



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월24일
(11) 등록번호 10-2570785
(24) 등록일자 2023년08월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 6/00 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)
A61B 6/03 (2006.01) A61B 6/12 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01) G16H 20/10 (2018.01)
G16H 20/40 (2018.01) G16H 30/40 (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61B 6/5217 (2020.08)
A61B 5/4842 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0058790

(22) 출원일자 2021년05월06일

심사청구일자 2021년05월06일

(65) 공개번호 10-2022-0151487

(43) 공개일자 2022년11월15일

(56) 선행기술조사문헌

WO2020205931 A1*
KR1020200044294 A
JP2003528813 A
US20110038801 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

김지현

서울특별시 강남구 압구정로 151, 126동 1102호(압구정동, 현대아파트)

김준원

서울특별시 강남구 테헤란로39길 35-2, 202호(역삼동)

이익재

서울특별시 강남구 일원로 120, 106동 102호(일원동, 샘터마을아파트)

(74) 대리인

특허법인인벤싱크

전체 청구항 수 : 총 25 항

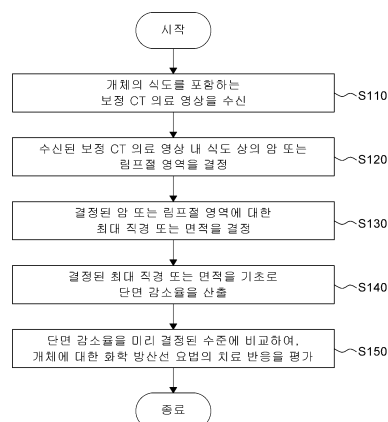
심사관 : 유현석

(54) 발명의 명칭 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법 및 이를 적용한 디바이스

(57) 요약

본 명세서에서는 프로세서에 의해 구현되는 화학방사선요법(chemoradiotherapy)에 대한 정보 제공 방법으로서, 개체의 식도를 포함하는 보정 CT(Computed tomography) 의료 영상을 수신하는 단계, 수신된 상기 보정 CT 의료 영상 내 상기 식도 상의 암 또는 림프절 영역을 결정하는 단계, 결정된 상기 암 또는 림프절 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하는 단계, 결정된 상기 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하는 단계, 및 상기 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법 및 이에 기초한 디바이스를 제공한다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61B 5/4848 (2013.01)
A61B 6/032 (2013.01)
A61B 6/12 (2020.08)
A61N 5/1039 (2013.01)
G16H 20/10 (2021.08)
G16H 20/40 (2021.08)
G16H 30/40 (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711121102
과제번호	2020R1A2C1102559
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	머신러닝을 활용한 악성 고형암 환자의 근치적 방사선치료 결과 조기 예측 및 환자
맞춤 정밀 방사선치료 연구	
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.09.01 ~ 2021.08.31
공지예외적용 :	있음

명세서

청구범위

청구항 1

프로세서에 의해 구현되는 화학방사선요법(chemoradiotherapy)에 대한 정보 제공 방법으로서,
 개체의 식도를 포함하는, PET(positron emission tomography) 및 PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)와 상이한 보정 CT(adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하는 단계;
 수신된 상기 보정 CT 의료 영상 내 상기 식도 상의 암 영역을 결정하는 단계;
 결정된 상기 암 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하는 단계;
 결정된 상기 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하는 단계, 및
 상기 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,
 상기 미리 결정된 수준은,
 25 내지 35 % 중 적어도 하나인, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,
 상기 치료 반응을 평가하는 단계는,
 상기 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우,
 상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응이 CR(complete remission)인 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,
 상기 치료 반응을 평가하는 단계는,
 상기 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우,
 상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응이 IR(incomplete remission)인 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 5

제 4항에 있어서,
 상기 IR(incomplete remission)은,
 국소 실패(locoregional failure) 및 외야 실패(outfield failure)를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 단면 감소율이 15 % 이하인 경우,

상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응이 국소 실패(locoregional failure)에 대한 IR인 것을 결정하는 단계를 더 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 7

제 5항에 있어서,

상기 단면 감소율이 15 % 초과인 경우,

상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응이 외야 실패(outfield failure)에 대한 IR인 것을 결정하는 단계를 더 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 상기 개체에 대한 예후를 예측하는 단계를 더 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 예후를 예측하는 단계는,

상기 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우,

상기 개체의 예후가 긍정적일 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 10

제 8항에 있어서,

상기 예후를 예측하는 단계는,

상기 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우,

상기 개체의 예후가 부정적일 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 11

제 8항에 있어서,

상기 예후는,

상기 개체에 대한 PFS 또는 OS인, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 12

제 1항에 있어서,

상기 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하는 단계는,

상기 개체의 초기(initial) 최대 직경 또는 면적 대비 결정된 상기 최대 직경 또는 면적에 대한 감소율을 산출하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 초기 최대 직경 또는 면적은,

상기 화학방사선요법 치료 이전의 초기 CT(initial CT) 의료 영상으로부터 결정된, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 14

제 1항에 있어서,

상기 보정 CT 의료 영상은,

상기 화학방사선요법에 대한 치료 기간 3 주 내지 5 주 중 적어도 하나의 기간에 촬영된, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 15

삭제

청구항 16

프로세서에 의해 구현되는 화학방사선요법(chemoradiotherapy)에 대한 정보 제공 방법으로서,

개체의 식도를 포함하는, PET(positron emission tomography) 및 PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)와 상이한 보정 CT(Adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하는 단계;

수신된 상기 보정 CT 의료 영상 내 상기 식도 상의 림프절(lymph node) 영역을 결정하는 단계;

결정된 상기 림프절 영역의 최대 직경 또는 면적을 결정하는 단계;

결정된 상기 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하는 단계, 및

상기 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 미리 결정된 수준은,

15 내지 35 % 중 적어도 하나인, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 18

제 16항에 있어서,

상기 치료 반응을 평가하는 단계는,

상기 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우,

상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응이 CR(complete response)인 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 19

제 16항에 있어서,

상기 치료 반응을 평가하는 단계는,

상기 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우,

상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응이 IR(incomplete response)인 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 20

제 16항에 있어서,

상기 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 상기 개체에 대한 예후를 예측하는 단계를 더 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서,
상기 예후를 예측하는 단계는,
상기 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우,
상기 개체의 예후가 긍정적인 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 22

제 20항에 있어서,
상기 예후를 예측하는 단계는,
상기 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우,
상기 개체의 예후가 부정적일 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 23

제 16항에 있어서,
상기 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하는 단계는,
상기 개체의 초기 최대 직경 또는 면적 대비 결정된 상기 최대 직경 또는 면적에 대한 감소율을 산출하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 24

제 23항에 있어서,
상기 초기 최대 직경 또는 면적은,
상기 화학방사선요법 치료 이전의 초기 CT 영상으로부터 결정된, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 25

제 16항에 있어서,
상기 보정 CT 의료 영상은,
상기 화학방사선요법에 대한 치료 이후, 3 주 내지 5 주 중 적어도 하나의 기간에 촬영된, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법.

청구항 26

개체의 식도를 포함하는, PET(positron emission tomography) 및 PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)와 상이한 보정 CT(Adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하도록 구성된 통신부, 및
상기 통신부와 통신하도록 연결된 프로세서를 포함하고,
상기 프로세서는,
수신된 상기 보정 CT 의료 영상 내 상기 식도 상의 암 또는 림프절 영역을 결정하고,
결정된 상기 암 또는 림프절 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하고,
결정된 상기 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하고,
상기 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 상기 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하도록 구성된, 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 식도암에서 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법 및 이를 적용한 디바이스에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 식도암은 전 세계적으로 8번째로 흔한 암으로써, 장막이 없고, 풍부한 림프절 구조로 인하여 진단 시에 이미 원격전이까지 진행된 경우가 많고, 초기에 식도 주위로 침윤하여 예후가 매우 불량한 암이다.
- [0003] 일반적으로 식도암의 표준 치료법은 외과적인 절제 수술일 수 있으며, 이러한 수술의 경우, 환자에게 가장 많은 완치의 기회를 제공하는 것으로 알려져 있으나, 국소 진행된 식도암의 약 40 % 이상이 진단 당시 이미 전이에 의해 수술이 불가능한 것으로 나타난다. 나아가, 식도암은 수술을 시행하더라도 여전히 만족스럽지 못한 국소 제어율을 보일 수 있다.
- [0004] 이에, 국소 진행성 식도편평세포암(locally advanced esophageal squamous cell carcinoma, LAESCC)을 포함하는 국소 진행된 식도암에 대한 치료 효과를 향상시키기 위하여, 수술뿐만 아니라 방사선 치료, 선행 항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy) 및 화학방사선요법(chemoradiotherapy, CRT)이 수행되고 있으며, 전술한 치료가 수행된 이후, 수술 또는 근치적 항암화학요법(definitive chemoradiotherapy, dCRT)가 추가로 수행될 수 있다.
- [0005] 특히, 화학방사선요법은 다양한 전신에 퍼져있는 미세전이에 대해서 치료할 수 있으며, 같이 사용되는 항암제가 방사선 감수성을 높일 수 있다는 장점으로 주목을 받고 있다. 그러나, 이러한 식도암의 조직형, 즉, 종양의 임상병리학적 이질성에 의하여 화학방사선요법에 대한 치료 효과는 환자마다 매우 상이할 수 있음에 따라, 이러한 병행 치료는 일부 환자에게 매우 불필요한 과정일 수 있다.
- [0006] 한편, 종래의 식도암 진단은 암배아항원 (carcinoembryonic antigen, CEA), 편평 세포 암종 항원 (squamous cell carcinoma antigen, SCC-Ag), 사이토 케라틴-19 절편 (cytokeratin-19 fragment, CYFRA21-1) 및 p53 항체를 포함한 다양한 생화학적 혈액-기반의 마커가 이용되어 왔다. 그러나, 이러한 순환 마커 (circulating markers)의 경우, 식도암의 치료 효과 입증에 있어, 뚜렷한 경향성을 제시하지 못하였다. 이에, 종래의 바이오마커로는 환자 개개인에게 적합한 치료 방법에 대한 방향 제시가 어려움에 따라, 치료 반응은 조기에 예측할 수 있는 새로운 마커가 요구되고 있는 실정이다.
- [0007] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 암에 대한 치료 방법은 지속적으로 개발되고 있으며, 이에 따라, 현재 임상에서 사용되고 있는 암에 대한 치료제 및 치료 방법은 수십 가지에 이르고 있다. 하지만 현재까지도 임상 의들은 이러한 치료제 및 치료 방법의 선택에 있어 어려움을 겪고 있다. 보다 구체적으로, 치료제 및 치료 방법은 환자에게 이의 효과가 나타나기까지는 몇주 정도의 시간이 소요되며, 환자 개개인에게 가장 효과적일 수 있는 치료제 및 치료 방법은 미리 알 수가 없다는 것이다. 즉, 항암제, 방사선 치료 및 화학방사선요법 등의 치료 효과는 며칠 내 판정될 수 있는 것이 아니라, 수주에 걸쳐서 서서히 나타나기 때문에 선택된 치료제 및 치료 방법의 효과가 없다고 판단하기까지는 오랜 시간이 걸린다는 것이다.
- [0009] 선택된 치료 완료 이후, 이에 대한 치료 효과가 부적절하였다면, 다른 종류의 치료제 및 치료 방법으로의 변경을 고려하는데, 결국, 치료 개시 시기에 임상 의가 환자에게 적절한 치료제를 선택하지 못하였다면, 환자에게 다른 치료가 수행되기까지 시간이 지체됨에 따라, 병의 진행, 재발 및 예후에 치명적인 영향을 미칠 수 있다.
- [0010] 따라서, 치료제 및 치료 방법에 대한 치료 반응과 그 부작용을 미리 예측할 수 있다면, 부적합한 치료제 및 치료 방법을 선택함으로써 발생하는 치료 탈락(dropout)률을 낮추고, 치료제 및 치료 방법의 순응도를 높일 수 있다. 더욱이, 치료제 및 치료 방법에 대한 효과가 나타나기까지 걸리는 시간동안 환자에게 발생할지 모르는 부작용의 위험을 방지할 수 있다.
- [0011] 아울러, 종래의 치료 반응 평가에 대한 진단 방법들은 일반적으로 고도로 숙련된 임상 의 또는 검사자에 의하여 수행되지 않을 경우, 신뢰성이 떨어질 수 있다. 이에, 주관적인 직관이나 경험에 근거하기 때문에, 객관적이거

나 일관적이지 않을 수 있으며, 환자들에게 내진에 대한 부담이 가중될 수 있다. 나아가, 측정되는 기기 및 사람 간의 차이에 의하여, 발생할 수 있는 오차로 인하여, 전체적인 시스템의 신뢰성에 의문이 제기될 수 있다.

