



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년07월21일

(11) 등록번호 10-2280204

(24) 등록일자 2021년07월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 50/20 (2018.01) A61B 6/03 (2006.01)

G16H 30/40 (2018.01) G16H 50/30 (2018.01)

G16H 50/70 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16H 50/20 (2018.01)

A61B 6/032 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0160552

(22) 출원일자 2018년12월13일

심사청구일자 2018년12월13일

(65) 공개번호 10-2020-0073305

(43) 공개일자 2020년06월24일

(56) 선행기술조사문헌

JP2010029481 A

(뒷면에 계속)

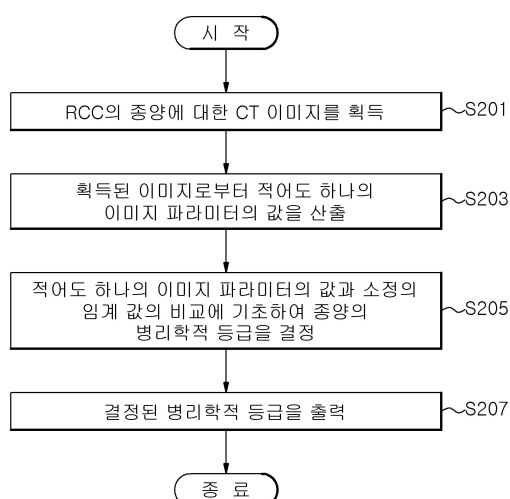
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이재영

(54) 발명의 명칭 신장 세포 암의 종양의 병리학적 등급에 대한 정보를 제공하기 위한 방법 및 장치

(57) 요약

본 발명은, 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 종양의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 본 발명에 의하면, 신장 세포 암의 종양의 병리학적 등급에 대한 정보를 제공하는 방법에 있어서, 신장에 대한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 이미지를 획득하는 단계, 상기 CT 이미지로부터 상기 종양의 이미지를 추출하는 단계, 상기 추출된 종양의 이미지로부터 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값을 획득하는 단계, 상기 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값과 소정의 임계 값의 비교에 기초하여 상기 종양의 병리학적 등급을 결정하는 단계, 및 상기 결정된 병리학적 등급을 출력하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도2

(52) CPC특허분류

G16H 30/40 (2018.01)

G16H 50/30 (2018.01)

G16H 50/70 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

JP2016521979 A

KR1020160058525 A

JP6133038 B2

KR1020170017614 A

KR101530015 B1

명세서

청구범위

청구항 1

투명 세포 신장 세포 암(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)의 신장 종양(small renal mass, SRM)의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 방법에 있어서,

CCRCC의 SRM에 대한 조영 증강 컴퓨터 단층 촬영(contrast enhanced computed tomography, CECT) 이미지를 획득하는 단계;

상기 CCRCC의 상기 SRM에 대한 비조영 증강 컴퓨터 단층 촬영(non-contrast enhanced computed tomography, NCCT) 이미지를 획득하는 단계;

상기 CECT 이미지에서 식별된 상기 SRM의 위치를 이용하여 상기 NCCT 이미지에서 상기 SRM의 위치를 식별하는 단계;

상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 영역의 평균 하운스필드 유닛(Hounsfield unit, HU) 값을 포함하는 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값을 산출하는 단계;

상기 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값과 소정의 임계 값의 비교에 기초하여 상기 SRM의 병리학적 등급을 결정하는 단계; 및

상기 결정된 병리학적 등급을 출력하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 이미지 파라미터는 상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 크기, 또는 상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 영역의 HU 값의 표준 편차 중 적어도 하나를 더 포함하는 방법.

청구항 5

제1 항에 있어서,

상기 SRM의 병리학적 등급을 결정하는 단계는,

상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 영역의 상기 평균 HU 값이 29.1 이상인 경우 상기 SRM의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 6

제4 항에 있어서,

상기 SRM의 병리학적 등급을 결정하는 단계는,

상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 크기가 3.8 cm 이상인 경우, 상기 SRM의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

제4 항에 있어서,

상기 SRM의 병리학적 등급을 결정하는 단계는,

상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 영역의 HU 값의 상기 표준 편차가 14.2 이상인 경우 상기 SRM의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 8

투명 세포 신장 세포 암(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)의 신장 종양(small renal mass, SRM)의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 장치에 있어서,

이미지가 저장되는 메모리;

입출력부; 및

상기 메모리 및 상기 입출력부와 기능적으로 연결된 적어도 하나의 프로세서를 포함하며,

상기 적어도 하나의 프로세서는,

CCRCC의 SRM에 대한 조영 증강 컴퓨터 단층 촬영(contrast enhanced computed tomography, CECT) 이미지를 획득하고,

상기 CCRCC의 상기 SRM에 대한 비조영 증강 컴퓨터 단층 촬영(non-contrast enhanced computed tomography, NCCT) 이미지를 획득하고,

상기 CECT 이미지에서 식별된 상기 SRM의 위치를 이용하여 상기 NCCT 이미지에서 상기 SRM의 위치를 식별하고,

상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 영역의 평균 하운스필드 유닛(Hounsfield unit, HU) 값을 포함하는 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값을 산출하고,

상기 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값과 소정의 임계 값의 비교에 기초하여 상기 SRM의 병리학적 등급을 결정하며,

상기 결정된 병리학적 등급을 출력하도록 구성된 장치.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제8 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 이미지 파라미터는 상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 크기, 또는 상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 영역의 HU 값의 표준 편차 중 적어도 하나를 더 포함하는 장치.

