

# 급성 뇌졸중 임상시험 영상의 글로벌 동향 조사 보고서

2018. 10

제작: 서울아산병원 영상의학과/  
식품의약품안전평가원/

국문표기: 본 보고서는 정부(식품의약품안전처, 18182임상평402)의 용역연구개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임.

영문표기: This work was supported by the grant of Ministry of Food and Drug Safety (18182MFDS402).

## 목차

1. 뇌경색 약물 유효성 평가를 위한 글로벌 다기관 연구 고찰 .....	3
2. 2018년 미국 뇌졸중 협회 뇌영상 가이드라인 .....	8
3. 뇌영상 가이드라인상의 영상바이오마커 .....	10
4. 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가 .....	11
5. 뇌종양 임상시험의 바이오이미징 기술 권고안 .....	14
6. 참고문헌 .....	17

## 1. 뇌경색 약물 유효성 평가를 위한 글로벌 다기관 연구 고찰

- 가. European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS, JAMA 1995), The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS, NEJM 1995): 급성 뇌경색 환자에서의 IV alteplase의 약물 유효성 평가를 위한 Randomized multicenter clinical trial로서 noncontrast CT를 약물 적용 환자군 선정과 alteplase의 주요한 합병증인 뇌출혈의 검출 및 분류를 위하여 이용함. Primary·Secondary outcome은 임상지표였으며 noncontrast CT는 Safety parameters로서 사용됨.
- 나. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group (NEJM 1995): Nonrheumatic atrial fibrillation환자에서 뇌졸중의 리스크를 줄이기 위한 항응고제의 약물 유효성 평가를 위한 Randomized multicenter clinical trial로서 항응고제의 주요한 합병증인 뇌출혈의 검출 및 분류를 위하여 이용함. Primary·Secondary outcome은 임상지표였으며 Safety parameters로서 noncontrast CT를 이용함.
- 다. Low-molecular-weight Heparin for the treatment of acute ischemic stroke (NEJM 1995): 뇌졸중 환자에서 low-molecular-weight Heparin의 유효성 평가를 위한 연구로서 Primary outcome은 임상지표를 사용하였고 Secondary outcome으로서 low-molecular-weight Heparin의 합병증(예: 뇌경색 후 뇌출혈)을 밝히고자 하였으며 noncontrast CT를 이용하여 뇌경색 후 뇌출혈을 객관적으로 평가하고자 하였고 independent image review system을 도입하였음.
- 라. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group (MAST-E, NEJM 1996): 중대뇌동맥의 중등도 이상의 뇌졸중 환자에서 IV streptokinase의 유효성 평가를 위한 연구로서 Primary·Secondary outcome은 임상지표였으며 noncontrast CT를 Safety parameters와 환자 배제 기준으로 사용함. Independent image review system을 도입하여 noncontrast CT상 뇌경색과 뇌출혈을 평가하였음.
- 마. ECASS II (Lancet 1998): 급성 뇌졸중 환자에서 IV alteplase의 6시간까지의 연장 사용에 관한 유용성 평가를 위한 연구로서 noncontrast CT를 약물 적용 환자군 선정과 alteplase의 주요한 합병증인 뇌출혈의 검출 및 분류를 위하여 이용함. Primary·Secondary outcome은 임상지표였으며 noncontrast CT는 Safety parameters로서 사용됨. Noncontrast CT가 환자 선정의 전면에 나온 연구이며 뇌경색, 뇌출혈의 검출 뿐 아니라 뇌경색의 부피를 정량적으로 분석하였음.
- 바. Phenylpropanolamine and the Risk of Hemorrhagic stroke (NEJM 2000):

Phenylpropanolamine(식욕 억제 및 감기 치료제)의 hemorrhagic stroke 발생에 미치는 영향을 평가한 연구로서 subarachnoid hemorrhage와 intracerebral hemorrhage 검출에 noncontrast CT를 이용하였음.

- 사. Pravastatin therapy and the Risk of Stroke (NEJM 2000): Pravastatin의 stroke risk 감소에 대한 유효성 평가를 위한 연구로서 CT, MR, Angiography를 Ischemic stroke, Hemorrhagic stroke의 진단과 분류에 이용하였음.
- 아. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS, Stroke 2005): 급성 뇌졸중 환자에서 Desmoteplase의 9시간까지의 연장 사용에 대한 유효성 평가를 위한 연구로서 DWI, TOF-MRA, FLAIR, PWI의 MR 영상 검사가 환자 선정 및 outcome에서 주요한 역할을 수행함. Primary outcome으로서 PWI의 정량적 감소와 MRA의 재개통 소견을 사용하였고 유효성 평가의 다른 outcome으로서 DWI의 뇌경색 범위의 변화를 이용하였음. DWI은 뇌경색의 진단 및 부피 측정을 위해 사용되었고 FLAIR는 만성적 허혈성 병변 검출에 사용하였음.
- 자. Recombinant Activated Factor VII for Acute Intracerebral hemorrhage (NEJM 2005): 급성 뇌출혈 환자에서의 Recombinant Activated Factor VII의 유효성 평가를 위한 연구로서 Noncontrast CT상 뇌출혈 부피의 변화를 Primary outcome으로 사용하였음. Digital CT 정보를 imaging core lab으로 전송하여 Neuroradiologist에 의한 Independent image review system을 이용하여 Primary outcome을 분석하였음.
- 차. The Dose Escalation of Desmoteplase in Acute Stroke (DEDAS, Stroke 2006): 급성 뇌졸중 환자에서 Desmoteplase의 9시간 연장 사용에 대한 유효성 평가를 위한 연구로서 MRI를 Primary efficacy endpoint로 사용하였고 Safety endpoint로서 noncontrast CT를 이용하였음. DWI을 이용한 정성적·정량적 뇌경색 부피 분석, MRA를 이용한 혈관의 재개통 분석, 관류 MR을 이용한 정량적 관류 분석, Noncontrast CT를 이용한 뇌출혈 발생률을 연구의 주요 결과로서 보고하였음. Imaging core lab과 Independent image review system을 통한 정성적·정량적 분석을 시행하였음.
- 카. The Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution (DEFUSE, Ann Neurol 2006): 급성 뇌졸중 환자에서 MRI profile과 임상지표를 직접적으로 비교하는 연구로서 DWI, DSC PWI, FLAIR, GRE, MRA, T1-weighted imaging을 이용하여 정성적·정량적 분석을 시행하였음.
- 타. The Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET, Lancet 2008): Alteplase의 6시간 연장 사용의 유효성 평가를 위한 연구로서 임상지표를 우선하여

