

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2020-0107110
(43) 공개일자 2020년09월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 50/50 (2018.01) G16H 10/60 (2018.01)

G16H 50/20 (2018.01) G16H 70/60 (2018.01)

G16H 80/00 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16H 50/50 (2018.01)

G16H 10/60 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2019-0025682

(22) 출원일자 2019년03월06일

심사청구일자 2019년03월06일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

방승민

서울특별시 영등포구 영중로 145 삼환아파트 102동 304호

안찬식

서울특별시 양천구 목동동로 100 신시가지13단지 아파트 1332동 801호

이희승

서울특별시 강남구 광평로31길 27, 101동 603호(수서동, 삼성아파트)

(74) 대리인

이재영

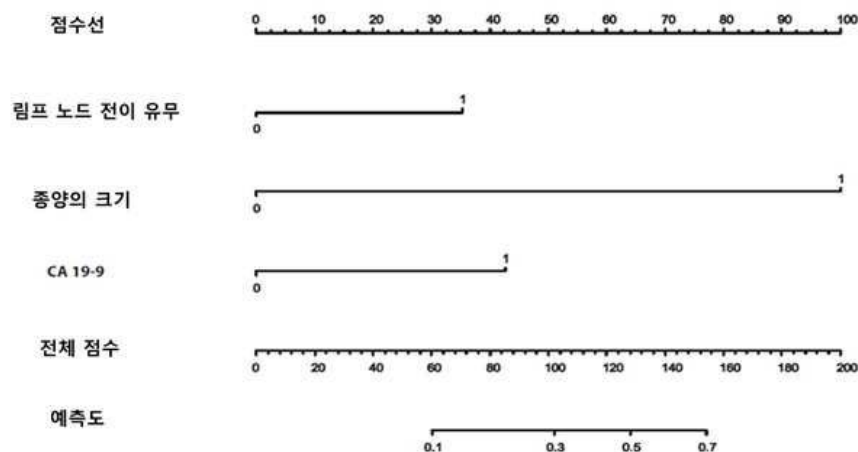
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 절제술 효과 평가 장치 및 시스템

(57) 요약

본 발명은 절제술 효과 평가 방법 및 장치에 관한 것으로, CA 19-9(Carbohydrate antigen 19-9) 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나에 해당하는 각 인자의 측정값에 대응되는 가중치를 합산하여 도출된 가중치 값을 이용하는 경우 암 환자에 절제술을 수행하였을 때, 절제술의 성공 여부를 효과적으로 예측할 수 있다. 이와 같은 예측을 통해 환자에게 시행되는 무의미한 절제술을 줄일 수 있다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

G16H 50/20 (2018.01)

G16H 70/60 (2018.01)

G16H 80/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

암이 발생된 개체에서, CA 19-9(Carbohydrate antigen 19-9) 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 인자에 대한 측정값이 입력되는 입력부;

상기 입력부에서 획득된 측정값에 대응하는 가중치를 결정하는 결정부; 및

상기 결정부에서 결정된 가중치를 연산하여 도출된 전체 점수를 통해 암에 대한 절제술 효과를 판단하는 연산부를 포함하는, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 결정부에서, 가중치의 결정은 최저점과 최고점을 갖는 점수선의 적어도 일부에 각 인자에 대한 측정값 범위가 매칭되도록 하는 노모그램(Nomogram)이 사용되는 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 각 인자에 대한 측정값 범위의 시작점은 점수선의 최저점에 대응되도록 매칭되고, 상기 측정값 범위들 중 적어도 하나 인자의 측정값 범위는 다른 인자의 측정값 범위와 서로 길이가 다른 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 4

제 2항에 있어서,

상기 노모그램에서 측정값 범위의 길이는 체장 주변 종양의 크기, 림프 노드 전이 유무 및 CA-19 단백질이 존재하는 수준의 순서로 짧은 길이를 갖는 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 5

제 1항에 있어서,

상기 CA 19-9 단백질이 존재하는 수준은, 절제술을 받기 이전의 상기 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 측정된 값인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 CA 19-9 단백질은 상기 생물학적 시료에 150 U/mL 이상의 양으로 존재하는 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 종양의 크기 및 림프 노드 전이 유무에 대한 측정값은 절제술을 받기 이전의 CT(Computer tomography) 이미지 데이터로부터 얻어지는 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 종양의 크기는 췌장 주변의 종양 크기인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 9

제 8항에 있어서,

상기 췌장 주변의 종양 크기는 0.5cm 이상인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 10

제 7항에 있어서,

상기 림프 노드 전이 유무는 림프 노드의 짧은 직경이 0.5cm 이상인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 11

제 1항에 있어서,

상기 암은 췌장암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성 폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수노관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계(CNS central nervoussystem) 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체 선종으로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치.

청구항 12

암이 발생된 개체에서, CA 19-9 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 인자에 대한 측정값을 수집하는 단계;

상기 수집된 측정값에 대응하는 가중치를 결정하는 단계; 및

상기 가중치를 연산하여 도출된 전체 점수를 통해 암에 대한 절제술 효과를 판단하는 단계를 포함하는, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 13

제 12항에 있어서,

상기 가중치를 결정하는 단계는 최저점과 최고점을 갖는 점수선의 적어도 일부에 각 인자에 대한 측정값 범위가 매칭되도록 하는 노모그램을 사용하는 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 각 인자에 대한 측정값 범위의 시작점은 점수선의 최저점에 대응되도록 매칭되고, 상기 측정값 범위들 중 적어도 하나 인자의 측정값 범위는 다른 인자의 측정값 범위와 서로 길이가 다른 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 15

제 13항에 있어서,

상기 노모그램에서 측정값 범위의 길이는 췌장 주변 종양의 크기, 림프 노드 전이 유무 및 CA-19가 존재하는 수준 값의 순서로 짧은 길이를 갖는 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 16

제 12항에 있어서,

상기 CA 19-9 단백질이 존재하는 수준은, 절제술을 받기 이전의 상기 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 측

정된 값인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 CA 19-9 단백질은 상기 생물학적 시료에 150 U/mL 이상의 양으로 존재하는 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 18

제 12항에 있어서,

상기 종양의 크기 및 림프 노드 전이 유무에 대한 측정값은 절제술을 받기 이전의 CT(Computer tomography) 이미지 데이터로부터 얻어지는 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 19

제 12항에 있어서,

상기 종양의 크기는 췌장 주변 종양의 크기인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 20

제 19항에 있어서,

상기 췌장 주변 종양의 크기는 0.5cm 이상인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 21

제 18항에 있어서,

림프 노드 전이 유무는 림프 노드의 짧은 직경이 0.5cm 이상인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

청구항 22

제 12항에 있어서,

상기 암은 췌장암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성 폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반 암종, 중추신경계 종양, 뇌간 신경교종 및 뇌하수체 선종으로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 것인, 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 절제술 효과 평가 장치 및 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 종양(Tumor)은 비정상적인 세포의 과잉으로 인하여 발생하는 비제어적이고, 무질서한 세포 증식의 산물로서, 상기 종양이 파괴적인 증식성, 침윤 및 전이성을 가지게 되면 악성 종양(Malignant tumor), 즉 암으로 분류하게 된다. 암의 종류는 현재까지 밝혀진 것만 해도 수십 종에 이르며, 주로 발병 조직의 위치에 따라 구분된다. 이러한 암의 치료 방법과 진단을 위한 연구의 경우, 한국인에서 발병 빈도가 높은 폐암, 간암, 위암 등을 중심으로 비교적 활발하게 진행되고 있다. 그러나, 발병빈도가 상대적으로 낮은 췌장암에 대해서는 치료 및 진단과 관련된 연구가 저조한 실정이다.

[0003] 췌장암은 나라에 따라 발생률에 차이가 있으나 소화기암 중 발생률 대비 사망률이 가장 높은 암으로 알려져 있다. 암 사망원인으로 서구에서는 4위를 차지하고 국내에서는 6위를 차지하는 악성 종양이나, 사망률이 매우 높

다. 상기 췌장암은 5년 생존율이 5% 미만으로 알려진 예후가 매우 나쁜 암으로서, 대부분이 진행된 병기에 발견되어 수술적인 절제가 가능한 경우는 20% 내외에 불과하고, 절제를 하여도 미세 전이 및 림프절 재발 등이 다수 발견된다. 췌장암 환자에 따라 절제술 시행 여부가 결정될 수 있으나, 영상소견에서 절제가 가능하여 근치적 수술을 시행한 경우에도 수술 후 2~3개월 이내에 다발성의 간 전이가 발견되는 예가 많고 임상적으로 발견이 되지 않는 간 전이도 빈번하여 치료에 어려움이 있다.

