환자에서 CEA에 대한 단세포군항체를 이용한 임상연구를 처음 보고 하였고, 1986년 Chatal⁽⁸⁾등이 난소암 환자에서 OC125 단세포군항체를 이용한 진단 방법을 보고 하였다.

본 저자들은 난소암에서 원발병소 및 재발병소 진단에 면역신티그라피(Immunoscintigraphy, 이하 ISG로 약칭함)의 역할을 평가하기 위해서 난소암 종양표식자인 CA125에 대한 항체인 OC125 F(ab')₂ fragment를 이용하여 ISG를 실시하였다.

제 2 장 본 론

제 1 절 연구내용 및 방법

연구 대상은 상피성 난소암이 6례, 전이성 난소암이 1례로서 모두 병리 조직학적 소견이 확인되었으며 1례에서는 8개월 간격으로 ISG를 2회 시행하였다. ISG를 시행 할 때에는 종양표식자인 혈청 CA125농도 측정과 CT를 병행 시행하였다.

OC125 F(ab')₂ 항체 (IgG1, affinity 10⁷, 1 mg/ml)는 무균성, 무발열성, 비독성, 바이러스 등에 대한 생물학적 검사를 한 후 Iodogen 법⁽⁹⁾에 의해서

^{131}I (방사능 111 MBq/ml)이 표지된 것으로서, 이때 나타난 항체의 면역반응율은 75% - 90%이었다(상품명; IMACIS-IIR, CIS사 제품, Yvelines Cedex, France). 항체는 -80°C 로 냉동하여 보관하며, 사용 2시간전에 서서히 녹혀 9% 생리 식염수 100ml에 혼합하여 30분에 걸쳐 정맥주사 하였으며, 주사 당시의 IMCIS-IIR의 방사능은 74 - 111 MBq 이었다. 정맥주사전에 IMACIS-IIR에 대한 과민성 피부반응검사는 시행하지 않았다.

^{131}I 이 갑상선으로 섭취되는 것을 방지하기 위해서 IMACIS-IIR의 정맥주사 1일전부터 8일간 매일 Lugol씨용액 100 mg 을 경구투여 하였다. IMACIS-IIR의 정맥주사후 복강스캔은 3일, 5일, 7일째 실시하였다. 3일째 스캔하기 5분 전에 신장, 방광, 골반골과 간장의 해부학적 위치를 설정하기 위해서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP과 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ phytate를 각각 정맥주사 하였다. ^{131}I 항체영상위에 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 영상이 겹쳐질 수 있도록 감마카메라와 환자의 위치를 고정시켰으며, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{131}I 이중 스캔으로부터 종양의 위치를 추출할 수 있었으며, ^{131}I 영상을 얻는 데 필요한 시간은 15 - 40분이었고, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 영상을 얻는 데는 1 - 3분이 소요되었다. 보다 뚜렷한 영상을 얻기 위해서 자료를 컴퓨터 (Siemens사의 Scintiview SP Computer, West Germany)에 수록한뒤 ^{131}I 와 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 영상을 추출 하였으며, 방사능 섭취정도에 따라 8가지 색깔의 단계로 영상화하였다. 5일, 7일째의 지연영상에는 영상추출 조작없이 ^{131}I 영상만 실시하여 영상추출시 발생할 수 있는 인공영상물의 유무를 검토하였다. 종양병소부위의 판정은 ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 추출 영상과 추출 조작없는 ^{131}I 지연영상으로 판독하였으며 이의 확진은 수술과 경피적 조직생검천자로하였다. 또한 컴퓨터 화면에서 종양부위와 정상 주변조직으로생각되는 부위에 관심영역을 같은 크기로 설정하여 종양 00대 주변 방사능비(tumor/background ratio)를 산출하였다.

제 2 절 연구결과 및 고찰

1. 결과

수술전 혹은 수술후 재발된 난소암 7례에서 8회의 검사를 했으며, 이 중 상피성 난소암이 6례, 전이성 난소암이 1례 이었다. 각 검사 당시의 혈청CA 125 농도, 원발병소 및 전이병소, ISG과 CT의 결과, 진단방법, 확인된종양의 크기 등을 표시하였다 (Table 1).

증례 1은 자궁내막양성암으로써 CA 125 농도는 약간 높았으나 항체 정주 3일 후 실시한 ISG의 ^{99m}Tc , ^{131}I 이중스캔과 추출영상에서 원발병소 및 장간막 부위의 항체흡착을 뚜렷이 볼 수 있었으며, 7일 후 ^{131}I 지연영상에서 좀 더 확실히 관찰할 수 있었다 (Fig 1). 증례 3은 장액성난소낭종암으로써 수술 및 항암약물치료로 관해후 14개월만에 CA125 농도가 증가하여 검사 및 수술을 시행한 경우로 CT에서는 S상결장과 장간막의 전이를 볼 수 없었으나 ISG에서는 뚜렷한 종양을 보여주는 영상을 얻을 수 있었다. 그리고 본 증례는 수술 및 약물치료로 CA 125 농도가 다시 정상으로 유지되었으나, 8개월 후 추적 검사한 CT와 ISG 에서 대동맥 주위 임파선 증대를 관찰할 수 있었으며 (Fig 2), 한 달 후 부터 CA 125농도가 증가하여 1990년 2월 현재 지속적인 약물치료를 받고 있다. 증례 6은 악성 브렌너종양으로써 치료 10개월만에 재발되었으며 CT에서는 원발부위 및 장간막의 병소를 찾지 못했으나 ISG에서는 종양으로 판단되려 영상을 얻을 수 있었으며 경피적 조직천자생검으로 확인되었다 (Fig 3).