- 영상바이오마커 지표가 Primary endpoint로서 사용되었음. Primary endpoint로서 DWI(baseline)과 T2-weighted imaging(=FLAIR, 90 days after)사이의 뇌경색 부피 변화를 사용하였음. 정량적 영상 분석 소프트웨어를 이용하여 뇌경색 부피 변화를 측정하였음. PWI, MRA를 이용하여 관류 변화와 재개통 여부를 판정하였음.
- 과. The Factor Seven for Acute Hemorrhagic Stroke (FAST, NEJM 2008): 급성 뇌출혈 환자에서 Recombinant activated factor VII의 유효성 평가를 위한 연구로서 Primary endpoint로서 Noncontrast CT를 이용한 뇌출혈 부피 변화를 이용하였음. 정량적 영상 분석 소프트웨어를 이용하여 뇌출혈 부피 변화 결과를 산출하였음.
- 하. DIAS II (Lancet Neurol 2009): 급성 뇌졸중 환자에서 Desmoteplase의 9시간 연장 사용에 대한 유효성 평가를 위한 연구로서 환자 선정과 Secondary outcome을 위하여 CT와 MR을 사용하였음. 환자 선정을 위해 DWI과 PWI을 이용한 회생가능한 반음영의 정량적 분석을 시행하였고 Secondary outcome을 위하여 DWI과 noncontrast CT를 이용한 뇌경색 부피 분석을 하였음. 치료에 의한 혈관의 재개통여부를 위해 MR 혹은 CT angiography를 이용하였으며 Safety outcome으로서 Noncontrast상의 뇌출혈 발생을 사용하였음. Imaging core lab과 함께 정량적 영상분석이 이용되었음.
- 거. A Randomized Trial of Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke (NEJM 2012): 급성 뇌졸중 환자에서 IV Tenecteplase의 유효성 평가를 위한 연구로서 환자 선정을 위해 CT angiography를 이용하여 혈관의 폐색 정도와 여부를 평가하였고 CT perfusion을 이용하여 뇌경색 병변 범위와 관류상태를 평가하였음. Primary outcome으로서 관류 영상을 통한 관류 상태 변화를 측정하였고 Secondary outcome으로서 뇌경색 부피 변화와 혈관 재개통 분석을 하였으며 Secondary imaging safety outcome으로서 뇌출혈 양 변화를 영상 검사를 통하여 분석하였음. MR 검사로서는 GRE, FLAIR, DWI, PWI, MRA가 사용되었음. Imaging core lab과 Independent image review system을 통한 정성적·정량적 분석을 시행하였으며 정량적 영상 분석을 위해서 Commercial software를 사용하였음.
- 너. IMS III, SYNTHESIS, MR RESCUE (NEJM 2013): 급성 뇌졸중 환자에서 초기 약물 치료(IV tPA)가 확립되고 환자의 증상 호전의 정체를 타개하고자 동맥내 재개통 치료가 보편화된 상황에서 동맥내 재개통 치료의 유효성 평가를 위한 대규모 임상시험이 실시되었음. 그러나 IV tPA에 비해 동맥내 재개통술(Intraarterial thrombolysis)의 유효성을 증명하지 못함.
- 더. MR RESCUE (NEJM 2013): 급성 허혈성 뇌졸중 환자에서 CT와 MR의 회생가능한

반응영을 이용하여 IV tPA이후 동맥내 재개통술(Intraarterial thrombolysis)의 유효성을 평가하고자 한 연구임. CT와 MR 영상 바이오마커가 환자군 선정과 치료후 성공적 재개통의 평가에 이용되었음. 기저 영상(baseline)이 자동적으로 processing되어 환자군 배정이 되었음. Central imaging laboratory에서 영상 품질 관리와 processing을 통해 최종적인 기저 영상 이미지 패턴을 결정하였음.

- 러. Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN), Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE), Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial (EXTEND-IA), Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT PRIME), Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT) (NEJM 2015): 2013년 급성 뇌졸중 환자의 동맥내 재개통 치료의 유효성 평가 연구에서 동맥내 재개통 치료가 효과가 없음이 발표된 후, 동맥내 재개통 치료가 유효할 것으로 생각되었던 환자군을 상대로 대규모 임상시험을 연이어 발표하였으며 영상바이오마커를 이용하여 적절한 환자군을 선별할 경우에 동맥내 재개통 치료가 유효함을 증명하였음. 급성 뇌졸중 환자의 치료에 큰 전환점이 되었으며 영상바이오마커의 유용성을 증명하였음
- 머. MR CLEAN: Primary·Secondary outcome인 임상지표 뿐만 아니라 CTA와 MRA(증상발생후 24시간)을 이용한 재개통 정도와 CT를 이용한 최종 뇌경색 부피 평가를 imaging outcome으로 하였음. 전방순환동맥의 폐색(proximal intracranial occlusion in the anterior circulation artery) 환자군의 선별을 위해 CTA, MRA, DSA가 사용되었음. Independent image review committee와 central imaging laboratory를 통해 영상 바이오마커를 분석하였음.
- 버. EXTEND-IA: Coprimary outcome으로서 임상지표와 더불어 CT perfusion상의 perfusion 변화를 사용하였음. 전방순환동맥의 폐색(intracranial occlusion in the anterior circulation artery) 환자군의 선별을 위해 CT angiography와 CT perfusion이 사용되었으며 Commercial software를 이용하여 영상의 정량적 분석을 시행하였음
- 서. ESCAPE: 환자군 선별(small infarct core, proximal intracranial arterial occlusion, moderate-to-good collateral circulation)을 위해 noncontrast CT와 CT

angiography(multiphase)가 사용되었으며 early recanalization과 reperfusion이 Secondary outcome으로 사용되었음. Independent image review committee와 central imaging laboratory를 통해 영상 바이오마커를 분석하였음.

