



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0136059  
(43) 공개일자 2016년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61B 6/00 (2006.01) A61B 6/03 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61B 6/502 (2013.01)  
A61B 6/037 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2015-0069748  
(22) 출원일자 2015년05월19일  
심사청구일자 2015년05월19일

(71) 출원인  
이화여자대학교 산학협력단  
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)  
(72) 발명자  
김범산  
서울특별시 양천구 목동동로 430, 610동 1708호 (목동, 목동신시가지아파트6단지)  
김예미  
서울특별시 양천구 목동동로 430, 610동 1708호 (목동, 목동신시가지아파트6단지)  
윤혜전  
서울특별시 마포구 토정로32길 11, 103동 905호 (토정동, 한강삼성아파트)  
(74) 대리인  
안소영

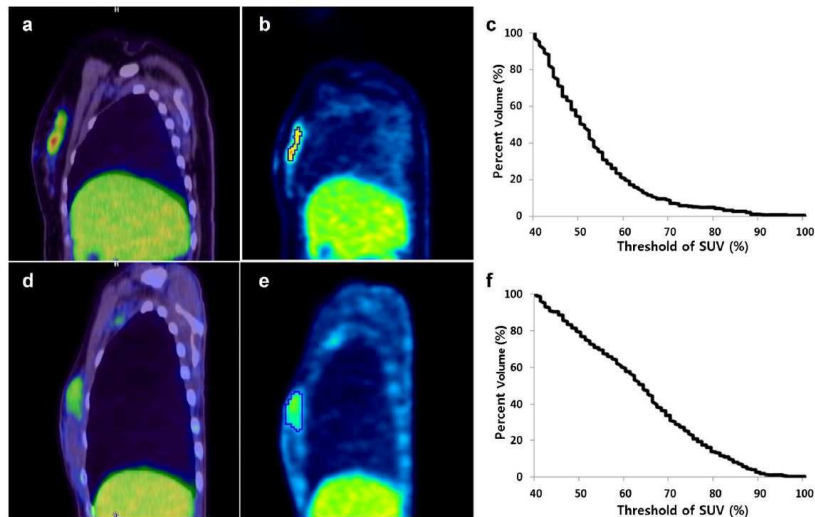
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 유방 관내상피암의 침윤 예측을 위한 정보제공방법

### (57) 요약

본 발명은 유방 관내상피암 환자의 양전자 방출 단층 촬영(PET) 데이터에서 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 유방 관내상피암의 침윤 예측을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711011401

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업(학술진흥)-일반연구자지원사업-신진연구

연구과제명 Bisphosphonate 관련 악골괴사의 예측 인자로써 F-18 플루오리드 뼈 양성자 단층촬영을 이용한 정량화 방법의 개발 및 실용화

기 여 율 50/100

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2012.05.01 ~ 2015.04.30 이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711019188

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업(학술진흥)-바이오의료기술개발사업-차세대응용오믹스사업

연구과제명 영장류 이용 파킨슨씨병 질환 모델에서 영상화 기술 및 질환 평가기술 개발

기 여 율 50/100

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2012.12.01 ~ 2017.11.30

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유방 관내상피암 환자의 양전자 방출 단층 촬영(PET)에서 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하는 제1단계를 포함하는 유방 관내상피암의 침윤 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 수준이 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 동일하거나 더 낮으면 상기 유방 관내상피암 환자의 병리를 침윤성 유방암으로 판별하고,

유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 수준이 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 더 높으면 상기 유방 관내상피암 환자의 병리를 비침윤성 유방 관내상피암으로 판별하는 제2단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 침윤성 유방암 환자는 미세침윤성 유방암 환자를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, PET는 외과적 절제 수술 전에 수행되는 것인 방법.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 유방 관내상피암 환자는 수술전 생체검사에서 유방 관내상피암으로 진단받은 환자인 방법.

#### 청구항 6

유방암 환자의 양전자 방출 단층 촬영(PET)에서 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 비침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH, 미세침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 및 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 각각 비교하는 제1단계를 포함하는 유방암의 병리 결정을 위한 정보를 제공하는 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 유방암 환자의 AUC-CSH 수준이

- i) 비침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 같거나 더 크면 비침윤성 유방관내상피암으로,
- ii) 비침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 더 작고, 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 더 크면 미세침윤성 유방상피암으로,
- iii) 침윤성 유방암의 AUC-CSH 수준과 비교하여 같거나 더 작으면 침윤성 유방암으로 판별하는 제2단계를 더 포함하는 방법.

#### 청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, PET는 외과적 절제 수술 전에 수행되는 것인 방법.

#### 청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, 유방암 환자는 수술전 생체검사에서 유방 관내상피암으로 진단받은 환자인 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 본 발명은 유방 관내상피암 환자의 양전자 방출 단층 촬영(PET) 데이터에서 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 유방 관내상피암의 침윤 예측을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

