

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0022822  
(43) 공개일자 2023년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/00 (2021.01) A61B 5/055 (2006.01)  
G16B 50/00 (2019.01) G16H 20/10 (2018.01)  
G16H 20/30 (2018.01) G16H 30/40 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/4842 (2013.01)  
A61B 5/055 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2022-0099468

(22) 출원일자 2022년08월09일

심사청구일자 2022년08월09일

(30) 우선권주장

1020210104901 2021년08월09일 대한민국(KR)

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

인천대학교 산학협력단

인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)

차의과학대학교 산학협력단

경기도 포천시 해룡로 120, 차의과학대학교내 (동교동)

(72) 발명자

서보경

서울특별시 서초구 반포대로 122 현대ESA2아파트 A동 703호

박아영

경기도 성남시 분당구 양현로 272 탑마을타워빌 301동 1203호

한미령

서울특별시 성동구 무학로 33 텐즈힐 104동 1303호

(74) 대리인

공병욱

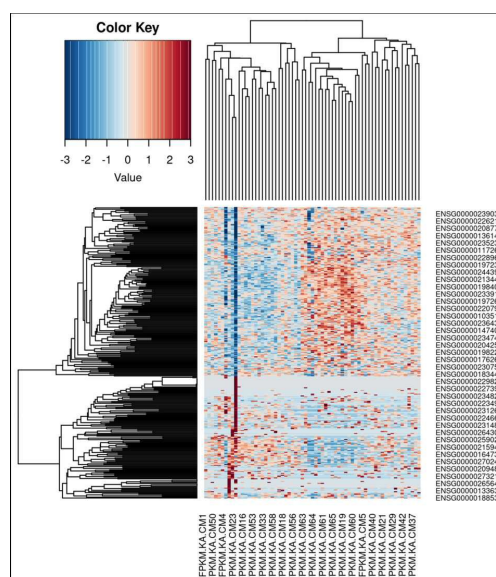
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 자기공명영상과 RNA 유전자 정보를 이용한 유방암 관련 정보제공 방법

## (57) 요약

본 발명은 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보, 및 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법을 이용하는 경우 비침습적인 MRI 영상을 이용하여 유전자 정보를 예측할 수 있고, 이에 따라 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보와 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는데 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도3a



(52) CPC특허분류

A61B 5/4312 (2013.01)

A61B 5/7275 (2013.01)

G16B 50/00 (2019.02)

G16H 20/10 (2021.08)

G16H 20/30 (2021.08)

G16H 30/40 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                                 |
|-------------|-------------------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1711131808                                      |
| 과제번호        | 2021R1A2C1010565                                |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                                       |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                                          |
| 연구사업명       | 기초연구사업 중견연구                                     |
| 연구과제명       | 인공지능을 이용한 유방암 예후 유전자와 미세환경 예측을 위한 radiomics 플랫폼 |

구축

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| 기 여 율   | 60/100                  |
| 과제수행기관명 | 고려대학교                   |
| 연구기간    | 2021.03.01 ~ 2024.02.29 |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|             |                                       |
|-------------|---------------------------------------|
| 과제고유번호      | 1711110362                            |
| 과제번호        | 2020R1C1C1012288                      |
| 부처명         | 과학기술정보통신부                             |
| 과제관리(전문)기관명 | 한국연구재단                                |
| 연구사업명       | 기초연구사업 중견연구                           |
| 연구과제명       | 영상 유전체 통합 빅데이터 분석을 활용한 여성암 정밀의료 기반 구축 |

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| 기 여 율   | 20/100                  |
| 과제수행기관명 | 인천대학교 산학협력단             |
| 연구기간    | 2020.03.01 ~ 2025.02.28 |

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

|                                                     |                                              |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 과제고유번호                                              | 1711121040                                   |
| 과제번호                                                | 2020R1G1A1102372                             |
| 부처명                                                 | 과학기술정보통신부                                    |
| 과제관리(전문)기관명                                         | 한국연구재단                                       |
| 연구사업명                                               | 이공분야기초연구사업 (생애첫연구)                           |
| 연구과제명                                               | 유방암의 수술 전 항암치료의 반응을 예측하는데 있어 고식적 역동적 조영증강 자기 |
| 공명영상과 초고속 자기공명영상의 역할: 진단적 능력과 미세혈관밀도를 이용한 영상-병리 연관성 |                                              |

|         |                         |
|---------|-------------------------|
| 기 여 율   | 20/100                  |
| 과제수행기관명 | 차의과학대학교 산학협력단           |
| 연구기간    | 2020.09.01 ~ 2023.02.28 |

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음 단계를 포함하는 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보를 제공하는 방법:

- (a) 유방암 환자로부터 수득한 MRI 영상으로부터 MRI의 표현형을 확인하는 단계;
- (b) 상기 확인된 MRI 표현형 및 병리적 분자 아형에 따라 차등적으로 발현되는 1 이상의 유전자 정보를 예측하는 단계; 및
- (c) 상기 예측된 유전자 정보로부터 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보를 제공하는 단계.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 MRI의 표현형은 종양의 크기, 종양의 개수, 종양의 형태, 강조 역학(enhancement kinetics), 및 종양의 텍스처(texture)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 종양의 크기는 종양의 직경이 20 mm 초과, 또는 20 mm 이하 여부인, 방법.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 상기 종양의 개수는 1개 또는 복수개인, 방법.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, 상기 종양의 형태는 i) 병변 타입이 종괴 타입, 또는 비종괴 타입인지; ii) 종양 모양이 불규칙적이거나, 또는 타원형 내지 원형인지; iii) 종양 경계가 뾰족한지(spiculated), 또는 국한되어 있거나 불규칙적인지(circumscribed or irregular); iv) 종괴 내부 강조 특징이 둘레(rim) 형태인지, 또는 균질하거나 비균질한지(Homogeneous or heterogeneous); v) 비종괴 강조 분포가 구분되어 있는지(segmental), 또는 국소적, 선형, 영역, 내지 미만성(Focal, linear, regional, or diffuse)인지; 또는 vi) 비종괴의 내부 강조 패턴이 클러스터링된 링이거나 덩어리형태인지(Clustered ring, or clumped), 또는 균질하거나 비균질한지(Homogeneous or heterogeneous)인, 방법.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, 상기 강조 역학은 i) 초기 강조가 빠른지(fast), 또는 중간이거나 느린지(medium or slow); ii) 지연된 강조가 고원형 내지 유실형(plateau or washout), 또는 지속형(persistent)인지; 또는 iii) 조영 유실 구성(washout component)의 백분율이 31.31% 초과, 또는 31.31% 이하인지 여부인, 방법.

#### 청구항 7

제2항에 있어서, 상기 종양의 텍스처는 SSF(spatial scale filter)가 0, 2, 또는 5일 때의 T2, 조영 전 T1 강조 영상(PreT1), 및 제1 조영제 주입 단계에서 얻은 조영 후 T1 강조 영상(PostT1)으로부터 추출된 i) 평균 픽

셀 강도(mean pixel intensity), ii) 표준 편차(standard deviation), iii) 양수 픽셀의 평균(mean of positive pixels), iv) 엔트로피(entropy), v) 첨도(kurtosis) 및 vi) 왜도(skewness)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

#### 청구항 8

제2항에 있어서, 상기 종양의 텍스처는 SSF(spatial scale filter)가 0, 2, 또는 5일 때의 PostT1의 i) 내지 vi) 중 선택된 변수 값에서 PreT1의 i) 내지 vi) 중 선택된 변수 값을 뺀 PostT1-PreT1인, 방법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 유전자 정보는 i) 유전자의 종류; 및 ii) 유전자의 상향 또는 하향 조절 여부인, 방법.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종괴 유형인 경우에는 비종괴 증강 병변 유형과 비교하여 상기 (b) 단계의 유전자 정보로서 CCL3L1, SNORA31, SNORA45, 또는 이들의 조합의 유전자가 상향조절될 것으로 예측되는, 방법.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종괴 병변에서 종괴 모양이 불규칙한 경우, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 LINC01124, Y-RNA, MIR421, DEGS1, VIMP, 또는 이들의 조합의 유전자가 하향조절되는 것으로 예측되는, 방법.

#### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 에스트로젠 수용체(ER) 양성인 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형이 종괴 병변 유형이면, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 비종괴 병변 유형에 비해 SNORA31, CCL3L1, SNHG12, FTH1, MIR206, SLC39A7, CD9, 또는 이들의 조합의 유전자가 상향 조절; CHD4, SOX17, SNORA30, MIR126, MIR597, 또는 이들의 조합의 유전자가 하향조절; 또는 이들의 조합과 같이 발현 양상이 나타날 것으로 예측되는, 방법.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 삼중음성 유방암이 아닌 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형이 종괴 병변 유형이면, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 비종괴 병변 유형에 비해 SNORA31, CCL3L1, SNORA71B 또는 이들의 조합의 유전자가 상향 조절되는 것으로 예측되는 방법.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 삼중음성 유방암인 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종양의 텍스처가 SSF 5에서 Pre-T1 표준편차가 증가된 경우, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 CLEC3A, SRGN, DACT1, CGA, HSPG2, ABCC5, KMT2D, FBP1, VMP1, FZD2, 또는 이들의 조합의 유전자가 상향 조절; PRDX4, NOP10, IGLC2, SNORA50, 또는 이들의 조합의 유전자가 하향조절; 또는 이들의 조합과 같이 발현 양상이 나타날 것으로 예측되는 방법.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 HER2 양성 유방암인 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종양의 텍스처가 SSF 2에서 postT1\_mpp가 증가된 경우, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 MLKL, POTEM, 또는 이들의 조합의 유전자가 상향 조절될 것으로 예측되는 방법.

#### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 HER2 양성 유방암인 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종양의 텍스처가 SSF 5에서 T2\_mpp가 감소된 경우, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 CXCL10 유전자가 상향 조절될 것으로 예측되는 방법.

#### 청구항 17

다음 단계를 포함하는 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암 치료 방법:

- (a) 유방암 환자로부터 취득한 MRI 영상으로부터 MRI의 표현형을 확인하는 단계;
- (b) 상기 확인된 MRI 표현형 및 병리적 분자 아형에 따라 차등적으로 발현되는 1 이상의 유전자 정보를 예측하는 단계;
- (c) 상기 예측된 유전자 정보로부터 개인별 유방암 치료법을 결정하는 단계; 및
- (d) 상기 (c) 단계에서 결정된 치료법으로 유방암 환자를 치료하는 단계.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 상기 유방암 치료법은 항-에스트로겐 치료법, 보조항암 화학요법, 예방적 유방 절제술, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 유방암 치료방법.

#### 청구항 19

다음에 포함하는 유방암 치료법 선택시스템:

- (a) 유방암 치료법과 관련된 유전자의 정보 검색 및 추출이 가능한 데이터베이스;
- (b) 상기 데이터베이스에 접근 가능한 통신부;
- (c) 환자로부터 취득한 MRI 영상을 이용하여 종양의 표현형을 결정하는 제1결정모듈;
- (d) 종양의 표현형 및 종양의 병리적 분자 아형을 이용하여 유방암과 관련된 1 이상의 유전자 정보를 결정하는 제2결정모듈;
- (e) 상기 도출된 유전자 정보로부터 유방암의 치료방법을 결정하는 제3결정 모듈; 및
- (f) 상기 1 이상의 결정모듈에서 결정된 결정 값을 표시하는 표시부.