[0004] 한편, 췌장암을 진단하기 위하여, 혈액검사, 위 및 십이지장의 X선 조영 검사, 피부 및 간을 통한 담도 촬영 등이 사용되고 있다. 그러나, 이러한 방법들은 수행이 어려우며 환자들이 꺼려할 뿐만 아니라, 그 정확도가 매우 낮아 원격 전이가 없는 것으로 판단되어 근치적 절제가 가능하다고 판단된 경우라 하더라도 실제 수술 시 전이성 췌장암 또는 국소 진행성 췌장암으로 확인되어 불필요한 수술이 수행되는 경우가 빈번한 실정이다.

[0005] 따라서, 전이성 췌장암 또는 국소 진행성 췌장암에 해당하는 환자를 절제술 이전에 분별하여 불필요한 수술을 최소화하기 위한 절제술 효과를 평가할 수 있는 장치에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 일 목적은 암 환자의 절제술 효과 평가 장치 및 시스템을 제공하는 것이다.

[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 발명자들은 CA 19-9(Carbohydrate antigen 19-9) 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기, 특히 췌장 주변의 종양 크기에 해당하는 각 인자의 측정값에 대응하는 가중치를 합산하여 도출된 값을 이용하는 경우 암 환자에 절제술을 수행하였을 때, 절제술의 성공 여부를 효과적으로 예측할 수 있음을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0009] 본 발명의 일 구현예에서는 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치를 제공한다.

[0010] 본 발명의 상기 장치는 암이 발생한 개체에서, CA 19-9(Carbohydrate antigen 19-9) 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 인자에 대한 측정값이 입력되는 입력부(130); 상기 입력부에서 획득된 측정값에 대응하는 가중치를 결정하는 결정부(111); 및 상기 결정부에서 결정된 가중치를 연산하여 도출된 전체 점수를 통해 암에 대한 절제술 효과를 판단하는 연산부(112)를 포함한다.

[0011] 본 발명의 상기 암은 절제술 수행이 가능한 고형암 예를 들면, 췌장암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 향문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반암종, 중추신경계(CNS central nervous system) 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종일 수 있고, 바람직하게는 췌장암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0012] 도 1을 참조하면, 본 발명의 상기 장치는 버스(B)를 통해 연결되는 프로세서(110), 메모리(120), 입력부(130), 출력부(140), 스토리지(150) 및 네트워크 인터페이스(160)가 포함된다.

[0014] 이하, 본 발명의 상기 장치의 각 구성에 대해 자세히 설명한다.

프로세서(110)

[0017] 본 발명의 상기 프로세서에는 결정부(111); 및 연산부(112)를 포함한다.

[0018] 본 발명의 상기 결정부(111)에서, 입력부(130)로부터 획득된 측정값에 대응하는 가중치를 결정한다.

[0019] 본 발명의 상기 가중치의 결정은 최저점과 최고점을 갖는 점수선의 적어도 일부에 각 인자에 대한 측정값 범위

가 매칭되도록 하는 노모그램(Nomogram)이 사용되는 것일 수 있다.

- [0020] 본 발명의 상기 노모그램이란, 다수의 인자 사이의 관계를 통해 예측 모형을 시각적으로 나타내어 사용하기 쉽게 만든 그래프로서, 상기 노모그램에는 점수선, 인자, 인자의 측정값에 할당된 점수, 전체 점수의 누적 합산, 전체 점수에 해당하는 예측도가 포함될 수 있다.
- [0021] 본 발명의 상기 노모그램의 각 인자에 대한 측정값 범위의 시작점은 점수선의 최저점에 대응되도록 매칭되고, 상기 측정값 범위들 중 적어도 하나 인자의 측정값 범위는 다른 인자의 측정값 범위와 서로 길이가 다른 것일 수 있다. 본 발명에서는 상기 측정값 범위의 길이는, 종양의 크기, 바람직하게는 췌장 주변 종양의 크기; 림프 노드 전이 유무; 및 CA 19-9 단백질이 존재하는 수준; 순서로 짧은 길이를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명의 일 구체예에서는 도 5에서 보는 바와 같이, 0점부터 100점까지 범위를 갖는 점수선과, 상기 점수선의 0점에서 시작점을 갖는 림프 노드 전이 유무, 췌장 주변 종양의 크기, CA 19-9 단백질이 존재하는 수준(CA 19-9) 인자 및 상기 각 인자의 측정값에 할당된 점수, 0점부터 200점까지 범위를 갖는 전체 점수 및 전체 점수 60 점에서 시작점을 갖는 0.1 내지 0.7의 예측도가 포함된 노모그램을 사용하여, 측정값에 대응하는 가중치를 결정할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 상기 연산부(112)에서, 상기 결정부(111)에서 결정된 가중치를 연산하여 도출된 전체 점수를 통해 암에 대한 절제술 효과를 판단한다.
- [0024] 본 발명의 상기 연산은 사칙 연산, 비트 연산 또는 논리 연산 등과 같은 연산들로 구성될 수 있고, 바람직하게는 사칙 연산일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 덧셈일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명의 상기 각 인자의 측정값이 대응되는 점수선의 값을 누적 합산하여 가중치를 연산하고, 이렇게 연산된 가중치 값인 전체 점수에 대응되는 예측도를 도출하여, 전체 점수가 90점 내지 190점, 바람직하게는 100점 내지 185점, 더욱 바람직하게는 150점 내지 180점에 해당하는 경우 절제술 효과가 좋지 않음으로 평가할 수 있다. 본 발명의 상기 전체 점수가 90점 미만 및 190점 초과에 해당하는 경우에는 절제술 효과에 대한 예측의 정확도가 떨어져 효과적으로 절제술 효과를 예측할 수 없다.
- [0026] 본 발명의 일 구체예에서는 상기 연산부에서 연산된 전체 점수가 135점 이상인 경우, 원격 전이로 인하여 절제술 효과가 좋지 않음으로 평가될 수 있음에 대하여 45 %의 민감도와 98.6 %의 특이성을 나타낼 수 있음을 확인하였다.
- [0027] 본 발명의 상기 효과가 좋지 않음은 절제술을 위한 개복 시에 이미 개체에 원격 전이, 즉 전이성 췌장암 또는 국소 진행성 췌장암으로 확인되어 절제술에 의해서도 치료 효과가 발생될 수 없는 경우를 의미한다.
- [0028] 본 발명의 상기 장치는 본 발명의 목적상 상기 장치는 개복술을 시행하기 이전에 상기 인자들에 해당하는 측정값에 따라 연산된 가중치를 이용하는 것에 해당하므로 무의미한 수술을 현저하게 줄일 수 있다는 장점을 갖는다.
- [0030] **메모리(120)**
- [0031] 본 발명의 상기 메모리(120)는 상기 프로세서(110)의 동작을 위한 프로그램을 저장할 수 있고, 입/출력되는 데이터들을 임시 저장할 수도 있다. 이러한 메모리(120)는 ROM(Read Only Memory)(121) 및 RAM(Random Access Memory)(122) 등을 포함할 수 있다.
- [0033] **입력부(130)**
- [0034] 본 발명의 상기 입력부(130)에는 암이 발생된 개체에서, CA 19-9(Carbohydrate antigen 19-9) 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 인자에 대한 측정값이 입력된다. 바람직하게는 상기 인자 모두에 대한 측정값이 입력되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0035] 본 발명의 상기 CA 19-9 단백질은 루이스(Lewis) 혈액형 항원이 변형된 당지질로서, 상기 CA 19-9 단백질의 서열은 Sia α2,3Gal β1,3(Fuc α1,4)GlcNAc로 정의될 수 있거나, 또는 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열로 이

루어진 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 여기서, 상기 Sia는 시알산(sialic acid), Gal은 갈락토스(galactose), Fuc는 푸코스(fucose), 그리고 GlcNAc은 N-아세틸글루코사민(N-acetylglucosamine)을 의미할 수 있다. 본 발명의 상기 CA 19-9 단백질은 암 세포의 표면에 존재하고, 암 세포에 의해 분비되는 분비 단백질에 해당한다. 따라서, 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 이와 같은 단백질이 존재하는 수준을 측정함으로써 절제술 효과를 평가할 수 있다. 바람직하게는 상기 CA 19-9 단백질이 상기 생물학적 시료에 150 U/mL 이상의 양으로 존재하는지 여부를 측정하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 목적상 생물학적 시료에 CA 19-9 단백질이 150 U/mL 이상의 양으로 존재하는 경우, 암, 특히 췌장암이 원격 전이가 되었을 확률이 높기 때문에 150 U/mL 이상의 양을 기준으로 하는 경우 무의미한 절제술을 효과적으로 줄일 수 있다.

[0036] 본 발명의 상기 CA 19-9 단백질이 존재하는 수준은 목적하는 개체가 절제술을 받기 이전의 상기 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 측정된 것일 수 있다.

