



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0135810
(43) 공개일자 2017년12월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/055 (2006.01) *G01N 21/64* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61B 5/055 (2013.01)
G01N 21/6402 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-0163229(분할)

(22) 출원일자 2017년11월30일

심사청구일자 2017년11월30일

(62) 원출원 특허 10-2016-0029029

원출원일자 2016년03월10일

심사청구일자 2016년03월10일

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

강석구
경기도 수원시 영통구 센트럴타운로 76, 6114동 601호 (이의동, 이편한세상광교)

장종희

서울특별시 마포구 백범로25길 63, 105동 1601호 (염리동, 염리삼성래미안)
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 정안

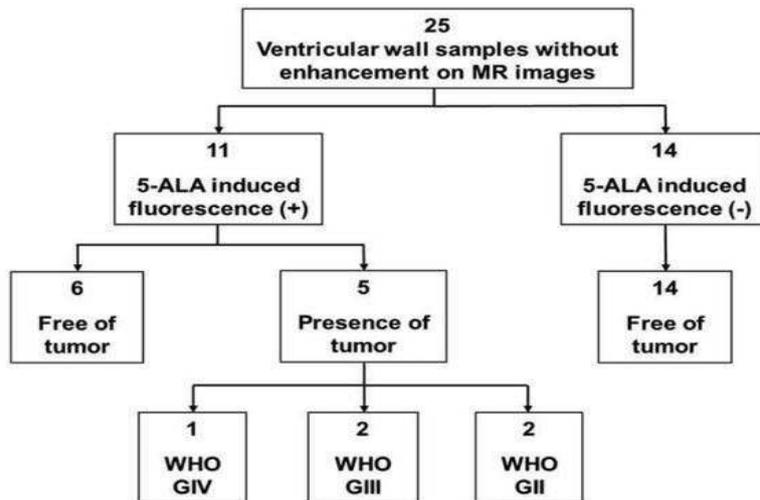
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 자기공명 이미지에서 조영 증강이 없는 뇌실벽에서 수술 중 광감작제-유도 형광에 의한 신경교종 탐지 방법

(57) 요약

본 발명은 자기공명 이미지 내에서 광감작제(photosensitizer)-유도 형광에 의한 신경교종 탐지에 관한 것이다. 본 발명에 따른 방법을 사용하여, 광감작제로서 5-ALA를 이용한 수술 중에 자기공명 이미지 상에서의 조영 증강이 없고 현미경 상으로 침윤성 종양이 관찰되지 않는 뇌실 벽에서, 5-ALA에 의해 뇌실벽 형광이 청색광 하에서 관찰되지 않으면 뇌종양이 없는 것으로 판단하여 뇌조직의 불필요한 절제를 실시하지 않을 수 있다. 또한, 5-ALA에 의해 뇌실벽 형광이 청색광 하에서 관찰되는 경우 뇌종양의 발생 가능성이 있으므로 정밀 검사를 통해 뇌종양의 발병을 탐지하도록 함으로써, 수술 중에 뇌종양 발생에 대한 정확한 정보를 제공하여 뇌조직에 대한 불필요한 절제를 회피할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 21/6486 (2013.01)

문주형

서울특별시 중구 소공로 35, 101동 2702호 (회현동1가, 남산롯데캐슬아이리스)

(72) 발명자
김의현
 서울특별시 강남구 압구정로39길 58, 64동 404호
 (압구정동, 구현대아파트)

이지현
 경기도 고양시 일산동구 산두로 72, 205동 105호
 (마두동, 정발마을2단지건영빌라)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2013R1A1A2055597

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기본연구지원사업

연구과제명 뇌실하 영역에서 새로운 교종암줄기세포 분리 및 차세대 염기서열 분석을 이용한 교모세포종 뇌실하 영역의 새로운 actionable alteration 발굴

기여율 1/2

주관기관 연세대학교 산학협력단

연구기간 2013.11.01 ~ 2016.10.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI14C0042

부처명 보건복지부

연구관리전문기관 한국보건산업진흥원

연구사업명 한국보건산업진흥원-질병중심중개연구(중점연구)

연구과제명 교모세포종 중앙미세환경 어레이 틀을 이용한 미세환경 규명 및 기질-억제 조절 물질 발굴

기여율 1/2

주관기관 연세대학교 산학협력단

연구기간 2014.06.01 ~ 2017.05.31

명세서

청구범위

청구항 1

- a. 환자의 뇌 조직 내 뇌실 벽에 대한 자기공명 이미지를 획득하는 단계;
- b. 환자에게 광감작제를 제공하는 단계;
- c. 상기 뇌실 벽에 대한 자기 공명 이미지를 획득하는 단계;
- d. 상기 뇌실 벽 내 종양을 현미경 상에서 검사하는 단계;
- e. 상기 뇌실 벽에 대하여 형광을 탐지하는 단계; 및
- f. 상기 e 단계에서 형광이 탐지여부에 따라 상기 환자 내 뇌조직에서 뇌종양 가능성에 관한 정보를 제공하는 단계를 포함하는

뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여, 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

뇌실 벽 유래 형광이 탐지되더라도 뇌종양이 아닐 확률이 60% 미만인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 광감작제는 포르피린(phorphyrin), 클로린류(cholorin), 박테리오클로린(bacteriochlorin), 포피센류(porphycene), 포토젼(photogem) 및 아미노레불린산(aminolevulinic acid) 로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여, 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 광감작제는 5-아미노레불린산인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 탐지는 청색광 하에서 실시하는 것인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 a 단계의 자기공명 이미지에 비해 c 단계의 자기공명 이미지의 향상이 없고 상기 d 단계에서 종양이 관찰되지 않으며 상기 e 단계에서 형광이 탐지되는 경우, 상기 환자 내 뇌종양의 발생 여부에 대한 추가 검사를 실시하는 것인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 7

환자의 뇌 조직 내 뇌실 벽에 대한 자기공명 이미지를 획득하고, 환자에게 광감작제를 제공하며 상기 뇌실 벽에 대한 자기 공명 이미지를 획득하며, 상기 뇌실 벽 내 종양을 현미경 상에서 검사하며 상기 뇌실 벽에 대하여 형

