



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0061066
(43) 공개일자 2021년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 50/50 (2018.01) G16H 10/60 (2018.01)
G16H 50/20 (2018.01) G16H 50/70 (2018.01)
G16H 70/60 (2018.01)

(52) CPC특허분류

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

(21) 출원번호 10-2019-0148837

(22) 출원일자 2019년11월19일

심사청구일자 2019년11월19일

(71) 출원인

서울대학교산학협력단
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

(뒷면에 계속)

(72) 발명자

송용상

서울특별시 강남구 압구정로29길 71, 22동 904호
(압구정동, 현대아파트)

박대성

서울특별시 서초구 효령로68길 33, 102동 1602호
(서초동, 서초동 아이파크)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

송인호, 최관락

전체 청구항 수 : 총 8 항

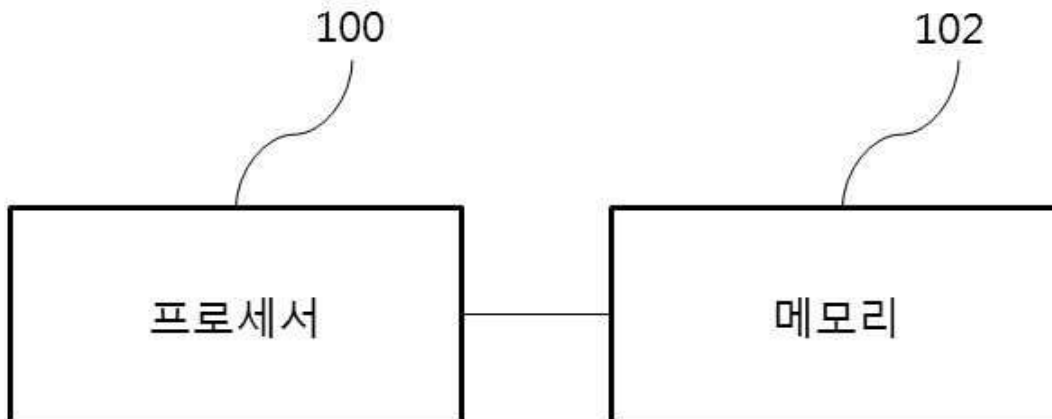
(54) 발명의 명칭 상피성 난소암 예후 예측 방법 및 장치

(57) 요약

본 발명은 상피성 난소암 예후 예측 방법 및 장치를 개시한다. 본 발명에 따르면, 프로세서 및 상기 프로세서에 연결되는 메모리를 포함하되, 상기 메모리는, 미리 결정된 환자의 임상 변수를 입력 받고, 상기 임상 변수를 통해 상피성 난소암 관련 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율의 예측 점수를 산출하도록, 상기

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



프로세서에 의해 실행되는 프로그램 명령어들을 저장하며, 상기 임상 변수의 입력 및 산출된 예측 점수의 출력은 상기 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율 각각에 상응하는 노모그램을 통해 이루어지며, 상기 임상 변수는, 복수의 환자에 대해 수집된 임상 병리학적 특성, 1차 치료 세부 사항, 수술 중 외과적 발견 및 생존 결과를 이용하여 결정된 제1 후보 임상 변수의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve) 기반 1차, 2차 스크리닝 및 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)을 순차적 적용을 통해 결정되는 상피성 난소암 예후 예측 장치가 제공된다.

(52) CPC특허분류

G16H 50/20 (2018.01)

G16H 50/70 (2018.01)

G16H 70/60 (2018.01)

(71) 출원인

서울대학교병원

서울특별시 종로구 대학로 101(연건동)

재단법인 아산사회복지재단

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)

(72) 발명자

황보수현

서울특별시 동작구 여의대방로44길 10, 103동 603호(대방동, 대림아파트)

서대식

서울특별시 송파구 위례성대로14길 14,2동 301호(방이동, 현대빌라)

김세익

서울특별시 서초구 동광로32길 54(방배동, 삼원주택)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI16C2037010019

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 포스트게놈신산업육성을위한다부처유전체사업(R&D)(복지부)

연구과제명 다중오믹스 기반 암 정밀 맞춤의학을 위한 통계예측 플랫폼 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 서울대학교 산학협력단

연구기간 2019.01.01 ~ 2019.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

상피성 난소암 예후 예측 장치로서,

프로세서; 및

상기 프로세서에 연결되는 메모리를 포함하되,

상기 메모리는,

미리 결정된 환자의 임상 변수를 입력 받고,

상기 임상 변수를 통해 상피성 난소암 관련 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율의 예측 점수를 산출하도록,

