

PSMA-PET 평가 방법과 RECIST가 ORR에 미치는 영향

전이성 전립선암에서 가장 흔한 전이병소 뼈이고, 뼈 전이뿐만 아니라 림프절과 내장기관 등 다른 연 부조직에도 전이될 가능성이 높기 때문에 적절한 전립선암의 치료 반응을 평가를 위해선 전이성 골병변과 연부조직 병변에 대해 모두 평가하는 것이 필요합니다.

RECIST 1.1는 CT나 MRI 영상을 사용하여 고형 종양의 치료 반응을 평가하는 방법으로 항암제 임상시험의 유효성 평가에 활용되고 있습니다. 다만, RECIST 1.1에서는 뼈스캔(Bone-scan)이나 PET 검사 등 민감도가 높은 촬영 검사의 사용을 권장하지 않고 있습니다. 하지만 전립선암은 재발 후 전이가 활발하게 나타나고 특히 뼈로 전이되면 전형적으로 경화성 변화를 보이기 때문에 CT와 MRI를 통해 골병변의 치료를 평가하는 것에는 제한이 있습니다.

이에 반해, PSMA-PET은 전이성 전립선암 환자의 뼈 및 연조직의 전이 병소를 높은 민감도로 찾아내는 것이 가능하기 때문에 전립선암 치료 평가에 활용도가 점차 높아지고 있습니다. 2022년 PSMA-PET을 활용한 치료 평가 방법으로서 RECIP v1.0의 기준이 발표되었고, 2022년 EAU (유럽비뇨의학회)와 EANM (유럽핵의학회)가 발표한 합의문에 따르면 PSMA-RLP의 치료 후 반응 평가 및 치료 모니터링하기 위해 PSMA-PET의 활용이 필요하다고 모두 인정한 반면 FDG-PET의 사용에 대해선 반대하는 것으로 설명되고 있습니다. FDG-PET으로 평가하는 방법을 PERCIST라고 합니다. 또한 항암 치료의 가이드라인을 제공하는 NCCN (National Comprehensive Cancer Network)에서도, 전이성 거세저항성전립선암(mCRPC) 평가를 위해 기존 영상 기법 (CT/MRI) 보다 PSMA-PET을 활용한 치료 평가를 인정하고 있는 추세입니다.

FC705 임상시험에서 확보한 영상

1) 베이스 라인 시점에서의 영상 비교

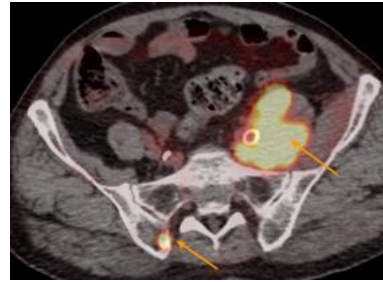
베이스 라인의 의미는 임상 치료제 주사를 하기 전에 환자가 가지고 있는 암의 분포 즉 상태를 말합니다. FC705 임상시험에 참여한 대상자는 모두 CT/Bone-scan 영상과 PSMA-PET 영상을 얻었습니다. 이를 보여드리면서 FC705 임상 2상에서 PSMA-PET을 사용한 이유에 대해 설명하고자 합니다.

왼쪽 영상은 임상시험 대상자에서 확인된 림프절의 전이 병변에 대한 CT 영상이며, 오른쪽 영상은 동일 병변에서의 PSMA-PET 영상입니다. 해당 영상은 모두 FC705 치료 전 얻은 영상으로 두 영상에서 모두 림프절 전이병변이 명확히 확인되었습니다. 하지만, PSMA-PET 영상에선 왼쪽 아래쪽 화살표로 표시된 바와 같이 뼈 전이 병변을 추가적으로 확인할 수 있었습니다 [그림 1].

1) CT



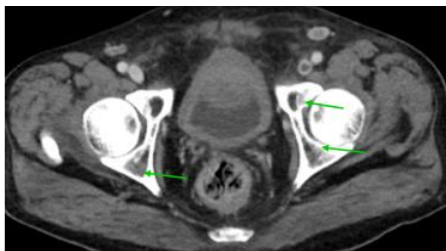
2) PSMA-PET



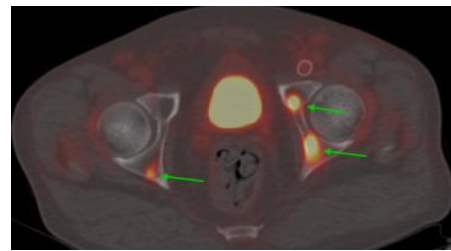
[그림 1] 1) 임상시험 대상자에서 확인된 림프절의 전이 병변에 대한 CT 영상이며, 2) 동일 병변에서의 PSMA-PET에 대한 영상입니다. FC705 치료전 영상을 촬영한 것으로 두 영상에서 모두 림프절 전이병변은 명확히 확인되었습니다. 하지만, PSMA-PET 영상에선 왼쪽 아래쪽 화살표로 표시된 바와 같이 뼈 전이 병변을 추가적으로 확인할 수 있었습니다.