[0012] 나아가, 현재 많은 의료(평가)기관에서 공통적으로 사용되고 있는 고형암에 대한 치료 반응 평가는, RECIST(Response evaluation criteria in solid tumors) 기준에 의거하여 수행되며, 이러한 RECIST 기준은 표적 병변(병소)의 크기가 측정될 수 있는 의료 영상에 기초할 수 있다. 보다 구체적으로, RECIST 기준은 병변의 크기를 해부학적으로 측정할 수 있는 초음파, X-레이, CT 및 MRI 중 적어도 하나를 이용하여 치료 반응을 평가할 수 있으며, 이 중 영상학적으로 윤곽이 가장 뚜렷하게 나타나며, 재현성이 높은 CT 의료 영상이 우선적일 수 있다.

[0013] 한편, 이러한 RECIST 기준에 있어 PET 또는 PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography) 의료 영상은 적용되지 않는다. 보다 구체적으로, PET 및 PET-CT는 당 대사율과 같은 세포의 대사적 작용(metabolic burden)을 삼차원적 정보로 제공하는 신티그램 기법으로, 외부 방사선을 이용해 체조직 밀도에 따른 해부학적 정보 제공하는 CT와는 매우 상이하다. 이에, PET 또는 PET-CT는 전술한 차이에 의하여, 병변의 크기에 대한 해부학적 정보 제공할 수 없음에 따라, 고형암에 대한 치료 반응 평가 기준에 이용될 수 없다. 이에, PET 또는 PET-CT는 전술한 바와 같이 기준 평가 방법에 포함되지 않을 뿐만 아니라, 국가에서 제공하는 의료 보험 혜택이 적용되지 않아, 환자에게 비용적 부담을 가중시킬 수 있다.

[0014] 이에, 본 발명의 발명자들은, 일반적인 화학방사선요법의 치료 방법 평가에 있어, 반복적으로 수행되어 오던 CT 의료 영상 촬영에 대한 과정을 주목하였다. 보다 구체적으로, 종래의 화학방사선요법의 치료 방법 평가는, 치료 전 CT (initial CT) 및 치료 완료 후에 촬영된 CT 의료 영상을 기초로 수행되어 왔다. 그러나, 이러한 방법은 전술한 바와 같이, 환자에게 부적합한 치료 방법일 경우, 부작용을 초래할 수 있다. 이에, 본 발명의 발명자들은, 화학방사선요법의 치료 과정 중, 부작용 감소 및 선량 분포의 계획을 위하여, 수행되는 보정 CT(adaptive CT) 촬영을 주목하였다.

[0015] 이러한, 보정 CT 촬영은 치료가 수행된지 3 내지 5 주 사이에 수행됨에 따라, 병변에 대한 일부 치료 효과가 반영될 수 있다. 그러나, 종래의 치료 방법 평가의 경우, 이러한 변화에 따른 치료 효과를 입증하지 못하였음에 따라, 보정 CT에 대한 결과가 고려되지 않았다. 하지만, 본 발명의 발명자들은, 보정 CT 상에 나타나는, 병변의 변화가 화학방사선요법에 대한 개체의 치료 반응 및 이의 예후를 예측할 수 있음을 인지하였다.

[0016] 이에, 본 발명의 발명자들은 보정 CT 상의 병변 즉, 암 영역 및 림프절 영역에 대한 특정 기준에 따른 단면 감소율, 화학방사선요법에 대한 개체의 치료 반응 및 이의 예후를 예측할 수 있음을 발견하였다.

[0017] 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 개체의 식도를 포함하는 보정 CT(adaptive computed tomography) 의료 영상을 통하여, 식도암 병변에 대한 단면 감소율을 결정하고, 이를 기초로 화학방사선요법에 대한 치료 반응 및 이에 따른 예후를 조기에 예측할 수 있는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법을 제공하는 것이다.

[0018] 나아가, 본 발명이 해결하고자 하는 다른 과제는, 전술한 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법은, 누구에게나 동일한 객관적인 결과가 도출되어야 함에 따라, 전술한 방법에 기초한 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스를 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0020] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 프로세서에 의해 구현되는 화학방사선요법(chemoradiotherapy)에 대한 정보 제공 방법으로서, 개체의 식도를 포함하는 보정 CT(adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하는 단계, 수신된 보정 CT 의료 영상 내 식도 상의 암 영역을 결정하는 단계, 결정된 암 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하는 단계, 결정된 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하는 단계, 및 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법을 제공한다.

[0021] 이때, 단면 감소율은 전술한 최대 직경 또는 면적으로부터 결정(산출)된 감소율 즉, 최대 직경 감소율 및 면적 감소율을 모두 포함하는 감소율을 의미할 수 있다. 이에, 단면 감소율은 최대 직경 감소율 및 면적 감소율의 합에 의한 평균일 수 있다.

- [0022] 본 발명의 특징에 따르면, 암 영역에 대한 단면 감소율의 경우, 미리 결정된 수준은 25 내지 35 % 중 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 바람직한 미리 결정된 수준 즉, 임계치는 30 % 일 수 있다.
- [0023] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 치료 반응을 평가하는 단계는, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 CR(complete remission)인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 치료 반응을 평가하는 단계는, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 IR(incomplete remission)인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, IR(incomplete remission)은, 국소 실패(locregional failure) 및 외야 실패(outfield failure)를 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 단면 감소율이 15 % 이하인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 국소 실패(locregional failure)에 대한 IR인 것을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 단면 감소율이 15 % 초과인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 외야 실패(outfield failure)에 대한 IR인 것을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 예후를 예측하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 예후를 예측하는 단계는, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체의 예후가 긍정적인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 예후를 예측하는 단계는, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우, 개체의 예후가 부정적인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 예후는, 개체에 대한 PFS 또는 OS일 수 있다.
- [0032] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 단면 감소율(reduction of area)을 산출하는 단계는, 개체의 초기 최대 직경 또는 면적 대비 결정된 최대 직경 또는 면적에 대한 감소율을 산출하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 초기 최대 직경 또는 면적은, 화학방사선요법 치료 이전의 초기 CT 의료 영상으로부터 결정될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 보정 CT 의료 영상은, 화학방사선요법에 대한 치료 기간 3 주 내지 5 주 중 적어도 하나의 기간에 촬영된 의료 영상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 화학방사선요법에 대한 치료 과정 중 촬영된 보정 CT(adaptive CT)의 경우, 기간에 상관없이 사용될 수 있다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 보정 CT 의료 영상은, PET(positron emission tomography) 및 PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)와 상이한 의료 영상을 의미할 수 있다.
- [0036] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 프로세서에 의해 구현되는 화학방사선요법(chemoradiotherapy)에 대한 정보 제공 방법으로서, 개체의 식도를 포함하는 보정 CT 의료 영상을 수신하는 단계, 수신된 보정 CT 의료 영상 내 식도 상의 림프절(lymph node) 영역을 결정하는 단계, 결정된 림프절(lymph node) 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하는 단계, 결정된 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하는 단계, 및 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하는 단계를 포함하는, 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법을 제공한다.
- [0037] 본 발명의 특징에 따르면, 림프절 영역에 대한 단면 감소율의 경우, 미리 결정된 수준은 15 내지 35 % 중 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 바람직한 미리 결정된 수준 즉, 임계치는 30 % 일 수 있다.
- [0038] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 치료 반응을 평가하는 단계는, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 CR(complete remission)인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0039] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 치료 반응을 평가하는 단계는, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 IR(incomplete remission)인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, IR(incomplete remission)은, 국소 실패(locregional failure) 및 외야 실패(outfield failure)를 포함할 수 있다.

패(outfield failure)를 포함할 수 있다.

- [0041] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 단면 감소율이 15 % 이하인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 국소 실패(locregional failure)에 대한 IR인 것을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 단면 감소율이 15 % 초과인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 외야 실패(outfield failure)에 대한 IR인 것을 결정하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 예후를 예측하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0044] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 예후를 예측하는 단계는, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체의 예후가 긍정적인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 예후를 예측하는 단계는, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우, 개체의 예후가 부정적인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 예후는, 개체에 대한 PFS 또는 OS일 수 있다.
- [0047] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 단면 감소율(reduction of area)을 산출하는 단계는, 개체의 초기 최대 직경 또는 면적 대비 결정된 최대 직경 또는 면적에 대한 감소율을 산출하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 초기 최대 직경 또는 면적은, 화학방사선요법 치료 이전의 초기 CT 의료 영상으로부터 결정될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 보정 CT 의료 영상은, 화학방사선요법에 대한 치료 기간 3 주 내지 5 주 중 적어도 하나의 기간에 촬영된 의료 영상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 화학방사선요법에 대한 치료 과정 중 촬영된 보정 CT(adaptive CT)의 경우, 기간에 상관없이 사용될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 보정 CT 의료 영상은, PET(positron emission tomography) 및 PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)와 상이한 의료 영상을 의미할 수 있다.
- [0051] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 개체의 식도를 포함하는 보정 CT 의료 영상을 수신하도록 구성된 통신부, 및 통신부와 통신하도록 연결된 프로세서를 포함하고, 프로세서는, 수신된 보정 CT 의료 영상 내 식도 상의 암 또는 림프절 영역을 결정하고, 결정된 암 또는 림프절 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하고, 결정된 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하고, 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하도록 구성된, 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스를 제공한다.
- [0052] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 다만, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것에 불과하므로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것으로 해석되어서는 아니된다.

발명의 효과

- [0053] 본 발명은 화학방사선요법에 대한 치료 과정 중 필수적으로 수행되는 보정 CT(adaptive)에 기초하여, 개체의 치료 반응에 대한 평가 결과를 조기에 제공함으로써, 개체에게 적합한 치료 방향 및 약물 선택을 빠르게 유도하여, 이의 치료 효과를 증진시킬 수 있다.
- [0054] 보다 구체적으로, 종래의 치료 반응 평가의 경우, 치료가 완전히 완료된 이후에나 수행됨에 따라, 이의 치료 효과가 좋지 못한 환자의 경우, 불필요한 치료에 대한 심리적, 비용적 부담을 가중시킬 수 있었다. 그러나, 본 발명은 치료 과정 중에 필수적으로 수행되는 과정 및 이에 따른 데이터 즉, 보정 CT를 통하여, 치료에 대한 효과(환자의 반응성)를 조기에 예측하여, 치료의 효과 및 이에 따른 예후가 부정적인 수 있는 환자에게 빠르게 다른 외과적 수술 및 화학적 치료 방법 등의 다양한 치료 방향을 제시할 수 있다.
- [0055] 나아가, 본 발명은 개체의 화학방사선요법에 대한 치료 반응 나아가, 이에 따른 예후가 예측된 경우, 사용자 즉, 개체, 개체의 보호자 및 의료진에게 피드백을 제공함으로써, 개체의 식도암 치료에 대하여 빠르고 다양한 의료적 조치를 취할 수 있다.
- [0056] 한편, 본 발명은 PET 및 PET-CT와는 상이한 CT 의료 영상에 기초할 수 있다. 이러한, CT 의료 영상은 종래의 화학방사선요법 수행 과정 중에 획득될 수 있음에 따라, 추가적인 촬영을 위한 방사선 노출을 최소화할 수 있다.

며, 의료 기관 내에서 필수적인 과정임에 따라 종래의 평가 기준과 더불어 일괄적으로 사용될 수 있다.

[0057] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0058] 도 1a는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법의 순서도이다.

도 1b는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 과정에 대한 개략도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서 사용되는 CT 의료 영상의 예시도이다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스에 대한 예시도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트에 대한 단면 감소율 결과이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트에 대한 종래의 치료 반응 평가에 대한 결과이다.

도 6은 종래의 치료 반응 결과에 따른, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율에 대한 결과이다.

도 7은 암 영역의 면적 감소율에 따른, 치료 실패 경향성 그래프이다.

도 8a 및 도 8b는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율에 따른 완전 관해(CR) 및 전체 생존율(OS)의 변량(univariable) 다변량(multivariate) 분석 결과이다.