[0037] 본 발명의 상기 생물학적 시료는 목적하는 개체로부터 얻어지거나 목적하는 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 예를 들면, 전혈(Whole blood), 백혈구(Leukocytes), 말초혈액 단핵 세포(Peripheral blood mononuclear cells), 백혈구 연층(Buffy coat), 혈장(Plasma) 및 혈청(Serum)을 포함하는 혈액, 객담(Sputum), 눈물(Tears), 점액(Mucus), 세비액(Nasal washes), 비강 흡인물(Nasal aspirate), 호흡(Breath), 소변(Urine), 정액(Semen), 침(Saliva), 복강 세척액(Peritoneal washings), 골반 내 유체액(Pelvic fluids), 낭종액(Cystic fluid), 뇌척수막 액(Meningeal fluid), 양수(Amniotic fluid), 선액(Glandular fluid), 췌장액(Pancreatic fluid), 림프액(Lymph fluid), 흉수(Pleural fluid), 유두 흡인물(Nipple aspirate), 기관지 흡인물(Bronchial aspirate), 활액(Synovial fluid), 관절 흡인물(Joint aspirate), 기관 분비물(Organ secretions), 세포(Cell), 세포 추출물(Cell extract) 또는 뇌척수액(Cerebrospinal fluid)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 본 발명의 상기 CA 19-9 단백질에 특이적인 항체 또는 앵타머를 이용하여 통상의 방법을 통해 확인될 수 있는 것이고, 예를 들면 웨스턴 블롯 분석(Western blot assay), ELISA(Enzyme linked immunosorbent assay), 방사선면역분석(RIA: Radioimmunoassay), 방사면역 확산법(Radioimmunodiffusion), 오우크테로니(Ouchterlony)면역 확산법, 로케트 면역전기영동(Rocket immunoelectrophoresis), 면역조직화학염색법(Immunohistochemical staining), 면역침전 분석법(Immunoprecipitation Assay), 보체 고정 분석법(Complement Fixation Assay), 면역형광법(Immunofluorescence), 면역크로마토그래피법(Immunochemistry), FACS(Fluorescenceactivated cell sorter analysis) 및 단백질 칩 분석법(protein chip technology assay)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 항체 또는 앵타머는 상기 CA 19-9 단백질의 아미노산 서열인 Sia α 2,3Gal β 1,3(Fuc α 1,4)GlcNAc로 정의되는 아미노산 서열 또는 서열번호 1을 참조하여 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 공지된 방법에 따라 쉽게 제작할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서, 상기 단백질의 발현 수준은 CA 19-9 단백질에 특이적인 항체를 이용하여 ELISA 등을 수행한 뒤, 항종양 유전자 예를 들면 GAPDH, α -튜블린(α -tubulin) 또는 β -액틴(β -actin) 등이 존재하는 수준에 대한 상대적인 비율 값으로 나타낼 수 있다.

[0039] 본 발명의 상기 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기 인자에 대한 측정값은 절제술을 받기 이전의 CT(Computer tomography) 이미지 데이터로부터 얻어지는 것일 수 있다. 본 발명의 목적상 상기 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기 인자에 대한 측정값은 CT 이미지 데이터를 이용하여 예를 들면, 딥 러닝 분석 방법 등을 통한 데이터 처리 장치에 의해 도출되는 것일 수 있다.

[0040] 본 발명의 상기 림프 노드 전이 유무는 림프 노드의 짧은 직경이 0.5cm 이상, 바람직하게는 1cm 이상인 경우에 림프 노드 전이가 있는 것으로 측정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0041] 본 발명에서 상기 종양의 크기는 췌장 주변의 종양의 크기일 수 있다. 여기서 상기 췌장 주변은 췌장 경계선으로부터 이격된 위치에 존재하는 특정 부위를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서는 췌장 CT 이미지 데이터를 통해 췌장 경계선으로부터 일정 정도로 이격된 위치에 존재하는 종양의 크기로서, 종양의 크기가 0.5cm 이상, 바람직하게는 종양의 크기가 1 cm 이상인지 여부를 측정하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 종양의 크기가 0.5 cm 미만에 해당하는 경우에는 근치적 절제가 가능할 수 있는 확률이 높을 수 있다.

[0043] 표시부(140)

- [0044] 본 발명의 상기 표시부(140)는 상기 프로세서(110)로부터 전송 받은 값에 따라 발생하는 데이터를 표시한다. 본 발명의 상기 표시부(140)는 디스플레이 및 스피커 등의 출력수단으로 구성될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] **스토리지(150)**
- [0047] 본 발명의 상기 스토리지(150)는 상기 메모리(120)와 같이 다양한 종류의 휘발성 또는 비휘발성 저장매체를 포함할 수 있다. 상기 스토리지(150)는 인터넷(Internet)상에서 메모리(120)의 저장 기능을 수행하는 웹 스토리지(Web storage)로 구현될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0049] **네트워크 인터페이스(160)**
- [0050] 본 발명의 상기 네트워크 인터페이스(160)는 네트워크를 통해 다른 단말기와 유무선 통신을 수행할 수 있게 한다. 상기 네트워크 인터페이스(160)는 무선 인터넷, 이동 통신, 및 근거리 통신 등의 통신기술 중 어느 하나 이상을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0052] 본 발명의 다른 구현 예에서는 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템을 제공한다.
- [0053] 암이 발생한 개체에서, CA 19-9 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 인자에 대한 측정값을 수집하는 단계; 상기 수집된 측정값에 대응하는 가중치를 결정하는 단계; 및 상기 가중치를 연산하여 도출된 전체 점수를 통해 암에 대한 절제술 효과를 판단하는 단계를 포함한다.
- [0054] 본 발명의 상기 암은 절제술 수행이 가능한 고형암 예를 들면, 췌장암, 난소암, 대장암, 위암, 간암, 유방암, 자궁경부암, 갑상선암, 부갑상선암, 폐암, 비소세포성폐암, 전립선암, 담낭암, 담도암, 방광암, 신장암, 흑색종, 결장암, 골암, 피부암, 두부암, 자궁암, 직장암, 뇌종양, 항문부근암, 나팔관암종, 자궁내막암종, 질암, 음문암종, 식도암, 소장암, 부신암, 연조직 육종, 요도암, 음경암, 수뇨관암, 신장세포 암종, 신장골반암종, 중추신경계(CNS central nervous system) 종양, 뇌간 신경교종 또는 뇌하수체 선종일 수 있고, 바람직하게는 췌장암일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0055] 본 발명의 상기 획득하는 단계는 암이 발생한 개체에서, CA 19-9(Carbohydrate antigen 19-9) 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 인자에 대한 측정값이 입력된다. 바람직하게는 상기 인자 모두에 대한 측정값을 획득하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] 본 발명의 상기 CA 19-9 단백질은 루이스(Lewis) 혈액형 항원이 변형된 당지질로서, CA 19-9 단백질의 서열은 Sia α 2,3Gal β 1,3(Fu α 1,4)GlcNAc로 정의될 수 있거나, 또는 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열로 이루어진 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 여기서 상기 Sia는 시알산(sialic acid), Gal은 갈락토스(galactose), Fuc는 푸코스(fucose), 그리고 GlcNAc은 N-아세틸글루코사민(N-acetylglucosamine)을 의미할 수 있다. 본 발명의 상기 CA 19-9 단백질은 암 세포의 표면에 존재하는 단백질로서, 암 세포에 의해 분비되는 분비 단백질에 해당한다. 따라서, 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 이와 같은 단백질이 존재하는 수준을 측정함으로써 절제술 효과를 평가할 수 있다. 바람직하게는 상기 CA 19-9 단백질이 상기 생물학적 시료에 150 U/mL 이상의 양으로 존재하는지 여부를 측정하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 목적상 생물학적 시료에 CA 19-9 단백질이 150 U/mL 이상의 양으로 존재하는 경우 암, 특히 췌장암이 원경 전이가 되었을 확률이 높기 때문에 150 U/mL 이상의 양을 기준으로 측정하는 경우 무의미한 절제술을 효과적으로 줄일 수 있다.
- [0057] 본 발명의 상기 CA 19-9 단백질이 존재하는 수준은 목적하는 개체가 절제술을 받기 이전의 상기 개체로부터 분리된 생물학적 시료에서 측정된 것일 수 있다.
- [0058] 본 발명의 상기 생물학적 시료는 목적하는 개체로부터 얻어지거나 목적하는 개체로부터 유래된 임의의 물질, 생물학적 체액, 조직 또는 세포를 의미하는 것으로, 예를 들면, 전혈, 백혈구, 말초혈액 단핵 세포, 백혈구 연층, 혈장 및 혈청을 포함하는 혈액, 객담, 눈물, 점액, 세비액, 비강 흡인물, 호흡, 소변, 정액, 침, 복강 세척액, 골반 내 유체액, 낭종액, 뇌척수막 액, 양수, 선택, 췌장액, 림프액, 흉수, 유두 흡인물, 기관지 흡인물, 활액,