### 발명의 설명

### 기술 분야

본 발명은 대한민국 과학기술정보통신부의 지원 하에서 과제번호 NRF-2021R1A2C1010565에 의해 이루어진 것으로서, 상기 과제의 과제관리 전문기관은 한국연구재단, 연구사업명은 "기초연구사업 중견연구", 연구과제명은 "인

[0001]

공지능을 이용한 유방암 예후 유전자와 미세환경 예측을 위한 radiomics 플랫폼 구축", 주관기관은 고려대학교, 연구기간은 2021.03.01 ~ 2024.02.29 이다.

[0002] 또한, 본 발명은 대한민국 과학기술정보통신부의 지원 하에서 과제번호 2020R1C1C1012288에 의해 이루어진 것으로, 상기 과제의 과제관리 전문기관은 한국연구재단, 연구사업명은 "이공분야기초연구사업 (신진연구지원사업)", 연구과제명은 "영상 유전체 통합 빅데이터 분석을 활용한 여성암 정밀의료 기반 구축", 주관기관은 인천대학교 산학협력단, 연구기간은 2020.03.01 ~ 2025.05.28 이다.

[0003] 또한, 본 발명은 대한민국 과학기술정보통신부의 지원 하에서 과제번호 2020R1G1A1102372에 의해 이루어진 것으로, 상기 과제의 과제관리 전문기관은 한국연구재단, 연구사업명은 "이공분야기초연구사업 (생애첫연구)", 연구과제명은 "유방암의 수술 전 항암치료의 반응을 예측하는데 있어 고식적 역동적 조영증강 자기공명영상과 초고속 자기공명영상의 역할: 진단적 능력과 미세혈관밀도를 이용한 영상-병리 연관성", 주관기관은 차의과학대학교 산학협력단, 연구기간은 2020.09.01 ~ 2023.02.28 이다.

[0004] 본 특허출원은 2021년 8월 9일에 대한민국 특허청에 제출된 대한민국 특허출원 제10-2021-0104901호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 특허출원의 개시사항은 본 명세서에 참조로서 삽입된다.

[0005] 본 발명은 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보, 및 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0007] 유방암의 MRI 특징은 다양한 유전자 변화에 기인할 수 있다. 그러나 유방암에서 다중 매개변수 MRI 기능과 전체 RNA 시퀀싱 데이터 간의 상관 관계에 대한 전향적 연구는 거의 없다.

[0008] 자기공명영상(MRI)은 다중 변수 평가를 통해 유방암을 진단하고 치료 반응을 평가하는 데 특이성이 좋은 가장 민감한 영상 기법이다. 다중 변수 MRI 평가(Multiparametric MRI assessment)에는 BI-RADS(Breast Imaging-Reporting and Data System)를 사용한 종양 형태의 정성적 평가와 시간 향상 곡선(time-enhancement curves), 관류 특징(perfusion features) 및 조직 특징(texture features)의 컴퓨팅 분석을 사용한 종양 혈관신생(tumor angiogenesis) 및 이질성(heterogeneity)의 정량적 평가가 포함된다.

[0009] 종양의 혈관신생은 유방암의 진행에 필수적인 현상이며 MRI를 이용한 혈관신생 정도는 시판되는 CAD(Computer-Aided Diagnosis) 시스템을 사용하여 시간-강도 곡선(time-intensity curve)으로 평가할 수 있다. 최근 연구에 따르면 CAD의 높은 동역학적 이질성(high kinetic heterogeneity)과 피크 향상(peak enhancement)은 유방암에서 원격 전이 없는 생존율이 낮은 것(poor distant metastasis-free survival in breast cancer)과 관련이 있다고 보고되었다. 종양 이질성은 세포 밀도, 괴사 또는 세포의 기질을 포함한 조직학적 복잡성을 나타낸다. 종양 이질성은 픽셀의 그레이 레벨 강도와 위치를 평가하는 수학적 방법을 참조하는 텍스처 분석을 사용하여 측정할 수 있다. 최근 연구에 따르면 종양 이질성을 나타내는 T2 강조 영상(T2)의 높은 엔트로피는 재발 없는 생존이 불량한 것(poor recurrence-free survival)과 관련이 있다. 한편, 종양 혈관신생 및 이질성은 다양한 유전적 돌연변이에 의해 영향을 받을 수 있다.

[0010] 유방암의 영상의학-유전체학적 조사(radiogenomic investigation)는 유전자 수준에서 종양 특성에 대한 더 나은 이해를 제공하고 최적의 치료법을 선택하고 보다 정확하게 예후를 예측하는 데 도움이 되는 이미징 바이오마커를 제공할 수 있다. 유방암의 MRI 특징을 유전적 변화와 연관시키기 위한 몇 가지 후향적 영상의학-유전체학적 분석(retrospective radiogenomic analysis)이 있었다. 그들은 조영증강 T1 강조 MRI(contrast-enhanced T1-weighted MRI)에서 종양 크기, 병변 유형, 모양 또는 이질적 향상이 세포 주기, 재발 또는 종양 미세 환경과 관련된 유전적 변화와 상관관계가 있음을 밝혔다. 그러나 임상적으로 접근 가능한 다중 변수 MRI 기능을 전체 RNA 시퀀싱 데이터와 연관시킨 전향적 연구는 거의 없는 실정이다.

## 선행기술문헌

### 비특허문헌

[0012] (비특허문헌 0001) Yamamoto S, Han W, Kim Y, et al. Breast Cancer: Radiogenomic Biomarker Reveals

Associations among Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging, Long Noncoding RNA, and Metastasis. Radiology. 2015;275(2):384-92.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0013] 본 발명자들은 종양 형태, 이질성 및 혈관신생에 관한 유방암의 MRI 특징과 전체 RNA 시퀀싱 데이터를 상호 연관시켜 임상 결과 및 관리 전략을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 구체적으로는 BI-RADS 렉시콘(lexicon)을 사용하여 종양 형태를 평가하고 조직 분석을 사용하여 종양 이질성을 평가하였으며, 또한 유방암의 분자 아형(molecular subtype) 별로 MRI 변수의 표현형에 따른 유전자 발현 정도를 분석하였다. 이러한 다양한 MRI 변수의 표현형에 따라 차등적으로 발현되는 유전자 정보와 이와 관련된 유방암의 진행 또는 예후, 및 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는데 유용하게 사용될 수 있다는 점을 확인하고 본 발명을 완성하였다.
- [0014] 따라서, 본 발명의 목적은 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보, 및 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보를 제공하는 방법을 제공한다:
- [0017] (a) 유방암 환자로부터 수득한 MRI 영상으로부터 MRI의 표현형을 확인하는 단계;
- [0018] (b) 상기 확인된 MRI 표현형 및 병리적 분자 아형에 따라 차등적으로 발현되는 1 이상의 유전자 정보를 예측하는 단계; 및
- [0019] (c) 상기 예측된 유전자 정보로부터 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보를 제공하는 단계.
- [0021] 본 발명의 일 구현 예에 있어서, 상기 MRI의 표현형은 종양의 크기, 종양의 개수, 종양의 형태, 강조 역학(enhancement kinetics), 종양의 텍스처(texture)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 종양의 크기는 종양의 직경이 20 mm 초과, 또는 20 mm 이하 여부이다.
- [0023] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 종양의 개수는 1개 또는 복수개인 것이다.
- [0024] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 종양의 형태는 i) 병변 타입이 종괴 타입, 또는 비종괴 타입인지; ii) 종괴 타입의 종양 모양이 불규칙적이거나, 또는 타원형 내지 원형인지; iii) 종괴 경계가 뾰족한지(spiculated), 또는 국한되어 있거나 불규칙적인지(circumscribed or irregular); iv) 종괴 내부 강조 특징이 둘레(rim) 형태인지, 또는 균질하거나 비균질한지(Homogeneous or heterogeneous); v) 비종괴 타입의 종양 분포가 분절형인지(segmental), 또는 국소적, 선형, 영역, 내지 미만성(Focal, linear, regional, or diffuse)인지; 또는 vi) 비종괴의 내부 강조 패턴이 클러스터링된 링이거나 덩어리형태인지(Clustered ring, or clumped), 또는 균질하거나 비균질한지(Homogeneous or heterogeneous)인 것이다.
- [0025] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 강조 역학은 i) 초기 강조가 빠른지(fast), 또는 중간이거나 느린지(medium or slow); ii) 지연된 강조가 고원형 내지 유실형(plateau or washout), 또는 지속형(persistent)인지; 또는 iii) 조영 유실 구성(washout component)의 백분율이 31.31% 초과, 또는 31.31% 이하인지 여부인 것이다.
- [0026] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 종양의 텍스처는 SSF(spatial scale filter)가 0, 2, 또는 5일 때의 T2, 조영 전 T1 강조 영상(PreT1), 및 제1 조영제 주입 단계에서 얻은 조영 후 T1 강조 영상(PostT1)으로부터 추출된 i) 평균 픽셀 강도(mean pixel intensity), ii) 표준 편차(standard deviation), iii) 양수 픽셀의 평균(mean of positive pixels), iv) 엔트로피(entropy), v) 첨도(kurtosis) 및 vi) 왜도(skewness)로 이루어진 군

으로부터 선택되는 것인, 방법.