광을 탐지하며 형광의 탐지여부에 따라 상기 환자 내 뇌조직에서 뇌종양 가능성에 관한 정보를 제공하여, 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 광감작제를 포함하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 수술 중 뇌실벽에서의 광감작제(photosensitizer)-유도 형광에 의한 신경교종 탐지에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 악성 신경교종은 어린이와 성인에서 가장 흔한 악성 타입의 뇌종양이다. 악성 신경교종의 발병률은 다른 종양에 비해 매우 낮지만, 그 사망률은 현저히 높다. 특히, 신경교아종(GBM, Glioblastoma Multiforme)은 인간에서 발생하는 가장 치사율이 높은 암 중의 하나로서 국지적 침윤성을 갖는 악성 뇌종양으로서 뇌 유조직(parenchyma) 내로 잘 침입하는 것으로 악명이 높아서 외과적 수술, 방사선 치료 및 화학치료를 포함하는 통상의 치료 수행 후 가장 나쁜 예후를 일으킨다. 항암제가 발달하였음에도 불구하고, 신경교아종 환자의 대부분이 국지적인 발암 진행에 의해 사망하고 있다. 현재 환자에 대해 제공되는 최선의 방법은 외과적 절제, 테모졸로마이드(Temozolomide)를 사용한 화학방사선 요법 및 외부의 빔 방사선 치료를 사용하여 14개월간 환자의 생존을 유지하는 것이다.

[0003] 신경교아종 환자의 예후를 판단하기 위한 방법으로서 수술 중 절제 범위에 대한 연구가 다수 진행되고 있다. 수술 중 신경탐사, 수술중 자기공명 이미징, 수술중 초음파 및 수술 중 전기 자극을 포함하는 다양한 기술들이 신경교아종 환자의 수술 중 최적의 절제 범위 설정에 도움을 주고 있다. 최근에는 광감작제를 이용한 종양 치료법으로서, 광감작제인 5-아미노레볼린산(ALA, AminoLevulinic Acid)-안내 형광을 이용한 뇌조직 내 신경교아종의 예후 판단에 대하여 활발하게 연구가 진행되고 있다. 하지만, 아직까지 신경교아종을 수술 중에 정확하게 진단할 수 있는 방법에 대한 연구가 미진한 실정이다.

[0004] 이에 본 발명자들은 수술 중에 정확하게 신경교종을 진단할 수 있는 방법을 개발하고자 예의 노력한 결과, 5-ALA에 의해 안내되는 신경교아종 수술 중에, 자기공명 이미지 상에서의 조영증강이 없고 종양 세포의 거시적인 침윤이 없는 뇌실 벽 내 형광을 발견하였다. 5-ALA는 악성 신경교종의 수술을 향상시키기 위해 널리 사용되고 있으나, 수술 중에 뇌실이 개방되는 경우 5-ALA에 의해 유발되는 뇌실 벽의 형광에 대한 탐지는 드문 일이 아니다. 상기 형광과 자기공명 이미지 상에서의 향상이 없는 뇌실 벽에 대한 해부학적 검사 결과 사이의 관계를 이용하여 신경교종 세포를 탐지함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0005] (비특허문헌 0001) Friesen SA et al., 2002, Int J Oncol, 21(3): 577.
- (비특허문헌 0002) Regula J et al., 1995, Gut, 36(1): 67.
- (비특허문헌 0003) Ohgari Y et al., 2005, Biochem Pharmacol, 71(1-2): 42.
- (비특허문헌 0004) Teng L et al., 2011, Br J Cancer, 104(5): 798.
- (비특허문헌 0005) Valdes PA et al., 2012, J Neuropathol Exp Neurol, 71(9): 806.
- (비특허문헌 0006) Ennis SR et al., 2003, Brain Res, 959(2): 226.
- (비특허문헌 0007) Stummer W et al., 1998, Acta Neurochir(Wien), 140(10): 995.
- (비특허문헌 0008) Stummer W et al., 1998, Neurosurgery, 42(3): 518.
- (비특허문헌 0009) Chaichana KL et al., 2014, World Neurosurg, 82(1-2): e257.
- (비특허문헌 0010) Lacroix M et al., 2001, J Neurosurg, 95(2): 190.
- (비특허문헌 0011) McGirt MJ et al., 2009, J Neurosurg, 110(1): 156.

(비특허문헌 0012) Pichlmeier U et al., 2008, Neuro Oncol, 10(6): 1025.

(비특허문헌 0013) Sanai N et al., 2011, J Neurosurg, 115(1): 3.

(비특허문헌 0014) Stummer W et al., 2008, Neurosurgery, 62(3): 564.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 종래의 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 발명의 목적은 수술 중 관찰되는 뇌실벽 내 5-ALA 안내 형광을 이용하여 자기공명 이미지 또는 현미경 상으로는 관찰되지 않는 침윤성 신경교종을 탐지하는 방법을 제공하는데 있다.

[0007] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여, 5-ALA 처리시 자기공명 이미지 내 향상이 없거나 현미경 상에서 종양이 관찰되지 않는 뇌실 벽 시료에서의 형광을 측정하여 신경교종을 탐지하는 방법을 제공한다.

[0009] 최근에는 암 치료 방법으로서 수술, 항암화학요법 및 방사선 치료 외에 광역학 치료(Photodynamic Therapy, PDT)이 발전하고 있다. 광역학 치료는 체내의 풍부한 산소, 외부에서 공급되는 레이저와 레이저 빛에 예민한 반응을 보이는 광감작제를 이용한 치료법이다. 광역학 치료의 원리는 광감작제를 환자에 투여하고 일정시간이 지나면 암조직에만 선택적으로 광감작제가 축적이 되어, 이에 맞는 특정파장의 레이저를 조사하면 정상조직에는 피해를 주지 않고 암조직만을 특이적으로 제거하는 암 치료법이다. 광역학치료를 위해서는 특정 파장의 빛에 활성화되는 광감작제가 필수적이며, 현재 개발된 광감작제는 포르피린류(phorphyrin), 클로린류(cholorin), 박테리오클로린류(bacteriochlorin), 포피센류(porphycene), 포토젬(photogem) 및 아미노레블린산(aminolevulinic acid) 화합물이 사용되고 있다.

