



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0128657
(43) 공개일자 2018년12월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 6/00 (2006.01) A61B 6/03 (2006.01)

A61K 51/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61B 6/502 (2013.01)

A61B 6/037 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0064027

(22) 출원일자 2017년05월24일

심사청구일자 2017년05월24일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

김범산

서울특별시 양천구 목동동로 430, 603동 706호 (목동, 목동신시가지아파트6단지)

윤혜전

서울특별시 마포구 토정로32길 11, 103동 905호 (토정동, 한강삼성아파트)

김예미

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

(74) 대리인

김순웅

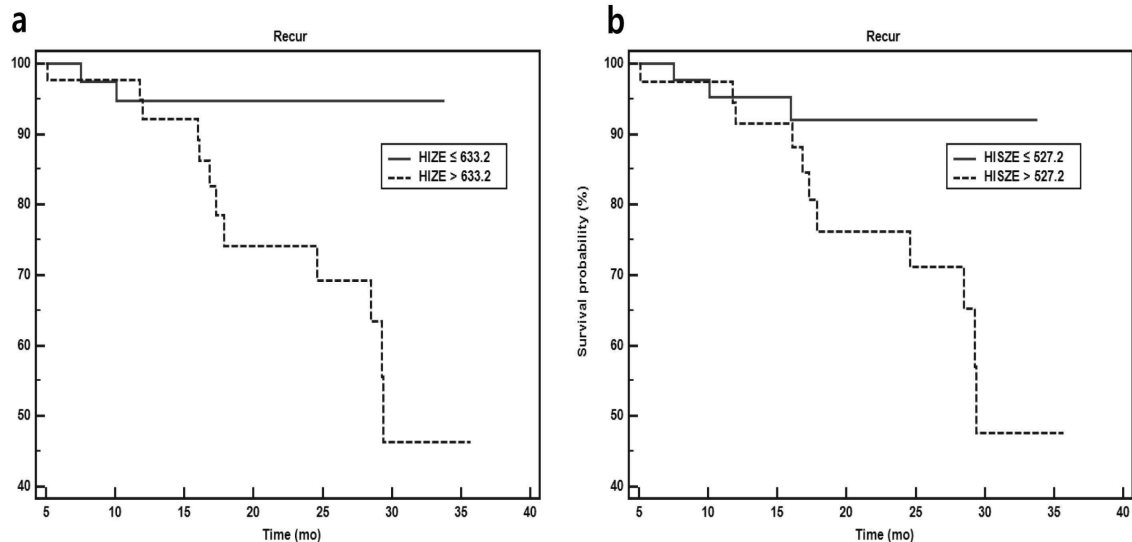
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 유방암의 재발 예측을 위한 정보제공방법

(57) 요약

본 발명은 유방암의 재발 예측을 위한 정보제공방법에 관한 것으로, 유방암 환자의 PET를 이용한 조직 이미지의 데이터 중 HIZE 및 HISZE는 유방암 재발에 대한 독립적 예측 인자로 사용될 수 있기 때문에 유방암 환자의 재발 예후를 정확하게 예측하여, 예측된 예후에 따른 적절한 치료방향을 결정할 수 있도록 정보를 제공하는 효과가 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 51/0491 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015R1C1A2A01054113

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업(학술진흥)-여성과학자지원사업

연구과제명 턱관절염에서 비침습적 체외충격파 치료 및 영상평가기술 개발

기 여 율 30/100

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2016.11.01 ~ 2017.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2015R1C1A1A02037051

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업(학술진흥)-신진연구(유형2)

연구과제명 약골괴사의 국소적 치료법으로 저에너지 체외 충격파 치료의 적용가능성 탐색 및 새로운 치료법 개발

기 여 율 20/100

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2016.07.01 ~ 2017.06.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012M3A9B6055379

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 원천기술개발사업(학술진흥)-바이오의료기술개발사업-차세대응용오믹스사업