- [0002] 유방암의 5년 생존률은 0기 암의 경우 100%에 가까우나 4기의 경우 20% 미만에 불과하여, 조기에 발견하는 것이 매우 중요한 암에 해당한다. 유방암 환자의 40%는 초기에 뼈 전이가 일어나며, 뼈 전이가 일어난 환자의 15%는 병적인 골절이 생긴다. 뼈 전이 또는 척추 전이로 신경학적 이상이 일어나는 경우 심한 통증을 수반하기 때문에 환자들의 삶의 질이 크게 떨어지게 된다.
- [0003] 유방암 중 특히 유방 관내상피암(DCIS; Ductal Carcinoma in situ)은 다양한 병리적, 분자적 특징을 가진 질병이다. 생체검사(생검)으로 유방 관내상피암이 확인되더라도, 생검은 전체 종양 조직에서 일부분에 대한 정보를 제공함에 불과하여 정확한 병기 결정에는 불충분한 실정이다. 이 때문에 생체검사로 얻은 제한된 표본은 종종 침윤성 성분의 저평가 결과로 이어진다.
- [0004] 수술전 침윤 성분의 정확한 확인은 치료 계획을 위하여 임상적으로 매우 중요하다. 이론적으로, 유관 상피 및 국부성 림프 전이로 국한되는 유방 관내상피암은 극히 드물다. 그러므로, 순수 유방 관내상피암에서 감시림프절 생검(SLNB; Sentinel Lymph Node Biopsy)을 하는 것에 논란이 있어왔다.
- [0005] 그러나, 침윤성 유방암의 경우에는 초기 수술시점에(수술전) 액와부 감시림프절 생검이 표준 권고사항이다. 그러므로, 감시림프절 생검은 침윤성 성분을 가질 수 있는 고위험 유방 관내상피암 환자에서도 고려되어야 한다.
- [0006] 따라서, 침윤성분을 가질 가능성이 높은 환자군에 선택적으로 액와부 감시림프절 생검을 시행할 수 있도록 수술 전 유방 관내상피암의 정확한 침윤 예측이 필요하다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 유방 관내상피암 환자의 양전자 방출 단층 촬영(PET) 데이터에서 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 유방 관내상피암의 침윤 예측을 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.
- [0008] 또한, 본 발명의 다른 목적은 유방암 환자의 양전자 방출 단층 촬영(PET) 데이터에서 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 비침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH, 미세침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 및 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 각각 비교하여 유방암의 병리 결정을 위한 정보제공방법을 제공하는 것이다.

#### 과제의 해결 수단

- [0009] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 유방 관내상피암 환자의 양전자 방출 단층 촬영(PET) 데이터에서 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하는 제1단계를 포함하는 유방 관내상피암의 침윤 예측을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0011] 본 발명에서, 유방암은 유방암의 임상적 진단을 의미하며, 유방암의 모든 특정한 서브표현형을 포함한다. 예를 들어, 상기 유방암은 유방 관내상피암(DCIS; Ductal Carcinoma In Situ), 미세침윤성 관내상피암, 침윤성 유방암(IDC; Invasive Ductal Carcinoma), 수질암종, 침윤성 소엽암종, 관형성 암종, 점액암종, 염증성 유방암, 유방상피내암종, 남성 유방암, 유방의 엽상종양, 재발 및 전이 유방암 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0012] 유방암은 유방의 침윤 여부에 따라, 침윤성 유방암과 비침윤성 유방암으로 나뉠 수 있고, 구체적으로 침윤 정도

에 따라 유방 관내상피암, 미세침윤성 유방 관내상피암 및 침윤성 유방암으로 분류될 수 있다.

- [0014] 본 발명에서, 양전자 방출 단층 촬영(PET)은 양전자 방출을 이용하는 핵의학 검사 방법 중의 하나로 양전자를 방출하는 방사성 동위원소를 결합한 의약품을 체내에 주입한 후, 양전자 방출 단층 촬영기를 이용하여 이를 추적하여 체내 분포를 알아보는 방법이다. PET는 주로 암 검사, 심장 질환, 뇌 질환 등을 평가하기 위하여 사용되며, 본 발명에서는 유방암, 특히 유방 관내상피암의 침윤 정도 및 병기 결정을 위한 정보를 제공하기 위하여 사용된다.
- [0015] 상기 PET에 사용되는 의약품은 C-11, N-13, O-15, F-18 등의 방사성 동위원소에서 방출되는 양전자를 방출시킨다. 이중, 당업계에서 통상적으로 사용되는 의약품인 F-18-FDG (<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose)는 포도당 유사물질이어서, 이를 주사하면 체내에서 암과 같이 포도당 대사가 항진된 부위에 F-18-FDG이 많이 모인다. 이러한 점 때문에 FDG-PET는 전이(metastasis)의 평가에 중요한 역할을 한다.
- [0016] 상기 PET는 컴퓨터 단층 촬영(CT) 스캐너와 하나로 결합된 PET/CT 스캐너로도 활용되는데, PET/CT는 해부학적 정보와 함께 보다 정확한 영상 보정이 가능하여 PET 단일 촬영에 비하여 화질이 한층 우수한 장점이 있다.
- [0017] 따라서, 본 발명의 정보를 제공하는 방법은 유방암 환자, 특히 유방 관내상피암 환자에 대하여 PET, 바람직하게는 PET/CT로 촬영한 데이터 결과를 이용할 수 있다.
- [0019] 본 발명의 유방 관내상피암의 침윤 예측을 위한 정보제공방법은 PET 또는 PET/CT로부터 얻은 데이터에서 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하는 단계를 포함한다.
- [0021] AUC-CSH 중 CSH (cumulative SUV-volume histogram)는 종래 종양내 이질성(heterogeneity)을 평가하는 새로운 방법으로 제시된 바 있다. CSH는 특정 임계치(threshold value) 이상의 평균화 섭취값(SUV)과 함께 종양의 퍼센트 부피가 임계치 값에 대하여 플로팅된 것이다. CSH 플롯의 곡선하면적(AUC)을 본 발명에서 AUC-CSH라 하며, 이 값(또는 수준)은 FDG 분배의 정량적인 이질성 파라미터로서, 낮은 값일수록 증가된 이질성에 대응하며, 궁극적으로 더 높은 침윤을 의미한다.
- [0023] 구체적인 일 실시양태에서, 수술전 생체검사서 유방 관내상피암으로 진단받은 여성 환자들을 대상으로 최종 병리 판정 평가와 관련한 후향연구를 수행하였다. 그 결과, 다변량 회귀분석에서 AUC-CSH의 ROC 곡선 면적이 가장 높아 기존에 침윤성분의 존부 예측에 도움을 주는 것으로 알려진 임상적 병변 크기, 종괴형성 여부 및 병리학적 핵등급에 비해 AUC-CSH가 침윤에 대한 우수한 진단성능을 가진 것을 확인하였다. 또한, AUC-CSH는 임상적 병변 크기, 종괴형성 여부, 병리학적 핵등급 보다 훨씬 우수한 특이도를 나타내었다. 이로써, AUC-CSH는 유방 관내상피암의 유일한 독립적인 침윤 예측인자인 것을 확인하였다(도 4b, 표 1 및 2).
- [0025] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 정보를 제공하는 방법은 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 수준이 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 동일하거나 더 낮으면 상기 유방 관내상피암 환자의 병리를 침윤성 유방암으로 판별하고, 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 수준이 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 더 높으면 상기 유방 관내상피암 환자의 병리를 비침윤성(순수) 유방 관내상피암으로 판별하는 제2단계를 더 포함할 수 있다.
- [0027] 구체적인 일 실시양태에서, 사후(post-hoc) 분석에 따라 AUC-SUV의 유의성은 비침윤성 유방 관내상피암(또는 순수 유방 관내상피암: DCIS-P) 및 침윤성 유방암(IDC) 간의 차이뿐 아니라, 비침윤성 유방 관내상피암(또는 순수 유방 관내상피암: DCIS-P) 및 미세침윤성 유방 관내상피암(DCIS-MI) 간의 차이에서도 확인할 수 할 수 있었다(도 4b). 도 4b에 따르면, 유방 관내상피암 환자의 PET 데이터에서 AUC-CSH 수준은 낮을 수록 침윤성이 있음을 나타내었다.

