



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월01일

(11) 등록번호 10-2184992

(24) 등록일자 2020년11월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/418 (2013.01)

A61B 5/7235 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0124839

(22) 출원일자 2018년10월19일

심사청구일자 2018년10월19일

(65) 공개번호 10-2020-0044294

(43) 공개일자 2020년04월29일

(56) 선행기술조사문헌

CN108648822 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 18 항

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

정준

서울특별시 강남구 언주로63길 20(역삼동)

배승준

서울특별시 강남구 언주로63길 20(역삼동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인인벤싱크

심사관 : 박승배

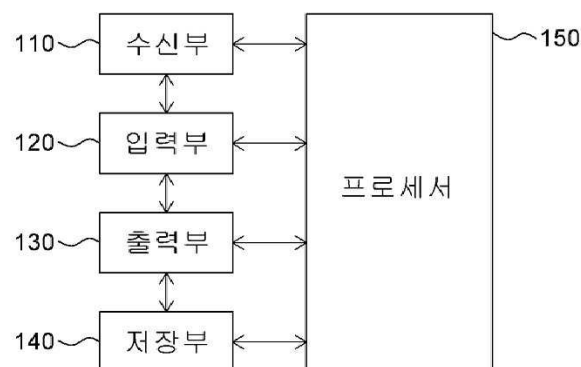
(54) 발명의 명칭 유방암 환자에서 수술 중 겨드랑이 림프절 전이 진단을 위한 디바이스

(57) 요약

본 명세서에서는, 개체로부터 분리된 림프절 및 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준을 측정하는 단계 및 측정된 임상 파라미터의 수준을 기초로 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 정보 제공용 디바이스가 제공된다.

대표도 - 도2a

100



(52) CPC특허분류
A61B 5/7275 (2013.01)

(72) 발명자
안성귀
서울특별시 강남구 언주로63길 20(역삼동)
육지현
서울특별시 강남구 언주로63길 20 미래의학연구센터

(56) 선행기술조사문헌
KR1020150043898 A*
US20170299570 A1*
US20150110716 A1
KR1020110111462 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

수신부 및 프로세서에 의해 수행되는 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법에 관한 것으로,

상기 수신부를 통해, 개체로부터 분리된 림프절 및 상기 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률, 상기 림프절의 크기 및 상기 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준을 수신하는 단계; 및

상기 프로세서를 통해, 측정된 상기 임상 파라미터의 수준을 기초로 상기 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함하고,

상기 평가하는 단계는,

상기 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하도록 구성된 노모그램에, 상기 임상 파라미터의 수준을 입력하는 단계,

상기 노모그램을 이용하여, 입력된 상기 임상 파라미터 수준에 기초하여 상기 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계, 및

산출된 상기 림프절 전이성 점수를 기초로 상기 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 임상 파라미터는,

상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률, 상기 림프절의 크기 및 상기 림프절의 강성을 포함하고,

상기 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계는,

상기 노모그램을 이용하여, 상기 임상 파라미터 각각에 대한 상기 림프절 전이성 점수를 합산하여 총 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계를 더 포함하고,

상기 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계는,

상기 총 림프절 전이성 점수를 기초로 상기 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계를 더 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 총 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계 이후에 수행되는,

상기 노모그램을 이용하여, 상기 총 림프절 전이성 점수를 전이성 확률로 변환하는 단계를 더 포함하고,

상기 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계는,

상기 전이성 확률을 기초로 상기 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하는 단계를 더 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

청구항 5

수신부 및 프로세서에 의해 수행되는 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법에 관한 것으로,

상기 수신부를 통해, 개체로부터 분리된 림프절 및 상기 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률, 상기 림프절의 크기 및 상기 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준을 수신하는 단계; 및

상기 프로세서를 통해, 상기 임상 파라미터의 수준을 기초로 상기 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함하고,

상기 임상 파라미터는,

상기 림프절의 탄성률, 상기 림프절의 크기 및 상기 림프절의 강성을 포함하고,

상기 평가하는 단계는,

상기 임상 파라미터의 수준을 기초로 전이성 확률을 산출하는 단계, 및

상기 전이성 확률을 기초로 상기 개체에 대한 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하는 단계를 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 전이성 확률은 하기 수학적 식 1로 산출되는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

[수학적 식 1]

$1/(1+e^{-A})$, $A = -4.9621 + (0.1461 \times \text{상기 림프절의 크기}) + 0.0347 \times \text{상기 림프절의 강성} + 0.5686 \times \text{상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률}$

청구항 7

제1항 또는 제5항에 있어서,

상기 림프절은, 감시 림프절 (sentinel lymph node) 이고,

상기 임상 파라미터의 수준은, 초음파, SWE (shear wave elastography) 및 MRE (magnetic resonance elastography) 방법 중 적어도 하나에 의해 측정된 것이고,

상기 평가하는 단계는,

상기 임상 파라미터의 수준을 기초로 상기 개체에 대한 겨드랑이 림프절 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 임상 파라미터는,

상기 감시 림프절의 크기를 포함하고,

상기 평가하는 단계는,

상기 감시 림프절의 크기가 7.5 mm 이상일 경우, 상기 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하는 단계를 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 임상 파라미터는,

상기 감시 림프절의 강성을 포함하고,

상기 평가하는 단계는,

상기 감시 림프절의 강성이 10 kPa 이상일 경우, 상기 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하는 단계를 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 임상 파라미터는,

상기 감시 림프절의 주변 지방 조직에 대한 상기 감시 림프절의 탄성률을 포함하고,

상기 평가하는 단계는,

상기 감시 림프절의 상기 탄성률이 1.5 이상일 경우, 상기 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하는 단계를 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법.

청구항 11

개체로부터 분리된 림프절 및 상기 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률, 상기 림프절의 크기 및 상기 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준을 수신하도록 구성된 수신부, 및

상기 수신부와 통신하도록 구성된 프로세서를 포함하고,

상기 프로세서는,

상기 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하도록 구성된 노모그램을 이용하여 상기 림프절 전이성 점수를 산출하고, 산출된 상기 림프절 전이성 점수를 기초로 상기 림프절의 전이성 여부를 평가하도록 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스.

청구항 12

삭제

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 임상 파라미터는,

상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률, 상기 림프절의 크기 및 상기 림프절의 강성을 포함하고,

상기 프로세서는,

상기 노모그램을 이용하여, 상기 임상 파라미터 각각에 대한 상기 림프절 전이성 점수를 합산하여 총 림프절 전이성 점수를 산출하고, 상기 총 림프절 전이성 점수를 기초로 상기 림프절의 전이성 여부를 평가하도록 더 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 프로세서는,

상기 노모그램을 이용하여, 상기 총 림프절 전이성 점수를 전이성 확률로 변환하고, 상기 전이성 확률을 기초로 상기 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하도록 더 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스

청구항 15

개체로부터 분리된 림프절 및 상기 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률, 상기 림프절의 크기 및 상기 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준을 수신하도록 구성된 수신부, 및

상기 수신부와 통신하도록 구성된 프로세서를 포함하고,

상기 프로세서는,

상기 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하도록 구성된 노모그램을 이용하여 상기 림프절 전이성 점수를 산출하고, 산출된 상기 림프절 전이성 점수를 기초로 상기 림프절의 전이성 여부를 평가하도록 구성되고,

상기 임상 파라미터는,

상기 림프절의 탄성률, 상기 림프절의 크기 및 상기 림프절의 강성을 포함하고,

상기 프로세서는,

상기 임상 파라미터의 수준을 기초로 전이성 확률을 산출하고, 상기 전이성 확률을 기초로 상기 개체에 대한 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하도록 더 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 전이성 확률은 하기 수학적 식 1로 산출되는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스.

[수학적 식 1]

$1/(1+e^{-A})$, $A = -4.9621 + (0.1461 \times \text{상기 림프절의 크기}) + 0.0347 \times \text{상기 림프절의 강성} + 0.5686 \times \text{상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률}$

청구항 17

제11항 또는 제15항에 있어서,

상기 림프절은, 감시 림프절이고,

상기 임상 파라미터의 수준은, SWE 또는 MRE 방법에 의해 측정된 것이고,

상기 프로세서는, 임상 파라미터의 수준을 기초로 개체에 대한 겨드랑이 림프절 전이성 여부를 평가하도록 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 임상 파라미터는,

상기 감시 림프절의 크기를 포함하고,

상기 프로세서는,

상기 감시 림프절의 크기가 7.5 mm 이상일 경우, 상기 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하도록 더 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스.