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

기 여 율 50/100

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2016.12.01 ~ 2017.11.30

명세서

청구범위

청구항 1

포도당 유사체를 조영제로 사용한 PET(Positron Emission Tomography)를 이용한 유방암 환자의 종양 조직 이미지에서 HIZE(High-intensityzoneemphasis) 값을 결정하는 단계를 포함하는 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 포도당 유사체는 F-18 FDG (fluoro-2-deoxyglucose)인 것인, 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 HIZE 값이 633.2을 초과하는지 또는 633.2 이하인지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 것인, 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 HIZE 값이 633.2 보다 크면 유방암 재발 가능성이 높은 것으로, HIZE 값이 633.2 이하이면 유방암 재발 가능성이 낮은 것으로 결정하는 것인, 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, HISZE(High-intensityshort-zoneemphasis) 값을 결정하는 단계를 추가적으로 포함하는 것인, 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 HISZE 값이 527.2을 초과하는지 또는 527.2 이하인지 여부를 결정하는 단계를 포함하는 것인, 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 HISZE 값이 527.2 보다 크면 유방암 재발 가능성이 높은 것으로, HISZE 값이 527.2 이하이면 유방암 재발 가능성이 낮은 것으로 결정하는 것인, 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 8

제1항 또는 제5항에 있어서, 상기 종양 조직 이미지는 외과적 절제 수술 전에 얻어진 것인, 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 9

제1항 또는 제5항에 있어서, 유방암 환자는 국소 진행성 유방암(locally advanced breast cancer; LABC) 환자인, 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 PET/CT (Positron emission tomography-computed tomography)를 이용한 조직 분석을 통해 유방암의 재발 예측을 위한 정보제공방법에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 유방암은 전 세계적으로 그 발생률이 빠르게 증가하는 질환이다. 2014년 국제 암보고서에 따르면 유방암은 2008년에 비해 2012년에 그 발생률이 20% 증가하였다. 한국은 북미, 서유럽과 함께 암 발생률이 높은 국가로 분류된다. 유방암은 우리나라에서는 여성에게 발생하는 전체 암 중 갑상선암에 이어 두 번째로 흔한 암으로, 보건복지부의 중앙 암 등록보고서에 따르면 2011년 유방암은 전체 여성암의 14.8%를 차지한다.
- [0003] 유방암은 그 진행에 따라 0기, 1기, 2기, 3기 및 4기로 구분된다. 유방암의 병기는 종양의 크기, 액와부 림프절 전이여부 및 목의 림프절 전이를 포함한 뼈, 폐, 간 등의 전신 전이여부로 결정되는데, 상기 세 가지가 예후를 결정하는 중요한 인자이다. 유방암 0기는 비침윤성 유방암(상피내암)으로, 암세포가 상피 내에 국한된 경우를 말하며, 유방암 1기는 종양 크기가 2cm 이하이면서 림프절 등으로 전이가 없는 경우로, 암세포가 상피뿐만 아니라 주위 유방조직에 침범한 예를 말한다. 유방암 1기는 암 진행에서 초기 단계이므로 재발과 전이가 적어 생존율이 매우 높다. 유방암 2기는 종양 크기가 2~5cm이면서 심하지 않은 림프절 전이가 있는 경우 또는 림프절 전이는 없지만 종양 크기가 5cm 초과인 경우를 말하며, 유방암 3기는 종양 크기가 5cm 이하이지만 림프절 전이가 심한 경우 또는 종양 크기가 5cm 초과로 크고 림프절 전이가 있는 경우를 말한다. 유방암 4기는 말기로도 불리며, 폐, 뼈, 간 등의 전신 전이가 있는 경우를 말한다.
- [0004] 유방암에 대한 관심이 증가함에 따라 적극적인 건강검진에 의한 조기진단, 새롭게 개발된 이미징 기술, 항암요법치료 등으로 유방암의 생존율은 증가되어 왔다. 하지만, 여전히 30%에 가까운 확률로 유방암 환자는 사망하고 있다. 그러므로, 재발이 일어날 것으로 예상 또는 의심되는 환자들을 선별적으로 확인하여 최적의 치료법을 결정하는 것이 매우 중요하다.
- [0005] 종래 연구로부터 병리적 종양의 크기, 조직학적 등급, 액와림프절의 연관 여부, 에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 상태를 포함하는 호르몬성 상태, HER2 (human epidermal growth factor receptor 2)의 상태, MIB-1 (mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1), 및 p53이 유방암의 예후 인자로 알려져 있다. 또한, 몇몇 연구에서는 FDG PET/CT 상에서 원발암의 ¹⁸F-FDG 섭취가 예후 인자로 보고된바 있다. 그러나, 유방암의 재발을 정확히 예측할 수 있는 유의미한 파라미터의 개발은 아직 미흡한 실정이다.
- [0006] 이에, 본 발명자들은 유방암의 재발을 예측하기 위한 마커를 개발하기 위하여 예의 노력한 결과, 유방암 환자의 F-18 FDG PET로부터 평가한 종양 조직과 재발의 관련성을 규명함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 F-18 FDG PET를 이용한 유방암 환자의 종양 조직 이미지에서 HIZE (High-intensityzoneemphasis) 값을 측정하는 단계를 포함하는 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본원발명에서는 유방암의 재발을 예측할 수 있는 통계적으로 독립적인 마커를 발굴하고자 하였다. 이에, 총 83명의 국소 진행성 유방암 환자를 대상으로 PET/CT로 촬영한 조직 이미지에서 각종 매트릭스(CM (cooccurrence matrix), VAM (voxelalignment matrix), NIDM (neighborhood intensity difference matrix), ISZM (intensity-size zone matrix), NGLCM (normalized gray level cooccurrence matrix), NGLDM (neighboring gray level dependence matrix) 및 TSM (texture spectrum matrix))로부터 추출한 종양 조직 지수에 대한 통계 분석을 수행하고, 유방암 재발과의 상관관계를 연구한 결과, PET의 조직 매트릭스 중 ISZM로부터 추출한 HIZE (high-intensity zone emphasis) 및 HISZE (high-intensity short-zone emphasis)가 유방암의 재발과 독립적인 상관관계를 갖는 값을 확인하였다.
- [0009] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 포도당 유사체를 조영제로 사용한 PET (Positron Emission Tomography)를 이용한 유방암 환자의 종양 조직 이미지에서 HIZE (High-intensityzoneemphasis) 값을 결정하는 단계를 포함하는 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.
- [0010] 본 발명에서, 유방암은 유방암의 임상적 진단을 의미하며, 통상적으로 유방암을 지칭하는 모든 서브표현형을 포함한다. 예를 들어, 상기 유방암은 유방 관내상피암 (DCIS; Ductal Carcinoma In Situ), 미세침윤성