도 9a 내지 9c는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율에 따른 전체 생존(overall survival, OS) 결과이다.

도 10a 내지 10c는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율에 따른 무진행생존(Progressive-free survival, PFS) 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나, 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다. 도면의 설명과 관련하여, 유사한 구성요소에 대해서는 유사한 참조부호가 사용될 수 있다.

[0060] 본 발명에서 사용되는, "가진다," "가질 수 있다," "포함한다," 또는 "포함할 수 있다" 등의 표현은 해당 특징(예: 수치, 기능, 동작, 또는 부품 등의 구성요소)의 존재를 가리키며, 추가적인 특징의 존재를 배제하지 않는다.

[0061] 본 문서에서, "A 또는 B," "A 또는/및 B 중 적어도 하나," 또는 "A 또는/및 B 중 하나 또는 그 이상" 등의 표현은 함께 나열된 항목들의 모든 가능한 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, "A 또는 B," "A 및 B 중 적어도 하나," 또는 "A 또는 B 중 적어도 하나"는, (1) 적어도 하나의 A를 포함, (2) 적어도 하나의 B를 포함, 또는(3) 적어도 하나의 A 및 적어도 하나의 B 모두를 포함하는 경우를 모두 지칭할 수 있다.

[0062] 본 발명에서 사용되는 "제1," "제2," "첫째," 또는 "둘째," 등의 표현들은 다양한 구성요소들을, 순서 및/또는 중요도에 상관없이 수식할 수 있고, 한 구성요소를 다른 구성요소와 구분하기 위해 사용될 뿐 해당 구성요소들을 한정하지 않는다. 예를 들면, 제1 사용자 기기와 제2 사용자 기기는, 순서 또는 중요도와 무관하게, 서로 다른 사용자 기기를 나타낼 수 있다. 예를 들면, 본 문서에 기재된 권리범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 바꾸어 명명될 수 있다.

[0063] 어떤 구성요소(예: 제1 구성요소)가 다른 구성요소(예: 제2 구성요소)에 "(기능적으로 또는 통신적으로) 연결되

어((operatively or communicatively) coupled with/to)" 있다거나 "접속되어(connected to)" 있다고 언급된 때에는, 상기 어떤 구성요소가 상기 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나, 다른 구성요소(예: 제3 구성요소)를 통하여 연결될 수 있다고 이해되어야 할 것이다. 반면에, 어떤 구성요소(예: 제1 구성요소)가 다른 구성요소(예: 제2 구성요소)에 "직접 연결되어" 있다거나 "직접 접속되어" 있다고 언급된 때에는, 상기 어떤 구성요소와 상기 다른 구성요소 사이에 다른 구성요소(예: 제3 구성요소)가 존재하지 않는 것으로 이해될 수 있다.

[0064] 본 발명에서 사용되는 "~하도록 구성된(또는 설정된)(configured to)"은 상황에 따라, 예를 들면, "~에 적합한(suitable for)," "~하는 능력을 가지는(having the capacity to)," "~하도록 설계된(designed to)," "~하도록 변경된(adapted to)," "~하도록 만들어진(made to)," 또는 "~를 할 수 있는(capable of)"과 바꾸어 사용될 수 있다. 용어 "~하도록 구성된(또는 설정된)"은 하드웨어적으로 "특별히 설계된(specifically designed to)" 것만을 반드시 의미하지 않을 수 있다. 대신, 어떤 상황에서는, "~하도록 구성된 장치"라는 표현은, 그 장치가 다른 장치 또는 부품들과 함께 "~할 수 있는" 것을 의미할 수 있다. 예를 들면, 문구 "A, B, 및 C를 수행하도록 구성된(또는 설정된)프로세서"는 해당 동작을 수행하기 위한 전용 프로세서(예: 임베디드 프로세서), 또는 메모리 장치에 저장된 하나 이상의 소프트웨어 프로그램들을 실행함으로써, 해당 동작들을 수행할 수 있는 범용 프로세서(generic-purpose processor)(예: CPU 또는 application processor)를 의미할 수 있다.

[0065] 본 발명에서 사용되는 용어 "예후"는 식도암을 포함하는 고형암의 질환 즉, 발병, 재발, 전이성 확산, 및 약물 내성을 비롯한 식도암 기인성 사망 또는 진행의 가능성 등의 병의 경과 및 완치 여부를 의미할 수 있으며, 본 발명의 목적상 예후는 식도암의 화학방사선요법에 대한 반응성 및 이에 따른 생존 예후를 의미할 수 있다.

[0066] 본 발명에서 사용되는 용어 "예측"은 개체(환자)가 화학방사선요법을 포함하는 다양한 치료법에 대해 선호적 또는 비선호적으로 반응하여 개체의 치료 또는 치료 이후의 생존 여부 및/또는 가능성을 의미할 수 있다. 또한, 본 발명은 화학방사선요법에 대한 반응성 예측뿐만 아니라, 이와 함께 병행될 수 있는 외과적 수술, 기타 항암제 또는 조합물 등의 투여를 비롯한 소정의 치료 처방과 같은 치료 처방에 선호적으로 반응하는지를 확인하거나, 치료 처방 후 개체의 장기 생존이 가능한지 여부를 예측할 수 있다.

[0067] 본 발명에서 사용되는 용어들은 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 다른 실시예의 범위를 한정하려는 의도가 아닐 수 있다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함할 수 있다. 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 용어들은 본 문서에 기재된 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가질 수 있다. 본 문서에 사용되는 용어들 중 일반적인 사전에 정의된 용어들은, 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 동일 또는 유사한 의미로 해석될 수 있으며, 본 문서에서 명백하게 정의되지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다. 경우에 따라서, 본 문서에서 정의된 용어일지라도 본 문서의 실시 예를 배제하도록 해석될 수 없다.

[0068] 본 발명의 여러 실시예들의 각각 특징들이 부분적으로 또는 전체적으로 서로 결합 또는 조합 가능하며, 당업자가 충분히 이해할 수 있듯이 기술적으로 다양한 연동 및 구동이 가능하며, 각 실시예들이 서로에 대하여 독립적으로 실시 가능할 수도 있고 연관 관계로 함께 실시 가능할 수도 있다.

[0069] 이하에서는 도 1a 내지 3을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법 및 이를 기초한 디바이스에 대하여 구체적으로 설명한다.

[0070] 도 1a를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법은 프로세서에 의해 구현되는 화학방사선요법(chemoradiotherapy)에 대한 정보 제공 방법으로서, 개체의 식도를 포함하는 보정 CT(adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하는 단계(S110), 수신된 보정 CT 의료 영상 내 식도 상의 암 또는 림프절 영역을 결정하는 단계(S120), 결정된 암 또는 림프절 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하는 단계(S130), 결정된 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(reduction of area)을 산출하는 단계(S140), 및 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하는 단계(S150)를 포함한다.

[0071] 이때, 본 발명이 제공하고자 하는 정보는, 보정 CT 의료 영상에 기초한 화학방사선요법에 대한 치료 반응 및 화학방사선요법에 따른 개체의 예후 예측일 수 있다.

[0072] 진술한 과정을 포함하는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법은 통상적인 의료기관의 항암 반응 평가에서 이루어지는 영상 검사를 기초로 수행될 수 있다.

[0073] 보다 구체적으로, 도 1b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의

과정에 대한 개략도를 도시한 것이다.

- [0074] 일반적인 종래의 식도암을 포함하는 고형암에 대한 치료 반응은, RECIST(Response evaluation criteria in solid tumors) 기준에 의거하여 치료 전 초기 의료 영상 및 치료 과정이 모두 완료된 이후의 의료 영상(pre imaging 및 post imaging)을 기초로 평가될 수 있다. 예를 들어, 식도암의 치료 반응 평가의 경우, 화학방사선 요법이 수행되기 전 초기 CT 의료 영상 및 화학방사선요법이 완료된 이후의 CT 의료 영상을 기초로 종양의 감소 또는 증가 여부에 따라 치료 반응이 평가될 수 있다. 이때, 화학방사선요법은 3 내지 5 주(weeks)의 기간이 소요될 수 있음에 따라, 식도암의 치료 반응은 치료 완료 후 1 내지 3개월 이후에나 평가될 수 있다. 이에, 환자에게 화학방사선요법이 효과가 없는 경우, 전술한 과정의 시간 동안 오히려 식도암의 증상이 악화되어 환자의 예후가 좋지못할 수도 있으며, 나아가, 불필요한 치료에 따른 환자에게 비용적 부담이 가중될 수 있다.
- [0075] 한편, 화학방사선요법(chemoradiotherapy, CRT)은 치료 과정 중 부작용 감소를 위하여 보정 CT(adptive CT) 촬영이 수행될 수 있다. 즉, 보정 CT 촬영은 처음 계획상의 선량 분포와 실제로 종양 및 정상 조직에 투입되는 선량 분포를 비교하여, 이들의 변화에 맞게 치료 계획하기 위하여, 필수적으로 수행될 수 있다. 나아가, 이러한 보정 CT 촬영에 대한 결과는 종래의 임상에서 의미가 없다고 여겨져, 치료 과정이 모두 완료된 이후의 영상(post imaging)만이 치료 반응 평가에 반영되어 왔다. 더욱이, 종래의 치료 반응 평가에서는, 이러한 보정 CT는 화학방사선요법의 설계를 위하여 사용되어 왔을 뿐, 이를 통한 치료 반응을 조기에 평가하지 못하였다.
- [0076] 이에, 본 발명에서는 화학방사선요법의 초기 단계인 보정 CT를 통하여, 화학방사선요법의 치료 반응 및 이에 따른 환자의 예후를 조기에 예측하여, 환자에게 보다 효과적인 치료 방법을 제공하고자 하였다.
- [0077] 다시, 도 1a를 참조하면, 개체의 식도를 포함하는 보정 CT(adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하는 단계(S110)에서의 의료 영상은 RECIST 기준의 의료 영상 자료로서, 종양의 크기를 직관적으로 측정할 수 있는 초음파, X-레이, CT 및 MRI 중 적어도 하나일 수 있으나, 가장 바람직한 의료 영상은 CT일 수 있다. 나아가, 의료 영상 자료로서, PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)는 대사 부담(Metabolic burden)을 표시하는 의료 영상임에 따라, 암 또는 림프절에 대한 최대 직경 및 면적을 산출할 수 없어 포함되지 않는다.
- [0078] 또한, 개체의 식도를 포함하는 보정 CT(adaptive omputed tomography) 의료 영상을 수신하는 단계(S110)에서의 의료 영상은 도 2에서 전술한 바와 같이, 화학방사선요법에 대한 치료 기간 3 주 내지 5 주 중 적어도 하나의 기간에 촬영된 영상일 수 있다. 즉, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서 사용되는 의료 영상은 개체가 화학방사선요법이 수행되고 있는 과정 중에 촬영된 의료 영상일 수 있으며, 이러한 의료 영상은 화학방사선요법이 수행되기 전의 초기 CT 의료 영상과 비교되어, 개체의 화학방사선요법에 대한 정보를 제공할 수 있다.
- [0079] 이에, 개체의 식도를 포함하는 보정 CT(adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하는 단계(S110)에서는 개체에 대한 화학방사선요법 치료 이전의 CT 의료 영상 즉, 초기 CT 의료 영상(initial CT)을 수신하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0080] 그 다음, 수신된 보정 CT 의료 영상 내 식도 상의 암 또는 림프절 영역을 결정하는 단계(S120)는 영역 예측 모델이 이용되어, 보정 CT 의료 영상 내 식도 상의 암 또는 림프절 영역과 연관된 특징을 추출(결정)하여, 이의 영역을 관심 영역(regions of interest, ROIs)으로 결정할 수 있다. 이때, 영역 예측 모델은 R-CNN, Fast R-CNN, Faster R-CNN, Mask R-CNN과 같은 영역 예측 모델일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, CNN(Convolutional Neural Network) 기반의 SegNet, DeconvNet, DeepLAB V3+과 같은 DNN(deep neural network)을 기반으로 하는 예측 모델일 수도 있다.
- [0081] 한편, 도 2를 참조하면, 관심 영역은 종양 내 괴사 영역을 포함할 수 있으며, 인접한 체액, 공기 및 정상 식도 영역은 관심 영역에서 제외될 수 있다.
- [0082] 이에, 결정된 암 또는 림프절 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하는 단계(S130)에서의 최대 직경(diameter)은 전술한 체액, 공기 및 정상 식도 영역으로부터 관심 영역의 최외곽까지를 의미할 수 있으며, 면적(area)은 관심 영역에 대한 넓이일 수 있다.
- [0083] 다시, 도 1a를 참조하면, 결정된 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율을 산출하는 단계(S140)는, 개체의 초기 CT(initial CT)로부터 결정된 초기 최대 직경 또는 면적 대비 보정 CT(adptive CT)로부터 결정된 최대 직경 또는 면적에 대한 단면 감소율을 산출하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0084] 예를 들어, 도 2를 참조하면, 결정된 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율을 산출하는 단계(S140)는 하기의 [수학식 1]에 의하여 수행될 수 있다.
- [0085] [수학식 1]
- [0086] 단면 감소율(rate of reduction, %) = $A-B/A * 100$
- [0087] $B = \text{Max diameter or area in adptive CT}, A = \text{Max diameter or area in initial CT}$
- [0088] 즉, 초기 CT(initial CT)에서의 개체에 대한 암 또는 림프절 영역의 면적이 4.79이고, 화학방사선요법이 시작 3주 뒤(3 weeks later)의 보정 CT(adptive CT)에서의 암 또는 림프절 영역의 면적이 2.28인 경우, 감소율은 52.4 %일 수 있다.
- [0089] 이에, 개체의 초기 CT(initial CT)로부터 결정된 초기 최대 직경 또는 면적 대비 보정 CT(adptive CT)로부터 결정된 최대 직경 또는 면적에 대한 감소율을 산출하는 단계의 초기 최대 직경 또는 면적은, 개체가 화학방사선요법 치료 이전의 초기 CT 의료 영상으로부터 결정될 수 있다.
- [0090] 다시, 도 1a를 참조하면, 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하는 단계(S150)에서의 미리 결정된 수준은 25 내지 35 % 중 적어도 하나일 수 있으나, 가장 바람직한 미리 결정된 수준 즉, 임계치(cut-off)는 30 %일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 환자 치료 기간 및 병행 치료 등 다양한 요소에 의하여, 이의 임계치는 다양하게 설정될 수 있다.
- [0091] 나아가, 치료 반응을 평가하는 단계(S150)는 전술한 [수학식 1]을 통하여 결정된 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 CR(complete remission)인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있으며, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 IR(incomplete remission)인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0092] 이때, 결정된 화학방사선요법의 치료 반응의 결과는 RECIST 기준에서 권고된 평가 방법으로, CR(complete remission)은 완전 관해로, 관찰되었던 모든 표적 병변의 소실 및 병리학적 림프절이 10 mm미만으로 감소된 것을 의미할 수 있으며, IR(incomplete remission)은 불완전 관해로, 모든 표적 병변에 대한 최대 직경(장경)의 합이 30 % 이상 감소된 부분 관해(partial remission, PR), 재발(recurrence), 표적 병변에 대한 단면 감소가 일어나지 않아 표적 병변의 치료 실패를 의미하는 국소 실패(locoregional failure) 및 표적 병변 이외의 치료 실패를 의미하는 외야 실패(outfield failure)를 포함할 수 있다.
- [0093] 한편, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법은 전술한 화학방사선요법의 치료 반응뿐만 아니라, 화학방사선요법의 치료 실패의 원인을 제공할 수 있다. 이에, 치료 반응을 평가하는 단계(S150)는 단면 감소율이 15 % 이하인 경우, 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응이 국소 실패(locoregional failure)에 대한 IR인 것을 결정하는 단계 및 단면 감소율이 15 % 초과인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 외야 실패(outfield failure)에 대한 IR인 것을 결정하는 단계 더 포함할 수 있다.
- [0094] 더욱이, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법은 전술한 화학방사선요법의 치료 반응뿐만 아니라, 화학방사선요법에 개체의 예후 즉, 개체에 대한 무진행생존기간(PFS, Progressive-free survival) 및/또는 전체생존기간(OS, Overall survival)을 예측할 수 있다.
- [0095] 이에, 치료 반응을 평가하는 단계(S150)는 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체의 예후가 긍정적인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있으며, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우, 개체의 예후가 부정적인 것으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0096] 이상의 과정을 통하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법은 개체마다 다양하게 나타날 수 있는 화학방사선치료에 대한 반응성을 치료 초기에 미리 예측하여, 불필요한 치료를 조기에 차단할 수 있으며, 보다 개체에게 적합한 치료 방법을 빠르게 선택할 수 있음에 따라, 식도암 치료에 대한 효과를 향상시킬 수 있다. 나아가, 치료 반응에 대한 결과를 기다리는 과정 중에 발생할 수 있는, 나쁜 예후를 미리 예측하여, 개체의 생존률 향상에 기여할 수 있는 방법을 빠르고 다양하게 선택하여 개체의 생존률을 향상시킬 수 있다.
- [0097] 한편, 본 발명은 전술한 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에 기초한 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스를 제공할 수 있다.
- [0098] 이에, 도 3을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스에 대한 예시