청구항 12

제8 항에 있어서,
 상기 적어도 하나의 프로세서는,
 상기 SRM의 병리학적 등급을 결정함에 있어서,
 상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 영역의 상기 평균 HU 값이 29.1 이상인 경우 상기 SRM의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정하도록 더 구성된 장치.

청구항 13

제11 항에 있어서,
 상기 적어도 하나의 프로세서는,
 상기 SRM의 병리학적 등급을 결정함에 있어서,
 상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 크기가 3.8 cm 이상인 경우, 상기 SRM의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정하도록 더 구성된 장치.

청구항 14

제11 항에 있어서,
 상기 적어도 하나의 프로세서는,
 상기 SRM의 병리학적 등급을 결정함에 있어서,
 상기 NCCT 이미지 내 상기 SRM의 영역의 HU 값의 상기 표준 편차가 14.2 이상인 경우 상기 SRM의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정하도록 더 구성된 장치.

청구항 15

제1 항, 제4 항 내지 제7 항 중 어느 한 항에 따른 방법을 수행하도록 구성되며, 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체에 기록된 컴퓨터 프로그램.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신장 세포 암의 종양의 병리학적 등급에 대한 정보를 제공하기 위한 방법 및 장치에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 신장 세포 암 종양의 이미지 특성에 기초하여 병리학적 등급에 대한 정보를 제공하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 작은 신장 종양들(small renal mass, SRM)은 질량 양성 종양에서 암 종양까지 다양하다. 미국 국립 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)의 가이드라인에 따라서, 임상적으로 표시되는 경우, 초기 작업을 위한 유일한 방법은 신장 생체 검사이다. 그러나, 신장 생체 검사는 양성 종양과 악성 종양을 구별하는데 임상적으로 유용하지만 병리학적 특성에 관하여 부족한 정보를 제공한다.

[0004] 외과적 절제술은 국소적 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)을 포함한 SRM들에 효과적인 치료법으로 남아 있으며 근치적 신장 절제술(radical nephrectomy) 과 부분적 신장 절제술(partial nephrectomy)을 선택할 수 있다. 최근 적극적인 추적 관찰(active surveillance, AS)은 특히 고령자 및 건강 위험이 있는 환자를 대상으로 하는 대체 전략으로 부상하고 있다.

[0005] RCC를 비롯한 SRM에 대한 AS의 질병 재분류 및 진행에 대한 최적의 환자 선택, 모니터링 프로토콜 및 정의를 위

한 전략은 불분명하다. 병리학적 증상과 질병 재발, 크기, 이력 유형에 영향을 미치는 푸르만(Fuhrman) 등급은 RCC 환자의 예후를 결정하는 예측 요인이다. 그러나, SRM의 신장 생체 검사에 병리학적 특성이 없는 경우 임상 의는 환자에 대하여 특정 AS 지침을 권장할 수 없다.

[0006] 따라서, SRM의 병리학적 특성에 대한 정보를 제공함으로써 조직 병리학적 방법의 단점을 보완할 수 있는 방안이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 전술한 문제점을 해결하기 위하여 다음과 같은 해결 과제를 목적으로 한다.

[0009] 본 발명은 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 병리학적 특성 정보를 제공할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 본 발명은 이미징 특성의 분석을 통하여 비침습적으로 RCC의 병리학적 특성 정보를 제공할 수 있는 방법 및 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0011] 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

[0013] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 종양의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 방법은, RCC의 종양에 대한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 이미지를 획득하는 단계, 상기 획득된 이미지로부터 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값을 획득하는 단계, 상기 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값과 소정의 임계 값의 비교에 기초하여 상기 종양의 병리학적 등급을 결정하는 단계, 및 상기 결정된 병리학적 등급을 출력하는 단계를 포함한다.

[0014] 본 발명의 일 실시 예에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 종양의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 장치는, 이미지가 저장되는 메모리, 입출력부, 및 상기 메모리 및 상기 입출력부와 기능적으로 연결된 적어도 하나의 프로세서를 포함하며, 상기 적어도 하나의 프로세서는, RCC의 종양에 대한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 이미지를 획득하고, 상기 획득된 이미지로부터 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값을 생성하며, 상기 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값과 소정의 임계 값의 비교에 기초하여 상기 종양의 병리학적 등급을 결정하고, 상기 결정된 병리학적 등급을 출력하도록 구성된다.

[0015] 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 컴퓨터 프로그램은, 본 발명의 일 실시 예에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 종양의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 방법을 수행하도록 구성되며, 컴퓨터 판독 가능한 저장매체에 기록된다.

발명의 효과

[0017] 본 발명은 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 병리학적 특성 정보를 제공할 수 있는 방법 및 장치를 제공할 수 있다.

[0018] 본 발명은 이미징 특성의 분석을 통하여 비침습적으로 RCC의 병리학적 특성 정보를 제공할 수 있는 방법 및 장치를 제공할 수 있다.

[0019] 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

[0021] 도 1a 및 도 1b는 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)에 대한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 이미지의 예를 도시한다.

도 2는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 종양의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 방법의 순서도를 도시한다.

도 3은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 종양의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 장치의 블록 구성을 도시한다.

도 4는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 기준 임상적 및 인구 통계학적 특성을 도시한다.

도 5는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 조직학적 하위 유형에 기초한 고형 신장 종양들의 특성을 도시한다.

도 6은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 하위 유형에 따른 푸르만(Fuhrman) 등급 2 등급 이하 및 3 등급 이상 사이의 종양 크기 및 하운스필드 유닛(Hounsfield unit, HU) 측정 값의 비교를 도시한다.