- 어. REVASCAT: 환자군 선별(proximal intracranial arterial occlusion)을 위해 noncontrast CT/DWI MR(Exclusion of large ischemic core)과 CT angiography가 사용되었으며 뇌경색 부피와 혈관 재개통(증상발생후 24시간)을 평가하기 위해 CT, MRI, CTA, MRA가 secondary outcome으로 사용되었음. Safety outcome으로서 CT, MR로 확인된 symptomatic intracranial hemorrhage(90 days)을 이용하였음.
- 저. SWIFT-PRIME: 환자군 선별(proximal intracranial arterial occlusion)을 위해 noncontrast CT/DWI/GRE MR(Exclusion of hemorrhage)과 CTA, MRA가 사용되었으며 치료후 관류 변화(증상발생후 27시간)을 평가하기 위해 CT, MR perfusion이 technical efficacy outcome으로 사용되었음. Independent image review committee와 central imaging laboratory를 통해 영상 바이오마커를 분석하였음.
- 처. DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo(DAWN)과 Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution(DEFUSE-3) (NEJM 2018): 영상의학적 검사를 중심으로 동맥 내 재개통술에 적합한 뇌졸중 환자를 선택한다면 6시간 이후에도 동맥 내 재개통술이 효과가 있음을 증명하였음.
- 커. DAWN: 환자군 선별(proximal intracranial arterial occlusion, infarct volume or penumbra volume)을 위해 DWI/CT perfusion과 CTA, MRA가 사용되었으며 뇌경색 부피와 혈관 재개통(증상발생후 24시간)을 평가하기 위해 DWI MR, CT perfusion과 CTA, MRA가 secondary outcome으로 사용되었음. Commercial 영상 분석 소프트웨어(RAPID)를 사용하였음.
- 터. DEFUSE 3: 환자군 선별(proximal intracranial arterial occlusion, mismatch between clinical deficit and infarct volume)을 위해 MR PWI/DWI, CT perfusion과 CTA, MRA가 사용되었으며 뇌경색 부피, 관류 변화, 혈관 재개통(증상발생후 24시간)을 평가하기 위해 DWI MR, MR/CT perfusion과 CTA, MRA가 imaging outcome으로 사용되었음. Commercial 영상 분석 소프트웨어(RAPID)를 사용하였으며 Independent image review committee와 central imaging laboratory를 통해 영상 바이오마커를 분석하였음.

## 2. 2018년 미국 뇌졸중 협회 (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) 뇌영상 가이드라인 (2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke)

가. 2018년 미국 뇌졸중 협회 뇌영상 가이드라인

뇌 영상 가이드라인	권고 수준	근거 수준	개정 상태
1. 허혈성 뇌 경색이 의심돼 내원한 모든 환자는 도착과 동시에 뇌 영상 검사를 시행해야 한다. 대부분의 경우, 비 조영 증강 CT(noncontrast CT)가 초기 치료 결정에 필요한 정보를 제공할 것이다	I*	B-NR <sup>† †</sup>	2013권고안으로부터 개정됨
2. 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 또는 동맥 내 재개통술(mechanical thrombectomy)의 대상이 될 수 있는 환자의 적어도 50%가 응급실 내원 후 20분안에 뇌 영상 검사를 할 수 있도록 시스템을 갖추어야 한다.	I*	B-NR <sup>† †</sup>	새 권고 사항
3. 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase)의 치료반응에 영향을 줄 수 있는 급성 CT 저음영(acute CT hypoattenuation)의 정도와 크기에 대한 특정 한 역치값에 대한 증거는 여전히 불충분하다. 따라서 급성 초기 허혈성 저음영을 제외하면 정맥 내 혈전 용해술 치료 대상인 환자에 대해서 급성 초기 허혈성 저음영(CT hypoattenuation or early ischemic change)의 정도와 크기를 치료를 유보하는 기준으로 삼아서는 안된다.	III: No Benefit <sup>§</sup>	B-R <sup>† †</sup>	2015 권고안으로부터 개정됨
4. CT 동맥 고음영 소견 (CT hyperdense MCA sign)을 제외하면 치료 대상인 환자에 대해서 CT 동맥 고음영 소견을 정맥 내 혈전 용해술 (IV alteplase) 치료를 유보하는 기준으로 삼아서는 안된다.	III: No Benefit <sup>§</sup>	B-R <sup>† †</sup>	새 권고 사항
5. 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료 전에 뇌 미세출혈(cerebral microbleeds)을 배제하려는 목적으로 시행하는 정례적인 MR(routine MR)은 권고되지 않는다.	III: No Benefit <sup>§</sup>	B-NR <sup>† †</sup>	새 권고 사항
6. 증상발생시점이 불명확하거나 기상시 발견된 뇌졸중(awoke with stroke) 환자에서 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료 결정을 위해 뇌영상의 기준(imaging criteria)을 적용하는 것은	III: No Benefit <sup>§</sup>	B-NR <sup>† †</sup>	2015 권고안과 차이 없음.

임상시험외에는 권고되지 않는다			
7. 관류 영상을 포함한 다중기법의 CT, MR(multimodal CT and MR) 검사로 인해 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료가 지연되어서는 안 된다.	III: Harm <sup>¶</sup>	B-NR <sup>† ‡</sup>	새 권고 사항
8. 동맥 내 재개통술 적응증에 해당하는 환자들에게 초기 영상학적 검사 중 비 침습적 혈관 조영술(CTA 및 MRA)이 권장되지만, 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료를 지연시켜서는 안 된다. 전문적인 의료 그룹(professional medical societies)의 가이드라인을 따라 정맥 내 혈전 용해술 (IV alteplase) 치료 대상이 되는 환자들에서 초기 영상학적 검사 중에 비 침습적 혈관 조영술이 시행되지 않았다면 그 검사 전에 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료를 먼저 시행하는 것이 권고된다. 그리고 비 침습적 혈관 조영술은 가능한 빨리 시행해야 한다.	I*	A **	2015 권고안으로부터 명료한 표현으로 수정됨.
9. 동맥 내 재개통술 대상인 환자에서 큰 뇌혈관 폐색(large vessel occlusion)이 의심된다면 혈중 크레아티닌 검사를 하지 않았을 경우라도 이전에 신장 기능 장애의 기왕력이 없다면 CT 혈관 조영술을 시행하는 것이 합리적이다.	IIa <sup>†</sup>	B-NR <sup>† ‡</sup>	새 권고 사항
10. 동맥 내 재개통술의 잠재적 후보 환자들에서 뇌혈관뿐 아니라 두개 외경동맥(extracranial carotid artery)과 척추동맥에 대한 영상 검사는 치료 환자 선별과 계획에 유용한 정보를 줄 수 있으므로 합리적이다.	IIa <sup>†</sup>	C-EO <sup>¶¶</sup>	새 권고 사항
11. CT 그리고 CTA, 또는 MR 그리고 MRA 검사 외 관류영상과 같은 추가적인 영상은 6시간 이내 환자에서는 동맥 내 재개통술 대상자 선정을 위한 검사로 권고되지 않는다.	III: No Benefit <sup>§</sup>	B-R <sup>† †</sup>	새 권고 사항
12. 증상 발생 추정 시점부터 6시간부터 24시간 사이의 환자가 전방 순환의 큰 뇌혈관 폐색이 확인되었다면 동맥 내 재개통술 대상자 선정을 위해 관류 CT, 확산 강조 MR, 혹은 관류 MR 검사를 추천한다. 하지만 동맥 내 재개통술을 위한 환자 선정은 DAWN 과 DEFUSE-3 임상 시험에서 동맥 내 재개통술이 이득을 보였던 뇌 영상을 포함한 기준 범위 내에서 엄격히 적용돼야 한다.	I*	A **	새 권고 사항
13. 동맥 내 재개통술의 대상자 선정을 위해 측부 순환 상태를 임상적 결정에 포함시키는 것은 합리적일 수 있다.	IIIb ‡	C-LD <sup>§§</sup>	2015 권고안으로부터 개정됨