상기 프로세서에 의해 실행되는 프로그램 명령어들을 저장하며,

상기 임상 변수의 입력 및 산출된 예측 점수의 출력은 상기 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율 각각에 상응하는 노모그램을 통해 이루어지며,

상기 임상 변수는, 복수의 환자에 대해 수집된 임상 병리학적 특성, 1차 치료 세부 사항, 수술 중 외과적 발견 및 생존 결과를 이용하여 결정된 제1 후보 임상 변수의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve) 기반 1차, 2차 스크리닝 및 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)을 순차적 적용을 통해 결정되는 상피성 난소암 예후 예측 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 상피성 난소암 관련 백금 항암제 반응성 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 진단 시 로그 변환 혈청 CA-125 레벨(log serum CA-125 level), FIGO 병기(International Federation of Gynecology and Obstetrics stage), 조직학적 유형(histologic type), NAC(neoadjuvant chemotherapy: 선행 항암약물요법), 흉막 삼출액(pleural effusion), 복수 또는 복막 세척 세포병리(ascites or peritoneal washing cytology), 장막(omentum), 자궁(uterus), 직장구불결장을 제외한 결장(colon except rectosigmoid), 간 표면(liver surface)으로 전이 및 1차/중간 용적축소수술 후 잔여 종양 크기(residual tumor size after primary debulking surgery/interval debulking surgery)를 포함하는 상피성 난소암 예후 예측 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 3년 무진행 생존율 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 헤모글로빈(hemoglobin) 수, 림프구(lymphocyte) 수, 단핵구(monocyte) 수 및 진단 시 로그 변환 혈청 CA-125 레벨, 복수 또는 복막 세척 세포병리, NAC, 난소 표면(ovarian surface), 관(tube), 장막 및 소장(small bowel) 및 장간막(mesentery) 전이 및 1차/중간 용적축소수술 후 잔여 종양 크기인 상피성 난소암 예후 예측 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 5년 생존율 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 림프구 수, 단핵구 수, 로그 변환 혈청 CA-125 레벨, 흉막 삼출액, 복수 또는 복막 세척 세포병리, NAC, 자궁, 관, 장막, 직장구불결장을 제외한 결장(colon except rectosigmoid), 소장 및 장간막 전이인 상피성 난소암 예후 예측 장치.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제1 후보 임상 변수 중 단변량 분석을 통해 p-값이 미리 설정된 임계값 이하인 제2 후보 임상 변수가 1차 스크리닝되고,

상기 제2 후보 임상 변수 중 M-폴드 교차 검증을 통해 미리 설정된 임계값 이상의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve)를 갖는 제3 후보 임상 변수가 2차 스크리닝되는 상피성 난소암 예후 예측 장치.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)에서 상기 AUC는 LOOCV(leave-one-out cross-validation)에 의해 계산되는 상피성 난소암 예후 예측 장치.

청구항 7

프로세서 및 메모리를 포함하는 상피성 난소암 예후 예측 방법으로서,

미리 결정된 환자의 임상 변수를 입력 받는 단계; 및

상기 임상 변수를 통해 상피성 난소암 관련 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율의 예측 점수를 산출하는 단계를 포함하되,

상기 임상 변수의 입력 및 산출된 예측 점수의 출력은 상기 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율 각각에 상응하는 노모그램을 통해 이루어지며,

상기 임상 변수는, 복수의 환자에 대해 수집된 임상 병리학적 특성, 1차 치료 세부 사항, 수술 중 외과적 발견 및 생존 결과를 이용하여 결정된 제1 후보 임상 변수의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve) 기반 1차, 2차 스크리닝 및 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)을 순차적 적용을 통해 결정되는 상피성 난소암 예후 예측 방법.

청구항 8

제7항에 따른 방법을 수행하는 기록매체에 저장되는 컴퓨터 프로그램.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 상피성 난소암 예후 예측 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 난소암은 부인과 악성 종양 중에서 가장 낮은 5년 생존율(46.5%)을 나타낸다. 전 세계적으로 매년 226,000건의 새로운 사례와 158,00 건의 암 사망이 발생하고 있으며 한국에서 발생률도 점차 증가하고 있다.