도 7은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 푸르만(Fuhrman) 등급 3 등급 이상의 투명 세포 신장 세포 암(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)의 단변량 및 다변량 분석을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 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.
- [0024] 도 1a 및 도 1b는 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)에 대한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 이미지의 예를 도시한다.
- [0025] 도 1a는 43세 남성의 신장에 대한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 이미지이다. 화살표로 표시된 부분은 푸르만(Fuhrman) 등급이 2 등급인 투명 세포 신장 세포 암(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)의 종양을 나타낸다.
- [0026] 도 1b는 45세 남성의 신장에 대한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 이미지이다. 화살표로 표시된 부분은 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급인 투명 세포 신장 세포 암(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)의 종양을 나타낸다.
- [0028] 도 2는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 종양의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 방법의 순서도를 도시한다.
- [0029] S201 단계에서, RCC의 종양에 대한 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography, CT) 이미지를 획득한다. 일 실시 예에 따르면, 신장에 대한 CT 이미지를 입력 받은 뒤, 상기 신장에 대한 CT 이미지로부터 RCC의 종양 이미지 부분을 추출함으로써, RCC의 종양에 대한 CT 이미지를 획득할 수 있다. 또는, 일 실시 예에 따르면, 상기 신장에 대한 CT 이미지로부터 RCC의 종양 이미지 부분을 입력 받음으로써 획득할 수 있다. 일 실시 예에 따르면, 상기 획득된 CT 이미지는 비-조영 증강 CT(non-contrast enhanced CT, NCCT) 이미지이다. 일 실시 예에 따르면, 상기 종양은 투명 세포 신장 세포 암(clear cell renal cell carcinoma, CCRCC)의 종양이다.
- [0030] S203 단계에서, 획득된 이미지로부터 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값을 생성한다. 일 실시 예에 따르면, 상기 적어도 하나의 이미지 파라미터는 상기 획득된 이미지의 평균 하운스필드 유닛(Hounsfield unit, HU) 값, 상기 획득된 이미지에 기초한 상기 종양의 크기, 또는 상기 획득된 이미지의 HU 값의 표준 편차 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0031] S205 단계에서, 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값과 소정의 임계 값의 비교에 기초하여 상기 종양의 병리학적 등급을 결정한다. 일 실시 예에 따르면, 상기 획득된 이미지의 상기 평균 HU 값이 29.1 이상인 경우 상기 종양의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정할 수 있다. 일 실시 예에 따르면, 상기 획득된 이미지에 기초한 상기 종양의 크기가 3.8 cm 이상인 경우, 상기 종양의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정할 수 있다. 일 실시 예에 따르면, 상기 획득된 이미지의 HU 값의 상기 표준 편차가 14.2 이상인 경우 상기 종양의 푸르만(Fuhrman) 등급이 3 등급 이상이라고 결정할 수 있다.
- [0032] S207 단계에서, 결정된 병리학적 등급을 출력한다. 일 실시 예에 따르면, 상기 결정된 병리학적 등급을 디스플레이를 통해 출력할 수 있다. 일 실시 예에 따르면, 상기 결정된 병리학적 등급을 통신 모듈을 이용하여 전송할 수 있다.
- [0034] 도 3은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 종양의 병리학적 등급(pathological grade)에 대한 정보를 제공하기 위한 장치의 블록 구성을 도시한다.

