



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0124973
(43) 공개일자 2020년11월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 6/00 (2006.01) A61B 6/03 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 6/5217 (2020.08)
A61B 6/032 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0048523
(22) 출원일자 2019년04월25일
심사청구일자 2019년04월25일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
윤혜전
서울특별시 마포구 토정로32길 11, 103동 905호 (토정동, 한강삼성아파트)
김범산
서울특별시 양천구 목동동로 430, 603동 706호 (목동, 목동신시가이아파트6단지)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김순웅

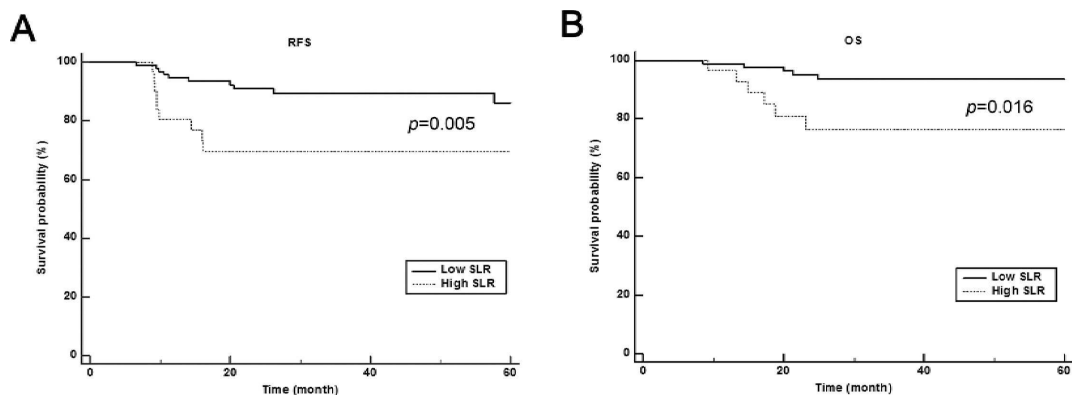
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법

(57) 요약

본 발명은 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 위암 환자의 PET를 이용한 조직 이미지의 데이터 중 비장 대 간 포도당 섭취비(SLR)는 위암 재발에 대한 독립적 예측 인자로 사용될 수 있기 때문에 위암 환자의 재발 예후를 정확하게 예측하여, 예측된 예후에 따른 적절한 치료방향을 결정할 수 있도록 정보를 제공하는 효과가 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61B 6/037 (2020.08)

A61B 6/50 (2013.01)

(72) 발명자

문창모

서울특별시 서초구 신반포로 270, 137동 902호 (반포동, 반포자이아파트)

김예미

서울특별시 양천구 목동동로 430, 610동 1708호 (목동, 목동신시가지아파트6단지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711059671

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(미래부)

연구과제명 턱관절염에서 비침습적 체외충격파 치료 및 영상평가기술 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 이화여자대학교

연구기간 2017.11.01 ~ 2018.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

다음 단계를 포함하는 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법:

- (a) 개체에 검출가능한 포도당 또는 그의 유사체를 처리하는 단계;
- (b) 비장 및 간에서 상기 포도당 또는 그의 유사체의 신호를 검출하는 단계;
- (c) 상기 (b) 단계의 비장 및 간에서 검출된 포도당 또는 그의 유사체의 신호로부터 비장 및 간 각각에서의 포도당 또는 그의 유사체의 표준 흡수값(SUV, standardized uptake value)을 산출하는 단계; 및
- (d) 상기 (c) 단계에서 산출된 비장 SUV를 간 SUV에 대해 정규화된 값(spleen to liver ratio, SLR)으로 산출하는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 방법은 추가적으로 상기 (d) 단계에서 산출된 상기 개체의 SLR이 86.97 이상인 경우, 상기 개체의 위암 재발 위험이 높은 것으로 결정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 개체는 위암 환자인 것을 특징으로 하는, 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 포도당 유사체는 FDG (fluoro-2-deoxyglucose)인 것을 특징으로 하는, 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 검출가능한 포도당 또는 그의 유사체는 동위원소로 표지된 것을 특징으로 하는, 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 동위원소는 ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O 및 ^{13}N 로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종인 것을 특징으로 하는, 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 (b) 단계의 신호 검출은 단층촬영(tomography)을 통해 수행하는 것을 특징으로 하는, 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 단층 촬영은 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography: PET), 컴퓨터 단층촬영(computed tomography: CT), 단일 광자 방출 단층촬영(single photon emission computed tomography: SPECT), 또는 이들의 조합인 것을 특징으로 하는, 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 위암은 전세계적으로 암으로 인한 사망 원인의 2위를 차지하며 한국에서도 주요 암 사망의 원인 중 하나이다 (Jemal A et al, CA Cancer J Clin 2011,61:69-90). 위암의 근본적인 치료는 수술적인 제거이지만, 조기 위암을 제외하고는 수술적 절제 후에도 상당수의 환자에서 재발된다. 2기 위암의 경우는 5년 생존율이 30-70%, 3기 위암의 경우는 5-30%에 불과하다. 같은 병기의 환자들에 대한 치료적 완전절제술 후 예후를 예측하는 것은 여전히 답보 상태이다. 임상적, 병리적 분류법을 이용하여 위암의 예후를 예측하는 모델을 만들기 위한 상당한 연구가 있었음에도, 수술 후에 재발할 확률이 높아 수술 후 보조적 항암치료가 필요한 환자군과 재발 확률이 낮아 수술 후 보조적 항암치료가 필요성이 낮은 환자군을 구별하는 방법은 정립되어 있지 않다. 그렇기 때문에 현재는 수술이 가능한 위암환자의 경우 모두 일괄적으로, 치료적 완전절제술을 받고 조기 위암인 경우를 제외하고는 대부분 추가적인 보조 항암치료를 받는다.

[0004] 일반적으로 재발 위험성은 TNM 병기, 조직학적 분류, 절제면, 혈청 침윤 및 종양 표지자를 포함한 다양한 예후 인자에 근거하여 추정되나, 수술적 병기가 같은 경우에도 수술 후 환자의 예후는 다양하게 나타나기 때문에 각 환자에 맞는 정확한 예후의 예측과 맞춤치료가 절실히 필요한 상황이다.

[0005] 이러한 위암의 임상적 다양성은 위암의 분자생물학적인 다양성의 변화에 의한다.