청구항 19

제17항에 있어서,

상기 임상 파라미터는,

상기 감시 림프절의 강성을 포함하고,

상기 프로세서는,

상기 감시 림프절의 강성이 10 kPa 이상일 경우, 상기 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하도록 더 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스.

청구항 20

제17항에 있어서,

상기 감시 림프절의 주변 지방 조직에 대한 상기 감시 림프절의 탄성률을 포함하고,

상기 프로세서는,

상기 감시 림프절의 상기 탄성률이 1.5 이상일 경우, 상기 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하도록 더 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 림프절의 전이성에 관한 정보를 제공하는 방법 및 디바이스에 관한 것으로, 보다 구체적으로 개체로부터 분리된 생물학적 시료에 대한 임상 파라미터의 수준을 기초로 림프절 전이성 여부를 평가하도록 구성된, 림프절의 전이성에 관한 정보를 제공하는 방법 및 이를 이용한 디바이스에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 겨드랑이 림프절 (axillary lymph node) 전이는 유방암의 예후를 결정하는 중요한 인자이다. 겨드랑이 림프절 전이성 여부판단하기 위해, 수술 중 감시 림프절 생검법 (Sentinel lymph node biopsy, SLNB) 을 시행하는 것이 현재 표준 방법으로서 이용되고 있다.

[0003] 감시 림프절은, 유방 내의 종양으로부터 림프관을 통해 암세포의 전이가 가장 먼저 이루어지는 겨드랑이 림프절이다. 따라서, 감시 림프절 전이 여부에 따라, 전체 겨드랑이 림프절의 전이 여부를 예측할 수 있다.

[0004] 이러한 이유로, 유방암 수술 중 수행되는 감시 림프절 생검의 병리학적 평가는, 유방암 수술 중 전체 겨드랑이 림프절 절제술을 시행해야 하는지 여부를 결정할 수 있어 추가적인 수술을 피할 수 있게 한다. 뿐만 아니라, 불필요한 겨드랑이 림프절 절제술을 피함으로써, 그에 따른 부작용, 예를 들어 림프부종 (lymphedema), 장액종 (seroma) 등의 발생을 줄이는 것에 기여할 수 있다.

[0005] 하지만, 수술 중 시행되는 감시 림프절 생검은 숙련된 병리학자에 의해 수행되어야 하며, 고가의 장비가 요구될 수 있음에 따라, 긴 수술 시간 및 비용의 증가를 야기할 수 있는 단점이 있다.

[0006] 이러한 이유로 겨드랑이 림프절 전이를 쉽고 간단하게 예측할 수 있는 새로운 방법에 대한 개발이 지속적으로 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] 횡파 탄성 영상기법 (Shear wave elastography, SWE) 은, 초음파 기술로서 대상 병변의 탄력성 매개 변수를 정량적으로 계산하여 평균 강성 (stiffness), 최소 강성, 최대 강성, 탄성도 (elasticity) 표준 편차 및 인접 조직에 대한 유방 병변의 탄성률 (elasticity ratio) 과 같은 값을 제공할 수 있다. 특히, 악성 종양이나 전이된 림프절의 경우 주변의 정상 조직이나 양성 종양에 비해 세포 밀도가 높아지기 때문에 SWE로 측정했을 때 강성이 높게 나타난다. 이런 SWE의 특성을 이용하여 생체 내 (in vivo) 암 병변을 진단할 수 있다.

[0009] 따라서, 본 발명의 발명자들은, 감시 림프절 생검법의 단점을 보완하고 보다 쉽게 감시 림프절 전이 여부를 판단할 수 있는 방안으로, SWE에 주목하였다.

[0010] 나아가, 본 발명의 발명자들은 SWE에 의해 측정된 다양한 임상적 파라미터를 통해 겨드랑이 림프절의 전이 여부를 예측 가능할 것을 기대할 수 있었다.

[0011] 특히, 생체 내의 병변을 SWE로 평가하는 것에 비해서 개체로부터 분리된 감시 림프절과 같은 생물학적 시료에 대하여, 생체 외에서 (ex vivo) 강성, 인접 지방 조직에 대한 탄성률과 같은 임상 파라미터를 측정했을 때, 생체 내에서 상기 임상 파라미터를 측정했을 때 보다 정확한 값을 획득할 수 있다.

- [0012] 결과적으로, 본 발명의 발명자들은, 생체 외에서 개체로부터 분리된 겨드랑이 림프절을 분석했을 때, 전이된 겨드랑이 림프절이 정상 겨드랑이 림프절에 비해 크기가 크고 SWE의 파라미터인 평균 강성 (stiffness), 최소 강성, 최대 강성, 탄성도 (elasticity) 표준 편차 및 인접 조직에 대한 유방 병변의 탄성률 (elasticity ratio) 이 높은 것을 확인할 수 있었다.
- [0013] 더 나아가서, 본 발명의 발명자들은, 림프절의 크기, 림프절의 강성 및 주변 지방 조직에 대한 탄성률과 같은 생체 외에서 측정된 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절의 전이성 여부를 예측하도록 구성된 노모그램 (nomogram) 을 더 개발하였다.
- [0014] 구체적으로, 상기 노모그램을 임상 파라미터의 수준에 기초하여 전이성 점수를 산출하고, 산출된 점수를 기초로 개체에 대한 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하도록 설계하였다.
- [0015] 본 발명의 발명자들은, 개발한 노모그램이 수술 중 제거된 감시 림프절의 전이 유무를 병리학적 검사 없이도 쉽게 예측할 수 있을 것으로 생각하였다. 이를 증명하기 위해 새로운 유방암 환자군에서 감시 림프절 전이 유무를 예측하기 위해 개발한 노모그램을 적용했을 때 높은 AUC 값으로 겨드랑이 림프절 전이성 여부에 대하여 신뢰도 높은 진단적 평가를 제공하는 것을 확인할 수 있었다.
- [0016] 종합해보면, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 개체로부터 분리된 생물학적 시료인 감시 림프절에 대하여, 림프절의 크기, 림프절의 평균 강성 및 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률을 측정하고, 이 세가지 임상 파라미터를 기초로 한 노모그램을 이용하여 각 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 쉽고 간단하게 평가할 수 있는 방법을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명이 해결하고자 하는 또 다른 과제는, 개체로부터 분리된 림프절 및 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 임상 파라미터의 수준을 수신하도록 구성된 수신부, 및 임상 파라미터의 수준을 기초로 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 평가하도록 구성된 파라미터를 포함하는, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스를 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

- [0019] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법이 제공된다. 이때, 본 발명의 정보 제공 방법은, 개체로부터 분리된 림프절 및 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률 (elasticity ratio), 림프절의 크기 및 림프절의 강성 (stiffness)으로 구성된 세 가지 임상 파라미터의 수준을 측정하는 단계 및 측정된 임상 파라미터의 수준을 기초로 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함한다.
- [0020] 본 발명의 특징에 따르면, 평가하는 단계는, 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하도록 구성된 노모그램에, 임상 파라미터의 수준을 입력하는 단계, 노모그램을 이용하여 입력된 임상 파라미터 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계, 및 산출된 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0021] 본 발명의 다른 특징에 따르면 임상 파라미터는, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성을 포함할 수 있다. 나아가, 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계는, 노모그램을 이용하여, 임상 파라미터 각각에 대한 림프절 전이성 점수를 합산하여 총 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계를 포함할 수 있다. 또한, 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계는, 총 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명의 정보 제공 방법은, 총 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계 이후에 수행되는, 노모그램을 이용하여 총 림프절 전이성 점수를 전이성 확률로 변환하는 단계를 포함할 수 있다. 또한, 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계는, 전이성 확률을 기초로 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성을 포함할 수 있다. 또한, 평가하는 단계는, 임상 파라미터의 수준을 기초로 전이성 확률을 산출하는 단계, 및 전이성 확률을 기초로 개체에 대한 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하는 단계를 포함할 수

있다.