도가 도시된다.

- [0099] 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스(100)는 저장부(110), 통신부(120) 및 프로세서(130)를 포함한다.
- [0100] 먼저, 저장부(110)는 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응 및/또는 화학방사선요법에 대한 개체의 예후 예측을 평가하기 위한 다양한 데이터를 저장할 수 있다. 다양한 실시예에서 저장부(110)는 플래시 메모리 타입, 하드디스크 타입, 멀티미디어 카드 마이크로 타입, 카드 타입의 메모리(예를 들어 SD 또는 XD 메모리 등), 램, SRAM, 롬, EEPROM, PROM, 자기 메모리, 자기 디스크, 광디스크 중 적어도 하나의 타입의 저장 매체를 포함할 수 있다.
- [0101] 통신부 (120)는 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스(100)가 외부 장치와 통신이 가능하도록 연결한다. 통신부 (120)는 유/무선 통신을 이용하여 의료진 디바이스, 나아가 의료 영상 촬영용 디바이스와 연결되어 다양한 데이터를 송수신할 수 있다. 구체적으로, 통신부(120)는 의료 영상 촬영용 디바이스로부터 개체의 식도를 포함하는 CT 의료 영상을 수신할 수 있다. 이때, 수신된 CT 의료 영상은 개체가 화학방사선요법을 수행하는 과정 중에 촬영된 보정 CT(adaptive CT) 의료 영상일 수 있다.
- [0102] 나아가, 통신부(120)는 전술한 보정 CT뿐만 아니라, 개체에 대한 다양한 CT 의료 영상을 모두 수신할 수 있다. 예를 들어, 통신부(120)로부터 수신될 수 있는 의료 영상은 화학방사선요법이 수행되기 전의 초기 CT 의료 영상(initial CT/pre Imaging) 및/또는 화학방사선요법이 모두 완료된 이후의 CT 의료 영상(post Imaging)일 수 있다. 또한, 통신부(120)는 CT 의료영상 뿐만 아니라, RECIST 기준에 의거하여, 식도암의 치료 반응이 평가될 수 있는 다양한 의료 영상을 모두 포함할 수 있다. 예를 들어, RECIST 기준에 의거하여 사용될 수 있는 의료 영상은, X-레이, CT 및 MRI 중 적어도 하나일 수 있으나, 가장 바람직한 의료 영상은 CT일 수 있다. 나아가, 의료 영상 자료로서, PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)는 대사 부담(Metabolic burden)을 표시하는 의료 영상임에 따라, 암 또는 림프절에 대한 최대 직경 및 면적을 산출할 수 없어 포함되지 않는다.
- [0103] 또한, 통신부(120)는 의료진 디바이스로 평가 결과를 전달할 수 있다. 더욱이, 통신부(120)는 외부의 개체에 대한 전자 의료 기록(electronic medical record) 데이터를 저장하는 서버와 통신하여, 개체에 대한 식도암 및 이와 관련된 질환의 발병 여부, 키, 나이, 성별 등의 데이터를 추가로 수신할 수 있다.
- [0104] 프로세서(130)는 저장부(110) 및 통신부(120)와 동작 가능하게 연결되며, 개체에 대한 CT 의료 영상을 분석하기 위한 다양한 명령들을 수행할 수 있다.
- [0105] 보다 구체적으로, 프로세서(130)는 통신부를 통해 수신된 CT 의료 영상을 기초로 식도 상의 암 또는 림프절에 대한 특징을 기초로 이들 영역을 결정하고, 결정된 암 또는 림프절 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하고, 결정된 최대 직경 또는 면적을 기초로 이들의 단면 감소율을 산출하고, 산출된 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응 또는 화학방사선요법에 대한 개체의 예후를 예측하도록 구성될 수 있다.
- [0106] 또한, 프로세서(130)는 단면 감소율 산출을 위하여, 화학방사선요법 치료 이전의 개체에 대한 CT 영상을 통신부(120)로부터 수신받아, 이에 대한 초기 최대 직경 또는 면적을 결정한 뒤, 개체의 초기 최대 직경 또는 면적 대비 보정 CT로부터 결정된 개체의 최대 직경 또는 면적에 대한 감소율을 산출할 수 있다.
- [0107] 또한, 프로세서(130)는 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 CR(complete remission)인 것으로 결정하고, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 IR(incomplete remission)인 것으로 결정할 수 있다.
- [0108] 또한, 프로세서(130)는 단면 감소율이 15 % 이하인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 국소 실패(locoregional failure)에 대한 IR인 것으로 더 결정할 수 있으며, 단면 감소율이 15 % 초과인 경우, 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응이 외야 실패(outfield failure)에 대한 IR인 것으로 더 결정할 수 있다.
- [0109] 또한, 프로세서(130)는 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 개체에 대한 예후를 예측할 수 있다. 보다 구체적으로, 프로세서(130)는 단면 감소율이 미리 결정된 수준 이상인 경우, 개체의 예후가 긍정적일 것으로 결정하고, 단면 감소율이 미리 결정된 수준 미만인 경우, 개체의 예후가 부정적일 것으로 결정할 수 있다.
- [0110] 이하에서는 도 4 내지 8을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 치료 반응 평가 및 예후 예측에 대하여 구체적으로 설명하도록 한다.
- [0111] 먼저, 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트에 대한 단면 감

소울 결과이다.