- [0035] 도 3을 참고하면, 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 RCC의 종양의 병리학적 등급에 대한 정보를 제공하기 위한 장치(300)는 메모리(310), 입출력부(330), 프로세서(350)를 포함한다.
- [0036] 메모리(310)는, 프로세서(350)와 연결되고 프로세서(350)의 동작을 위한 기본 프로그램, 응용 프로그램, 설정 정보 등의 데이터를 저장한다. 메모리(350)는 휘발성 메모리, 비휘발성 메모리 또는 휘발성 메모리와 비휘발성 메모리의 조합으로 구성될 수 있다. 그리고, 메모리(350)는 프로세서(230)의 요청에 따라 저장된 데이터를 제공한다. 일 실시 예에 따라서, 메모리(310)는 이미지, 및 상기 이미지로부터 산출된 적어도 하나의 이미지 파라미터의 값을 저장한다.
- [0037] 입출력부(330)는, 프로세서(350)와 연결되고 CT 이미지, 결정된 병리학적 등급의 정보 등을 입력 및/또는 출력한다. 입출력부(330)의 전부 또는 일부는 입력기(input device), 출력기(output device), 또는 입출력기(input/output device)로 지칭될 수 있다. 일 실시 예에 따라서, 입출력부(330)는 유선으로 연결되거나 또는 네트워크를 통해 다른 장치와 이미지, 정보 등을 입력 및/또는 출력할 수 있다. 일 실시 예에 따라서, 입출력부(330)는 키보드, 마우스 등의 입력 장치를 통해 이미지, 정보 등을 입력 받고, 디스플레이 등의 표시 장치를 통해 이미지, 정보 등을 출력할 수 있다.
- [0038] 프로세서(350)는, 본 발명에서 제안한 절차 및/또는 방법들을 구현하도록 구성될 수 있다. 프로세서(350)는 RCC의 종양의 병리학적 등급에 대한 정보를 제공하기 위한 장치(300)의 전반적인 동작들을 제어한다. 예를 들어, 프로세서(350)는 입출력부(330)를 통해 이미지, 정보 등을 입력 및 출력한다. 또한, 프로세서(350)는 메모리(310)에 데이터를 기록하고, 읽는다. 프로세서(350)은 적어도 하나의 프로세서(processor)를 포함할 수 있다.
- [0040] **실시 예**
- [0041] 실험 방법
- [0042] 2011 년 9 월부터 2014 년 8 월까지 임상적으로 국소화된 신장 종양에 대한 신장 절제술을 시행한 환자의 데이터를 수집했다. 연령, 성별, 체질량 지수(body mass index, BMI), 임상 종양 크기, 병리 종양 크기, 종양-림프절-전이(tumor, node and metastasis, TNM) 단계, 푸르만(Fuhrman) 등급, 및 종양의 조직학적 하위 유형 등 환자 특성을 평가했다. 환자의 수술 전 방사선 검사 데이터(CT)는 비뇨기과의 비뇨기-방사선 의사에 의해 해석되었다. 최종 병리학은 수술 표본을 사용하여 결정되었고 요로병리학자에 의해 보고되었다. 초기 423명의 환자 중 50명이 비-조영 증강 CT(non-contrast enhanced CT, NCCT) 단계없이 CT 프로토콜을 시행 받았기 때문에 연구에서 제외되었다.
- [0043] 방사선량 및 진단 효능과 같은 문제를 고려할 때, CT 프로토콜에서 작은 신장 종양(small renal mass, SRM)을 구별하기 위해 조영 증강 CT에 추가적인 NCCT 단계를 포함시키는 것은 의사와 기관에 따라 다르다. 또한, 다위상(multiphasic) 조영 강화 CT에서, 조영제 주입 후 CT 이미지까지의 시간은 가변적이었다. 재현 가능하고 대표적인 결과를 나타내기 위해 NCCT에서 SRM의 HU 변수를 측정하려고 했다. 이를 위해, 우리는 NCCT 단계와 병행하여 조영 증강 CT를 시행한 환자의 데이터를 수집했다.
- [0045] 이미징 분석
- [0046] 사진 보관 및 통신 시스템(picture archiving and communication system, PACS)(GE Healthcare, Barrington, IL, USA)을 사용하여 모든 이미지를 수집하고 저장했다. 조영 CT에서 확인된 SRM 위치를 사용하여 NCCT 단계에서 SRM의 위치와 일치시켰다. 연속 슬라이스 중에서 SRM의 가장 넓은 섹션을 나타내는 단일 슬라이스 측정에서 얻은 타원 관심 영역(region of interest, ROI)에 대한 HU 값이 유지되었다. PACS에 내장된 전용 기능을 사용하여 각 ROI에 대한 HU의 픽셀 수, 최소 HU, 최대 HU, 평균 HU 및 표준 편차(standard deviation, SD)를 기록했다.
- [0048] 종양 감별을 위한 결과의 확인을 위한 검증
- [0049] RCC로 진단받은 환자 중에서 가장 일반적인 것이 투명 세포 유형이었다. 이에 따라서, 2014년 9월부터 2016년 8월까지, 신장 생체 검사와 부분 신장 절제술 사이의 중간 값 시간은 28.0 일이었으며, 부분 신장 절제술 전에 작은 신장 종양들(small renal mass, SRMs)에 대한 신장 생체 검사를 시행한 투명 세포 RCC 환자 58명을 대상으로 환자의 특성을 조사하였다. 이 환자들 중 12명은 NCCT 단계가 없는 CT 프로토콜을 시행함에 따라 제외되었다. 마지막으로 46명의 환자가 평가되었다.
- [0051] 발명의 중점 사항