- [0027] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 종양의 텍스처는 SSF(spatial scale filter)가 0, 2, 또는 5일 때의 PostT1의 i) 내지 vi) 중 선택된 변수 값에서 PreT1의 i) 내지 vi) 중 선택된 변수 값을 뺀 PostT1-PreT1인 것이다.
- [0028] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유전자 정보는 i) 유전자의 종류; 및 ii) 상향 또는 하향 조절 여부에 관한 것이다.
- [0030] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종괴 유형인 경우에는 비종괴 증강 병변 유형과 비교하여 상기 (b) 단계의 유전자 정보로서 CCL3L1, SNORA31, SNORA45, 또는 이들의 조합의 유전자가 상향조절될 것으로 예측된다.
- [0031] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기 (b) 단계의 유전자 정보로서 CCL3L1 유전자의 상향조절이 예측되는 경우 상기 (c) 단계의 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보로 비종괴 증강 병변 유형의 유방암에 비하여, 유방암 세포의 이주 및 침윤증가가 예측된다.
- [0033] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종괴 병변에서 종괴 모양이 불규칙한 경우, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 LINC01124, Y-RNA, MIR421, DEGS1, VIMP, 또는 이들의 조합의 유전자가 하향조절되는 것으로 예측된다.
- [0034] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기 MIR421 유전자의 하향조절이 예측되는 경우, 상기 (c) 단계의 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보로는 원형 또는 타원형의 종괴 유형의 유방암에 비하여, 유방암 세포의 증식, 이주, 침윤이 확인되거나, 또는 염증성 유방암으로 진단될 확률이 높고, 미전이 생존가능성이 낮을 것으로 예측된다.
- [0036] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 병리적 분자 아형은 유방암 환자의 병리적 분자 아형을 의미하고, 구체적으로는 i) 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER) 양성 또는 음성, ii) 삼중음성 유방암 여부, 또는 iii) HER2 양성 또는 음성을 의미하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0037] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 에스트로겐 수용체(ER) 양성인 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형이 종괴 병변 유형이면, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 비종괴 병변 유형에 비해 SNORA31, CCL3L1, SNHG12, FTH1, MIR206, SLC39A7, CD9, 또는 이들의 조합의 유전자가 상향 조절; CHD4, SOX17, SNORA30, MIR126, MIR597, 또는 이들의 조합의 유전자가 하향조절; 또는 이들의 조합과 같이 발현 양상이 나타날 것으로 예측된다.
- [0038] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기와 같은 유전자의 정보가 예측되는 경우, 상기 (c) 단계의 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보로는 ER 양성 및 종괴 유형의 유방암에서 암세포의 증식, 화학요법에 대한 저항성, 및 전이의 가능성이 높은 것으로 예측된다.
- [0040] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 삼중음성 유방암이 아닌 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형이 종괴 병변 유형이면, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 비종괴 병변 유형에 비해 SNORA31, CCL3L1, SNORA71B 또는 이들의 조합의 유전자가 상향 조절되는 것으로 예측된다.
- [0041] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기와 같은 유전자의 정보가 예측되는 경우, 상기 (c) 단계의 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보로는 삼중음성 유방암이 아니면서 종괴 유형의 유방암의 경우 암세포의 증식, 이주, 및 전이의 가능성이 높은 것으로 예측된다.
- [0043] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 삼중음성 유방암인 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종양의 텍스처가 SSF 5에서 Pre-T1 표준편차가 증가된 경우, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 CLEC3A, SRGN, DACT1, CGA, HSPG2, ABCC5, KMT2D, FBP1, VMP1, FZD2, 또는 이들의 조합의 유전자가 상향 조절;

PRDX4, NOP10, IGLC2, SNORA50, 또는 이들의 조합의 유전자가 하향조절; 또는 이들의 조합과 같이 발현 양상이 나타날 것으로 예측된다.

- [0044] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기와 같은 유전자의 정보가 예측되는 경우, 상기 (c) 단계의 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보로는 삼중음성 유방암이면서 SSF5에서 preT1 표준편차가 증가된 유방암의 경우 암세포의 화학요법에 대한 저항성, 전이, 재발, 낮은 생존율을 나타낼 가능성이 높을 것으로 예측된다.
- [0046] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 HER2 양성 유방암인 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종양의 텍스처가 SSF 2에서 postT1\_mpp가 증가된 경우, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 MLKL, POTEM, 또는 이들의 조합의 유전자가 상향 조절될 것으로 예측된다.
- [0047] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기와 같은 유전자의 정보가 예측되는 경우, 상기 (c) 단계의 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보로는 유방암 아형이 HER2 양성 유방암이면서 종양의 텍스처가 SSF 2에서 postT1\_mpp가 증가된 경우, 종양의 크기가 크고, Ki-67 유전자가 상향조절 될 가능성이 높을 것으로 예측된다.
- [0049] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유방암 환자의 유방암 아형이 HER2 양성 유방암인 경우에 상기 (a) 단계의 MRI 표현형으로 종양의 텍스처가 SSF 5에서 T2\_mpp가 감소된 경우, 상기 (b) 단계의 유전자 정보는 CXCL10 유전자가 상향 조절될 것으로 예측된다.
- [0050] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기와 같은 유전자의 정보가 예측되는 경우, 상기 (c) 단계의 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보로는 유방암 아형이 HER2 양성 유방암이면서 종양의 텍스처가 SSF 5에서 T2\_mpp가 감소된 경우, 암세포의 증식 및 전이 가능성이 높을 것으로 예측된다.
- [0052] 본 발명의 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다:
- [0053] (a) 유방암 환자로부터 취득한 MRI 영상으로부터 MRI의 표현형을 확인하는 단계;
- [0054] (b) 상기 확인된 MRI 표현형 및 병리적 분자 아형에 따라 차등적으로 발현되는 1 이상의 유전자 정보를 예측하는 단계; 및
- [0055] (c) 상기 예측된 유전자 정보로부터 개인별 유방암 치료법을 결정하고 결정된 치료법에 관한 정보를 제공하는 단계.
- [0056] 본 발명의 상기 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법은 상술한 본 발명의 일 양태에 따른 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보를 제공하는 방법과 (c) 예측된 유전자 정보로부터 개인별 유방암 치료법을 결정하고 결정된 치료법에 관한 정보를 제공하는 단계를 제외하고는, MRI의 표현형의 확인, 유전자 정보의 예측 등의 구성을 공통적으로 포함한다. 따라서 양 발명 사이에 중복되는 내용은 서로 상호 교환적으로 적용되고, 중복되는 내용은 본 명세서의 복잡성을 피하기 위하여 그 기재 생략한다.
- [0058] 본 발명의 다른 일 양태에 있어서 본 발명은 다음 단계를 포함하는 유방암의 치료방법을 제공한다:
- [0059] (a) 유방암 환자로부터 취득한 MRI 영상으로부터 MRI의 표현형을 확인하는 단계;
- [0060] (b) 상기 확인된 MRI 표현형 및 병리적 분자 아형에 따라 차등적으로 발현되는 1 이상의 유전자 정보를 예측하는 단계; 및
- [0061] (c) 상기 예측된 유전자 정보로부터 개인별 유방암 치료법을 결정하는 단계; 및
- [0062] (d) 상기 (c) 단계에서 결정된 치료법으로 유방암 환자를 치료하는 단계.
- [0063] (d) 단계에서는 상기 (c) 단계의 결정에 따라, 상기 유방암 환자를 항-에스트로겐 치료법으로 치료할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 구체적인 구현예에 있어서, 상기 항-에스트로겐 치료법은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제

(selective estrogen receptor modulator, SERM) 또는 아로마타제 억제제를 투여하는 것이다.

[0065] 상기 선택적 에스트로겐 수용체 조절제의 예에는 타목시펜, 토레미펜이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0066] 상기 아로마타제 억제제의 예에는 엑스메스테인, 아나스트로졸, 레트로졸 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0068] (d) 단계에서는 상기 (c) 단계의 결정에 따라, 상기 유방암 환자를 보조항암화학요법, 예방적 유방 절제술, 또는 이들의 조합으로 치료할 수 있다.

[0069] 상기 보조항암화학요법에는 i) 사이클로포스파마이드, 메토틱세이트, 및 5-플루오로우라실; ii) 사이클로포스파마이드, 아드리아마이신, 및 5-플루오로우라실; iii) 사이클로포스파마이드, 및 아드리아마이신; iv) 사이클로포스파마이드, 아드리아마이신, 및 파클리탁셀, v) 도세탁셀, 아드리아마이신, 및 사이클로포스파마이드를 투여하는 방법 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고, 이들의 투여용량, 투여스케줄, 간격 및 사이클은 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 임상의에게 잘 알려져 있으며, 상술한 항암제의 종류에 한정되지 않고 임상의의 판단 하에 적절히 선택되어 사용될 수 있다.

[0071] 본 발명의 상기 유방암의 치료방법은 상술한 본 발명의 일 양태에 따른 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법과 환자를 치료하는 단계인 (d) 단계를 추가적으로 포함하는 것을 제외하고는, MRI의 표현형의 확인, 유전자 정보의 예측 등의 구성을 공통적으로 포함한다. 따라서 양 발명 사이에 중복되는 내용은 서로 상호 교환적으로 적용되고, 중복되는 내용은 본 명세서의 복잡성을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

[0073] 본 발명의 또 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음 구성을 포함하는 유방암 치료법 선택시스템을 제공한다:

[0074] (a) 유방암 치료법과 관련된 유전자의 정보 검색 및 추출이 가능한 데이터베이스;

[0075] (b) 상기 데이터베이스에 접근 가능한 통신부;

[0076] (c) 환자로부터 취득한 MRI 영상을 이용하여 종양의 표현형을 결정하는 제1결정모듈;

[0077] (d) 종양의 표현형을 이용하여 유방암과 관련된 1 이상의 유전자 정보를 결정하는 제2결정모듈;

[0078] (e) 상기 도출된 유전자 정보로부터 유방암의 치료방법을 결정하는 제3결정 모듈; 및

[0079] (f) 상기 1 이상의 결정 모듈에서 결정된 결정 값을 표시하는 표시부.

[0081] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 데이터베이스는 종래 구축되어 있는 것이거나, 본 발명자들에 의하여 구축된 것이거나, 또는 이들을 통합한 것일 수 있다.

[0082] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제1결정모듈에서 결정하는 종양의 표현형은 본 발명의 다른 일 양태에서 상술한 것과 같다.

[0083] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제2결정모듈에서 결정하는 유방암과 관련된 1 이상의 유전자 정보는 본 발명의 다른 일 양태에서 상술한 것과 같다.

[0084] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제3결정모듈에서 결정하는 유방암의 치료방법은 본 발명의 다른 일 양태에서 상술한 것과 같다.

[0086] 본 발명에 따른 시스템은 유방암 환자에 대해 적용대상이 되는 치료방법 및 치료방법과 관련된 유전자에 대한 정보 검색 또는 추출이 가능한 데이터베이스에 접근하여 관련 정보를 추출하고, 이에 따라 상기 맞춤형 치료방법에 관한 정보를 사용자에게 제공하는 사용자 인터페이스를 추가로 포함할 수 있다.

[0087] 본 발명에 따른 시스템에서 상기 데이터베이스 또는 그 접근 정보를 포함하는 서버, 산출된 정보 및 이와 연결

된 사용자 인터페이스 장치 또는 단말은 서로 연계되어 사용될 수 있다.