- [0024] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 전이성 확률은 하기 수학적 식 1로 산출될 수 있다.
- [0025] [수학적 식 1]
- [0026] $1/(1+e^{-A})$, $A = -4.9621 + (0.1461 \times \text{상기 림프절의 크기}) + 0.0347 \times \text{상기 림프절의 강성}) + 0.5686 \times \text{상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률})$
- [0027] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 림프절은, 감시 림프절 (sentinel lymph node) 이고, 임상 파라미터의 수준은, 초음파와 그에 기반한 SWE (shear wave elastography) 방법에 의해 측정될 수 있다. 나아가, 평가하는 단계는, 임상 파라미터의 수준을 기초로 개체에 대한 겨드랑이 림프절 전이성 여부를 평가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는, 감시 림프절의 크기를 포함할 수 있다. 또한, 평가하는 단계는, 감시 림프절의 크기가 7.5 mm 이상일 경우, 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는, 감시 림프절의 강성을 포함할 수 있다. 평가하는 단계는, 감시 림프절의 강성이 10 kPa 이상일 경우, 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는, 감시 림프절의 주변 지방 조직에 대한 감시 림프절의 탄성률을 포함할 수 있고, 평가하는 단계는 감시 림프절의 탄성률이 1.5 이상일 경우, 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0031] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위해, 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스가 제공된다. 본 발명의 정보 제공용 디바이스는, 개체로부터 분리된 림프절 및 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성의 세가지 임상 파라미터의 수준을 수신하도록 구성된 수신부, 및 수신부와 통신하도록 구성된 프로세서를 포함한다. 이때, 프로세서는, 임상 파라미터의 수준을 기초로 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 평가하도록 구성된다.
- [0032] 본 발명의 특징에 따르면, 프로세서는 노모그램을 이용하여 임상 파라미터 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하고, 산출된 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하도록 구성될 수 있다. 본 발명의 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성을 포함할 수 있다. 나아가, 프로세서는, 노모그램을 이용하여 임상 파라미터 각각에 대한 림프절 전이성 점수를 합산하여 총 림프절 전이성 점수를 산출하고, 총 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하도록 더 구성될 수 있다. 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 프로세서는 노모그램을 이용하여 총 림프절 전이성 점수를 전이성 확률로 변환하고, 전이성 확률을 기초로 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하도록 구성될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성을 포함하고, 프로세서는 임상 파라미터의 수준을 기초로 전이성 확률을 산출하고, 전이성 확률을 기초로 개체에 대한 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하도록 구성될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 전이성 확률은 하기 수학적 식 1로 산출될 수 있다.
- [0035] [수학적 식 1]
- [0036] $1/(1+e^{-A})$, $A = -4.9621 + (0.1461 \times \text{상기 림프절의 크기}) + 0.0347 \times \text{상기 림프절의 강성}) + 0.5686 \times \text{상기 지방 조직에 대한 상기 림프절의 탄성률})$
- [0037] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 상 파라미터의 수준은, 초음파와 그에 기반한 SWE 방법에 의해 측정될 수 있다. 나아가, 프로세서는 임상 파라미터의 수준을 기초로 개체에 대한 겨드랑이 림프절 전이성 여부를 평가하도록 더 구성될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는 감시 림프절의 크기를 포함할 수 있다. 나아가, 프로세서는, 감시 림프절의 크기가 7.5 mm 이상일 경우, 상기 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하도록

구성될 수 있다.

[0039] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는 감시 림프절의 강성을 포함할 수 있다. 나아가, 프로세서는 감시 림프절의 강성이 10 kPa 이상일 경우, 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하도록 구성될 수 있다.

[0040] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 임상 파라미터는 감시 림프절의 주변 지방 조직에 대한 감시 림프절의 탄성률을 포함할 수 있다. 나아가, 프로세서는 감시 림프절의 탄성률이 1.5 이상일 경우, 개체가 전이성 겨드랑이 림프절을 갖는 것으로 평가하도록 구성될 수 있다.

[0041] 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 아니 된다.

발명의 효과

[0042] 본 발명은, 유방암 예후에 있어서 중요한 인자일 수 있는 겨드랑이 림프절 전이에 대하여 정보를 제공할 수 있는 효과가 있다. 보다 구체적으로 본 발명은, 감시 림프절의 전이성 여부에 대한 정보를 제공할 수 있음에 따라, 의료진이 겨드랑이 림프절의 절제 여부를 보다 용이하게 결정할 수 있다.

[0043] 또한, 본 발명은, 불필요한 겨드랑이 림프절 절제술을 줄임으로써 그에 따른 부작용, 예를 들어 림프부종, 장액종의 발생을 줄이는 것에 기여할 수 있다.

[0044] 특히, 본 발명은 SWE를 이용함에 따라, 감시 림프절 생검법과 같은 종래의 림프절 전이성 예측 시스템이 갖는 문제점을 극복할 수 있는 효과가 있다. 보다 구체적으로, 본 발명은, 숙련된 병리학자에 의해 수행되어야 하며, 고가의 장비가 요구될 수 있음에 따라 긴 수술 시간 및 비용의 증가를 야기할 수 있는 감시 림프절 생검법의 단점을 극복할 수 있는 효과가 있다.

[0045] 뿐만 아니라, 본 발명은, 개체로부터 분리된 감시 림프절과 같은 생물학적 시료, 즉 생체 외에서 (*ex vivo*) 측정된 임상 파라미터 수준을 이용함에 따라, 생체 내에서 (*in vivo*) 측정된 임상 파라미터를 이용한 방법보다 재현성 높은 림프절 전이성 여부의 예측 결과를 제공할 수 있는 효과가 있다.

[0046] 나아가, 본 발명은 생체 내에서 측정된 임상 파라미터를 이용한 방법보다 임상적으로 정확한 정보를 제공할 수 있는 효과가 있다.

[0047] 한편, 본 발명은 림프절의 크기, 림프절의 강성 및 주변 지방 조직에 대한 탄성률과 같은 생체 외에서 측정된 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절의 전이성 여부를 예측하도록 구성된 노모그램에 기초하여, 림프절 전이 여부를 대한 정보를 제공할 수 있는 효과가 있다.

[0048] 보다 구체적으로, 본 발명은 임상 파라미터의 수준에 기초하여 전이성 점수를 산출하고, 산출된 점수를 기초로 개체에 대한 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하도록 설계된 노모그램을 제공함으로써, 림프절 전이, 특히 겨드랑이 림프절 전이에 대하여 신뢰도 높은 진단적 평가를 제공할 수 있는 효과가 있다.

[0049] 나아가, 본 발명은, 본 발명의 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 디바이스에 기초한 림프절 전이성 예측 시스템을 제공할 수 있어, 의료진은 숙련도에 관계 없이 개체에 대한 겨드랑이 림프절 절개를 정확하고 빠르게 결정할 수 있다.

[0050] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 명세서 내에 포함되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0051] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법 및 디바이스에 기초한 림프절 전이성 예측 시스템을 예시적으로 도시한 것이다.

도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스의 구성을 예시적으로 도시한 것이다.

도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스의 입-출력부를 예시적으로 도시한 것이다.

도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법의 절차를 예시적으로 도시한 것이다.

도 4는 본 발명의 다양한 실시예에 이용되는 노모그램을 예시적으로 도시한 것이다.

도 5는 감시 림프절 전이 여부에 따른 임상 파라미터의 수준 변화를 도시한 것이다.

도 6a 및 6b는 본 발명의 다양한 실시예에 이용되는 노모그램에 대한 평가 결과를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 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.
- [0053] 본 발명의 실시예를 설명하기 위한 도면에 개시된 형상, 크기, 비율, 각도, 개수 등은 예시적인 것이므로 본 발명이 도시된 사항에 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명을 설명함에 있어서, 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명은 생략한다. 본 명세서 상에서 언급된 '포함한다', '갖는다', '이루어진다' 등이 사용되는 경우, '~만'이 사용되지 않는 이상 다른 부분이 추가될 수 있다. 구성요소를 단수로 표현한 경우에 특별히 명시적인 기재 사항이 없는 한 복수를 포함하는 경우를 포함한다.
- [0054] 구성요소를 해석함에 있어서, 별도의 명시적 기재가 없더라도 오차 범위를 포함하는 것으로 해석한다.
- [0055] 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.
- [0056] 본 명세서의 해석의 명확함을 위해, 이하에서는 본 명세서에서 사용되는 용어들을 정의하기로 한다.
- [0057] 본 명세서에서 사용되는 용어, "개체"는 림프절 전이 여부를 평가하고자 하는 대상을 의미할 수 있다. 한편, 본원 명세서 내에서 개체는 임상적으로 유방암이 발병한 개체로서, 겨드랑이 림프절의 전이성을 예측하고자 하는 대상일 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 용어, "생물학적 시료"는 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 생체 외에서 평가하기 위해 상기 개체로부터 분리된 시료를 의미할 수 있다. 보다 구체적으로, 본원 명세서 내에서 생물학적 시료는, 개체로부터 분리된 림프절 및 림프절 주변의 지방 조직을 포함할 수 있다. 그러나, 생물학적 시료는 이에 제한되지 않고, 임상 파라미터를 측정하여 림프절의 전이 여부가 평가될 수 있는 한, 보다 다양한 시료가 생물학적 시료로서 이용될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 시료는, 림프절 내에 존재하는 암 조직일 수도 있다.
- [0059] 본 명세서에서 사용되는 용어, "임상 파라미터"는, 림프절의 전이성과 연관된 임상학적 변수를 의미할 수 있다. 보다 구체적으로, 임상 파라미터는 겨드랑이 림프절 절제에 대하여 정보를 제공할 수 있는, 감시 림프절(sentinel lymph node)의 전이성과 연관된 임상학적 변수일 수 있다.
- [0060] 예를 들어, 임상 파라미터는, 림프절 및 림프절의 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여 측정된 파라미터의 수준으로서, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성 중 적어도 하나일 수 있다. 보다 구체적으로, 전이성의 림프절은 세포 밀도가 비 전이성 림프절 (또는 주변 지방 조직)에서보다 높을 수 있다. 이에, 전이성을 갖는 림프절은, 비 전이성 림프절에 비하여 상대적으로 크기가 크고, 강성이 높으며, 탄성률이 높을 수 있다. 이에, 상기와 같은 임상 파라미터의 수준은, 림프절의 전이성에 관한 정보를 제공할 수 있다.
- [0061] 한편, 본 발명의 명세서 내에 개시된 림프절은 감시 림프절일 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 임상 파라미터는, 감시 림프절의 지방 조직에 대한 탄성률, 감시 림프절의 크기 및 감시 림프절의 강성 중 적어도 하나일 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 임상 파라미터는 감시 림프절의 지방 조직에 대한 탄성률, 감시 림프절의 크기 및 감시 림프절의 강성을 모두 포함할 수 있다.
- [0062] 한편, 본 발명의 임상 파라미터의 수준은 SWE (shear wave elastography) 또는 MRE (magnetic resonance

