



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월24일
(11) 등록번호 10-2293511
(24) 등록일자 2021년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 50/50 (2018.01) G01N 33/574 (2006.01)
G16H 10/60 (2018.01) G16H 30/20 (2018.01)
G16H 30/40 (2018.01) G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/30 (2018.01)
(52) CPC특허분류
G16H 50/50 (2018.01)
G01N 33/57434 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0148313
(22) 출원일자 2019년11월19일
심사청구일자 2019년11월19일
(65) 공개번호 10-2021-0060835
(43) 공개일자 2021년05월27일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020190106403 A
KR1020180082817 A
KR1020180100421 A

(73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
정병하
서울특별시 서초구 잠원로8길 35 래미안신반포팰리스 101동 1403호
구교철
서울특별시 용산구 서빙고로 35 용산시티파크1단지 102동 1405호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이강욱

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 백양규

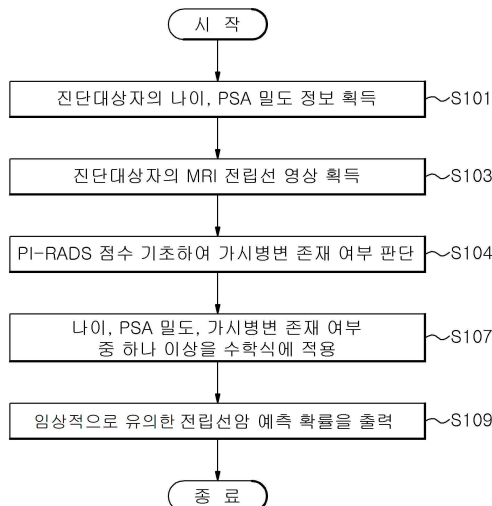
(54) 발명의 명칭 임상적으로 유의한 전립선암의 진단 예측 모델 - 자기공명영상 및 전립선 특이항원 밀도 기반

(57) 요약

본 발명은 자기공명영상 및 전립선 특이항원 밀도를 이용하여 전립선암을 진단하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, 임상적으로 유의한 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)을 진단하기 위한 정보제공 방법에 있어서, 진단대상자의 나이, 전립선 특이항원(prostate

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



specific antigen, PSA) 밀도에 관한 정보를 획득하는 과정과, 여기서, 상기 PSA 밀도는 상기 진단대상자의 PSA 값을 상기 진단대상자의 전립선 부피로 나눈 값이고, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 상기 진단대상자의 전립선의 영상을 획득하는 과정과, 상기 획득된 영상에서 PI-RADS(prostate imaging reporting and data system) 점수를 산출하는 과정과, 상기 PI-RADS 점수가 3 이상인지 여부에 기초하여 가시병변(visible lesion)의 존재 여부를 판단하는 과정과, 상기 나이, 상기 PSA 밀도, 상기 가시병변의 존재 여부 중 하나 이상을 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 적용하는 과정과, 상기 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률을 출력하는 과정을 포함하고, 상기 [수학식 1]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -5.5881 + 0.0599 * (\text{나이}) + 0.4806 * (\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위})$ 이고, 상기 [수학식 2]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -6.3258 + 0.0593 * (\text{나이}) + 2.3122 * (\text{가시병변의 존재})$ 이고, 상기 [수학식 3]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -7.0327 + 0.0631 * (\text{나이}) + 0.3901 * (\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위}) + 1.7355 * (\text{가시병변의 존재})$ 인, 정보제공 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

G16H 10/60 (2021.08)

G16H 30/20 (2018.01)

G16H 30/40 (2018.01)

G16H 50/20 (2018.01)

G16H 50/30 (2018.01)

(72) 발명자

이광석

서울특별시 영등포구 국제금융로 108-6 진주아파트
B동 803호

유정우

서울특별시 동대문구 한천로58길 139, 이문대우아
파트 103동 1801호

명세서

청구범위

청구항 1

정보제공 장치를 이용하여 임상적으로 유의한 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)을 진단하기 위한 정보제공 방법에 있어서, 상기 정보제공 장치는 입력부, 메모리, 프로세서, 출력부를 포함하고,

상기 입력부에 의하여 진단대상자의 나이, 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 밀도에 관한 정보를 획득하는 과정과, 여기서, 상기 PSA 밀도는 상기 진단대상자의 PSA 값을 상기 진단대상자의 전립선 부피로 나눈 값이고,

상기 입력부에 의하여 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 상기 진단대상자의 전립선의 영상을 획득하는 과정과,

상기 획득된 영상에서 PI-RADS(prostate imaging reporting and data system) 점수를 상기 프로세서에 의하여 산출하는 과정과,

상기 PI-RADS 점수가 3 이상인지 여부에 기초하여 가시병변(visible lesion)의 존재 여부를 상기 프로세서에 의하여 판단하는 과정과,

상기 프로세서에 의하여 상기 나이, 상기 PSA 밀도, 상기 가시병변의 존재 여부 중 하나 이상을 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 적용하는 과정과,

상기 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률을 상기 출력부에 의하여 출력하는 과정을 포함하고,

상기 [수학식 1]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -5.5881 + 0.0599 * (\text{나이}) + 0.4806 * (\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위})$ 이고,

상기 [수학식 2]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -6.3258 + 0.0593 * (\text{나이}) + 2.3122 * (\text{가시병변의 존재})$ 이고,

상기 [수학식 3]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -7.0327 + 0.0631 * (\text{나이}) + 0.3901 * (\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위}) + 1.7355 * (\text{가시병변의 존재})$ 인,

정보제공 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 임상적으로 유의한 전립선암의 글리슨 점수(gleason score)는 7 이상인,

정보제공 방법.

청구항 3

임상적으로 유의한 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)을 진단하기 위한 정보제공 장치에 있어서,

진단대상자의 나이 및 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 밀도에 관한 정보를 획득하고, 여기서, 상기 PSA 밀도는 상기 진단대상자의 PSA 값을 상기 진단대상자의 전립선 부피로 나눈 값이며,

자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 상기 진단대상자의 전립선의 영상을 획득하도록 구성된 입력부;

상기 나이 및 상기 PSA 밀도에 관한 상기 정보, 상기 획득된 영상을 저장하도록 구성된 메모리;
 상기 획득된 영상에서 PI-RADS(prostate imaging reporting and data system) 점수를 산출하며,
 상기 PI-RADS 점수가 3 이상인지 여부에 기초하여 가시병변(visible lesion)의 존재 여부를 판단하고,
 상기 나이, 상기 PSA 밀도, 상기 가시병변의 존재 여부 중 하나 이상을 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 적용하도록 구성된 적어도 하나의 프로세서; 및
 상기 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률을 출력하도록 구성된 출력부를 포함하고,
 상기 [수학식 1]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -5.5881 + 0.0599*(나이) + 0.4806*(PSA 밀도 0.1 단위)$ 이고,
 상기 [수학식 2]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -6.3258 + 0.0593*(나이) + 2.3122*(가시병변의 존재)$ 이고,
 상기 [수학식 3]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -7.0327 + 0.0631*(나이) + 0.3901*(PSA 밀도 0.1 단위) + 1.7355*(가시병변의 존재)$ 인,
 정보제공 장치.

청구항 4

제 3 항에 있어서,
 상기 임상적으로 유의한 전립선암의 글리슨 점수(gleason score)는 7 이상인,
 정보제공 장치.