관절 흡인물, 기관 분비물, 세포, 세포 추출물 또는 뇌척수액을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0059] 본 발명의 상기 CA 19-9 단백질에 특이적인 항체 또는 앵타머를 이용하여 통상의 방법을 통해 확인될 수 있는 것이고, 예를 들면 웨스턴 블롯 분석, ELISA, 방사선면역분석, 방사 면역 확산법, 오우크테로니 면역 확산법, 로케트 면역전기영동, 면역조직화학염색법, 면역침전 분석법, 보체 고정 분석법, 면역형광법, 면역크로마토그래피법, FACS 및 단백질 칩 분석법으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 항체 또는 앵타머는 상기 단백질의 아미노산 서열인 Sia α 2,3Gal β 1,3(Fuc α 1,4)GlcNAc로 정의되는 아미노산 서열, 또는 서열번호 1을 참조하여 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 공지 방법에 따라 쉽게 제작할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서, 상기 단백질의 발현 수준은 CA 19-9 단백질에 특이적인 항체를 이용하여 ELISA 등을 수행한 뒤, 항존 유전자 예를 들면 GAPDH, α -튜블린 또는 β -액틴 등이 존재하는 수준에 대한 상대적인 비율 값으로 나타낼 수 있다.
- [0060] 본 발명의 상기 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기 인자에 대한 측정값은 절제술을 받기 이전의 CT 이미지 데이터로부터 얻어지는 것일 수 있다. 본 발명의 목적상 상기 림프 노드 전이 유무 및 종양의 크기 인자에 대한 측정값은 CT 이미지 데이터를 이용하여 예를 들면, 딥 러닝 분석 방법 등을 통한 데이터 처리 장치에 의해 도출되는 것일 수 있다.
- [0061] 본 발명의 상기 림프 노드 전이 유무는 림프 노드의 짧은 직경이 0.5cm 이상, 바람직하게는 1cm 이상인 경우에 림프 노드 전이가 있는 것으로 측정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0062] 본 발명의 상기 종양의 크기는 췌장 주변에 존재하는 종양의 크기일 수 있다. 여기서, 상기 췌장 주변은 췌장 경계선으로부터 이격된 위치에 존재하는 특정 부위를 의미하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서는 췌장 CT 이미지 데이터를 통해 췌장 경계선으로부터 일정 정도로 이격된 위치에 존재하는 종양의 크기로서, 종양의 크기가 0.5cm 이상, 바람직하게는 종양의 크기가 1 cm 이상인지 여부를 측정하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 종양의 크기가 1 cm 미만인 경우에는 근치적 절제가 가능할 수 있는 확률이 높을 수 있다.
- [0063] 본 발명의 상기 가중치의 결정하는 단계는 최저점과 최고점을 갖는 점수선의 적어도 일부에 각 인자에 대한 측정값 범위가 매칭되도록 하는 노모그램이 사용되는 것일 수 있다.
- [0064] 본 발명의 상기 노모그램이란, 다수의 인자 사이의 관계를 통해 예측 모형을 시각적으로 나타내어 사용하기 쉽게 만든 그래프로서, 상기 노모그램에는 점수선, 인자, 인자의 측정값에 할당된 점수, 전체 점수의 누적 합산, 전체 점수에 해당하는 예측도가 포함될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 상기 노모그램의 각 인자에 대한 측정값 범위의 시작점은 점수선의 최저점에 대응되도록 매칭되고, 상기 측정값 범위들 중 적어도 하나 인자의 측정값 범위는 다른 인자의 측정값 범위와 서로 길이가 다른 것일 수 있다. 바람직하게는 상기 측정값 범위의 길이는 종양의 크기, 바람직하게는 췌장 주변 종양의 크기; 림프 노드 전이 유무; 및 CA 19-9 단백질이 존재하는 수준; 순서로 짧은 길이를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0066] 본 발명의 일 구체예에서는 도 5에서 보는 바와 같이, 0점부터 100점까지 범위를 갖는 점수선과, 상기 점수선의 0점에서 시작점을 갖는 림프 노드 전이 유무, 췌장 주변 종양의 크기, CA 19-9 단백질이 존재하는 수준(CA 19-9) 인자 및 상기 각 인자의 측정값에 할당된 점수, 0점부터 200점까지 범위를 갖는 전체 점수 및 전체 점수 60점에서 시작점을 갖는 0.1 내지 0.7의 예측도가 포함된 노모그램을 사용하여, 측정값에 대응하는 가중치를 결정할 수 있다.
- [0067] 본 발명의 상기 판단하는 단계에서는 상기 가중치를 연산하여 도출된 전체 점수를 통해 암에 대한 절제술 효과를 판단할 수 있다.
- [0068] 본 발명의 상기 연산은 사칙 연산, 비트 연산 또는 논리 연산 등과 같은 연산들로 구성될 수 있고, 바람직하게는 사칙연산일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 덧셈일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0069] 본 발명의 상기 각 인자의 측정값이 대응되는 점수선의 값을 누적 합산하여 가중치를 연산하고, 이렇게 연산된 가중치 값인 전체 점수에 대응되는 예측도를 도출하여, 전체 점수가 90점 내지 190점, 바람직하게는 100점 내지 185점, 더욱 바람직하게는 150점 내지 180점에 해당하는 경우 절제술 효과가 좋지 않음으로 평가할 수 있다. 본 발명의 상기 전체 점수가 90점 미만 및 190점 초과에 해당하는 경우에는 절제술 효과에 대한 예측의 정확도가 떨어져 효과적으로 절제술 효과를 예측할 수 없다.

- [0070] 본 발명의 일 구체예에서는 상기 연산부에서 연산된 전체 점수가 135점 이상인 경우, 원격 전이로 인하여 절제술 효과가 좋지 않음으로 평가될 수 있음에 대하여 45 %의 민감도와 98.6 %의 특이성을 나타낼 수 있음을 확인하였다.
- [0071] 본 발명의 상기 효과가 좋지 않음은 절제술을 위한 개복 시에 이미 개체에 원격 전이, 즉 전이성 췌장암 또는 국소 진행성 췌장암으로 확인되어 절제술에 의해서도 치료 효과가 발생될 수 없는 경우를 의미한다.
- [0072] 본 발명의 상기 시스템은 본 발명의 목적상 상기 장치는 개복술을 시행하기 이전에 상기 인자들에 해당하는 측정값에 따라 연산된 가중치를 이용하는 것에 해당하므로 무의미한 수술을 현저하게 줄일 수 있다는 장점을 갖는다.
- [0074] [서열목록]
- [0075] 서열번호 1: CA 19-9 단백질 아미노산 서열
- [0076] 1 mdplgaakpq wpwrrclaal lfqllvavcf fsylrvsrd d atgsprapsg ssrqdttptr
- [0077] 61 ptlilllwtw pfhipvals r csempgtad chitadrkvy pqadtvivhh wdimnpskr
- [0078] 121 lppsprpqgq rwiwfnlepp pncqhleald ryfnltmsyr sdsdiftpyg wlepwsqpa
- [0079] 181 hplnlsakt elvawavsnw kpdsarvryy qslqahlkvd vygrshkplp kgtmmetlsr
- [0080] 241 ykfylafens lhpdyitek l wrnaleawav pvvlgpsrsn yerflppdaf ihvddfqs pk
- [0081] 301 dlarylqeld kharylsyf rwretlrps fswaldfcka cwklqesry qtvrsiaawf
- [0082] 361 t

발명의 효과

- [0083] 본 발명은 CA 19-9(Carbohydrate antigen 19-9) 단백질이 존재하는 수준, 림프 노드 전이 여부 및 종양의 크기로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나에 해당하는 각각의 인자 값에 대응되는 가중치를 합산하여 도출된 가중치 값을 이용하는 경우 암 환자에 절제술을 수행하였을 때, 절제술의 성공 여부를 효과적으로 예측할 수 있다. 이와 같은 예측을 통해 환자에게 시행되는 무의미한 절제술을 줄일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0084] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 장치의 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 절제술 효과 평가에 관한 정보를 제공하는 시스템의 각 단계를 모식도로 나타낸 것이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 개체의 CT(Computer tomography) 이미지 데이터를 나타낸 것이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 통계 분석을 위한 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 노모그램(Nomogram)을 나타낸 것이다.
- 도 6 및 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 부트스트랩(Bootstra)을 이용한 노모그램을 검증한 결과 그래프를 나타낸 것이다.
- 도 8의 A 및 B는 본 발명의 일 실시예에 따른 개체의 CT(Computer tomography) 이미지 데이터를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0085] 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 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0087] 실시예

[0089] [실시예 1] 환자 선별 및 특징

[0090] 2006년 1월부터 2017년 12월까지 췌장 선암증으로 병리학적 확진을 받았으며, 절제술을 받은 403명 환자를 선별하였다. 상기 403명의 환자 중에서, 중요 혈관으로 종양이 침습된 경우 등에 해당하는 14명의 환자를 제외함으로써 최종적으로 389명의 환자를 선별하였다.

[0091] 본 발명에서 선별된 환자는 (1) 절제술을 위한 개복 시에 간, 대장 또는 대동맥 림프절 전이와 같은 전이가 확진된 환자 그룹, 및 (2) 치유적 절제술을 시행한 환자들로 구성된 치료 수술 그룹으로 분류하였다.