수술 및 경피적 조직천자생검으로 확인된 14예의 병소에 대한 ISG과 CT의 민감도(sensitivity)는 각각 100% (14/14), 57.1% (8/14)이었으며, 특히 난소암에서 초기부터 발생하는 장간막 전이에 대한 ISG 와 CT의 민감도는 각각 100% (5/5), 20% (1/5)로서 ISG가 우수한 결과를 보였다. 증례 7 이외의 모든 환자들이 FIGO 분류법의 Stage IIIc 로서 전이가 안된 부위에 대한 특이도(specificity)를 추정할 수 없었다. 증례 3b는 CA125 농도가 정상인데도 불구하고 ISG영상에서는 양성을 보였으며 임상적으로 1달 후에 재발된 경우로서 혈청 CA125 농도가 증가하기 전에 ISG로 종양의 재발여부를 진단하는데 보조적인 역할을 할 수 있을 것으로 사료되었다.

혈중 CA125 농도와 ^{131}I OC125 항체흡착의 종양 대 주변방사능비의 관계는 상관관계가 없었다 (Fig 4). ^{131}I OC 125 항체는 정맥주사 한 후 30분 이내에 방광에 축적되기 시작하는 것을 관찰할 수 있었으며, 간, 비장, 위, 신장

등에서도 관찰 할 수 있었다. 모든 병소는 3일째 부터 종양흡착이 관찰되었으며, 각 병소의 종양 대 주변방사능비의 평균치는 3일째 1.57 ± 0.46 , 5일째 1.70 ± 0.46 , 7일째 1.90 ± 1.1 으로 증가하는 경향을 보였고 5일째와 7일째에는 대부분 추출 영상을 얻을 필요가 없었다(Fig 5) 항체에 대한 과민반응이나 기타 부작용은 없었다.

2. 고찰

1895년 Hericourt 등⁽¹⁰⁾은 골육종에 대한 항체를 만들어 위암과 육종성 섬유종 치료를 시도하였고, Pressman 등은 1948년 ¹³¹I로 표지된 항체를 만들고⁽¹¹⁾, 1957년 이를 이용하여 핵의학적 영상을 얻어 종양의 진단 및 병소의 위치를 판정할 수 있었다고 보고 하였다⁽¹²⁾. 1975년 Koher와 Milstein⁽⁶⁾에 의해 단세포군항체가 개발되면서 면역신티그라피는 종양진단에 있어서 새로운 방법으로 주목을 받기 시작하였다. Carcinoembryonic Antigen (CEA)에 대한 단세포군항체를 이용한 임상연구가 1981년 Mach⁽⁷⁾등에 의해 시도되었으며, 그 후 Larson⁽¹³⁾등은 흑색종에 대한 항체와 Fab분절을 이용하여 민감도를 증가시켰고, Moldofsky 등⁽¹⁴⁾은 F(ab')₂ 분절을 이용하여 CT에서는 찾아낼 수 없었던 전이성 대장암을 영상화할 수 있었다. 난소암에 대한 ISG는 CEA⁽¹⁵⁾, α-FP⁽¹⁶⁾에 대한 단세포군항체로 처음 시도되었으며, 그 후 HMFG 1/2⁽¹⁷⁾, NDOG 2⁽¹⁸⁾, PLAP⁽¹⁹⁾, OC125^(20,21) 등의 단세포군항체를 이용하게 되었다.

현재 단세포군항체를 이용한 혈청 CA125 검사는 난소암의 진단, 치료 및 예후판정에 크게 도움이 되고 있다. 혈청 CA125 농도를 35 u/ml로 기준하였을 때 모든 난소암 환자의 80%에서 양성율을 보이고 있으며⁽²²⁾, 혈청 CA125 농도변화가 병세의 악화 및 호전과 직접적인 관계가 있을 뿐 아니라⁽²³⁾, 2차 기복 수술전 혈청 CA125 농도가 35 u/ml 이상일 때 거의 모든 경우에서 존속암임이 판명되고 있다^(24,25). 1986년 Chatal 등⁽⁸⁾은 난소암 환자에서 CA125에 대한 OC125 단세포군항체를 이용하여 ISG를 한 결과 67%의 민감도를 보고하였으며, CA125 농도가 증가하여 있는 4명의 환자에서 반복하여 스캔을 하여도 계속해서 음성으로 판명되어, 난소암에서의 ISG는 암이 복강 전체에 퍼져 있기 때문에 한계가 있다고 하였다. 그러나 수술로 적출된 2개의 종양조직에서 ¹³¹I 표지항체를 면역조직학적으로 조사하여 정상조직에 비하여 2.2배와 4.5배임을 확인하여 OC125 항체가 특이적으로 종양조직과 결합함을 증명하였다⁽²⁶⁾. 또한 Barzen 등⁽²⁷⁾은 OC125 F(ab')₂ 분절을 이용하여 ISG를 한 결과 민감도가 100%, 특이도가 33%라고 보고하였으며 이것은 Hnatowioh⁽²⁰⁾와 Baum⁽²¹⁾의 결과와 일치하였다. 본 저자들의 연구에서도 100%의 민감도가 있음을 확인하였으나, 대상 환자 모두가 FIGO분류법상 Stage IIIc이상이어서 특이도를 판정하기는 어려웠다. 특히 난소암에서 조기에 전이되어 임상적으로 중요하게 평가되는 장간막 전이에 대한 CT의 민감도는 20%인데 비하여 ISG는 100%로 증례수가

적은데도 불구하고 우수하게 평가되었다.