[0029] 즉, 본 발명에 따른 유방 관내상피암 환자의 PET 데이터에서 AUC-CSH는 침윤에 대한 독립적 예측인자로서 그 수치(또는 수준)의 비교로 침윤 여부를 정확히 판별할 수 있도록 하여 유방 관내상피암의 최종 병리가 비침윤성(순수) 유방 관내상피암인지 침윤성 유방암인지 진단할 수 있도록 한다.

[0031] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 정보를 제공하는 방법에서 상기 침윤성 유방암 환자는 미세침윤성 유방암 환자를 포함할 수 있다.

[0033] 또한, 본 발명의 다른 구현예에서, 제1단계의 유방 관내상피암 환자의 PET는 외과적 절제 수술 전에 수행될 수 있다. 본 발명의 정보를 제공하는 방법은 수술, 특히 외과적 절제 수술 전에 유방 관내상피암 환자에서 침윤 여부를 보다 정확히 예측함으로써, 액와부 감시림프절 생검이 필요한 경우를 높은 정확도로 감별할 수 있다. 이로써, 수술전에 비침윤성(순수) 유방 관내상피암 환자에 대한 불필요한 생체검사를 줄일 수 있고, 침윤성 유방암에서 수행하여야 하는 액와부 감시림프절 생검을 생략하게 되는 위험을 방지할 수 있다.

[0035] 또한, 본 발명의 다른 구현예에서 제1단계의 유방 관내상피암 환자는 수술전 생체검사에서 유방 관내상피암으로 진단받은 환자일 수 있다.

[0037] 또한, 본 발명은 유방암 환자의 양전자 방출 단층 촬영(PET) 데이터에서 AUC-CSH (area under curve of cumulative SUV-volume histogram) 수준을 비침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH, 미세침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 및 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 각각 비교하는 제1단계를 포함하는 유방암의 병리 결정을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0039] 상기 유방암, 유방암의 침윤 정도에 따른 구분, PET, AUC-SUV는 앞서 설명한 바와 같다.

[0041] 본 발명의 일 구현예에서 상기 정보를 제공하는 방법은 유방암 환자의 AUC-CSH 수준이 i) 비침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 같거나 더 크면 비침윤성(순수) 유방 관내상피암으로, ii) 비침윤성 유방 관내상피암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 더 작고, 침윤성 유방암 환자의 AUC-CSH 수준과 비교하여 더 크면 미세침윤성 유방상피암으로, iii) 침윤성 유방암의 AUC-CSH 수준과 비교하여 같거나 더 작으면 침윤성 유방암으로 판별하는 제2단계를 더 포함할 수 있다.

[0043] 본 발명의 다른 구현예에서 제1단계의 PET는 외과적 절제 수술 전에 수행되는 것일 수 있다. 또한, 본 발명의 다른 구현예에서 제1단계의 유방암 환자는 수술전 생체검사에서 유방 관내상피암으로 진단받은 환자일 수 있다.