[0003] 암-특이 증상과 효과적인 선별 도구가 없기 때문에 말기, 재발 및 사망할 수밖에 없는 난소암 진단 비율이 높아지고 있다.

[0004] 난소암의 대다수(90%)는 상피성 난소암(Epithelial Ovarian Cancer, EOC)이다.

[0005] 진행성 EOC 환자에 대해 1차 치료법으로 탁산(taxane) 및 백금 기반 항암약물요법 후에 최대 종양절제술(Maximal cytoreductive surgery)이 시행된다. 그럼에도 불구하고 1차 치료 후 완전 반응(complete response)을 보인 환자의 80%가 결국 질병 재발을 경험한다.

[0006] 정밀 의학의 시대와 함께, 개별화된 치료의 첫 번째 단계로서 EOC의 정확한 예후를 예측하는 모델의 발견이 필요하다.

[0007] 그러나 지금까지 상피성 난소암의 예후를 예측하는 모델은 임상 병리학적 요인의 단편만을 분석하였고, 예측 능

력이 낮거나 제한적이었다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) Teramukai S, Ochiai K, Tada H, Fukushima M; Japan Multinational Trial Organization OC01-01. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. J Clin Oncol. 2007;25: 3302-6.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 상기한 종래기술의 문제점을 해결하기 위해, 환자의 치료 반응 및 생존 결과를 정확히 예측할 수 있는 상피성 난소암 예후 예측 방법 및 장치를 제안하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기한 바와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상피성 난소암 예후 예측 장치로서, 프로세서; 및 상기 프로세서에 연결되는 메모리를 포함하되, 상기 메모리는, 미리 결정된 환자의 임상 변수를 입력 받고, 상기 임상 변수를 통해 상피성 난소암 관련 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율의 예측 점수를 산출하도록, 상기 프로세서에 의해 실행되는 프로그램 명령어들을 저장하며, 상기 임상 변수의 입력 및 산출된 예측 점수의 출력은 상기 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율 각각에 상응하는 노모그램을 통해 이루어지며, 상기 임상 변수는, 복수의 환자에 대해 수집된 임상 병리학적 특성, 1차 치료 세부 사항, 수술 중 외과적 발견 및 생존 결과를 이용하여 결정된 제1 후보 임상 변수의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve) 기반 1차, 2차 스크리닝 및 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)을 순차적 적용을 통해 결정되는 상피성 난소암 예후 예측 장치가 제공된다.
- [0011] 상기 상피성 난소암 관련 백금 항암제 반응성 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 진단 시 로그 변환 혈청 CA-125 레벨(log serum CA-125 level), FIGO 병기(International Federation of Gynecology and Obstetrics stage), 조직학적 유형(histologic type), NAC(neoadjuvant chemotherapy: 선행 항암약물요법), 흉막 삼출액(pleural effusion), 복수 또는 복막 세척 세포병리(ascites or peritoneal washing cytology), 장막(omentum), 자궁(uterus), 직장구불결장을 제외한 결장(colon except rectosigmoid), 간 표면(liver surface)으로 전이 및 1차/중간 용적축소수술 후 잔여 종양 크기(residual tumor size after primary debulking surgery/interval debulking surgery)를 포함할 수 있다.
- [0012] 상기 3년 무진행 생존율 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 헤모글로빈(hemoglobin) 수, 림프구(lymphocyte) 수, 단핵구(monocyte) 수 및 진단 시 로그 변환 혈청 CA-125 레벨, 복수 또는 복막 세척 세포병리, NAC, 난소 표면(ovarian surface), 관(tube), 장막 및 소장(small bowel) 및 장간막(mesentery) 전이 및 1차/중간 용적축소수술 후 잔여 종양 크기일 수 있다.
- [0013] 상기 5년 생존율 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 림프구 수, 단핵구 수, 로그 변환 혈청 CA-125 레벨, 흉막 삼출액, 복수 또는 복막 세척 세포병리, NAC, 자궁, 관, 장막, 직장구불결장을 제외한 결장(colon except rectosigmoid), 소장 및 장간막 전이일 수 있다.
- [0014] 상기 제1 후보 임상 변수 중 단변량 분석을 통해 p-값이 미리 설정된 임계값 이하인 제2 후보 임상 변수가 1차 스크리닝되고, 상기 제2 후보 임상 변수 중 M-폴드 교차 검증을 통해 미리 설정된 임계값 이상의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve)를 갖는 제3 후보 임상 변수가 2차 스크리닝될 수 있다.
- [0015] 상기 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)에서 상기 AUC는 LOOCV(leave-one-out cross-validation)에 의해 계산될 수 있다.
- [0016] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 프로세서 및 메모리를 포함하는 상피성 난소암 예후 예측 방법으로서, 미리 결정된 환자의 임상 변수를 입력 받는 단계; 및 상기 임상 변수를 통해 상피성 난소암 관련 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율의 예측 점수를 산출하는 단계를 포함하되, 상기 임상 변수의 입력 및 산출된