관내상피암, 침윤성 유방암 (IDC; Invasive Ductal Carcinoma), 국소 진행성 유방암 (locally advanced breast cancer; LABC), 수질암종, 침윤성 소엽암종, 관형성 암종, 점액암종, 염증성 유방암, 유방상피내암종, 남성 유방암, 유방의 엽상종양, 재발 및 전이 유방암 또는 이들의 조합일 수 있으며, 구체적으로 국소 진행성 유방암일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0011] 상기 유방암은 원발성 종양 (primary tumor)일 수 있다. 상기 원발성 종양은 종괴가 형성되는 해부학적 부위로서 종양의 전이가 시작되는 부위를 의미하며, 유방암의 경우 원발성 종양은 유방에 존재할 수 있다.
- [0012] 본 발명에서, 재발은 유방암에 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, 동측 유방, 흉근, 피부에 암이 다시 발생하는 경우를 포함하고, 구역 재발은 동측 액와림프절, 쇄골 상부와 쇄골 하부 림프절, 내유림프절 등에 암이 발생하는 것을 포함한다. 또한, 전신 전이 재발은 폐, 뼈, 간 등에 암이 전이된 것을 포함한다.
- [0013] 유방암은 수술 후 재발 위험성이 높기 때문에 재발 예후를 정확하게 예측하여, 예측된 예후에 따른 적절한 치료 방향을 결정함으로써, 재발률을 줄이고 사망률을 감소시키는 것이 중요하다.
- [0014] 본 발명에서, 예측은 의학적 귀추에 대하여 미리 헤아려 짐작하는 것을 의미하며, 본 발명의 목적상 유방암 환자의 재발을 미리 짐작하는 것, 즉 유방암의 재발 예후를 예상하는 것을 의미한다.
- [0015] 본 발명에서 상기 예후는 의학적 귀추 (예컨대, 재발, 장기 생존 가능성, 무병생존율 등)에 대한 예상으로, 본 발명의 목적상 유방암 환자의 재발, 전이 등의 병의 진행 또는 치명성 (mortality)을 포함한다.
- [0016] 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.
- [0017] 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.
- [0018] 본 발명에서 상기 포도당 유사체는 F-18 FDG (fluoro-2-deoxyglucose)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 포도당과 동일한 생리활성을 나타내며 PET/CT에서 조영제로 사용되는 물질은 모두 본 발명의 범위에 포함될 수 있다.
- [0019] 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 포스포프룩토키나아제(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.
- [0020] 상기 PET는 주로 암 검사, 심장 질환, 뇌 질환 등을 평가하기 위하여 사용될 수 있고, 본 발명에서 PET는 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0021] 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.
- [0022] 따라서, 본 발명의 유방암 재발 예측에 대한 정보를 제공하는 방법은 유방암 환자, 예를 들어 국소 진행성 유방암 환자에 대하여 PET, 구체적으로 PET/CT로 촬영한 종양 조직 이미지 결과를 이용할 수 있다.
- [0023] 본 발명에서 PET를 이용한 종양 조직 이미지는 유방암 환자의 외과적 절제 수술 전에 얻어질 수 있다.
- [0024] 본 발명에서 유방암의 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법은 상기 종양 조직 이미지에서 HIZE 값을 측정하여 달성할 수 있다.