- [0088] 본 발명에 따른 시스템에서 사용자 인터페이스 장치 또는 단말은 서버로부터 유방암의 표현형에 따른 유전자 발현량 변화를 이용한 맞춤형 유방암 치료방법에 관한 정보를 요청, 결과 수신 및/또는 저장할 수 있으며, 스마트폰, PC (Personal Computer), 태블릿 PC, 개인 휴대 정보 단말기(Personal Digital Assistant, PDA), 웹패드 등과 같이 메모리 수단을 구비하고 마이크로프로세서를 탑재하여 연산 능력을 갖춘 이동 통신 기능을 구비한 단말기로 구성될 수 있다.
- [0089] 본 발명의 상기 유방암의 치료방법은 상술한 본 발명의 일 양태에 따른 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법과 환자를 치료하는 단계인 (d) 단계를 추가적으로 포함하는 것을 제외하고는, MRI의 표현형의 확인, 유전자 정보의 예측 등의 구성을 공통적으로 포함한다. 따라서 양 발명 사이에 중복되는 내용은 서로 상호 교환적으로 적용되고, 중복되는 내용은 본 명세서의 복잡성을 피하기 위하여 그 기재 생략한다.
- [0091] 본 발명의 또 다른 일 양태에 따르면, 본 발명은 다음 구성을 포함하는 유방암 치료법 선택시스템을 제공한다:
- [0092] (a) 유방암 치료법과 관련된 유전자의 정보 검색 및 추출이 가능한 데이터베이스;
- [0093] (b) 상기 데이터베이스에 접근 가능한 통신부;
- [0094] (c) 환자로부터 취득한 MRI 영상을 이용하여 종양의 표현형을 결정하는 제1결정모듈;
- [0095] (d) 종양의 표현형을 이용하여 유방암과 관련된 1 이상의 유전자 정보를 결정하는 제2결정모듈;
- [0096] (e) 상기 도출된 유전자 정보로부터 유방암의 치료방법을 결정하는 제3결정 모듈; 및
- [0097] (f) 상기 1 이상의 결정 모듈에서 결정된 결정 값을 표시하는 표시부.
- [0099] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 데이터베이스는 종래 구축되어 있는 것이거나, 본 발명자들에 의하여 구축된 것이거나, 또는 이들을 통합한 것일 수 있다.
- [0100] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제1결정모듈에서 결정하는 종양의 표현형은 본 발명의 다른 일 양태에서 상술한 것과 같다.
- [0101] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제2결정모듈에서 결정하는 유방암과 관련된 1 이상의 유전자 정보는 본 발명의 다른 일 양태에서 상술한 것과 같다.
- [0102] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제3결정모듈에서 결정하는 유방암의 치료방법은 본 발명의 다른 일 양태에서 상술한 것과 같다.
- [0104] 본 발명에 따른 시스템은 유방암 환자에 대해 적용대상이 되는 치료방법 및 치료방법과 관련된 유전자에 대한 정보 검색 또는 추출이 가능한 데이터베이스에 접근하여 관련 정보를 추출하고, 이에 따라 상기 맞춤형 치료방법에 관한 정보를 사용자에게 제공하는 사용자 인터페이스를 추가로 포함할 수 있다.
- [0105] 본 발명에 따른 시스템에서 상기 데이터베이스 또는 그 접근 정보를 포함하는 서버, 산출된 정보 및 이와 연결된 사용자 인터페이스 장치 또는 단말은 서로 연계되어 사용될 수 있다.
- [0106] 본 발명에 따른 시스템에서 사용자 인터페이스 장치 또는 단말은 서버로부터 유방암의 표현형에 따른 유전자 발현량 변화를 이용한 맞춤형 유방암 치료방법에 관한 정보를 요청, 결과 수신 및/또는 저장할 수 있으며, 스마트폰, PC (Personal Computer), 태블릿 PC, 개인 휴대 정보 단말기(Personal Digital Assistant, PDA), 웹패드 등과 같이 메모리 수단을 구비하고 마이크로프로세서를 탑재하여 연산 능력을 갖춘 이동 통신 기능을 구비한 단말기로 구성될 수 있다.

## 발명의 효과

[0108] 본 발명은 유방암 MRI 영상을 이용한 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보, 및 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법을 이용하는 경우 비침습적인 MRI 영상을 이용하여 유전자 정보를 예측할 수 있고, 이에 따라 유방암의 진행 또는 예후에 관한 정보와 유방암 치료법 선택을 위한 정보를 제공할 수 있는데 유용하게 사용될 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0110] 도 1은 본 연구에 참여한 참여자 모집에 관한 순서도이다. MRI = magnetic resonance imaging.

도 2a 내지 도 2c는 61세 여성의 침윤성 유관 암종의 MRI 영상을 나타낸 도이다. (2a) BI-RADS 렉시콘을 사용하여 T2 강조, 조영 전 T1 강조 및 조영 후 T1 강조 영상에서 종양 형태 평가를 수행하였다. 불규칙한 모양(irregular shaped), 불규칙한 가장자리(irregular marginated), 이질적인 강화 중괴(heterogeneous enhancing mass) (화살표)가 보인다. (2b) 0(필터링되지 않은 텍스처), 2(미세 필터링된 텍스처) 및 5(거친 필터링된 텍스처)의 SSF를 사용하여 관심 영역 내에서 텍스처 분석을 수행하였다. (2c) CAD 색상 오버레이 맵은 종양 향상 역학을 보여준다. 빨간색, 녹색 및 파란색 영역은 각각 washout, plateau 및 persistent enhancement pattern을 나타낸다. BI-RADS = Breast Imaging-Reporting and Data System, SSF = spatial scale filter, CAD = computer-aided diagnosis.

도 3a 및 도 3b는 히트맵과 볼케이노 플롯을 이용하여 ER 양성 유방암 환자에서 MRI의 표현형의 병변 유형에 따라 차별적으로 발현되는 유전자를 나타낸 도이다. 도 3c 및 도 3d는 히트맵과 볼케이노 플롯을 이용하여 삼중 음성 유방암에서 MRI 텍스처 SSF 5 PreT1 표준편차에 따라 차별적으로 발현되는 유전자를 나타낸 도이다.

도 4는 MRI 표현형에 따라 상위 100개의 차등적으로 발현된 유전자 (Q value < .1)의 입력으로 Ingenuity Pathway Analysis에서 얻은 유전자 네트워크 분석 결과를 나타낸 도이다 (P < .05).

도 5a 및 도 5b는 ER 양성 유방암에서 병변유형에 따라 차등적으로 발현되는 유방암 관련 유전자의 고전적 경로를 나타낸 도이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0111] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

### [0113] 실시예

[0115] 본 명세서 전체에 걸쳐, 특정 물질의 농도를 나타내기 위하여 사용되는 "%"는 별도의 언급이 없는 경우, 고체/고체는 (중량/중량) %, 고체/액체는 (중량/부피) %, 그리고 액체/액체는 (부피/부피) %이다.

### [0117] 실험재료 및 실험방법

### [0119] 연구 참여자

[0120] 본 전향적 연구는 기관윤리위원회에 의하여 승인되었고, 모든 참여자로부터 서면으로 사전 동의를 받아 진행되었다. 2017년 6월부터 2018년 8월까지 병리학적으로 침습성 유방암이 입증된 206명의 연속 참가자는 치료 전 유방 MRI를 받았다. 206명의 참가자 중 111명은 다음과 같은 이유로 제외되었다: (a) 진단을 위한 절제 또는 진공 보조 생검(n = 32), (b) 5년 이내에 동측 유방 수술(n = 5), (c) 선행 화학 요법(n = 54), (d) 유전자 시퀀싱에 대한 사전 동의 거부 (n = 19) 및 (e) RNA 테스트를 위한 불충분한 샘플 양(n = 1). 궁극적으로 95명의 침습성 유방암을 가진 95명의 참가자가 본 연구에 포함되었다(도 1). 수술 표본에서 얻은 전체 게놈 RNA를 사용하여 차세대 시퀀싱(Next-generation sequencing)을 수행하였다.

[0121] 도 1은 본 연구에 참여한 참여자 모집에 관한 순서도이다. MRI = magnetic resonance imaging.

# [0123] 연구 참여자 특징

[0124] 본 발명자들은 유방암(평균 크기, 24.9mm ± 13.0)이 있는 95명의 환자(모든 여성, 평균 연령, 53세 ± 11[표준 편차])를 본 연구에 포함시켰다. 95개 유방암의 병변 특성은 표 1에 요약되어 있다.

**표 1**

연구 참여자 특징

| Characteristics                     | Values          |
|-------------------------------------|-----------------|
| Age (years)                         | 53 ± 10 (25-81) |
| Lesion size (mm)                    | 24.9 ± (6-72)   |
| Histologic type                     |                 |
| - Invasive ductal carcinoma         | 81              |
| - Mucinous carcinoma                | 4               |
| - Invasive lobular carcinoma        | 3               |
| - Invasive micropapillary carcinoma | 3               |
| - Tubular carcinoma                 | 2               |
| - Medullary carcinoma               | 1               |
| - Metaplastic carcinoma             | 1               |
| Molecular subtype                   |                 |
| - Luminal A                         | 42              |
| - Luminal B                         | 25              |
| - HER2-enriched                     | 13              |
| - Triple negative                   | 15              |

[0126] 참고 - 달리 명시되지 않는 한 데이터는 암(cancer)의 수이다. 평균 데이터는 ± 표준 편차이다. 괄호 안의 데이터는 범위이다. 모든 참가자(n = 95)는 여성이었다. HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

# [0128] MRI 분석

[0129] 본 발명자들은 전용 4채널 유방 코일이 있는 3T MRI 시스템(MAGNETOM Skyra; Siemens Healthineers, Erlangen, Germany)을 사용하였다. 지방 포화도가 있는 양측 가로 T2 (repetition time msec/echo time msec, 4050/56; matrix, 307 X 384; field of view, 340 X 340 mm; flip angle 120° ; reconstruction voxel size, 0.44 X 0.44 X 3 mm; slice thickness, 3 mm) 및 T1 강조 영상 (3.44/1.36; matrix, 320 X 320; field of view, 320 X 320 mm; reconstruction voxel size, 1 X 1 X 1 mm; slice thickness, 1 mm)을 얻었다. T1 강조 영상에는 1개의 조영 전 단계 (전체 종양 부피를 포함하는 가로 평면에서 2° 및 9°의 두개의 다른 플립 각도에서 촬영)와 5개의 조영 후 단계(I.V. 메글루민 가도테레이트 0.2 mL/kg 투여 후, 30-mL saline 투여 후, 93초, 180 초, 268 초, 356 초, 및 443 초에 촬영)가 포함되었다.

[0130] 두 명의 방사선과 전문의가 MRI 기능을 합의하여 평가했다. 종양 형태는 BI-RADS 렉시콘에 따라 평가되었고 종양 이질성 및 혈관신생 특성은 상업적으로 이용 가능한 소프트웨어로 평가되었다. 텍스처 분석은 여과 히스토그램 기술(TexRAD; Feedback Medical Ltd., Cambridge, UK)을 사용하여 수행되었다. 강조 역학(enhancement kinetics)은 CAD 시스템(CADstream, 버전 6.0; Confirma, Kirkland, Wash)을 사용하여 평가되었다.

[0131] 도 2a 내지 도 2c는 61세 여성의 침윤성 유관 암종의 MRI 영상을 나타낸 도이다. (2a) BI-RADS 렉시콘을 사용하여 T2 강조, 조영 전 T1 강조 및 조영 후 T1 강조 영상에서 종양 형태 평가를 수행하였다. 불규칙한 모양(irregular shaped), 불규칙한 가장자리(irregular margined), 이질적인 강화 종괴(geneous enhancing mass) (화살표)가 보인다. (2b) 0 (필터링되지 않은 텍스처), 2 (미세 필터링된 텍스처) 및 5 (거친 필터링된 텍스처)의 SSF를 사용하여 관심 영역 내에서 텍스처 분석을 수행하였다. (2c) CAD 색상 오버레이 맵은 종양 향상 역학을 보여준다. 빨간색, 녹색 및 파란색 영역은 각각 washout, plateau 및 persistent enhancement pattern을 나타낸다. BI-RADS = Breast Imaging-Reporting and Data System, SSF = spatial scale filter, CAD =

computer-aided diagnosis.