혈청종양표식자의 혈중 농도와 ISG의 결과사이의 상관 관계에 대해서는 논란의 여지가 있어 왔다. 혈청종양표식자가 아주 높게 증가되어 있을 경우 항체 정맥주사후 혈중 혹은 체액내에서 항원항체 면역복합체를 형성하여 망상내피세포계에서 제거되므로 암병소 부위의 ^{131}I 표지항체의 흡착이 저해될 가능성도 있으나 반드시 그렇지는 않다고 한다⁽²⁸⁾. 본 저자들의 결과 혈중 CA125 농도와 종양 대 주변 방사능비 사이에는 상관 관계가 없었다. 특히 중례 3b는 CA125 농도가 정상인데도 불구하고 ISG에서 양성상을 보였고, 임상적으로 1달 후에 재발하였기 때문에 ISG가 CA125 농도 측정보다 종양진단에 우수할 수도 있음을 보여 주었고, 이는 Mach 등⁽²⁹⁾에 의하여 그 가능성이 제시되었었다. 항체가 정상조직이나 혈류속에 저류하고 있을 때, 종양조직에서의 항체 흡착이 상대적으로 감소되어 민감도가 떨어지며, 이와같은 주변조직의 방사능을 감소시키기위하여 영상추출방법이 사용되고 있다⁽³⁰⁾. 그러나 영상추출방법은 종종 위양성 또는 위음성으로 판정될 수가 있었다⁽³¹⁾. 저자들의 결과에서는 항체 주사 후 3일째에는 영상추출방법을 이용하여 선명한 영상 및 신장, 방광, 간장등의 해부학적 위치를 확인할 수 있었으나, 이곳 부위들이 난소암 전이가 많은 곳이어서 5일 및 7일째의 ^{131}I 지연영상과 항상 대조하여 판독하였다. 또한 Chatat 등⁽³²⁾은 동물실험에서 방사능 표지항체가 주사 후 시간이 경과함에 따라 종양보다 정상조직에서의 방사능 제거가 빠른 것으로 보고하였고, 장 등⁽³³⁾은 소화기암의 ISG에서 시간이 경과함에 따라 항체섭취의 종양 대 주변 방사능비가 증가한다고 보고하였으며, 저자들의 결과에서도 같은 결과를 확인하였다.

제 3 장 결론 및 건의사항

상피성 난소암 환자 6명과 전이성 난소암 환자 1명에서 8례의 I-131 OC 125 F(ab')₂ 면역신티그라피 (ISG)를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 수술 및 경피적 조직천자생검으로 확인된 병소부위에 대한 ISG와 CT의 민감도는 각각 100% (14/14), 57.1% (8/14)이었으며, 특히 난소암에서 중요한 장간막 전이에 대한 민감도는 각각 100% (5/5), 20% (1/5)로 ISG가 우수하였다.

2. 혈청 CA125 농도와 ¹³¹I OC125 항체흡착의 종양 대 주변 방사능비는 상관관계가 없었다.

3. ¹³¹I OC 125 항체를 정맥주사한 후 3일, 5일, 7일째에 측정한 종양 대 주변 방사능비는 시간이 경과함에 따라 증가하는 경향이 있었다.

따라서 치료 전 혈청 CA125 농도가 높았던 난소암 환자에서 일차적인 진단 시 보다는 난소암 치료 후 추적검사 중 다른 검사에 이상이 없는데도 불구하고 혈청 CA125 농도가 증가할 때, CT등의 검사로 재발이 의심되면서 보조검사가 필요할 때, 혈청 CA125 농도에 관계없이 복부통증 등이있어 재발이 의심될 때, 기왕에 사용되던 컴퓨터 단층촬영, 초음파검사, 진단적 복강경 등에 보완적으로 이용하거나, 또는 이상의 검사에서 찾아내지 못하는 작은 암종괴를 찾아내어 수술 및 약물치료에 활용할 수 있을 것으로 사료된다.

References

1. Cutler S J, Myers M H, Green S B. Trends in survival rates of patients with cancer. *N Engl J Med* 1975; 293:122-124.
2. Pettersson E. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer., Vol 19. pp. 210-257. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Stockholm (1985)
3. Brenner D E, Shaff M I, Jones H W, Grosh W W, Greco F A, Burnett L S. Abdominopelvic computed tomography: Evaluation in patients undergoing second-look laparotomy for ovarian carcinoma. *Obstetrics and Gynecology* 1985; 65:715.
4. Yeh H. Ultrasonography of peritoneal tumors. *Radiology* 1979; 133:419-424.
5. Piver M S, Lele S B, Barlow J J, Gamarra M. Second-look laparoscopy prior to proposed second-look laparotomy. *Obstetrics and Gynecology* 1980; 55:571-573.
6. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256:495-497.
7. Mach J P, Buchegger F, Forni M, et al. Use of radiolabeled monoclonal anticarcinoembryonic antigen antibodies for the detection of human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. *Immunol Today* 1981; 2:239-249.
8. Chatal J F, Scaavini J C, Fumoleau P, Douillard J Y, Curtet C, Kremer M, Le Mevel B, Aubry J. Immunoscintigraphy of ovarian carcinomas using OC 125 monoclonal antibody. European Nuclear Medicine Congress, Goslar, September 2-5 (1986)
9. Miller W T, Smith J F G. Protein iodination using iodogen. *Int J Appl Radiol Isot* 1983; 34:639-641.
10. Hericourt J, Richet C. Traitement d'un cas sarcome par la serotherapie. *CR Hebd Seances Acad Sci* 1895; 120:948.
11. Pressman D, Keighley G. The zone of activity of antibodies as determined by the use of radioactive tracers: the zone of activity of nephrotoxic anti-kidney serum. *J Immunol* 1948; 59:141.
12. Pressman D, Day E D, Blau M. The use of paired labeling in the

determination of tumor-localizing antibodies. *Cancer Res* 1957; 17:845.