- [0025] 본 발명에서, 용어 "HIZE (High-intensityzoneemphasis)"는 종양 조직 이미지에서 동일한 픽셀 특성을 가지는 종양 영역 간 크기 및 세기를 측정된 값을 의미한다.
- [0026] 본 발명에서 PET, 구체적으로 PET/CT로 촬영한 유방암 환자의 종양 조직 이미지에서 HIZE를 결정하는 방법은 당 업계에 이미 잘 알려져 있으며, 당업자는 통상적인 방법으로 PET, 구체적으로 PET/CT를 통해 HIZE를 쉽게 측정할 수 있다. 구체적으로, 상기 HIZE의 결정은 종양 조직 이미지에서 HIZE를 측정할 수 있는 당업계에 공지된 소프트웨어를 이용하여 결정할 수 있으며, HIZE를 측정할 수 있는 소프트웨어라면 제한 없이 사용할 수 있다. 또한, 상기 HIZE는 소프트웨어에 의하여 자동적으로 결정될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 오픈 소스 소프트웨어 패키지인 CGITA version 1.3 (Chang-Gung Memorial Hospital, Taiwan)을 이용하여 수행하였다.
- [0027] 본 발명에서 유방 종양에 대한 ROI (region of interest)는 컴퓨터 프로그램(소프트웨어)에 의해서 자동으로 설정될 수 있다. 본 발명에 따르면, HIZE는 유방암의 재발 예후를 미리 예측할 수 있는 파라미터로서, 상기 HIZE 값은 유방암이 발병된 환자들 중 재발이 일어난 환자가 재발이 없는 환자에 비하여 더 높은 양상을 나타낼 수 있다.
- [0028] 구체적으로, 본원발명의 유방암 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법은 상술한 방법으로 결정된 HIZE값을 유방암이 재발되지 않은 정상 대조군에서 결정된 HIZE값과 비교하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 유방암이 재발되지 않은 정상 대조군에서 측정된 HIZE값은 633.2일 수 있다.
- [0029] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 상기 정보제공방법은 HIZE 값이 633.2을 초과하는지 또는 633.2 이하인지를 결정하는 단계를 포함하는 것일 수 있으며, 구체적으로, 상기 HIZE 값이 633.2 보다 크면 유방암 재발 가능성이 높은 것으로, HIZE 값이 633.2 이하이면 유방암 재발 가능성이 낮은 것으로 결정할 수 있다. 상기 HIZE 값을 633.2와 비교하여 재발 가능성을 결정하는 것은 컴퓨터, 구체적으로 소프트웨어에 의하여 자동적으로 처리될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서, 도 1a의 시간에 따른 재발 없는 생존(RFS, Recurrence free survival) 그래프에 의하면, HIZE 값이 633.2 이하인 경우, RFS가 높게 유지된 반면, HIZE 값이 633.2 초과인 경우, RFS가 현저히 감소하여, 유방암의 재발 가능성이 매우 높은 것을 확인할 수 있었다.
- [0031] 본 발명에서 상기 유방암 재발 예측의 정보제공방법은 HISZE(High-intensityshort-zoneemphasis) 값을 결정하는 단계를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0032] 본 발명에서, 용어 "HISZE (High-intensityshort-zoneemphasis)"는 종양 조직 이미지에서 동일한 픽셀 특성을 가지는 종양 영역 간 크기 및 세기를 짧은 영역을 강조하여 측정된 값을 의미한다.
- [0033] 본 발명에서 PET, 구체적으로 PET/CT로 촬영한 유방암 환자의 종양 조직 이미지에서 HISZE를 결정하는 방법은 당 업계에 이미 잘 알려져 있으며, 당업자는 통상적인 방법으로 PET, 구체적으로 PET/CT를 통해 HISZE를 쉽게 측정할 수 있다. 구체적으로, 상기 HISZE의 결정은 종양 조직 이미지에서 HISZE를 측정할 수 있는 당업계에 공지된 소프트웨어를 이용하여 결정할 수 있으며, HISZE를 측정할 수 있는 소프트웨어라면 제한 없이 사용할 수 있다. 또한, 상기 HISZE는 소프트웨어에 의하여 자동적으로 결정될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 오픈 소스 소프트웨어 패키지인 CGITA version 1.3 (Chang-Gung Memorial Hospital, Taiwan)을 이용하여 수행하였다.
- [0034] 본 발명에서 유방 종양에 대한 PET 조직 파라미터를 확인하기 위해 사용되는 수용자 작용 특징 곡선 (ROC; Receiver-operating-characteristic curve)은 컴퓨터 프로그램(소프트웨어)에 의해서 자동으로 설정될 수 있다.
- [0035] 본 발명에 따르면, HISZE는 유방암의 재발 예후를 미리 예측할 수 있는 파라미터로서, 상기 HISZE 값은 유방암이 발병된 환자들 중 재발이 일어난 환자가 재발이 없는 환자에 비하여 더 높은 양상을 나타낼 수 있다.
- [0036] 구체적으로, 본원발명의 유방암 재발 예측을 위한 정보를 제공하는 방법은 상술한 방법으로 결정된 HISZE값을 유방암이 재발되지 않은 정상 대조군에서 결정된 HISZE값과 비교하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0037] 상기 유방암이 재발되지 않은 정상 대조군에서 측정된 HISZE값은 527.2일 수 있다.
- [0038] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명의 상기 정보제공방법은 HISZE 값이 527.2을 초과하는지 또는 527.2 이하인지를 결정하는 단계를 포함하는 것일 수 있으며, 구체적으로, 상기 HISZE 값이 527.2 보다 크면 유방암 재발 가능성이 높은 것으로, HISZE 값이 527.2 이하이면 유방암 재발 가능성이 낮은 것으로 결정할 수 있다. 상기 HISZE 값을 527.2와 비교하여 재발 가능성을 결정하는 것은 컴퓨터, 구체적으로 소프트웨어에 의하여 자동적으로