[0010] 한편, 5-아미노레블린산(5-ALA)는 헤마틴(heme) 생합성 경로 내 천연의 대사 전구체이고, 최근에는 일반 조직보다 암 조직에서 강한 형광을 나타내는 광감작제로서 암에 대한 광역학 치료에 사용되는 물질이다. 다량의 5-ALA 경구 투여는 헤마틴 경로를 과부하시키고 종양 세포 및 상피 조직 내 형광을 발하는 프로토포르피린 IX (Protoporphyrin IX, PpIX)의 합성 및 선택적인 축적을 유발한다(비특허문헌 1 및 2). 종양 내 혈액-뇌 관문(BBB, Blood-Brain-Barrier)의 붕괴에 기인하는 증가된 관 투과성 및 종양 세포 내 감소된 수준의 페로켈라타제(ferrochelataase) 활성은 신경교아종 내 5-ALA에 의한 프로토포르피린 IX (protoporphyrin IX)의 합합성 및 선택적인 축적의 원인이 된다(비특허문헌 3 내지 6). 정상 뇌 조직에 비해 높은 비율로 존재하는 신경교종 종양 내 PpIX는 청색광 하에서 적-자색 형광을 발산하는데, 시각적으로 종양 경계를 구분하면서, 수술 중에 종양 침윤에 대한 객관적 측정이 가능하게 한다(비특허문헌 7 및 8). 신경교종 내 5-ALA-유발성 PpIX 형광에 대한 고도의 민감성 및 특이성을 나타내는 증거들은 5-ALA의 진단에서의 정확성을 뒷받침하고 있다. 결과적으로, 5-ALA 형광에 의한 가이드는 종양 절제의 범위를 향상시키는데 널리 활용할 수 있다.

[0011] 5-ALA를 사용한 형광-안내 수술은 악성 신경교종의 절제에 통상적으로 사용되어 왔는데, 5-ALA-유발 형광은 악성 신경교종 조직에 대한 예측 인자이고 침윤성 종양의 탐지에 도움을 주기 때문이다. 5-ALA-안내 수술 중에, 본 발명자들은 자기공명 이미지의 향상이 결핍되고 현미경 상에서 종양이 관찰되지 않는 뇌실 벽의 형광을 찾아 내었다. 뇌실 벽의 형광은 기존 연구에서도 알려진 현상이지만 이에 대한 연구는 케이스가 적고 음성 대조군 시료의 결실로 인해 제한을 받았다. 이에, 본 발명자들은 수술 중 5-ALA 형광과 자기공명 이미지 상에서 향상이 결실된 뇌실 벽의 조직병리학적 특성 간의 관계를 다수의 케이스를 통해 검증하였다. 본 발명자들은 음성 대조군으로서 자기공명 이미지 상에서 향상이 결실된 뇌실벽의 비-형광 표본을 사용하였다. 또한, 본 발명에서 환자군의 균일성을 유지하기 위해, 신규로 신경교아종(GBM) 진단을 받은 환자만을 환자군에 포함하였다. 뇌실벽 시료 내 가짜-양성 5-ALA-유발 형광 가능성을 제거하기 위해, 재발성 신경교아종 진단을 받은 환자는 배제하였다.

[0012] 뇌종양에는 뇌에 발생하는 원발성 뇌종양과 다른 장기에 생긴 암이 옮겨와서 생긴 전이성 뇌종양의 두 종류가 있다. 원발성 뇌종양에는 양성 과 악성의 2종류가 있지만 비록 양성 종양이라도, 정상적인 뇌를 압박해서 신경

기능 장애를 일으키기 때문에, 악성종양과 같이 치료가 어려운 경우도 많다. 해마다 미국에서는 19만명이, 캐나다에서는 1만명이 1차성 또는 전이성 뇌종양으로 진단받고 있다. 뇌종양은 20세 이하의 어린이의 고형암 중 사망률이 가장 높다. 뇌종양은 양성일지라도 유방암 환자의 생존율보다도 낮은 생존율을 보인다. 전이성 뇌종양의 빈도는 10~15% 정도이나 종양환자들의 생존율이 증가함에 따라 그 발생빈도도 증가하고 있다. 현재 미국에서는 인구 10만명 당 29.5명 이상의 발생빈도를 보이고, 신경교종(Glioma)의 경우 전체 뇌종양의 50%를 차지한다.

[0013] 신경교세포란 신경세포와 신경세포 사이, 신경세포와 혈관 사이에 있으며, 영양이나 산소를 신경세포에 공급하는 역할을 담당하는 세포이다. 신경세포에 영양을 공급하는 신경교세포에 생긴 종양을 신경교종이라 한다. 신경교종(Glioma)은 전체적으로 악성이 많으며, 그 세포의 형태나 성질별로 자세하게 분류되어 있다. 신경교종은 원발성 뇌종양의 가장 흔한 종류이고, 대개 심각한 예후와 관련된다. 신경교아종(GBM) 및 역형성 별아교세포종(AA)을 포함하는 높은 등급(high-grade)의 별아교세포종은 성인에서 가장 흔한 내인성 뇌종양이다. 높은 등급의 별아교세포종의 분자 유전학에 대한 이해 정도는 증가하였지만, 기원 세포 종류(들)는 여전히 불명확하고, 질병 공격성의 분자 결정자는 잘 이해되지 못하고 있다.

[0014] 이러한 신경교종을 핵의 비정형성, 세포괴사, 혈관내피세포 증식도, 유사분열성 등을 기준으로 조직학적으로 분류하여 가장 악성인 4등급으로 분류되면 이를 신경교아종(GBM, glioblastoma multiforme)으로 진단하게 된다(비특히 문헌 5). 다형성 신경신경교아종(GM: glioblastoma multiforme)은 인간에서 발생하는 가장 보편적이며 가장 공격적인 악성 원발성 종양으로 여러 종류의 뇌종양 중 가장 악성 종양이며, 신경교세포와 관련되며 모든 두개 내 종양 중 가장 많은 부분을 차지한다. GM의 매년 발병률은 유럽 및 북아메리카에서 십만명 중 2~3명에서 발병한다. 다형성 신경교아종(GM)은 중추 신경계 암의 가장 보편적이고 치명적인 형태로 인식되고 있다. 대략 1년의 평균 생존율로 예후가 매우 좋지 못하고, 단지 약 3%만이 3년 넘게 생존하기 때문에 질병은 거의 예외 없이 치명적이다. 진단 후 평균 생존 기간은 치료가 없다면 3개월이며, 현재 이용되는 완전한 요법으로 약 1년이다. 연령이 증가할수록(60세 이상) 더 심각한 예후의 위험을 보인다. 사망 원인은 대개 대뇌 부종 및/또는 두개 내 압의 증가이며, 추가적으로 혈액 순환을 손상시키고 뇌 탈출증을 일으키는 종괴 효과이다.