13. Larson S M, Brown J P, Wright P W, et al. Imaging of melanoma with I- 131-labeled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 1984; 24:123-129.

14. Moldofsky P J, Sears H F, Mulhearn C B Jr, et al. Detection of metastatic tumor in normal-sized retroperitoneal lymph nodes by monoclonal-antibody imaging. *N Engl J Med* 1984; 311:106-107

15. Van Nagell J R, Kim E, Casper S, Primus F J, Bennet S, DeLand F H, Goldenberg D M. Radioimmunodetection of primary and metastatic ovarian cancer using radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1980; 40:502-506.

16. Halsall A K, Fairweather D S, Bradwell A R, Blackburn J C, Dykes P W, Howell A, Reeder A, Hine K R. Localization of malignant germ-cell tumours by external scanning after injection of radiolabelled anti-alpha-fetoproteine. *Br Med J* 1981; 283:942-944.

17. Granowska M, Nimmon C C, Britton K E. Immunoscintigraphy of ovarian cancer by means of HMEG2 monoclonal antibody. In: Winkler C (ed) *Nuclear Medicine in Clinical Oncology - Current Status and Future Aspects*, Springer, Berlin Heidelberg New York. pp 171-176 (1986)

18. Davis O J, Davis E R, Howe K, Jackson P C, Pitcher E M, Sadowsky K S, Stirrat G M, Sunderland C A. Radionuclide imaging of ovarian tumours with 123-labeled monoclonal antibody (NDOG2) directed against placental alkaline phosphatase. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:277-286

19. Epenetos A A, Carr D, Johnson P M. Antibody-guided radiolocalisation of tumours in patients with testicular or ovarian cancer using two radioiodinated monoclonal antibodies to placental alkaline phosphatase. *Br J Radiol* 1986; 59: 117-125.

20. Hnatowich D J, Griffin T W, McGann J, Ruskowsky M, Strahan S, Hunter R, Doherty P W. Radioimmunodetection of ovarian and other tumors in patients using indium labeled OC-125 antibody: a comparison with the 19-9 antibody. In: *proceedings of ASCO* 1986; 5:120.

21. Baum R P, Maul F D, Senekowitsch S, Chatal J F, Saccavini J C, Lorenz M, Happ J, Berthold F, Kriegel H, et al. Radioimmunoscintigraphy and Radioimmunotherapy with monoclonal antibodies (19-9/anti-CEA and OC 125). In: Hofer R, Bergmann H, (eds) *Radioaktive Isotope in Klinik und*

Forschung, Gastein 1986; 17:443-447.

22. Klug T L, Bast R C, Jr., Niloff J M, et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1984; 44:1048-1053.

23. Bast R C, Jr., Klug T L, St. John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:883-887.

24. Nilff J M, Bast R C, Jr., Schaetzel E M, et al. Predictive value of CA 125 antigen levels at second look procedure in ovarian cancer. *Amer J Obstet Gynecol* 1985; 151:981-986

25. Berek J S, Knapp R C, Malkasian G D, et al. CA 125 serum levels correlated with second look operations among ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol* 1986; 76:685-689.

26. Chatal J F, Fumoleau P, Saccavini J C, Thedrez P, et al. Immunoscintigraphy of recurrences of gynecologic carcinoma. *J Nucl Med* 1987; 28:1807-1819

27. Barzen G, Mayr A C, Langer M, Becker R, Cordes M, et al. Radioimmunoscintigraphy of ovarian cancer with 131-iodine labeled OC-125 antibody fragments. *Eur J Nucl Med* 1989;15:42-48.

28. Primus F J, Bennett S J, Kim E E, DeLang F H, Zahn M C, Goldenberg D M. Circulating immune complexes in cancer patients receiving goat radiolocalizing antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1980; 40:497.

29. Mach J P, Carrel S, Merenda C, Sordat B, Cerotton J C. In vivo localization of Radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen in human colon carcinoma grafted into nude mice . *Nature* 1974; 248:704.

30. DeLand F H, Kim E E, Simmons G, Goldenberg D M. Imaging approach in Radioimmunodetection. *Cancer Res* 1980; 40:3046-3049.

31. Wahl R L, Tuscan M C, Botti J M. Dynamic variable background subtraction: a simple means of displaying radiolabeled monoclonal antibody scintigram. *J Nucl Med* 1986; 27:545-548.

32. Chatal J F, Saccavini J C, Fumoleau P, Douillard J Y, Curtet C, Kremer M, Le Mevel B, Koprowski H. Immunoscintigraphy of colon carcinoma. *J Nucl Med* 1984; 25:307.

33. 장대환 등. 대장직장암 및 기타 소화기암에서의 단세포균향체를 이용한 방사면역신티그라피의 진단. 대한핵의학회지 1988; 22:83-92.