예측 점수의 출력은 상기 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율 각각에 상응하는 노모그램을 통해 이루어지며, 상기 임상 변수는, 복수의 환자에 대해 수집된 임상 병리학적 특성, 1차 치료 세부 사항, 수술 중 외과적 발견 및 생존 결과를 이용하여 결정된 제1 후보 임상 변수의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve) 기반 1차, 2차 스크리닝 및 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)을 순차적 적용을 통해 결정되는 상피성 난소암 예후 예측 방법이 제공된다.

[0017] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 상기한 방법을 수행하는 기록매체에 저장되는 컴퓨터 프로그램이 제공된다.

발명의 효과

[0018] 본 발명에 따르면, 통계 처리를 통해 선택된 임상 변수를 통해 상피성 난소암 환자의 예후를 정확히 예측할 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 상피성 난소암 예후 예측 장치의 구성을 도시한 도면이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 백금 항암제 반응성 예측을 위한 노모그램을 도시한 도면이다.

도 3는 본 발명의 일 실시예에 따른 3년 무진행 생존율 예측을 위한 노모그램을 도시한 도면이다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 5년 생존율 예측을 위한 노모그램을 도시한 도면이다.

도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 임상 변수 결정 과정을 도시한 도면이다.

도 6은 환자의 임상 병리학적 특성을 나타낸 것이다.

도 7은 해부학적 부위에 따른 수술 전 및 수술 중 결과를 나타낸다.

도 8은 환자의 OS 및 PFS를 나타낸 것이다.

도 9는 PDS 그룹의 환자들은 NAC 그룹의 환자들에 비해 OS 및 PFS가 유의하게 더 긴 시간을 가졌다는 점을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세하게 설명하고자 한다.

[0021] 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0023] 본 발명은 환자 개별 치료의 첫번째 단계로서 상피성 난소암의 정확한 예후를 예측하기 위한 모델을 제공하고자 한다.

[0024] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 상피성 난소암 예후 예측 장치의 구성을 도시한 도면이다.

[0025] 본 실시예에 따른 상피성 난소암 예후 예측 장치는 프로세서(100) 및 메모리(102)를 포함할 수 있다.

[0026] 프로세서(100)는 컴퓨터 프로그램을 실행할 수 있는 CPU(central processing unit)나 그밖에 가상 머신 등을 포함할 수 있다.

[0027] 메모리(102)는 고정식 하드 드라이브나 착탈식 저장 장치와 같은 불휘발성 저장 장치를 포함할 수 있다. 착탈식 저장 장치는 콤팩트 플래시 유닛, USB 메모리 스틱 등을 포함할 수 있다. 메모리(102)는 각종 랜덤 액세스 메모리와 같은 휘발성 메모리도 포함할 수 있다.

[0028] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 메모리(102)에는 미리 결정된 환자의 임상 변수를 입력 받고, 상기 임상 변수를 통해 상피성 난소암 관련 백금 항암제 반응성(platinum sensitivity), 3년 무진행 생존율(3-year progression-free survival, PFS) 및 5년 생존율(5-year overall survival, OS)의 예측 점수를 산출하도록, 프로세서(100)에 의해 실행되는 프로그램 명령어들을 저장한다.

[0029] 본 실시예에 따른 상피성 난소암 예후 예측에서, 임상 변수의 입력 및 임상 변수를 통해 산출된 예측 점수의 출

력은 상기한 백금 항암제 반응성, 3년 무진행 생존율 및 5년 생존율 각각에 상응하는 노모그램을 통해 이루어지며, 상기한 임상 변수는, 복수의 환자에 대해 수집된 임상 병리학적 특성(Patients' clinicopathologic characteristics), 1차 치료(primary treatment) 세부 사항, 수술 중 외과적 발견(intra-operative surgical findings) 및 생존 결과를 이용하여 결정된 후보 임상 변수의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve) 기반 1차, 2차 스크리닝 및 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)을 순차적 적용을 통해 결정된다.

