(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0108683
(43) 공개일자 2021년09월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 6/00 (2006.01) *A61B 34/10* (2016.01)
A61B 6/03 (2006.01) *G16H 20/40* (2018.01)
G16H 50/20 (2018.01)
(52) CPC특허분류
A61B 6/5288 (2013.01)
A61B 34/10 (2016.02)
(21) 출원번호 10-2020-0023585
(22) 출원일자 2020년02월26일
심사청구일자 2020년02월26일

(71) 출원인
계명대학교 산학협력단
대구광역시 달서구 달구벌대로 1095, 계명대학교 산학협력관 201호(신당동)
(72) 발명자
송봉일
대구광역시 중구 동덕로 55, 102동 1803호(대봉동, 대봉태왕아너스)
(74) 대리인
특허법인이룸리온

전체 청구항 수 : 총 3 항

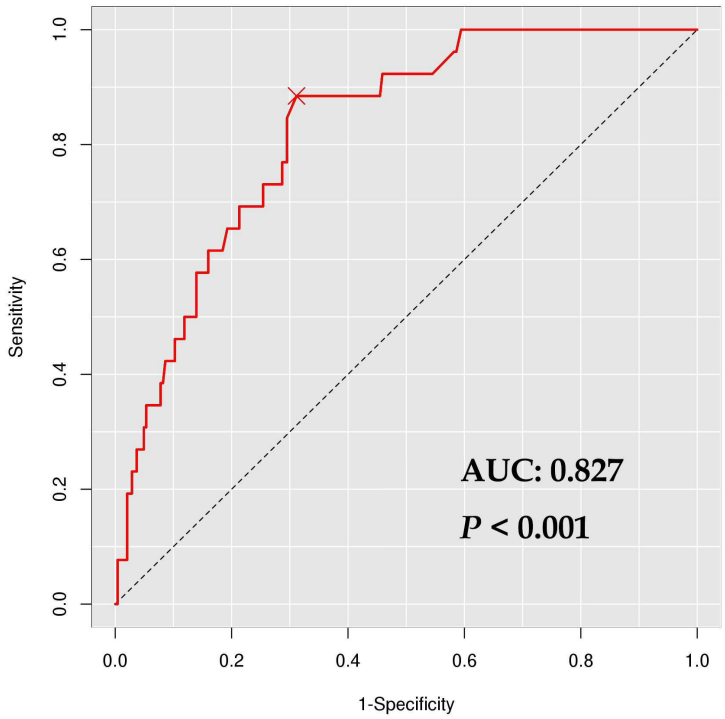
(54) 발명의 명칭 **진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공 방법**

(57) 요 약

본 발명은 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 F-18 FDG(fluoro-2-deoxyglucose) PET/CT(positron emission tomography/computed tomography)에서 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax) 및 종양의 크기 정보를 결합하여 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



정보 제공 방법에 관한 것이다.

본 발명에서는 진행성 위암 환자의 F-18 FDG PET/CT로부터 수득한 원발암의 최대 표준섭취계수(T_SUVmax), 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax), 종양의 위치, 종양의 크기가 단변량 로지스틱 회귀분석에서 수술적 불완전 절제술 예측에 있어 통계적으로 유의한 연관 인자인 것을 확인하였으며, 최종적으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 N_SUVmax와 종양의 크기가 수술적 불완전 절제술 예측의 독립 예측인자인 것을 확인하였다. 또한, 상기 두 가지 매개변수로 만든 모델의 곡선하면적(Area under the curve; AUC)이 0.827로 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 가장 적합한 모델인 것을 확인하였으므로, 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 여부에 대한 정보를 효과적으로 제공할 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61B 6/037 (2020.08)
A61B 6/5217 (2020.08)
A61B 6/5294 (2013.01)
G16H 20/40 (2021.08)
G16H 50/20 (2018.01)
A61B 2034/105 (2016.02)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711088427
과제번호	2017R1C1B5076640
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	생애 첫 연구사업
연구과제명	유방암 환자의 수술 전 선행항암치료 반응 예측 모델
기 여 율	1/1
과제수행기관명	계명대학교
연구기간	2019.03.31 ~ 2020.02.29