[0092] 상기 선별된 환자의 전자 의료 기록으로부터 진단 연령, 성별, 체질량 지수, 흡연 및 알코올 섭취 내력, 당뇨병, 총빌리루빈 및 CA 19-9(carbohydrate antigen 19-9) 단백질이 혈청에 존재하는 수준 등과 같은 임상 데이터에 대한 정보를 수집하였다. CA 19-9 단백질의 경우, 혈청에 존재하는 수준이 < 150 U/mL 및 ≥ 150 U/mL의 두 그룹으로 분류될 수 있도록 하였다.

[0094] [실시예 2] CT 이미지 분석

[0095] NCCN 가이드 라인에 따라, 동적 콘트라스트 강화된 다중 검출기 CT(Somatom Sensation 64 and Definition flash, Siemens Medical Solutions, Forchheim, Germany; Lightspeed VCT, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA; and Ingenuity, Philips Medical, Eindhoven, the Netherlands)를 이용하여 수술 전 평가를 수행하였다. 구체적으로, 사전 조영 영상, 조영제 주입 후 40-55초의 후기 동맥(Late arterial)(췌장) 및 조영제 주입 후 60-75초의 문맥 정맥 단계의 CT 이미지를 얻었으며, 3mm 또는 그 이하의 얇은 단면 및 다중 위상 기술을 사용하였다. 기본적으로 횡 방향 및 관상 이미지를 사용하였고, 종양 범위를 보다 명확하게 해야 할 필요성이 있을 때에는 추가 곡선 다중 평면 개질 이미지(additional curved multi-planar reformation images)로 재구성하였다.

[0096] 절제술 효과를 평가하는데 사용될 수 있는 CT 특징을 선별하기 위하여, CT 이미지 데이터에서 종양의 크기, 종양의 위치(머리, 몸, 꼬리), 췌장 주변 종양의 크기(Peripancreatic tumor extension), 림프 노드 전이(Presence/absence of suspected malignant lymph node) 유무, 주요 혈관 종양의 침범 유무(복강 동맥(Celiac trunk), 공통 간동맥(Common hepatic artery), 상 장간막 동맥(Superior mesenteric artery), 간문맥(portal vein) 또는 상 장간막 정맥(Superior mesenteric vein)), 후 복막 마진(Margin)의 종양 침윤과 관련된 정보를 수집하였다.

[0097] 도 3에서 보는 바와 같이, 주변 림프절 종양의 확장의 경우, 종양이 췌장의 내막을 통해 성장하여 혈장 주변의 지방 또는 기관에 침투하는 것으로 확인하였다. 췌장 주변 종양의 크기를 ① 췌장 경계선으로부터 이격된 위치에 종양 없음, ② 췌장 경계선으로부터 이격된 위치에 1 cm 미만 확장된 종양 존재, 및 ③ 췌장 경계선으로부터 이격된 위치에 1 cm 이상 확장된 종양 존재로 분류하였고, 림프 노드의 짧은 직경이 1 cm 이상, 내부 이질성 또는 불규칙한 마진을 보이는 경우 악성 림프절 전이가 있는 것으로 확인하였다. 종양의 침윤 정도에 따라, 침윤 없음, 혈관 내재(혈관 내재 $< 180^\circ$), 침윤(혈관 외피가 180° 이상이거나 혈관 외형의 변형)으로 주요 혈관 종양의 침범 여부를 분류하였다.

[0099] [실시예 3] 통계 분석 방법

[0100] 본 발명의 통계 분석에서, 평균 \pm 표준 편차 또는 수 (%)로 모든 값을 나타내었다. 분류 변수에 대한 카이 제곱 검정과 연속 변수에 대한 스튜던트 t-검정을 사용하여 변수를 비교하였고, 기준선 특성에서 그룹 간 차이의 통계적 유의성을 평가하였다.

[0101] 389명의 환자를 8:2의 비율로 훈련 및 검증 코호트에 해당할 수 있도록 무작위로 나누었다. 절제술 효과를 평가에 대한 독립 인자를 선별하기 위해, 훈련 코호트에서 단변량 로지스틱 회귀 분석, 다변량 로지스틱 회귀 분석 및 랜덤 포레스트 분석(Random forest analysis)을 수행하였다. 이와 같은 분석을 통해, 독립 인자와 노모그램(Nomogram)이 통합된 예측 모델을 도출하였다. 과잉 편향을 줄이기 위해 8:2 검증을 통해 내부 검증을 수행하였고, 1000 부트 스트랩 샘플(1000 bootstrap samples)을 이용하여 상기 예측 모델을 평가하였다. C-지수

(concordance index; C-index)를 계산하여, 상기 예측 모델의 차별적 성능을 평가하였다. R 버전 3.1.2 소프트웨어 (Institute for Statistics and Mathematics, Vienna, Austria; www.r-project.org)를 사용하여 노모그램의 제작, 검증 및 보정을 수행하였다.

[실시예 4] 환자 특징에 따른 분류

하기 표 1에서 보는 바와 같이, 전체 코호트(389 명)에서 평균 연령은 63세이었고, 남성은 229명(58.9 %)으로 확인되었다. 40명(10.3 %)에서 절제술이 효과 없음을 확인하였다. 상기 절제술이 효과가 없는 40명 중에서, 절제술을 위한 개복 시에 간(24명), 복막 시딩(Peritoneal seeding)(9명) 및 대동맥 림프노드(7명)에 전이가 있는 것을 발견되었다. 상기 전이가 있는 것으로 확인된 40명의 환자를 제외한 나머지 환자의 경우, whipple / pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (212명), 총 췌장 절제술 (11명) 또는 원위부 췌장 절제술 (12명)이 수행되었다.

상기 실시예 3에서 도출된 예측 모델에, 389 명의 환자 중 무작위로 311 명을 선택하여 훈련 코호트에 할당될 수 있도록 하고, 나머지 78 명을 유효성 검사 코호트에 할당될 수 있도록 하였다(도 4).

표 1에서 보는 바와 같이, 훈련 코호트와 검증 코호트를 비교하였을 때, 훈련 코트에 남성이 더 많았으며 ($P = 0.028$), 체질량 지수가 높은 것을 확인하였다($P = 0.019$). 하지만, 그 외의 다른 변수의 경우에는 두 코호트 간에 차이가 존재하지 않음을 확인하였다.

표 1

변수(variables)	전체 (n = 389)	트레이닝 코트 (n = 311)	검증 코트 (n = 78)	P-value
환자 변수				
남성 (vs. 여성)	229 (58.9%)	192 (61.7%)	37 (47.4%)	0.028
나이(years)	62.7 ± 9.9	62.8 ± 9.6	62.5 ± 11.1	0.792
체질량지수(Body mass index; kg/m ²)	23.0 ± 2.7	23.2 ± 2.7	22.3 ± 2.7	0.019
당뇨(Diabetes mellitus)				0.224
없음	147 (37.8%)	100 (67.8%)	47 (60.3%)	
있음	242 (62.2%)	211 (32.2%)	31 (39.7%)	
흡연				0.504
전혀 없음	227 (58.4%)	178 (57.2%)	49 (62.8%)	
과거 있음	119 (30.6%)	96 (30.9%)	23 (29.5%)	
현재	43 (11.1%)	37 (11.9%)	6 (7.7%)	
음주				0.544
전혀 없음	225 (57.8%)	177 (56.9%)	48 (61.5%)	
과거 있음	60 (15.4%)	47 (15.1%)	13 (16.7%)	
현재	104 (26.7%)	87 (28.0%)	17 (21.8%)	
수술				0.100
완치	349 (89.7%)	283 (91.0%)	66 (84.6%)	
무의미함	40 (10.3%)	28 (9.0%)	12 (15.4%)	
분자생물학적 변수				
CA19-9, U/mL				0.293
<150	247 (63.5%)	193 (62.1%)	54 (69.2%)	
=150	142 (36.5%)	118 (37.9%)	24 (30.8%)	
Total bilirubin, mg/dL	1.2 ± 1.5	1.3 ± 1.6	1.0 ± 1.2	0.254
방사선학적 변수				
종양 크기(cm)	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.1	0.969
종양 위치				0.328
머리(Head)	245 (63.0%)	197 (63.3%)	48 (61.5%)	
몸(Body)	105 (27.0%)	80 (25.7%)	25 (32.1%)	
꼬리(Tail)	39 (10.0%)	34 (10.9%)	5 (6.4%)	
림프노드 의심				0.052
없음	275 (70.7%)	227 (73.0%)	48 (61.5%)	

있음	114 (29.3%)	84 (27.0%)	30 (38.5%)	
췌장 주변 종양의 크기				0.425
없음	65 (16.7%)	52 (16.7%)	13 (16.7%)	
<10 mm	285 (73.3%)	229 (73.6%)	56 (71.8%)	
=10 mm	39 (10.0%)	30 (9.6%)	9 (11.5%)	
간문맥(Portal vein)				0.140
연관 없음	344 (88.4%)	280 (90.0%)	64 (82.1%)	
교대(Butment)	33 (8.5%)	23 (7.4%)	10 (12.8%)	
침윤(Invasion)	12 (3.1%)	8 (2.6%)	4 (5.1%)	
신경 열기(Nerve plexus)				0.999
연관 없음	370 (95.1%)	296 (95.2%)	74 (94.9%)	
침윤	19 (4.9%)	15 (4.8%)	4 (5.1%)	
상장간막 정맥(Superior mesenteric vein)				0.868
연관 없음	297 (76.3%)	237 (76.2%)	60 (76.9%)	
교대	61 (15.7%)	50 (16.1%)	11 (14.1%)	
침윤	31 (8.0%)	24 (7.7%)	7 (9.0%)	
대동맥(Major arteries)				0.061
연관 없음	365 (93.8%)	288 (92.6%)	77 (98.7%)	
교대	24 (6.2%)	23 (7.4%)	1 (1.3%)	
각 값은 평균 ± 표준편차 또는 빈도(백분율)으로 나타내었음.				