동일 대상자의 뼈 전이 병변을 대한 영상을 추가로 비교해도 확연한 차이가 보여집니다. [그림 2]는 동일 대상자의 vertebral bone (척추뼈) 전이에 대한 비교 영상이며, 마찬가지로 왼쪽이 CT 영상이고 오른쪽이 PSMA-PET 영상입니다. CT에서는 경화성 뼈 전이의 병변에 특이적 진단이 어려웠지만 PSMA-PET에서는 bilateral pelvic (골반)에 뼈 전이 병변이 명확하게 확인되었습니다.

1) CT



2) PSMA-PET



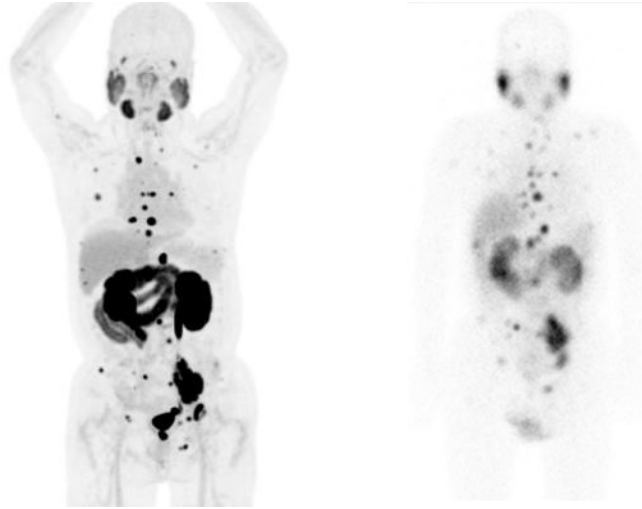
[그림 2] 1) CT 영상으로 화살표 부분에서 암을 찾을수 없습니다. 2) PSMA-PET 영상으로 화살표 3곳 모두에서 분명하게 암을 볼 수가 있습니다.

FC705로 치료를 진행하기 전의 베이스 라인 영상을 얻었고 이를 기준으로 치료 후 병변의 소실/감소/진행 여부 등으로 치료 반응 평가를 진행하게 되는데, CT (또는 MRI)로 평가하는 RECIST 1.1의 경우에는 림프절 전이병변에 대해서만 평가하게 되고 뼈 전이병변에 대해선 평가가 불가능하게 됩니다. 하지만, PSMA-PET의 베이스 라인 영상에는 림프절과 뼈 전이병변이 모두 확인되기 때문에 모두 평가 가능 병변으로 고려하여 치료 반응 평가에 적용하게 됩니다.

2) 치료 중 얻은 영상 정보

FC705 투여 전 얻어진 PSMA-PET 영상은 FC705 투여 후 의약품이 인체내 전이병변에 적절하게 분포하고 결합하였는지 평가하는데 기준이 됩니다. [그림 3]은 치료 전 확인된 PSMA-PET 영상과 FC705 투여 후 얻은 SPECT 영상으로, SPECT라서 해상도가 낮긴 하지만 PSMA-PET과 유사한 패턴으로 FC705가 결합함을 확인할 수 있습니다.

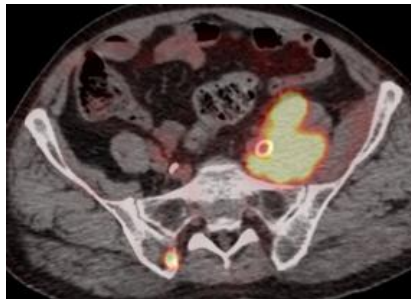
1) 베이스 라인 PSMA-PET 2) FC705 투여 후 SPECT



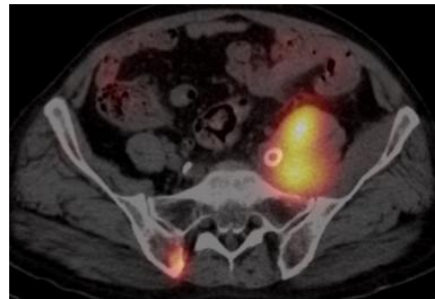
[그림 3] 1) 베이스 라인 PSMA-PET 영상과 2) FC705 투여 후 얻은 SPECT 영상으로 SPECT라서 해상도가 낮긴 하지만 PSMA-PET과 유사한 패턴으로 FC705가 결합함을 확인할 수 있습니다

또한 앞서 보여드렸던 림프절 및 뼈 전이 병변에 대한 PSMA-PET과 FC705 투여 후 얻어진 SPECT 영상을 비교하면 [그림 4]에서 보듯이 노란색으로 흡수가 보여진 영역에서 일치함이 확인됩니다.