[0006] 종래 위암의 예후를 예측하기 위한 염증 지표로 호중구-림프구 비, 혈소판-림프구 비 등의 유용성이 제시된 바 있으나(Yu Q, Yu X-F, Zhang S-D, Wang H-H, Wang H-Y, Teng L-S. Prognostic role of C-reactive protein in gastric cancer: a meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14:5735±5740. PMID: 24289571/ Hu Z-D, Huang Y-L, Qin B-D, Tang Q-Q, Yang M, Ma N, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio for gastric cancer. Ann Transl Med 2015;3/ Xu Z, Xu W, Cheng H, Shen W, Ying J, Cheng F, et al. The Prognostic Role of the Platelet-Lymphocytes Ratio in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. PLOS ONE 2016), 아직 미미한 실정이며, 위암의 예후를 정확히 예측할 수 있는 유의미한 파라미터의 개발은 아직 미흡한 실정이다.

[0007] 따라서, 위암의 예후를 예측할 수 있는 비침습적이고 정확한 진단 방법의 개발이 필요한 실정이다.

[0008] 최근 질병의 진단에 있어서, 수술을 하지 않고 신체내 환부를 찾아내는 방법으로 컴퓨터 단층촬영(computed tomography: CT), 자기 공명 단층촬영 (magnetic resonance imaging: MRI), 양전자 방출 단층촬영(positron

emission tomography: PET), 초음파 등 다양한 분자 영상 기법이 활용되고 있다.

- [0009] 이러한 분자 영상 기법들 중 PET은 여러 기본 대사물질에 양전자를 방출하는 방사성 동위원소를 표시하여 인체에 투여한 후 양전자와 물질간의 상호작용으로 발생하는 소멸방사선을 체외에서 검출하여 단층촬영 영상을 만드는 기법을 의미하며, 양전자를 방출하는 방사성 의약품을 이용하여 인체에 대한 생리화학적 및 기능적 영상을 3차원으로 나타내어, 암을 포함한 각종 질환을 진단하는데 활용되고 있다.
- [0010] 또한, 비-종양 병리생리학에도 사용되고 있어 FDG (Fluorine 18 fluorodeoxyglucose) PET는 비침습적으로 생체 내 포도당 대사를 평가할 수 있다.
- [0011] PET에 사용되는 방사선 동위원소에는 ^{18}F -FDG(Fluorodeoxy glucose), ^{18}F -FLT(Fluorothymidine), ^{18}F -FP-CIT(Fluoropropyl carbomethoxy-3b-(4-iodophenyl)tropane)), ^{11}C -메티오닌, ^{11}C -아세테이트, ^{11}C -PIB(Pittsburgh compound B), ^{13}N -암모니아, ^{82}Rb 등이 있으나, 그중 ^{18}F -FDG가 가장 널리 사용되고 있다.
- [0012] PET는 종양의 시각화를 위해 개발되었는데, 이는 종양세포가 일반세포보다 더 많은 ^{18}F -FDG를 흡수하기 때문이었다. PET의 적용 방식은 점차 확장되고 있으며, 그에 따라, 일반 피검체에서의 ^{18}F -FDG의 흡수의 다양성에 대한 관심이 높아지고 있는 추세이다. PET용 방사성 동위원소는 생물학적 주요 구성 성분인 불소(^{18}F), 탄소(^{11}C), 산소(^{15}O), 질소(^{13}N) 등으로, 화학적 성질의 변화없이 체내 성분대사, 약물대사, 수용체 영상화가 가능하다. 또한, 이들 방사성 동위원소를 이용하여 특정 생리화학적 및 기능적 변화를 반영하는 추적물질(tracer)인 방사성 의약품을 만들 수 있다. 방사성 추적물질인 ^{18}F -플루오로데옥시글루코스(fluorodeoxyglucose: FDG)는 포도당의 유사체로서, PET 또는 CT에 사용된다. ^{18}F -FDG의 농도는 조직에서 국부적 포도당 흡수를 반영한다. 증가된 ^{18}F -FDG 흡수는 높은 해당(glycolytic) 활성을 표시하고, 암, 국소 감염, 염증, 자가면역 질환과 같이 높은 세포 대사 활성을 갖는 다양한 질환과 연관되어 있다.
- [0013] 한편, 비장(spleen)은 중요한 림프기관으로서, 전신의 림프기관 중량의 약 25%를 차지한다. 비장은 신체를 침범하는 세균이나 외부 단백질을 제거하는 면역 기능을 담당하고, 노화된 적혈구, 혈소판을 포함한 여러 혈액 세포 및 면역글로불린이 결합된 세포를 제거한다. 비장 내 림프구는 T 세포, B 세포, 수지상 세포, 및 마크로 파지 등을 포함하고, 신체에 상처 부위가 발생하면 단핵 세포가 상처 부위로 이동하여 상처 치유를 돕도록 한다. 림프구절과 달리, 비장은 구심성(afferent) 림프관을 갖지 않고 원심성(efferent) 림프관을 갖기 때문에, 비장은 세균에 대한 혈액이나 혈구를 모니터링하는데 이용되었다.
- [0014] 그러나, 비장 조직에서의 포도당 이용과 위암의 존재와의 직접적인 상관관계에 대해서는 현재까지 전혀 보고된 바가 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] 이러한 상황 하에서, 본 발명자들은 위암의 예후를 정확하게 예측할 수 있는 마커를 개발하기 위하여 예의 노력하였다. 그 결과, 본 발명자들은 위암 환자를 대상으로 ^{18}F -FDG를 조영제로 사용하여 획득한 F-18 FDG PET/CT(F-18 fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography) 영상의 이미지로부터 비장 대 간의 포도당 섭취비(SLR, spleen to liver ratio) 값을 측정 및 분석하였고, 이를 마커로 이용한 경우, 위암 조직과 위암 재발의 관련성을 규명하여 위암 환자의 재발 예후를 정확하게 예측할 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.
- [0017] 따라서, 본 발명의 목적은 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