elastography) 방법에 의해 측정될 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 임상 파라미터의 수준은 SWE에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 유방암으로 확진된 개체로부터 분리된 감시 림프절은, SWE 방법에 의해 생체 외에서 임상 파라미터의 수준이 측정될 수 있다.

- [0063] 본 명세서에서 사용되는 용어, "노모그램"은, 임상 파라미터의 수준을 입력 받고 이를 기초로 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 확률적으로 예측하여 출력하도록 구축된 모형을 의미할 수 있다.
- [0064] 보다 구체적으로, 본원 명세서 내에 개시된 노모그램은, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성과 같은 임상 파라미터의 수준을 변수로 이용하여, 이들 파라미터의 수준과 림프절 전이성의 상관관계를 추정하고, 림프절 전이성을 확률적으로 예측하도록 구성될 수 있다.
- [0065] 예를 들어, 노모그램은, 감시 림프절의 지방 조직에 대한 탄성률, 감시 림프절의 크기 및 감시 림프절의 강성의 임상 파라미터의 수준 각각에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하고, 각각의 림프절 전이성 점수를 합산하여 총 림프절 전이성 점수를 산출하고, 총 림프절 전이성 점수를 림프절 전이성 확률로 변환하여, 최종적으로 개체의 감시 림프절에 대한 전이성 여부를 확률적으로 산출하도록 구성될 수 있다.
- [0066] 한편, 본 발명의 노모그램은, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성과 같은 임상 파라미터의 수준을 입력받도록 구성된 '입력 노모그램' 및 상기 임상 파라미터를 기초로 림프절 전이성 점수 및 림프절 전이성 확률을 산출하여 출력하도록 구성된 '출력 노모그램'으로 구성될 수 있다. 그러나, 본 발명의 노모그램의 구성은 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0067] 이하에서는 도 1, 2a 및 2b를 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 및 이를 이용한 림프절 전이성 예측 시스템에 관하여 구체적으로 설명한다.
- [0068] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법 및 디바이스에 기초한 림프절 전이성 예측 시스템을 예시적으로 도시한 것이다. 도 2a는 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스의 구성을 예시적으로 도시한 것이다. 도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스의 입-출력부를 예시적으로 도시한 것이다.
- [0069] 먼저, 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절 전이성 예측 시스템 (1000) 은, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100), 탄성도 측정 장치 (200) 및 개체로부터 획득된 림프절 (300) 로 구성되어 있다.
- [0070] 보다 구체적으로, 림프절 전이성 예측 시스템 (1000) 에서, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 는, 개체로부터 분리된 림프절 (300) 예를 들어, 감시 림프절에 대하여 탄성도 측정 장치 (200) 에 의해 측정된 다양한 임상 파라미터의 수준을 수신하도록 구성될 수 있다. 이때, 탄성도 측정 장치 (200) 는 SWE 모드를 수행할 수 있는 초음파 장치일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 한편, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 는 생체 외에서 측정된 개체의 림프절 (300) 의 임상 파라미터의 수준을 기초로 림프절 전이성 여부에 대한 평가하도록 더 구성될 수 있다.
- [0071] 예를 들어, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 는, 림프절의 크기, 평균 강성, 주변 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률을 기초로, 림프절 전이성 점수를 각각 산출하고, 이를 기초로 겨드랑이 림프절 전이성 확률을 산출하고, 이를 출력하도록 구성될 수 있다.
- [0072] 이에, 의료진은, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 에 의해 출력된 림프절 전이성에 관한 확률적 정보, 즉, 림프절 전이성 확률을 기초로, 개체에 대하여 겨드랑이 림프절 전이성을 확인하고, 겨드랑이 림프절 절개술의 수행 여부를 용이하게 결정할 수 있다.
- [0073] 보다 구체적으로, 도 2a를 참조하면, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 는 수신부 (110), 입력부 (120), 출력부 (130), 저장부 (140) 및 프로세서 (150) 를 포함한다.
- [0074] 구체적으로 수신부 (110) 는 탄성도 측정 장치 (200) 로부터 림프절 (300) 에 대하여 측정된, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준을 수신하도록 구성될 수 있다.
- [0075] 입력부 (120) 는 키보드, 마우스, 터치 스크린 패널 등 제한되지 않는다. 입력부 (120) 는 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 를 설정하고, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 의 동작을 지시할 수 있다. 한편, 입력부 (120) 는, 림프절 (300) 에 대하여 미리 측정된 지방 조직에 대한 림프절의 탄

성물, 림프절의 크기 및 림프절의 강성과 같은 임상 파라미터의 수준을 직접 입력 받도록 더 구성될 수 있다.