[0015] 최근에 신경교아종에 대한 방대한 유전자 발현 연구를 통하여 4가지 종류의 신경교아종 아류형이 존재한다는 것이 밝혀졌다. 4가지 종류의 신경교아종 아형태는 각각 전신경 아류형(proneural subtype), 간엽성 아류형(mesenchymal subtype), 고전적 아류형(classical subtype) 및 신경형 아류형(neural subtype)이며, 아류형에 따라 환자의 생존기간, 환자의 평균 나이, 기존 치료제에 대한 반응도 등이 달라지는 것이 밝혀졌다(비특히문헌 6). 신경교아종 아류형은 중요 유전자의 과발현이나 돌연변이 양상에서 큰 차이가 있다. 고전적 아류형에서는 EGFR(Epidermal growth factor receptor)이 비정상적으로 과발현되며, 다른 3가지 아류형과는 달리 암억제 유전자 'p53'에 돌연변이가 일어나지 않는다. 고전적 아류형 환자는 상대적으로 다른 아류형에 비해 치료 경과가 우수한 것으로 알려져 있다. 고전적 아류형과는 달리 전신경 아류형에서는 'p53' 유전자의 돌연변이의 비율이 높으며 IDH1(Isocitrate dehydrogenase) 유전자와 PDGFRA(Platelet-derived growth factor receptor- α) 유전자의 돌연변이 비율도 높게 나타난다. 이들 유전자의 돌연변이는 암세포의 증식에 매우 중요하며, PDGFRA 유전자의 돌연변이는 전신경 아류형에서만 나타나고 있다. 전신경 아류형 환자는 다른 아류형에 비해서 환자의 나이가 젊지만 현재 사용하는 치료법으로 생존기간이 늘어나지는 않는다. 간엽성 아류형에서는 'p53' 유전자의 돌연변이뿐만 아니라 NF1, PTEN 암억제 유전자의 돌연변이 비율도 높다. 신경성 아류형은 다른 아류형에서 발견되는 유전자의 돌연변이가 관찰되지만 특징적으로 높거나 낮은 돌연변이 비율을 보이지는 않는다.

[0016] 다수의 연구에서 절제 범위(EOR, Extent of Resection)가 신경교아종 환자에 대한 향상된 예후와 관련되어 있음이 입증되었기 때문에, 신경외과 의사들은 신경교아종의 침윤 본성으로부터 발생하는 절제의 어려움에 의해 제한되는 목표인 절제 범위를 최대화하려고 노력하였다(비특히문헌 9 내지 14). 거대하고, 무작위적이며, 조절된, 다중심 임상 III 상은 악성 신경교종에 대하여 5-ALA 형광에 의해 안내되는 외과수술은 상당히 높은 절제 비율을 유도하여, 백색광에 의해 안내되는 통상적인 미세절제술에 비해 무진행 생존 시간이 더 길어지는 결과를 나타내었다. 추가적으로, 수술중의 신경탐사(neuronavigation), 수술중의 자기공명 이미징, 수술중의 초음파, 및 수술중의 전기 자극을 포함하는 다양한 기술들은 최적의 절제를 가능하게 하도록 도입되었는데, 그럼으로써 안전 한 절제 범위를 최대화하였고, 신경교아종 환자의 생존율을 향상시켰다. 이러한 생존에서의 장점을 획득하기 위한 신경교아종의 절제 범위 증가는 세포감소 과정 중에 뇌실 시스템으로의 진입 기회를 향상시킨다. 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되

지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0017] 본 발명에 따른 일 구체예에서, a. 환자의 뇌 조직 내 뇌실 벽에 대한 자기공명 이미지를 획득하는 단계; b. 환자에게 광감작제를 투여하는 단계; c. 상기 뇌실 벽에 대한 자기 공명 이미지를 획득하는 단계; d. 상기 뇌실 벽 내 종양을 현미경 상에서 검사하는 단계; e. 상기 뇌실 벽에 대하여 형광을 탐지하는 단계;를 포함하는 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다. 상기 구체예에서, 뇌실 벽 유래 형광이 탐지되더라도 뇌종양이 아닐 확률이 60% 미만인, 바람직하게는 55% 미만인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다. 상기 구체예에서, 상기 광감작제는 포르피린(phorphyrin), 클로린류(cholorin), 박테리오클로린(bacteriochlorin), 포피센류(porphycene), 포토젯(photogem) 및 아미노레블린산(aminolevulinic acid) 로 구성된 군으로부터 선택된 어느 하나이고, 상기 광감작제는 5-아미노레블린산으로서 환자 체중 1kg당 2 내지 25mg을 투여하며, 상기 탐지는 청색광 하에서 실시하는 것인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 발병에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다. 상기 구체예에서, 상기 f 단계에서 형광이 탐지되지 않는 경우에 상기 환자 내 뇌조직에서 뇌종양이 발생하지 않은 것으로 판단하는 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 발병에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다. 상기 구체예에서, 상기 a 단계의 자기공명 이미지에 비해 d 단계의 자기공명 이미지의 향상이 없고 상기 e 단계에서 종양이 관찰되지 않으며 상기 f 단계에서 형광이 탐지되는 경우, 상기 환자 내 뇌종양의 발생 여부에 대한 추가 검사를 실시하고 추가 검사에 의해 환자 내 뇌종양의 존재가 확인되는 경우 상기 종양은 침윤성 종양으로서 WHO 등급 II, III 또는 IV 중 어느 하나인 신경교종(Glioma)인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 발병에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다. 본 발명에 따른 다른 구체예에서, 뇌종양 환자에게 광감작제를 투여하는 단계; 및 뇌실 벽에 대하여 형광을 탐지하는 단계;를 포함하는 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다. 상기 구체예에서, 뇌실 벽 유래 형광이 탐지되더라도 뇌종양이 아닐 확률이 60% 미만인, 바람직하게는 55% 미만인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다. 상기 구체예에서, 상기 광감작제는 5-아미노레블린산으로서 환자 체중 1kg당 2 내지 25mg을 투여하는 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 진단을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다. 상기 구체예에서, 상기 뇌종양은 WHO 등급 II, III 또는 IV 중 어느 하나의 신경교종인 뇌실 벽 유래 형광을 탐지하여 환자 내 뇌종양의 발병에 대한 정보를 제공하는 방법을 제공하였다.