[0133] 종양의 형태에 따라, 병변의 종류는 종괴 또는 비-종괴 증강(mass or non-mass enhancement)으로 구분하였다. 종괴에서는 형상(shape), 주변부(margin), 내적 조영 특성(internal enhancement characteristics)을 평가하였고, 비종괴에서는 분포(distribution), 내적 조영 양상(internal enhancement patterns)을 평가하였다. 텍스처 분석을 위해 T2, 조영 전 T1 강조 영상(PreT1), 및 제1 조영제 주입 단계에서 얻은 조영 후 T1 강조 영상(PostT1)을 사용하였다. 0 (필터링되지 않음)에서, 2 (2mm 픽셀 스케일) 및 5 (5mm 픽셀 스케일)까지의 다양한 공간 스케일 필터(spatial scale filters, SSF)에 따라 다음 6가지 텍스처 변수가 추출되었다. i) 평균 픽셀 강도(mean pixel intensity), ii) 표준 편차(standard deviation), iii) 양수 픽셀의 평균(mean of positive pixels), iv) 엔트로피(entropy), v) 첨도(kurtosis) 및 vi) 왜도(skewness).

[0134] PostT1의 각 매개변수 값에서 PreT1의 각 변수 값을 빼서 PostT1-PreT1에 대한 텍스처 기능을 얻었다. 총 72개의 정량화된 변수가 획득되었다. CAD 분석에서 초기[느림 (픽셀값 증가 값이 <50%), 중간(픽셀값 증가 값이 50-100%) 또는 빠름(픽셀값 증가 값이 >100%)] 및 지연된 위상 향상 패턴[세척(washout; 적어도 10% 감소), 정체(plateau; 10% 이내 증감) 또는 지속(persistent; 적어도 10% 증가)]과 각 종양의 washout components의 비율을 추출하였다.

# [0136] MRI 표현형에 따라 차별적으로 발현되는 유방암과 관련된 유전자

[0137]  $P < .05$ ,  $Q < .01$  및  $\log_2FC > 2.0$  또는  $< -2.0$ 의 기준으로 총 18개의 유전자가 3개의 MRI 표현형에 따라 차등적으로 발현되었다:

[0138] 이중 3개의 유전자가 상향 조절되고 15개가 하향 조절되었다. 18개의 차별적으로 발현된 유전자 중 3개는 단백질 코딩 유전자, 5개는 비암호화 유전자, 10개는 거짓 유전자(pseudogene) 또는 미확인 유전자(unidentified gene)였다. 5개의 비암호화 RNA 유전자에는 2개의 작은 핵형 RNA(small nucleolar RNA), 1개의 마이크로 RNA(microRNA), 1개의 긴 비암호화 RNA(long non-coding), 및 1개의 Y-RNA가 포함되었다.

[0139] 하기 표 2는 MRI 표현형에 따라 차등적으로 발현되는 유전자들 중 거짓 유전자 및 미확인 유전자를 제외한 8개의 유전자를 요약한 것이다.

**표 2**

[0140] MRI 표현형에 따라 차별적으로 발현되는 유방암과 관련된 유전자

| MRI phenotype | Genes     | Log2FC | P value | Q value |
|---------------|-----------|--------|---------|---------|
| Lesion type   | CCL3L1    | 2.81   | .001    | .063    |
|               | SNORA31   | 2.77   | <.001   | .053    |
|               | SNORA45   | 2.81   | <.001   | .047    |
| Mass shape    | LINC01124 | -2.09  | <.001   | .001    |
|               | Y-RNA     | -2.13  | <.001   | .005    |
|               | MIR421    | -2.57  | < .001  | .005    |
|               | DEGS1     | -2.66  | < .001  | .003    |
|               | VIMP      | -2.76  | .001    | .096    |

[0141] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 종괴 유형(lesion type)은 비종괴 증강 병변 유형과 비교하여 유방암 세포의 migration과 invasion의 증가와 관련 있는 CCL3L1 ( $\log_2fc = 2.81$ ,  $P = .001$ ,  $Q = .063$ )의 상향 조절을 보였다.

[0142] 불규칙한 종괴 모양은 원형/타원형의 종괴와 비교하여 유방암에서 cell proliferation, migration, invasion 및 inflammatory breast cancer, poor metastasis-free survival과 관련된 MIR421 ( $\log_2FC = -2.57$ ,  $P < .001$ ,  $Q = .005$ )의 하향 조절을 보여주었다.

[0143] 본 발명자들은 유방암의 estrogen receptor (ER) 또는 human epidermal growth factor 2 (HER2) 유전자 발현 여부와 이에 따른 유방암의 molecular subtype 별로 MRI 표현형에 따른 유전자 발현여부를 추가 분석하였다.

[0144] 결과는 표 3 및 도 3a-3d에 나타내었다.

[0145] 표 3은 유방암의 아형별 MRI 표현형에 따라 차별적으로 발현되는 유전자 중 유방암과 관련된 중요 유전자를 요약한 것이다.

**표 3**

[0146] 유방암 아형 별 MRI 표현형에 따라 차별적으로 발현되는 유방암과 관련된 중요 유전자

| 유방암 아형           | MRI phenotype    | Genes    | Log2FC | P value | Q value |
|------------------|------------------|----------|--------|---------|---------|
| ER 양성            | Lesion type      | SNORA31  | 5.93   | <.001   | .003    |
|                  |                  | CCL3L1   | 4.40   | .001    | .047    |
|                  |                  | SNHG12   | 3.43   | .002    | .066    |
|                  |                  | FTH1     | 3.03   | <.001   | <.001   |
|                  |                  | MIR206   | 2.86   | .002    | .053    |
|                  |                  | SLC39A7  | 2.65   | .002    | .048    |
|                  |                  | CD9      | 2.04   | .003    | .080    |
|                  |                  | CHD4     | -2.21  | <.001   | .015    |
|                  |                  | SOX17    | -2.28  | <.001   | .003    |
|                  |                  | SNORA30  | -2.44  | .001    | .044    |
|                  |                  | MIR126   | -3.63  | .001    | <.001   |
|                  |                  | MIR597   | -8.05  | <.001   | <.001   |
| ER 양성 혹은 HER2 양성 | Lesion type      | SNORA31  | 3.34   | <.001   | .04     |
|                  |                  | CCL3L1   | 3.08   | .001    | .05     |
|                  |                  | SNORA71B | 2.92   | .001    | .06     |
| HER2 양성          | SSF 2 postT1_mpp | MLKL     | 2.20   | <.001   | .064    |
| HER2 양성          | SSF 5 T2_mpp     | CXCL10   | 3.27   | <.001   | .08     |
| 삼중음성             | SSF 5 preT1_표준편차 | CLEC3A   | 4.50   | <.001   | .036    |
|                  |                  | SRGN     | 3.72   | <.001   | .062    |
|                  |                  | DACT1    | 3.61   | <.001   | .002    |
|                  |                  | CGA      | 2.89   | <.001   | .035    |
|                  |                  | HSPG2    | 2.85   | .002    | .084    |
|                  |                  | ABCC5    | 2.36   | <.001   | .007    |
|                  |                  | KMT2D    | 2.35   | .001    | .035    |
|                  |                  | FBP1     | 2.29   | <.001   | .035    |
|                  |                  | VMP1     | 2.26   | <.001   | .037    |
|                  |                  | FZD2     | 2.06   | .002    | .085    |
|                  |                  | PRDX4    | -2.80  | .002    | .094    |
|                  |                  | NOP10    | -3.45  | .001    | .052    |
|                  |                  | IGLC2    | -6.18  | <.001   | .016    |
|                  |                  | SNORA50  | -9.25  | .001    | .063    |

[0148] 표 3 및 도 3a-3b에 나타낸 바와 같이, ER 양성 종양에서 MRI 상 종괴 타입인 경우, 총 31개의 유전자 (SNORA31, CCL3L1, SNHG12, FTH1, MIR206, SLC39A7, CD9 등)가 상향조절 되었고, 22개의 유전자 (CHD4, SOX17, SNORA30, MIR126, MIR597 등)가 하향조절 되었다. 이러한 유전자 발현은 ER 양성이면서 종괴 타입의 유방암에서 cell proliferation, chemoresistance, metastasis의 가능성이 높을 것으로 예측된다.

[0149] 또한, 삼중음성유방암이 아닌 유방암 (ER 양성 혹은 HER2 양성)에서 MRI 상 종괴 타입인 경우, 3개의 유전자 (SNORA31, CCL3L1, SNORA71B)이 상향조절 되었고, 5개의 유전자가 하향조절 되었다. 이러한 유전자의 발현은 삼중음성유방암이 아닌 유방암이면서 종괴 타입의 유방암에서 cell proliferation, migration, invasion, metastasis의 가능성이 높을 것으로 예측된다.

[0150] 표 3 및 도 3c-3d에 나타낸 바와 같이, 삼중음성유방암이면서 MRI 표현형으로 종양의 텍스처가 SSF 5에서 preT1\_표준편차가 증가된 경우, 29개의 유전자 (CLEC3A, SRGN, HSPG2, ABCC5, KMT2D, FBP1, VMP1, FZD2 등)가 상향조절 되었고, 14개의 유전자 (SNORA5, IGLC2, PRDX4 등)가 하향조절 되었다. 이러한 유전자의 발현은 삼중음성유방암이면서 SSF 5에서 preT1\_표준편차가 증가된 유방암에서 chemoresistance, metastasis, recurrence,

poor survival의 가능성이 높을 것으로 예측된다.

[0151] HER2 양성 종양이면서 종양의 텍스처가 SSF 2에서 postT1\_mpp가 증가된 경우, 2개의 유전자 (MLKL, POTEM)가 상향조절 되었으며, 이러한 유전자의 발현은 HER2 양성종양이면서 SSF 2에서 postT1\_mpp가 증가된 유방암에서 종양의 크기가 크고 종양세포의 증식정도를 반영하는 Ki-67이 증가되어 있을 가능성이 높을 것으로 예측된다.

[0152] HER2 양성 종양이면서 종양의 텍스처가 SSF 5에서 T2\_mpp가 감소된 경우, 1개의 유전자 (CXCL10)이 상향조절 되었으며, 이러한 유전자의 발현은 HER2 양성 종양이면서 SSF 5에서 T2\_mpp가 감소된 유방암에서 cell proliferation 및 metastasis의 가능성이 높을 것으로 예측한다.