Table 1. 'Results from 7 Investigated Patients

Patient No.	Age (yr)	Stage (FIGO)	Histology	Serum CA125 U/ml	Tumor site	ISG*	CT ⁺	Means of diagnosis	Tumor size
1	61	IIIc	Endometrioid adenoca.	55.5	Pelvis	+	+	Surgery	3x5
					Omentum	+	+		7x5
2	32	IIIc	Serous cystadenoca.	128.2	Pelvis	+	+	Surgery	4x5
					Omentum	+	-		3x4
3 _a	42	IIIc	Serous cystadenoca.	69.6	Pelvis	+	+	Surgery	4x5
					Ascending colon	+	+		2x3
					Sigmoid colon	+	-		2x2
					Omentum	+	-		Seeding
3 _b				20.6	Pelvis	-	-	Concordance ^{a)}	
					Omentum	-	-		
					Paraortic	+	+		2x2
4	51	IIIc	Undifferentiated ca.	1892.1	Pelvis	+	+	Concordance	
					Ascending colon	+	+		
					Liver	+	+		
					Omentum	+	+		
5	47	IIIc	Serous cystadenoca.	120.1	Pelvis	+	+	Surgery	3x4
					Rt. colic flexure	+	+		2x3
					Omentum	+	-		3x4
6	40	IIIc	Malig. Brenner tumor	454.0	Pelvis	+	-	PCNAB ^{b)}	
					Omentum	+	-		
7	16		Metastatic adenoca.	407.2	Omentum	+	+	Surgery	21x24
					Omentum	-	-		

* ISG = Immunoscintigraphy

+ CT = Copmuted tomography

a) Concordance = Concordant results of ISG and CT

b) PCNAB = Percutaneous needle aspiration biopsy

Fig. 1 A-D. Primary ovarian endometrioid adenocarcinoma.

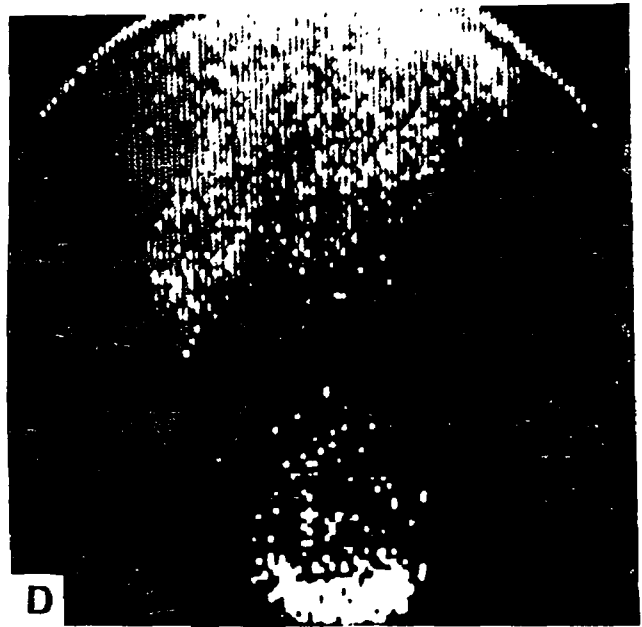
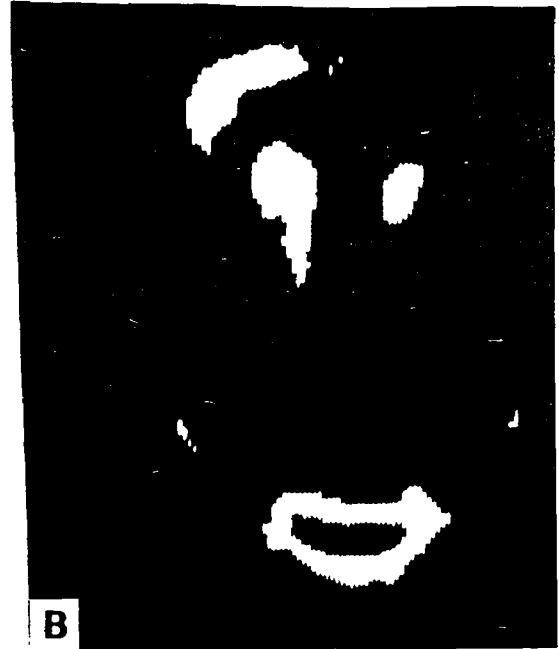
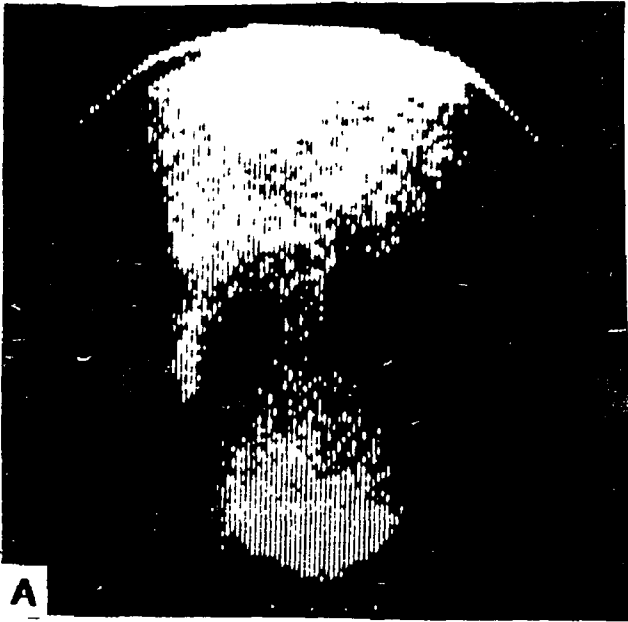
^{131}I OC 125 F(ab')₂ immunoscintigraphys was taken 3rd, 5th, and 7th day after application. A: ^{131}I scan shows abnormal concentrations of radioactivity at pelvis and upper abdomen. B: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ scan shows liver, kidney and bladder. C: Substraction scan shows more obvious abnormal activity at omentum and right paracolic area. A, B, C are 3rd day scan. D: 7th day scan shows disseminated radioactivity at pelvis and omentum. The locations of the tumor were confirmed by surgery.