명 세 서

청구범위

청구항 1

진행성 위암 환자의 F-18 FDG PET/CT에서 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax)을 수득한 다음, 종양의 크기를 측정하는 단계를 포함하는 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공방법

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 가능성은 하기 수학식 1 및 수학식 2를 이용하여 도출하는 것을 특징으로 하는 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공방법.

[수학식 1]

X = ln (P/1-P) = -4.3412 + 1.1655 x (N_SUVmax) + 1.2570 x (종양의 크기; cm)

[수학식 2]

불완전 절제술 가능성(P) = exp^X / (1 + exp^X)

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 불완전 절제술 가능성(P) 값이 1에 가까울수록 불완전 절제술인 것으로 정보를 제공하는 것을 특징으로 하는 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 F-18 FDG(fluoro-2-deoxyglucose) PET/CT(positron emission tomography/computed tomography)에서 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax) 및 종양의 크기 정보를 결합하여 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 위암은 우리나라에서 발생률이 가장 높은 암이다. 조기 위암의 초기 진단이 증가함에 따라 위암의 사망률은 감소하고 있으나, 진행성 위암의 경우 예후가 아직 좋지 못하다. 진행성 위암에서 수술적 완전 절제술의 가능 여부는 진행성 위암의 가장 근본적이고 중요한 치료 방법이나 수술 전 이를 정확하게 예측하는 것에는 제한점이 있으며, 수술적 불완전 절제술을 정확히 예측할 수 있는 새로운 진단 방법의 개발이 요구되고 있다.

[0004] 위암의 수술 전 병기 결정을 위해 다양한 영상검사 방법이 사용되고 있고, 최근 들어, F-18 FDG(fluoro-2-deoxyglucose) PET/CT(positron emission tomography/computed tomography)가 위암의 병기 결정, 반응 평가 및 재발 예측에 널리 사용되고 있다 (Malibari N, *et al.*, *PET Clin.*, 2015;10:311-26; Park S, *et al.*, *J Nucl Med.*, 2017;58:899-904). 하지만, 위암의 수술적 불완전 절제술을 F-18 FDG PET/CT로 예측하는 독립 예측 인자를 획득한 종래 기술은 전혀 없다.

[0005] 이에, 본 발명자는 F-18 FDG PET/CT로부터 수득한 진행성 위암 환자의 영상 정보에서 수술적 불완전 절제술을 정확히 예측할 수 있는 독립 예측 인자를 찾기 위해 예의 노력한 결과, 수술 전 F-18 FDG PET/CT로부터 수득한 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax) 및 종양의 크기가 수술적 불완전 절제술의 예측에 있어 통계적으로 유의한 연관 인자인 것을 확인하였으며, 최종적으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 N_SUVmax와 종양의 크기로 만

든 모델의 곡선하면적(Area under the curve; AUC)이 0.827로 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 가장 적합한 모델인 것을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 데 있다

과제의 해결 수단

[0009] 상술한 목적을 달성하기 위해,

[0010] 본 발명은 진행성 위암 환자의 F-18 FDG PET/CT에서 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax)을 수득한 다음, 종양의 크기를 측정하는 단계를 포함하는 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공방법을 제공한다.

[0011] 본 발명의 바람직한 일실시예에 있어서, 상기 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 가능성은 하기 수학식 1 및 수학식 2를 이용하여 도출할 수 있다.