1) 베이스 라인 PSMA-PET



2) FC705 투여 후 SPECT



[그림 4] 림프절 및 뼈 전이 병변에 대한 1) PSMA-PET과 2) FC705 투여 후 얻어진 SPECT 영상을 비교하면 노란색으로 흡수가 보여진 영역에서 일치함이 확인됩니다. 특히 아래의 뼈에 전이된 부분까지 다 일치함을 알 수 있습니다.

3) FC705 치료 후 얻은 영상 비교

FC705 투여 후에도 CT 및 PSMA-PET의 영상을 확보하였고, 베이스 라인의 영상과 치료 후 얻어진 영상을 비교함으로써 영상 기반의 치료 반응 평가를 진행할 수 있습니다. [그림 5]는 CT로 림프절 전이병변을 추적 관찰한 것이며 병변의 사이즈가 줄어든 것을 확인할 수 있었고, RECIST 1.1 기준으로 PR (Partial response, 부분반응)로 정의될 수 있습니다.

1) 베이스 라인 CT 영상



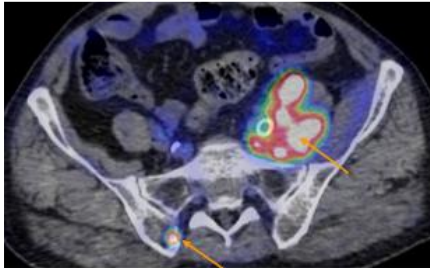
2) 치료 후 CT 영상



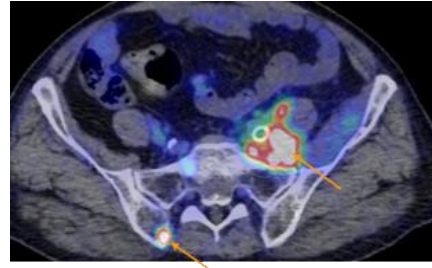
[그림 5] CT로 림프절 전이병변을 추적 관찰한 것이며 1) 베이스 라인 CT 영상과, 2) 치료 후 CT 영상을 통해서 병변의 사이즈가 줄어든 것을 확인할 수 있었고, RECIST 1.1 기준으로 PR로 정의될 수 있습니다.

다만, [그림 6]에서 보듯이 동일 림프절 전이병변을 PSMA-PET으로 추적하였을 때 병변의 SUV 값은 감소되어 보이지만 병변은 여전히 높은 활성을 보이고 있고, 특히 뼈 전이 병변은 치료 효과가 낮게 보이기 때문에 SD (Stable Disease, 안정병변)로 정의될 수 있습니다.

1) 베이스 라인 PSMA-PET 영상



2) 치료 후 PSMA-PET 영상



[그림 6] 동일 림프절 전이병변을 PSMA-PET으로 추적하였을 때 1) 베이스 라인의 영상에 비해 2) 치료 후 병변의 SUV 값은 감소되어 보이지만 병변은 여전히 높은 활성을 보이고 있고, 특히 뼈 전이 병변은 치료 효과가 낮게 보이기 때문에 SD로 정의될 수 있습니다.