- [0030] 여기서, 환자의 임상 병리학적 특성은 연령, 산과력과 같은 개인 이력, 유방암 또는 부인과 악성 종양의 가족력, 고혈압 또는 당뇨병과 같은 이력을 포함하고, 혈청 CA-125 레벨 및 초기 진단 시 호중구, 림프구, 단핵구 및 혈소판을 포함한 개별 혈액 세포 수를 포함한다. 또한, 세계산부인과연맹(FIGO) 병기, 조직학(histology), 종양 분화에 관한 정보를 포함한다.
- [0031] 1차 치료 세부 사항은 선행 항암약물요법(neoadjuvant chemotherapy, NAC)의 사용, 용적축소수술의 정도 및 개별 과정, 수술 후 타산 및 백금 기반 항암약물요법의 투여 및 주기를 포함한다.
- [0032] 수술 중 외과적 발견은 용적축소수술 후 잔여 종양 크기 및 부위, 수술 전 영상 및 수술 중 외과적 발견을 포함한다.
- [0033] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 백금 항암제 반응성 예측을 위한 노모그램을 도시한 도면이다.
- [0034] 도 2를 참조하면, 본 실시예에 따른 백금 항암제 반응성 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 진단 시 로그 변환 혈청 CA-125 레벨(log serum CA-125 level), FIGO 병기(International Federation of Gynecology and Obstetrics stage), 조직학적 유형(histologic type), NAC(neoadjuvant chemotherapy: 선행 항암약물요법), 흉막 삼출액(pleural effusion), 복수 또는 복막 세척 세포병리(ascites or peritoneal washing cytology), 장막(omentum), 자궁(uterus), 직장구불결장을 제외한 결장(colon except rectosigmoid), 간 표면(liver surface)으로 전이 및 1차/중간 용적축소수술 후 잔여 종양 크기(residual tumor size after debulking surgery)이다.
- [0035] 혈청 CA-125 레벨과 같은 일부 임상 변수는 편포도(skewness) 완화를 위해 로그 변환된다.
- [0036] 도 3는 본 발명의 일 실시예에 따른 3년 무진행 생존율 예측을 위한 노모그램을 도시한 도면이다.
- [0037] 도 3을 참조하면, 본 실시예에 따른 3년 무진행 생존율 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 헤모글로빈(hemoglobin) 수, 림프구(lymphocyte) 수, 단핵구(monocyte) 수 및 진단 시 로그 변환 혈청 CA-125 레벨, 복수 또는 복막 세척 세포병리, NAC, 난소 표면(ovarian surface), 관(tube), 장막 및 소장(small bowel) 및 장간막(mesentery) 전이 및 1차/중간 용적축소수술(primary debulking surgery/interval debulking surgery, PDS/IDS) 후 잔여 종양 크기이다.
- [0038] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 5년 생존율 예측을 위한 노모그램을 도시한 도면이다.
- [0039] 도 4를 참조하면, 본 실시예에 따른 5년 생존율 예측을 위한 노모그램에 입력되는 임상 변수는, 림프구 수, 단핵구 수, 로그 변환 혈청 CA-125 레벨, 흉막 삼출액, 복수 또는 복막 세척 세포병리, NAC, 자궁, 관, 장막, 직장구불결장을 제외한 결장(colon except rectosigmoid), 소장 및 장간막 전이이다.
- [0040] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 임상 변수 결정 과정을 도시한 도면이다.
- [0041] 도 5를 참조하면, 복수의 환자에 대해 수집된 임상 병리학적 특성, 1차 치료 세부 사항, 수술 중 외과적 발견 및 생존 결과를 수집한다(단계 500).
- [0042] 이후, 수집된 정보를 이용하여 제1 후보 임상 변수를 결정한다(단계 502).
- [0043] 단계 502에서 결정된 제1 후보 임상 변수 중 단변량 분석을 통해 p-값(p-value)이 미리 설정된 임계치 이하인 제2 후보 임상 변수를 1차 스크리닝한다(단계 504).
- [0044] 예를 들어, 단계 502에서, AUC 조건 하에서 면적이 큰 변수가 통계적으로 유의미할 때 중요한 변수가 될 수 있기 때문에 p-값의 임계치는 0.05로 설정될 수 있다.
- [0045] 다음으로, 제2 후보 임상 변수 중 M-폴드 교차 검증을 통해 미리 설정된 임계값 이상의 AUC(area under the receiver operating characteristic curve)를 갖는 제3 후보 임상 변수를 2차 스크리닝한다(단계 506).
- [0046] 단계 506에서, 10-폴드 교차 검증이 이용될 수 있고, AUC에 대한 임계치는 0.55일 수 있으나 이에 한정되지 않

는다.