[0012] [수학식 1]

[0013] X = ln (P/1-P) = -4.3412 + 1.1655 x (N_SUVmax) + 1.2570 x (종양의 크기; cm)

[0014] [수학식 2]

[0015] 불완전 절제술 가능성(P) = exp^X / (1 + exp^X)

발명의 효과

[0017] 본 발명에서는 진행성 위암 환자의 F-18 FDG PET/CT로부터 수득한 원발암의 최대 표준섭취계수(T_SUVmax), 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax), 종양의 위치, 종양의 크기가 단변량 로지스틱 회귀분석에서 수술적 불완전 절제술 예측에 있어 통계적으로 유의한 연관 인자인 것을 확인하였으며, 최종적으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 통해 N_SUVmax와 종양의 크기가 수술적 불완전 절제술 예측의 독립 예측인자인 것을 확인하였다. 또한, 상기 두 가지 매개변수로 만든 모델의 곡선하면적(Area under the curve; AUC)이 0.827로 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 가장 적합한 모델인 것을 확인하였으므로, 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 여부에 대한 정보를 효과적으로 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 F-18 FDG PET/CT에서 N_SUVmax와 종양의 크기 두 가지 매개변수로 만든 수술적 불완전 절제술 예측 모델에 대한 ROC 커브를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0022] 본 발명은 일관점에서, 진행성 위암 환자의 F-18 FDG PET/CT에서 림프절의 최대 표준화된 섭취값(N_SUVmax)을 수득한 다음, 종양의 크기를 측정하는 단계를 포함하는 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 정보 제공방법에 관한 것이다.

[0023] 상기 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 가능성은 하기 수학식 1 및 수학식 2를 이용하여 도출할 수 있으며,

불완전 절제술 가능성(P) 값이 1에 가까울수록 불완전 절제술인 것으로 예측할 수 있다.

[0024] [수학식 1]

[0025] X = ln (P/1-P) = -4.3412 + 1.1655 x (N_SUVmax) + 1.2570 x (종양의 크기; cm)

[0026] [수학식 2]

[0027] 불완전 절제술 가능성(P) = exp^X / (1 + exp^X)

[0029] 본 발명에서는 진행성 위암으로 외과적 절제 수술 전 F-18 FDG PET/CT를 시행한 270명의 진행성 위암 환자 집단을 대상으로 분석하였으며, 환자의 임상적 정보는 표 1에 나타내었다. 상기 진행성 위암 환자 집단의 수술 전 수행한 F-18 FDG PET/CT와 혈액학적 정보를 사용하여 수술적 불완전 절제술과 유의한 연관관계를 보이는 임상지표를 찾고자 하였다.

[0030] F-18 FDG PET/CT에서는 원발암의 최대 표준섭취계수(T_SUVmax), 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax), 종양의 위치, 종양의 크기를 수득하여 분석에 사용하였으며, 혈액학적 정보로는 백혈구(WBC), 헤모글로빈(Hemoglobin; Hgb), 혈소판, 호중구의 림프구에 대한 비율(Neutrophil to lymphocyte ratio; NLR), 혈소판의 림프구에 대한 비율(Platelet to lymphocyte ratio; PLR), 종양표지자 CEA(Carcinoembryonic antigen), CA19-9, 및 알부민(Albumin)을 분석에 사용하였다.

[0031] 단변량 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석한 결과, T_SUVmax, N_SUVmax, 종양의 위치, 종양의 크기 및 혈액학적 지표 중에서 혈소판 농도가 통계적으로 유의한 수술적 불완전 절제술 예측 인자인 것을 확인하였으며, 상기 매개변수들을 이용하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 수행하였으며, N_SUVmax와 종양의 크기 두 가지 인자가 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 독립 예측 인자인 것을 확인하였다.

[0032] 또한, 도 1에 나타난 바와 같이, N_SUVmax와 종양의 크기 두 가지 매개변수로 만든 모델의 AUC는 0.827로 통계적으로 유의한 수술적 불완전 절제술 예측 성능을 보이는 것을 확인하였다 ($P < 0.001$).