나. Abbreviations: COR,; CT, Computed Tomography; CTA, CT angiography; CTP, CT perfusion; DW, diffusion-weighted; EVT, endovascular treatment; LOE; MCA, middle cranial artery; MRI, Magnetic resonance imaging; MRP, MRI perfusion

- 1) Class I (Strong recommendation), Benefit >>> Risk; † Class IIa (Moderate recommendation), Benefit >> Risk; ‡ Class IIb (Weak recommendation), Benefit ≥ Risk; §Class III: No Benefit (Moderate recommendation), Benefit = Risk; ¶ Class III: Harm (Moderate recommendation), Benefit = Risk.
- 2) Level A, high quality evidence; † † Level B-R, Moderated quality evidence, randomized; ‡ ‡ Level B-NR, Moderated quality evidence, nonrandomized; §§ Level C-LD, Limited data; ¶ ¶ Level C-EO, consensus of expert opinion based on clinical experience

### 3. 2018년 미국 뇌졸중 협회 뇌영상 가이드라인상의 영상바이오마커

- 가. 비조영증강 컴퓨터단층촬영(noncontrast CT): 뇌경색 의심환자의 최초의 필수 검사이며 뇌출혈 여부를 판단하여 정맥내 혈전용해술(IV alteplase) 적응증 판단의 핵심 검사임.
- 나. 컴퓨터단층촬영 혈관조영술(CT angiography)와 자기공명영상 혈관조영술(MR angiography): 동맥 내 재개통술 적응증에 해당하는 환자들에게 초기 영상학적 검사 중 권장
- 다. 관류 컴퓨터단층촬영(perfusion CT)와 관류 자기공명영상(perfusion MR): 동맥 내 재개통술 적응증에 해당하는 환자들의 관류 상대 평가 및 회생 가능한 허혈성 반음영 예측을 위해 이용되나 6시간 이내 환자에서는 동맥 내 재개통술 대상자 선정을 위한 검사로 권고되지 않으나 증상 발생 추정 시점부터 6시간부터 24시간 사이의 환자가 전방 순환의 큰 뇌혈관 폐색이 확인되었다면 동맥 내 재개통술 대상자 선정을 위해 관류 CT, 확산 강조 MR, 혹은 관류 MR 검사를 추천
- 라. 확산강조 자기공명영상(Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DWI): 뇌경색 범위를 가장 민감하게 반영할 수 있는 영상 검사이나 이 검사로 인해 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료를 지연시켜서는 안됨
- 마. 경사자장에코영상(Gradient echo, GRE): 뇌 미세출혈(cerebral microbleeds)을 검출하는 가장 민감한 영상 검사이나 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료 전에 뇌 미세출혈을

배제하려는 목적으로 시행하는 정례적인 MR(routine MR)은 권고되지 않음.

바. 액체 감쇄 역전회복 자기공명영상(FLuid Attenuated Inversion Recovery, FLAIR): 급성 뇌경색 변화 및 만성적 뇌허혈 병변, 측부 순환의 검출등의 역할을 할 수 있으나 이 검사로 인해 정맥 내 혈전 용해술(IV alteplase) 치료를 지연시켜서는 안됨.

#### 4. 뇌졸중 치료 약물 유효성 평가를 위한 영상 바이오마커 표준화 현황 고찰

가. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II (2013)

- 1) 뇌졸중 임상시험에 있어서 영상 획득과 해석에 대한 Consensus 및 권고안
- 2) 뇌졸중 임상시험의 영상 조건: Speed, Standardization, Quality control, Reproducibility, Centralization

**Table 1. General Requirements for Imaging in Stroke Clinical Trials**

---

<b>Speed:</b> In therapeutic trials, the benefits of additional imaging should be balanced against potential treatment delay; workflow should be optimized on the basis of best practice
<b>Standardization:</b> Acquisition parameters and perfusion post processing should be standardized (by common software processing at centers or centralized processing) and should conform to minimum, protocol-defined, common standards
<b>Quality control:</b> A well-defined image quality control process should be implemented to ensure that the predefined study imaging protocol is respected and to minimize the number of protocol violations
<b>Reproducibility:</b> If imaging is used to define patient selection then either a system for standardized central image processing and automated analysis, or appropriate training for neuroimaging raters at participating centers, should be undertaken. Imaging methods should have demonstrated acceptable interobserver and across-center reliability
<b>Centralization:</b> Central analysis of imaging outcomes should be conducted as the reference standard in multicenter trials. A system for standardized central image processing and interpretation, blinded to clinical information and local investigator decision, should be implemented

---

##### 그림 1 뇌졸중 임상시험에 요구되는 영상이란?

- 치료를 지연시키지 않도록 영상 촬영이 최적화되어야 함 (Speed).
- 표준화된 영상과 영상 처리가 담보되어야 함 (Standardization).
- 영상품질관리를 통해 프로토콜 준수와 위반 최소화가 담보되어야 함 (Quality control).
- 환자군 선정과 영상 촬영에서 재현성이 담보되어야 함 (Reproducibility).
- 영상은 중앙기관으로 수집되어 영상 처리, 분석, 판정되어야 하며 임상적 정보와 로컬 연구기관의 판단을 배제한 상황에서 임상 시험 결과를 분석해야 함 (Centralization).