[0109] [실시예 5] 예측 인자 확인

[0110] 하기 표 2에서 보는 바와 같이, 상기 실시예 3의 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀 분석을 통해, CA 19-9 단백질 이 혈청에 존재하는 수준이 150 U/mL 이상($P = 0.004$), 림프 노드 전이가 있는 경우($P = 0.023$) 및 췌장 주변 종양의 크기가 1 cm 이상인 경우 ($P < 0.001$)가 절제술 효과 평가를 위한 독립 인자로 확인되었다.

표 2

변수	단변량 분석			변수	다변량 분석		
	OR	95% CI	P-value		OR	95% CI	P-value
남성 성별	0.954	0.431-2.113	0.907				
나이*	0.974	0.937-1.012	0.177				
당뇨	0.593	0.271-1.300	0.192				
체질량지수	0.936	0.807-1.086	0.383				
CA 19-9				CA 19-9			
<150 U/mL	Ref			<150 U/mL	Ref		
≥ 150 U/mL	3.294	1.465-7.408	0.004	≥ 150 U/mL	4.302	3.320-5.284	0.004
총빌리루빈(Total bilirubin)*	1.075	0.866-1.336	0.511				
종양 크기*	1.429	1.107-1.844	0.006	종양 크기*	1.217	0.868-1.566	0.270
종양 위치	Ref						
머리	0.718	0.277-1.859	0.494				
몸	0.553	0.123-2.483	0.440				
꼬리							
림프노드 의심				림프노드 의심			
없음	Ref			없음	Ref		
있음	2.588	1.175-5.701	0.018	있음	3.105	2.131-4.079	0.023
췌장 주변 종양 크기				췌장 주변 종양 크기			

연관 없음	Ref			연관 없음 또는 <10 mm	Ref		
<10 mm	1.261	0.271-5.867	0.767	≥ 10 mm	9.428	18.352- 20.503	<0.001
≥ 10 mm	25.001	5.130- 51.043	<0.001				
간문맥	Ref						
연관 없음	0.971	0.215-4.386	0.970				
교대	1.457	0.172- 12.325	0.730				
침윤	1.429	1.107-1.844	0.006				
신경 얼기							
없음	Ref						
침윤	1.598	0.342-7.468	0.552				
상장간막 정맥				상장간막 정맥			
연관 없음	Ref			연관없음 또는 교대	Ref		
교대	1.438	0.504-4.098	0.497	침윤	1.707	0.401- 3.012	0.422
침윤	4.314	1.513- 12.295	0.006				
대동맥							
연관 없음	Ref						
교대	0.960	0.213-4.324	0.957				
또는= 홀수 비율, CI=신뢰 구간 * 1 단위 증가(년, mg/dL 또는 cm)							

[0114] [실시예 6] 노모그램 도출 및 검증

[0115] 도 5에서 보는 바와 같이, CA 19-9 단백질이 혈청에 존재하는 수준, 췌장 주위 종양 크기 및 악성 림프절 전이 유무에 해당하는 인자에 대응되는 가중치를 부여하는 노모그램을 도출하였다.

[0116] 도 6에서 보는 바와 같이, 이와 같은 노모그램의 부트 스트랩 수정 C-지수가 내부 유효성 검증에서 높고, 0.759-0.924의 95 % 신뢰 구간을 갖는 0.847에 해당함을 확인하였다. 또한, 도 7에서 보는 바와 같이, 상기 노모그램은 외부 검증에서 우수한 식별 성능을 보였고 C-지수가 0.810에 해당함을 확인하였다.

[0117] 절제술이 효과 없음으로 평가되는 정확도가 노모그램의 컷오프 포인트에 따라 어떻게 변화되는지 확인하여, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

[0118] 하기 표 3에서 보는 바와 같이, 35 점의 컷오프 포인트를 사용하면 총 37 개의 헛된 수술 중 37 개의 사례가 올바르게 예측될 수 있는 것을 확인하였다. 구체적으로, 상기 예측에서 민감도, 특이도 및 정확도는 각각 92.5%, 43.3% 및 48.3% 였고, 전체 코호트에서 40 건이었다. 93.1%의 가장 높은 정확도는 135의 컷오프 지점을 사용하여 달성될 수 있었으며, 민감도와 특이성은 각각 45 %와 98.6 %에 해당함을 확인하였다.

표 3

[0120]

노모그램 점수	TP	FP	TN	FN	민감도	특이성	정확도
=35 (적어도 하나 가능)	37	198	151	3	92.5%	43.3%	48.3%
=43	34	129	220	6	85%	63.0%	65.3%
=78	24	44	305	16	60%	87.4%	84.6%
=100	21	18	331	19	52.5%	94.8%	90.5%
=135	18	5	344	22	45%	98.6%	93.1%
=178 (모든 가능 성포함)	7	1	348	33	17.5%	99.7%	91.3%

TP= 진실 긍정(True positive)
 FP= 거짓 긍정(False positive)
 TN= 진실 부정(True negative)
 FN= 거짓 부정(False negative)

[0122] **[실시예 7] 노모그램을 통한 암에 대한 절제술 효과 판단 정확도 검증**

[0123] 절제술이 시행된 71세 여성(도 8의 A) 및 62세 여성(도 8의 B) 췌장암 환자에 대한 인자(CA 19-9 단백질이 혈청에 존재하는 수준, 췌장 주위 종양 크기 및 악성 림프절 전이 유무)를 수집하여, 본 발명에 따른 노모그램의 정확도를 검증하였다.

[0124] 도 8의 A에서 보는 바와 같이, 암의 머리 크기는 3cm로 확인된 71세 여성 췌장암 환자에서, peripancreatic fat infiltration이 암 주변에 존재하였으나, 췌장 주위 종양 크기가 1cm 미만에 해당하였다. 또한, 림프절 전이가 없는 것으로 확인되었으며, CA 19-9 단백질이 혈청에 존재하는 수준이 1,190 U/mL에 해당하였다. 이와 같은 인자의 측정값을 이용하여 도 5에 도시되어 있는 노모그램을 이용하여 전체 점수를 도출함으로써 절제술 효과를 판단한 결과 효과 없음으로 판단될 확률이 10% 미만인 것으로 계산되었다. 실제, 상기 환자의 절제술 시에 간 또는 원격 전이가 존재하지 않았으며 절제술이 매우 성공적으로 시행된 것을 확인하였다.

[0125] 도 8의 B에서 보는 바와 같이, 암의 머리 크기는 3.2cm로 확인된 62세의 여성 췌장암 환자에서, 췌장의 머리에 발생된 췌장 경계선으로부터 이격된 거리, 즉, 췌장 주변에 종양이 존재하는 것(침윤)이 확인되었으며, CA 19-9 단백질이 혈청에 존재하는 수준이 2,020 U/mL에 해당하였고, 림프절이 1 cm를 초과하여 간 흉수 인대에서 확인되는 것으로 보아 림프절 전이가 있는 것으로 확인되었다. 이와 같은 인자의 측정값을 이용하여 도 5에 도시되어 있는 노모그램을 이용하여 전체 점수를 도출함으로써 절제술 효과를 판단한 결과 효과 없음으로 판단될 확률이 70%를 넘는 것으로 계산되었다. 실제, 상기 환자의 절제술 시에 복막 시딩(small peritoneal seeding) 전이가 존재하는 것이 확인되었다.

[0126] 상기와 같은 결과를 통해 본 발명에 따른 인자에 가중치를 부여하는 노모그램은 암, 특히 췌장암 환자의 절제술 효과를 높은 정확도로 예측할 수 있음을 알 수 있다.