### 발명의 효과

[0044] 본 발명은 유방 관내상피암의 침윤 여부를 수술전 높은 정확도와 민감도로 예측함으로써, 유방 관내상피암 중 침윤성분을 가질 가능성이 높은 환자군을 예측하여 선택적으로 액와부 감시림프절 생검을 시행할 수 있고, 순수 관내상피암 환자에 대한 불필요한 림프절 생검을 줄이고, 침윤성 유방암에서 필요한 림프절 생검을 생략하게 되는 위험을 방지할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0045] 도 1은 높은 종양내 대사 이질성 및 낮은 AUC-CSH (4938.6)의 대표 사례로(a: PET/CT, b: P-mod), (c) 최종 병리 분류는 IDC임, 낮은 종양내 대사 이질성 및 높은 AUC-CSH (5964.5)의 대표 사례로(d: PET/CT, e:P-mod), 및 (f) 최종 병리 분류는 DCIS-P이며,

도 2는 높은 종양내 대사 이질성 및 높은 COV (35.7)의 대표 사례로(a: BSGI, b: P-mod), 최종 병리 상태는 IDC이고, 낮은 종양내 대사 이질성 및 낮은 COV (6.3)의 대표 사례로(c: BSGI, d: P-mod), 최종 병리 상태는 DCIS-P이며,

도 3은 높은 종양내 대사 이질성 및 높은  $ADC_{diff}$  ( $1.161 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )의 대표 사례로(a: ADC map, b: DCE MR), 최종 병리 분류는 IDC이고, 낮은 종양내 대사 이질성 및 낮은  $ADC_{diff}$  ( $0.727 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )의 대표 사례(c: ADC map, d: DCE MR), 최종 병리 분류는 DCIS-P이며,

도 4는 최종 병리 분류에 따른 (a)  $SUV_{max}$ , (b) AUC-CSH, (c) COV, (d) TNR, (e)  $ADC_{diff}$ , 및 (f) pSize의 비교를 나타낸 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

### [0048] <실험방법>

#### [0049] 1. 환자군 선정

[0050] 2011년 5월부터 2014년 2월까지 수술전 생체검사에서 유방 관내상피암으로 진단받은 65명의 여성 환자를 대상으로 FDG 양전자 방출 단층 촬영/컴퓨터 단층 촬영(FDG PET/CT: Position emission tomography/Computed Tomography) 데이터 베이스 후향 연구를 수행하였다(나이 24-73세; 평균 나이:  $49.5 \pm 10.6$ ). 유방 MRI는 모든 환자군에서 이용가능하였다. 65명의 환자 중에서, 55명의 환자가 PET/CT 및 유방감마스캔(BSGI: Breast-specific gamma imaging)을 별개의 날짜에 진행하였다. 이미징 연구 전에 화학요법 또는 방사선 치료를 받은 환자들은 제외하였다. 기관 리뷰 위원회는 후향성 차트 리뷰를 승인하였고, 모든 데이터는 의료 기록에서 얻었다.

#### [0052] 2. 병리 평가

[0053] 수술전 생체검사는 초음파-가이드 14-거즈 코어 니들 생체검사(ultrasound-guided 14-gauge core needle biopsy (CNB))로 수행하였다. 모든 환자는 유방보존술 또는 유방절제술을 수행하였다. 마지막 수술후 병리 보고는 유방 관내상피암의 특징을 기술하였으며, 구체적으로 병변 크기(pathologic size, pSize), 미세석회의 존재, comedonecrosis 및 핵 등급을 포함하였다. 마지막 병리 상태는 순수 유방 관내상피암(DCIS-P), 미세침윤성 유방 관내상피암(DCIS-MI), 또는 침윤성 유방암(IDC)이었다. 에스트로겐 수용체(ER), 프로게스테론 수용체(PR), 인간 상피 성장 인자 수용체 2(HER2), p53 및 MIB-1의 면역화학(IHC) 염색은 표준 공정을 사용하여 수행하였고, 숙련된 유방 병리학자가 수치를 매겼다. IHC 마커의 양성은 공지된 바와 같이 정의하였다.

#### [0055] 3. $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 및 BSGI 평가

[0056]  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT는 병기결정(staging work-up) 후 유방 관내상피암으로 확진 후에 수행하였다. 침윤성 과정에 의한 가능한 효과를 회피하기 위하여, PET 연구는 니들 생체검사 후 적어도 2주 뒤에 수행하였다. PET/CT를 위하여, 환자를 5.18 MBq/kg FDG로 정맥주사하기 전 적어도 6시간 동안 금식시켰고, 혈당 수치가  $<140 \text{ mg/dL}$ 인 것을 확인하였다. 한 시간 휴식 후, 정맥 대조 주사 없이, 용량 감소 소프트웨어(CARE Dose, Siemens Medical Solutions)를 사용하여 120 kVp 및 50 mAs에서 첫 저용량 CT를 얻었고, PET 스캔은 dedicated PET/CT (Biograph mCT, Siemens)를 사용하여 누운 상태에서 두개저(skull base)부터 허벅지까지 수행하였다. PET 이미지는 CT와 결합하여 반복적 재구성과 회석 보정을 통하여 후처리 가공하였다.

[0057] BSGI는 국소 종양 크기의 평가에 대한 유방 관내상피암의 확진 후 수행하였다. 침윤성 과정에 의한 잠재적 혼재(confounding) 효과를 회피하기 위하여, BSGI 연구는 생체검사 후 적어도 2주 뒤에 수행하였다. BSGI를 위하여, 555-925 MBq의  $^{99m}\text{Tc}$ -메톡시이소부틸이소니트릴(MIBI)을 정맥주사하였다. 10분 후, dedicated high-resolution

breast-specific gamma camera (6800 Gamma Camera; Dilon Technologies)를 이용하여 앉은 자세에서 편평한 플레이트로 압축시킨 각 유방의 두미측(cranio-caudal, CC) 및 내외사방향 촬영(mediolateral oblique) 이미지를 얻었다.