청구항 5

제 1 항 내지 제 2 항 중 어느 한 항에 따른 방법을 수행하도록 구성되며, 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체에 기록된 컴퓨터 프로그램.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 자기공명영상 및 전립선 특이항원 밀도에 기반한 임상적으로 유의한 전립선암의 진단 예측 모델을 이용하여 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 전립선 조직검사는 현재 전립선암의 진단을 위한 유일한 확인 방법이다. 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 전립선암 또는 고급 질환(high-grade disease)을 검출하고 불필요한 전립선 조직검사를 피하기 위하여 유용한 것으로 알려졌다. 특히, 전립선의 전방 또는 정점 부위에서의 위치로 인해 초기 전립선 조직검사 에서 누락된 암에 대하여, MRI는 전립선암의 진단 정확도를 개선하고 유의한 전립선암의 샘플링을 향상시킨다. MRI는 전립선암 및 유의한 전립선암의 진단에 중요한 역할을 하지만, 높은 비용으로 인해 조직검사 전에 MRI를 권장할 환자를 선택하기 위한 지표가 필요했다. 상기 지표를 개발하고 비용 효율성을 증가시키기 위하여, 다음의 상황에서 임상적 의사 결정(decision making)에 대한 가치를 명확히 하는 것이 선행되어야 한다: 1) MRI 결과에 관련된 추가 후속 계획, 2) 유의한 전립선암만의 진단을 원하는 경우, 그리고, 3) 비가시병변(non-visible lesion) 환자에 대하여 즉각적인 전립선 조직검사를 권장하는 경우. 이들을 위해, 임상적 의사 결정을 돕기 위하여 각 환자의 상태에 대한 예측 모델이 필요할 것이다.

[0004] 전립선 이미징 보고 및 데이터 시스템(prostate imaging reporting and data system, PI-RADS)에 따라 MRI에서

의심스러운 종양 병변의 특성을 평가하기 위해, 확산 가중 이미징(diffusion-weighted imaging, DWI) 및 T2 가중 이미징(T2-weighted imaging, T2W imaging)과 결합된 명백한 확산 계수(apparent diffusion coefficient, ADC) 맵이 전반적인 병변 평가를 위해 지배적이다. 동적 대비 향상된 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI)의 역할은 미국 방사선 학회와 유럽 비뇨생식 방사선 학회에서 다운그레이드 되었다. 또한, T2W 이미징 및 DWI-ADC로 구성된 이중 파라미터 MRI(bi-parametric MRI, bpMRI) 프로토콜의 진단 정확도는 임상적으로 유의한 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)의 검출을 위한 표준 다중 파라미터 MRI(multi-parameter MRI, mpMRI)의 진단 정확도와 비교할 수 있다. 따라서, 여러 연구에서 전립선암의 검출을 위한 이중 파라미터 MRI의 유용성이 보고되고 있다.

[0005] 따라서, 표적 조직검사를 수행하기 전, MRI 결과 관련하여 의심스러운 병변을 가진 환자의 확인을 도울 수 있는 매개변수를 제시하고, MRI 결과 및 상기 매개변수에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암의 발생을 예측할 수 있는 정보제공의 방법 및 장치가 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) (선행문헌 1) 미국 공개특허 US 2006-0211059 (공개일자 2006.09.21)

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) (선행문헌 2) Presti, J. C., Jr., O'Dowd, G. J., Miller, M. C. et al.: Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. J Urol, 169: 125, 2003

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 전술한 문제점을 해결하기 위하여 다음과 같은 해결 과제를 목적으로 한다.

[0010] 본 발명은 전립선암 조직검사를 수행하기 전 MRI 결과에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암의 발생 여부를 예측할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0011] 본 발명은 MRI 결과 관련하여 임상적으로 유의한 전립선암의 발생 여부와 관련된 매개변수로서 전립선 특이항원의 밀도를 제시하고, MRI 결과 및 상기 매개변수로서 전립선 특이항원의 밀도에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암의 발생 여부를 예측할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0012] 본 발명은 MRI 결과 및 매개변수로서 전립선 특이항원의 밀도에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암의 발생 여부를 예측할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0013] 본 발명의 해결과제는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 해결과제들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야에 있어서의 통상의 지식을 가진 자가 명확하게 이해할 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, 임상적으로 유의한 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)을 진단하기 위한 정보제공 방법이 제공된다. 상기 정보제공 방법은, 진단대상자의 나이, 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 밀도에 관한 정보를 획득하는 과정과, 여기서, 상기 PSA 밀도는 상기 진단대상자의 PSA 값을 상기 진단대상자의 전립선 부피로 나눈 값이고, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 상기 진단대상자의 전립선의 영상을 획득하는 과정과, 상기 획득된 영상에서 PI-RADS(prostate imaging reporting and data system) 점수를 산출하는 과정과, 상기 PI-RADS 점수가 3 이상인지 여부에 기초하여 가시병변(visible lesion)의 존재 여부를 판단하는 과정과, 상기 나이, 상기 PSA 밀도, 상기

가시병변의 존재 여부 중 하나 이상을 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 적용하는 과정과, 상기 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률을 출력하는 과정을 포함하고, 상기 [수학식 1]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -5.5881 + 0.0599*(\text{나이}) + 0.4806*(\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위})$ 이고, 상기 [수학식 2]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -6.3258 + 0.0593*(\text{나이}) + 2.3122*(\text{가시병변의 존재})$ 이고, 상기 [수학식 3]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -7.0327 + 0.0631*(\text{나이}) + 0.3901*(\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위}) + 1.7355*(\text{가시병변의 존재})$ 이다.

[0016] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, 임상적으로 유의한 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)을 진단하기 위한 정보제공 장치가 제공된다. 상기 정보제공 장치는, 진단대상자의 나이 및 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 밀도에 관한 정보를 획득하고, 여기서, 상기 PSA 밀도는 상기 진단대상자의 PSA 값을 상기 진단대상자의 전립선 부피로 나눈 값이며, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 상기 진단대상자의 전립선의 영상을 획득하도록 구성된 입력부; 상기 나이 및 상기 PSA 밀도에 관한 상기 정보, 상기 획득된 영상을 저장하도록 구성된 메모리; 상기 획득된 영상에서 PI-RADS(prostate imaging reporting and data system) 점수를 산출하며, 상기 PI-RADS 점수가 3 이상인지 여부에 기초하여 가시병변(visible lesion)의 존재 여부를 판단하고, 상기 나이, 상기 PSA 밀도, 상기 가시병변의 존재 여부 중 하나 이상을 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 적용하도록 구성된 적어도 하나의 프로세서; 및 상기 [수학식 1] 내지 [수학식 3] 중 적어도 하나에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률을 출력하도록 구성된 출력부를 포함하고, 상기 [수학식 1]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -5.5881 + 0.0599*(\text{나이}) + 0.4806*(\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위})$ 이고, 상기 [수학식 2]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -6.3258 + 0.0593*(\text{나이}) + 2.3122*(\text{가시병변의 존재})$ 이고, 상기 [수학식 3]은 $P = 1 / (1 + \exp(-A))$ 이며, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -7.0327 + 0.0631*(\text{나이}) + 0.3901*(\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위}) + 1.7355*(\text{가시병변의 존재})$ 이다.

[0017] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 컴퓨터 프로그램은, 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 정보제공 방법을 수행하도록 구성되며, 컴퓨터 판독 가능한 저장매체에 기록된다.

발명의 효과

[0019] 본 발명은 본 발명은 전립선암 조직검사를 수행하기 전 MRI 결과에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암의 발생 여부를 예측할 수 있는 방법 및 장치를 제공할 수 있다.

[0020] 본 발명은 MRI 결과 관련하여 전립선암의 발생 여부와 관련된 매개변수로서 전립선 특이항원의 밀도를 제시하고, MRI 결과 및 상기 매개변수로서 전립선 특이항원의 밀도에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암의 발생 여부를 예측할 수 있는 방법 및 장치를 제공할 수 있다.

[0021] 본 발명은 MRI 결과 및 매개변수로서 전립선 특이항원의 밀도에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암의 발생 여부를 예측할 수 있는 방법 및 장치를 제공할 수 있다.

[0022] 본 발명의 효과는 이상에서 언급된 것들에 한정되지 않으며, 언급되지 아니한 다른 효과들은 아래의 기재로부터 당해 기술분야에 있어서의 통상의 지식을 가진 자가 명확하게 이해할 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 방법의 일 예를 도시한다.

도 2는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 장치의 일 예를 도시한다.

도 3은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 전립선암을 진단하기 위한 방법에 대한 ROC 곡선(receiver operating characteristic curve) 및 AUC(area under the ROC curve) 값을 도시한다.