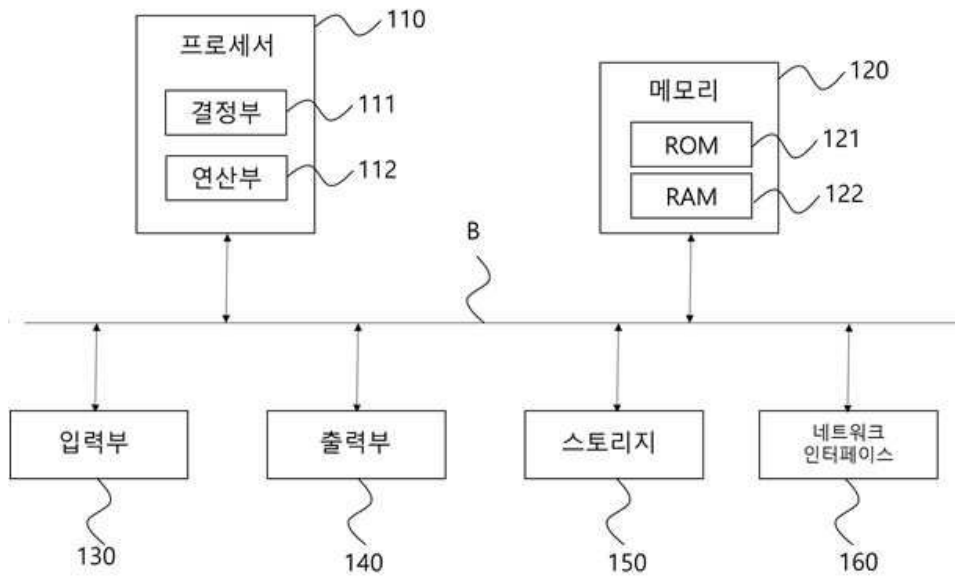
[0128] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

부호의 설명

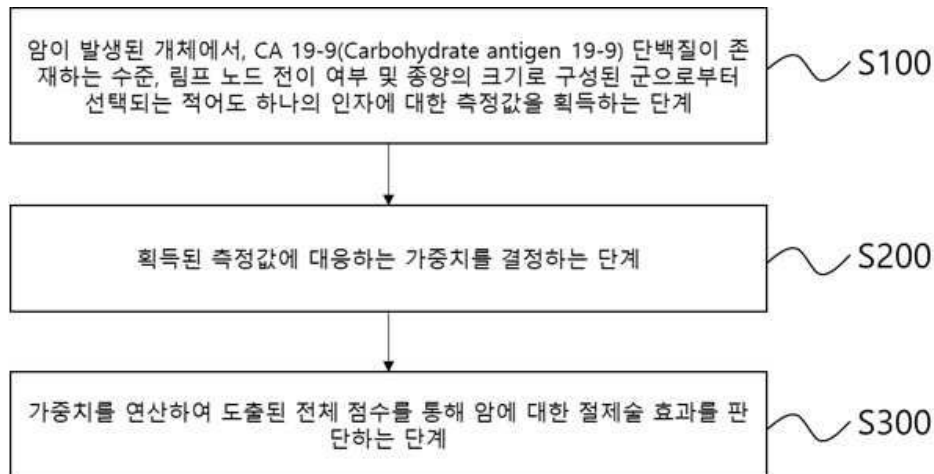
- [0129]
- 110: 프로세서
 - 111: 결정부
 - 112: 연산부
 - 120: 메모리
 - 121: ROM
 - 122: RAM
 - 130: 입력부
 - 140: 출력부
 - 150: 스토리지
 - 160: 네트워크인터페이스