로 처리될 수 있다.

- [0039] 본 발명의 구체적인 일 실시예에서, 도 1b의 시간에 따른 재발 없는 생존(RFS, Recurrence free survival) 그래프에 의하면, HISZE 값이 527.2 이하인 경우, RFS가 높게 유지된 반면, HISZE 값이 527.2 초과인 경우, RFS가 현저히 감소하여, 유방암의 재발 가능성이 매우 높은 것을 확인할 수 있었다.
- [0040] 본원발명의 구체적인 일 실시예에서, 국소 진행성 유방암 환자들의 수술 전 FDG PET/CT 조직 이미지 데이터를 단변량 및 다변량 분석하였다. 단변량 분석 결과(도 1), HIZE 및 HISZE가 유방암의 재발을 예측하는데 유의한 예측 인자였으며, 다변량 분석결과, HIZE가 유방암의 재발을 예측하는데 독립적으로 유의한 인자인 것을 확인하였다. 이는 특정 환자에서 FDG PET/CT 조직 이미지에 대한 HIZE 또는 HISZE 값이 정상 대조군에 비해 높을 경우 암이 재발할 가능성이 상당히 높음을 시사하는 것이다.
- [0041] 따라서 종양 조직에 대한 HIZE 또는 HISZE 값은 유방암 재발의 예측을 위한 독립적인 마커로서 유용하게 사용될 수 있다.
- [0042] 상기와 같이 본 발명의 HIZE 및 HISZE 값은 유방암의 재발 예측에 대한 독립적 지표가 될 수 있으며, 유방암 재발의 예측 마커로서, 재발 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법에 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 효과