[0018] 본 명세서 내 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 당 업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0019] 본 발명에서 아미노레블린산(ALA, AminoLevulinic Acid)는 암 광동력학 치료에 사용하는 광감작제이고 헵(heme)의 전구체로서, 두 가지의 생합성계(C4, 및 C5 경로)에 의하여 생합성되는 것으로 알려져 있는데, 동물, 진균, 호기성 세균류 등에서 발견되는 C4 계는 글리신(glycine)과 숙시닐-CoA(succinyl - CoA)의 축합에 의하여 생성되며, 이 반응은 피리독살 인산 의존성(pyridoxal phosphate dependent) 효소인 ALA synthase에 의하여 촉매된다. 또 다른 경로인 C5계는 식물, 조류, 대장균 등에서 발견되고 있으며, 이 경로는 글루탐산(glutamate)으로부터 글루타밀-tRNA 합성효소(glutamyl-tRNA synthetase), 글루타믹-tRNA 수소 이탈효소(glutamic-tRNA dehydrogenase) 및 글루탐산-1-세미알데히드(glutamate-1-semialdehyde: GSA) 아미노기 전이효소(transaminase)에 의한 일련의 반응에 의해서 ALA로 전환된다.

[0020] 본 발명에서 “신경교종(glioma)”은 원발성 뇌종양의 가장 흔한 종류이고, 대개 심각한 예후와 관련된다. 신경교종은 전체적으로 악성이 많으며 그 세포의 형태나 성질별로 자세하게 분류되어 있다.

[0021] 본 발명에서 용어 “신경교아종(glioblastoma, GBM)”은 정상적으로 뇌조직에 풍부하게 존재하고 있는 신경교세포에서 기원한 종양을 의미한다. 구체적으로 상기 신경교아종은 전체 뇌종양의 12~15%를 차지하고, 뇌 교종의 50~60%를 차지하는 뇌에 발생하는 단일 종양 중 가장 많이 발생하는 종양이다.

[0022] 이하 상기 본 발명을 단계별로 상세히 설명한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명에 따른 방법을 사용하여, 광감작제로서 5-ALA를 이용한 수술 중에 자기공명 이미지 상에서의 향상이 없고 현미경 상으로 침윤성 종양이 관찰되지 않는 뇌실 벽에서, 5-ALA에 의해 뇌실벽 형광이 청색광 하에서 관찰되지 않으면 뇌종양이 없는 것으로 판단하여 뇌조직의 불필요한 절제를 실시하지 않을 수 있다. 또한, 5-ALA에 의해 뇌실벽 형광이 청색광 하에서 관찰되는 경우 뇌종양의 발생 가능성이 있으므로 정밀 검사를 통해 뇌종양의 발병을 탐지하도록 함으로써, 수술 중에 뇌종양 발생에 대한 정확한 정보를 제공하여 뇌조직에 대한 불필요한 절제를 회피할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명에 따른 뇌실벽 시료의 조직병리학적 측정 과정을 요약하여 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명에서 환자 13에 대한 조직병리학적 분석 결과를 나타낸 것으로, 2A는 전두엽 및 섬까지 확장하는 우측 측두엽의 조영 증강되는 종양 소견을 나타내는 수술 전 자기공명 이미지에 관한 것이고, 도 2B는 측뇌실의 노출된 빨을 나타내는 백색광 조명 하의 수술 중 현미경 이미지에 관한 것이며, 도 2C는 다양한 강도의 형광 및 무형광을 갖는 뇌실 벽을 나타내는 청색광 하의 수술 중 현미경 이미지에 관한 것이며, 도 2D는 높은-등급의 신경교종(WHO 등급 III)에 상응하는 종양의 존재를 입증하는 결과로서 자기 공명 이미지에서 조영 증강이 결실된 형광 조직에 대한 조직병리학적 분석에 관한 것이며, 도 2E는 GBM에 상응하는 종양의 존재를 입증하는 결과로서 자기공명 이미지에서 조영 증강을 나타내는 형광 조직에 대한 조직병리학적 분석에 관한 것이며, 도 2F는 종양의 부재를 입증하는 결과로서 자기공명 이미지에서 조영 증강이 결핍된 비-형광 조직에 대한 조직병리학적 분석에 관한 것이며, 도 2G는 계획된 절제 경계의 일부로서 심실 벽 조직을 포함하는 종양 절제를 나타내는 축 방향 T1-가중 조영 후 자기공명 이미지에 관한 것이다.

도 3은 본 발명에서 환자 15에 대한 조직병리학적 분석 결과를 나타낸 것으로, 도 3A는 측 뇌실 내 종양이 관련됨을 나타내는 수술 전, 축 방향, T1-가중, 조영 후 자기공명 이미지에 관한 것이고, 도 3B는 노출된 측 뇌실을 나타내는 청색광 하의 수술 중 현미경 이미지에 관한 것이며, 도 3C는 강한 형광을 갖는 심실 벽을 나타내는 청색광 하의 수술 중 현미경 이미지에 관한 것이며, 도 3D는 GBM에 상응하는 종양의 존재를 입증하는 결과로서 자기공명 이미지에서 조영 증강을 나타내는 형광 조직에 대한 조직병리학적 분석에 관한 것이며, 도 3E는 종양의 절제를 나타내는 축 방향, T1-가중, 조영 후 자기공명 이미지에 관한 것이며, 도 3F는 종양이 관련되지 않은 측 뇌실의 측두의 빨을 나타내는 수술 전 축 방향 T1-가중된 조영 후 자기공명 이미지에 관한 것이며, 도 3G는 측 뇌실의 노출된 측두의 빨을 나타내는 백색광 조명 하의 수술 중 현미경 이미지에 관한 것이며, 도 3H는 형광 심실벽 및 무형광 심실벽을 나타내는 청색광 하의 수술 중 현미경 이미지에 관한 것이며, 도 3I는 종양의 부재를 입증하는 결과로서 자기공명 이미지에서 조영 증강이 결핍된 형광 조직에 대한 조직병리학적 분석에 관한 것이며, 도 3J는 종양의 부재를 입증하는 결과로서 자기공명 이미지에서 조영 증강이 결핍된 비-형광 조직의 조직병리학적 분석에 관한 것이며, 도 3K는 절제에 대한 계획된 경계의 일부로서 심실 벽을 포함하는 종양 절제를 나타내는 축 방향 T1-가중 조영 후 자기공명 이미지에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