[0047] 제3 후보 임상 변수를 통해 예측 모델을 생성한다(단계 508).

[0048] 예측 모델 생성을 위해, 백금 항암제 반응성에 대한 로지스틱 회귀 모델과 PFS 및 OS에 대한 Cox 회귀 모델이 AUC를 이용한 단계적 변수 선택을 위해 피팅된다.

[0049] Cox 회귀 모델에 대해, 시간 종속 ROC(receiver operating characteristic) 커브를 구성하고 시간 종속 AUC를 계산한다. AUC는 다음과 같이 LOOCV(leave-one-out cross-validation)에 의해 계산된다.

[0050] $n-1$ 샘플(여기서, n 은 샘플 크기)에서 예측 모델의 파라미터를 추정하고 $n-1$ 샘플로부터 추정된 파라미터를 사용하여 나머지에 대한 예측을 얻는다.

[0051] 이는 모든 샘플에 대해 반복되어 n 개의 추정된 예측 모델을 기반으로 n 개의 예측된 값을 갖는다. 다음으로 응답 변수의 예측값과 관측값을 사용하여 AUC를 계산한다.

[0052] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 단계 508의 예측 모델 생성 과정에서 상피성 난소암 예후 예측 노모그램 입력을 위한 최종 임상 변수가 결정된다.

[0053] 여기서, 최종 임상 변수의 선택은 전후진 단계적 선택 방법(forward and backward stepwise selection)을 통해 수행된다.

[0054] 우선 첫 번째 임상 변수 선택을 위해 예측 인자의 수만큼 다수의 단변량 모델을 피팅한다.

[0055] 각 임상 변수에 대해 AUC를 계산하고, AUC 값이 가장 높은 것을 선택한다.

[0056] 가장 높은 AUC를 갖는 모델 탐색을 위해 전후진 단계적 선택 방법이 사용된다.

[0057] $x_{(m)}$ 를 m 번째 단계에서 선택할 임상 변수라 하고, S_m 는 $x_{(1)}, \dots, x_{(m)}$ 로 구성된 세트이다.

[0058] $AUC(S_{m-1}, x_i)$ 는 $\{S_{m-1}, x_i\}$ 를 이용한 AUC 값을 나타낸다. 즉 $m-1$ 개까지 선택된 변수 세트에 변수 x_i 를 추가한 모델의 AUC 값을 의미한다.

[0059] (1) 전진 단계: 각 $x_i \in S_{m-1}^c$ 를 S_{m-1} 에 추가하였을 때의 $AUC(S_{m-1}, x_i)$ 이 계산된다.

[0060] 그런 다음 S_{m-1}^c 에 속하는 x_i 후보들에 대해서 가장 큰 $AUC(S_{m-1}, x_i)$ 값을 가지면서, 그 값이 $AUC(S_{m-1})$ 보다 크면 최대값 $AUC(S_{m-1}, x_i)$ 을 가지는 x_i 를 선택하고, $x_{(m)}=x_i$ 및 $S_{(m)}=S_{m-1} \cup \{x_{(m)}\}$ 를 설정한다. (1)단계에서 새로운 변수가 추가되면 2단계를 진행한다.

[0061] 새로운 변수가 더 이상 선택되지 않으면 3단계로 진행한다.

[0062] (2) 후진 단계: 각 $x_i \in S_m$ 에 대해 $AUC(S_m \setminus \{x_i\})$ 가 계산되며, 여기서 $S_m \setminus \{x_i\}$ 는 x_i 가 제외된 세트 S_m 을 나타낸다. S_m 에 속하는 x_i 후보들에 대해서 x_i 가 제외된 모델들의 $AUC(S_m \setminus \{x_i\})$ 값 중 그 값이 가장 크고 $AUC(S_m)$ 보다 크면 최대값 $AUC(S_m \setminus \{x_i\})$ 을 가지는 x_i 를 삭제한다. (2)단계에서 기존 변수 중 하나가 삭제된 새로운 모델이

선택되면 다시 1단계를 진행한다.