[0033] ROC 곡선은 진단법의 정확성을 비교하는 방법으로 널리 사용되는 방법 중 하나이다 (Akobeong, 2007). X축에는 `민감도', Y축에는 `1-특이도' 로 하여 그래프를 그리고, 이때 대각선을 기준으로 곡선 아래 면적이 0.5이며, 대각선보다 ROC 곡선이 위에 있을 경우 좋은 모델이라 예측하게 된다. AUC는 0.5에서 1 사이 값을 갖게 되며, 1에 가까워질수록 곡선도 넓어지고 예측한 모델이 좋다는 것을 의미한다.

[0034] 즉, 본 발명과 같이 F-18 FDG PET/CT로부터 수득한 N_SUVmax와 종양의 크기를 결합하여 만든 모델이 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측에 가장 적합한 모델인 것을 확인하였다.

[0035] 상기 모델에서 N_SUVmax의 컷오프(cutoff) 값은 1.5 내지 3.0, 바람직하게는 2.0 내지 2.5, 더 바람직하게는 2.1일 수 있으며, 종양 크기의 컷오프(cutoff) 값은 5 내지 8 cm, 바람직하게는 6 내지 7 cm, 더 바람직하게는 6.5 cm일 수 있으나, N_SUVmax 및 종양 크기의 컷오프 값 범위와 상관없이 상기 수학식 1 및 수학식 2를 이용하여 도출한 수술적 불완전 절제술 가능성(P) 값에 따라 수술적 불완전 절제술 여부를 판단할 수 있다.

[0037] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다.

[0038] 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

실 시 예 1

[0040] **환자 분류 및 임상 정보**

[0041] 2008년 1월부터 2010년 12월까지 계명대학교 동산의료원에서 원발성 위암으로 외과적 치료를 받은 873명의 환자들의 의무 기록을 후향적(retrospective)으로 조사하였다. 이 중 270명의 진행성 위암 환자가 수술 전 F-18 FDG PET/CT를 시행하고 외과적 근치적 절제술을 시행 받았으며, 이 환자의 정보를 본 발명의 분석에 적용하였다.

[0042] F-18 FDG PET/CT에서는 원발암의 최대 표준섭취계수(T_SUVmax) 및 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax)를 수

득하여 분석에 사용하였으며, 혈액학적 정보로는 백혈구(WBC), 헤모글로빈(Hemoglobin; Hgb), 혈소판, 호중구의 림프구에 대한 비율(Neutrophil to lymphocyte ratio; NLR), 혈소판의 림프구에 대한 비율(Platelet to lymphocyte ratio; PLR), 종양표지자 CEA(Carcinoembryonic antigen), CA19-9(carbohydrate antigen 19-9), 및 알부민(Albumin)을 분석에 사용하였다. 상기 혈액학적 정보는 정맥혈액검사를 통해 수득하였다.

[0043] 본 발명의 후향적 연구는 계명대학교 동산의료원의 임상연구심의위원회의 승인을 받아 수행하였으며, 모든 데이터는 분석 전에 익명으로 처리하였다.

[0044] 모든 환자는 D2 림프절 절제술과 함께 부분적 위 절제술(subtotal gastrectomy) 또는 전체 위 절제술(total gastrectomy)을 시행 받았다.