3) 뇌졸중 임상시험의 영상 바이오마커 I (Brain, 뇌영상): Efficacy outcome (Interobserver reliability, measurement error에 대한 고려, 영상 프로토콜의 단순화 및 표준화, Central Imaging core laboratory, Phase III clinical trial을 위한 clinical outcome의 surrogate marker로서는 아직 부족), Safety outcome (Noncontrast CT for hemorrhagic transformation, DWI, FLAIR, GRE for Edema, CE-T1W, CE-FLAIR, DSC PWI, DCE PWI for BBB disruption)

**Table 2. Uses of Imaging in Stroke Clinical Trials**

---

Selection of patients with imaging-confirmed diagnosis of stroke
Selection of patients appropriate to a mechanistic hypothesis: Treatment-Relevant Acute Imaging Target (TRAIT)
Exclusion of patients on the basis of imaging-defined risk of therapeutic intervention (eg, hemorrhage if testing thrombolytic)
Exclusion of patients on the basis of imaging-defined futility of therapeutic intervention
Sample enrichment, selection of a sample likely to maximize a treatment effect
Assessment of therapeutic intervention on TRAIT (eg, recanalization, reperfusion, and infarct size/growth)

---

**그림 2** 뇌졸중 임상시험에서 영상의 활용

- 영상을 통한 뇌졸중의 확진
- 치료 효과를 적절히 반영하는 영상 타겟(TRAIT)을 이용하여 적절한 환자군 선별
- 치료에 고위험군 환자군의 배제
- 치료가 무익한 환자군의 배제
- 치료 효과를 극대화 시킬 수 있는 환자군 선별
- 치료 효과를 적절히 반영하는 영상 타겟(TRAIT)을 이용하여 치료 효과 평가

- 4) 뇌졸중 임상시험의 영상 바이오마커 II (Angiography, 뇌혈관영상): Baseline, Posttreatment, Follow-up의 전체 연구기간동안 동일한 혈관조영술 또는 관류 영상 기기를 이용하여 촬영하여야 함 (The same angiographic or tissue perfusion imaging modality throughout the study design). 비침습적인 CTA와 MRA가 이상적인 혈관 폐색과 재개통 평가의 영상임 (Noninvasive approaches such as CTA and MRA are ideal.). 표준화된 Angiography 촬영시점과 평가 방법이 요구됨.
- 5) 뇌졸중 임상시험의 영상 바이오마커 III (뇌경색과 회생가능한 반음영 영상): 뇌경색과 회생가능한 반음영 영상의 분석 방법 및 소프트웨어의 표준화 혹은 보정을 통해
- 6) 뇌졸중 임상시험의 영상 바이오마커 IV (데이터 저장소, Data Repository): 뇌영상의 촬영 프로토콜의 표준화가 필요하나 실제 임상적 상황을 고려하여 다양한 촬영 프로토콜을 용납할 수는 있음. 영상 데이터는 최소한의 표준화된 영상 프로토콜하에서 익명화와 품질관리를 거쳐야 함.

나. Acute Stroke Imaging Research Roadmap III (2016)

- 1) 뇌졸중 연구에서 임상시험의 표준화와 더불어 새로운 치료 방법에 대한 평가수단으로서 영상 바이오마커가 중심적 역할을 하게 되었음을 천명함.
- 2) 뇌졸중 영상 바이오마커는 임상시험에서 환자의 선별과 유효성 평가의 핵심적 역할을 수행하고 있음.

- 3) 뇌졸중 영상 바이오마커를 기반으로 환자 선별과 유효성 평가를 할 경우에 적은 환자수로도 유효성 평가를 수행할 수 있음 (예: EXTEND-IA, NEJM 2015, n=70)
- 4) 2015년에 발표된 Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN), Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion with Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times (ESCAPE), Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits – Intra-Arterial (EXTEND-IA), Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment (SWIFT PRIME), Revascularization with Solitaire FR Device versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting within Eight Hours of Symptom Onset (REVASCAT)의 5개의 무작위 배정 임상시험에서 급성 허혈성 뇌졸중 환자의 치료에 있어 동맥 내 재개통술(endovascular mechanical thrombectomy)로 대변되는 혈관 내 치료(endovascular treatment, EVT)의 효용성을 처음으로 입증하였으며 이 임상시험의 유효성 입증은 뇌졸중 영상바이오마커 기반의 환자 선별에 힘입은 결과로 평가되고 있음.
- 5) 뇌졸중 임상시험에서 최종 뇌경색 부피는 Phase II trial(적은 환자수에서의 유효성 평가)에서 유용한 영상바이오마커이고 생체변화에 대해서 기존의 임상지표(예: mRS)보다 더 직접적인 측정이 가능함. 그러나 임상지표보다 더 유용한 지표인가에 대해서는 아직 미지수임. 증상발생 후 모든 시점에서 MR이 CT보다 병변 검출과 진단에서 우수함. 최종 뇌경색 부피를 위해 권고되는 MR 시퀀스는 증상발생 후 24-48시간의 DWI과 3-5일의 FLAIR임.
- 6) 뇌졸중에서 MR 영상바이오마커는 최근의 초고속 촬영기법의 발전과 함께 더 널리 사용될 수 있음.
- 7) 뇌졸중 임상시험에서 영상 바이오마커의 부가 가치(added value)가 입증되었으나 여전히 표준화되지 않은 다양한 영상 바이오마커가 사용되었음. 합리적인 영상기기간의 일치성과 표준화, 그리고 신뢰도(reasonable cross-modality concordance, within modality standardization, reliability)가 확보되지 않는한 영상바이어마커를 통한 평가는 한계를 가질 수밖에 없으며 따라서 영상 바이오마커의 표준화가 필요함.

Patient selection research priorities	Final infarct volume research priorities
<b>Standardization</b> of core, mismatch, and collaterals definitions	Recommended as <b>outcome measure</b> at phase II to assess biological effect of therapy
<b>Standardizing acceptable methods</b> and imaging parameters within and across modalities	Comparison to baseline core volume preferred (volume of change or statistical adjustment)
Comparability of NCCT ASPECTS, DWI, PCT volume estimates and thresholds, collateral scores on multi- or single-phase CTA	<b>Acceptable variability</b> , that is, inter-rater reliability, centralized review versus individual site review
Equivalent definitions and thresholds of mismatch <b>across modalities</b> , including coregistration methods between core and perfusion imaging to precisely measure the mismatch volume	Optimal timing and modality/sequence
<b>Acceptable variability</b> , that is, inter-rater reliability, centralized review vs individual site review	Correction for edema, shift due to mass effect, hemorrhagic transformation, atrophy, and preexisting chronic lesions
Defining futility thresholds	
<b>Validation</b> of semiautomated methods or fully automated methods of <b>image quantification</b> across vendor platforms, devices, and modalities	

그림 3. 뇌졸중 임상시험에서 영상 획득의 표준화와 해석의 객관화·정량화가 여전히 요구됨.