- [0019] 이하, 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0021] 본 발명의 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법을 제공한다:
- [0022] (a) 개체에 검출가능한 포도당 또는 그의 유사체를 처리하는 단계;
- [0023] (b) 비장 및 간에서 상기 포도당 또는 그의 유사체의 신호를 검출하는 단계;
- [0024] (c) 상기 (b) 단계의 비장 및 간에서 검출된 포도당 또는 그의 유사체의 신호로부터 비장 및 간 각각에서의 포도당 또는 그의 유사체의 표준 흡수값(SUV, standardized uptake value)을 산출하는 단계; 및
- [0025] (d) 상기 (c) 단계에서 산출된 비장 SUV를 간 SUV에 대해 정규화된 값(spleen to liver ratio, SLR)으로 산출하는 단계.
- [0026] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 방법은 상기 (d) 단계에서 산출된 상기 개체의 SLR이 86.97 이상인 경우, 상기 개체의 위암 재발 위험이 높은 것으로 결정하는 단계를 포함한다.
- [0027] 임상적으로 위암의 예후는 같은 병리학적 병기의 위암이라도 그 예후는 각기 다르며, 예후에 따른 적절한 치료 방법을 사용하여야 위암 환자의 생존율을 높일 수 있다. 따라서, 본 발명은 위암 환자의 생존율을 증가시키기 위하여 위암으로 진단받은 환자의 예후를 정확히 예측하고, 예측된 예후에 따른 적절한 치료방향을 설정하기 위하여, 위암의 예후 예측을 위한 정보 제공 방법을 제공한다.
- [0028] 상기 포도당 유사체는 플루오로데옥시글루코스(fluorodeoxyglucose: FDG)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 포도당과 동일한 생리활성을 나타내며 PET/CT에서 조영제로 사용되는 물질은 모두 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.
- [0029] 상기 검출 가능한 포도당 또는 그의 유사체는 동위원소로 표시된 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 동위원소는 ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N , 또는 이들의 조합이다. 예를 들어, 상기 검출 가능한 포도당 또는 그의 유사체는 ^{18}F -플루오로데옥시글루코스(fluorodeoxyglucose: FDG)이다.
- [0030] 상기 신호는 검출가능한 포도당 또는 그의 유사체로부터 유래된 신호일 수 있다. 상기 신호는 방사성 신호일 수 있다.
- [0031] 상기 투여는 경구, 정맥내, 국부 투여, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0032] 상기 신호를 검출하는 단계는 단층촬영(tomography)을 수행하는 것을 포함할 수 있다. 상기 단층 촬영은 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography: PET), 컴퓨터 단층촬영(computed tomography: CT), 단일 광자 방출 단층촬영(single photon emission computed tomography: SPECT), 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0033] 상기 신호는 비장 및 간에서 검출되는 신호이다. 예를 들어, 개체의 전신에 PET 또는 CT를 촬영한 경우, 전신의 결과로부터 비장 및 간에서의 신호를 검출할 수 있다.
- [0034] 본 명세서에서 사용되는 용어 "마커"는 생물학적 현상의 존재와 정량적 또는 정성적으로 연관된 분자를 의미하며, 본 발명의 마커는 위암 발병 이후 예후가 양호하거나 불량한 환자를 예측해내는 기준을 지칭하며, 본 발명에서는 비장 대 간의 포도당 또는 그의 유사체 섭취비(SLR, spleen to liver ratio)이다.
- [0035] 본 발명의 마커인 SLR은 p 값이 유의하게 낮아 위암의 예후 예측에 대한 신뢰도가 높으며, 이의 수준에 따라 환자군을 양성적 예후 그룹 또는 음성적 예후 그룹으로 분류할 수 있으며, 양성적 예후 그룹의 생존율이 음성적 예후 그룹의 생존율에 비해 높아 상기 마커의 수준을 산출 및 비교함으로써 위암 환자의 예후를 정확하게 예측할 수 있다.
- [0036] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예후"는 의학적 귀추(예진대, 장기 생존 가능성, 무병생존율 등)에 대한 예상을 의미하며, 양성적 예후(긍정적 예후) 또는 음성적 예후(부정적 예후)를 포함하며, 상기 음성적 예후는 재발, 중앙 성장, 전이, 약 저항성 등의 병의 진행 또는 치명성(mortality)을 포함하고, 양성적 예후는 질병이 없는 상태 등의 질병의 차도, 중앙 퇴행 등의 질병의 개선 또는 안정화(stabilization)를 포함한다.
- [0037] 본 발명에 있어서, 용어 "예측"은 의학적 귀추에 대하여 미리 해아려 짐작하는 것을 의미하며, 본 발명의 목적상 위암으로 진단받은 환자의 병의 경과(병의 진행, 개선, 위암의 재발, 중앙 성장, 약 저항성)를 미리 짐작하

는 것을 의미한다.

- [0038] 이러한 예측은 임의의 특정 환자에 대하여 가장 적절한 치료 기법을 선택함으로써 치료를 결정하는데 임상적으로 사용될 수 있다. 이러한 예측은 환자가 치료 섭생, 예를 들면 수술 시술에 대하여 유리하게 반응하기 쉬운지, 또는 수술 종료 후에 환자의 장기간 생존이 가능한지를 예측하는데 있어서 귀중한 수단이 된다.
- [0039] 본 발명에서 용어, "예후가 알려진 위암 환자"는 위암으로 진단받은 환자 중에서 병의 진행 경과가 밝혀진 환자를 의미하며, 예컨대 위암으로 인한 외과 수술을 받은 후 3년 안에 재발하여 음성적 예후를 가진 것으로 확정된 환자 또는 위암으로 인한 외과 수술을 받은 후 완치되어 긍정적 예후를 가진 것으로 확정된 환자 등이며, 이들 환자로부터 수득한 비장 대 간의 포도당 섭취비(SLR, spleen to liver ratio)와 예후를 알고자 하는 환자로부터 비장 대 간의 포도당 섭취비(SLR, spleen to liver ratio)을 수득하고, 비교함으로써 예후를 알고자 하는 환자의 예후를 정확하게 예측할 수 있다.
- [0040] 본 발명에서, 위암은 위암의 임상적 진단을 의미하며, 통상적으로 위암을 지칭하는 모든 서브표현형을 포함한다.
- [0041] 본 발명에서, 위암 환자는 동일한 종류의 치료를 받은 환자로서, 상기 치료는 방사선 치료, 화학치료, 화학방사선 치료, 보조항암화학요법(adjunct chemotherapy), 위 절제술, 위 절제술 후 화학치료 또는 화학방사선치료, 및 보조항암화학요법 또는 수술 후 방사선 치료 없는 위 절제술일 수 있다.
- [0042] 본 발명에서, 재발은 위암에 대한 근치적 치료 후 암이 다시 발생하는 것을 의미하며, 국소구역 재발(locoregional recurrence)과 전신 전이 재발(Systemic metastasis recurrence)을 포함한다. 상기 국소 재발은 최초 치료 후, 위에 암이 다시 발생하는 경우를 포함하고, 전신 전이 재발은 폐, 뼈, 간 등에 암이 전이된 것을 포함한다.
- [0043] 본 발명에서 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography; PET)이란 양전자 방출을 이용하는 핵의학 검사 방법 중의 하나로 양전자를 방출하는 방사성 동위원소를 결합한 의약품을 체내에 주입한 후, 양전자 방출 단층 촬영기를 이용하여 이를 추적하여 체내분포를 알아보는 방법을 말한다. 구체적으로 PET는 ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 등 양전자를 방출하는 방사성 동위원소로 표지된 포도당, 아미노산, 지방산, 핵산 등의 화합물을 추적자로 사용하여 인체의 생화학적 변화를 영상화시키는 비침습적인 진단 기법이다.
- [0044] 본 발명에서 상기 PET의 수행 시 포도당 유사체가 조영제로 사용될 수 있다. 상기 포도당 유사체는 PET 수행 시 영상에서 확인하고자 하는 부위를 다른 부위와 구별하기 위해 사용되는 물질로서, 구체적으로 방사성 동위원소로 표지된 포도당일 수 있다.
- [0045] F-18 FDG를 이용한 PET (FDG PET)는 가장 널리 이용되는 PET 검사로서, 세포의 글루코스 대사를 직접 평가할 수 있게 해준다. 상기와 같은 평가가 가능한 이유로는, 대부분의 종양세포에서는 포도당 대사가 항진되어 있는데, 이는 해당작용(glycolysis)에 관여하는 효소들(예를 들어, 헥소키나아제(hexokinase) 또는 포스포프рук토키나아제(phosphofructokinase))이나 포도당 운반 단백질(glucose transporter protein)들이 과발현되기 때문이다. 또한, 대부분의 암세포에서는 글루코스-6-포스파타아제(glucose-6-phosphatase)의 발현이 저하되어 FDG가 세포 내에 남아있기 때문에 정상세포보다 암세포에서 FDG가 더 많이 축적되기 때문이다.
- [0046] 상기 PET는 주로 암 검사, 심장 질환, 뇌 질환 등을 평가하기 위하여 사용될 수 있고, 본 발명에서 PET는 위암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0047] 본 발명에서 상기 PET는 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 스캐너와 하나로 결합된 PET/CT 스캐너일 수 있다. 상기 PET/CT는 해부학적 정보와 함께 보다 정확한 영상 보정이 가능하여 PET 단일 촬영에 비하여 고화질의 이미지를 획득할 수 있다.
- [0048] 따라서, 본 발명의 위암 재발 예측에 대한 정보를 제공하는 방법은 위암 환자, 예를 들어 위암 환자에 대하여 PET, 구체적으로 PET/CT로 촬영한 종양 조직 이미지 결과를 이용할 수 있다.
- [0049] 본 방법의 단계 중 검출된 포도당 또는 그의 유사체의 신호로부터 포도당 또는 그의 유사체의 표준화된 흡수값(standardized uptake value: SUV)을 산출하는 단계에서, 상기 SUV는 최대 SUV 또는 평균 SUV일 수 있으며, 바람직하게는 최대 SUV(SUV_{max}, maximal standardized uptake value)다.
- [0050] 본 발명에서 위암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법은 상기 종양 조직 이미지에서 SLR 값을 측정하여