[0063] 더 이상의 삭제가 없으면 3단계로 진행한다.

[0064] (3) 변수 선택을 위한 단계적 방법을 중지한다.

[0066] 본 실시예에 따른 전후진 선택 방법은 AUC를 측정하여 forward 및 backward step을 반복하는 알고리즘으로, 갱신된 모델이 이전 모델보다 AUC 값이 증가하지 않을 시, 선택 과정을 종료함으로써 예측 모델을 결정한다.

[0068] 이하에서는 본 실시예에 따른 상피성 난소암 예후 예측을 위한 실험 과정을 설명한 것이다.

[0069] **Study population**

[0070] 두 개의 3차 병원의 난소암 코호트 데이터베이스에서 다음과 같은 포함 기준을 충족하는 환자를 포함시켰다.

[0071] (1) 18 세 이상의 환자;

[0072] (2) 2007년 1월부터 2016 년 8월까지 서울대학교 병원 (SNUH) 또는 아산병원 (AMC)에서 EOC 진단을 받고 주로 치료 받은 환자.

[0073] 그러나 (1) EOC 이외의 악성종양 환자; 및 (2) 불충분한 임상 데이터를 가진 사람을 제외하고, 기준에 맞는 866 명의 환자 관련 정보를 수집하였다.

[0075] **Data collection**

[0076] 16개 도메인에 걸쳐 108 개의 변수를 포함하여 방대한 양의 환자의 임상 병리학적 데이터를 수집하였다. 데이터 수집에는 연령, 산과력과 같은 개인 이력, 유방암 또는 부인과 악성 종양의 가족력, 고혈압 또는 당뇨병과 같은 이력이 포함되었다.

[0077] 혈청 CA-125 레벨 및 초기 진단 시 호중구, 림프구, 단핵구 및 혈소판을 포함한 개별 혈액 세포 수를 획득하였다.

[0078] 세계산부인과연맹 (FIGO) 병기, 조직학 및 종양 분화 및 선행 항암약물요법(neoadjuvant chemotherapy: NAC)의 사용, 용적축소수술의 정도 및 개별 절차, 및 수술 후 탁산 및 백금 기반 항암약물요법의 투여 및 주기를 포함한 1차 치료의 세부 사항이 또한 얻어졌다.

[0079] 용적축소수술 후 잔여 종양 크기 및 부위를 조사하고, 잔여 종양의 크기가 가장 긴 직경에서 1 cm 미만일 때 최적 용적축소수술을 고려하였다. 수술 전 영상 및 수술 중 결과도 조사되었다.

[0080] 모든 환자는 보조 항암약물요법 동안 3주기마다, 그리고 1년 동안 3개월마다, CT 스캔 및 혈청 CA-125 레벨의 측정을 받고, 그런 다음, 1차 치료 후 관찰 기간 동안 다음 3년 동안 6개월마다 CT 스캔 및 혈청 CA-125 레벨의 측정을 받았다. 항암약물요법에 대한 반응은 고형 종양에서의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST))에 의해 평가되었다.

[0081] 생존 분석을 위해, 측정 가능한 질병을 갖는 환자의 경우, RECIST ver. 1.1에 의해 평가된 바와 같이 무진행 생존 (PFS)은 1차 치료의 시작부터 (1차 용적축소수술 수술 날짜 (PDS) 날짜 또는 NAC의 첫 번째 주기 날짜) 질병 진행 날짜까지 경과된 시간으로 정의되었다. 측정할 수 없는 질병을 갖는 환자의 경우 혈청 CA-125 레벨을 사용하는 부인종양연구회(Gynecologic Cancer InterGroup) 기준을 사용하여 질병 진행을 확인하였다.

[0082] 전체 생존 (OS)은 초기 진단 날짜로부터 암 관련 사망일 또는 연구 종료일까지 경과한 시간으로 정의하였다. 모든 환자에 대해, 기관 의료 기록 및 사회보장 사망지수를 사용하여 생존 상태를 조사하였다.

[0083] 백금 항암제 반응성 평가를 위해, 1차 치료로서 실제로 탁산 및 백금 기반 항암약물요법을 받은 환자만 포함되었다. 이 중 재발한 사람들은 1차 치료 완료 후 6 개월 이상 재발로 정의된 PSR 또는 6개월 미만으로 재발로 정의되는 PRR로 분류된다. PSR에 추가하여, 탁산 및 백금 기반 항암약물요법을 완료하고 후속 6개월 이상의 질병 재발을 경험하지 않은 사람들도 백금에 민감한 것으로 간주되었다.