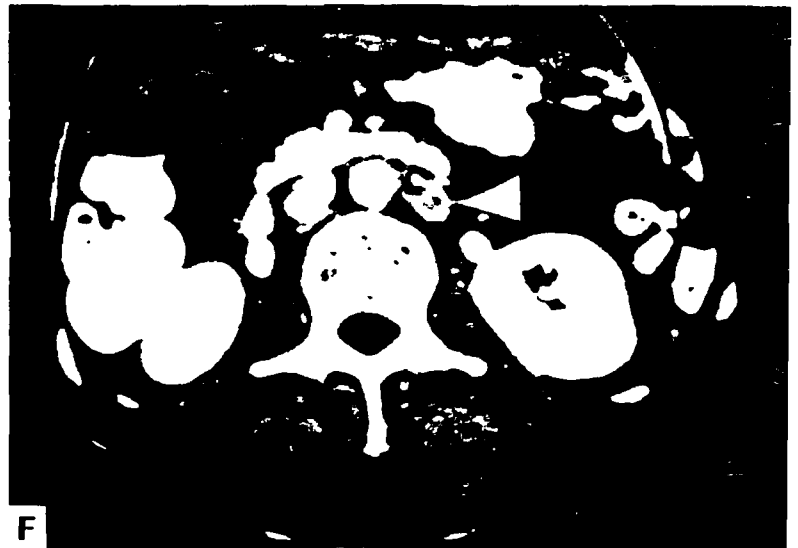
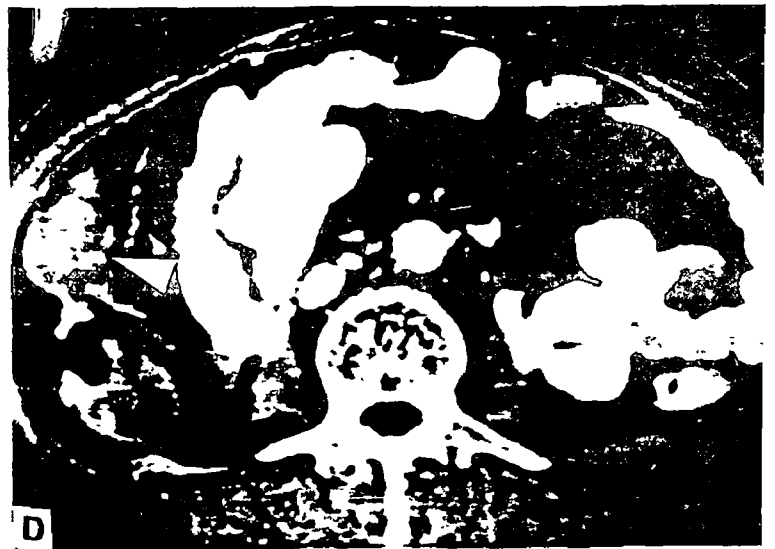
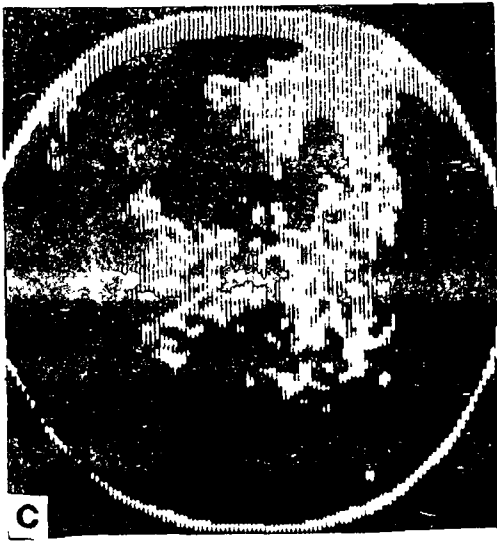
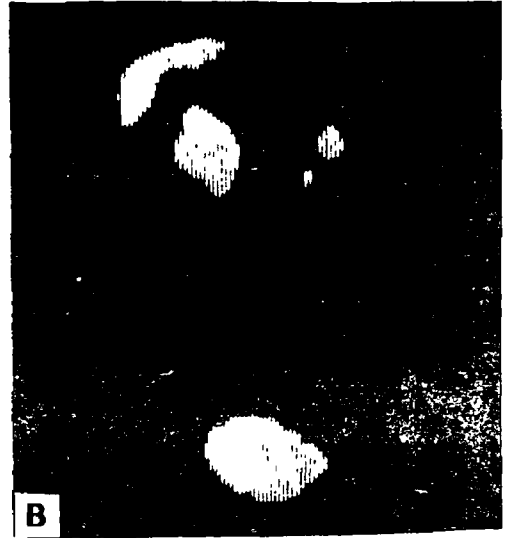
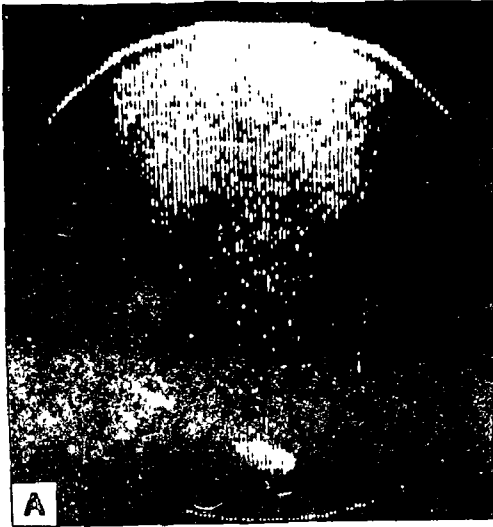
Fig. 2 A-F. Recurrent serous cystadenocarcinoma