[0058] PET 및 BSGI 데이터는 두 명의 핵의학 전문가가 분석 및 평균화하였다. 두 전문가는 평가 동안 다른 이미지 결과를 참조할 수 있었다. 그러나, 전문가들은 최종 병리 결과에 대해서는 서로 보지 못하였다. 정량 측정 전에, 주관적인 인상에 기초한 시각적 평가를 수행하였다. 주변 조직으로부터 종양 조직의 흡수가 좋지 않게 정의되면, 위음성인 것으로 간주하였고, 추가 정량 분석에서는 제외하였다.

[0059] PET 데이터의 정량 평가를 위하여, 최대 SUV ( $SUV_{max}$ ), 대사성 종양 크기(MTV) 및 AUC-CSH를 P-mod software (PMOD Technologies, Ltd.)를 사용하여 측정하였다. 각 병변은 원발 종양(primary tumour)을 감싸는 관심 삼차원 부피(VOI; volume of interest)를 사용하여 측정하였다. SUV는 (방사성 트레이서 활성/주사 용량/체중)으로 픽셀 중 계산하였다. MTV는 총 원발 종양 부피로 정의하였는데, 이는 한계치(marginal threshold)를  $SUV_{max}$ 의 40%로 설정함으로써 자동으로 측정되었다. 종양내 대사 이질성을 평가하기 위하여, AUC-CSH를 계산하였다. CSH에서 특정 임계치 위의 SUV와 함께 종양의 퍼센트 부피는 임계치에 대하여 나타내었고, 이는  $SUV_{max}$ 의 40% 내지 100%였다.

[0060] BSGI 데이터에 대하여, TNR (tumor-to-normal count ratio) 및 COV (coefficient of variation)는 종양을 감싸는 관심 2D 구역(ROI) 및 종양 부위로부터 떨어진 정상 유방 유조직 중 세 개의 표준화 ROIs로 측정하였다. TNR은 (종양의 최대 픽셀 카운트)/정상 유조직의 세 개의 평균 픽셀 카운트의 평균)으로 계산하였다. COV는 (종양의 픽셀 카운트의 표준편차)/[(종양의 평균 픽셀 카운트)/정상 유조직의 세 개의 평균 픽셀 카운트 평균])으로 계산하였다.

#### [0062] 4. MRI (Magnetic resonance imaging)

[0063] MR 이미징은 fat-suppressed diffusion-weighted echo-planar images가 포함된 MR 프로토콜 및 dedicated seven-channel SENSE breast coil과 함께 3.0 T Achieva system (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands)을 사용하여 획득하였다(TR/TE, 13750/79.6 msec; b 값, 0 및 1000  $sec/mm^2$ ; 이미지 매트릭스, 200×200; field of view, 340×340 mm; 슬라이스 두께, 3 mm; 슬라이스 갭, 0 mm). 모든 DW 이미지는 상응하는 ADC (apparent diffusion coefficient) 맵에 대하여 자동적으로 후-가공처리하였다. 가장 긴 종양 직경의 ADC 맵을 선택하였고, 관심 구역(ROI)을 DCE (dynamic contrast-enhanced image)에 기초한 종양 고체 부분 중으로 수동으로 끌어당겼다. 각 ROI의 최소 및 최대 ADC 픽셀 값( $ADC_{min}$  및  $ADC_{max}$ )을 기록하였고, 두 값 간의 차( $ADC_{diff}$ )를 계산하였다. DWI 데이터는 두 검사자가 독립적으로 해석하였고, 평균내었다. 수술전 임상-종양 크기(cSize) 및 덩어리 형성 존재는 DCE 이미지에 기초하여 확인하였다.

#### [0065] 5. 통계분석

[0066] 모든 통계 분석은 MedCalc software package (Ver. 9.5, MedCalc Software)을 사용하여 수행하였다. 최종 병리 분류에 따른 임상병리학적 변수 간 차이는 chi-squared test 또는 Kruskal-Wallis test를 사용하여 분석하였다. 로지스틱 회귀분석은 각 임상병리학적 변수 및 침윤 성분의 저평가(underestimation)간의 연관성을 평가하기 위하여 사용하였다. 침윤성 성분의 저평가는 수술 후 DCIS-MI 또는 IDC이 된 CNB에 의하여 DCIS로 진단받은 케이스에 상응하였다. 침윤 성분의 저평가와 관련된 독립적인 예측인자는 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하여 확인하였다.

#### [0068] <실험결과>

##### [0069] 1. 18F-FDG PET/CT, BSGI 및 MRI 결과

[0070] PET/CT를 수행한 65명의 환자들 중, 세명의 환자가 양쪽 모두에 유방 관내상피암 병변을 가지고 있었고, 이에 따라 PET 데이터는 65명의 환자로부터 68개 이용가능하였다. 상기 세 명의 양측 유방 관내상피암 환자는 PET/CT 및 BSGI를 모두 수행한 55명의 환자군에 포함되었기 때문에 BSGI 데이터는 55명의 환자로부터 58개 병변이 이용

가능하였다. PET/CT 상에서, 68개의 DCIS 병변 중 17개가 시각적 평가에 의할 때 뚜렷하게 증가된 섭취를 나타내지 않았고, 결과로 얻은 민감도는 75% (51/68)였다. BSGI 상에서, 58개의 DCIS 병변 중 10개는 측정할 수 없었고, 결과로 얻은 민감도는 83% (48/58)였다. DWI 상에서, 네 개의 병변은 아무런 검출가능한 신호 강도를 나타내지 않았고, ADC 맵에 기초한 ROI 분석은 64개의 DCIS 병변에 대하여 이용가능하였다.