실시예 1

환자 정보

[0027] 2012년 12월부터 2015년 5월까지 신촌 세브란스 병원에서 신규로 GBM 진단을 받고 형광 안내 수술을 받은 19명의 환자를 본 연구에 포함하였다. 승인은 연세대학교 의과대학 세브란스 병원의 기관감사위원회로부터 받았다. 피험자 동의는 헬싱키 선언에 따라 제공하였다. 19명의 환자 중에서, 12명은 남자이고, 7명은 여자이며, 연령대는 45세에서 74세(평균, 58.5세)이다. 모든 환자는 신규로 GBM 진단을 받았고, 수술 치료, 화학 치료 또는 방사선 치료를 받은 경력이 없었다. 뇌실벽 시료 내 허위-양성의 5-ALA 유발 형광의 가능성을 제거하기 위해서, 수술 및 방사선 치료를 포함하는 선행 치료를 받은 GBM 재발 환자는 분석 대상에서 제외하였다. 모든 종양은 조영제를 투여한 후에 자기공명 이미지 상에서 GBM의 전형적인 향상 패턴을 나타내었다. 모든 환자에서, 종양 절제 중에 뇌실은 개방하였는데, 절제 부위는 측방 뇌실 인근에 위치하였다. 19명 환자의 특징은 하기 표 1에 요약하였다.

표 1

GBM 환자 19인의 임상 특징 및 분자적 특징

환자 No	나이, 성별	종양 위치	절제범위	측뇌실에 대한 종양접촉	IDH1 변이	EGFR	P53 변이	Ki-67 L.I.	MGMT 프로모터 메틸화	1pLOH / 19qLOH
1	61,M	Rt, FT	Subtotal	Yes	No	2+	40%	60%	없음	No /Yes
2	66,F	Rt, TP	Total	Yes	No	3+	3%	50%	없음	Yes/Yes
3	61,M	Rt. Temporal	Total	Yes	No	3+	5%	20%	없음	Yes/No
4	70,F	Rt, TPO	Subtotal	Yes	No	3+	없음	30%	있음	No /No
5	62,F	Rt, Frontal	Supratotal	No	No	3+	없음	5%	있음	No /No
6	53,M	Lt. Temporal	Total	Yes	No	3+	2%	60%	없음	No /No
7	45,M	Rt. Frontal	Total	Yes	No	3+	없음	50%	있음	Yes/No
8	45,M	Rt,TPO	Subtotal	No	No	3+	30%	40%	없음	No /No
9	58,F	Lt.TP	Total	Yes	No	2+	60%	30%	있음	Yes/Yes
10	56,M	Rt. Temporal	Supratotal	Yes	No	1+	2%	5%	있음	No /No
11	51,M	Lt.FT	Subtotal	Yes	No	2+	40%	15%	없음	No /No
12	51,M	Lt. Frontal	Total	Yes	No	0	25%	7%	있음	Yes/Yes
13	62,F	Rt. Temporal	Subtotal	Yes	No	1+	5%	20%	없음	No /No
14	58,F	Lt.TP	Total	Yes	No	3+	없음	3%	없음	No /No
15	67,M	Rt.TPO	Subtotal	Yes	No	3+	90%	40%	있음	Yes/Yes
16	74,M	Lt. Temporal	Subtotal	Yes	No	1+	70%	30%	없음	No /No
17	65,F	Rt. Temporal	Total	No	No	0	1%	3%	없음	No /No
18	46,M	Rt. Temporal	Total	No	No	3+	5%	20%	없음	No /No
19	60,M	Rt.PO	Supratotal	Yes	No	3+	20%	25%	없음	No /No

[0030] 상기 표 1에 기재된 약어는 하기 표 2와 같다.

표 2

약어

약어	내용	약어	내용
FT(frontotemporal)	전두측두	TPO(temporoparietooccipital)	측두 두정후두
PO(parietooccipital)	두정후두	LOH(Loss of Heterozygosity)	이형접합성 상실
L.I.(Labeling Index)	표지 인덱스	M (Male)	남성
Subtotal	아래부분	F (Female)	여성
Supratotal	윗부분		

실시예 2

[0032] 수술 과정

[0033] 환자의 마취 3시간 전에, 5-ALA(Gliolan; Photonamic GmbH & Co. KG, Wedel, Germany)는 환자의 체중 1kg당 20 mg의 투여량으로 경구 투여하였다. 피부 광 독성을 회피하기 위해 5-ALA 흡입 후에 20시간 동안 광원에 대한 직접적인 노출로부터 환자를 보호하였다. 수술 당일에 각각의 환자로부터 수술 전, 고해상도, 조영-증강된, T1-가중된 축 방향 자기공명 이미지를 획득하였다. 모든 종양 절제는 자기공명 이미지를 이용한 신경항법 시스템 (Stealth Station Treon [Medtronic, Minneapolis, MN, USA] 또는 Stryker[Stryker Instruments, Kalamazoo, MI, USA])의 안내 하에 실시하였다. 추가적인 기능성 자기공명 이미지 및 확산 텐서 이미지는 종양 위치에 따라 적절하게 사용하였다. Zeiss OPMI Pentero 현미경(Carl Zeiss Surgical GmbH, Oberkochen, Germany)는 형광의 시각화에 사용하는 통상적인 표준 크세는 광으로부터 필터된 남보라 여기 광으로의 전환이 가능한 장비로서 모든 환자에 대하여 사용하였다. 모든 시술에서, 종양은 가능한 안전한 범위에서 절제하였고, 상기의 모든 절제는 기능적이지 않은 영역에서 종양을 갖는 일부 환자에 대하여 실시하였다. 측면 뇌실을 개방한 후, 뇌실 벽의 형광은 백색 광 및 남보라 여기 광 사이의 전환에 의해 현미경을 사용하여 측정하였다. 수술을 진행하는 신경외과 의사가 5-ALA-유발성 형광에 대하여 양성 또는 음성으로 영역들을 표지하였고, 이러한 영역들 중 시료를 수집하여 해부학 분석을 실시하였다. 시료를 모으기 전에, 뇌실 벽의 영역들은 종양 관련성에 대하여 육안으로 체크하였고, 신경항법 시스템의 도움을 받아 검증하였다. 종양 관련성은 종양의 거시적 침윤의 존재 또는 수술 전 조영제에 의해 향상된 신경항법에 사용하는 T1-가중 자기공명 이미지에서의 조영 증강으로서 결정하였다.