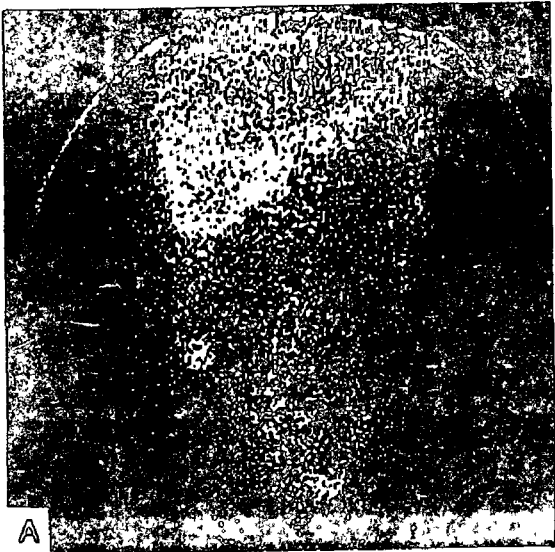
A: ^{131}I scan shows abnormal concentrations of radioactivity at pelvis and upper abdomen. B: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ scan shows liver, kidney, and bladder. C: Substraction scan shows obvious abnormal radioactivity at ascending colon, descendig colon, and omentum. D: A CT scan shows tumor at right paracolic area, but can't shows tumors at descending colon and omentum. The locations of tumor in ISG image were confirmed by surgery. The patient became remissioned after surgery and chemotherapy. ISG and CT were rechecked 8 months later. E: It shows normal vascular structure except hot spot at the level of paraaortic area. F: A CT scan shows enlargement of paraaortic lymph node. Serum CA 125 level increased 1 month later and the disease progressed.

Fig. 3 A,B. Recurrent malignant Brenner Tumor

A: A CT scan shows no abnormal finding. B: ISG shows abnormal concentrations of radioactivity at pelvis and upper abdomen. Percutaneous needle aspiration biopsy confirmed the recurrent disease. This patient was expired 4 month later.