달성할 수 있다.

- [0051] 본 발명에서 SLR(spleen to liver ratio)은 비장의 포도당 또는 그의 유사체의 표준화된 흡수값을 간(肝)의 포도당 또는 그의 유사체의 표준화된 흡수값에 대해 정규화한 값을 의미한다.
- [0052] 상기 방법은 상기 개체의 산출된 SLR이 기준값에 비해 증가할 경우, 상기 개체는 위암의 재발 가능성이 높은 것으로 진단될 수 있다. 상기 기준값은 상한에 제한없이 86.97 이상일 수 있다.
- [0053] 예를 들어, 대상 개체의 산출된 SLR이 86.97 이상인 경우, 상기 개체는 위암의 예후가 나쁘거나 재발한 것으로 선택적으로 진단될 수 있다.
- [0054] 본 발명에서 PET, 구체적으로 PET/CT로 촬영한 위암 환자의 종양 조직 이미지에서 SLR을 결정하는 방법은 당업계에 이미 잘 알려져 있으며, 당업자는 통상적인 방법으로 PET, 구체적으로 PET/CT를 통해 SLR를 쉽게 측정할 수 있다.
- [0055] 구체적으로, 상기 SLR의 결정은 종양 조직 이미지에서 SLR을 산출할 수 있는 당업계에 공지된 소프트웨어를 이용하여 결정할 수 있으며, SLR을 측정할 수 있는 소프트웨어라면 제한 없이 사용할 수 있다. 또한, 상기 SLR은 소프트웨어에 의하여 자동적으로 결정될 수 있다.
- [0056] 본 발명에 따르면, SLR은 위암의 재발 예후를 미리 예측할 수 있는 파라미터로서, 상기 SLR 값은 위암이 발병된 환자들 중 재발이 일어난 환자가 재발이 없는 환자에 비하여 더 높은 양상을 나타낼 수 있다.
- [0057] 구체적으로, 본 발명의 위암 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법은 상술한 방법으로 결정된 SLR 값을 위암이 재발되지 않은 대조군에서 결정된 SLR 값과 비교하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 위암이 재발되지 않은 대조군에서 측정된 SLR 값은 86.97 미만일 수 있다.
- [0058] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 상기 정보제공방법은 SLR 값이 86.97 이상인지 또는 86.97 미만인지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 것일 수 있으며, 구체적으로, 상기 SLR 값이 86.97 보다 크면 위암 재발 가능성이 높은 것으로, SLR 값이 86.97 미만이면 위암 재발 가능성이 낮은 것으로 결정할 수 있다. 상기 SLR 값을 86.97 과 비교하여 재발 가능성을 결정하는 것은 컴퓨터, 구체적으로 소프트웨어에 의하여 자동적으로 처리될 수 있다.
- [0059] 결론적으로, 본 발명의 SLR 값은 위암의 재발 예측에 대한 독립적 지표가 될 수 있으며, 위암 재발의 예측 마커로서, 재발 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법에 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 효과