도 4는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 방법에 대한 ROC 곡선 및 AUC 값을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 이하, 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시 예에 대하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시 예에 한정되지 않는다.
- [0027] 도 1은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 임상적으로 유의한 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)을 진단하기 위한 방법의 일 예를 도시한다.
- [0028] S101 단계에서, 진단대상자의 나이 및 PSA 밀도의 정보를 획득한다. 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, 전립선암을 진단하기 위한 장치와 유선으로 연결되거나 또는 네트워크를 통해 무선으로 연결된 다른 장치로부터 진단대상자의 나이 및 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 밀도에 관한 정보를 수신하여 획득할 수 있다.
- [0029] S103 단계에서, 진단대상자의 MRI 전립선 영상을 획득한다. 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 상기 진단대상자의 전립선의 영상을 획득하고, 획득된 영상에서 PI-RADS(prostate imaging reporting and data system) 점수를 산출할 수 있다.
- [0030] S105 단계에서, PI-RADS 점수에 기초하여 가시병변 존재 여부를 판단한다. 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, PI-RADS 점수가 3 이상인지 여부에 기초하여 가시병변(visible lesion)의 존재 여부를 판단할 수 있다.
- [0031] S107 단계에서, 진단대상자의 나이, PSA 밀도, 가시병변 존재 여부 중 하나 이상을 수학적식에 적용한다.
- [0032] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, 수학적식은 [수학적식 1] 내지 [수학적식 3] 중 적어도 하나이며, [수학적식 1] $P = 1 / (1 + \exp(-A))$, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -5.5881 + 0.0599 * (\text{나이}) + 0.4806 * (\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위})$ 이고, [수학적식 2] $P = 1 / (1 + \exp(-A))$, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -6.3258 + 0.0593 * (\text{나이}) + 2.3122 * (\text{가시병변의 존재})$ 이며, [수학적식 3] $P = 1 / (1 + \exp(-A))$, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -7.0327 + 0.0631 * (\text{나이}) + 0.3901 * (\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위}) + 1.7355 * (\text{가시병변의 존재})$ 이다. 일 실시 예에 따르면, 임상적으로 유의한 전립선암의 글리슨 점수(gleason score)는 7 이상이다.
- [0033] S109 단계에서, 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률을 출력한다. 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 장치의 내부에 포함된 디스플레이 장치를 통해 전립선암 발생의 예측 확률을 출력하거나, 또는 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 장치의 외부에 연결된 다른 디스플레이 장치에게 전립선암 발생의 예측 확률을 전송할 수 있다.
- [0035] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 컴퓨터 프로그램은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 전립선암을 진단하기 위한 정보제공 방법을 수행하도록 구성되며, 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체에 기록될 수 있다.
- [0037] 도 2는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 장치의 일 예를 도시한다.
- [0038] 도 2를 참고하면, 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 장치(200)는 입력 장치(201), 메모리(203), 프로세서(205) 및 출력 장치(207)를 포함한다.
- [0039] 입력 장치(input device, 201)는, 프로세서(205)와 연결되고 정보 등을 입력한다. 일 실시 예에 따라서, 입력 장치(201)는 유선으로 연결되거나 또는 네트워크를 통해 무선으로 연결된 다른 장치로부터 정보 등을 수신하여 입력할 수 있다. 입력 장치(201)는 키보드 등으로 입력된 정보, 유무선으로 연결된 외부 장치로부터 전송된 정보, 또는 통신 모듈 등으로 수신된 정보 등을 입력할 수 있는 입력 모듈 등으로 구성될 수 있다. 입력 장치(201)는 입력부로 지칭될 수 있다.
- [0040] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따라서, 입력 장치(201)는 진단대상자의 나이 및 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 밀도에 관한 정보를 획득하고, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 상기 진단대상자의 전립선의 영상을 획득하도록 구성된다. 구체적으로, 입력 장치(201)는 유선으로 연결되거나 또는 네트워크를 통해 무선으로 연결된 다른 장치로부터 진단대상자의 나이 및 전립선 특이항원(prostate specific antigen, PSA) 밀도에 관한 정보를 수신하여 입력하도록 구성될 수 있다. 또한, 입력 장치(201)는 전립선암을 진단하기 위한 장치(200)의 내부에 포함된, 또는 장치(200)의 외부에 연결된 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 장치로부터 진단대상자의 전립선의 영상을 획득하도록 구성될 수 있다.

- [0041] 메모리(203)는, 프로세서(205)와 연결되고 프로세서(205)의 동작을 위한 기본 프로그램, 응용 프로그램, 설정 정보 등의 데이터를 저장한다. 메모리(203)는 휘발성 메모리, 비휘발성 메모리 또는 휘발성 메모리와 비휘발성 메모리의 조합으로 구성될 수 있다. 그리고, 메모리(203)는 프로세서(205)의 요청에 따라 저장된 데이터를 제공한다. 본 발명의 다양한 실시 예들에 따라서, 메모리(203)는 진단대상자의 나이 및 PSA 밀도에 관한 정보, 자기 공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 획득된 진단대상자의 전립선의 영상을 저장하도록 구성될 수 있다.
- [0042] 프로세서(205)는, 본 발명에서 제안한 절차 및/또는 방법들을 구현하도록 구성될 수 있다. 프로세서(205)는 전립선암을 진단하기 위한 장치(200)의 전반적인 동작들을 제어한다. 예를 들어, 프로세서(205)는 입력 장치(201) 및 출력 장치(205)를 통해 정보 등을 입력 및 출력한다. 또한, 프로세서(205)는 메모리(203)에 데이터를 기록하고, 읽는다. 프로세서(205)은 적어도 하나의 프로세서(processor)를 포함할 수 있다.
- [0043] 프로세서(205)는, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 통해 획득된 진단대상자의 전립선의 영상에서 병변(lesion) 영역의 영상을 추출하고, 추출된 영상에서 PI-RADS(prostate imaging reporting and data system) 점수를 산출하며, PI-RADS 점수가 3 이상인지 여부에 기초하여 가시병변(visible lesion)의 존재 여부를 판단하고, 진단대상자의 나이, PSA 밀도, 가시병변의 존재 여부 중 하나 이상을 수학적식에 적용하도록 구성된다.
- [0044] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따르면, 수학적식은 [수학적식 1] 내지 [수학적식 3] 중 적어도 하나이며, [수학적식 1] $P = 1 / (1 + \exp(-A))$, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -5.5881 + 0.0599 * (\text{나이}) + 0.4806 * (\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위})$ 이고, [수학적식 2] $P = 1 / (1 + \exp(-A))$, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -6.3258 + 0.0593 * (\text{나이}) + 2.3122 * (\text{가시병변의 존재})$ 이며, [수학적식 3] $P = 1 / (1 + \exp(-A))$, 여기서, P는 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률, $A = -7.0327 + 0.0631 * (\text{나이}) + 0.3901 * (\text{PSA 밀도 } 0.1 \text{ 단위}) + 1.7355 * (\text{가시병변의 존재})$ 이다. 일 실시 예에 따르면, 임상적으로 유의한 전립선암의 글리슨 점수(gleason score)는 7 이상이다.
- [0045] 출력 장치(output device, 207)는, 프로세서(205)와 연결되고 정보 등을 출력한다. 출력 장치(207)는 수학적식에 기초하여 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률을 출력하도록 구성된다. 출력 장치(207)는 디스플레이 장치, 또는 외부의 디스플레이 장치에 연결된 출력 모듈 등으로 구성될 수 있다. 출력 장치(207)는 출력부로 지칭될 수 있다.
- [0046] 일 실시 예에 따라서, 출력 장치(207)는 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 장치(200)의 내부에 포함된 디스플레이 장치를 통해 전립선암 발생의 예측 확률을 출력하거나, 또는 장치(200)의 외부에 연결된 다른 디스플레이 장치에게 전립선암 발생의 예측 확률을 전송하도록 구성될 수 있다. 전립선암을 진단하기 위한 장치(200)의 내부에 포함된, 또는 장치(200)의 외부에 연결된 다른 장치는 시각적으로 전립선암 발생의 예측 확률의 값을 디스플레이 하는 디스플레이 장치, 또는 유선으로 연결되거나 또는 네트워크를 통해 무선으로 연결된 다른 단말 장치로 전립선암 발생의 예측 확률의 값을 전송하는 유무선 통신 장치, 또는 전립선암 발생의 예측 확률의 값을 저장하는 메모리 등을 포함할 수 있다.
- [0048] 실시 예
- [0050] 연구 대상 및 데이터 수집
- [0051] 의심스러운 전립선암을 가진 모든 환자에 대한 데이터를 수집하기 위하여 이 연구에 대한 기관 검토 위원회의 승인을 획득했다. 2017년 1월과 2018년 12월 사이에 본 발명의 출원인은 전립선 특이항원(prostate-specific antigen, PSA) $\geq 3.0 \text{ ng/mL}$ 을 가진 전립선암으로 의심되는 MRI가 권장되는 677명의 연속적인 환자를 검토했다. 이 환자들 중, 전립선 조직검사 전에 MRI의 수행을 거부한 52명의 환자($n=35$), 후속 손실($n=15$), 또는 직장 수술로 인해 경직 초음파(transrectal ultrasound, TRUS) 검사를 받을 수 없는 이들($n=2$)이 분석에서 제외되었으며, 최종 분석에서 625명의 환자가 남았다. 연구와 관련된 임상 변수는 나이, 혈청 PSA, 전립선 부피, 임상 단계, 조직검사 글리슨 점수 및 MRI 결과를 포함했다.
- [0053] MRI 권장의 지표
- [0054] 본 발명의 출원인의 전립선 조직검사의 지표는 PSA 레벨 $>3 \text{ ng/mL}$ 이었다. 마지막 사정 시간, 및 배뇨장애와 같은 비뇨기 증상에 대한 이력을 확인한 후, 반복 PSA를 권장했다. 반복 PSA에서 연속적으로 높은 수준을 위해, 본 발명의 출원인은 환자에게 MRI의 위험 및 장점을 설명하고 평가에 참여한다는 그들의 사전 동의를 얻었으며,