- [0076] 출력부 (130) 는 수신부 (110) 에 수신된, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성물, 림프절의 크기 및 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준을 표시하도록 구성될 수 있다. 나아가, 출력부 (130) 는 프로세서 (150) 에 의해 산출된 림프절 전이성 점수, 림프절 전이성 확률 등을 표시할 수 있다. 즉, 출력부 (130) 는 프로세서 (150) 에 의해 예측된 림프절 전이성과 연관된 정보를 디스플레이 적으로 표시할 수 있다.
- [0077] 한편, 본 발명의 다양한 실시예에서 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 는, 입력부 (120) 및 출력부 (130) 가 터치 스크린 패널로서 제공될 수 있다. 즉, 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 는 입-출력이 동시에 가능하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 2b를 참조하면, 의료진은, 입력 모노그램 (122) 을 통해 외부로부터 측정된 림프절 (300) 에 대한 임상 파라미터의 수준을 직접 입력할 수 있고, 출력 모노그램 (132) 을 통해 후술할 프로세서 (150) 에 의해 예측된 림프절 전이성과 연관된 정보를 확인할 수 있다.
- [0078] 저장부 (140) 는 수신부 (110) 를 통해 수신한 림프절 (300) 에 대한 임상 파라미터의 수준을 저장하고, 입력부 (120) 를 통해 설정된 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 의 지시를 저장하도록 구성될 수 있다. 나아가, 저장부 (140) 는 입력부 (120) 에 입력된, 림프절 (300) 에 대하여 미리 측정된 임상 파라미터의 수준을 저장하도록 더 구성될 수 있다. 또한, 저장부 (140) 는 후술될 프로세서 (150) 에 의해 산출된 림프절 전이성 점수, 림프절 전이성 확률 및 림프절 전이성과 연관된 정보를 저장하도록 구성될 수 있다. 그러나, 전술한 것에 제한되지 않고 저장부 (140) 는 프로세서 (150) 에 의해 결정된 다양한 정보들을 저장할 수 있다.
- [0079] 프로세서 (150) 는 림프절의 전이성에 관한 정보 제공용 디바이스 (100) 의 정확한 예측 결과를 제공하기 위한 구성요소일 수 있다. 이때, 프로세서 (150) 는, 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하도록 구성된 노모그램을 이용하여 림프절 전이성 점수를 산출하고, 산출된 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하도록 구성될 수 있다.
- [0080] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 프로세서 (150) 는 노모그램을 이용하여, 임상 파라미터 각각에 대한 상기 림프절 전이성 점수를 합산하여 총 림프절 전이성 점수를 산출하고, 총 림프절 전이성 점수를 기초로 림프절의 전이성 여부를 평가하도록 더 구성될 수 있다.
- [0081] 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 프로세서 (150) 는 노모그램을 이용하여, 총 림프절 전이성 점수를 전이성 확률로 변환하고, 전이성 확률을 기초로 상기 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하도록 더 구성될 수 있다.
- [0082] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 프로세서 (150) 는, 임상 파라미터의 수준을 기초로 전이성 겨드랑이 림프절 여부를 결정하도록 더 구성될 수 있다. 예를 들어, 프로세서 (150) 는 감시 림프절의 크기가 7.5 mm 이상일 경우, 감시 림프절의 크기가 7.5 mm 미만인 림프절을 갖는 개체보다 겨드랑이 림프절에 대한 전이성 확률이 높은 것으로 평가하도록 구성될 수 있다. 나아가, 프로세서 (150) 는 감시 림프절의 강성이 10 kPa 이상일 경우, 감시 림프절의 강성이 10 kPa 미만인 림프절을 갖는 개체보다 겨드랑이 림프절에 대한 전이성 확률이 높은 것으로 평가하도록 구성될 수 있다. 또한, 나아가, 프로세서 (150) 는 감시 림프절의 주변 지방 조직에 대한 상기 감시 림프절의 탄성물이 1.5 이상일 경우, 상기 탄성물이 1.5 미만인 개체보다 겨드랑이 림프절에 대한 전이성 확률이 높은 것으로 평가하도록 구성될 수 있다.
- [0083] 이에, 프로세서 (150) 는, 림프절 전이성, 특히 겨드랑이 림프절 전이성과 관련된 정보를 제공할 수 있음에 따라, 의료진으로 하여금 개체에 대한 겨드랑이 림프절 절개 여부를 보다 용이하게 결정하도록 할 수 있다.
- [0084] 이하에서는 도 3을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법을 구체적으로 설명한다. 도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법의 절차를 예시적으로 도시한 것이다.
- [0085] 도 3을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법은 먼저 개체로부터 분리된 림프절 및 상기 림프절 주변 지방 조직을 포함하는 생물학적 시료에 대하여, 지방 조직에 대한 림프절의 탄성물, 림프절의 크기 및 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준을 측정하고 (S310), 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하도록 구성된 노모그램에, 임상 파라미터의 수준을 입력한다 (S320). 그 다음, 노모그램을 이용하여, 입력된 임상 파라미터 수준에 기초하여 림프절 전이성 점수를 산출하고 (S330), 최종적으로 림프절 전이성 점수에 기초하여 림프절의 전이성 여부가 평가된다 (S340).

- [0086] 보다 구체적으로, 측정하는 단계 (S310)에서는 SWE 모드를 수행할 수 있는 초음파에 기초한 탄성도 측정 장치를 이용하여 림프절에 대한 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성 중 적어도 하나가 측정될 수 있다.
- [0087] 본 발명의 특징에 따르면, 측정하는 단계 (S310)에서는 감시 림프절을 생물학적 시료로 이용하여, 이에 대한 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성이 측정될 수 있다.
- [0088] 다음으로, 임상 파라미터의 수준을 입력하는 단계 (S320)에서는, 전술한 측정하는 단계 (S310)에서 획득한 림프절에 대한 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준이, 노모그램에 입력될 수 있다. 이때, 노모그램은, 임상 파라미터의 수준을 입력 받고 이를 기초로 개체에 대한 림프절 전이성 여부를 확률적으로 예측하여 출력하도록 구축된 모형일 수 있다.
- [0089] 한편, 본 발명의 특징에 따르면, 임상 파라미터의 수준을 입력하는 단계 (S320)에서는 미리 측정된 림프절에 대한 탄성률, 림프절의 크기 및 림프절의 강성 중 적어도 하나의 임상 파라미터의 수준이 입력 노모그램을 통해 입력될 수 있다.
- [0090] 다음으로, 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계 (S330)에서는, 노모그램에 의해, 입력된 임상 파라미터 각각의 수준에 대한 림프절 전이성 점수가 산출된다.
- [0091] 본 발명의 특징에 따르면, 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계 (S330)에서는, 임상 파라미터 각각에 대한 림프절 전이성 점수가 합산되어 총 림프절 전이성 점수가 산출될 수 있다.
- [0092] 한편, 본 발명의 다른 특징에 따르면, 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계 (S330) 이후에, 노모그램을 이용하여 총 림프절 전이성 점수를 전이성 확률로 변환하는 단계가 더 수행될 수 있다.
- [0093] 보다 구체적으로, 확률로 변환하는 단계에서 림프절 전이성 확률은, 각 임상 파라미터의 수준 (림프절 전이성 점수)과 림프절 전이성의 상관 관계를 추정하고, 림프절 전이성을 확률적으로 예측하도록 구축된 노모그램에 의해 변환될 수 있다.
- [0094] 본 발명의 특징에 따르면, 확률로 변환하는 단계에서 림프절 전이성 확률은, 하기 [수학식 1]에 의해 임상 파라미터의 수준의 원 데이터를 기초로 산출될 수도 있다.
- [0095] [수학식 1]
- [0096] $1/(1+e^{-A})$, $A = -4.9621 + (0.1461 \times \text{림프절의 크기}) + 0.0347 \times \text{림프절의 강성} + 0.5686 \times \text{지방 조직에 대한 림프절의 탄성률}$
- [0097] 즉, 림프절의 크기 (mm), 림프절의 강성 (kPa) 및 림프절의 탄성률에 기초하여, 림프절 전이성에 대한 확률이 산출될 수 있다.
- [0098] 마지막으로, 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계 (S340)에서는, 림프절 전이성 점수를 산출하는 단계 (S330)에서 산출된 임상 파라미터 각각에 대한 림프절 전이성 점수에 기초하여 개체에 대한 림프절 전이성 여부가 평가될 수 있다.
- [0099] 본 발명의 특징에 따르면, 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계 (S340)에서는 총 림프절 전이성 점수에 기초하여, 개체에 대한 림프절 전이성 여부가 평가될 수 있다.
- [0100] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 림프절의 전이성 여부를 평가하는 단계 (S340)에서는, 전술한 노모그램에 의해 산출된 전이성 확률을 기초로 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하는 단계가 더 수행될 수 있다.
- [0101] 한편, 본 발명의 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법은 이에 제한되는 것이 아니다. 예를 들어, 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 본 발명의 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법은, 노모그램의 이용 없이 개체로부터 분리한 림프절에 대하여 생체 외에서 측정된 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절 전이성에 관한 정보를 제공하도록 구성될 수 있다.
- [0102] 보다 구체적으로 본 발명의 다른 실시예에 따르면, 본 발명의 정보 제공 방법은, 감시 림프절의 크기가 7.5 mm 이상으로 결정될 경우, 감시 림프절의 크기가 7.5 mm 미만인 림프절을 갖는 개체보다 겨드랑이 림프절에 대한 전이성 확률이 높은 것으로 평가하도록 구성될 수 있다. 나아가, 본 발명의 정보 제공 방법은, 감시 림프절의 강성이 10 kPa 이상일 경우, 감시 림프절의 강성이 10 kPa 미만인 림프절을 갖는 개체보다 겨드랑이 림프절에 대한 전이성 확률이 높은 것으로 평가하도록 구성될 수 있다. 또한, 나아가, 본 발명의 정보 제공 방법은, 감시 림프절의 주변 지방 조직에 대한 상기 감시 림프절의 탄성률이 1.5 이상일 경우, 상기 탄성률이 1.5 미만인

개체보다 겨드랑이 림프절에 대한 전이성 확률이 높은 것으로 평가하도록 구성될 수 있다.

[0103] 이상의 절차에 따라, 본 발명의 일 실시예에 따른 치료 반응에 관한 정보 제공 방법은, 림프절 전이성, 특히 겨드랑이 림프절 전이성에 대한 정보를 제공할 수 있다. 이에, 의료진은 개체에 대한 겨드랑이 림프절 절개 여부를 보다 용이하게 결정할 수 있다.