- [0061] 본 발명에 따른 위암 환자의 PET를 이용한 조직 이미지의 데이터 중 비장 대 간 포도당 섭취비(SLR)는 위암 재발에 대한 독립적 예측 인자로 사용될 수 있기 때문에 위암 환자의 재발 예후를 정확하게 예측하여, 예측된 예후에 따른 적절한 치료방향을 결정할 수 있도록 정보를 제공하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0063] 도 1A 내지 C는 53 세 위암 여성의 FDG PET/CT 이미지를 보여준다. 최대 강도 투상 (MIP) 이미지 (도 1A)와 경축(transaxial) PET (도 1B)는 간(L) FDG 섭취보다 낮은 확산성 비장(S) FDG 섭취량을 보인다. 또한, 경축 PET는 위 전벽(화살표)에서의 국소적인 FDG 섭취를 나타내며, 이는, 내시경 소견과 병변이 일치한다(도 1C). 계산된 SLR은 55.87이었다. 위 절제술 후, 최종 병리 검사에서 조기 위암(pT1N0M0)의 병기 및 반지세포암종(signet ring cell carcinoma)의 조직학적 유형으로 확정받았다. 48.9 개월의 추적 관찰 기간 동안 재발하지 않았다.
- 도 1D 내지 F는 57 세 위암 남성 환자의 FDG PET/CT 이미지를 보여준다. 최대 강도 투상 (MIP) 이미지 (도 1D)와 경축(transaxial) PET (도 1E)는 간(L) FDG 섭취보다 높은 확산성 비장(S) FDG 섭취량을 보인다. 또한, 경축 PET는 위 전벽(화살표)에서의 국소적인 FDG 섭취를 나타내며, 이는, 내시경 소견과 병변이 일치한다(도 1F). 계산된 SLR은 123.31이었다. 원위부 위 절제술 후, 최종 병리 검사에서 진행성 위암 (pT4aN3bM0)의 병기와 미분화된 관상 선암의 조직학적 유형으로 확정받았다. 이 환자는 9.1 개월 후 복막 재발이 있었고 마침내 13.2 개월 후에 사망하였다.

도 2는 비장 대 간 비(SLR)에 근거한 누적 무-재발 생존율(도 2A)과 전체 생존율(도 2B) 곡선을 보여준다. SLR이 높은 환자는 낮은 SLR 값을 가진 환자보다 유의하게 나쁜 예후를 보였다.

도 3은 ^{18}F -FDG PET/CT에서 SLR에 따른 혈청 적혈구 용적률 수준(도 3A), PLR(도 3B) 및 $T_{\max}$ (도 3C)의 산포도를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1. 위암 환자에서 비장의 포도당 대사의 측정

1-2. 환자의 선별

본 실시예는 이화여자대학교 목동 병원의 기관 검토위원회(IRB)로부터 승인을 받았다. 피험자를 대상으로 한 연구에서 수행된 모든 절차는 IRB의 윤리 기준 및 1964년 헬싱키 선언 및 이후 개정 또는 유사한 윤리적 기준에 따라 수행되었다. 모든 환자의 동의 및 철회는 IRB에서 이루어졌으며 모든 데이터는 분석 전에 익명으로 처리되었다. 본 발명자들은 2011년 1월부터 2016년 2월까지의 위암 센터의 FDG PET/CT 데이터 베이스에서 ^{18}F -플루오로데옥시글루코스(fluorodeoxyglucose: FDG) 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography: PET)/컴퓨터 단층촬영(computed tomography: CT)을 한 환자의 의료 기록을 검토하여, 병리학적으로 확진된 총 134명의 위암(Gastric cancer, GC) 환자들을 선별하였다.

하기와 같은 환자들은 제외되었다:

(1) 다른 악성 종양의 과거 병력이 있었던 환자;

(2) PET/CT 전에 임의의 선행 화학요법(neoadjuvant chemotherapy)을 받았던 환자;

(3) 위 벽에 국소적인 이상 과대사 병변이 없었기 때문에 PET/CT에서 위음성으로 해석되었던 환자;

(4) 원격 전이(distant metastasis)가 있던 환자;

(5) 급성 또는 만성 염증성 질환이 있던 환자; 또는

(6) 짧은 추적 관찰 기간 (6 개월 미만)의 환자.

모든 등록 환자는 수술 전에 신체 검사, 검사실 검사 및 EGD(esophagogastroduodenoscopy)로 평가된 후 보조 화학 요법의 유무에 따라 수술 적 절제를 시행받았다. 수술전 PET/CT와 수술 사이의 평균 시간 간격은 8.0 일 (0.0 ± 35.0 일 범위)이었다.

또한, 의료 기록을 검토하여 당뇨병(DM, diabetes mellitus) 또는 고혈압(HTN)의 존재, 흡연 습관 이력 또는 알코올 섭취량을 확인하였다. 수술전 혈액 검사 결과(혈구수, 헤모글로빈, 적혈구 용적률 및 CRP 포함)도 검색되었다. NLR과 PLR은 혈액 검사 결과를 통하여 계산되었다. 환자의 병리학적 T 및 N 병기는 미국 암 협약위원회 지침에 따라 평가되었다.

외과적 절제술 후, 모든 등록 환자는 재발 감시에 대한 일상적인 임상 추적 관찰받았다. 재발까지의 시간은 수술 후부터 모든 연구에서 재발을 시사하는 첫 발견까지의 시간으로 정의되었고, 이는 추가 영상 연구 및/또는 병리학적 검증으로 이어졌다. 생존 기간은 수술에서 사망한 날까지의 시간으로 정의되었다. 재발이나 사망이 없는 환자는 마지막 추적 관찰일에 검열되었다.

1-2. ^{18}F -FDG PET/CT 이미지 획득 및 표준화된 포도당 흡수값의 측정

모든 환자는 FDG PET/CT를 사용하여 병기 검사를 받았다. FDG 주입 전에 환자는 적어도 6 시간 동안 금식하도록 지시받았고 혈당 수치는 140 mg/dL 미만으로 확인되었다. 각 환자에게 5.18 MBq/kg의 FDG 용량을 주사하였다.

FDG 주입 후, 환자들은 검사 전에 1 시간 동안 휴식하도록 지시받았다. 비-조영 CT를 먼저 얻은 다음, 128 슬라이스 CT(Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany)와 통합된 Siemens Biograph mCT를 사용하여 두개저로부터 대퇴까지 PET 촬영을 하였다. 방출 PET 이미지는 3D 모드를 사용하여 2 분 스캔/베드 위치에 대해 수집되었으며 3D OSEM 반복 알고리즘을 사용하여 3.0 mm 슬라이스 두께로 재구성되었다.

[0082] PET/CT 데이터는 2 명의 공인된 핵 의학 전문의에 의해 검토되고 평균화되었다. 두 판독자는 EGD를 포함한 다른 이미징 연구를 참조할 수 있는 반면, 다른 임상 정보에 대해서는 차단되었다.

[0083] 원발 종양의 SUV_{max} (최대 표준 흡수값; maximal standardized uptake value)인 T_{max} 는 마진 임계 값을 SUV_{max} 의 40%로 설정하여 GC 병변을 감싸는 VOI(volume of interest)를 배치하여 측정하였다. 비장의 SUV_{max} 인 S_{max} 는 비장의 중심에 타원체 VOI를 배치하여 측정하였다. 간의 SUV_{max} 는 타원체 VOI를 간 우엽에 배치시킴으로써 측정하였다. 그런 다음, 비장 SUV_{max} 를 간 SUV_{max} 로 나누어 간에 대한 비장 비(spleen to liver ratio, SLR)를 계산하였다.