환자는 전립선 조직검사를 예약하고 요로 감염을 평가하기 위한 혈액/소변 분석 및 소변 배양을 수행했다.

[0056] MRI 프로토콜 및 이미지 분석

[0057] 위상 배열 코일(6 채널)이 장착된 3.0 Tesla MRI 시스템(Intera Achieva 3.0 T, Phillips Medical System, Best, Netherlands)을 사용하여 이미지 분석을 수행했다. 전립선 MRI 프로토콜은 T2W MRI 이외에 DWI를 포함했다. T2W 터보 스핀-에코 MRI는 3개의 평면(축, 시상 및 관상동맥)에서 획득되었다. 시상 평면에 경사를 가진 축 방향 슬라이스는 방광의 기저부에 평행하게 전립선 요도에 수직인 위치 블록의 각도로 설정되었다. 모든 MRI 데이터 세트는 슬라이스 두께가 3mm이고 교차 간격이 없는 동일한 슬라이스 위치에서 얻어졌다. 두 개의 b-값(0-1400)이 사용되었고, 확산 제한은 명백한 확산 계수(apparent diffusion coefficient, ADC) 맵핑을 통해 정량화되었다. 두 명의 방사선 전문의는 의학 워크스테이션에서 디지털 이미징 및 통신을 사용하여 검사한 ADC 맵에서 의심스러운 관심 지역(region of interest, ROI)를 표시하였다. PI-RADS 스코어링 시스템 v2가 MRI 결과를 설명하기 위해 사용되었다.

[0059] 전립선 조직검사의 표시

[0060] 전립선 조직검사를 수행하기 위한 의사 결정은 MRI 결과를 토대로 한 임상주의 판단에 따랐다. MRI 결과에서 전립선의 이질적인 신호 변화를 가진 일부 환자는 추가적인 일반 PSA 후속 조치가 권장되었다. 또한, 비가시병변의 경우, 환자는 MRI의 위험과 장점에 대한 사전 설명에 기초하여 일반 PSA 후속 조치 또는 즉각적인 전립선 조직검사를 선택할 수 있었다. 가시병변의 존재에도 불구하고, 일부 환자는 불안 때문에 전립선 조직검사를 거절하였다. 마지막으로, 303명의 환자가 전립선 조직검사를 받았다.

[0062] MRI 표적 조직검사

[0063] 모든 환자는 MRI 인지 표적 조직검사(MRI-cognitive-targeted biopsy)를 수행한 경험이 5년이 넘는 비뇨기과 전문의에 의해 전립선 조직검사 절차를 받았다. MRI에서 가시병변(visible lesion)을 가진 환자에 대하여, 처음에는 표적당 2개의 MRI 인지 표적 코어(MRI-cognitive-targeted cores)를 수행했다. 이어서, 표적들에 대하여 2개의 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)/초음파(ultrasound, US) 융합 표적 코어 및 12개의 코어 조직검사를 수행했다. MRI/US 융합 표적 조직검사는 초음파 내장 측면 발사 방법(US embedded side-fire method)(BK Medical, Peabody, MA, USA)과 이미지 기반 융합 프로그램(image-based fusion program)(BioJet; GeoScan, Lakewood Ranch, FL, USA)을 사용했다. 비가시병변(non-visible lesion)이 있는 환자의 경우, 12개의 코어 조직검사를 수행했다.

[0065] 변수의 정의

[0066] 가시병변의 존재는 PI-RADS 점수 ≥ 3 를 가진 병변으로 정의되었다. 양성 표적 병변은 MRI 인지 표적 조직검사 또는 MRI/US 융합 표적 조직검사로부터 전립선암의 진단으로 정의되었다. 글리슨 점수 ≥ 6 는 전립선암으로 정의되었다. 글리슨 점수 $\geq 3+4(=7)$ 는 임상적으로 유의한 전립선암으로 정의되었다. PSA 밀도는 PSA 값을 전립선 부피로 나눈 값으로 정의되었다. 6개월 이상 두타스테리드(dutasteride) 및 피나스테리드(finasteride)와 같은 5 α -환원효소 억제제(5 α -reductase inhibitors)로 치료받은 환자에서, 측정된 PSA 수준이 두 배로 증가하고, 전립선 부피가 30% 증가하였다.

[0068] 연구 종점(endpoint)

[0069] 본 발명의 실시 예에 따른 연구의 1차 종점은 의심스러운 전립선암 환자에서 MRI를 수행하기 위한 새로운 지표를 확인하는 것이었다. 본 발명의 실시 예에 따른 연구의 2차 종점은 암 검출 및 유의한 전립선암의 예측에서 MRI 결과에 대한 PSA, 전립선 부피, PSA 밀도와 같은 추가적인 파라미터를 확인하는 것이었다.

[0071] 통계 분석

[0072] 범주 변수(categorical variables)는 피셔의 정확 테스트(Fisher's exact test)를 사용하여 평가되었다. 맨-휘트니 U 테스트(Mann-Whitney U test)를 사용하여 범주 간에 연속 분포를 가진 변수의 차이를 평가했다. 가시병변, 암 진단 및 단일 변량 분석에서 p 값(p-value) < 0.05 를 가졌던 유의한 전립선암을 예측하기 위한 예측인자들에 대하여 다변량 회귀 분석(multivariate regression analyses)이 수행되었다. 컷오프 값을 얻기 위해 수신기 작동 특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선 및 ROC 곡선 아래 면적(area under the ROC curves, AUC)이 사용되었다. 이러한 최적 컷오프 값은 미리 정의된 값과 유덴 지수(Youden index) (민감도(sensitivity) + 특이도(specificity) - 1)를 사용한 민감도 분석을 기반으로 결정했다. 암 및 유의한 전립선암을 예측하기 위하여, ROC 곡선 분석을 사용하여 세 가지 모델(모델 1, 나이 + PSA 밀도; 모델 2, 나이 + 가시병

변의 존재; 모델 3. 나이 + PSA 밀도 + 가시병변의 존재)을 비교하였다. AUC에서의 차이의 통계적 유의성을 위해 들롱 방법(Delong method)을 사용하여 AUC를 비교하였다. 보고된 모든 p-값은 양면이고 통계적 유의성은 <0.05로 설정되었다. 통계 분석은 소프트웨어(Statistical Package for Social Sciences, version 25.0, for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) and SAS (version 9.3, SAS Inc., Cary, NC, USA)를 사용하여 수행했다.