## 2. 최종 병리 분류에 따른 임상병리학적 변수

최종 병리 평가에서 DCIS-P가 44개, DCIS-MI가 14개 및 IDC가 10개인 것을 확인하였다. 즉, 수술전 생체검사에서 DCIS로 처음 진단받은 24(35%)명의 환자들이 최종 병리(pathology)로 병기상향되었다. 68개의 병변의 임상병리학적 특징과 최종 병리학 분류를 표 1에 요약하였다.

[표 1]

|             |                     | DCIS-P       | DCIS-MI      | IDC          | p value |
|-------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|---------|
| <b>임상변수</b> |                     |              |              |              |         |
| MRI         | 나이                  | 50.6±9.8     | 49.0±12.8    | 44.1±6.8     | 0.139   |
|             | cSize (cm)          | 3.2±2.5      | 4.1±2.2      | 4.8±1.9      | 0.452   |
|             | 덩어리형성               |              |              |              | 0.704   |
| PET         | 아니오                 | 26           | 10           | 6            |         |
|             | 예                   | 18           | 4            | 4            |         |
|             | ADC <sub>avr</sub>  | 0.906±0.338  | 0.708±0.222  | 0.687±0.212  | 0.058   |
|             | ADC <sub>diff</sub> | 0.886±0.412  | 1.156±0.515  | 1.427±0.731  | 0.028*  |
|             | SUV <sub>max</sub>  | 2.4±0.7      | 2.8±0.9      | 3.9±1.7      | 0.007*  |
|             | MTV                 | 15.2±23.2    | 18.7±24.3    | 25.6±23.9    | 0.312   |
|             | AUC-CSH             | 5823.8±452.5 | 5371.6±411.9 | 5090.6±411.9 | <0.001* |
| BSGI        | TNR                 | 1.8±0.4      | 2.1±0.4      | 2.5±0.8      | 0.001*  |
|             | COV                 | 12.6±4.2     | 14.3±5.5     | 19.5±7.4     | 0.016*  |
| <b>병리변수</b> |                     |              |              |              |         |
|             | pSize (cm)          | 2.7±2.3      | 4.3±3.2      | 4.3±1.8      | 0.027*  |
|             | 핵등급                 |              |              |              | 0.4     |
|             | 낮음                  | 8            | 0            | 2            |         |
|             | 중간                  | 20           | 8            | 6            |         |
|             | 높음                  | 16           | 6            | 2            |         |
|             | 미세석회                |              |              |              | 0.384   |
|             | 아니오                 | 26           | 6            | 7            |         |
|             | 예                   | 18           | 8            | 3            |         |
|             | Comedonecrosis      |              |              |              | 0.622   |
|             | 아니오                 | 19           | 4            | 4            |         |
|             | 예                   | 25           | 10           | 6            |         |
| ER          | 음성                  | 10           | 4            | 3            | 0.816   |
|             | 양성                  | 33           | 9            | 7            |         |
|             | Unknown             | 1            | 1            | 0            |         |
|             |                     |              |              |              | 0.147   |
| PR          | 음성                  | 8            | 1            | 4            |         |
|             | 양성                  | 35           | 12           | 6            |         |
|             | Unknown             | 1            | 1            | 0            |         |
|             |                     |              |              |              | 0.996   |
| HER2        | 음성                  | 26           | 8            | 6            |         |
|             | 양성                  | 17           | 5            | 4            |         |
|             | Unknown             | 1            | 1            | 0            |         |
|             |                     |              |              |              | 0.438   |
| p53         | 음성                  | 20           | 5            | 3            |         |
|             | 양성                  | 18           | 6            | 7            |         |
|             | Unknown             | 6            | 3            | 0            |         |
|             |                     |              |              |              | 0.524   |
| MIB-1       | 음성                  | 22           | 5            | 4            |         |
|             | 양성                  | 16           | 6            | 6            |         |
|             | Unknown             | 6            | 3            | 0            |         |
|             |                     |              |              |              |         |

PET 파라메타 중에서, SUV<sub>max</sub> 및 AUC-CSH는 병리학 카테고리(p=0.007 및 p<0.001, 각각)에 의해 현저하게 달라졌다. 사후(post-hoc) 분석에 따라 SUV<sub>max</sub>의 유의성이 DCIS-P 및 IDC 간의 차이에 의한다는 것을 밝혀졌다(도 4a). 반면, AUC-SUV의 유의성은 DCIS-P 및 IDC 간의 차이뿐 아니라, DCIS-P 및 DCIS-MI 간의 차이에 의해서 확인되었다(도 4b).

BSGI 파라메터 중, TNR 및 COV는 병적 카테고리에 따른 상당한 차이를 보여주었다(p=0.001 및 p=0.016, 각각).