[0104] 이하에서는, 본 발명의 다양한 실시예에서 이용되는 노모그램의 구성을 보다 구체적으로 설명한다. 도 4는 본 발명의 다양한 실시예에 이용되는 노모그램을 예시적으로 도시한 것이다.

[0105] 도 4를 참조하면, 노모그램 (400) 은, 림프절 전이성 점수 축 (410), 림프절 사이즈 축 (420), 평균 강성 축 (430), 탄성률 축 (440), 총 림프절 전이성 점수 축 (450) 및 림프절 전이성 확률 축 (460) 을 포함할 수 있다.

[0106] 보다 구체적으로, 림프절 사이즈 축 (420), 평균 강성 축 (430), 탄성률 축 (440) 에서 나타나는 임상 파라미터의 각각의 수준은, 환산되어 림프절 전이성 점수 축 (410) 에 나타날 수 있다. 나아가, 임상 파라미터 각각에 대한 점수가 합산되어 총 림프절 전이성 점수 축 (450) 에 표시될 수 있다. 최종적으로, 총 림프절 전이성 점수에 따라 변환된 림프절 전이성 확률은, 림프절 전이성 확률 축 (460) 에 표시될 수 있다.

[0107] 이에, 의료진은, 림프절 전이성 확률 축 (460) 에 출력된 림프절의 림프절 전이성 확률을 기초로, 개체에 대하여 겨드랑이 림프절 절제술 여부를 결정할 수 있다.

[0108] 실시예 1: 림프절 전이성 예측을 위한 임상 파라미터의 설정

[0109] 이하에서는 도 5 및 표 1을 참조하여, 본 발명의 다양한 실시예에서 이용되는 임상 파라미터에 대하여 구체적으로 설명한다. 도 5는 겨드랑이 림프절 전이 여부에 따른 임상 파라미터의 수준 변화를 도시한 것이다.

[0110] 이때, 림프절 전이성 여부와 관련한 임상 파라미터의 변화를 관찰하기 위해, 총 55 명의 유방암 환자로부터 획득한 228 개의 겨드랑이 림프절에 대한 임상 데이터를 이용하였다.

[0111] 하기 [표 1]을 참조하면, 228 개의 겨드랑이 림프절의 전이성 여부에 따른, 림프절 크기, 평균 강성 및 주변 지방 조직에 대한 탄성률이 도시된다.

[0112] [표 1]

Mean (range)	Non-metastatic lymph nodes (n = 187)	Metastatic lymph nodes (n = 41)	95% CI*	p-value
Size of node (mm)	7.52 ± 3.58	10.50 ± 4.77	1.091-1.288	<.001
Mean stiffness (kPa)	17.69 ± 12.23	45.41 ± 31.59	1.043-1.089	<.001
Ratio	1.57 ± 0.98	4.36 ± 4.93	1.763-3.085	<.001

[0113]

[0114] 도 5의 (a) 및 [표 1]을 참조하면, -2.0 mm 이상의 전이된 겨드랑이 림프절 (Macro) 은, 0.2 mm 미만의 비-전이성 림프절 (Non meta + Micro) 보다 림프절의 크기가 큰 것으로 나타난다 (10.50 mm vs 7.52 mm). 한편, 도 5의 (b) 및 [표 1]을 참조하면, 2.0 mm 이상의 전이된 겨드랑이 림프절 (Macro) 은, 0.2 mm 미만의 비-전이성 림프절 (Non meta + Micro) 보다 평균 강성이 약 2 배 이상 높은 것으로 나타난다. 즉, 전이성의 감시 림프절의 평균 강성은 비-전이성 림프절보다 현저하게 높은 것으로 나타난다 (45.41 vs 17.69 kPa). 도 5의 (c) 및 [표 1]을 참조하면, 2.0 mm 이상의 전이된 겨드랑이 림프절 (Macro) 은, 0.2 mm 미만의 비-전이성 림프절 (Non meta + Micro) 보다 지방 조직에 대한 탄성률이 약 3 배 높은 것으로 나타난다. 즉, 전이성의 감시 림프절의 탄성률은 비-전이성 림프절보다 현저하게 높은 것으로 나타난다 (4.36 vs 1.57). 이러한 결과는, 전이성 감시 림프절이 비-전이성 감시 림프절에 비하여 세포 밀도가 높아지는 것과 연관될 수 있다.

[0115] 이상의 실시예 1을 통해, 전이성 감시 림프절 및 비-전이성 감시 림프절에 대하여 림프절의 크기, 림프절의 강성 및 탄성률이 생체 외에서 현저한 차이를 보이는 것으로 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

[0116] 이에, 생체 외에서 측정된 림프절의 크기, 림프절의 평균 강성 및 탄성률은, 본 발명의 다양한 실시예에서 림프절 전이성의 예측, 특히 겨드랑이 림프절의 전이성 예측을 위한 임상 파라미터로서 설정되었다.

[0117] 이에, 본 발명은 개체로부터 분리된 감시 림프절과 같은 생물학적 시료, 즉 생체 외에서 (ex vivo) 측정된 임상

파라미터 수준을 이용함에 따라, 생체 내에서 (*in vivo*) 측정된 임상 파라미터를 이용한 방법보다 재현성 높은 림프절 전이성 여부의 예측 결과를 제공할 수 있다.

[0118] 실시예 2: 본 발명의 다양한 실시예에 이용되는 노모그램의 평가

[0119] 이하에서는 도 6a 및 6b 본 발명의 다양한 실시예에서 이용되는 노모그램의 평가 결과에 대하여 구체적으로 설명한다. 도 6a 및 6b는 본 발명의 다양한 실시예에 이용되는 노모그램에 대한 평가 결과를 도시한 것이다.

[0120] 본 평가에서는, 55 명의 유방암 환자로부터 획득한 림프절에 대하여 생체 외에서 측정된 임상 파라미터를 기초로 구축된 '구축 코호트 (Development cohort)'에 기초한 노모그램 및 상기 구축 코호트와 상이한 80 명의 유방암 환자로부터 획득한 217 개의 감시 림프절의 임상 파라미터를 기초로 구축된 '검증 코호트 (Validation cohort)'에 기초한 노모그램 각각에 대한 평가가 수행되었다.

[0121] 보다 구체적으로, 구축 코호트 및 검증 코호트 간 임상병리학적 특징은 하기 [표 2] 와 같다.

[표 2]

임상병리학적 특징	구축 코호트 (N=55)	검증 코호트 (N=80)	P-value
Median age, years (range)	49 (31-69)	55 (22-76)	0.009*
Tumor size, cm (range)	1.75 (0.10-3.60)	1.70 (0.1-6.20)	0.766
T stage			0.382†
Tis	2 (3.6%)	0	
T1mi	2 (3.6%)	2 (2.5%)	
T1	31 (56.4%)	52 (65.0%)	
T2	20 (36.4%)	25 (31.3%)	
T3	0	1 (1.3%)	
N stage			<0.001†
0	28 (51.0%)	70 (87.5%)	
N1	19 (34.5%)	10 (12.5%)	
N2	6 (11.0%)	0	
N3	2 (3.5%)	0	
Histologic grade			0.096
Grade I	7 (12.7%)	19 (23.8%)	
Grade II	25 (45.5%)	43 (53.8%)	
Grade III	20 (36.4%)	18 (22.5%)	
ER			0.074
positive	39 (70.9%)	67 (83.8%)	
negative	16 (29.1%)	13 (16.2%)	
PR			0.157
positive	32 (58.2%)	56 (70.0%)	
negative	23 (41.8%)	24 (30.0%)	
HER2			0.012
positive	21 (38.2%)	15 (18.8%)	
negative	34 (61.8%)	65 (81.3%)	

[0123] 도 6a의 (a)를 참조하면, 구축 코호트에서 본 발명의 다양한 실시예에 따른 노모그램에 대한 ROC 커브의 AUC (Area Under the Curve) 값은 0.8559 (95 %의 신뢰도, 0.783 - 0.929) 로 높은 수준으로 나타난다. 이때, AUC 값은 우수한 진단 능력과 연관된, 적중률을 의미할 수 있다. 즉, 림프절에 대한 임상 파라미터의 수준을 기초로 림프절 전이 여부를 예측하도록 구성된 노모그램은, 우수한 진단 능력을 가지는 것으로 나타난다.