[0074] 결과

[0075] 조사대상자의 인구통계학적(demographic) 데이터

표 1

	Total	Visible lesion (-)	Visible lesion (+)	p value	Cancer (-)	Cancer (+)	p value	Significant prostate cancer (-)	Significant prostate cancer (+)	p value
No. Patients	625	340 (54.4)	285 (45.6)		139 (45.9)	164 (54.1)		180 (59.4)	123 (40.6)	
Age (yrs)	66.1 (60.0-73.1)	64.3 (58.5-71.4)	69.0 (61.8-75.2)	<0.001	63.8 (58.4-71.1)	65.6 (60.1-72.1)	<0.001	66.6 (60.8-73.0)	70.3 (65.2-76.2)	<0.001
PSA (ng/mL)	5.77 (4.12-8.19)	5.07(3.52-7.11)	6.65 (5.00-9.88)	<0.001	5.14 (3.45-7.24)	5.78 (4.55-8.27)	0.002	5.81 (4.49-8.49)	7.31 (5.41-13.50)	<0.001
Prostate volume (cc)	38.2(28.7-51.3)	40.8 (30.6-53.5)	37.8 (27.8-47.4)	0.023	40.1 (30.9-52.1)	44.8 (30.3-58.5)	<0.001	42.3 (29.9-54.7)	32.4 (25.3-40.3)	<0.001
PSA density	0.15 (0.1-0.24)	0.13 (0.09-0.19)	0.19 (0.12-0.29)	<0.001	0.12 (0.09-0.20)	0.14(0.10-0.20)	<0.001	0.15 (0.11-0.21)	0.23 (0.16-0.42)	<0.001
Previous biopsy history	179 (28.6)	98 (28.8)	81 (28.4)	0.912	39 (28.1)	43 (26.2)	0.720	51 (28.3)	31 (25.2)	0.547

[0076]

[표 1]은 전립선암 및 유의한 전립선암을 진단받고 MRI를 수행한 환자들의 기본 임상적 및 인구통계학적 특성을 나타낸다. 가시병변이 있는 사람은 비가시병변이 있는 사람보다 나이, PSA, PSA 밀도가 더 높고 전립선 부피가 더 낮았다 (n= 285 vs. 340; 중간 나이, 69.0세 vs. 64.3세, p <0.001; 중간 PSA 레벨, 6.65ng/mL vs. 5.07 ng/mL, p <0.001; PSA 밀도, 0.19 ng/ml/cm³ vs. 0.13 ng/ml/cm³; 전립선 부피, 37.8 cm³ vs. 40.8 cm³, p=0.023). 전립선 조직검사를 받은 303명의 환자 중 164명(54.1%)이 전립선암 진단을 받았다 (가시병변 = 146/229명 (63.8%); 비가시병변 = 18/74명 (24.3%)). 전립선암으로 진단된 환자의 경우, 유의한 전립선암 (Gleason score ≥7)의 비율은 40.6%(가시병변 = 116/146(79.5%), 비가시병변 = 7/18(38.9%))이었다. PI-RADS 점수(3 대 4 대 5)로 계층화하는 가시병변의 검출률은 각각 24.5 % (24/98), 59.2 % (74/125) 및 91.5 % (54/59)였다.

[0080] 위험 요소 평가

표 2

Presence of visible lesions	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Age (yrs)	1.05 (1.032-1.070)	<0.001	1.03 (1.010-1.055)	0.004
PSA (ng/mL)	1.13 (1.087-1.180)	<0.001		
Prostate volume (cc)	0.99 (0.978-0.998)	0.014		
PSA density (0.1 unit)	1.60 (1.353-1.884)	<0.001	1.63 (1.371-1.932)	<0.001
Previous prostate biopsy history	0.98 (0.692-1.389)	0.912	0.73 (0.482-1.095)	0.127
Cancer	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Age (yrs)	1.07 (1.037-1.101)	<0.001	1.07 (1.037-1.113)	<0.001
PSA (ng/mL)	1.06 (1.016-1.103)	0.007		
Prostate volume (cc)	0.97 (0.952-0.982)	<0.001		
PSA density (0.1 unit)	1.52 (1.237-1.879)	<0.001	1.41 (1.137-1.737)	0.002
Previous prostate biopsy history	0.91 (0.548-1.514)	0.719	1.02 (0.553-1.866)	0.959
Presence of visible lesions	5.47 (3.017-9.927)	<0.001	3.68 (1.892-7.157)	<0.001
Significant prostate cancer	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Age (yrs)	1.09 (1.044-1.136)	<0.001	1.07 (1.027-1.105)	<0.001
PSA (ng/mL)	1.06 (1.023-1.091)	<0.001		
Prostate volume (cc)	1.00 (0.979-1.015)	0.749		
PSA density (0.1 unit)	4.98 (1.730-14.336)	0.003	1.48 (1.209-1.803)	<0.001
Previous prostate biopsy history	0.68 (0.331-1.398)	0.294	1.03 (0.546-1.927)	0.937
Presence of visible lesions	10.06 (2.384-42.425)	0.002	5.67 (2.391-13.447)	<0.001

[0081]

[0083] [표 2]를 참고하면, 일변량 분석은 나이, PSA, 전립선 부피(prostate volume, PV), PSA 밀도, 이전 전립선 조직검사 이력 등을 포함하는 여러 인자를 사용하여 MRI, 암 진단 및 유의한 전립선암에 대한 가시병변의 존재를 예측하기 위해 수행되었다.

[0084] 다변량 분석을 수행하기 위해 PSA, 전립선 부피 및 PSA 밀도 사이에서 혼동을 평가하였다. 가시병변의 존재를 예측하기 위한 ROC 곡선 분석은 PSA, 전립선 부피 및 PSA 밀도의 AUC 값들이 각각 0.673 (0.631-0.715); $p < 0.001$, 0.559 (0.508-0.610); $p = 0.023$ 및 0.671 (0.624-0.718); $p < 0.001$ 임을 보여주었다. 특히, PSA와 PSA 밀도 간의 AUC 값의 차이는 발견되지 않았다($p=0.147$). 암 진단 및 유의한 전립선암을 예측하기 위해, PSA 밀도의 AUC 값들(0.709 (0.647-0.771), $p=0.002$; 0.724 (0.662-0.786), $p<0.001$)은 PSA의 AUC 값들(0.602 (0.538-0.665), $p < 0.001$; 0.630 (0.565-0.695), $p<0.001$) 및 전립선 부피의 AUC 값들(0.668 (0.602-0.733), $p < 0.001$; 0.652 (0.585-0.718), $p < 0.001$)보다 월등히 높았다. 따라서, PSA 및 전립선 부피 데이터는 혼동을 피하기 위해 다변량 분석에서 제외되었다.

[0085] 가시병변의 존재, 전립선암의 발생 여부를 예측하는데 있어서, PSA 밀도, PSA 및 전립선 부피 간의 공선성(collinearity)의 존재 여부를 확인할 필요가 있다. 결론적으로, PSA 밀도를 이용하는 것이 PSA와 전립선 부피를 단독 혹은 복합적으로 이용하는 것보다 우월함을 확인하였다.