TRAIT	Proposed imaging methods
Artery occlusion	CTA
	MRA
	Catheter angiography
Core	ASPECTS on NCCT
	Volume of severely decreased CBV or CBF from PCT
	Volume of acute DWI lesion from MRI
Mismatch	Volume of perfusion lesion (by PCT, MRP, or ASL) to core volume
Cerebral collaterals	CTA source images
	Single- or multiphase CTA
	Contrast-enhanced MRA
	Catheter angiography

그림 4. 뇌졸중 임상시험에서 환자선별을 위해 권고되는 영상 바이오마커와 의미

## 5. 뇌종양 임상시험의 바이오이미징 기술의 권고안과의 비교

### (Consensus recommendations for a standardized brain tumor imaging protocol in clinical trials, Neuro-oncology 2015)

가. 뇌종양 임상시험에 있어서 영상 획득과 해석에 대한 Consensus 및 권고안: 뇌종양 영상 바이오마커의 정확하고 재현 가능한 표준화된 데이터를 위해 각 영상 시퀀스의 세세한 규정까지 기술하여 권고하고 있음.

나. 알츠하이머 치매 연구를 위한 Structural MRI 표준화를 설계한 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)그룹으로부터의 교훈: 영상 획득과 파라미터의 미세한 차이, 영상 기기들간의 차이로 인해 질환에 의한 효과를 분별해내지 못할 수도 있음을

인식하고 다양한 기기에서 작동할 수 있는 정확하고 재현가능한 표준화된 영상 프로토콜을 개발함.

**Table 1.** Minimum standard 1.5 T & 3 T MRI protocol

	3D T1w Pre <sup>b</sup>	Ax 2D FLAIR <sup>g</sup>	Ax 2D DWI	Ax 2D T2w <sup>h,i</sup>	3D T1w Post <sup>b</sup>
Sequence	IR-GRE <sup>e,f</sup>	TSE <sup>c</sup>	SS-EPI <sup>g</sup>	TSE <sup>c</sup>	IR-GRE <sup>e,f</sup>
Plane	Sagittal/axial	Axial	Axial	Axial	Sagittal/axial
Mode	3D	2D	2D	2D	3D
TR [ms]	2100 <sup>m</sup>	>6000	>5000	>2500	2100 <sup>m</sup>
TE [ms]	Min	100-140	Min	80-120	Min
TI [ms]	1100 <sup>n</sup>	2000-2500 <sup>k</sup>			1100 <sup>n</sup>
Flip angle	10°-15°	90°/≥160°	90°/180°	90°/≥160°	10°-15°
Frequency	≥172	≥256	≥128	≥256	≥172
Phase	≥172	≥256	≥128	≥256	≥172
NEX	≥1	≥1	≥1	≥1	≥1
FOV	256 mm	240 mm	240 mm	240 mm	256 mm
Slice thickness	≤1.5 mm	≤4 mm <sup>l</sup>	≤4 mm <sup>l</sup>	≤4 mm <sup>l</sup>	≤1.5 mm
Gap/spacing	0	0	0	0	0
Diffusion options <sup>p</sup>			b = 0, 500, 1000 s/mm <sup>2</sup> ≥3 directions		
Parallel imaging	Up to 2x	Up to 2x	Up to 2x	Up to 2x	Up to 2x
Scan time (approx) [benchmarked on 3 T Skyra]	5-10 min [5:49 for 1 mm isotropic]	4-8 min [3:22 for 2D FLAIR]	2-4 min [1:22 for 3 direction DWI and 3 b-values]	4-8 min [5:10 for dual echo]	5-10 min [5:49 for 1 mm isotropic]

Abbreviations: 2DFL, 2-dimensional FLASH (fast low angle shot) gradient recalled echo; 3D, 2-dimensional; A/P, anterior to posterior; ADC, apparent diffusion coefficient; Ax, Axial; DSC, dynamic susceptibility contrast; DWI, diffusion-weighted imaging; EPI, echo-planar imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; FOV, field of view; GE-EPI, gradient-echo echo-planar imaging; IR-GRE, inversion-recovery gradient-recalled echo. MPRAGE, magnetization prepared rapid gradient-echo; NEX, number of excitations or averages; PD, proton density; R/L, right to left; SS-EPI, single-shot echo-planar imaging; TE, echo time; TI, inversion time; TR, repetition time; TSE, turbo spin-echo.

<sup>a</sup>0.1 mmol/kg dose injection with a gadolinium-chelated contrast agent. Use of a power injector is desirable at an injection rate of 3-5 cc/s.

<sup>b</sup>Postcontrast 3D T1-weighted images should be collected with equivalent parameters to precontrast 3D T1-weighted images.

<sup>c</sup>TSE = turbo spin-echo (Siemens & Philips) is equivalent to FSE (fast spin-echo; GE, Hitachi, Toshiba).

<sup>d</sup>FL2D = 2-dimensional fast low angle shot (FLASH; Siemens) is equivalent to the spoiled gradient recalled echo (SPGR; GE) or T1-fast field echo (FFE; Philips), fast field echo (FastFE; Toshiba), or the radiofrequency spoiled steady state acquisition rewind gradient echo (RSSG; Hitachi). A fast gradient echo sequence without inversion preparation is desired.

<sup>e</sup>IR-GRE = inversion-recovery gradient-recalled echo sequence is equivalent to MPRAGE = magnetization prepared rapid gradient-echo (Siemens & Hitachi) and the inversion recovery spoiled gradient-echo (IR-SPGR or Fast SPGR with inversion activated or BRAVO; GE), 3D turbo field echo (TFE; Philips), or 3D fast field echo (3D Fast FE; Toshiba).

<sup>f</sup>A 3D acquisition without inversion preparation will result in different contrast compared with MPRAGE or another IR-prepped 3D T1-weighted sequences and therefore should be avoided.

<sup>g</sup>In the event of significant patient motion, a radial acquisition scheme may be used (eg, BLADE [Siemens], PROPELLER [GE], MultiVane [Philips], RADAR [Hitachi], or JET [Toshiba]); however, this acquisition scheme can cause significant differences in ADC quantification and therefore should be used only if EPI is not an option. Further, this type of acquisition takes considerably more time.

<sup>h</sup>Dual echo PD/T2 TSE is optional for possible quantification of tissue T2. For this sequence, the PD echo is recommended to have a TE < 25 ms.