- [0043] 본 발명에 따른 유방암 환자의 PET를 이용한 조직 이미지의 데이터 중 HIZE 및 HISZE는 유방암 재발에 대한 독립적 예측 인자로 사용될 수 있기 때문에 유방암 환자의 재발 여부를 정확하게 예측하여, 예측된 예후에 따른 적절한 치료방향을 결정할 수 있도록 정보를 제공하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [0044] 도 1은 HIZE(a) 및 HISZE(b)에 따른 무진행 생존률(progression-free survival; PFS)의 Kaplan-Meier 생존곡선을 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 유방암이 재발한 여성의 수술 전 FDG PET/CT 이미지로서, 8.5의 SUVmax 값을 갖는 유방 종괴를 나타낸 것이다.
- 도 3은 유방암이 재발되지 않은 여성의 수술 전 FDG PET/CT 이미지로서, SUVmax가 9.7인 대사성이 강한 좌측 유방 종괴를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0045] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 도면을 참조하여 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 설명은 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 설명에 한정되는 것은 아니며 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 또한, 도면들에 있어서, 구성요소의 폭, 길이, 두께 등은 편의를 위하여 과장되어 표현될 수도 있다. 명세서 전체에 걸쳐서 동일한 참조번호들은 동일한 구성요소들을 나타낸다. 또한, 일 구성요소가 다른 구성요소 위에 있다고 할 때, 이는 다른 구성요소 바로 위에 있는 경우 뿐 아니라, 그 중간에 또 다른 구성요소가 있는 경우도 포함한다.
- [0046] **실시예 1: 환자군 선정**
- [0047] 2011년 8월부터 2013년 11월 사이의 데이터베이스의 후향적 검토를 통해 83명의 국소 진행성 유방암(LABC) 환자를 선정하였다(나이 범위: 29-65세, 평균나이: 47.0 ± 8.3세). 모든 환자는 일반 유방 촬영술(mammography)과 유방 초음파검사로 초기에 진단받았으며, 추가 검사를 위해 유방 MRI와 전신 PET/CT를 수행하였다.
- [0048] 환자들의 평균 원발성 종양 크기는 4.46 ± 2.12 cm (범위 1.4 - 11.1 cm)이었으며, 모든 환자에 독소루비신과 도세탁셀 또는 시클로포스파미드를 21일에 한번씩 6 주기로 투여하였다.
- [0049] 이어서 감시림프절 생검(sentinel lymph node biopsy) 및/또는 액와림프절확청술(axillary lymph node dissection)과 함께 유방 보존술 또는 절제술을 수행하였다. 54명의 환자가 유방 보존술을 받았고, 29명의 환자는 유방 절제술을 받았으며, 모든 환자들은 침투성 관암을 갖고 있었다. 그 다음, 환자들은 호르몬 치료 또는 트라스트주맙(Trastuzumab, 상품명: Herceptin) 치료를 받았다.
- [0050] **실시예2: F-18 FDG PET/CT 및 조직 분석**