표 3

outcome	cut off point	Sensitivity(95% CI)	Specificity(95% CI)
Presence of visible lesions	≥ 0.15	0.649 (0.589-0.709)	0.616 (0.556-0.676)
Cancer	≥ 0.15	0.755 (0.686-0.825)	0.566 (0.478-0.654)
Significant prostate cancer	≥ 0.15	0.817 (0.744-0.889)	0.531 (0.454-0.609)

[0087]

[0089] [표 3]을 참고하면, 유덴 지수(Youden index)로부터 계산된 컷오프 값을 사용하여 PSA 밀도의 진단 성능을 수행했다. 특히, 0.15 ng/mL/cm³의 PSA 밀도는 MRI, 암 진단 및 유의한 전립선암에 가시병변의 존재를 예측하기 위한 최적의 컷오프 포인트로 확인되었다.

[0091] MRI, 전립선암 및 유의한 전립선암의 진단에서 가시병변의 존재의 예측

[0092] [표 2]를 참고하면, 다변량 분석에서, 나이 및 PSA 밀도는 MRI에서 가시병변의 존재의 독립적인 예측인자로 확인되었다. 다변량 로지스틱 회귀 분석(multivariate logistic regression analyses)은 나이, PSA 밀도 및 가시병변의 존재가 전립선암 및 유의한 전립선암의 진단에서 독립적인 예측인자임을 확인했다

[0094] 전립선암과 유의한 전립선암 예측을 위한 진단 성능의 비교

표 4

	Model 1		Model 2		Model 3	
	OR(95% CI)	p-value	OR(95% CI)	p-value	OR(95% CI)	p-value
Cancer						
Age	1.07 (1.035-1.108)	<0.001	1.07 (1.039-1.108)	<0.001	1.07 (1.037-1.113)	<0.001
PSA density	1.53 (1.237-1.900)	<0.001			1.41 (1.138-1.737)	<0.001
Presence of visible lesions			5.74 (3.098-10.648)	<0.001	3.68 (1.892-7.158)	<0.001
Significant prostate cancer						
Age	1.06 (1.025-1.100)	<0.001	1.06 (1.027-1.096)	<0.001	1.07 (1.027-1.105)	<0.001
PSA density	1.62 (1.320-1.981)	<0.001			1.48 (1.210-1.803)	<0.001
Presence of visible lesions			10.10 (4.395-23.193)	<0.001	5.67 (2.392-13.449)	<0.001

[0095]

[0097] [표 4]는 모델에 따른 전립선암 및 유의한 전립선암 예측의 진단 성능을 나타낸다.

표 5

	AUC	p-value	Optimal cut off point	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Cancer					
Model 1	0.735 (0.676-0.795)	<0.001	≥0.559	0.619 (0.541-0.698)	0.787 (0.714-0.860)
Model 2	0.726 (0.681-0.794)	<0.001	≥0.578	0.695 (0.625-0.766)	0.698 (0.622-0.774)
Model 3	0.768 (0.712-0.824)	<0.001	≥0.634	0.599 (0.519-0.678)	0.836 (0.770-0.902)
Significant prostate cancer					
Model 1	0.746 (0.684-0.808)	<0.001	≥0.406	0.651 (0.562-0.741)	0.788 (0.724-0.851)
Model 2	0.728 (0.683-0.794)	<0.001	≥0.445	0.748 (0.671-0.825)	0.644 (0.575-0.714)
Model 3	0.790 (0.735-0.845)	<0.001	≥0.465	0.670 (0.581-0.758)	0.800 (0.738-0.862)

[0099]

[0101]

[표 5]는 유덴 지수(Youden index)에서 암과 유의한 전립선암을 예측하는 최적 컷오프 값을 사용하는 모델의 민감도와 특이도를 나타낸다.

[0103]

도 3은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 전립선암을 진단하기 위한 방법에 대한 ROC 곡선(receiver operating characteristic curve) 및 AUC(area under the ROC curve) 값을 도시한다.

[0104]

다변량 로지스틱 분석에 기초하여, 전립선암 발생의 예측 확률은 다음과 같은 방정식으로 설명될 수 있다: 전립선암 발생의 예측 확률 (p) = $1 / (1 + \exp(-A))$, 여기서 $A = -5.3562 + 0.0681*(나이) + 0.4273*(PSA 밀도 0.1 단위)$ (모델 1), 여기서 $A = -5.9221 + 0.0702*(나이) + 1.7481*(가시병변의 존재)$ (모델 2), 여기서 $A = -6.4189 + 0.0717*(나이) + 0.3408*(PSA 밀도 0.1 단위) + 1.303*(가시병변의 존재)$ (모델 3).

[0105]

도 3 및 [표 5]를 참고하면, AUC 값은 모델 3(0.768)을 사용하는 암 발생 확률에서 가장 높았으며, 모델 2의 AUC 값(0.726) ($p=0.011$)과 크게 달랐지만, 모델 1의 AUC 값(0.735) ($p=0.087$)와 큰 차이가 없었다.

[0107]

도 4는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 임상적으로 유의한 전립선암을 진단하기 위한 방법에 대한 ROC 곡선 및 AUC 값을 도시한다.

[0108]

다변량 로지스틱 분석에 기초하여, 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률은 다음과 같은 방정식으로 설명할 수 있다: 임상적으로 유의한 전립선암 발생의 예측 확률 (p) = $1 / (1 + \exp(-A))$, 여기서 $A = -5.5881 + 0.0599*(나이) + 0.4806*(PSA 밀도 0.1 단위)$ (모델 1), 여기서 $A = -6.3258 + 0.0593*(나이) + 2.3122*(가시병변의 존재)$ (모델 2), 여기서 $A = -7.0327 + 0.0631*(나이) + 0.3901*(PSA 밀도 0.1 단위) + 1.7355*(가시병변의 존재)$ (모델 3).

[0109]

도 4 및 [표 5]를 참고하면, AUC 값은 모델 3(0.790)을 사용한 유의한 전립선암의 확률에서 가장 높았으며, 모델 1(0.746) ($p = 0.0163$) 또는 모델 2(0.728) ($p = 0.0014$)의 AUC 값과 크게 달랐다.

[0111]

토론

[0112]

현재까지 MRI 표적 조직검사에 대한 문헌은 환자의 분류(초기 음성(initial negative: 암으로 의심되었던 환자를 이전 전립선 조직검사에서 음성(암이 아님)으로 진단된 환자를 대상으로 함) vs 조직검사 수행 없음(biopsy naive: 암으로 의심되는 환자 중 이전 전립선 조직검사에서 음성(암이 아님)으로 진단된 환자를 대상으로 함))를 통해 전립선암 및 고급 질환의 검출에 대한 효능을 분석하였다. 그러나, 비싼 MRI를 수행할 대상으로서 의심스러운 전립선암을 가진 환자의 지표를 확인하는 것은 불분명했다. 동적 대비 향상된 MRI(dynamic contrast-enhanced MRI)이 없는 이중 파라미터(bi-parametric) 프로토콜을 소개함으로써 비용, MRI 스캔 시간 및 환자 편의성의 장점으로 인해 조직검사 전 MRI의 일반적 사용에 대하여 도움이 될 수 있다. MRI를 권장하는 임상과의 의사 결정을 위해, 본 발명의 출원인은 가시병변의 존재, 암 및 유의한 전립선암 진단의 예측 모델을 개발했다.

[0113]

조직검사 전 MRI는 조직검사 전 가시병변의 존재와 위치에 대한 정보를 제공하여 검출 비율을 증가시켰다. 그러나, 본 발명의 출원인이 아는 한, 가시병변의 존재에 대한 예측 모델을 보고한 연구는 없었다. 신규한 사실로서(with novelty), 본 발명의 연구는 PSA 밀도(0.15 ng/mL/cm^3)가 가시병변의 존재를 예측하기 위한 최적의 컷오프 값을 발견했다. PSA 밀도는 전립선 조직검사를 위한 지표에 포함되지 않지만, 전립선 조직검사를 결정하기 위하여 일부 연구 결과에서 이용되었다. Hansen 등은 PI-RADS 및 PSA 밀도가 전립선 조직검사를 결정하는 데 도움이 된다고 보고했다. 그들은 본 발명의 출원인의 연구와 유사하게 PSA 밀도(0.15 ng/mL/cm^3)가 전립선암의 진단과 고급 질환의 존재에 영향을 준다고 제안하였다. 또한, 일부 연구들은 PI-RADS 점수 및 글리스 등급 그룹이

PSA 밀도가 증가함에 따라 증가한다고 제안하였다. 따라서, 본 발명의 출원인은 혼란을 피하기 위해 예측 모델을 개발할 때 PI-RADS 점수에 따른 의심스러운 병변의 분류 대신 가시병변의 존재를 사용했다.