- [0112] 이때, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트는 2005년 1월부터 2018년 12월까지 연세대학교 세브란스 병원 및 강남 세브란스 병원에서 식도암(locally advanced (stages II-IV) esophageal cancer) 치료를 위하여, 화학방사선요법을 수행한 환자이며, 이들의 CT 영상을 기초로 식도 병변에 대한 단면 감소율을 도출하였다.
- [0113] 이에, 도 4를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트는 총 51명이며, 암 영역 즉, 원발성 식도 병변(primary esophageal lesion)에서의 면적 감소율(reduction of area)은 평균 약 33.7 ± 24.0 %인 것으로 나타나며, 최대 직경 감소율(reduction of diameter)은 평균 약 32.0 ± 23.4 %인 것으로 나타난다.
- [0114] 나아가, 림프절(lymph node, LN) 영역에서의 면적 감소율(reduction of area)은 평균 약 27.2 ± 25.1 %인 것으로 나타나며, 최대 직경 감소율(reduction of diameter)은 평균 약 16.6 ± 19.2 %인 것으로 나타난다.
- [0115] 더 나아가, 암 영역인 원발성 식도 병변 및 림프절 영역의 합에 따른, 면적 감소율(reduction of area)은 평균 약 32.4 ± 22.4 %인 것으로 나타나며, 최대 직경 감소율(reduction of diameter)은 평균 약 25.8 ± 22.6 %인 것으로 나타난다.
- [0116] 이때, 이들에 대한 표준 편차(standard deviation, SD)는 22.4 및 22.6임에 따라, 코포호는 전술한 평균 치를 기준으로 매우 다양한 감소율 범위를 갖는 것을 의미할 수 있다.
- [0117] 이에, 도 5를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 코호트에 대한 종래의 치료 반응 평가에 대한 결과가 도시된다.
- [0118] 전술한 총 51 명의 코호트는 종래의 일반적인 치료 반응 평가에 따른 결과는, 완전 관해(complete remission, CR)의 경우, 총 26명인 것으로 나타나며, 이 중 17명만이 재발(recurrence)되지 않은 것으로 나타난다.
- [0119] 나아가, 불완전 관해(incomplete remission, IR)의 경우, 총 25명인 것으로 나타나며, 이들은 완전 관해(CR)이후 재발한 코호트까지 포함하여 화학방사선요법에 대한 치료 실패(treatment failure)로 규정하였다. 나아가, 치료 실패는 병변에 대한 치료 실패인 국소 실패(locregional failure)의 경우, 총 16명인 것으로 나타나며, 병변 이외 영역에 대한 치료 실패인 외야 실패(outfield failure)의 경우, 총 12명 인 것으로 나타난다.
- [0120] 따라서, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법은 전술한 각각의 코호트에 기초로, 보정 CT(adaptive CT)에서의 단면 감소율에 따른 화학방사선요법 치료 반응 및 예후 예측을 수행하였다.
- [0121] 이에, 도 6을 참조하면, 종래의 치료 반응 결과에 따른, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율에 대한 결과가 도시된다.
- [0122] 암 영역 즉, 원발성 식도 병변(primary esophageal lesion)에서 완전 관해(CR) 그룹의 면적 감소율(reduction of area)은 48.4 ± 19.5 %으로 불완전 관해(non-CR) 그룹의 18.4 ± 18.0 %보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타난다($p < 0.001$).
- [0123] 또한, 암 영역 즉, 원발성 식도 병변에서 완전 관해(CR) 그룹의 최대 직경 감소율(reduction of diameter)은 47.6 ± 14.5 %으로 불완전 관해(non-CR) 그룹의 16.3 ± 20.4 %보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다($p < 0.001$).
- [0124] 즉, 암 영역의 면적 및 최대 직경 감소율은 완전 관해 그룹 및 불완전 관해 그룹에 따라, 통계적으로 유의한 평균치의 차이를 나타남에 따라, 암 영역의 면적 및 최대 직경 감소율은 화학방사선요법의 치료 반응 결과 중 완전 관해에 있어, 통계적으로 유의한 마커임을 의미할 수 있다. 나아가, 이들의 임계치는 면적 감소율 및 최대 직경 감소율의 평균이 각각 48.4 ± 19.5 % 및 47.6 ± 14.5 %임에 따라, 이들을 모두 포함할 수 있는, 25 내지 35 % 중 하나의 수치일 수 있으나, 가장 바람직한 임계치는 30 %일 수 있다. 이에, 전술한 임계치를 기초로, 면적 및 최대 직경 감소율에 따른 개체의 화학방사선요법에 대한 치료 반응을 평가할 수 있다.
- [0125] 나아가, 림프절(lymph node, LN) 영역에서 완전 관해(CR) 그룹의 면적 감소율(reduction of area)은 40.6 ± 22.4 %으로 불완전 관해(non-CR) 그룹의 15.2 ± 21.4 %보다 현저하게 높은 것으로 나타난다($p = 0.002$).
- [0126] 또한, 림프절(lymph node, LN) 영역에서 완전 관해(CR) 그룹의 최대 직경 감소율(reduction of diameter)은 28.7 ± 16.5 %으로 불완전 관해(non-CR) 그룹의 5.8 ± 14.6 %보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타난다

($p < 0.001$).

- [0127] 즉, 림프절 영역의 면적 및 최대 직경 감소율은 완전 관해 그룹 및 불완전 관해 그룹에 따라, 통계적으로 유의한 평균치의 차이를 나타냄에 따라, 림프절 영역의 면적 및 최대 직경 감소율은 화학방사선요법의 치료 반응 결과 중 완전 관해에 있어, 통계적으로 유의한 마커임을 의미할 수 있다. 나아가, 이들의 임계치는 면적 감소율 및 최대 직경 감소율의 평균이 각각 $40.6 \pm 22.4 \%$ 및 $28.7 \pm 16.5 \%$ 임에 따라, 이들을 모두 포함할 수 있는, 15 내지 35 % 중 하나의 수치일 수 있으나, 가장 바람직한 임계치는 30 %일 수 있다. 이에, 전술한 임계치를 기초로, 면적 및 최대 직경 감소율에 따른 개체의 화학방사선요법에 대한 치료 반응을 평가할 수 있다.
- [0128] 나아가, 암 영역인 원발성 식도 병변 및 림프절 영역의 합에 따른 완전 관해(CR) 그룹의 면적 감소율(reduction of area)은 $46.5 \pm 17.5 \%$ 으로 불완전 관해(non-CR) 그룹의 $17.7 \pm 17.1 \%$ 보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타난다($p < 0.001$).
- [0129] 또한, 암 영역인 원발성 식도 병변 및 림프절 영역의 합에 따른 완전 관해(CR) 그룹의 최대 직경 감소율(reduction of diameter)은 $40.5 \pm 14.4 \%$ 으로 불완전 관해(non-CR) 그룹의 $10.5 \pm 19.3 \%$ 보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타난다($p < 0.001$).
- [0130] 이상의 결과에 따라, 암 영역 및 림프절 영역의 합에 따른 면적 및 최대 직경 감소율또한, 완전 관해 그룹 및 불완전 관해 그룹에 따라, 통계적으로 유의한 평균치의 차이를 나타냄에 따라, 통계적으로 유의한 마커임을 의미할 수 있다. 나아가, 이들은 합한 경우에도 통계적으로 유의하게 분류될 수 있음에 따라, 이들은 공통적인 임계치를 통하여, 면적 및 최대 직경 감소율에 따른 개체의 화학방사선요법에 대한 치료 반응을 평가할 수 있다.
- [0131] 한편, 불완전 관해 그룹의 경우, 전술한 임계치 이외의 특정 임계치에서 상이한 패턴을 갖는 것으로 나타난다. 보다 구체적으로, 도 7을 참조하면, 암 영역의 면적 감소율에 따른, 치료 실패 경향성 그래프가 도시된다.
- [0132] 국소 실패(locregional failure) 그룹의 경우, 면적에 따른 단면 감소율 15 %를 기준으로, 5 내지 15 %까지는 국소 실패(locregional failure)에 대한 치료 실패 비율이 외야 실패(outfield failure) 그룹보다 높은 것으로 나타나나, 20 내지 30 %까지는 국소 실패(locregional failure)에 대한 치료 실패 비율이 외야 실패(outfield failure) 그룹 보다 낮은 것으로 나타난다.
- [0133] 즉, 면적 따른 단면 감소율이 15% 이하인 경우, 화학방사선요법의 치료 반응이 국소 실패(locregional failure)에 대한 불완전 관해(IR)인 것으로 결정할 수 있다.
- [0134] 이와 대조적으로, 외야 실패(outfield failure) 그룹의 경우, 면적에 따른 단면 감소율 15 %를 기준으로, 5 내지 15 %까지는 외야 실패(outfield failure)에 대한 치료 실패 비율이 국소 실패(locregional failure) 그룹 보다 낮은 것으로 나타나나, 20 내지 30 %까지는 외야 실패(outfield failure)에 대한 치료 실패 비율이 낮은 것으로 나타난다.
- [0135] 즉, 면적 따른 단면 감소율이 15% 초과인 경우, 화학방사선요법의 치료 반응이 외야 실패(outfield failure)에 대한 불완전 관해(IR)인 것으로 결정할 수 있다.
- [0136] 도 8a 및 도 8b를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율에 따른 완전 관해(CR) 및 전체 생존율(OS)의 변량(univariable) 다변량(multivariate) 분석 결과가 도시된다. 이때, 승산비(odds ratio, OR)의 95 % 신뢰 구간이 1을 포함한다면, 단면 감소율이 완전 관해 및 전체 생존율에 미치는 영향이 유의하지 않다고 해석될 수 있다.
- [0137] 먼저, 도 8a를 참조하면, 면적 및 최대 직경 감소율에 따른 완전 관해(CR)의 승산비는 0.88 내지 0.97인 것으로 나타나며, 이들은 모두 95 % 신뢰 구간이 1을 포함하지 않음에 따라, 단면 감소율이 완전 관해에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 나타난다($p < 0.001$).
- [0138] 따라서, 본 발명의 단면 감소율 즉, 면적 및 최대 직경 감소율은 완전 관해에 있어, 통계적으로 유의미한 마커임을 의미할 수 있다.
- [0139] 또한, 도 8b를 참조하면, 면적 및 최대 직경 감소율에 따른 전체 생존율(OS)의 승산비는 0.97 내지 0.99인 것으로 나타나며, 이들은 모두 95 % 신뢰 구간이 1을 포함하지 않음에 따라, 단면 감소율이 전체 생존율에 통계적으로 유의한 영향을 미치는 것으로 나타난다($p < 0.001$).
- [0140] 따라서, 본 발명의 단면 감소율 즉, 면적 및 최대 직경 감소율은 전체 생존(OS)에 있어, 통계적으로 유의미한

마커임을 의미할 수 있다.

- [0141] 이에, 9a 내지 9c를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율에 따른 전체 생존(overall survival, OS) 결과가 도시된다.
- [0142] 먼저, 도 9a는, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율 중 면적 감소율(reduction of area)에 따른 전체 생존 결과이다.
- [0143] 도 9a의 (a)를 참조하면, 암 영역(reduction of primary area)에서 전체 생존기간은 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 긴 것으로 나타나며, 60개월(months)까지 생존율의 경우, 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.6으로 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다($p < 0.001$).
- [0144] 또한, 도 9a의 (b)를 참조하면, 림프절 영역(lymph node, LN)에서 60개월(months)까지 생존율의 경우, 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.4으로 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다.
- [0145] 즉, 면적 감소율(reduction of area)이 증가할수록, 화학방사선요법에 대한 개체의 예후 즉, 전체 생존이 증가한다는 것을 의미할 수 있다. 나아가, 전술한 두 그룹은 임계치 30 %를 기준으로 분류되었음에 따라, 면적 감소율이 30 % 이상인 경우, 개체의 전체 생존율에 대한 예후가 긍정적인 것으로 결정할 수 있으며, 이와 대조적으로, 면적 감소율이 30 % 미만인 경우, 개체의 전체 생존에 대한 예후가 부정적인 것으로 결정할 수 있다.
- [0146] 그 다음, 도 9b는, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율 중 최대 직경 감소율(reduction of diameter)에 따른 전체 생존 결과이다.
- [0147] 도 9b의 (a)를 참조하면, 암 영역(reduction of primary area)에서 전체 생존기간은 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 긴 것으로 나타나며, 60개월(months)까지 생존율의 경우, 최대 직경 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.5로 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다($p = 0.005$).
- [0148] 또한, 도 9b의 (b)를 참조하면, 림프절 영역(lymph node, LN)에서 50개월(months)까지 생존율의 경우, 최대 직경 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.6으로 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다.
- [0149] 즉, 최대 직경 감소율(reduction of diameter)이 증가할수록, 화학방사선요법에 대한 개체의 예후 즉, 전체 생존이 증가한다는 것을 의미할 수 있다. 나아가, 전술한 두 그룹은 임계치 30 %를 기준으로 분류되었음에 따라, 최대 직경 감소율이 30 % 이상인 경우, 개체의 전체 생존에 대한 예후가 긍정적인 것으로 결정할 수 있으며, 이와 대조적으로, 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 경우, 개체의 전체 생존에 대한 예후가 부정적인 것으로 결정할 수 있다.
- [0150] 그 다음, 도 9c는, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 암 영역 및 림프절 영역의 합에 대한 단면 감소율(면적 감소율 및 최대 직경 감소율)에 따른 전체 생존 결과이다.
- [0151] 도 9c의 (a)를 참조하면, 면적 감소율에 따른 전체 생존기간은 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 긴 것으로 나타나며, 60개월(months)까지 생존율의 경우, 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.6으로 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다($p < 0.001$).
- [0152] 또한, 도 9c의 (b)를 참조하면, 최대 직경 감소율에 따른 60개월(months)까지 생존율의 경우, 최대 직경 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.6으로 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다($p = 0.014$).
- [0153] 즉, 면적 및 최대 직경 감소율을 포함하는 단면 감소율이 증가할수록, 화학방사선요법에 대한 개체의 예후 즉, 전체 생존이 증가한다는 것을 의미할 수 있다. 나아가, 전술한 두 그룹은 임계치 30 %를 기준으로 분류되었음에 따라, 단면 감소율이 30 % 이상인 경우, 개체의 전체 생존에 대한 예후가 긍정적인 것으로 결정할 수 있으며, 이와 대조적으로, 단면 감소율이 30 % 미만인 경우, 개체의 전체 생존에 대한 예후가 부정적인 것으로 결정할 수 있다.
- [0154] 나아가, 10a 내지 10c를 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의