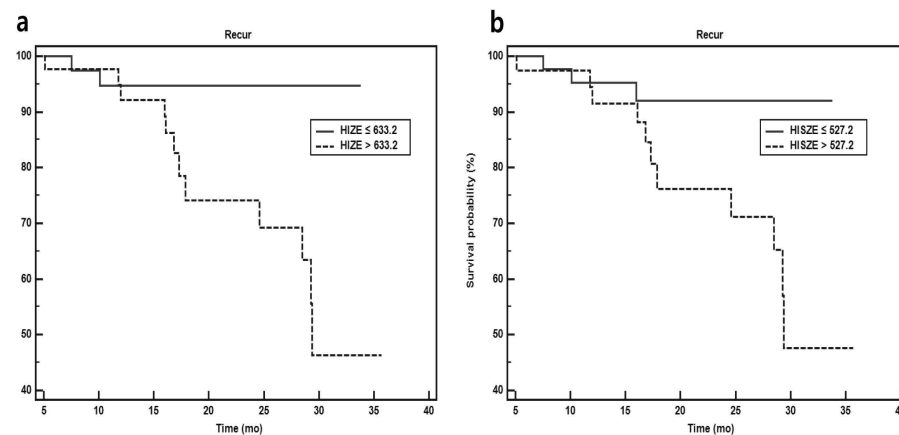
- [0051] 환자들은 F-18 FDG의 정맥투여(5.18 MBq/kg) 전 최소 6시간 동안 금식하도록 지시받았고, 검사 전 1시간 동안 휴식을 취하였다. 혈당수치는 140 mg/dL 미만으로 확인되었다. 전용 스캐너(Biograph mCT, Siemens Medical Solutions, Knoxville, USA)를 사용하여 PET/CT 스캔을 두개저(skull base)부터 대퇴부(thigh) 까지 얻었다. 반복적인 알고리즘을 이용한 감쇠보정을 위해 CT 데이터를 사용하여 PET 이미지를 재구성하였다.
- [0052] 원발성(primary) 유방 종양을 나타내기 위해, 임계 표준 섭취값(SUV)이 2.5인 임계값 기반 영역 확장 방법을 사용하였다. 종양 분할 후, SUV 히스토그램 분석 및 조직 매트릭스를 이용하여 별개의 조직 특성 세트를 추출하였다. 히스토그램 분석은 분산, 표준편차, 왜도, 첨도 및 엔트로피와 같은 1차 조직 특성의 평가를 이용하였다. 2차 조직분석을 위하여, 모체(parent) 매트릭스로서 CM(cooccurrence matrix), VAM(voxel-alignment matrix), NIDM(neighborhood intensity difference matrix), ISZM(intensity-size-zone matrix), NGLCM(normalized gray level cooccurrence matrix), NGLDM(neighborhood gray level dependence matrix) 및 TSM(texture spectrum matrix)을 사용하였다. 7개의 다른 모체 매트릭스로부터 총 46개의 이질성 조직 특성을 추출하였으며, 구체적인 조직 특성은 하기와 같다.
- [0053] CM으로부터 2차 각운동량(second angular moment), 대비(contrast), 엔트로피(entropy), 균질성(homogeneity), 부동성(dissimilarity), 및 IDM(inverse difference moment); VAM으로부터 SRE(short run emphasis), LRE(long run emphasis), 강도 가변성(intensity variability), run-length variability, run percentage, low-intensity run emphasis, high-intensity run emphasis, low-intensity short-run emphasis, high-intensity short-run emphasis, low-intensity long-run emphasis, 및 high-intensity long-run emphasis; NIDM으로부터 coarseness, contrast, busyness, complexity, 및 strength; ISZM으로부터 short-zone emphasis, large-zone emphasis, intensity variability, size-zone variability, zone percentage, low-intensity zone emphasis, high-intensity zone emphasis, low-intensity short-zone emphasis, high-intensity short-zone emphasis, low-intensity large-zone emphasis, 및 highintensity large-zone emphasis; TSM으로부터 max spectrum 및 black-white symmetry; NGLCM으로부터 second angular moment, contrast, entropy, homogeneity, dissimilarity, 및 inverse difference moment; 및 NGLDM으로부터 small number emphasis, large number emphasis, number nonuniformity, second moment, 및 entropy.
- [0054] 상기 모든 조직 파라미터들은 대사성 종양 이질성을 나타낸다. 조직 파라미터의 계산은 오픈 소스 소프트웨어 패키지인 CGITA version 1.3 (Chang-Gung Memorial Hospital, Taiwan)을 이용하여 수행하였다. 또한, SUVmax (최대 SUV), MTV(metabolic tumor volume) 및 TLG(total lesion glycolysis)와 같은 기존 PET 파라미터도 각 환자의 관심구역 (volume of interest, VOI)로부터 추출하였다.
- [0055] **실시예 3: 통계분석**
- [0056] 모든 데이터를 평균 $\pm$ 표준편차 또는 사분(interquartile; IQR) 범위로 나타내었다. 정상 가정을 평가하기 위하여, Kolmogorov-Smirnov 검정을 수행하였으며, 추가 통계분석은 적절한 매개변수 및 비매개변수법으로 수행하였다. 모든 통계계산은 SPSS 소프트웨어 패키지 Ver. 18.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 사용하여 수행하였으며, 0.05 미만의 P values는 유의한 것으로 간주하였다.
- [0057] 환자의 무병존 생존기간은 PET/CT 스캔 날짜와 재발 또는 마지막 추적 날짜 사이의 기간으로 정의하였다. 국소 진행성 유방암 재발에 대한 잠재적 예후가치를 갖는 PET 조직 파라미터를 확인하기 위하여, 수용자 작용 특징 곡선(ROC; Receiver-operating-characteristic curve)을 사용하였다. 추가적인 분석을 위해 유의한 AUC(area under the curve)를 갖는 조직 파라미터를 참고하였다. 각 조직 파라미터의 최적 cutoff 값을 민감도 및 특이도의 최대합을 갖는 값인 Youden index에 의해 결정하였다. 조직 파라미터에 따른 Kaplan-Meier 생존분석을 로그 순위법(log-rank test)에 의해 계산하고 시험하였다. 재발 결과에 대한 조직 파라미터의 효과를 결정하기 위해 Cox 회귀분석을 사용하였다.
- [0058] **실시예 4: 무진행 생존률(Progression-free Survival) 분석**
- [0059] 평균 17.3 개월(범위 5.1 - 35.7개월)의 추적 관찰기간동안, 14명의 환자에서 재발이 관찰되었으며, 재발환자에서 평균 무진행 생존율(Progression-free Survival, PFS)의 중간값은 16.5 개월(범위 5.1 - 29.4개월)이었다.
- [0060] PET 조직 파라미터 중, ISZM으로부터 HIZE(high-intensity-zone emphasis) 및 HISZE(high-intensity-short-zone emphasis)를 추출하였으며, 구체적인 명명어는 다음과 같다.
- [0061]
$$\text{sum}(\text{sum}(\text{run_length_matrix_all}.*\text{repmat}(1:\text{max}(\text{size}(\text{mat_in})), [\text{max}(\text{mat_in}(:)) \quad 1]))) \quad /$$

```
sum(sum(run_length_matrix_all)); % average run length
```