[0085] 1-3. 통계 분석

[0086] $p < 0.05$ 의 값을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 모든 통계 분석은 SPSS 소프트웨어 버전 18.0을 사용하여 수행되었다.

[0087] 환자 집단 간의 변수의 차이는 범주 변수에 대한 카이-제곱 검정 또는 연속 변수에 대한 student t-검정을 사용하여 분석되었다. Kaplan-Meier 생존 곡선을 생성하여 누적 무-재발 생존율 (RFS, recurrence-free survival)과 전체 생존율 (OS, overall survival)을 예측하였다. 생존 분석에서 모든 연속 변수는 수용자 작동 특징 곡선(receiver operating characteristic, ROC) 분석에 의한 특정 컷오프 값에 의해 2 분화되었다. 생존 곡선을 로그-순위(log-rank) 검정과 비교하였다. RFS 및 OS 변수의 예후를 평가하기 위해, 단변량 및 다변량 Cox 비례 회귀 분석을 실시하였고, 변수에 대해 95% 신뢰 구간(CI)을 갖는 위험 계수(HR, hazard ratios)를 얻었다. 단변량 분석에서 통계적으로 유의한 예후 변수는 독립적인 유의한 인자를 결정하기 위해 다변량 Cox 비례 회귀 분석에 포함되었다. 이 분석을 수행하기 전에 높은 공선성(collinearity) 또는 긴 95% CI가 있는 일부 변수는 생략되었다. 임상 FDG 섭취와 다른 임상적 특징 사이의 관계를 확인하기 위해 연령-조정 Spearman 부분 상관 분석을 수행하였다.

[0089] 실시예 2. 위암 재발과 비장-간 ^{18}F -FDG 섭취비의 상관관계 분석

[0090] 2-1. 피험자 특징 분석

[0091] 본 발명자들은 실시예 1에서 획득한 총 134 명의 피험자인 GC 환자(M : F = 84:50)의 데이터를 분석하고, 하기 표 1에 134 명의 (M:F=84:50)의 특징을 나타내었다.

[0092] 그 결과, 연령 ($p=0.022$), 조직 병리($p=0.037$), AJCC 병기($p < 0.001$), 보조 화학 요법($p < 0.001$), 적혈구 용적률 ($p=0.014$), PLR ($p < 0.001$), CRP ($p=0.005$), T_{max} ($p < 0.001$) 및 SLR ($p=0.003$)은 재발이 있었던 환자와 재발하지 않은 환자에서 유의한 차이를 보였으나, 다른 특성은 차이가 없었다.

[0093] 특히, SLR이 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내 예측 인자 후보로 선정하고 이후 분석을 수행하였다.

표 1

특징	총 (n=134)	재발 (Recurrence) (n=19)	무재발 (No Recurrence) (n=115)	P
연령(years)	60.6±11.8	54.9±11.7	61.5±11.7	0.022*
남성, n (%)	84 (62.7)	12 (63.2)	72 (62.6)	0.963
흡연, n (%)	39 (29.1)	8 (42.1)	31 (26.9)	0.179
음주, n (%)	48 (34.5)	10 (50.0)	38 (31.9)	0.095

DM, n (%)	27 (20.1)	4 (21.0)	23 (20.0)	0.915
병리조직학				0.037*
분화(Differentiated)	50	3	47	
미분화(Undifferentiated)	84	16	68	
AJCC 병기				<0.001*
I-II	96	3	93	
III	38	16	22	
치료				<0.001*
수술	95	4	91	
수술 및 화학요법	39	15	24	
적혈구 용적률, %	38.3±4.9	35.8±5.3	38.7±4.8	0.014*
WBC, x10 ³ 세포/uL	6.8±2.3	6.4±1.9	6.8±2.3	0.444
NLR	2.4±2.3	2.9±2.7	2.3±2.2	0.346
PLR	9.3±6.6	12.0±10.1	8.8±5.8	<0.001*
CRP, mg/L	3.4±6.1	2.2±3.5	3.7±6.5	0.005*
T _{max}	5.3±4.9	7.8±8.3	4.9±3.9	<0.001*
S _{max}	2.4±0.3	2.4±0.4	2.4±0.3	0.085
SLR	81.2±12.4	88.8±21.9	80.0±9.5	0.003*

[0096] 분화(Differentiated), 유두(papillary) 또는 관상 선암(tubular adenocarcinoma). 미분화(Undifferentiated), 저분화(poorly differentiated) 또는 미분화 선암 (undifferentiated adenocarcinoma), 또는 반지세포암종 (signet ring cell carcinoma) * $p < 0.05$

[0098] 2-2. 무-재발 생존율 (RFS, recurrence-free survival) 예측을 위한 예후 인자 도출

[0099] 평균 34.5±21.8 개월(범위 6.5-74.8)의 추적 관찰 기간 동안, 19 명의 환자 (14.1 %)에서 재발이 관찰되었고, 115명의 환자(85.9 %)가 재발없이 생존하였다.

[0100] 연속 변수에 대한 최적 cutoff 값은 ROC 분석에 의해 결정되었고, 다음과 같다:

[0101] 적혈구 용적률(Hematocrit) 36.9%;

[0102] PLR(platelet to lymphocyte ratio) 10.1;

[0103] NLR(neutrophil to lymphocyte ratio) 1.92;

[0104] CRP(C-reactive protein) 12.65mg/L;

[0105] T_{max} 3.37;

[0106] S_{max} 2.5; 및

[0107] SLR 86.97.

[0108] 단변량 Kaplan-Meier 및 Cox 회귀 분석 결과, 적혈구 용적률 ($p < 0.001$), PLR ($p = 0.034$), NLR ($p = 0.021$), AJCC 병기 ($p < 0.001$), 보조 화학 요법 ($p < 0.001$) 및 T_{max} ($p = 0.004$) 및 SLR ($p = 0.005$)이 GC의 재발에 대한 유의한 예후 인자임을 확인하였다. 자세한 데이터는 하기 표 2에 나타내었다.

[0109] SLR 86.97 초과 그룹의 27.3%에서 재발하였으며, 평균 무-재발 생존기간은 54.8 개월이었다. 반면, SLR 86.97 이하 그룹의 9.9 %에서 재발하였으며, 평균 무-재발 생존기간은 76.5 개월이었다. SLR 86.97 초과 그룹의 무-재발 생존기간이 SLR 86.97 이하 그룹의 무-재발 생존기간보다 유의하게 짧음을 확인하였다.