실시예 3

[0034] **조직 병리학 분석**

[0035] GBM 환자 유래의 표본은 수술실로부터 즉시 공급받았다. 조직병리학 분석을 위한 뇌실 벽의 시료는 수술을 실시하는 신경외과의사에 의한 5-ALA-유발 형광의 존재 또는 부재에 따라 분류하였고 신경병리학 파트로 운반하였다. 조직병리학 분석은 헤마토실린 및 에오신(H&E)-염색, 포르말린-고정, 파라핀-매립된 주요 종양 덩어리 및 뇌실 벽 유래의 조직에 대하여 실시하였다. 신경교원섬유 산단백질(GFAP, Glial Fibrillary Acidic Protein), 증식 마커 Ki-67, 상피 성장인자 수용체(EGFR), 및 p53에 대한 면역조직화학 염색을 실시하여 완전한 진단을 설정하였다. 0-6-메틸구아닌-DNA 메틸트랜스퍼라아제(MGMT) 프로모터 메틸화 위치 및 이소시트르산 탈수소효소 1(IDH 1, Isocitrate DeHydrogenase 1) 변이는 PCR에 의해 분석하였고, 크로모솜 1p 및 19q에서의 이형 접합성 상실(LOH, Loss of Heterozygosity)은 형광 동소 혼성화에 의해 측정하였다. 숙련된 신경병리학자는 세계 보건 기구(WHO) 2007 등급 체계를 기반으로 각 시료의 형태 및 등급을 진단하였다. 편향성을 감소시키기 위해서, 신경병리학자는 5-ALA 형광 상태를 못 보게 하였다. 종양 세포가 확인되지 않고 증가된 수준의 증식이 탐지되지 않는 시료는 종양이 없는 것으로 간주하였다.

실시예 4

[0036] **뇌실벽 형광 및 시료 수집**

[0037] 각각의 환자에서, 종양은 외과 수술시 명백하게 드러났고, 청색 광 하에서 5-ALA-유발 형광을 나타내었다. 뇌실 벽 내 5-ALA-유발 형광은 측면 뇌실을 개방한 후 11명의 환자(57.9%)에서 확인되었다. 뇌실 벽의 형광 영역은 환자마다 다양하였다. 뇌실 벽에 대한 전체 25가지 시료는 상하방향 축에 따라 5가지 영역(앞 뿔, 몸통, 고실, 후두 뿔, 및 측두 뿔)로 분류하였고, 19명의 GBM 환자(앞 뿔로부터 5명, 고실로부터 1명, 측두 뿔로부터 12명)로부터 수술 중에 시료를 수집하였다. 25가지 시료 중에서, 11가지는 명백하게 수술 중 5-ALA-유발 형광을 나타내었지만, 반면 14가지 시료는 나타내지 않았다(표 3). 모든 환자에서, 뇌실 벽 영역에 대한 시료는 종양 관련성에 대한 거시적인 증거를 나타내지 않았고 자기공명 이미지 상에서의 조영 증강도 나타나지 않았다.

표 3

[0038] GBM 환자 19인에서의 5-ALA 형광 특징 및 병리학적 증상

환자 No	뇌실벽 시료 획득 부위	종양 내 5-ALA 형광	뇌실벽 조직		종양세포 (WHO 등급)
			시료 수	5-ALA 형광	
1	측두의 뿔 (Temporal horn)	Yes	1	Yes	Yes (II)
2	측두의 뿔	Yes	1	Yes	No
3	측두의 뿔	Yes	2	Yes	Yes (II)
				No	No
4	측두의 뿔	Yes	2	Yes	Yes (III)

				No	No
5	전두의 뿔 (Anterior horn)	Yes	1	No	No
6	측두의 뿔	Yes	2	Yes	No
				No	No
7	전두의 뿔	Yes	1	No	No
8	후두의 뿔 (Occipital horn)	Yes	1	Yes	No
9	측두의 뿔	Yes	1	No	No
10	측두의 뿔	Yes	2	Yes	No
				No	No
11	전두의 뿔	Yes	1	No	No
12	전두의 뿔	Yes	1	No	No
13	측두의 뿔	Yes	2	Yes	Yes (III)
				No	No
14	고실(Atrium)	Yes	1	Yes	Yes (IV)
15	측두의 뿔	Yes	2	Yes	No
				No	No
16	측두의 뿔	Yes	1	No	No
17	측두의 뿔	Yes	1	No	No
18	측두의 뿔	Yes	1	No	No
19	후두의 뿔	Yes	1	Yes	No

실시예 5

뇌실 벽 시료의 조직병리학적 분석

주요 중앙 조직에 대한 조직병리학적 측정은 모든 환자에서 WHO 등급 IV GBM을 입증하였다(도 1). 식별 가능한 수술 중 5-ALA-유발 형광을 갖는 11개의 뇌실 벽 시료를 분석하였다; 5개 시료(45.5%)는 중앙 세포의 존재에 대하여 양성하였고, 반면 남은 6개 시료(54.5%)는 중앙 세포가 없는 것으로 분석되었다. 중앙 세포의 존재를 나타내는 5개 뇌실 벽 시료 중에서, 2개 시료(40%)는 고-등급(WHO 등급 III) 신경교종에 상응하였고, 1개 시료(20%)는 WHO 등급 IV GBM에 상응하였다. 식별 가능한 수술 중 5-ALA-유발 형광이 없는 14개 뇌실 벽 시료를 분석하였다; 어떠한 중앙 세포도 14개 시료에서 확인되지 않았다(표 3). 5-ALA는 뇌실 벽의 중앙 탐지에 있어서 100%의 감도 및 70%의 특이성(95% 신뢰구간(CI): 45.72%-88.11%)을 나타내었다. 양성의 예측 수치 및 음성의 예측 수치는 45.5%(95% CI: 16.75%-76.62%) 및 100%이다. 상기 방법의 전체적인 정확도는 76%이다. 수술 중 5-ALA 형광, 수술 중 현미경 이미지, 자기공명 이미지 및 조직병리학 분석에 대한 대표적인 결과는 도 2 및 도 3에 나타내었다.