사후(post-hoc) 분석은 DCIS-P 및 IDC 간 및 DCIS-P 및 DCIS-MI간에 TNR에서 차이를 나타내었다(도 4d). DWI 파라미터 중에서,  $ADC_{diff}$ 가 병적 카테고리에 따른 상당한 차이를 나타내었고( $p=0.028$ ) 이러한 유의성은 DCIS-P 및 IDC 간의 차이로 유도되었다(도 4e). 병적 변수 중에서 오직 pSize만이 병적 카테고리에 따라 상당히 차이가 있었고( $p=0.027$ ), 유의성은 DCIS-P 및 DCIS-MI 간의 차이로 유도되었다(도 4f). 병적 카테고리에 따른 PET, BSGI 및 DWI에서 차이점에 대한 대표적인 사례를 도 1, 2, 3 및 4에 나타내었다.

### [0080] 3. 침윤성 유방암의 저평가(underestimation)에 대한 예측 인자

[0081] 침윤성 인자들의 저평가의 예측인자를 설명하기 위하여 DCIS-MI ( $n=14$ ) 및 IDC ( $n=10$ ) 군은 최종 병기상향(upstaging) 군으로 통합하였다. 단변량 분석에서,  $SUV_{max}$  ( $p=0.017$ ), AUC-CSH ( $p<0.001$ ), TNR ( $p=0.008$ ), COV ( $p=0.035$ ),  $ADC_{min}$  ( $p=0.016$ ),  $ADC_{diff}$  ( $p=0.009$ ) 및 pSize ( $p=0.018$ )은 DCIS의 병기상향과 상당히 연관되어 있다. MR 상 cSize는 불분명한 유의성을 보여주었다( $p=0.059$ ). 다변량 분석 상 일곱 개의 중요한 변수 및 하나의 불분명한 변수에 대하여 다변량 회귀분석을 수행하였을 때, AUC-CSH가 병기상향(즉, 침윤)의 유일한 독립적 예측자였다( $p=0.044$ ). 표 2에 단변량 및 다변량 결과를 요약하였다.

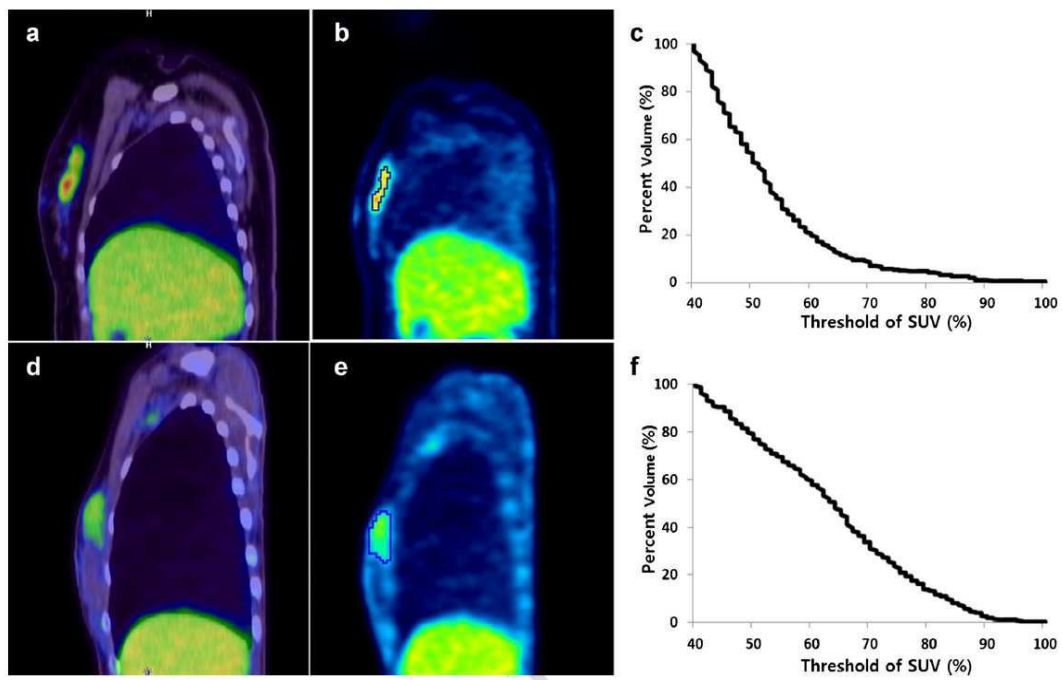
[0082] [표 2]