[0110] 다변량 분석을 수행하기 전에, PLR과 NLR이 동일 선상에 있는 것으로 밝혀졌으므로 NLR만 다변량 모델에 포함되었다. AJCC 병기, 보조 화학 요법, 적혈구 용적률, T_{max}는 긴 95% CI를 갖는 것으로 확인되었으며, 변수는 다변

량 모델에 포함되지 않았다.

[0111] NLR 및 SLR을 이용하여 다중 회귀 모델에 적용한 후 분석한 경우, SLR이 재발과 관련된 독립적인 예후 인자로 나타났다($p=0.018$, $HR=3.011$, 95% $CI=1.207-7.511$). 이러한 SLR의 차이에 대한 대표적인 경우를 도 1에 나타내었다.

[0112] 예후가 다른 낮은 SLR(도 1A 내지 1C)과 높은 SLR(도 1D 내지 1F)의 대표적인 사례가 입증되었다. 각 SLR 그룹의 생존 곡선을 도 2A에 나타내었다.

표 2

변수	이벤트 수(%)	평균 생존기간(Mean survival) (월)	단변량(Univariate) p 값	위험계수(Crude hazard ratio) (95% CI)	조정 위험계수(Adjusted hazard ratio) (95% CI)
연령			0.326	0.635 (0.254-1.585)	
<60	11 (18.9)	70.4			
≥60	8 (10.5)	73.5			
성별			0.959	0.856 (0.349-2.100)	
여성	7 (14.0)	70.6			
남성	12 (14.3)	73.3			
병리조직학			0.050	3.403 (0.997-11.616)	
분화(Differentiated)	3 (6.0)	79.4			
비분화(Undifferentiated)	16 (19.1)	68.8			
AJCC 병기			<0.001*	22.641 (6.289-81.505) ^a	
I-II	3 (3.1)	81.1			
III	16 (42.1)	49.9			
보조 화학요법			<0.001*	11.721 (3.909-35.146) ^a	
(-)	4 (4.2)	80.4			
(+)	15 (38.5)	52.9			
적혈구 용적률			<0.001*	5.841 (2.106-16.201) ^a	
>36.9	5 (6.1)	79.8			
≤36.9	14 (26.9)	58.5			
WBC			0.094	-b	
≤9.75	19 (15.8)	71.4			
>9.75	0 (0.0)	70.8			
NLR			0.021*	3.090 (1.231-7.759)	2.540 (0.990-6.513)
≤1.92	7 (8.6)	77.1			
>1.92	12 (22.6)	64.8			
PLR			0.034*	2.890 (1.195-6.990) ^c	
≤10.1	11 (10.8)	75.4			
>10.1	8 (25.0)	57.1			
CRP			0.132	-b	
≤12.65	19 (20.9)	65.2			
>12.65	0 (0.0)	64.7			
T_{max}			0.004*	5.227 (1.524-17.931)	
≤3.37	3 (5.4)	79.5			
>3.37	16 (20.5)	66.5			
S_{max}			0.249	1.687 (0.685-4.156)	
≤2.5	10 (11.2)	75.1			
>2.5	9 (20.0)	67.3			
SLR			0.005*	3.379 (1.366-8.359)	3.011 (1.207-7.511)
≤86.97	10 (9.9)	76.5			
>86.97	9 (27.3)	54.8			

[0115] 로그-순위 테스트의 단변량 p 값 및 Cox 비례 회귀 분석의 HR(hazard ratios).^a 이 변수는 단변량 수준에서는 유의하나, 95% CI의 긴 범위로 인해 다변수 모델에 포함되지 않았다.

[0116] ^b HR 및 95% CI는 각 그룹의 사례 수가 적기 때문에 계산할 수 없었다.

[0117] ^c 이 변수는 단변량 수준에서는 유의하나, 공선성(PLR과 NLR 사이) 때문에 다변수 모델에 포함되지 않았다.

[0118] * $p < 0.05$

[0120] 2-3. 전체 생존율 (OS, overall survival) 예측을 위한 예후 인자

[0121] 평균 35.0 ± 21.5 (범위, 6.5-74.8)개월 동안 12 명의 환자(8.9 %)가 GC로 사망하였다. Kaplan-Meier 분석 결과, 적혈구 용적률($p=0.002$), NLR ($p=0.040$), AJCC 병기 ($p<0.001$), 보조 화학 요법 ($p<0.001$), T_{max} ($p=0.005$) 및 SLR ($p=0.016$)이 OS에 대한 유의한 예후 인자임을 확인하였다. 상세한 데이터는 하기 표 3에 나타내었다.

[0122] SLR 86.97 초과 그룹은 18.2%가 사망하였으며, 평균 생존기간은 60.1 개월이었다. 반면, SLR 86.97 이하 그룹은 5.9%가 사망하였으며, 평균 생존기간은 79.3 개월이었다. SLR 86.97 초과 그룹의 생존기간이 SLR 86.97 이하 그룹의 생존기간보다 유의하게 짧음을 확인하였다.

[0123] 각 SLR 그룹의 생존 곡선은 도 2B에 나타내었다.

표 3

[0125]

변수	이벤트수(%)	평균 생존기간 (Mean survival) (월)	단변량(Univariate) p 값	위험계수(Crude hazard ratio) (95% CI)
연령			0.225	0.482 (0.145-1.608)
<60	8 (13.8)	73.9		
≥60	4 (5.3)	77.4		
성별			0.856	0.898 (0.292-2.764)
여성	4 (8.0)	75.2		
남성	8 (9.5)	76.5		
병리조직학			0.117	3.462 (0.765-15.664)
분화(Differentiated)	2 (4.0)	80.8		
비분화(Undifferentiated)	10 (11.9)	73.9		
AJCC 병기			<0.001*	52.364 (6.405-428.125)
I-II	1 (1.0)	82.7		
III	11 (28.9)	56.9		
보조 화학요법			<0.001*	32.656 (4.244-251.288)
(-)	1 (1.05)	82.8		
(+)	11 (28.2)	60.3		
적혈구 용적률			0.002*	6.752 (1.839-24.784)
>36.9	3 (3.7)	81.7		
≤36.9	9 (17.3)	64.2		
WBC			0.178	- ^a
≤9.75	12 (10.1)	75.6		
>9.75	0 (0.0)	70.8		
NLR			0.040*	3.660 (1.126-11.899)
≤1.92	4 (4.9)	79.8		
>1.92	8 (15.1)	70.1		
PLR			0.101	3.020 (1.011-9.020)

≤ 10.1	7 (6.9)	78.3	0.238	- ^a
>10.1	5 (15.6)	62.8		
CRP				
≤ 12.65	12 (13.2)	70.3	0.005*	11.179 (1.450-86.183)
>12.65	0 (0.0)	64.7		
T _{max}				
≤ 3.37	1 (1.8)	82.3	0.357	2.0 (0.670-5.971)
>3.37	12 (15.4)	69.9		
S _{max}				
≤ 2.5	6 (6.7)	78.8	0.016*	4.221 (1.413-12.616)
>2.5	6 (13.3)	71.8		
SLR				
≤ 86.97	6 (5.9)	79.3		
>86.97	6 (18.2)	60.1		

[0126] 로그-순위 테스트의 단변량 p 값 및 Cox 비례 회귀 분석의 HR(hazard ratios).^a HR 및 95% CI는 각 그룹의 사례 수가 적기 때문에 계산할 수 없었다.