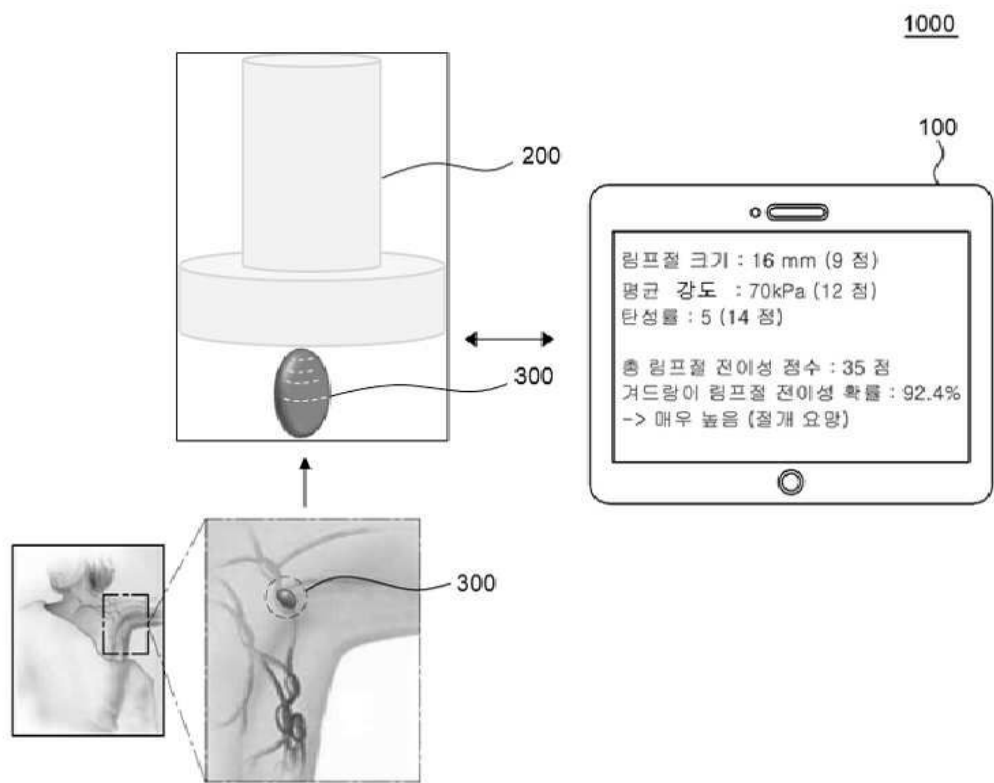
[0125] 도 6a의 (b)를 참조하면, 구축 코호트에서 본 발명의 다양한 실시예에 따른 노모그램에 대하여 200 개의 부트스트랩 샘플을 이용하여 내부 유효성 검증을 수행한 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, 구축 코호트에서 노모그램의 평균 절대적 오류는 0.029로 매우 낮은 것으로 나타난다. 또한 실선으로 나타난 노모그램의 캘리브레이션 플롯 (calibration plot) 은, 점선으로 나타난 로지스틱 캘리브레이션 (logistic calibration) 과 근사한 값을 가지는 것으로 나타난다. 즉, 본 발명의 노모그램은 감시 림프절에 대한 임상 파라미터의 수준을 기초로

림프절 전이성 확률을 보다 정확하게 예측할 수 있다.

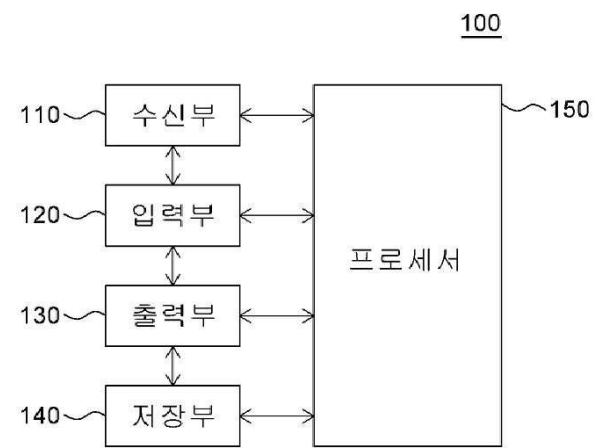
- [0126] 도 6b의 (a)를 참조하면, 검증 코호트에서 본 발명의 다양한 실시예에 따른 노모그램에 대한 ROC 커브의 AUC 값은 0.791 (95 %의 신뢰도, 0.668 - 0.915) 로 높은 수준으로 나타난다. 즉, 림프절에 대한 임상 파라미터의 수준을 기초로 림프절 전이 여부를 예측하도록 구성된 노모그램은, 우수한 진단 능력을 가지는 것으로 나타난다.
- [0127] 도 6b의 (b)를 참조하면, 검증 코호트에서 본 발명의 다양한 실시예에 따른 노모그램에 대하여 200 개의 부트스트랩 샘플을 이용하여 내부 유효성 검증을 수행한 결과가 도시된다. 보다 구체적으로, 점선으로 나타난 노모그램의 캘리브레이션 플롯은, 실선으로 나타난 로지스틱 캘리브레이션과 근사한 값을 가지는 것으로 나타난다. 즉, 본 발명의 노모그램은 감시 림프절에 대한 임상 파라미터의 수준을 기초로 림프절 전이성 확률을 보다 정확하게 예측할 수 있다.
- [0128] 이상의 실시예 2의 결과로, 본 발명의 다양한 실시예에서 이용된 노모그램이 림프절 전이성의 예측, 특히 겨드랑이 림프절 전이성에 대하여 정확한 확률로 예측하는 것을 확인할 수 있었다. 나아가, 높은 AUC 값을 갖는 것으로 나타난 결과에 따라 본 발명의 노모그램은 우수한 진단 능력을 가지는 것으로 확인할 수 있었다.
- [0130] 실시예 1 및 실시예 2의 결과에 따르면, 본 발명은 림프절의 크기, 림프절의 강성 및 주변 지방 조직에 대한 탄성률과 같은 생체 외에서 측정된 임상 파라미터의 수준에 기초하여 림프절의 전이성 여부를 예측하도록 구성된 노모그램을 이용함에 따라, 림프절 전이 여부에 대한 정확한 정보를 제공할 수 있는 효과가 있다.
- [0131] 보다 구체적으로, 본 발명은 임상 파라미터의 수준에 기초하여 전이성 점수를 산출하고, 산출된 점수를 기초로 개체에 대한 림프절의 전이성 여부를 확률적으로 평가하도록 설계된 노모그램을 제공함으로써, 림프절 전이, 특히 겨드랑이 림프절 전이에 대하여 신뢰도 높은 진단적 평가를 제공할 수 있는 효과가 있다.
- [0132] 나아가, 본 발명은, 본 발명의 림프절의 전이성에 관한 정보 제공 방법 및 이를 이용한 디바이스에 기초한 림프절 전이성 예측 시스템을 제공할 수 있어, 의료진은 숙련도에 관계 없이 개체에 대한 겨드랑이 림프절 절개를 정확하고 빠르게 결정할 수 있다.
- [0133] 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.
- [0134] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 그러므로, 이상에서 기술한 실시예들은 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 권리 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