도면

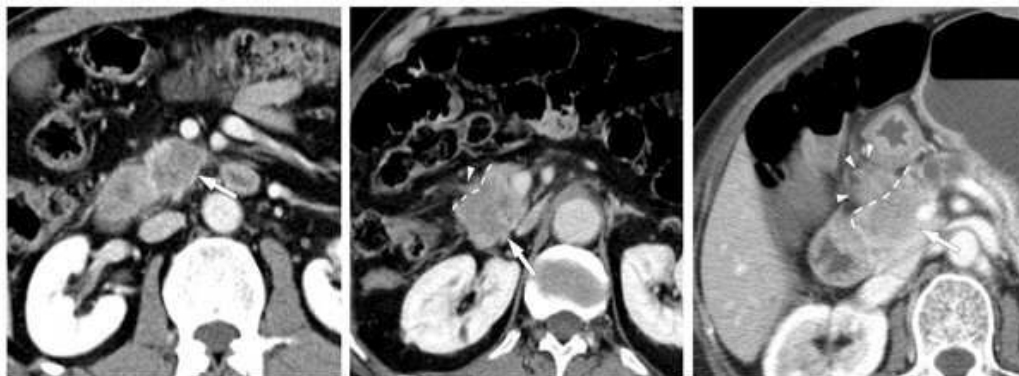
도면1



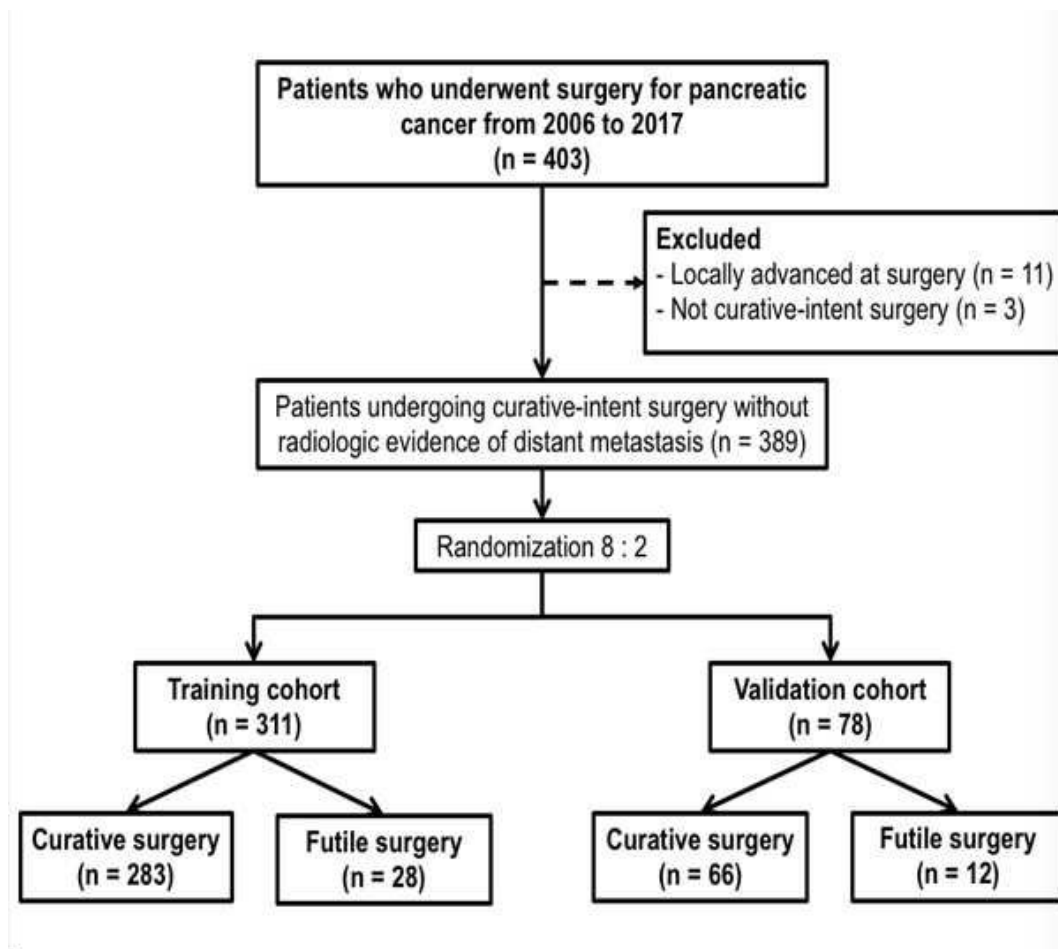
도면2



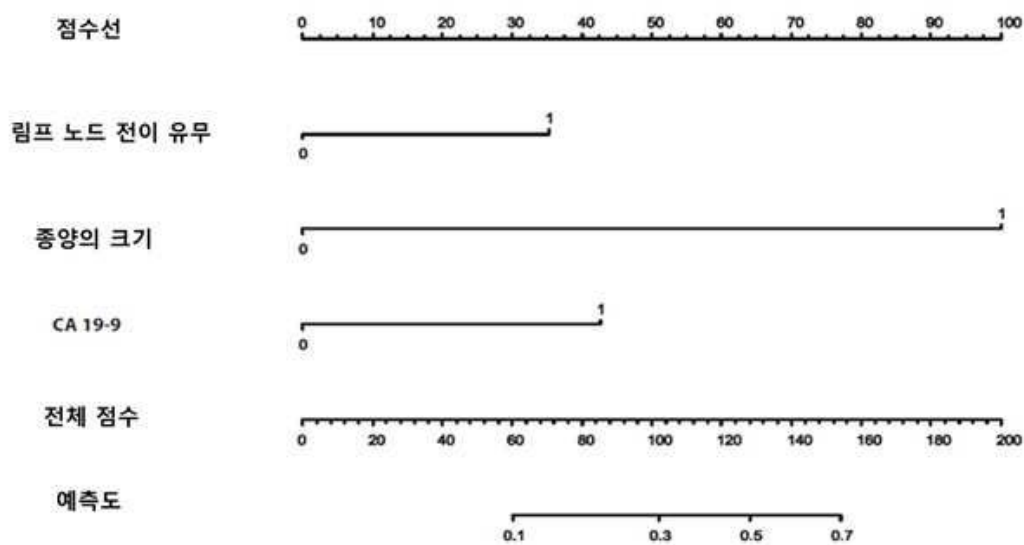
도면3



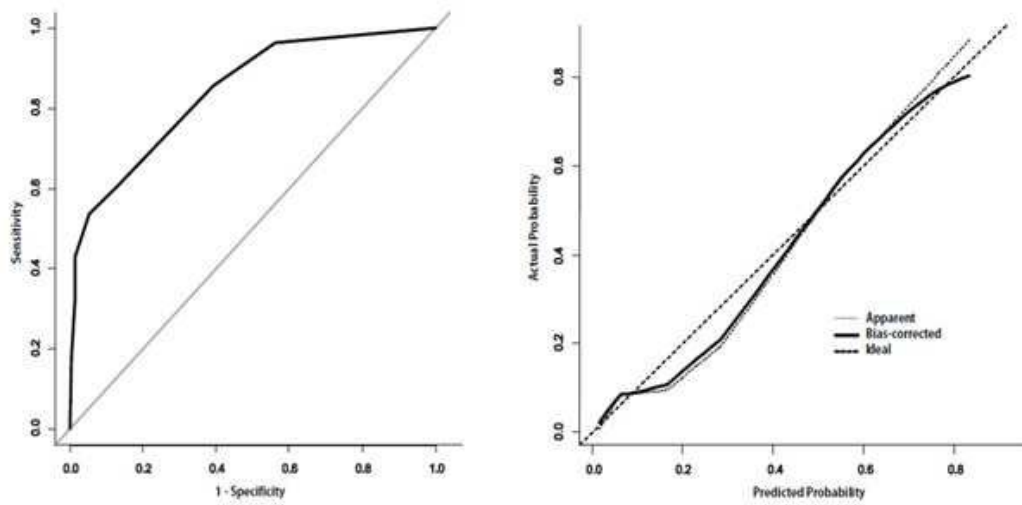
도면4



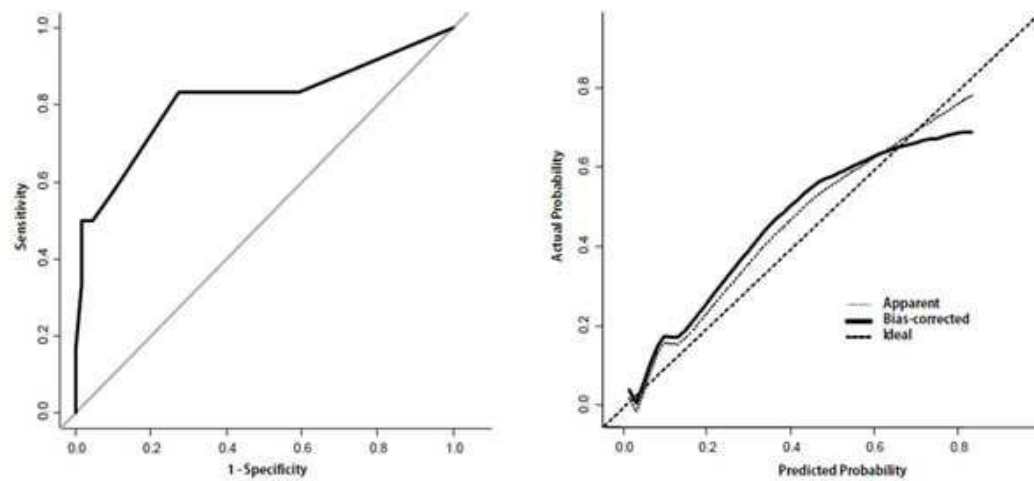
도면5



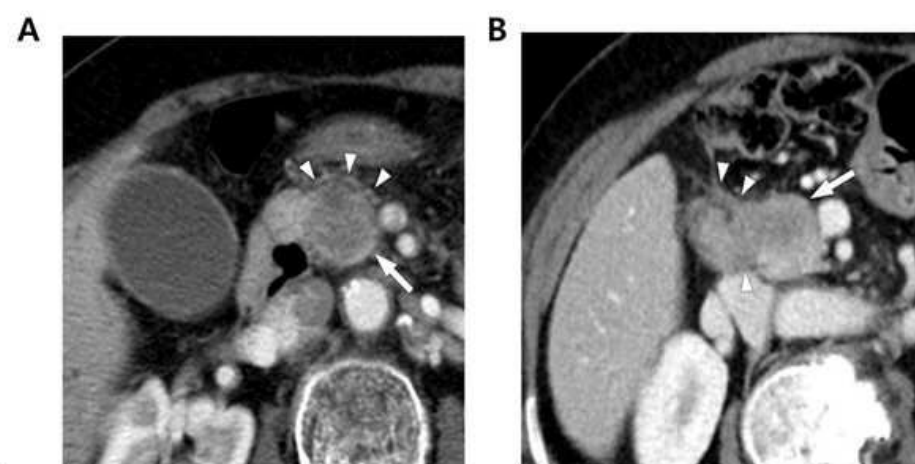
도면6



도면7



도면8



서열 목록

<110> Industry-Academic Cooperation Foundation, Yonsei University

<120> An apparatus and system for evaluating of effect for resection
 <130> PDPB187270
 <160> 1
 <170> KoPatentIn 3.0
 <210> 1
 <211> 361
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1

Met Asp Pro Leu Gly Ala Ala Lys Pro Gln Trp Pro Trp Arg Arg Cys

1 5 10 15

Leu Ala Ala Leu Leu Phe Gln Leu Leu Val Ala Val Cys Phe Phe Ser

20 25 30

Tyr Leu Arg Val Ser Arg Asp Asp Ala Thr Gly Ser Pro Arg Ala Pro

35 40 45

Ser Gly Ser Ser Arg Gln Asp Thr Thr Pro Thr Arg Pro Thr Leu Leu

50 55 60

Ile Leu Leu Trp Thr Trp Pro Phe His Ile Pro Val Ala Leu Ser Arg

65 70 75 80

Cys Ser Glu Met Val Pro Gly Thr Ala Asp Cys His Ile Thr Ala Asp

85 90 95

Arg Lys Val Tyr Pro Gln Ala Asp Thr Val Ile Val His His Trp Asp

100 105 110

Ile Met Ser Asn Pro Lys Ser Arg Leu Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gln

115 120 125

Gly Gln Arg Trp Ile Trp Phe Asn Leu Glu Pro Pro Pro Asn Cys Gln

130 135 140

His Leu Glu Ala Leu Asp Arg Tyr Phe Asn Leu Thr Met Ser Tyr Arg

145 150 155 160

Ser Asp Ser Asp Ile Phe Thr Pro Tyr Gly Trp Leu Glu Pro Trp Ser

165 170 175

Gly Gln Pro Ala His Pro Pro Leu Asn Leu Ser Ala Lys Thr Glu Leu

180	185	190	
Val Ala Trp Ala Val Ser Asn Trp Lys Pro Asp Ser Ala Arg Val Arg			
195	200	205	
Tyr Tyr Gln Ser Leu Gln Ala His Leu Lys Val Asp Val Tyr Gly Arg			
210	215	220	
Ser His Lys Pro Leu Pro Lys Gly Thr Met Met Glu Thr Leu Ser Arg			
225	230	235	240
Tyr Lys Phe Tyr Leu Ala Phe Glu Asn Ser Leu His Pro Asp Tyr Ile			
245	250	255	
Thr Glu Lys Leu Trp Arg Asn Ala Leu Glu Ala Trp Ala Val Pro Val			
260	265	270	
Val Leu Gly Pro Ser Arg Ser Asn Tyr Glu Arg Phe Leu Pro Pro Asp			
275	280	285	
Ala Phe Ile His Val Asp Asp Phe Gln Ser Pro Lys Asp Leu Ala Arg			
290	295	300	
Tyr Leu Gln Glu Leu Asp Lys Asp His Ala Arg Tyr Leu Ser Tyr Phe			
305	310	315	320
Arg Trp Arg Glu Thr Leu Arg Pro Arg Ser Phe Ser Trp Ala Leu Asp			
325	330	335	
Phe Cys Lys Ala Cys Trp Lys Leu Gln Gln Glu Ser Arg Tyr Gln Thr			
340	345	350	
Val Arg Ser Ile Ala Ala Trp Phe Thr			
355	360		