구체예 1

1.1 환자 1

62세 여성(환자 13)은 1개월의 두통 이력이 있고 좌반신 마비가 진행 중이다. 수술 전 자기공명 이미지는 전두엽 및 섬까지 확장하는 우측 측두엽의 조영 증강되는 중앙 소견을 나타내고 있다(도 2A). 우측 전두측두의 개두는 5-ALA-형광 안내를 이용하여 실시하였고 중앙은 측두엽 절제술을 사용하여 부분적으로 제거하였다. 중앙의 조직병리학적 분석은 신경교아종으로 진단되었다. 중앙의 절제 중에, 좌측 측뇌실의 측두 뿔에 진입하였고(도 2B), 뇌실 벽의 일부분에서 명백한 형광을 탐지하였다(도 2C). 계획된 측두엽 절제술의 일부로써 수득한 뇌실 벽 시료는 조직병리학적으로 분석하였다. 자기공명 이미지 상에서 조영제 향상을 갖는 형광 조직의 병리적 진단은 신경교아종이다(도 2D). 높은 등급의 신경교종(WHO 등급 III)에 상응하는 중앙의 존재는 자기공명 이미지에서 조영 증강 없는 형광 조직의 시료 내에서 입증하였다(도 2E). 자기공명 이미지에서 조영 증강이 결핍된 비-형광 조직으로부터의 시료에서는 어떠한 중앙 세포도 확인되지 않았다(도 2F). 수술 후 자기공명 이미지는 중앙이 가능한 가장 큰 범위로 절제되었고, 추가적인 우측 측두엽 절제술이 실시되었음을 나타내고 있다(도 2G).

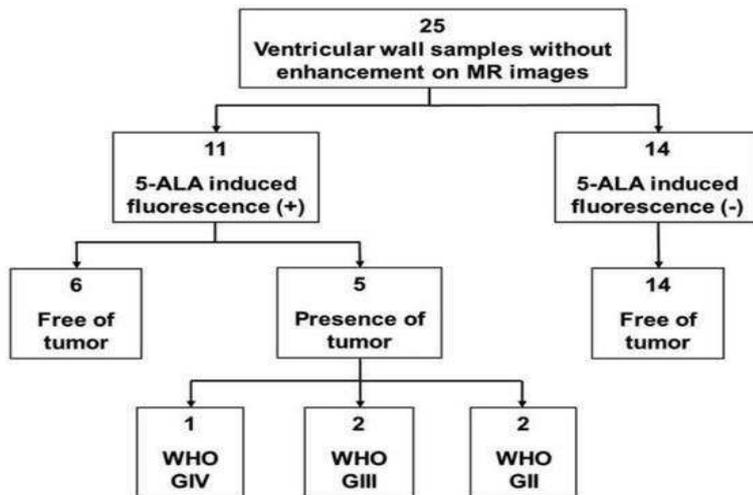
1.2 환자 2

[0046] 67세 남성(환자 15)는 2주 병력의 혼란, 좌측 동명의 반맹(hemianopsia), 및 좌측 반신 부전 마비를 나타내고 있다. 수술 전 자기공명 이미지는 우측 측뇌실의 측두 뿔의 후면 일부분을 포함하는 우측 관자놀이 정수리 부분의 조영 증강되는 종양을 입증하였다(도 3A, 도 3B). 종양은 5-ALA 형광 안내 하에서 절제하였고, 청색 광 하에서 강한 적색 형광을 나타내었다. 주요 종양 덩어리에 대한 조직병리학적 진단은 신경교아종이다. 뇌실을 개방한 후(도 3C, 도 3D), 자기공명 이미지에서 조영 증강이 없는 뇌실 벽 내 형광을 확인하였다(도 3E, 도 3F). 계획된 병소절제술 및 측두엽 절제술로부터 획득한 뇌실벽 시료는 조직병리학적으로 분석하였다. 자기공명 이미지에서 조영 증강되는 형광 조직의 병리학적 진단은 신경교아종이다(도 3G). 어떠한 종양 세포도 자기공명 이미지에서 조영 증강이 결핍된 형광 조직 또는 비-형광조직 유래의 시료에서 확인되지 않았다(도 3H, 도 3I). 수술 후 자기공명 이미지는 종양이 가능한 범위에서 절제되었고, 추가적인 우측 측두엽 절제술이 실시되었음을 나타내고 있다(도 3J, 도 3K).

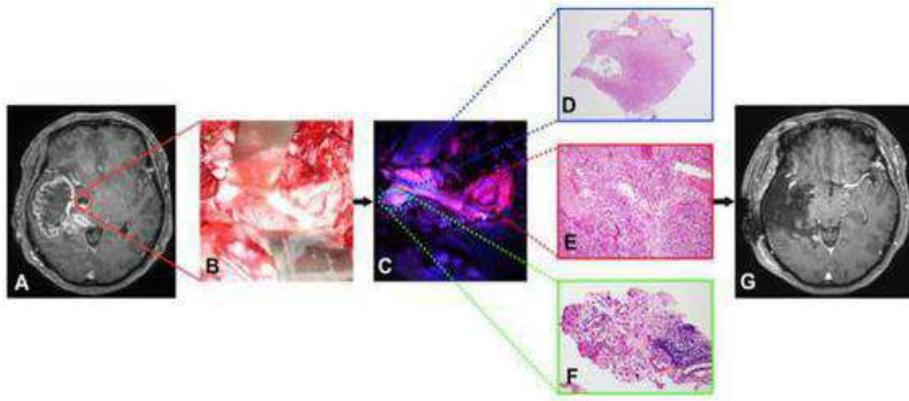
[0048] 본 명세서에서 인용한 모든 참조문헌, 기사, 공보 및 특허 및 특허 출원이 온전히 본 명세서에 참조로 병합되어 있다. 따라서, 하기 청구의 범위의 진의 및 범주는 상기한 바람직한 실시형태의 설명에 제한되어서는 안 된다.

도면

도면1



도면2



도면3