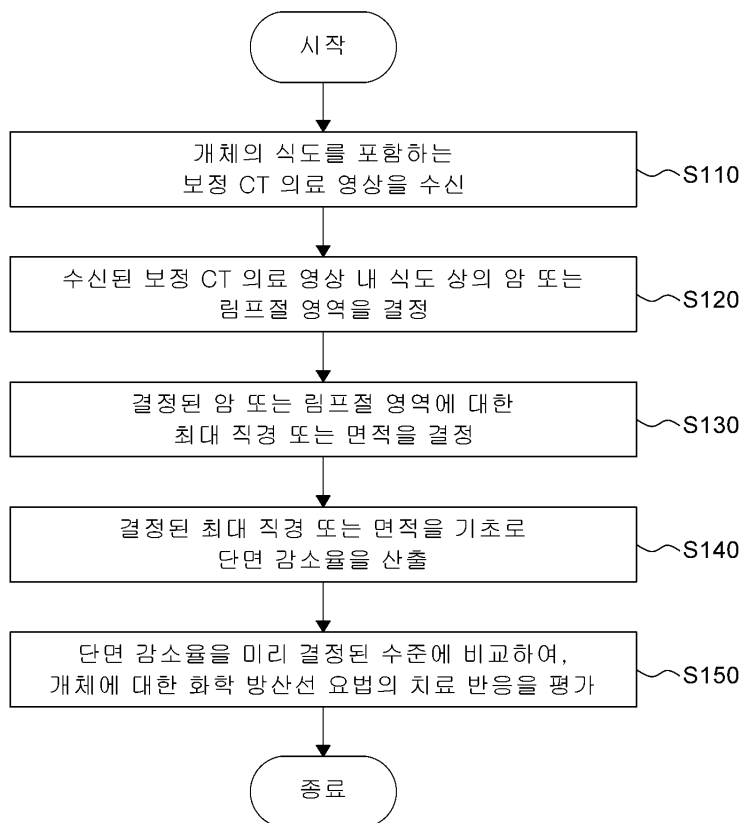
단면 감소율에 따른 무진행생존(Progressive-free survival, PFS) 결과가 도시된다.

- [0155] 먼저, 도 10a는, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율 중 면적 감소율(reduction of area)에 따른 무진행생존 결과이다.
- [0156] 도 10a의 (a)를 참조하면, 암 영역(reduction of primary area)에서 무진행생존기간은 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 긴 것으로 나타나며, 60개월(months)까지 생존율의 경우, 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.7로 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다($p=0.012$).
- [0157] 또한, 도 10a의 (b)를 참조하면, 림프절 영역(lymph node, LN)에서 50개월(months)까지 생존율의 경우, 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.5로 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다.
- [0158] 즉, 면적 감소율(reduction of area)이 증가할수록, 화학방사선요법에 대한 개체의 예후 즉, 무진행생존이 증가한다는 것을 의미할 수 있다. 나아가, 전술한 두 그룹은 임계치 30 %를 기준으로 분류되었음에 따라, 면적 감소율이 30 % 이상인 경우, 개체의 무진행생존에 대한 예후가 긍정적인 것으로 결정할 수 있으며, 이와 대조적으로, 면적 감소율이 30 % 미만인 경우, 개체의 무진행생존에 대한 예후가 부정적인 것으로 결정할 수 있다.
- [0159] 그 다음, 도 10b는, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 단면 감소율 중 최대 직경 감소율(reduction of diameter)에 따른 무진행생존 결과이다.
- [0160] 도 10b의 (a)를 참조하면, 암 영역(reduction of primary area)에서 무진행생존기간은 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 긴 것으로 나타나며, 60개월(months)까지 생존율의 경우, 최대 직경 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.7로 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다($p=0.065$).
- [0161] 또한, 도 10b의 (b)를 참조하면, 림프절 영역(lymph node, LN)에서 50개월(months)까지 생존율의 경우, 최대 직경 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.4으로 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다.
- [0162] 즉, 최대 직경 감소율(reduction of diameter)이 증가할수록, 화학방사선요법에 대한 개체의 예후 즉, 무진행생존이 증가한다는 것을 의미할 수 있다. 나아가, 전술한 두 그룹은 임계치 30 %를 기준으로 분류되었음에 따라, 최대 직경 감소율이 30 % 이상인 경우, 개체의 무진행생존에 대한 예후가 긍정적인 것으로 결정할 수 있으며, 이와 대조적으로, 최대 직경 감소율이 30 % 미만인 경우, 개체의 무진행생존에 대한 예후가 부정적인 것으로 결정할 수 있다.
- [0163] 그 다음, 도 10c는, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법에서의 암 영역 및 림프절 영역의 합에 대한 단면 감소율(면적 감소율 및 최대 직경 감소율)에 따른 무진행생존 결과이다.
- [0164] 도 10c의 (a)를 참조하면, 면적 감소율에 따른 무진행생존기간은 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 긴 것으로 나타나며, 60개월(months)까지 생존율의 경우, 면적 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.7로 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다($p=0.012$).
- [0165] 또한, 도 10c의 (b)를 참조하면, 최대 직경 감소율에 따른 60개월(months)까지 생존율의 경우, 최대 직경 감소율이 30 % 이상인 그룹($\geq 30\%$)이 약 0.6으로 면적 감소율이 30 % 미만인 그룹($< 30\%$)보다 더 높은 것으로 나타난다.
- [0166] 즉, 면적 및 최대 직경 감소율을 포함하는 단면 감소율이 증가할수록, 화학방사선요법에 대한 개체의 예후 즉, 무진행생존이 증가한다는 것을 의미할 수 있다. 나아가, 전술한 두 그룹은 임계치 30 %를 기준으로 분류되었음에 따라, 단면 감소율이 30 % 이상인 경우, 개체의 무진행생존에 대한 예후가 긍정적인 것으로 결정할 수 있으며, 이와 대조적으로, 단면 감소율이 30 % 미만인 경우, 개체의 무진행생존에 대한 예후가 부정적인 것으로 결정할 수 있다.
- [0167] 이상의 결과에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 화학방사선요법에 대한 정보 제공 방법은, 화학방사선요법에 대한 치료 과정 중 필수적으로 획득될 수 있는 보정 CT(adapative)에 기초한 단면 감소율을 통하여, 환자의 치료 반응 및 이에 따른 예후를 미리 예측할 수 있다.

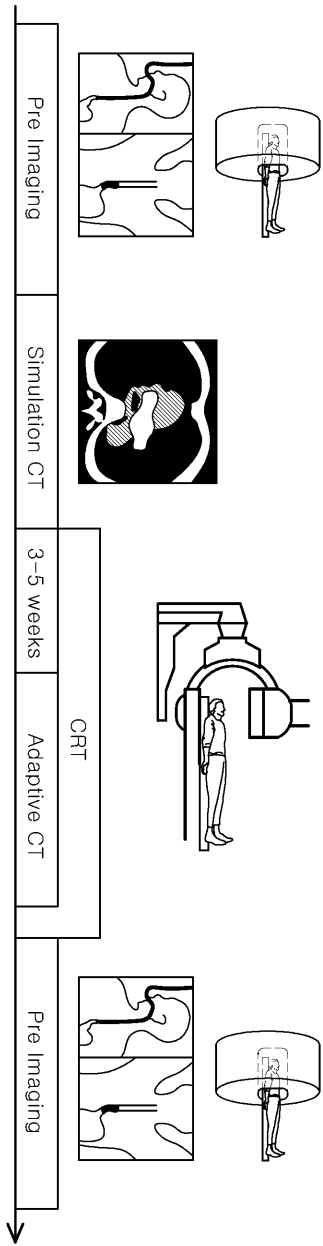
- [0168] 이에 따라, 본 발명은 개체에게 가장 적합한 치료 방향을 제시하여, 불필요한 치료로부터 야기되는 비용적, 심리적을 경감시킬 수 있다. 나아가, 종래의 치료 반응 평가보다 빠르게 치료 반응을 평가 및 예측할 수 있음에 따라, 결과 대기 시간동안 진행될 수 있는 암의 위험을 방지할 수 있다.
- [0169] 나아가, 본 발명은, 추가적인 방사선 촬영이 아닌, 의료 기관에서 필수적으로 수행되어 수득될 수 있는 CT 의료 영상을 기초함에 따라, 추가적인 비용, 시간 및 방사선의 노출 없이 치료 반응을 평가할 수 있으며, 나아가, 이의 예후까지 예측할 수 있다.
- [0170] 더 나아가, 본 발명은 종래의 치료 반응 평가 지표 기준인 RECIST 및 WHO와 동일한 지표를 사용함에 따라, 새로운 추가 과정 없이 전술한 기준과 더불어 치료 반응 평가에 사용될 수 있다.
- [0171] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시 예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시 예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시 예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시 예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시 예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