- [0052] 본 발명의 중점 사항은 부분 신장 절제술을 받은 환자의 종양 특성과 조직 병리학적 특징을 구별하기 위해 HU 매개 변수의 기준을 제공하는 것이다. 또한, 투명 세포 RCC에서 HU를 사용하여 푸르만 등급(Fuhrman grade) 3등급 이상(\geq III)의 예측 기준을 제공하는 것이 2차 중점 사항이다.
- [0054] 통계 분석
- [0055] 업그레이드는 신장 생체 검사에서 보다 최종 병리학적 검사에서 더 높은 푸르만 등급(Fuhrman grade)으로 정의되었다. 유두 1형 또는 2형은 유두 형으로 분류되었다. 종양 등급은 푸르만 등급(Fuhrman grade) 2등급 이하(\leq II) 및 3등급 이상(\geq III)으로 2분화되었다. 카테고리 별로 변수는 소표본의 정확 추론(Fisher's exact test)을 사용하여 평가되었다. 카테고리 전체에 걸친 연속 분포의 변수의 차이는 만-휘트니 U 검정(Mann-Whitney U test)을 사용하여 평가되었다. 컷오프 값을 얻기 위해 수신자 작동 특성(receiver operating characteristic, ROC) 곡선 및 ROC 곡선 아래의 면적(area under the ROC curves, AUC)이 사용되었다. 이러한 최적의 컷오프 값들은 유덴 지표(Youden's Index)를 사용한 민감도 분석에 따라 사전 정의된 값을 기반으로 했다. 단일 변량 분석에서 p 값이 0.05 이하인 종양의 공격성 예측 인자에 대해 다변량 회귀 분석을 실시했다. 유효성 분석에서, 병리학적 푸르만 등급(Fuhrman grade) 3등급 이상(\geq III)과 잠재 변수 간에 차이가 없다는 것을 확인하기 위해 짝을 이룬 샘플들에 대한 테스트를 수행했다. 보고된 모든 p 값(p-value)들은 양면(two-sided)이고, 통계적 유의성은 0.05 미만으로 설정되었다. Windows(SPSS, Chicago, IL, USA)의 통계 소프트웨어 패키지 버전 23.0을 사용하여 통계 분석을 수행했다.
- [0057] 도 4는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 기준 임상적 및 인구 통계학적 특성을 도시한다.
- [0058] 이 연구에 포함된 373명의 환자(중간 연령 54.0 세, 종양 크기 2.8cm) 중 RCC로 진단된 환자는 357명(95.7%)이었다. 양성 병변 중 혈관 지방종(angiomyolipoma)(12/16, 75.0%)이 가장 흔한 종양이었다. 호산성 과립 세포종(oncocytoma)(1/16, 6.25%), 평활근종(leiomyoma)(1/16, 6.25%), 후신성 아테노마(metanephric adenoma)(1/16, 6.25%)도 보고되었다. 암 병변 중 투명 세포(clear cell) 유형(323/357, 90.5%)이 가장 흔한 하위 유형이었다. 양성 병변과 암 병변 사이에 연령, BMI, 측면, 수술 방법의 유형에는 차이가 없었다.
- [0059] SRM이 증가함에 따라, 약 20%의 환자가 양성 병변의 수술적 제거를 보고한다. 양성 병변에 대한 수술적 절제의 결과는 4.3%로 이전 연구보다 적다.
- [0061] 도 5는 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 조직학적 하위 유형에 기초한 고형 신장 종양들의 특성을 도시한다.
- [0062] 도 5는 혈관 근 지방종과 RCC 하위 유형 중 NCCT CT의 HU 관련 변수의 임상 병리학 적 특징과 수치를 보여준다. 혈관 근 지방종의 종양 크기는 RCC의 아형에 비해 낮았다. RCC 하위 유형 중 푸르만 등급(Fuhrman grade) 3등급 이상(\geq III)은 유두(papillary)형 또는 헴색소 세포(chromophobe) 유형에서 투명 세포(clear cell)형보다 더 자주 보고되었다. 영상 분석 변수 중 혈관 근 지방종과 RCC 하위 유형의 SRM에 대한 HU의 최대 값과 평균 값에는 유의한 차이가 있었다. 특히, 혈관 근 지방종의 평균 HU는 RCC 하위 유형의 HU 중 가장 높았다.
- [0063] 본 발명의 목적 중 하나는 이미지 분석을 통해 양성 병변과 암성 병변들을 구별하는 데 도움이 될 수 있는지 알아보는 것이었지만, 유효 인자를 확인할 수는 없었다. 특히 HU 값은 양성 병변과 암성 병변 모두에서 하위 유형에 따라 다양하다. 또한, 조영 증강패턴 및 종양의 모양이 고려되어야 한다. 따라서, NCCT의 HU와 관련된 변수만으로는 양성 병변과 암성 병변을 구별하는데 유용하지 않았다.
- [0065] 도 6은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 신장 세포 암(renal cell carcinoma, RCC)의 하위 유형에 따른 푸르만(Fuhrman) 등급 2등급 이하 및 3등급 이상 사이의 종양 크기 및 하운스필드 유닛(Hounsfield unit, HU) 측정 값의 비교를 도시한다.
- [0066] 도 6은 RCC 환자에서 부분 신장 절제술을 받은 후 종양 형태에 따른 푸르만(Fuhrman) 등급 2등급 이하(\leq II) 대 3등급 이상(\geq III)의 종양 크기와 HU 측정치의 비교를 보여준다. 특히, HU의 종양 크기, 픽셀 수, 평균 HU, SD는 투명 세포 유형을 가진 환자에서 푸르만 등급(Fuhrman grade) 2등급 이하(\leq II)와 3등급 이상(\geq III)의 사이에서 유의하게 다르다.
- [0067] 암 하위 유형에 따른 병리학적 공격성을 확인하기 위해 픽셀 수, 최소, 최대, 평균 HU 및 HU의 SD를 포함한 HU와 관련된 몇 가지 변수를 추가로 조사했다. 투명 세포 RCC에서 HU의 평균 HU와 SD의 차이는 통계적으로 유의했다. 그러나, RCC의 다른 하위 아형에서는 소수의 사례로 인해 그 차이가 통계적으로 유의하다는 것을 확인할 수 없었다. 따라서, 본 발명은 투명 세포 RCC에 대해 보다 정확하게 조사하였다.
- [0069] 도 7은 본 발명의 다양한 실시 예들에 따른 푸르만(Fuhrman) 등급 3등급 이상의 투명 세포 신장 세포 암(clear

cell renal cell carcinoma, CCRCC)의 단변량 및 다변량 분석을 도시한다.