#### [0155] RNA 시퀀싱 및 분석

[0156] Quant-IT RiboGreen(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 사용하여 총 RNA 농도를 계산한 후 총 RNA 100ng에 대해 시퀀싱 라이브러리 구축을 수행하였다. Illumina NovaSeq6000 시퀀싱 시스템을 사용하여 페어드-엔드(2 x 100 염기 쌍) 시퀀싱을 수행하였다. 또한 Trim Galore 소프트웨어(버전 0.6.5)와 Cutadapt(버전 1.15)를 사용하여 페어드-엔드 리드(paired-end reads)로부터 저품질 및 어댑터 시퀀스의 트리밍을 수행하였다. RNA 서열 변이체를 추출하기 위해 단일 염기 다형성 및 InDel 호출에 대한 워크플로의 모범 사례인 Genome Analysis Toolkit을 사용하였다. RNA 서열 변이체(RNA sequence variants)를 추출하기 위해 단일 염기 다형성 및 InDel 호출에 대한 워크플로의 모범 사례인 Genome Analysis Toolkit을 사용하였다. 간단히 말해서, Reference 2에 대한 Spliced Transcripts 정렬-패스 방법(Spliced Transcripts Alignment to a Reference 2-pass method)은 트리밍 된 리드(trimmed reads)를 인간 참조 게놈(hg19)에 정렬하는 데 사용되었다. 그런 다음, 위 단계에서 생성된 Spliced Transcripts Alignment 파일을 Picard 도구를 사용하여 리드 그룹 정보 추가, 정렬, 중복 표시 및 인덱싱을 위해 처리하였다. 마지막 단계로 Annotate Variation을 사용하여 RNA 변이체(RNA variants)에 annotation을 하였다. 강화된 기능 annotation 및 경로 분석(path analysis)은 Ingenuity Pathway Analysis 소프트웨어(Ingenuity Systems, Redwood City, CA)를 사용하여 후속적으로 수행되었다.

#### [0159] 유전자 네트워크 동정(Gene Network Identification)

[0160] 유전자 네트워크 분석은 MRI 표현형에 따라 상위 100개의 차등적으로 발현된 유전자 (Q value < .1)의 입력으로 Ingenuity Pathway Analysis에서 얻었다 (P < .05).

[0161] 결과는 도 4에 나타내었다.

[0162] 도 4에 나타낸 바와 같이, ER 양성 종양에서 MRI상 병변 유형(lesion type)은 네트워크 상 ESR1, BIRC5, CAV1, FGFR1, IL6, MIR27, PTTG1 등의 유전자들이 상향조절 되면서 서로 직간접적인 상호작용을 보여주었다. 상기 유전자들은 ER 양성 유방암에서 anti-estrogen resistance의 증가와 관련 있으며, metastasis 및 poor survival 과 연관이 있다고 밝혀져 있다. 네트워크 점수는 11점이었고, cell cycle, cellular growth and proliferation 이 포함되었다.

#### [0165] 강화된 기능적 annotation (Enriched Functional Annotation)

[0166] 강화된 기능 주석은 MRI 표현형에 따라 상위 100개의 차등적으로 발현된 유전자 (Q value < .1)의 입력으로 Ingenuity Pathway Analysis에서 얻었다 (P < .05).

[0167] 결과는 표 4 및 표 5에 나타내었다.

### 표 4

[0168]

ER 양성 종양에서 병변 유형에 따라 차등적으로 발현되는 유전자의 강화된 기능

| Diseases or functions annotation                                 | P value | Genes                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Signal transduction                                              | <.001   | ADRA1D, CRHBP, EDN3, GNG11, IGF1, IL18R1, IL1RL1, RCVRN                                                                           |
| Cell division of breast cancer cell lines                        | .001    | IGF1                                                                                                                              |
| Migration of breast cancer cell lines                            | .002    | DPP4, IGF1, SLC16A4, WNT11                                                                                                        |
| Apoptosis of mammary cells                                       | .002    | IGF1                                                                                                                              |
| Proliferation of stromal cell lines                              | .002    | IGF1                                                                                                                              |
| Transition of breast cancer cell lines                           | .003    | IGF1                                                                                                                              |
| Arrest in G0/G1 phase transition of breast cancer cell lines     | .008    | IGF1                                                                                                                              |
| Development of adenocarcinoma                                    | .009    | ACACB, ADRA1D, CRHBP, DPP4, DYRK2, FER1L5, IGF1, IL18R1, LARP7, MAP6, RCVRN, SCN3A, SCN7A, SCUBE2, SLC16A4, WNT11, ZNF136         |
| Breast or gastric cancer                                         | .01     | ACACB, ADRA1D, CRHBP, DPP4, DYRK2, FER1L5, HMX1, IFNA10, IGF1, IL1RL1, LARP7, MAP6, SCN3A, SCN7A, SCUBE2, SLC16A4, WNT11          |
| Breast or gynecological cancer                                   | .011    | ACACB, ADRA1D, CRHBP, DPP4, DYRK2, FER1L5, IGF1, IL18R1, IL1RL1, LARP7, MAP6, RCVRN, SCN3A, SCN7A, SCUBE2, SLC16A4, WNT11, ZNF136 |
| Breast or ovarian carcinoma                                      | .011    | ACACB, ADRA1D, CRHBP, DPP4, FER1L5, IGF1, IL1RL1, MAP6, SCN3A, SCN7A, SCUBE2, WNT11                                               |
| Anoikis of breast cell lines                                     | .012    | IGF1                                                                                                                              |
| Mitogenesis of breast cancer cell lines                          | .015    | IGF1                                                                                                                              |
| Neoplasia of tumor cell lines                                    | .015    | DPP4, IL1RL1                                                                                                                      |
| Chemotaxis                                                       | .016    | DPP4, EDN3, IGF1                                                                                                                  |
| Proliferation of endocrine cell lines                            | .019    | IGF1                                                                                                                              |
| G-protein signaling, coupled to cAMP nucleotide second messenger | .019    | ADRA1D                                                                                                                            |
| Transactivation of RNA                                           | .02     | ACACB, DPP4, IGF1                                                                                                                 |
| Chemotaxis of breast cancer cell lines                           | .02     | IGF1                                                                                                                              |
| Expression of rRNA                                               | .023    | IGF1                                                                                                                              |
| Anoikis of breast cancer cell lines                              | .025    | IGF1                                                                                                                              |
| Proliferation of stromal cells                                   | .026    | IGF1                                                                                                                              |

[0170]

상기 표 4에는 Estrogen receptor 양성 종양에서 MRI상 병변 유형(lesion type)은 유방암 또는 일반 암과 관련된 기능이 annotation 되었다.

### 표 5

[0172]

삼중음성 유방암에서 SSF 5에서 preT1\_표준편차에 따라 차등적으로 발현되는 유전자의 강화된 기능

| Diseases or functions annotation                                                | P value | Genes                   |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------|
| Progesterone receptor signaling pathway                                         | .003    | TRERF1, YAP1            |
| Cell cycle progression of breast cancer cell lines                              | .007    | CYP3A4, ESR1, TNC, YAP1 |
| Clumping by breast cancer cell lines                                            | .011    | ESR1                    |
| Exit from cell cycle progression of epithelial cell lines                       | .011    | YAP1                    |
| Arrest in mitosis of tumor cells                                                | .011    | ACRBP                   |
| Adhesion of stromal cell lines                                                  | .011    | SRGN                    |
| Progressive unresectable estrogen receptor positive HER2 negative breast cancer | .011    | ESR1                    |
| Unresectable estrogen receptor positive HER2 negative breast adenocarcinoma     | .011    | ESR1                    |
| Binding of basic transcription element                                          | .011    | KLF13                   |
| Angiogenesis of malignant tumor                                                 | .011    | CCN4                    |

|                                                                                    |      |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------|
| Apocrine breast carcinoma                                                          | .011 | ESR1              |
| Metastatic estrogen receptor mutation positive HER2 negative breast adenocarcinoma | .011 | ESR1              |
| G-protein signaling, coupled to cAMP nucleotide second messenger                   | .015 | ADRA1B, ADRA1D    |
| Migration of adenocarcinoma cell lines                                             | .06  | SATB2, SRGN, YAP1 |
| Growth of mammary tumor                                                            | .02  | CCN4, ESR1        |

[0173] 상기 표 5에는 삼중음성 유방암에서 종양의 텍스처 SSF 5에서 preT1\_표준편차는 유방암 또는 일반 암과 관련된 기능이 annotation 되었다.

#### [0176] 고전적 경로(Canonical Pathway)

[0178] 고전적 경로의 분석은 MRI 표현형에 따라 상위 100개의 차등적으로 발현된 유전자 (Q value < .1)의 입력으로 Ingenuity Pathway Analysis에서 얻었다 (P < .05).

[0179] 결과는 표 6 및 도 5에 나타내었다.

### 표 6

[0180] ER 양성 유방암에서 병변유형에 따라 차등적으로 발현되는 유방암 관련 유전자의 고전적 경로

| Classical pathway                     | -log(p-value) | Ratio | Genes                        |
|---------------------------------------|---------------|-------|------------------------------|
| STAT3 Pathway                         | 3.34          | 0.02  | IGF1, IL18R1, IL1RL1         |
| AMPK Signaling                        | 2.61          | 0.01  | ACACB, ADRA1D, GNG11         |
| Glucocorticoid Receptor Signaling     | 2.54          | <.01  | IFNA10, IGF1, IL18R1, IL1RL1 |
| Th1 and Th2 Activation Pathway        | 1.82          | 0.01  | IL18R1, IL1RL1               |
| PI3K/AKT Signaling                    | 1.69          | 0.01  | IL18R1, IL1RL1               |
| Breast Cancer Regulation by Stathmin1 | 1.57          | <.01  | ADRA1D, GNG11, IGF1          |

[0181] 표 6 및 도 5에 나타난 바와 같이, ER 양성 종양에서 MRI상 병변 유형 (lesion type)은 유방암과 관련된 유전자들의 고전적 경로와 관련이 있었다

#### [0184] 통계적 분석(Statistical Analysis)

[0185] Tablemaker(버전 2.1.1) 및 Ballgown R 패키지(버전 2.22.0)를 사용하여 각 MRI 표현형의 두 그룹 간의 개별 유전자의 차등 발현을 분석하였다. 백만 매핑된 리드당 전사체의 킬로베이스당 단편을 사용하여 유전자 발현 수준을 추정하고 차등 발현에 대한 P 값을 중첩 선형 모델(nested linear models)을 비교하는 매개변수 F 테스트(parametric F test)를 사용하여 추출하였다. Ballgown statstest 함수는 각 MRI 표현형의 두 그룹 사이의 유전자 발현의 로그 이중 변화(log2FC)를 계산하는 데 사용되었다. 마지막으로 R의 화산 플롯과 히트 맵을 사용하여 차별적 유전자 발현 결과를 시각화하였다.