<sup>i</sup>Advanced sequences can be substituted into this time slot, so long as 3D postcontrast T1-weighted images are collected between 4 and 8 minutes after contrast injection.

<sup>j</sup>3D FLAIR is an optional alternative to 2D FLAIR, with sequence parameters as follows per EORTC guidelines: 3D TSE/FSE acquisition; TE = 90-140 ms; TR = 6000-10 000 ms; TI = 2000-2500 ms (chosen based on vendor recommendations for optimized protocol and field strength); GRAPPA ≤ 2; fat saturation; slice thickness ≤1.5 mm; orientation sagittal or axial; FOV ≤ 250 mm × 250 mm; matrix ≥244 × 244.

<sup>k</sup>Choice of TI should be chosen based on the magnetic field strength of the system (eg, TI ≈ 2000 milliseconds for 1.5 T and TI ≈ 2500 milliseconds for 3 T).

<sup>l</sup>In order to ensure comparable SNR, older 1.5 T MR systems can use contiguous (no interslice gap) images with 5 mm slice thickness or increase NEX for slice thickness ≤4 mm.

<sup>m</sup>For Siemens and Hitachi scanners. GE, Philips, and Toshiba scanners should use a TI = 400-450 milliseconds for similar contrast.

<sup>n</sup>For Siemens and Hitachi scanners. GE, Philips, and Toshiba scanners should use a TR = 5-15 milliseconds for similar contrast.

<sup>p</sup>Older model MR scanners that are not capable of >2 b values should use b = 0 and 1000 s/mm<sup>2</sup>.

**그림 5.** 뇌종양 임상시험을 위한 최소한의 영상 프로토콜 기준: 최소한의 기준임에도 모든 영상 바이오마커에 대한 세세한 규정이 기술되어 있음.

**Table 2.** Recommended 3T protocol

	3D T1w Pre	Ax 2D FLAIR	Ax 2D DWI		Ax 2D T2w	3D T1w Post <sup>b</sup>
Sequence	IR-GRE <sup>d,e</sup>	TSE <sup>c</sup>	EPI <sup>f</sup>	Contrast Injection <sup>a</sup>	TSE <sup>c</sup>	IR-GRE <sup>d,e</sup>
Plane	Sagittal/axial	Axial	Axial		Axial	Axial/sagittal
Mode	3D	2D	2D		2D	3D
TR [ms]	2100 <sup>g</sup>	>6000	>5000		>2500	2100 <sup>g</sup>
TE [ms]	Min	100-140	Min		80-120	Min
TI [ms]	1100 <sup>h</sup>	2500				1100 <sup>h</sup>
Flip angle	10°-15°	90°/≥160°	90°/180°		90°/≥160°	10°-15°
Frequency	256	≥256	128		≥256	256
Phase	256	≥256	128		≥256	256
NEX	≥1	≥1	≥1		≥1	≥1
FOV	256 mm	240 mm	240 mm		240 mm	256 mm
Slice thickness	1 mm	3 mm	3 mm		3 mm	1 mm
Gap/apacing	0	0	0		0	0
Diffusion options <sup>i</sup>			$b = 0, 500, \text{ and } 1000 \text{ s/mm}^2$ ≥3 directions			
Parallel imaging	Up to 2x	Up to 2x	Up to 2x		Up to 2x	Up to 2x
Scan time (approx)	5-8 min	4-5 min	3-5 min		3-5 min	5-8 min

**Table 3.** Recommended 1.5T protocol

	3D T1w Pre	Ax 2D FLAIR	Ax 2D DWI		Ax 2D T2w	3D T1w Post <sup>b</sup>
Sequence	IR-GRE <sup>d,e</sup>	TSE <sup>c</sup>	EPI <sup>f</sup>	Contrast Injection <sup>a</sup>	TSE <sup>c</sup>	IR-GRE <sup>d,e</sup>
Plane	Sagittal/axial	Axial	Axial		Axial	Sagittal/axial
Mode	3D	2D	2D		2D	3D
TR [ms]	2100 <sup>g</sup>	>6000	>5000		>3500	2100 <sup>g</sup>
TE [ms]	Min	100-140	Min		100-120	Min
TI [ms]	1100 <sup>h</sup>	2200				1100 <sup>h</sup>
Flip angle	10°-15°	90°/≥160°	90°/180°		90°/≥160°	10°-15°
Frequency	≥172	≥256	128		≥256	≥172
Phase	≥172	≥256	128		≥256	≥172
NEX	≥1	≥1	≥1		≥1	≥1
FOV	256 mm	240 mm	240 mm		240 mm	256 mm
Slice thickness	≤1.5 mm	≤4 mm	≤4 mm		≤4 mm	≤1.5 mm
Gap/spacing	0	0	0		0	0
Diffusion options <sup>i</sup>			$b = 0, 500, \text{ and } 1000 \text{ s/mm}^2$ ≥3 directions			
Parallel imaging	No	Up to 2x	Up to 2x		Up to 2x	No
Scan time (approximate)	5-10 min	4-5 min	3-5 min		3-5 min	5-10 min

그림 6. 뇌종양 임상시험을 위한 영상 프로토콜 권고안: 모든 영상 바이오마커에 대한 세세한 규정이 기술되어 있음.

## 6. 참고문헌

1. Mirkin, E. V. & Mirkin, S. M. Replication fork stalling at natural impediments. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*71, 13 - 35 (2007)
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Höxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* Oct 4;274(13):1017-25 (1995)
3. Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi TH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* Dec 14;333(24):1588-93 (1995)
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* Dec 14;333(24):1581-7 (1995)
5. Hacke W1, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* Oct 17;352(9136):1245-51 (1998)
6. White HD, Simes RJ, Anderson NE, Hankey GJ, Watson JD, Hunt D, Colquhoun DM, Glasziou P, MacMahon S, Kirby AC, West MJ, Tonkin AM. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* Aug 3;343(5):317-26 (2000)
7. Hacke W1, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky J, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furlan A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S; DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase *Stroke* Jan;36(1):66-73 (2005)
8. Albers GW1, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E, Bammer R, Kakuda W, Lansberg MG, Shuaib A, Coplin W, Hamilton S, Moseley M, Marks MP; DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* Nov;60(5):508-17 (2006)
9. Furlan AJ1, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W; DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset *Stroke* May;37(5):1227-31 (2006)
10. Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soenne L, Toni D, Vanhooren G; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST):

an observational study *Lancet* Jan 27;369(9558):275–82 (2007)