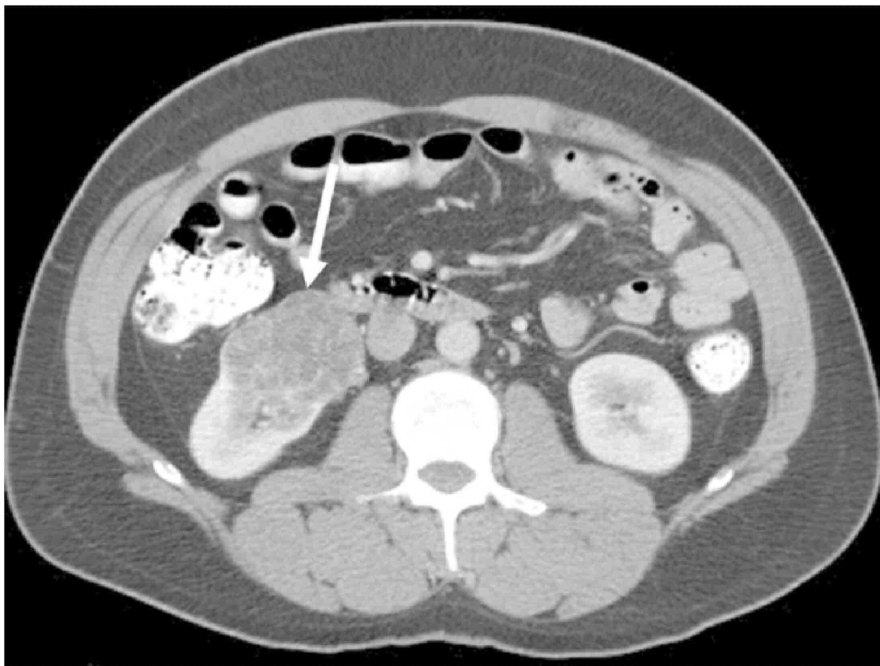
- [0070] 도 7을 참고하면, 푸르만 등급(Fuhrman grade) 3등급 이상(\geq III)을 지닌 투명 세포 RCC가 SRMs에서 발견되었다. 여기서, 종양 크기 3.8cm 이상(\geq 3.8 cm)(승산비(Odds ratio, OR) = 2.15(95% 신뢰 구간(confidence interval, CI): 1.259-3.680, 9 = 0.005) 및 평균 HU(\geq 29.1)(OR = 3.21(1.990-5.172), p < 0.001)은 독립적인 예측 변수였다. 잠재적인 변수로서 픽셀 수를 제외하고, 분산 팽창 계수가 1.8 미만인 것을 관찰함으로써 확인된 바와 같이, 해로운 공선성(collinearity)은 없었다.
- [0071] 이에 따라서, 종양 크기와 평균 HU가 종양 등급에 대한 중요한 예측 인자임을 결정했다. 이전의 연구들은 종양의 공격성이 크기에 따라 증가한다고 보고했다. 미국 국립 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 가이드 라인은 또한 4cm 이내의 종양에 대해서만 적극적인 추적 관찰(active surveillance, AS)을 권고한다.
- [0072] 3.8cm 이상의 종양 크기가 푸르만 등급(Fuhrman grade) 2등급 이하(\leq II) 및 3등급 이상(\geq III)을 구별하는 요소로 확인될 수 있다는 사실과 관련하여, 본 발명의 결과는 이전 연구의 결과와 유사하다. 그러나, 종양의 크기가 4cm 미만인 경우, 푸르만 등급(Fuhrman grade) 3등급 이상(\geq III)을 가진 여러 사례가 발견되었다. 또한, 신장 생체 검사에서 RCC로 진단된 경우, 본 발명을 포함하여 신장 생체 검사를 포함하는 연구의 데이터는 푸르만 등급(Fuhrman grade)이 약 10-25%의 케이스들에서 보고되지 않았음을 보여준다. 게다가, 생체 검사와 최종 병리학 간의 등급 차이는 57.6%로 이전 연구 결과(43.3-69.8%)와 유사하다. 그러나, 평균 HU는 생체 검사 종양 등급 보고 여부에 관계없이 최종 병리학적 등급을 예측하는데 도움이 되는 것으로 나타났다.
- [0073] 본 발명은 두 가지 중요한 임상적 의미를 갖는다. 첫째, 본 발명은 신장 생체 검사에서 투명 세포 RCC로 진단된 AS 환자를 선택하는데 유용하다. 또한, 신장 생체 검사에서 푸르만 등급(Fuhrman grade)의 유효하거나 또는 저 등급을 제시하지 않은 투명 세포 RCC 환자에서, 평균 HU는 최종 병리학에서 정확한 푸르만 등급(Fuhrman grade)을 예측하여 AS에 적합한지 여부를 결정하는 데 유용할 것이다. 둘째, 후속 치료 기간 동안 확인 가능한 신장 생체 검사와 같은 침습적인 절차없이 단지 NCCT 단계만 추가함으로써, 본 발명은 암이 악화될지 여부를 예측하는 데 유용하다. 따라서 개입에 대한 모니터링 및 종료 기준을 제시할 수 있다.
- [0074] 현재까지 부분 신장 절제술 후 RCC를 처음 진단할 때 이미징 분석에서 종양 등급을 가진 발표된 데이터는 드물다. 몇몇 연구에서 신장 생체 검사의 병리학적 다운 그레이드가 확인되었다. 그러나, 본 발명은 수술 표본에서 푸르만 등급(Fuhrman grade)을 예측하는 새로운 기준을 처음으로 제시한다.
- [0076] 실험의 결과로서, 373명의 환자(종양의 크기 중간값 2.8cm)에서 RCC로 진단된 환자는 357명(95.7%)이었다. 투명 세포 유형(90.5%)이 가장 일반적인 하위 유형이었다. 종양 크기(\geq 3.8 cm)와 평균 HU(\geq 29.1)는 푸르만 등급(Fuhrman grade) 3등급 이상(\geq III)인 투명 세포 RCC에서 독립적인 예측 인자였다. 검증을 위한 46명의 명확 세포 RCC 환자 중 13명의 환자는 신장 생체 검사에서 푸르만(Fuhrman) 등급을 보고하지 않았다. 19명(57.6%)에서 종양의 업그레이드가 있었다. 병리학적인 푸르만 등급(Fuhrman grade) 3등급 이상(\geq III) 및 잠재 변수와 비교할 때 평균 HU가 유의한 차이를 보이지 않는 유일한 변수이다(p = 0.103).
- [0077] 결론적으로, 투명 세포 RCC에 대한 평균 HU는 수술 표본에서 푸르만 등급(Fuhrman grade) 3등급 이상(\geq III)을 예측하는 데 유용할 수 있다. 본 발명은 RCC에 대한 적극적인 감시를 선별하고 모니터링하는데 유용하다.
- [0079] 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(350)에 구비될 수 있다.
- [0080] 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 이해되지는 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.
- [0081] 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 구성

요소나 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.