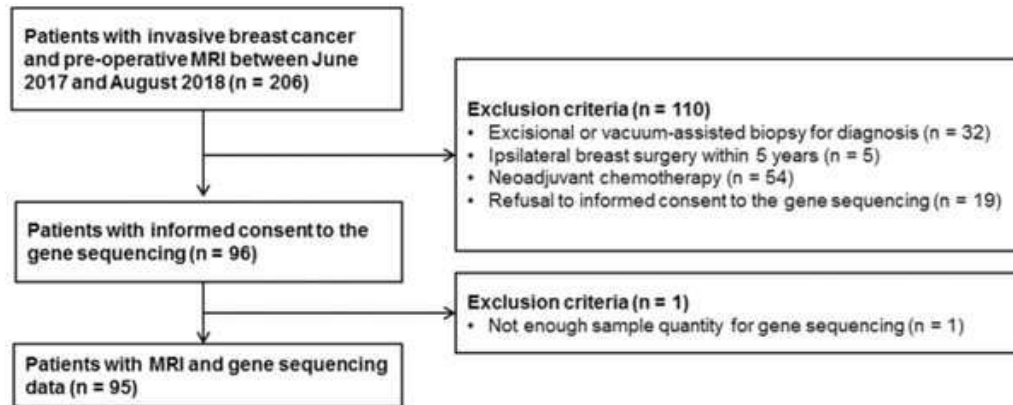
#### [0188] 검토

[0189] 1. 본 발명자들은 본 전향적 연구를 통하여, 유방암의 다중 변수 MRI 표현형을 전체 RNA 시퀀싱 데이터와 상호 연관시켰다. MRI에서 BI-RADS 렉시콘을 이용한 유방암의 형태와 텍스처 분석을 이용한 유방암의 불균질성 및 혈관신생에 따라 차별적으로 발현되는 유전자를 알아보았다.

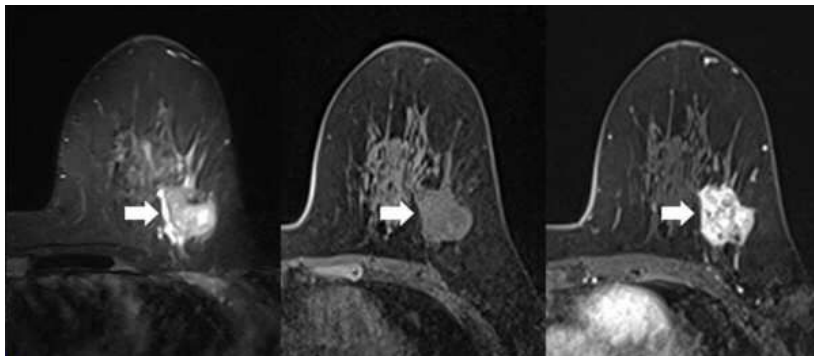
- [0190] 2. 전체 유방암에 대해서는 유방암의 병변유형 (lesion type)에 따라 7개, 유방암 종괴의 모양에 따라 11개의 유전자가 차별적인 발현을 보였다. 유방암이 종괴의 형태를 보일 때 비종괴성 조영증강 병변에 비해 유방암 세포의 migration 및 invasion이 증가하는 CCL3L1 유전자가 상향조절되었다. 유방 종괴 중에서도 불규칙한 종괴 모양을 보이는 암의 경우 원형/타원형의 종괴와 비교하여 cell proliferation, migration, invasion 및 inflammatory breast cancer, poor metastasis-free survival과 관련된 MIR421 유전자가 하향 조절되었다. 이것은 유방암이 원형/타원형의 종괴 형태로 보이는 경우 유방암이 좀 더 공격적이고 예후가 좋지 않을 수 있음을 시사한다.
- [0191] 3. ER 양성 유방암에서 병변유형이 종괴인 경우 유방암 세포의 proliferation, migration, invasion과 관련있는 SNHG12, MIR206이 상향조절 되었고, worse overall survival과 관련있는 SLC39A7, chemoresistance와 연관있는 CD9 유전자가 상향조절 되었다. 반면 종양억제유전자로 알려져 있으며 낮은 전이 가능성 및 shorter overall survival과 관련 MIR597, MIR126 유전자가 하향 발현되었다. 이는 ER 양성 유방암에서 종괴형태의 암이 비종괴성 병변보다 좀 더 공격적이고, 약제내성 및 전이의 가능성이 증가하여 낮은 생존률로 이어질 수 있다는 것을 시사한다.
- [0192] 4. ER 양성 종양에서 MRI상 병변 유형(lesion type)에 따른 네트워크 분석에서 ESR1, BIRC5, CAV1, FGFR1, IL6, MIR27, PTTG1 등의 유전자들이 상향조절 되면서 서로 직간접적인 상호작용을 보여주었다. 상기 유전자들은 anti-estrogen resistance의 증가와 관련있으며, metastasis 및 poor survival과 연관있다고 밝혀져 있다. 이 네트워크 점수는 11점이었고, cell cycle, cellular growth and proliferation이 포함되었다. 이 결과 역시 종괴 형태의 ER 양성 종양이 약제내성, 전이, 낮은 생존률과 관련될 수 있음을 보여준다.
- [0193] 5. 삼중음성유방암이면서 MRI 표현형으로 종양의 텍스처가 SSF 5에서 preT1\_표준편차가 증가된 경우 전이, chemoresistance, recurrence 및 poor survival과 관련있다고 보고된 CLEC3A, SRGN, HSPG2, ABCC5, KMT2D, FBP1, VMP1, FZD2 유전자들이 상향조절 되었다. 반면 높은 생존률과 연관된 PRDX4, IGLC2 유전자들은 하향조절 되었다. 이는 삼중음성유방암에서 종양의 텍스처가 SSF 5에서 preT1\_표준편차가 증가된 경우, 즉 종양의 내부 불균질성이 증가된 경우 전이, 항암내성, 재발이 증가할 수 있고 낮은 생존률로 이어질 수 있다는 것을 시사한다.
- [0194] 6. HER2 양성 종양이면서 종양의 텍스처가 SSF 2에서 postT1\_mpp가 증가된 경우, 즉 혈관신생의 정도가 커서 조영증강이 증가된 경우, MLKL 유전자가 상향조절 되었으며, 이는 종양의 크기가 크고 종양세포의 증식정도를 반영하는 Ki-67가 증가된 유방암일 가능성을 시사한다.
- [0195] 7. HER2 양성 종양이면서 종양의 텍스처가 SSF 5에서 T2\_mpp가 감소된 경우, 즉 유방암의 세포 밀도가 증가된 경우, CXCL10 유전자가 상향조절 되었으며, 이는 유방암에서 cell proliferation 및 metastasis의 가능성이 증가할 수 있음을 시사한다.
- [0196] 8. 3.~6.의 결과에 따라, 각 유방암의 아형별로 특정 MRI 표현형이 발현되는 경우 이는 각기 다른 종류의 유전자의 차별적 발현과 관련있을 수 있으며, 추후 이러한 유전자들이 target therapy의 잠재적 유전자로 이용될 수 있을 것으로 추측한다. 이는 유방암의 치료가 향후 좀 더 targeted, personalized therapy의 형태로 발전하는데 MRI 영상이 도움을 줄 수 있음을 시사한다.