|     |                     | Coefficient | Odds ratio (95% CI)   | p value |
|-----|---------------------|-------------|-----------------------|---------|
| 단변량 | 나이                  | -0.035      | 0.964 (0.916–1.015)   | 0.168   |
|     | cSize (cm)          | 0.202       | 1.224 (0.991–1.510)   | 0.059   |
|     | 덩어리 형성              | -0.325      | 0.722 (0.255–2.043)   | 0.539   |
|     | ADC <sub>min</sub>  | -0.002      | 0.998 (0.996–1.000)   | 0.016*  |
|     | ADC <sub>diff</sub> | 0.002       | 1.002 (1.000–1.003)   | 0.009*  |
|     | SUV <sub>max</sub>  | 0.917       | 2.502 (1.175–5.326)   | 0.017*  |
|     | MTV                 | 0.012       | 1.012 (0.987–1.038)   | 0.349   |
|     | AUC–CSH             | -0.003      | 0.997 (0.995–0.998)   | <0.001* |
|     | TNR                 | 2.527       | 12.525 (1.900–82.569) | 0.008*  |
|     | COV                 | 0.139       | 1.149 (1.009–1.308)   | 0.035*  |
|     | pSize (cm)          | 0.255       | 1.291 (1.043–1.597)   | 0.018*  |
|     | 핵등급                 | -0.133      | 1.875 (0.306–2.494)   | 0.802   |
|     | 미세석회                | 0.2         | 1.222 (0.448–3.332)   | 0.694   |
|     | Comedonecrosis      | 0.418       | 1.520 (0.538–4.289)   | 0.428   |
|     | ER                  | 0.637       | 1.443 (0.463–4.494)   | 0.528   |
|     | PR                  | -0.194      | 0.822 (0.234–2.882)   | 0.76    |
|     | HER2                | -0.016      | 0.983 (0.348–2.772)   | 0.974   |
|     | p53                 | 0.59        | 1.805 (0.609–5.353)   | 0.286   |
|     | MIB-1               | 0.606       | 1.833 (0.624–5.386)   | 0.27    |
| 다변량 | cSize (cm)          | -0.195      | 0.823 (0.537–1.261)   | 0.371   |
|     | ADC <sub>min</sub>  | -0.003      | 0.997 (0.993–1.000)   | 0.078   |
|     | ADC <sub>diff</sub> | 0.001       | 1.001 (0.999–1.003)   | 0.251   |
|     | SUV <sub>max</sub>  | 0.193       | 1.213 (0.448–3.287)   | 0.704   |
|     | AUC–CSH             | -0.002      | 0.998 (0.995–1.000)   | 0.044*  |
|     | TNR                 | 1.215       | 3.369 (0.316–35.949)  | 0.315   |
|     | COV                 | -0.023      | 0.974 (0.764–1.243)   | 0.835   |
|     | pSize (cm)          | 0.184       | 1.202 (0.827–1.747)   | 0.335   |

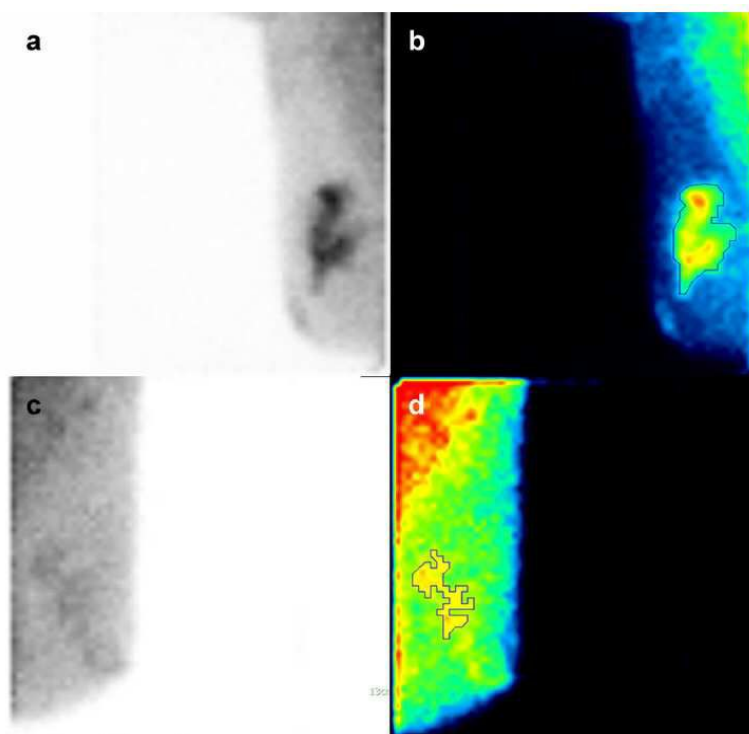
[0083]

도면

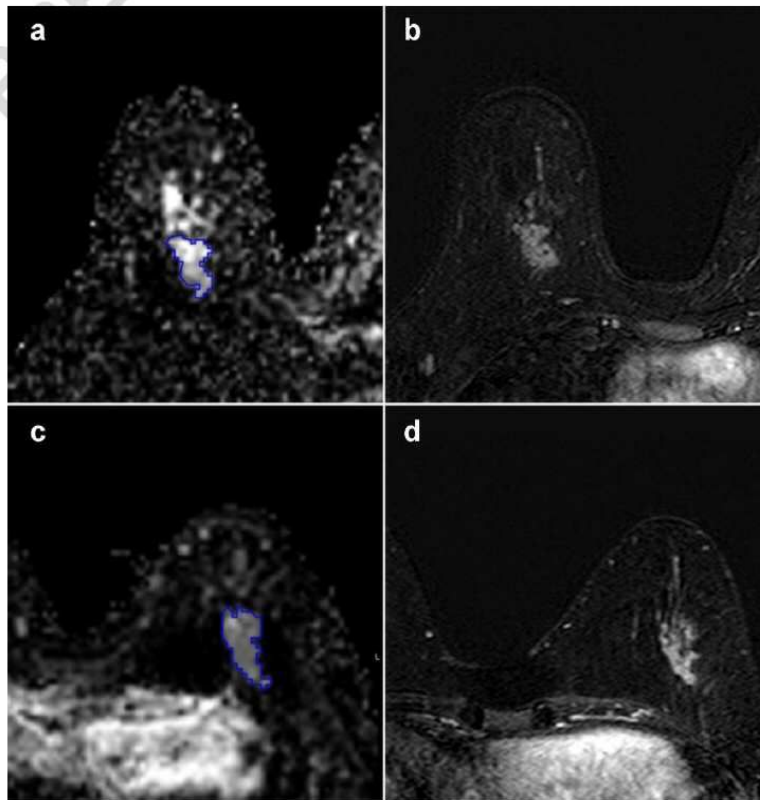
도면1



도면2



도면3



도면4