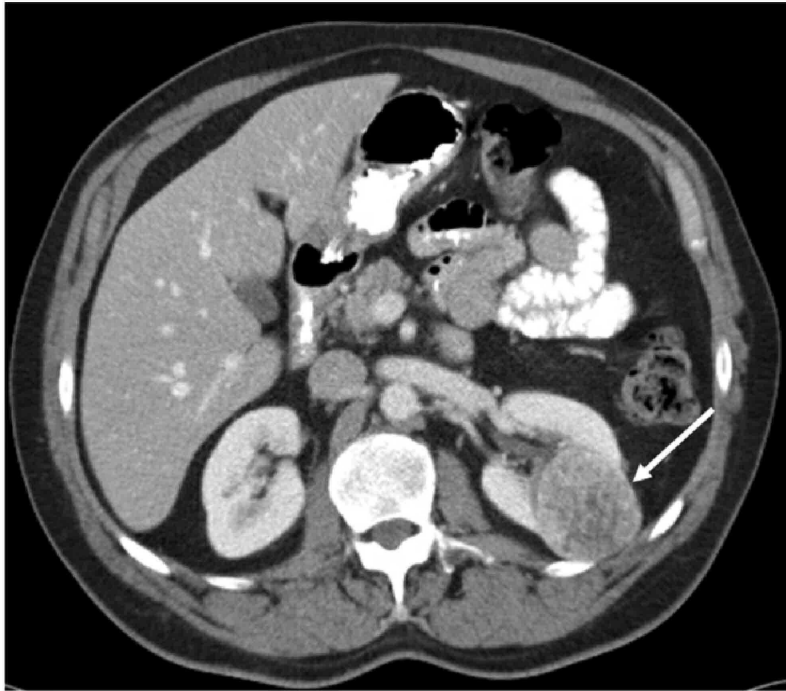
[0082] 본 발명이 본 발명의 기술적 사상 및 본질적인 특징을 벗어나지 않고 다른 형태로 구체화될 수 있음은 본 발명이 속한 분야 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 따라서, 상기 실시 예는 제한적인 것이 아니라 예시적인 모든 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 권리범위는 첨부된 청구항의 합리적 해석 및 본 발명의 균등한 범위 내 가능한 모든 변화에 의하여 결정되어야 한다.