[0114] 본 발명의 출원인은 암과 중요한 암을 예측하기 위한 모델 간의 진단 성능을 비교했다. 흥미롭게도, 본 발명의 출원인은 모델 2와 모델 3 사이의 AUC에서 차이를 발견하지 않았는데, 이는 암 검출 예측을 증가시키는데 있어서 나이 및 가시병변의 존재 외에 PSA 밀도의 영향이 없음을 의미한다. 두 가지 측면으로 설명할 수 있다. 먼저, PI-RADS 점수는 암 검출이 아닌 유의한 전립선암 검출을 평가하기 위해 개발되었다. 본 발명의 연구는 가시병변의 존재를 PI-RADS 점수 ≥ 3 (임상적으로 중요한 암이 명백하다)으로 정의했다. 둘째, 검출 확률 증가에 대한 PSA 밀도의 효과는 PSA 밀도와 관련된 가시병변의 존재 변수에 이미 반영되어 있다. 또한, 이 두 가지 가정은 모델 2와 모델 3 사이 유의한 전립선암을 예측하기 위한 진단 성능의 차이에 대한 설명을 위해 유용했다. 가시병변이 존재하는 경우, PSA 밀도는 병변들 중 PI-RADS 점수의 비율을 보다 정확하게 분류하는데 도움이 될 수 있으며, 이는 유의한 전립선암의 예측 확률을 증가시켰다. 비가시병변의 경우, PSA 밀도의 증가는 암 및 중요한 암의 예측 확률의 증가를 제공한다.

[0115] PSA 밀도(0.15 ng/mL/cm^3)는 전립선암 진단의 예측 인자로 알려졌다. 본 발명의 출원인의 발견에 따르면, PSA 밀도 (0.15 ng/mL/cm^3)는 MRI에서 가시병변과 관련이 있었고, 전립선암 검출에서 MRI의 상대적으로 과도한 치료 (relatively over treatment)인 것으로 보였다. 따라서, 본 발명의 출원인은 MRI의 효과와 관련된 위치의 관점에서 추가적으로 분석하였다. MRI 및 MRI-TBx의 유용성을 최대화하기 위해, 가시병변에서 암 검출, 음성 전신 조직검사와 함께 전이 구역에서의 양성 표적 조직검사가 고려될 수 있다. 그러나, 본 연구에서는 146개의 병변들 중 단지 4개(2.7%)의 병변들만이 확인되었다. 즉, 146개의 병변들 중 단지 4개의 병변들에서만 전립선암이 표적 조직검사를 통해 확인될 수 있었다. 이것은 조직검사 전에 MRI를 통해 숨어있던 암을 진단할 수 있음을 의미한다. 보통의 경우, MRI를 촬영하지 않고 곧바로 조직검사(12 core random biopsy)만을 수행하고 전립선암을 진단하지만, 이러한 환자들은 전립선암이 발생하였음에도 불구하고 전립선암을 진단할 수 없는 환자들일 것이다. 그런데, 이러한 환자들의 비율이 2.7%에 불과함이 확인되었다. 따라서, 2.7%에 불과한 경우를 구하기 위하여 모든 경우의 환자들에게 비용이 많이 드는 MRI 촬영을 무조건 권고하기 어렵다는 결론을 얻을 수 있다.

[0117] 본 발명의 목적(purpose)

[0118] 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)/경직 초음파(transrectal ultrasound, TRUS) 융합 생체검사(biopsy)를 받을 자격이 있는 의심스러운 전립선암 환자를 확인하기 위해, 본 발명의 출원인은 확산 가중 이미징(diffusion-weighted imaging, DWI) 및 T2 가중 이미징(T2-weighted imaging, T2W imaging)으로 구성된 MRI 프로토콜을 도입했다. 본 발명의 출원인은 전립선암 진단의 매개 변수 및 MRI에서 가시병변(visible lesion)의 존재를 조사했으며, 예측 모델을 개발했다.

[0119] 본 발명 실시 예의 방법(methods)

[0120] 2017년 1월부터 2018년 12월까지, 전립선 특이항원(prostate-specific antigen, PSA) $\geq 3.0 \text{ ng/mL}$ 을 가진 모든 환자에게 MRI가 권장되었다. 눈에 보이는 병변을 가진 환자의 경우, 이미지 기반 융합 프로그램(image-based fusion program) 및 12개의 코어 전신 생체검사(12 core systemic biopsy)를 사용한 MRI 표적 생체검사(MRI-targeted-biopsy)가 수행되었다. 암(cancer) 및 유의한 전립선암(significant prostate cancer)을 예측하기 위해, ROC 곡선 분석을 사용하여, 세 가지 모델 (모델 1, 연령 + PSA 밀도; 모델 2, 연령 + 가시병변의 존재; 모델 3, 연령 + PSA 밀도 + 가시병변의 존재)는 ROC 곡선 분석을 사용하여 비교하였다.

[0121] 본 발명 실시 예의 결과(results)

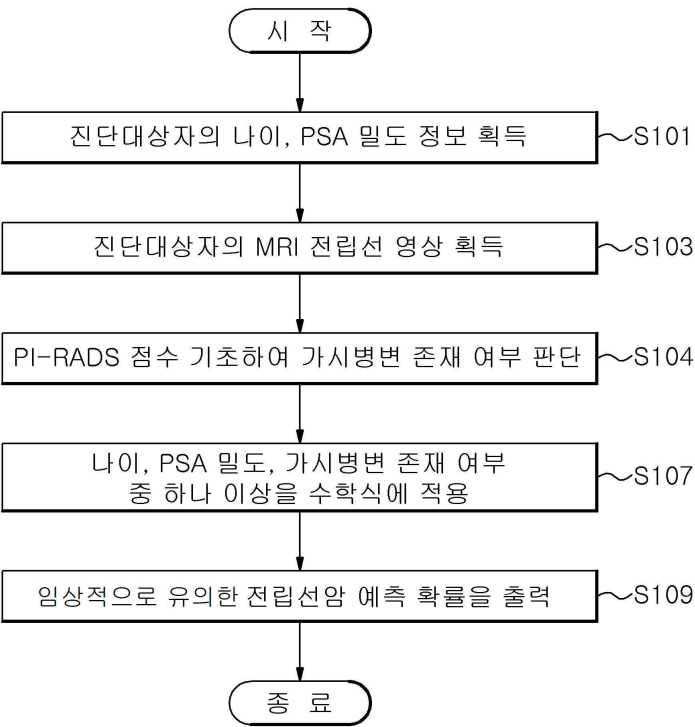
[0122] 625명의 환자(평균 연령=66.1세, 중간 PSA=5.77 ng/mL) 중 285명(45.6%)에서 MRI에 대한 의심스러운 병변이 발견되었다. 전립선 생체검사를 받은 환자 중, 비가시그룹(non-visible group) 및 가시그룹(visible group)에 대하여 각각 12/55명(21.8%)의 환자 및 115/169명(68.0%)의 환자에서 전립선암이 발견되었다. PSA 밀도는 MRI에서 의심스러운 병변의 존재 및 유의한 전립선암의 존재에 대한 중요한 예측 인자이었다. MRI 표적 생체검사는 147/213개(69.0%)의 병변에서 전립선암의 검출을 도출했다(PI-RADS(prostate imaging reporting and data system) category 3: 31.2%, category 4: 60.9%, category 5: 88.6%). 전이 구역에 있는 81개의 병변 중 46개(56.8%)의 병변이 전립선암으로 검출되었다. 의심스러운 병변의 위치는 표적 병변에서의 암 검출과 연관되지 않았다.