## 도면

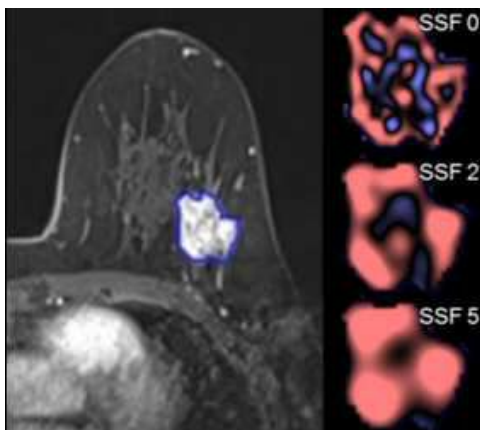
### 도면1



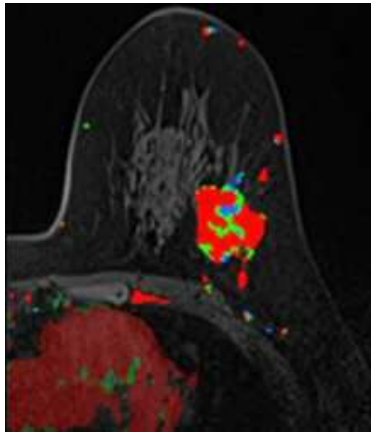
### 도면2a



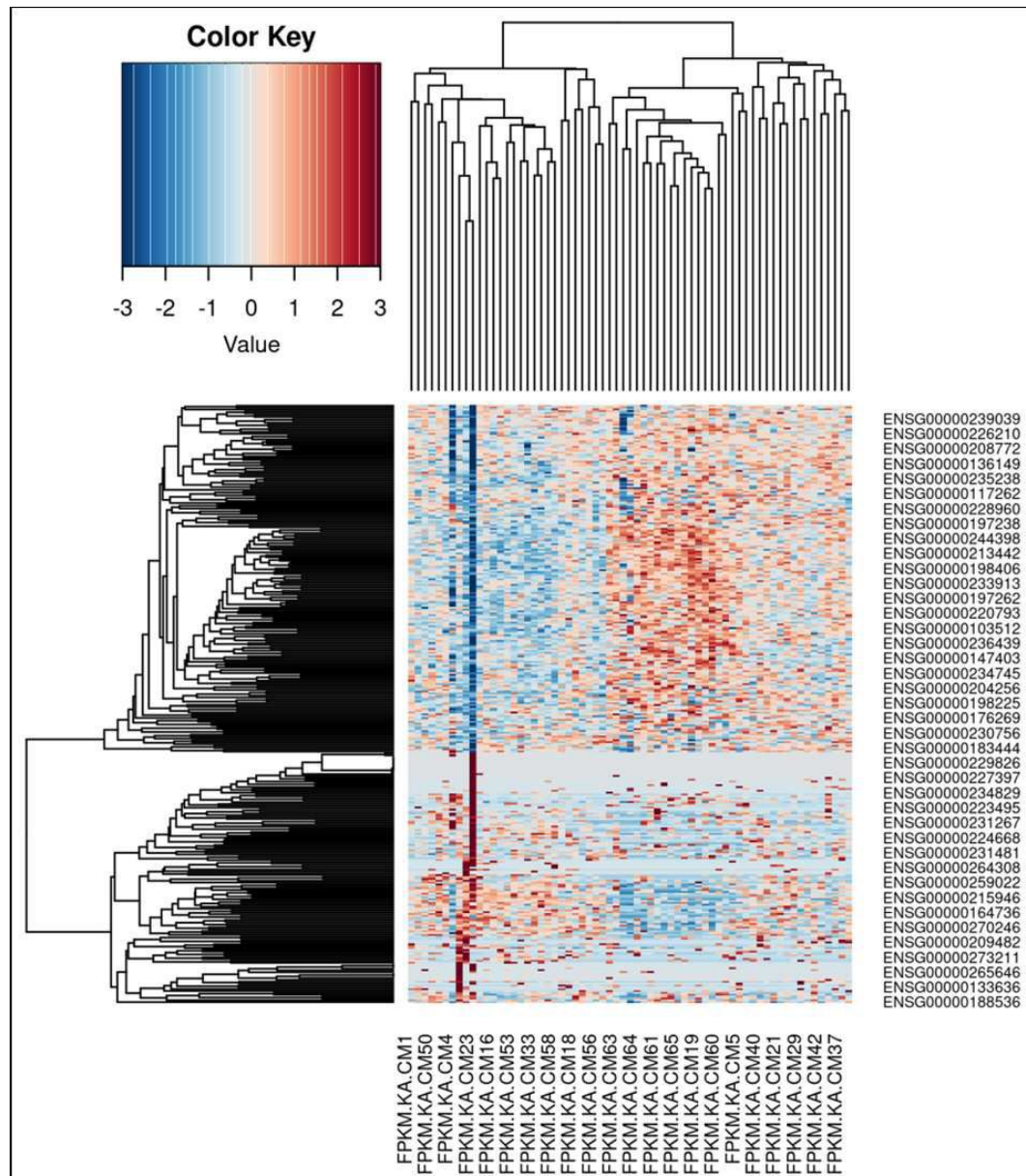
### 도면2b



도면2c

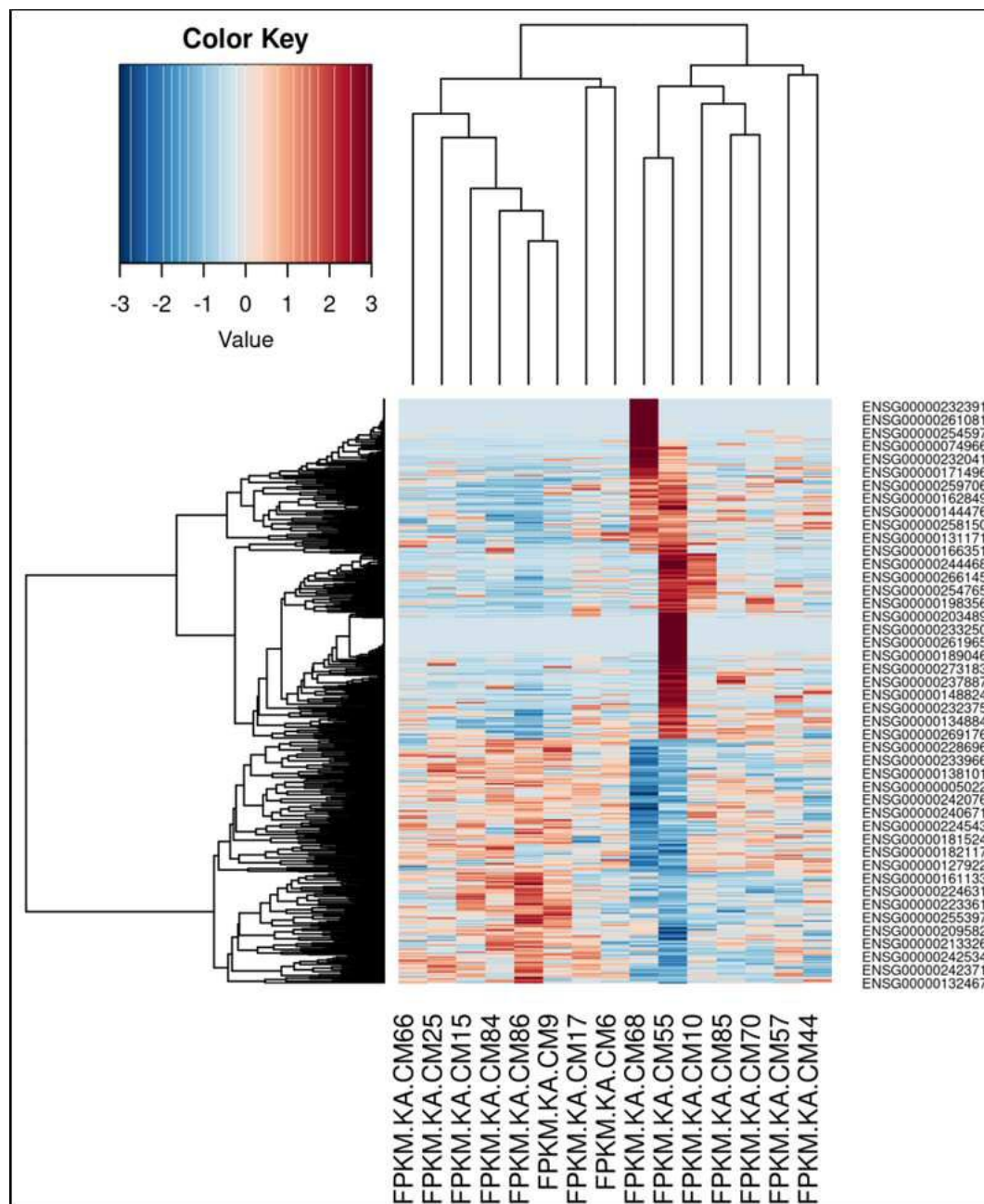


도면3a



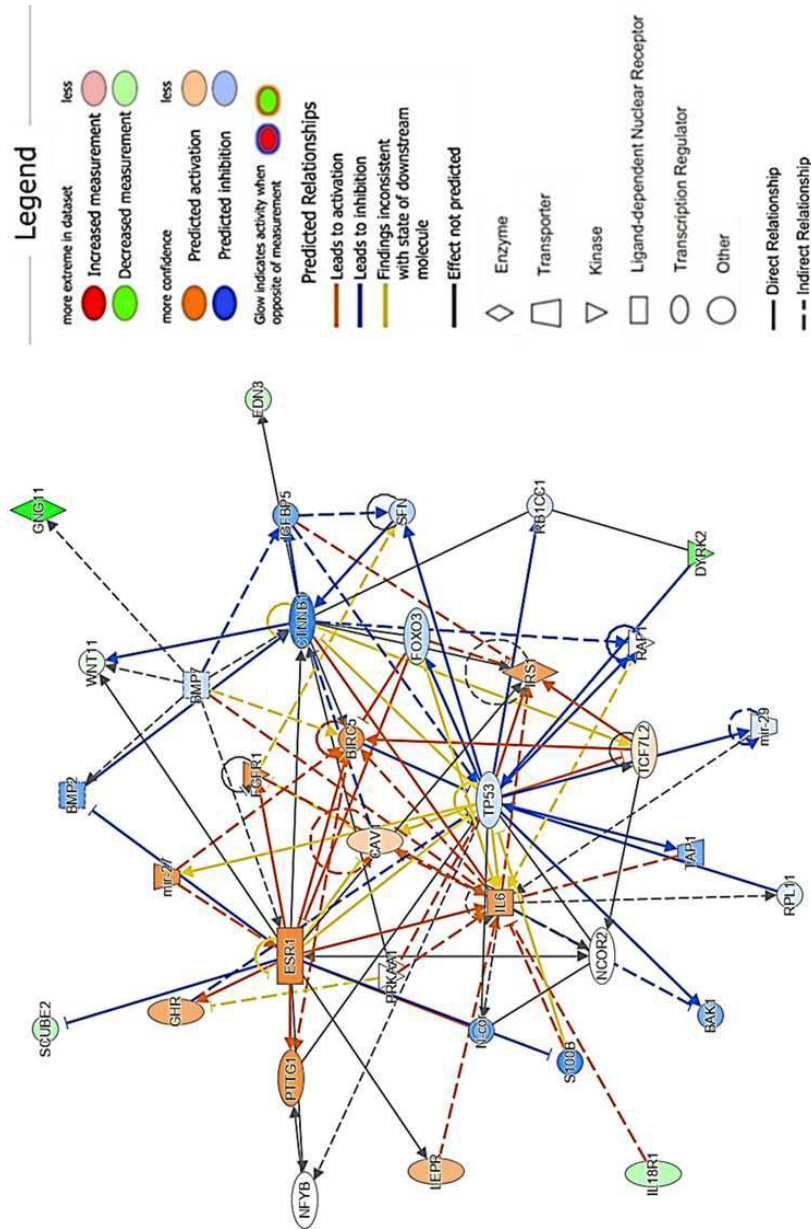


도면3c

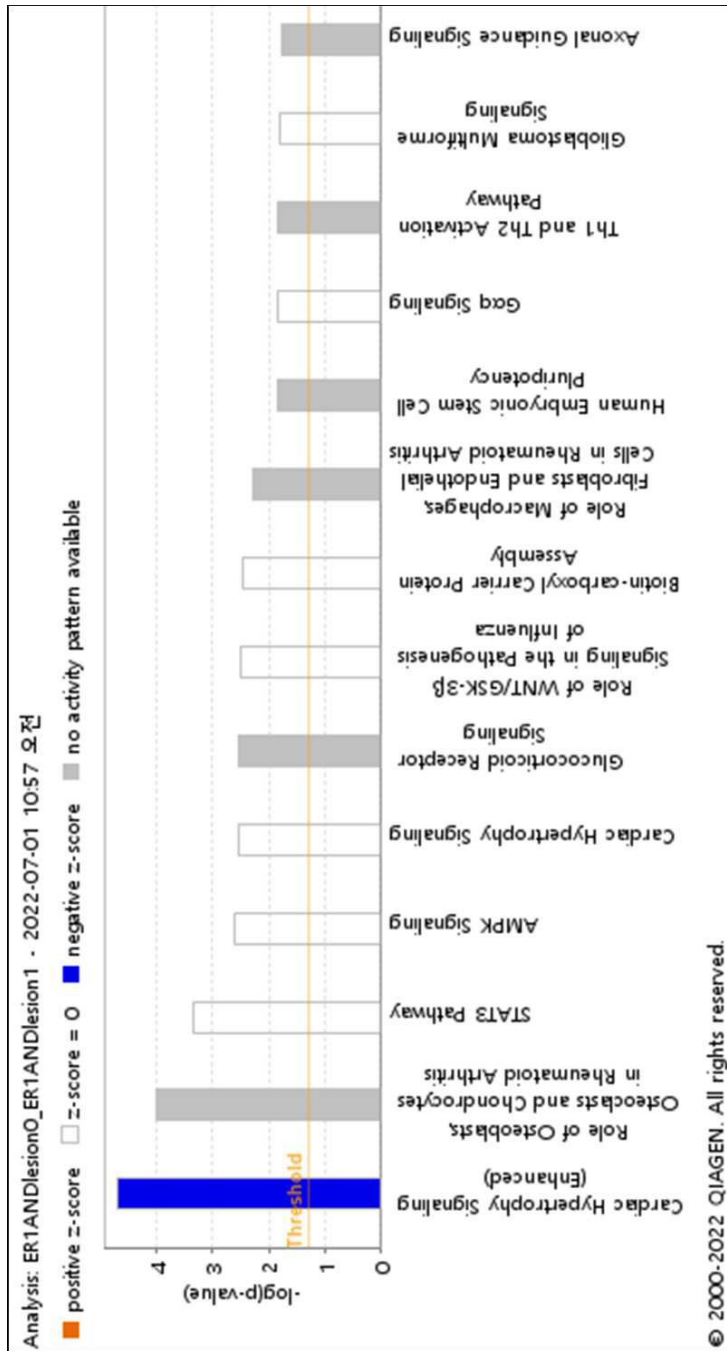




도면4



도면5a



도면5b