표 1

[0046] 환자 임상 정보

	R0 resection (N=244)	Non-R0 resection (N=26)	*P*
Sex			0.618
Male	158 (64.8%)	15 (57.7%)	
Female	86 (35.2%)	11 (42.3%)	
Age	60.5 ± 12.1	61.5 ± 10.1	0.669
Tumor_Location			0.058
Upper	59 (24.2%)	3 (11.5%)	
Middle	46 (18.9%)	3 (11.5%)	
Low	113 (46.3%)	13 (50.0%)	
Mixed	26 (10.7%)	7 (26.9%)	
Tumor size	5.8 ± 3.1	9.2 ± 4.4	0.001
WBC(10^3cells/㎕)	6.3 ± 1.7	6.7 ± 1.8	0.215
Blood hemoglobin levels (g/dl)	12.0 ± 1.8	11.8 ± 2.3	0.506
Blood hemoglobin levels (g/dl)	287.3 ± 87.1	332.0 ± 112.1	0.017
Neutrophil counts(cells/㎕)	3870.3 ± 1383.9	4402.5 ± 1652.0	0.069
Lymphocyte counts(cells/㎕)	1712.6 ± 644.0	1611.3 ± 468.2	0.436
NLR	2.6 ± 1.5	3.1 ± 1.8	0.118
PLR	192.5 ± 98.4	230.1 ± 118.5	0.070
CEA	7.5 ± 28.1	15.7 ± 54.9	0.462
CA19.9	67.4 ± 301.6	67.5 ± 206.1	0.998
Albumin	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.5	0.319
T_SUVmax	6.1 ± 5.7	10.5 ± 7.6	0.008
N_SUVmax	1.3 ± 3.2	4.7 ± 5.4	0.004

[0047] (WBC = White blood cell, NLR = Neutrophil to lymphocyte ratio; PLR = Platelet to lymphocyte ratio; CEA = Carcinoembryonic Antigen; CA 19-9 = Carbohydrate antigen 19-9; SUVmax= Maximum standardized uptake value; T_SUVmax = SUVmax of primary tumor; N_SUVmax = SUVmax of LN)

[0049] 데이터는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 범주형 변수(categorical variables)는 순자 및 백분율로 표시하였다.

[0050] 전체 환자 270명 중 26(9.6%)명은 수술적 불완전 절제술을 시행 받았으며, 수술적 완전 절제술을 시행 받은 환자의 평균 N_SUVmax 및 종양의 크기 값은 각각 1.3 ± 3.2 및 5.8 ± 3.1, 수술적 불완전 절제술을 시행 받은 환자의 평균 N_SUVmax 및 종양의 크기 값은 각각 4.7 ± 5.4 및 9.2 ± 4.4로 확인되었다. 환자는 남성이 173(64.1%)명이였으며, 위암 진단시 평균 연령은 60.6 ± 11.9세였다.

실 시 예 2

[0052] **F-18 FDG PET/CT 촬영 및 영상 분석**

[0053] F-18 FDG 주사 전 모든 환자는 적어도 6시간 금식하였으며, 혈당 수치는 혈당 수치는 150 mg/dL 미만으로 관리되었다. 환자는 F-18 FDG 주사 후 1시간 동안 휴식을 취하도록 하였으며, F-18 FDG 주사 1시간 후 PET/CT 촬영을 수행하였다.

[0054] F-18 FDG PET/CT 촬영은 통합 PET/CT 시스템[(Discovery STe; GE Healthcare, Milwaukee, WI, 미국)을 사용하여 수행하였다. 먼저, 감쇠보정을 위해 저용량 CT 촬영(피크 전압 120 kVp, 60 ~ 150mA 범위의 자동화된 튜브 전류, 두께 3.75 mm)을 수득하였다. CT 촬영 직후, 3D 모드에서 베드(bed position)당 3분의 획득시간으로 PET 영상을 수득하였다. PET 영상은 반복적 방법(Ordered Subset Expectation Maximization, OSEM)의 반복적인 재구성 알고리즘을 사용하여 재구성되었다.

[0055] F-18 FDG PET/CT 영상은 경험이 풍부한 두명의 핵의학 의사가 Advantage Workstation 4.3(GE Healthcare)에서 해석 및 합의하여 분석하였다.

[0056] 첫째, 모든 F-18 FDG PET/CT 영상을 육안으로 평가하고, 원발암 또는 림프절에서 F-18 FDG 섭취와 관련하여 양성 또는 음성으로 분류하였다. 원발성 종양은 내시경 검사에 해당하는 암병변 및 주변 위벽에 의한 생리적 흡수를 초과한 비정상적으로 섭취가 증가된 경우에 양성으로 분류되었으며, F-18 FDG 섭취가 현저하게 증가하지 않거나 생리적인 위벽 흡수와 구별이 불가능한 섭취는 음성으로 정의되었다.