[0123] 본 발명 실시 예의 결론(conclusions)

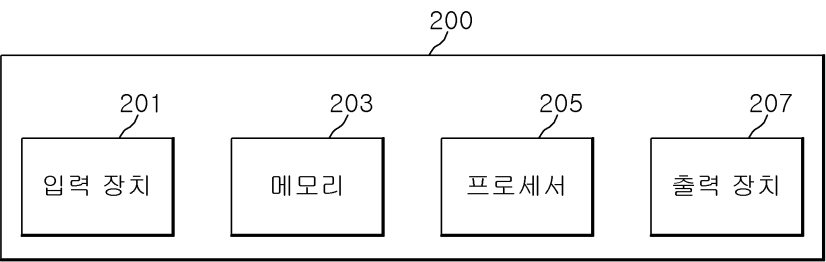
- [0124] PSA 밀도는 의심스러운 전립선암을 가진 환자에게 MRI를 권장하고 표적 병변에서 암 검출을 예측하기 위한 새로운 지표임이 확인되었다. 표적 생체검사 단독은 암 진단을 위한 PSA 밀도 0.15 컷오프 값으로서 유용하다. 그러나, 다중 파라미터 MRI(multi-parameter MRI, mpMRI)를 통해 표적 생체검사(targeted biopsy, TBx)만 놓치는 임상적으로 유의한 전립선암(clinically significant prostate cancer, csPCa)가 있다. 따라서, mpMRI와 PSA 밀도의 조합은 전립선암(prostate cancer, PCa) 및 임상적으로 유의한 전립선암(csPCa)를 더 잘 예측할 수 있다.
- [0126] 하드웨어를 이용하여 본 발명의 실시 예를 구현하는 경우에는, 본 발명을 수행하도록 구성된 ASICs(application specific integrated circuits) 또는 DSPs(digital signal processors), DSPDs(digital signal processing devices), PLDs(programmable logic devices), FPGAs(field programmable gate arrays) 등이 본 발명의 프로세서(205)에 구비될 수 있다.
- [0127] 한편, 상술한 방법은, 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성 가능하고, 컴퓨터 판독 가능 매체를 이용하여 상기 프로그램을 동작시키는 범용 디지털 컴퓨터에서 구현될 수 있다. 또한, 상술한 방법에서 사용된 데이터의 구조는 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체에 여러 수단을 통하여 기록될 수 있다. 본 발명의 다양한 방법들을 수행하기 위한 실행 가능한 컴퓨터 코드를 포함하는 저장 디바이스를 설명하기 위해 사용될 수 있는 프로그램 저장 디바이스들은, 반송파(carrier waves)나 신호들과 같이 일시적인 대상들은 포함하는 것으로 이해되지 않아야 한다. 상기 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체는 마그네틱 저장매체(예를 들면, 롬, 플로피 디스크, 하드 디스크 등), 광학적 판독 매체(예를 들면, 시디롬, DVD 등)와 같은 저장 매체를 포함한다.
- [0128] 이상에서 설명된 실시 예들은 본 발명의 구성요소들과 특징들이 소정 형태로 결합된 것들이다. 각 구성요소 또는 특징은 별도의 명시적 언급이 없는 한 선택적인 것으로 고려되어야 한다. 각 구성요소 또는 특징은 다른 구성요소나 특징과 결합되지 않은 형태로 실시될 수 있다. 또한, 일부 구성요소들 및/또는 특징들을 결합하여 본 발명의 실시 예를 구성하는 것도 가능하다. 발명의 실시 예들에서 설명되는 동작들의 순서는 변경될 수 있다. 어느 실시 예의 일부 구성이나 특징은 다른 실시 예에 포함될 수 있고, 또는 다른 실시 예의 대응하는 구성 또는 특징과 교체될 수 있다. 특허청구범위에서 명시적인 인용 관계가 있지 않은 청구항들을 결합하여 실시 예를 구성하거나 출원 후의 보정에 의해 새로운 청구항으로 포함시킬 수 있음은 자명하다.
- [0129] 본 발명이 본 발명의 기술적 사상 및 본질적인 특징을 벗어나지 않고 다른 형태로 구체화될 수 있음은 본 발명이 속한 분야 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 상기 실시 예는 제한적인 것이 아니라 예시적인 모든 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 권리범위는 첨부된 청구항의 합리적 해석 및 본 발명의 균등한 범위 내 가능한 모든 변화에 의하여 결정되어야 한다.

도면

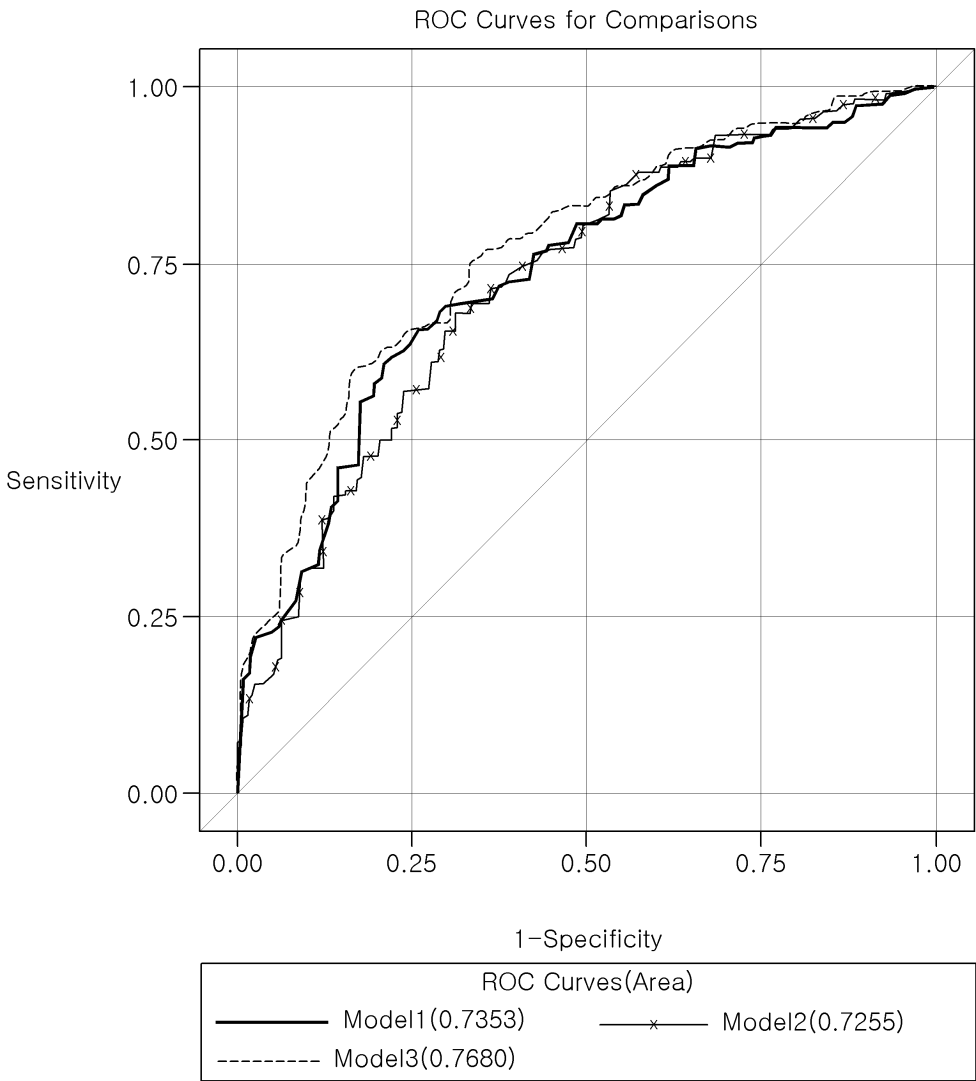
도면1



도면2



도면3



도면4