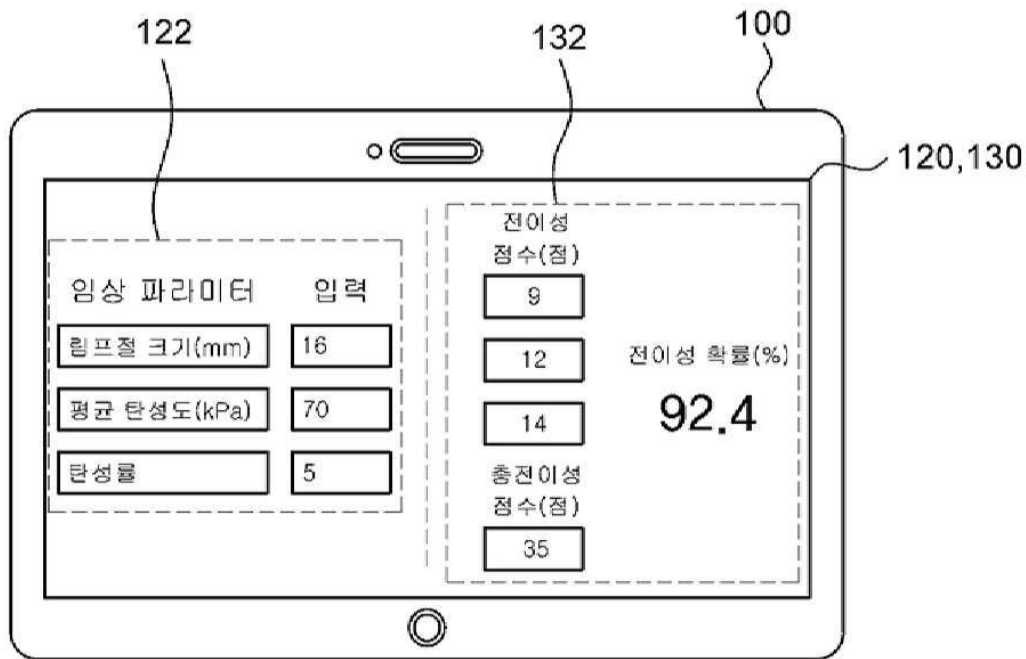
도면1



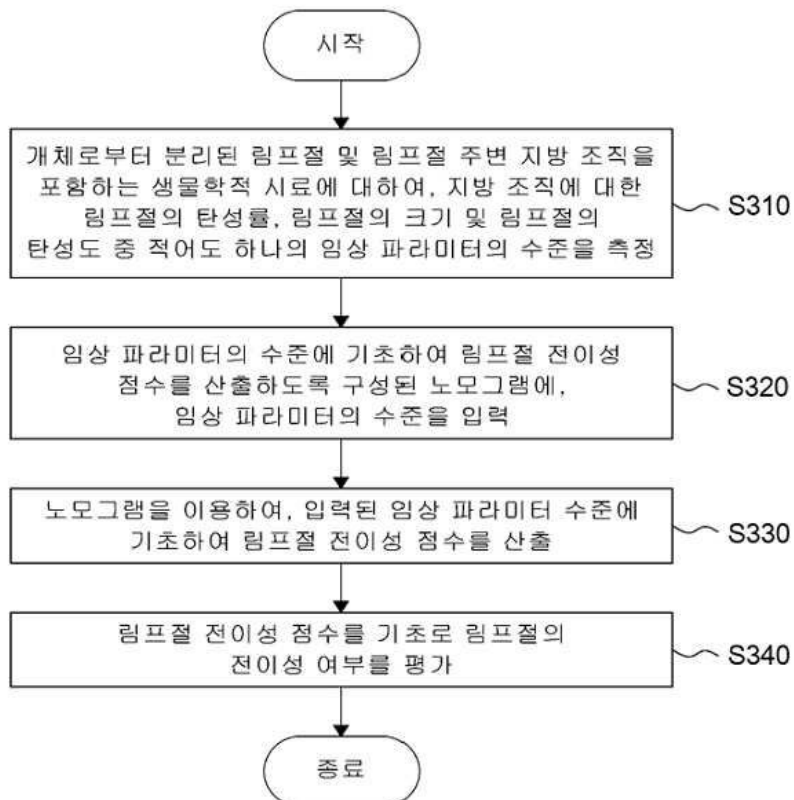
도면2a



도면2b

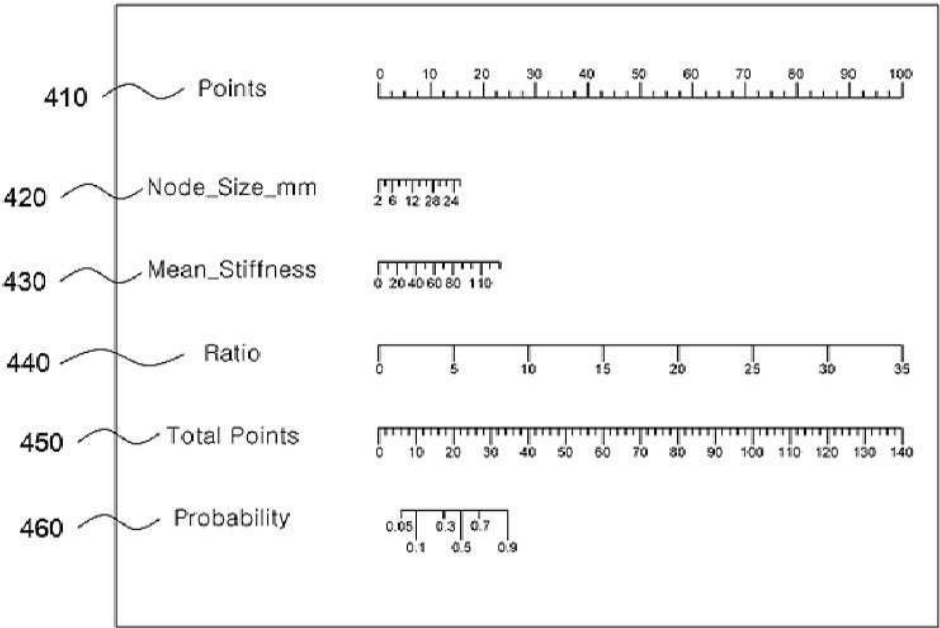


도면3

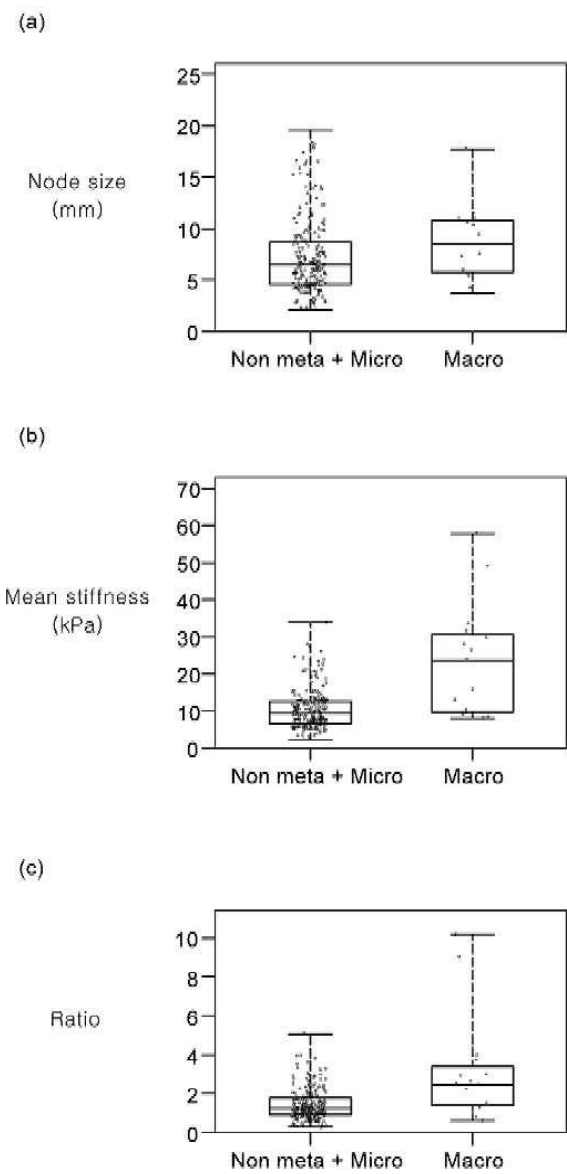


도면4

400

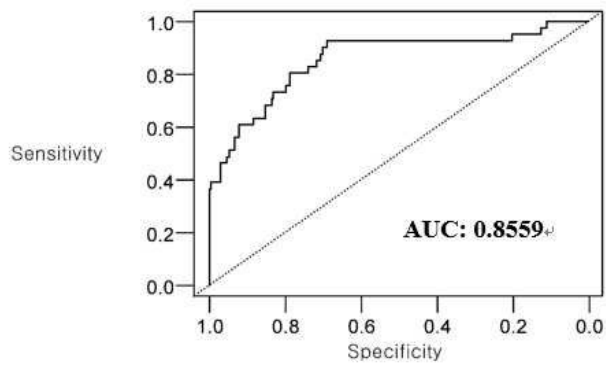


도면5

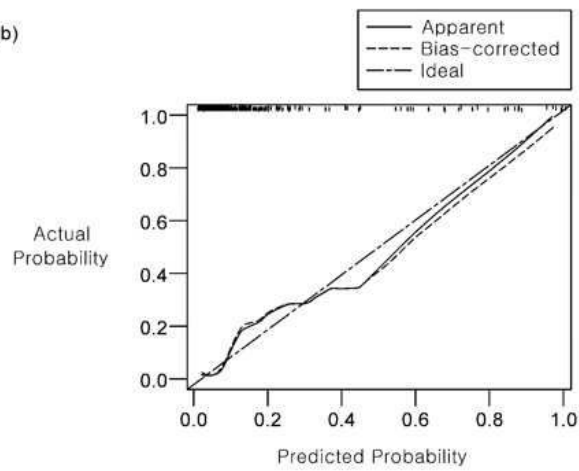


도면6a

(a)



(b)



B=200 repetitions, boot Mean absolute error=0.029 n=288

도면6b