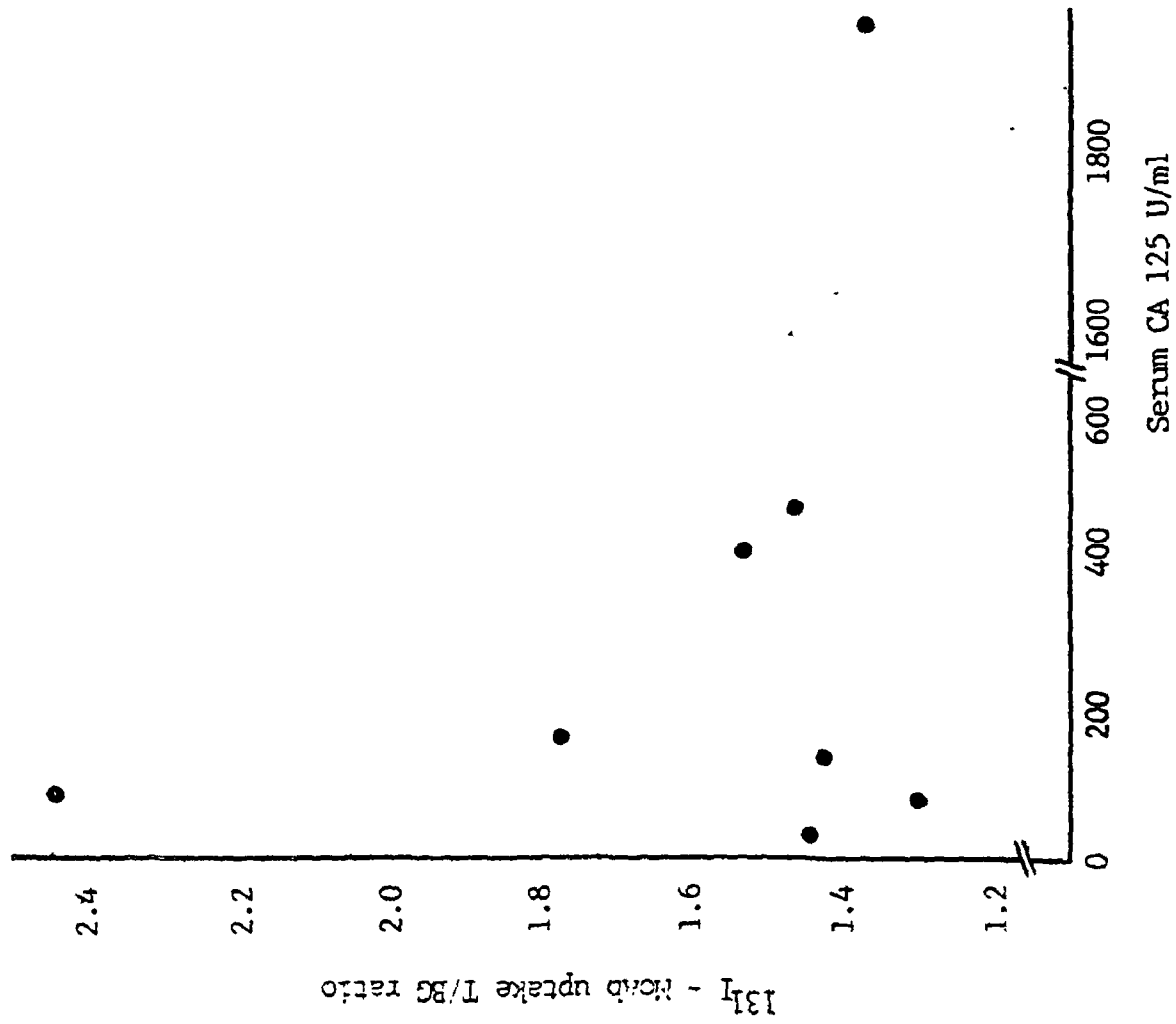


Fig. 4. No significant relationship between serum CA 125 levels and tumor/background uptake ratio of ^{131}I OC 125 F(ab').

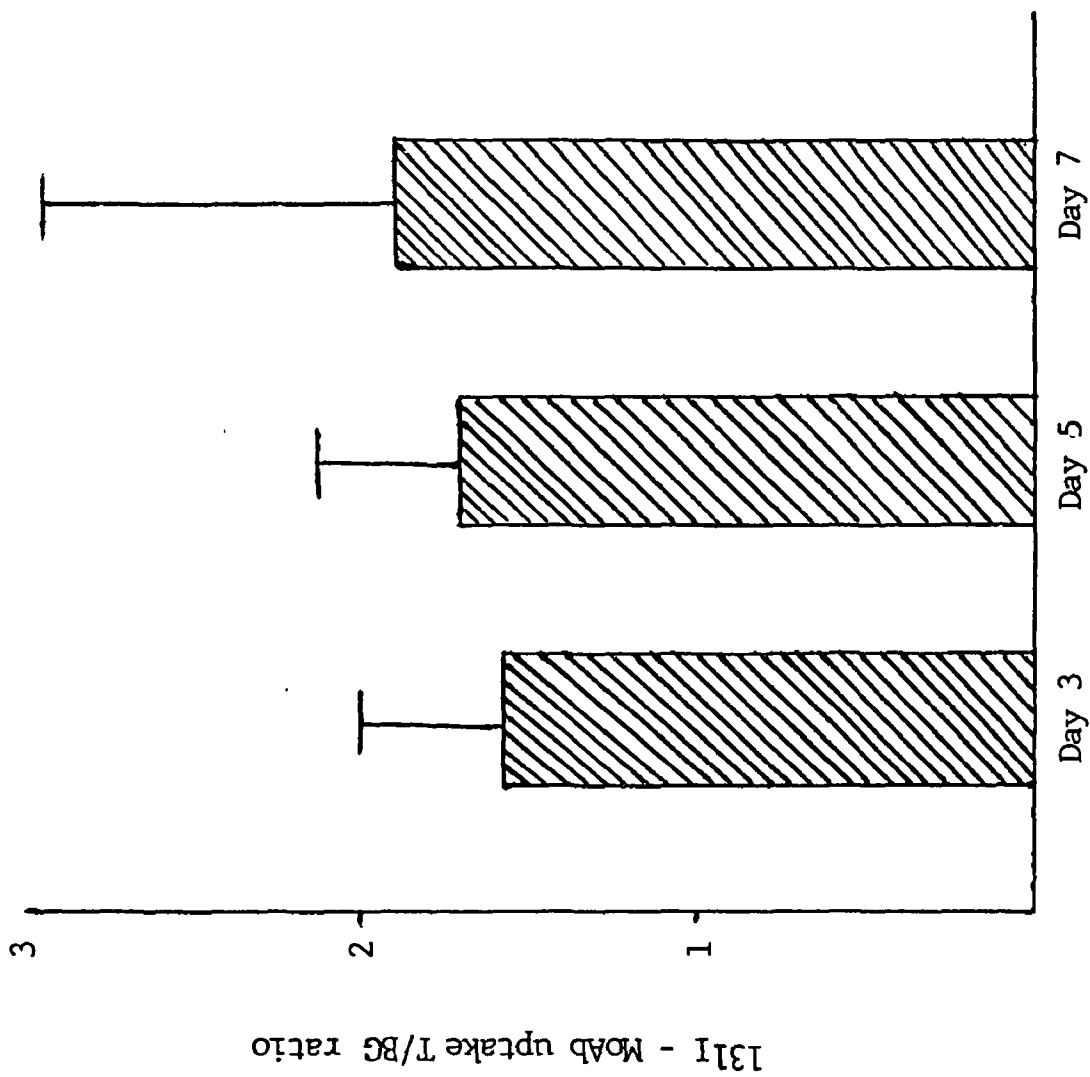


Fig. 5. Tendency of mean tumor/background uptake ratio after ^{131}I OC 125 F(ab') injection.

난소암 환자에 대한 면역신티그라피의
임상적 연구에 관한 연구

1989年 2月 25日 印刷

1990年 3月 15日 發行

發行人 韓 弼 淳

發行處 韓 韓國原子力研究所

大田直轄市 儒城區 德津洞 150

印刷所 新 友 社

믿는마음 지킨약속 다져지는 신뢰사회