- [0062] ISZM으로부터 추출한 HIZE 및 HISZE는 ROC 분석에 따라 재발과 유의한 관계가 있었다(각각, $p=0.008$ 및 $p=0.033$). HIZE 및 HISZE에 대한 최적의 컷오프 값은 각각 633.2 및 527.2이었으며, Kaplan-Meier 생존곡선이 생성되었을 때(도 1), HIZE(>633.2) 및 HISZE(>527.2)를 갖는 환자는 PFS가 유의하게 낮았다(각각, $p=0.011$ 및 $p=0.033$).
- [0063] Cox 회귀분석을 수행한 결과, HIZE는 재발의 유일한 예측인자였으며($p=0.027$), HISZE는 경계선상 유의성을 보였다($p=0.107$). PFS에 따른 HIZE 및 HISZE의 차이에 대한 대표적인 경우를 도 2 및 도 3에 나타내었다.
- [0064] 도 2는 유방암으로 진단받은 55세 여성의 수술 전 FDG PET/CT 이미지를 나타낸 것으로, SUVmax가 8.5인 고 대사성의 좌측 유방 종괴를 확인할 수 있었다. CGITA를 이용하여 조직을 분석한 결과, 745.6의 높은 HIZE와 648.1의 높은 HISZE를 나타냈으며, 이 환자는 17.3 개월 후에 간, 폐 및 림프절에서 재발이 일어났다.
- [0065] 도 3은 유방암으로 진단받은 48세 여성의 수술 전 FDG PET/CT 이미지를 나타낸 것으로, SUVmax가 9.7인 고 대사성의 좌측 유방 종괴를 확인할 수 있다. CGITA를 이용하여 조직을 분석한 결과, 높은 SUVmax 값을 갖는 것으로 나타나지만, 405.9의 낮은 HIZE와 343.7의 낮은 HISZE를 나타냈으며, 이 환자는 28.6 개월의 추적기간동안 재발이 일어나지 않았다.
- [0066] 상기 도 2 및 도 3에 나타난 바와 같이, FDG PET를 이용한 조직 이미지의 데이터 중 HIZE 및 HISZE는 유방암 재발에 대한 독립적 예측인자임을 확인할 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