11. Davis SM<sup>1</sup>, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A, Barber PA, Bladin C, De Silva DA, Byrnes G, Chalk JB, Fink JN, Kimber TE, Schultz D, Hand PJ, Frayne J, Hankey G, Muir K, Gerraty R, Tress BM, Desmond PM; EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* Apr;7(4):299–309 (2008)
12. Hacke W<sup>1</sup>, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* Sep 25;359(13):1317–29 (2008)
13. Hacke W<sup>1</sup>, Furlan AJ, Al-Rawi Y, Dávalos A, Fiebich JB, Gruber F, Kaste M, Lipka LJ, Pedraza S, Ringleb PA, Rowley HA, Schneider D, Schwamm LH, Leal JS, Söhngen M, Teal PA, Wilhelm-Ogunbiyi K, Wintermark M, Warach S. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion - diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* Feb;8(2):141–50 (2009).
14. Broderick JP<sup>1</sup>, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, Jauch EC, Jovin TG, Yan B, Silver FL, von Kummer R, Molina CA, Demaerschalk BM, Budzik R, Clark WM, Zaidat OO, Malisch TW, Goyal M, Schonewille WJ, Mazighi M, Engelter ST, Anderson C, Spilker J, Carrozzella J, Ryckborst KJ, Janis LS, Martin RH, Foster LD, Tomsick TA; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* Mar 7;368(10):893–903 (2013).
15. Ciccone A<sup>1</sup>, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R, Boccardi E; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* Mar 7;368(10):904–13 (2013).
16. Kidwell CS<sup>1</sup>, Jahan R, Gornbein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z, Feng L, Meyer BC, Olson S, Schwamm LH, Yoo AJ, Marshall RS, Meyers PM, Yavagal DR, Wintermark M, Guzy J, Starkman S, Saver JL; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. Mar 7;368(10):914–23 (2013).
17. Wintermark M<sup>1</sup>, Albers GW, Broderick JP, Demchuk AM, Fiebich JB, Fiehler J, Grotta JC, Houser G, Jovin TG, Lees KR, Lev MH, Liebeskind DS, Luby M, Muir KW, Parsons MW, von Kummer R, Wardlaw JM, Wu O, Yoo AJ, Alexandrov AV, Alger JR, Aviv RI, Bammer R, Baron JC, Calamante F, Campbell BC, Carpenter TC, Christensen S, Copen WA, Derdeyn CP, Haley EC Jr, Khatri P, Kudo K, Lansberg MG, Latour LL, Lee TY, Leigh R, Lin W, Lyden P, Mair G, Menon BK, Michel P, Mikulik R, Nogueira RG, Ostergaard L, Pedraza S, Riedel CH, Rowley HA, Sanelli PC, Sasaki M, Saver JL,

- Schaefer PW, Schellinger PD, Tsivgoulis G, Wechsler LR, White PM, Zaharchuk G, Zaidat OO, Davis SM, Donnan GA, Furlan AJ, Hacke W, Kang DW, Kidwell C, Thijs VN, Thomalla G, Warach SJ; Stroke Imaging Research (STIR) and Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA)-Imaging Investigators. Acute Stroke Imaging Research Roadmap II. *Stroke* Sep;44(9):2628-39 (2013).
18. Berkhemer OA<sup>1</sup>, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg-Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* Jan 1;372(1):11-20 (2015).
  19. Campbell BC<sup>1</sup>, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. Mar 12;372(11):1009-18 (2015).
  20. Goyal M<sup>1</sup>, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. Mar 12;372(11):1019-30 (2015).
  21. Jovin TG<sup>1</sup>, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. Jun 11;372(24):2296-306 (2015).
  22. Ellingson BM<sup>1</sup>, Bendszus M<sup>1</sup>, Boxerman J<sup>1</sup>, Barboriak D<sup>1</sup>, Erickson B<sup>1</sup>, Smits M<sup>1</sup>,

- Nelson SJ1, Gerstner E1, Alexander B1, Goldmacher G1, Wick W1, Vogelbaum M1, Weller M1, Galanis E1, Kalpathy-Cramer J1, Shankar L1, Jacobs P1, Pope WB1, Yang D1, Chung C1, Knopp MV1, Cha S1, van den Bent MJ1, Chang S1, Yung WK1, Cloughesy TF1, Wen PY1, Gilbert MR1; Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition Imaging Standardization Steering Committee. Consensus recommendations for a standardized Brain Tumor Imaging Protocol in clinical trials. *Neuro Oncol.* Sep;17(9):1188–98 (2015).
23. Saver JL1, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med.* Jun 11;372(24):2285–95 (2015).
24. Warach SJ1, Luby M1, Albers GW1, Bammer R1, Bivard A1, Campbell BC1, Derdeyn C1, Heit JJ1, Khatri P1, Lansberg MG1, Liebeskind DS1, Majoie CB1, Marks MP1, Menon BK1, Muir KW1, Parsons MW1, Vagal A1, Yoo AJ1, Alexandrov AV1, Baron JC1, Fiorella DJ1, Furlan AJ1, Puig J1, Schellinger PD1, Wintermark M1; Stroke Imaging Research (STIR) and VISTA-Imaging Investigators. Acute Stroke Imaging Research Roadmap III Imaging Selection and Outcomes in Acute Stroke Reperfusion Clinical Trials: Consensus Recommendations and Further Research Priorities. *Stroke* May;47(5):1389–98 (2016).
25. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozzella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* Feb 22;378(8):708–718 (2018).
26. Nogueira RG1, Jadhav AP1, Haussen DC1, Bonafe A1, Budzik RF1, Bhuva P1, Yavagal DR1, Ribo M1, Cognard C1, Hanel RA1, Sila CA1, Hassan AE1, Millan M1, Levy EI1, Mitchell P1, Chen M1, English JD1, Shah QA1, Silver FL1, Pereira VM1, Mehta BP1, Baxter BW1, Abraham MG1, Cardona P1, Veznedaroglu E1, Hellinger FR1, Feng L1, Kirmani JF1, Lopes DK1, Jankowitz BT1, Frankel MR1, Costalat V1, Vora NA1, Yoo AJ1, Malik AM1, Furlan AJ1, Rubiera M1, Aghaebrahim A1, Olivot JM1, Tekle WG1, Shields R1, Graves T1, Lewis RJ1, Smith WS1, Liebeskind DS1, Saver JL1, Jovin TG1; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med.* Jan 4;378(1):11–21 (2018).
27. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL;

American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110 (2018).