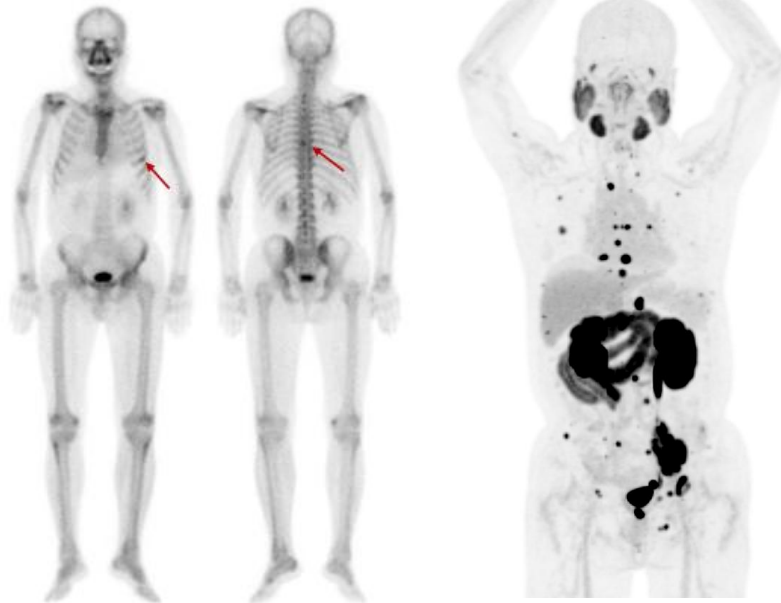
즉 CT로 평가했을 때 뼈 전이병변에 대해선 평가가 불가능하였고, 그에 따라 림프절 전이병변에 대해서만 치료 평가를 진행할 수 밖에 없었으며 병변의 사이즈 감소를 통해 PR로 평가되지만, PSMA-PET으로 평가하면 뼈 전이병변에 대해 치료 효과가 낮고, 림프절 전이병변에서도 활성이 여전히 높기 때문에 SD로 평가됩니다. 이렇듯 CT로 평가하는 것보다 PSMA-PET으로 평가하였을 때 보다 보수적인 평가가 가능하기 때문에 PSMA-PET 기반의 객관적반응율이 상대적으로 보수적인 평가법으로 여겨집니다.

4) 뼈스캔 VS PSMA-PET

전이성 전립선암 치료 평가에서 뼈스캔은 뼈 전이 병변을 평가하는 도구로서 활용됩니다. FC705 임상예에 참여한 대상자는 CT와 마찬가지로 뼈스캔을 얻었고 [그림 7]에서 보듯이 PSMA-PET 영상과 비교하였을 때 확인되는 병변의 개수의 차이를 확인할 수 있습니다. 이러한 차이는 PSMA-PET이 뼈 전이 및 연조직의 병변을 일괄적으로 찾아내기 때문입니다.

1) 베이스 라인 뼈스캔

2) FC705 투여 후 PSMA-PET



[그림 7] 1) 베이스 라인 뼈스캔과 2) 치료 후 PSMA-PET 영상을 비교하였을 때 확인되는 병변의 개수의 차이를 확인할 수 있습니다. 이러한 차이는 PSMA-PET이 뼈 전이 및 연조직의 병변을 일괄적으로 찾아내기 때문입니다.

FC705 임상3상의 평가 지표는?

위에서 제시하였듯 CT/뼈스캔/PSMA-PET의 각 영상을 동일한 대상자에서 확보하였지만 병변을 찾아냄에 있어 확연한 성능 차이가 보여집니다. 노바티스사를 비롯한 글로벌 회사에서 PSMA-PET이 아닌 PCWG3 modified RECIST 1.1 (RECIST 1.1만으로 치료 평가에 사용하는 것은 극히 제한적임으로 고려되지 않음)을 사용하여 PFS를 평가한 근본적인 이유는, 이것이 이미 증명된 평가방법이면서, 동시에 기존의 항암치료제의 임상 결과와 비교하는 것이 용이하기 때문입니다. 하지만 당사에서는 임상 1상에서 확보한 mCRPC 환자의 진단별 영상을 검토하면서 PSMA-PET을 치료 평가에 반드시 활용해야 한다고 판단하였고 민감도가 낮은 CT를 대신하여 PSMA-PET의 치료 평가를 임상 2상에 적용하였습니다. PSMA-PET을 활용한 진단 및 치료 평가 지침이 글로벌 스탠다드로 인정되는 방향으로 가고 있기 때문에 PSMA-PET을 활용한 치료 평가는 임상 3상에도 유지됩니다. 다만, FC705 임상 3상의 1차 유효성 평가는 타회사와 동일한 지표로서 PCWG3 modified RECIST 1.1 기준으로 rPFS를 증명하는 것으로 설정하고자 하며 임상 3상 계획은 MFDS 심의중에 있습니다. 이에 따라 PCWG3 modified RECIST 1.1 및 PSMA-PET 치료평가인 RECIP v1.0의 평가법을 임상 3상에 모두 적용하고자 합니다. 가장 민감한 영상 진단법인 PSMA-PET으로 평가하여 임상 2상에서 FC705가 best-in-class임을 증명한 만큼 임상 3상에서 PCWG3 modified RECIST 1.1를 통한 PFS 검증은 충분히 가능하리라 판단하고 있습니다. 아울러 퓨처켄 임직원들은 가장 암을 잘 찾는 PSMA-PET 영상용 진단주사제인 F-18 FC303도 확보하고 있기에 FC303으로 치료 평가를 진행하는 것이 가장 좋은 치료제를 만들어 낼 수 있다고 믿고 있습니다.