도면

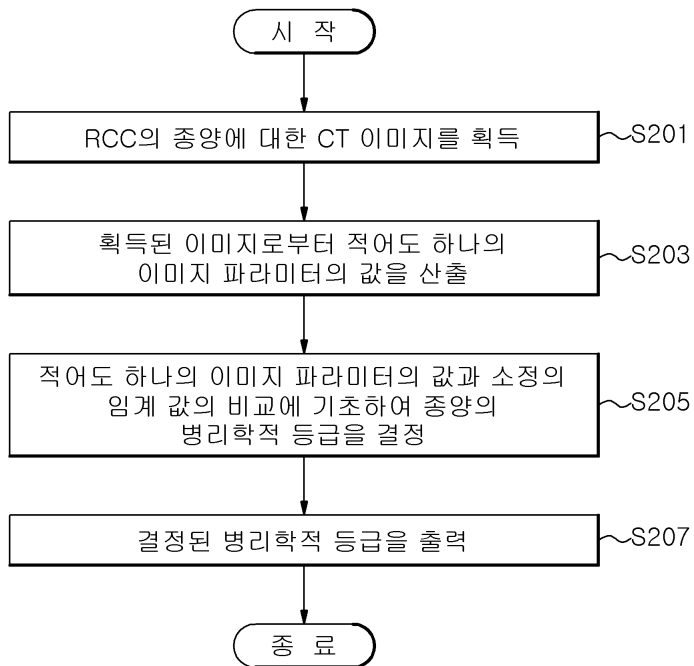
도면1a



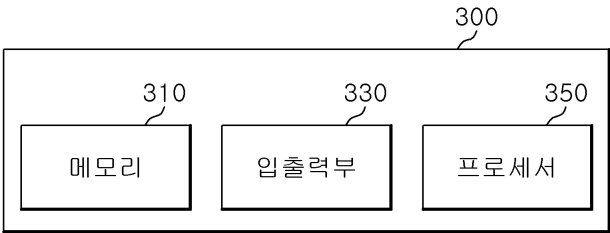
도면1b



도면2



도면3



도면4

변수		총계	양성	암	p 값
환자 수		373	16(4.3)	357(95.7)	
나이(세)		54.0(44.3-65.0)	46.6(39.1-67.1)	54.1(45.4-65.0)	0.347
성별	남성	273(73.2)	5(31.3)	268(75.1)	<0.001
	여성	100(26.8)	11(68.7)	89(24.9)	
BMI(kg/m ²)		24.6(22.7-27.0)	23.7(20.7-25.7)	24.7(22.7-27.2)	0.102
종양 크기(cm)		2.8(2.1-3.9)	2.2(1.4-2.6)	2.8(2.1-4.0)	0.008
종양 측면	우측	187(50.2)	9(56.3)	177(49.6)	0.603
	좌측	186(49.8)	7(43.7)	180(50.4)	
임상 단계	T1a	290(77.7)	15(93.8)	275(77.0)	0.010
	T1b	74(19.8)	1(6.3)	73(20.5)	
	T2	9(2.5)	0(0.0)	9(2.5)	
방법 유형	개방	169(45.3)	5(31.3)	164(45.9)	0.667
	복강경	171(45.8)	11(68.7)	160(44.8)	
	로봇	33(8.8)	0(0.0)	33(9.3)	

데이터는 n(%) 또는 중간 값 (중간구간 범위) 이다.

	양성		음			p 값
	AML	투여 세포	유두형 세포	혈색소 세포		
환자 수	12	323	17	17		
나이(세)	46.6(38.8-67.1)	53.8(44.3-64.8)	62.6(52.6-71.9)	59.5(41.5-72.5)	0.119	
성별(남성)	4(33.3)	247(76.5)	13(76.5)	8(47.1)	0.001	
측면(우측)	8(66.7)	156(48.3)	11(64.7)	10(58.8)	0.296	
종양 크기(cm)	1.8(1.3-2.6)	2.8(2.2-3.8)	2.8(1.5-4.2)	3.7(2.0-4.8)	0.004	
Fuhrman 등급		I	24(7.4)	1(5.9)	1(5.9)	0.019
		II	181(56.0)	5(29.4)	6(35.3)	
		III	111(34.4)	11(64.7)	7(41.2)	
		IV	7(2.2)	0(0.0)	3(17.6)	
픽셀 수	252.0(174.5-311.3)	567.0(320.0-1180.0)	552.0(212.0-1084.0)	1536.0(410.0-2017.5)	<0.001	
최소 HU	-22.0(-50.0-(-)8.0)	-16.0(-30.0-(-)6.0)	21.0(-31.0-8.5)	-14.0(-20.5-(-)7.0)	0.648	
최대 HU	56.0(24.0-78.5)	73.0(62.08-88.0)	97.0(66.5-117.0)	82.0(66.5-97.5)	0.003	
평균 HU	30.2(-14.9-37.6)	28.0(22.8-33.6)	37.7(22.1-42.9)	34.2(29.8-38.4)	0.007	
HU의 표준편차	16.0(12.0-17.2)	14.1(12.0-17.6)	15.3(12.2-25.6)	13.7(12.3-17.7)	0.788	

도면5

도면6

		FG(≤II)	FG(≤III)	p 값
투명 세포	환자 수	205(63.5)	118(36.5)	
	종양 크기(cm)	2.7(2.2-3.6)	3.1(2.2-4.7)	0.002
	픽셀 수	530.0(320.0-979.5)	790.0(354.8-1616.0)	0.001
	최소 HU	-16.0(-28.0-(-)6.0)	-17.5(-34.0-(-)6.8)	0.796
	최대 HU	70.0(59.0-84.0)	77.0(67.0-93.3)	0.108
	평균 HU	26.5(22.1-32.2)	30.6(26.2-36.4)	<0.001
	HU의 표준편차	13.9(11.6-17.3)	14.9(12.5-18.2)	0.017
유두형 세포	환자 수	6(35.3)	11(64.7)	
	종양 크기(cm)	2.1(1.3-2.5)	3.8(1.5-4.7)	0.018
	픽셀 수	332.0(170.0-582.0)	644.0(276.0-1684.0)	0.047
	최소 HU	6.0(-15.8-16.3)	-23.0(-40.0-(-)15.0)	0.060
	최대 HU	71.0(51.5-98.5)	103.0(71.0-120.0)	0.167
	평균 HU	35.5(21.1-55.3)	37.7(20.8-42.5)	0.658
	HU의 표준편차	13.4(10.2-16.4)	20.2(12.9-26.7)	0.029
혈색소 세포	환자 수	7(41.2)	10(58.8)	
	종양 크기(cm)	3.1(1.8-3.7)	4.5(2.0-5.1)	0.130
	픽셀 수	744.0(420.0-1536.0)	1908.5(303.0-2323.8)	0.107
	최소 HU	-16.0(-20.0-(-)9.0)	-12.0(-40.8-(-)6.0)	0.267
	최대 HU	78.0(64.0-93.0)	83.5(37.3-109.0)	0.359
	평균 HU	32.8(26.8-36.4)	34.8(31.9-40.4)	0.465
	HU의 표준편차	13.7(12.5-15.6)	14.1(11.9-20.1)	0.293

도면7

	단변량		다변량	
	승산비 (95% 신뢰구간)	p 값	승산비 (95% 신뢰구간)	p 값
종양 크기(≥3.8cm)	2.27(1.354-3.793)	0.002	2.15(1.259-3.680)	0.005
최소 HU (≥0.5)	1.99(0.983-4.032)	0.056		
최대 HU (≥66.5)	2.49(1.491-4.143)	<0.001	1.32(0.676-2.591)	0.414
평균 HU (≥29.1)	3.29(2.052-5.281)	<0.001	3.21(1.990-5.172)	<0.001
HU의 표준편차 (≥14.2)	1.62(1.028-2.559)	0.038	1.13(0.636-2.000)	0.681