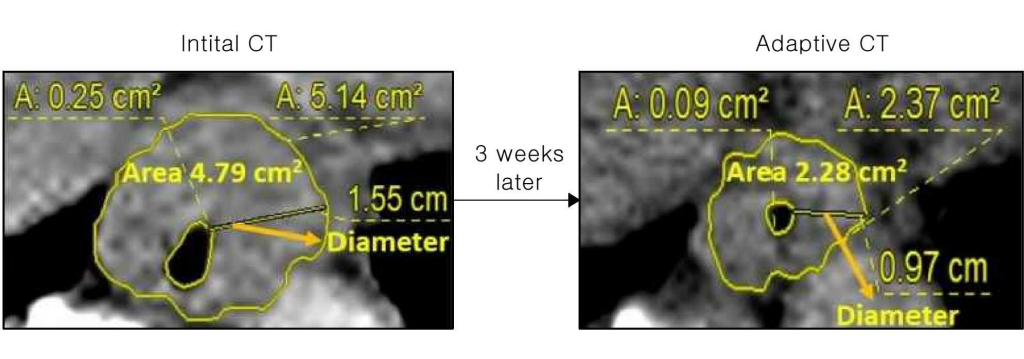
도면1a



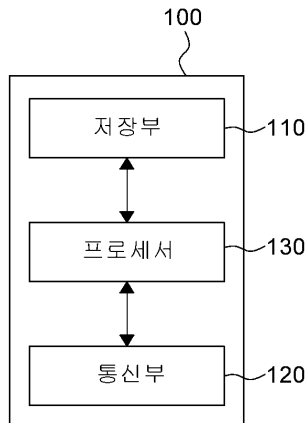
도면1b



도면2



도면3

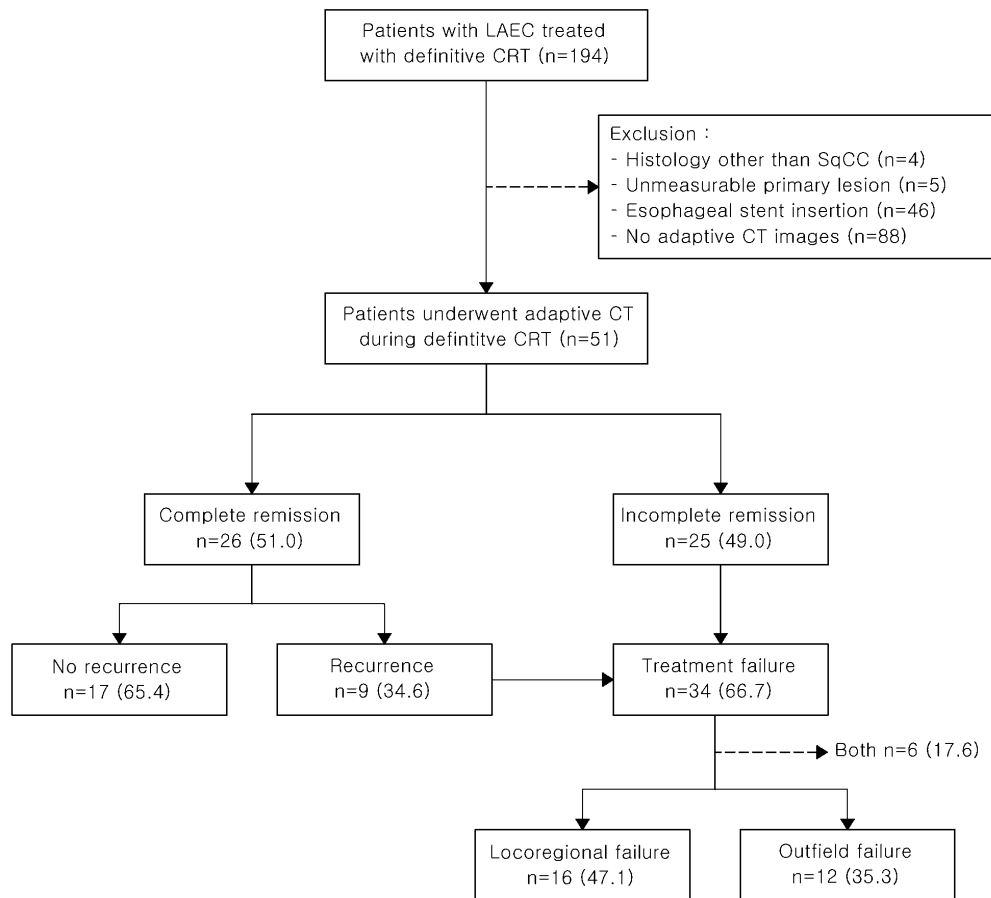


도면4

	Values (n=51)
Interval between initial and adaptive CT, days (mean \pm SD)	30.6 \pm 7.3
Primary esophageal lesion	
Initial area (cm ²), (median, IQR)	5.9 (3.8–8.6)
Follow up area (cm ²), (median, IQR)	4.0 (2.3–5.6)
Initial diameter (cm), (median, IQR)	1.8 (1.4–2.7)
Follow up diameter (cm), (median, IQR)	1.3 (0.8–1.6)
Reduction of area (%), mean \pm SD)	33.7 \pm 24.0
Reduction of diameter (%), mean \pm SD)	32.0 \pm 23.4
LN	
Initial area (cm ²), (median, IQR)	2.5 (1.5–3.8)
Follow up area (cm ²), (median, IQR)	1.7 (1.1–3.3)
Initial diameter (cm), (median, IQR)	2.1 (1.7–2.5)
Follow up diameter (cm), (median, IQR)	1.7 (1.4–2.1)
Reduction of area (%), mean \pm SD)	27.2 \pm 25.1
Reduction of diameter (%), mean \pm SD)	16.6 \pm 19.2
Sum of primary lesion and LN	
Initial area (cm ²), (median, IQR)	8.2 (5.4–12.1)
Follow up area (cm ²), (median, IQR)	5.7 (3.6–8.1)
Initial diameter, (median, IQR)	3.3 (2.1–4.8)
Follow up diameter, (median, IQR)	2.8 (1.3–3.6)
Reduction of area (%), mean \pm SD)	32.4 \pm 22.4
Reduction of diameter (%), mean \pm SD)	25.8 \pm 22.6

SD, standard deviation; IQR, interquartile range; LN, lymph node; CT, computed tomography

도면5

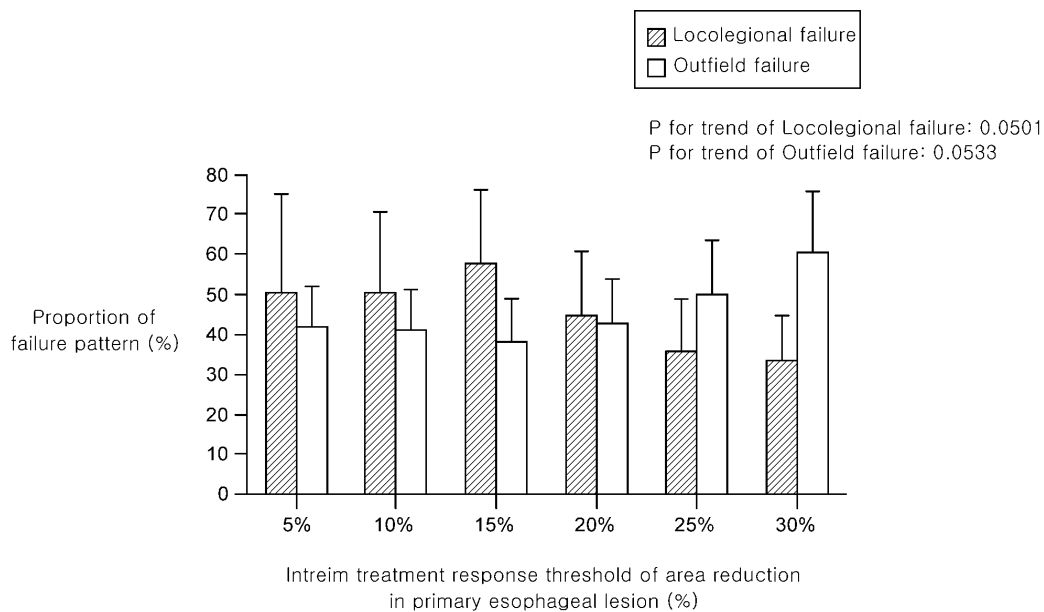


도면6

	Non-CR (n=25)	CR (n=26)	p-value
Age (years, mean \pm SD)	66.4 \pm 8.0	64.9 \pm 10.1	0.567
Primary esophageal lesion			
Initial area (cm ²), (median, IQR)	6.1 (4.1–9.0)	5.7 (2.8–8.5)	0.666
Reduction of area (%), (mean \pm SD)	18.4 \pm 18.0	48.4 \pm 19.5	<0.001
Initial diameter (cm), (median, IQR)	1.8 (1.4–2.6)	1.8 (1.2–2.7)	0.926
Reduction of diameter (%), (mean \pm SD)	16.3 \pm 20.4	47.6 \pm 14	<0.001
LN			
LN initial area (cm ²), (median, IQR)	2.5 (1.5–4.1)	2.5 (1.9–3.7)	0.769
Reduction of LN area (%), (mean \pm SD))	15.2 \pm 21.4	40.6 \pm 22.4	0.002
LN initial diameter (cm), (median, IQR)	2.0 (1.5–2.6)	2.1 (1.8–2.6)	0.437
Reduction of LN diameter (%), (mean \pm SD)	5.8 \pm 14.6	28.7 \pm 16.5	<0.001
Sum of primary lesion and LN			
Initial Area (cm ²), (median, IQR)	8.6 (5.9–12.0)	6.9 (3.6–12.6)	0.254
Reduction of area, sum (%), (mean \pm SD))	17.7 \pm 17.1	46.5 \pm 17.5	<0.001
Initial diameter (cm), (median, IQR)	3.3 (2.6–4.4)	3.3 (1.9–4.8)	0.618
Reduction of diameter, sum (%), (mean \pm SD)	10.5 \pm 19.3	40.5 \pm 14.4	<0.001
Clinical Stage (n, %)			
Stage II	4 (16.0)	7 (26.9)	
Stage III	14 (56.0)	17 (65.4)	0.145
Stage IVA	7 (28.0)	2 (7.7)	

SD, standard deviation; IQR, interquartile range; CR, complete response; LN, lymph node
Bold value means statistical significance because p value is <0.05.

도면7



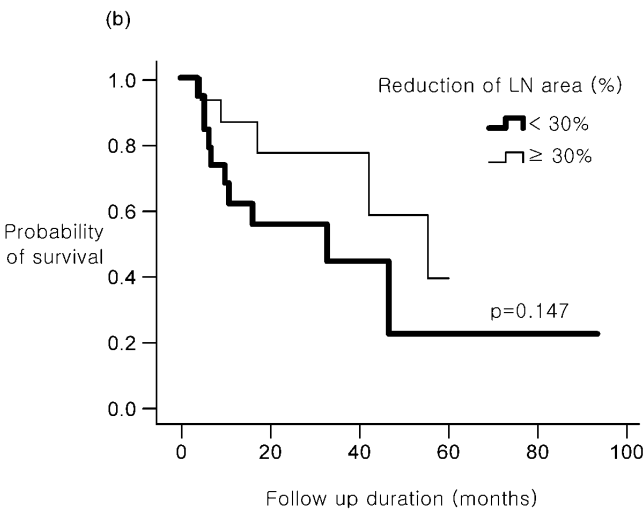
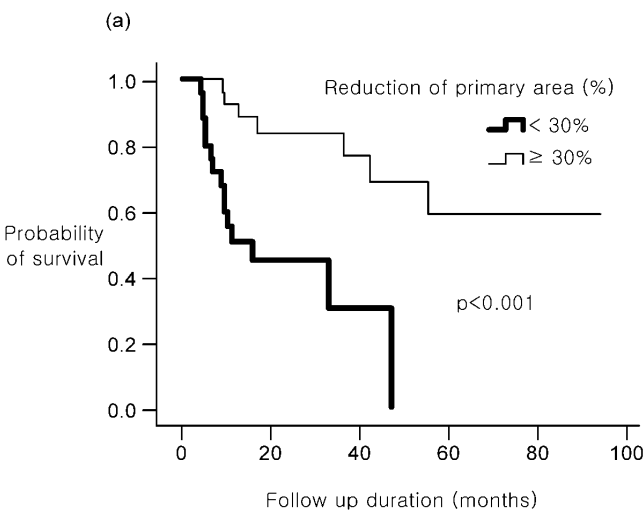
도면8a

	Univariable model		Multivariable model 1		Multivariable model 2	
	OR(95% CI)	p-value	OR(95% CI)	p-value	OR(95% CI)	p-value
Age	1.02(0.96-1.08)	0.559				
Primary esophageal lesion						
Reduction of area	0.90(0.84-0.95)	<.001	0.88(0.78-0.99)	0.029		
Reduction of diameter	0.91(0.87-0.96)	<.001				
Lymph node (LN)						
Reduction of area	0.95(0.91-0.99)	0.008	0.97(0.92-1.03)	0.304		
Reduction of diameter	0.91(0.85-0.97)	0.004				
Sum of primary lesion and LN						
Reduction of area, sum	0.90(0.85-0.95)	<.001			0.89(0.84-0.95)	<.001
Reduction of diameter, sum	0.88(0.81-0.94)	<.001				
Clinical Stage (ref: Stage II)						
Stage III	1.44(0.35-5.95)	0.386	2.79(0.20-39.80)	0.962	2.42(0.38-15.25)	0.764
Stage IVA	6.12(0.83-45.02)	0.386	8.79(0.14-544.29)	0.374	9.62(0.71-130.07)	0.118

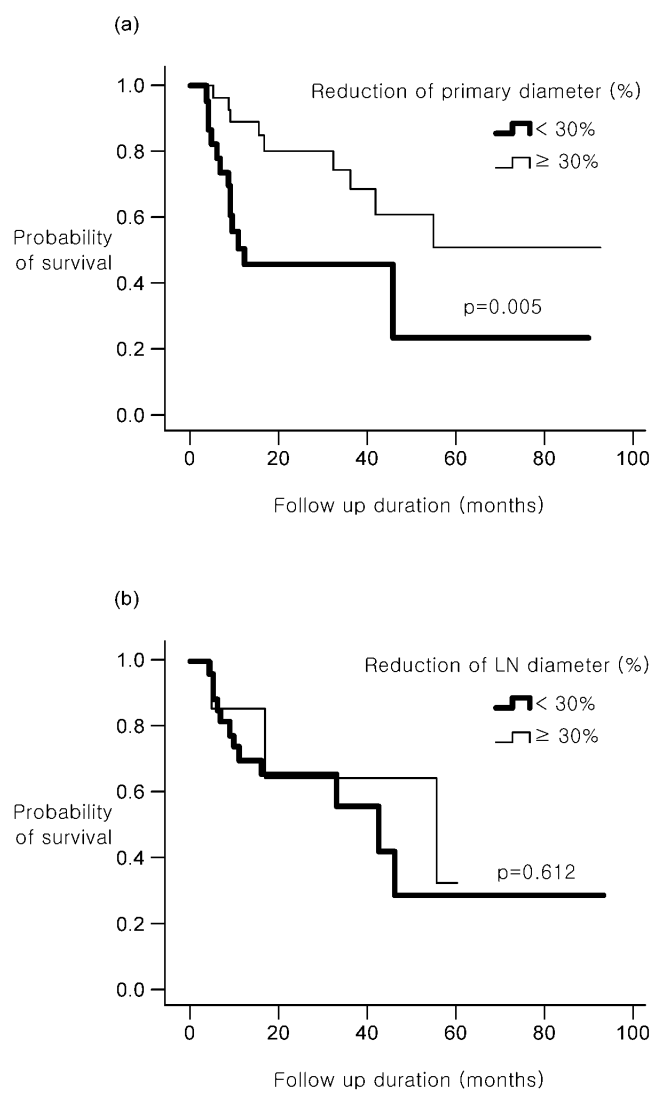
도면8b

	Univariable model		Multivariable model 1		Multivariable model 2	
	HR(95% CI)	p-value	OR(95% CI)	p-value	OR(95% CI)	p-value
Age	0.99(0.94-1.03)	0.54				
Primary esophageal lesion						
Reduction of area	0.98(0.97-0.99)	0.001	0.98(0.96-0.99)	0.002		
Reduction of diameter	0.97(0.95-0.99)	<.001				
Lymph node (LN)						
Reduction of area	0.99(0.96-1.01)	0.253				
Reduction of diameter	0.97(0.94-1.00)	0.07				
Sum of primary lesion and LN						
Reduction of area, sum	0.97(0.96-0.99)	<.001			0.97(0.95-0.99)	0.001
Reduction of diameter, sum	0.97(0.96-0.99)	<.001				
Clinical Stage (ref: Stage II)						
Stage III	0.75(0.25-2.19)	0.594	0.58(0.19-1.79)	0.346	0.65(0.22-1.98)	0.454
Stage IVA	2.29(0.72-7.30)	0.16	1.70(0.53-5.50)	0.373	1.84(0.57-5.90)	0.308