[0057] 또한, F-18 FDG 섭취 병변이 국소적으로 증가한 경우에도 내시경 검사 및 병리조직학적 소견에서 암병변과 일치하지 않으면 음성으로 판정하였다.

[0058] 림프절의 경우, F-18 FDG PET/CT 상의 국소적 F-18 FDG 섭취를 보이는 림프절은 CT의 크기에 관계없이 양성으로 판정하였다.

[0059] 그 후, T_SUVmax 및 N_SUVmax은 반정량 분석을 위해 양성 F-18 FDG 섭취 원발암 병변과 림프절 병변에서 각각 수득하였다. 수득 관심 영역은 F-18 FDG PET 영상에서 양성 원발암 병변과 최대 F-18 FDG 섭취 림프절 병변 위에 수동으로 그려졌다.

[0060] SUVmax는 하기 수학식 4를 사용하여 계산하였다.

[0061] [수학식 4]

[0062] SUVmax= 관심영역에서 최대 활성 계수(maximum activity in the region of interest, (MBq/g)/ [주사용량(MBq)/체중(g)]

[0063] 종양의 크기는 F-18 FDG PET/CT 상의 가장 긴 단면의 길이로 측정하였다.

실 시 예 3

[0065] **진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측 인자 선별**

[0066] 본 발명에서는 원발암의 최대 표준섭취계수(T_SUVmax) 및 림프절의 최대 표준섭취계수(N_SUVmax), 혈액내 백혈구(WBC), 헤모글로빈(Hgb), 혈소판, 호중구/림프구 비율(NLR), 혈소판/림프구 비율(PLR), CEA(Carcinoembryonic antigen), CA19-9(carbohydrate antigen 19-9), 및 알부민(Albumin) 농도 중에서 진행성 위암의 수술적 불완전 절제술 예측 인자 선별하기 위해 로지스틱 회귀분석를 이용하였으며, 본 발명에서 수행한 통계 분석은 MedCalc 소프트웨어(MedCalc for Windows, version 18.6; MedCalc Software, 벨기에) 및 R 버전 3.4.3 소프트웨어(R version 3.4.3 software; http://www.r-project.org, R Foundation for Statistical Computing, 오스트리아)를 사용하여 수행하였다. 0.05 미만의 모든 *P* 값(*P* values <0.05)은 통계적으로 유의하다고 간주되었다.

[0067] 그 결과, T_SUVmax, N_SUVmax, 종양의 위치, 종양의 크기, 혈소판 농도가 단변량 로지스틱 회귀분석에서 통계적으로 유의한 연관 인자인 것을 확인하였다.

[0068] 상기 파라미터들을 이용하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 수행하였다.

[0069] 그 결과, N_SUVmax와 종양의 크기 두 가지 인자가 수술적 불완전 절제술 예측을 위한 독립 예측 인자인 것을 확인하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, N_SUVmax와 종양의 크기 두 가지 매개변수로 만든 모델의 AUC는 0.827로 통계적으로 유의한 수술적 불완전 절제술 예측 성능을 보이는 것을 확인하였다 ($P < 0.001$).

[0070] 또한, 분석 결과, 상기 N_SUVmax와 종양의 크기로 산출한 수술적 불완전 절제술 가능성(P)은 하기 수학식 1 및 수학식 2를 사용하여 계산하였다.

[0071] [수학식 1]

[0072] X = ln (P/1-P) = -4.3412 + 1.1655 x (N_SUVmax) + 1.2570 x (종양의 크기; cm)

[0073] [수학식 2]

[0074] 불완전 절제술 가능성(P) = exp^X / (1 + exp^X)

도면

도면1