[0127] * $p < 0.05$

[0129] 2-4. 위암 환자의 재발과 비장-간 ¹⁸F-FDG 섭취비

[0130] 고-SLR 환자의 경우, 약 27.3%에서 재발이 있었던 반면, 저-SLR 환자는 9.9%만이 재발을 경험하였다. 상기 12명의 환자를 대상으로 OS에 관해서는 고-SLR 환자의 18.2%가 GC로 사망하였으며, 저-SLR 환자의 5.9%만이 GC로 사망하였다. 또한, SLR은 혈장 적혈구 용적률, PLR 및 T_{max}와 유의한 관련이 있었다.

[0131] 즉, SLR은 재발에 대한 유의한 예측인자이며 이러한 SLR의 차이에 대한 대표적인 경우인 도 1의 환자례를 통해 입증되었다.

[0132] 구체적으로, 도 1A 내지 C는 위암을 진단받은 53세 여성의 FDG PET/CT 이미지를 나타낸 것으로, 비장에서의 FDG 섭취량보다 간에서의 FDG 섭취량이 낮은 수준인 것을 확인할 수 있다. 이를 기반으로 SLR을 계산한 결과, 86.97보다 낮은 수준인 55.87으로 나타났고, 최종적으로 이 환자는 48.9 개월의 추적 관찰 기간 동안 재발이 일어나지 않았다.

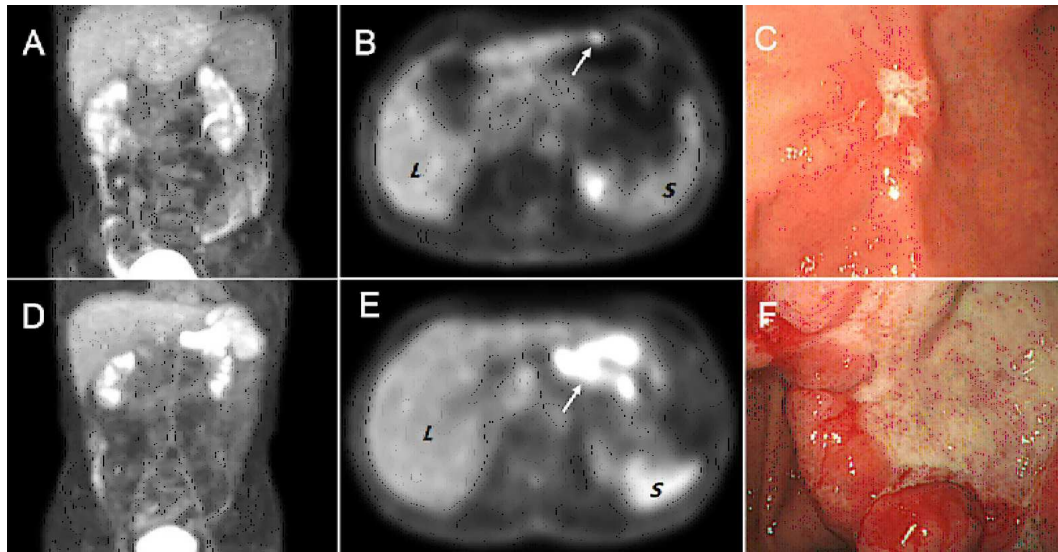
[0133] 또한, 도 1D 내지 F는 위암을 진단받은 57세 남성 환자의 FDG PET/CT 이미지를 나타낸 것으로, 비장에서의 FDG 섭취량보다 간에서의 FDG 섭취량이 높은 수준인 것을 확인할 수 있다. 이를 기반으로 SLR을 계산한 결과, 86.97보다 높은 수준인 123.31로 나타났고, 최종적으로 이 환자는 9.1 개월 후 복막 재발이 있었고 결국 13.2 개월 후에 사망하였다.

[0134] 따라서, 확산성 비장 FDG 섭취(Diffuse splenic FDG uptake)가 매개 변수와의 유의한 관계임을 고려하면 바이오마커로서의 가능성을 가지며, 예후 인자로서 확산성 비장 FDG 섭취의 유의성은 종양 재발에서 중요한 역할을 나타낸다.

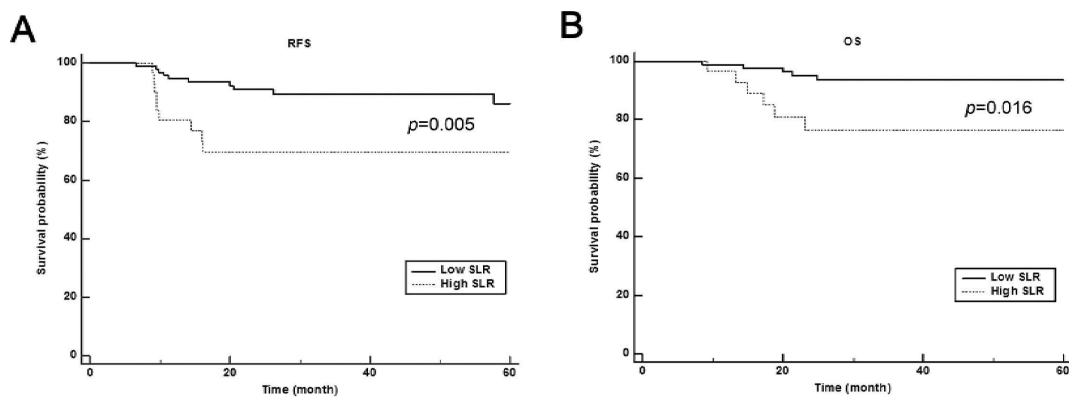
[0136] 종합적으로, 본 발명에 따른 FDG PET를 이용한 조직 이미지의 데이터를 이용한 비장-간 ¹⁸F-FDG 섭취비(SLR)를 통해 위암의 예후를 유의하게 예측할 수 있고, 이러한 SLR은 위암 재발에 대한 독립적 예측인자임을 확인할 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