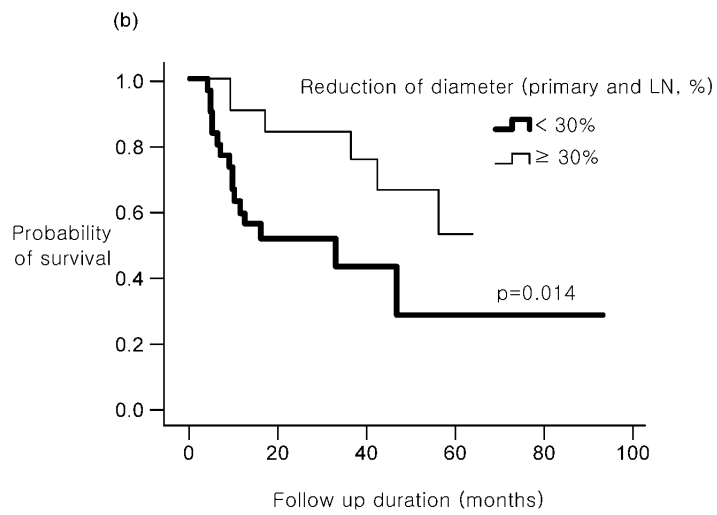
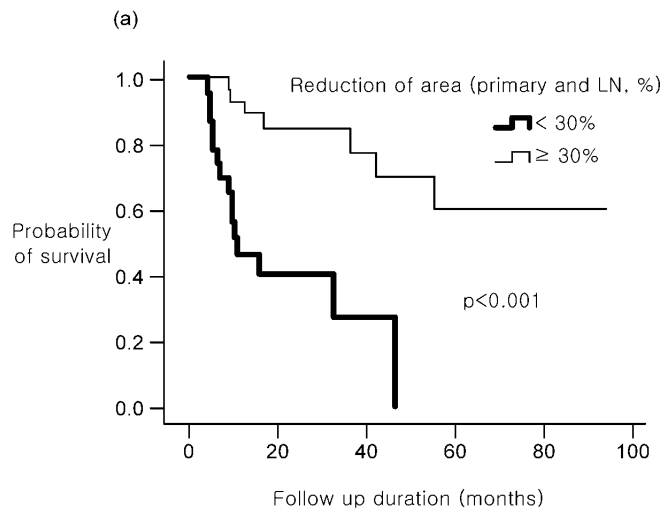
도면9a



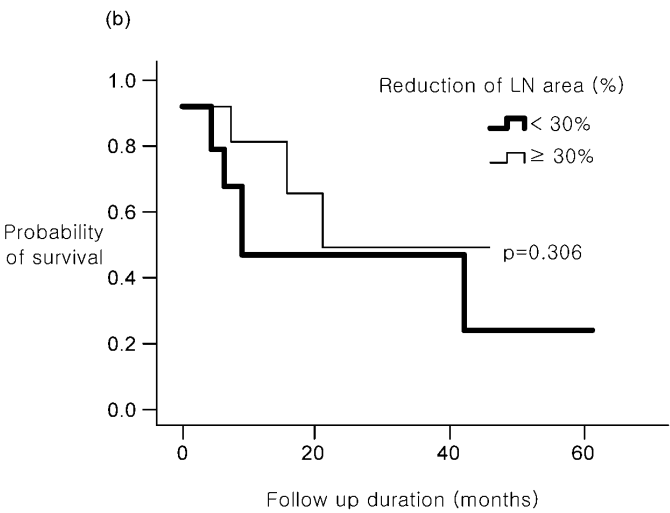
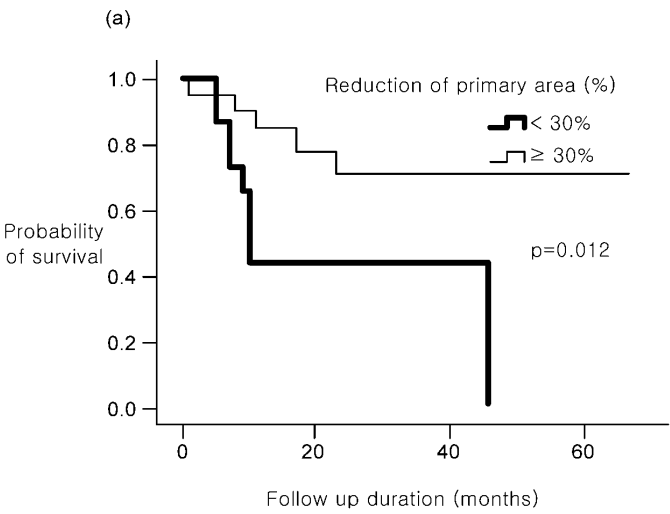
도면9b



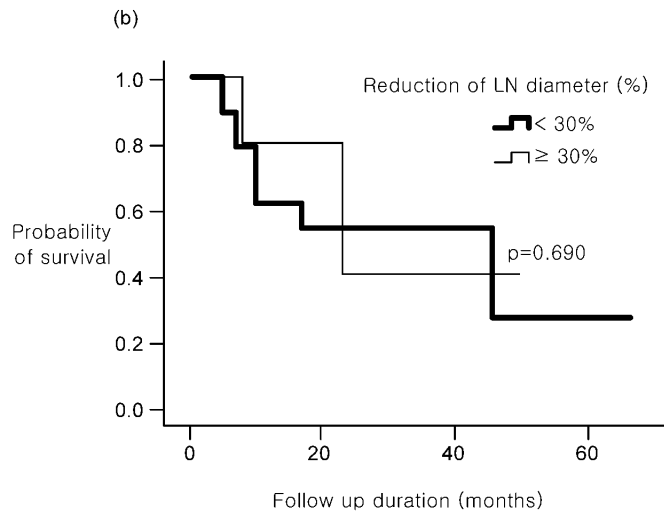
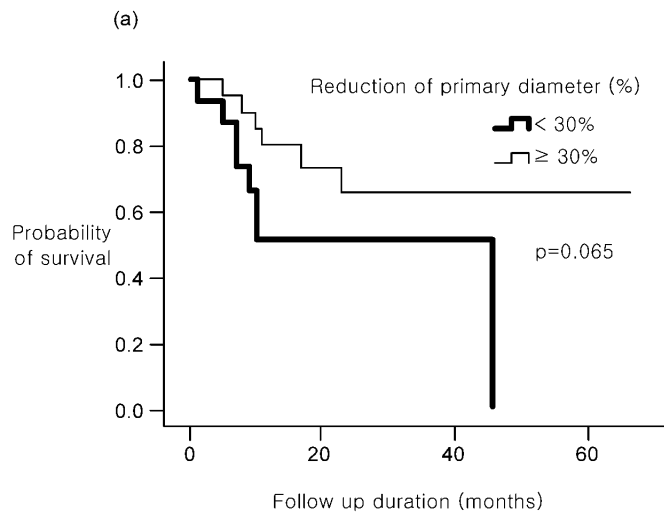
도면9c



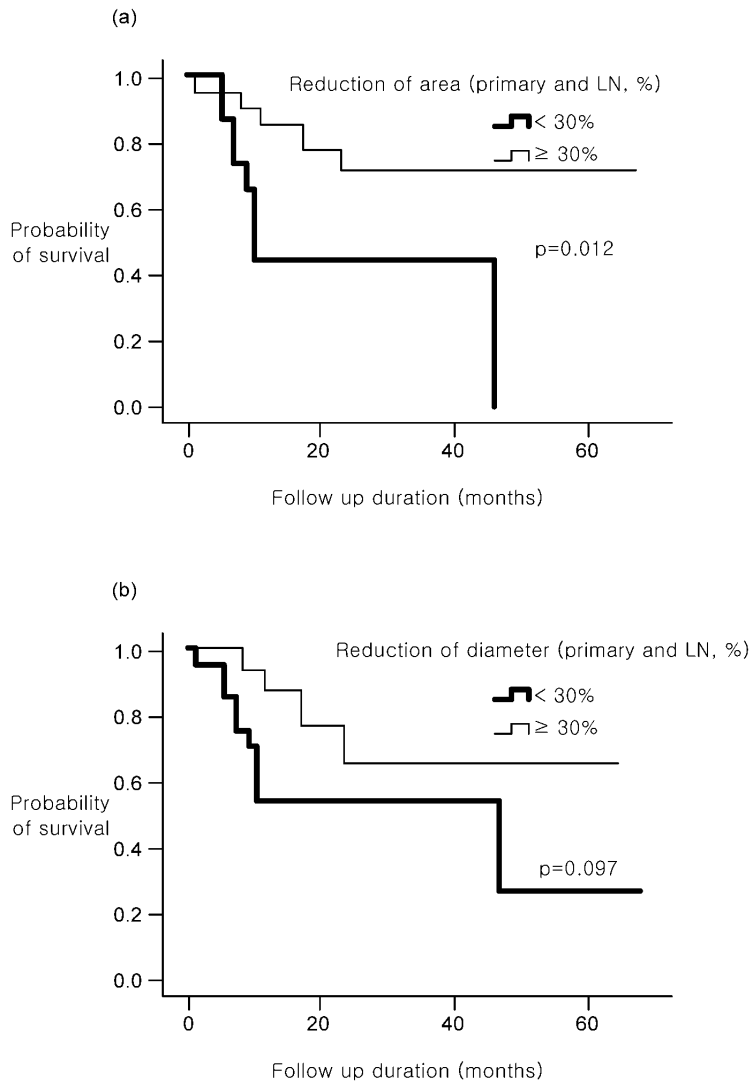
도면10a



도면10b



도면10c



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 26

【변경전】

개체의 식도를 포함하는, PET(positron emission tomography) 및 PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)와 상이한 보정 CT(Adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하도록 구성된 통신부, 및

상기 통신부와 통신하도록 연결된 프로세서를 포함하고,

상기 프로세서는,

수신된 상기 보정 CT 의료 영상 내 상기 식도 상의 암 또는 림프절 영역을 결정하고,

결정된 상기 암 또는 림프절 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하고,

결정된 상기 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하고,

상기 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 상기 개체에 대한 상기 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하도록 구성된, 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스.

【변경후】

개체의 식도를 포함하는, PET(positron emission tomography) 및 PET-CT(positron emission tomography-Computed tomography)와 상이한 보정 CT(Adaptive computed tomography) 의료 영상을 수신하도록 구성된 통신부, 및

상기 통신부와 통신하도록 연결된 프로세서를 포함하고,

상기 프로세서는,

수신된 상기 보정 CT 의료 영상 내 상기 식도 상의 암 또는 림프절 영역을 결정하고,

결정된 상기 암 또는 림프절 영역에 대한 최대 직경 또는 면적을 결정하고,

결정된 상기 최대 직경 또는 면적을 기초로 단면 감소율(rate of reduction)을 산출하고,

상기 단면 감소율을 미리 결정된 수준에 비교하여, 상기 개체에 대한 화학방사선요법의 치료 반응을 평가하도록 구성된, 화학방사선요법에 대한 정보 제공용 디바이스.