[0085] **환자의 임상 병리학적 특성**

[0086] 총 866 명의 환자의 임상 병리학적 특성을 도 6에 나타낸다.

[0087] 환자의 평균 연령은 53.5세였다. 전체적으로 584명의 환자 (67.4%)가 FIGO 병기 III-IV 질환을 앓고 있었으며 가장 흔한 조직학적 유형은 장액형(serous type) (61.1%)이었다.

[0088] 1차 치료의 세부 사항 도 6에 제시되어 있다.

[0089] 총 712명의 환자(82.2 %)가 PDS를 받은 반면, 다른 154명 (17.8 %)은 NAC를 받은 후 IDS를 받았다.

[0090] 최적의 용적축소수술 비율은 90.3%였다. 수술 후 792 명의 환자(91.5%)가 수술 후 탁산 및 백금 기반 항암약물 요법을 받았다. 그 중 616, 108, 13 명의 환자가 각각 완전 관해(complete remission), 부분 완화 및 안정 질환을 보인 반면 55 명의 환자는 진행성 질환을 나타냈다.

[0091] 도 7은 해부학적 부위에 따른 수술 전 및 수술 중 결과를 나타낸다.

[0092] 복막 세척 세포병리의 복수에 대한 분석은 785명의 환자 (90.6%)에서 수행되었고, 악성 세포는 482명의 환자 (55.7%)에서 검출되었다. 한편, 진단 당시 76명의 환자(8.8%)가 흉막 삼출을 나타냈다.

[0094] **환자의 생존 결과 및 치료 반응**

[0095] 866명의 환자의 평균 추적 기간은 42.4개월 (사분위간 범위(interquartile range), 25.7 ~ 69.9 개월)이었으며 이 기간 동안 441명의 환자 (50.9%)가 질병 재발을 경험했다.

[0096] 환자의 OS 및 PFS는 도 8에 도시된다.

[0097] 중앙 OS에 도달하지 않은 반면 PFS 중앙값은 32.6개월이다. 5년 OS 및 3년 PFS 비율은 각각 68.4% 및 47.8%이다.

[0098] FIGO 병기에 따라 PFS ($p < 0.001$)뿐만 아니라 OS ($p < 0.001$)에서도 유의미한 차이가 관찰되었다.

[0099] FIGO 병기 I-II 및 III-IV기의 5년 OS 비율은 각각 91.9% 및 55.8%였으며, 3년 PFS 비율은 각각 84.9% 및 30.6%이다. III-IV기의 경우, 평균 OS는 76.8 개월이었고 PFS 중앙값은 17.9 개월이었다.

[0100] 또한 1차 치료 전략에 따라 생존 분석을 수행했다.

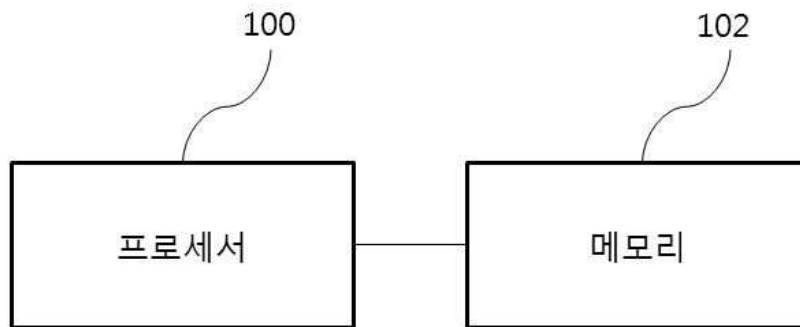
[0101] PDS 그룹의 환자들은 NAC 그룹의 환자들에 비해 OS (5 년 생존율, 73.3% 대 45.6 %; $p < 0.001$) 및 PFS (중간 값, 59.6 대 15.9 개월; $p < 0.001$)가 유의하게 더 긴 기간을 가졌다(도 9).

[0102] 재발 (n=441) 중 433명의 환자 (98.2%)가 수술 후 탁산 및 백금 기반 항암약물요법을 받았으며, 285 명의 환자와 148 명의 환자가 각각 PSR과 PRR이었다. 백금 항암제 반응성 평가에서 562명(64.9 %) 및 148명 (17.1 %)은 각각 백금에 민감한 환자와 내성 환자로 분류되었다

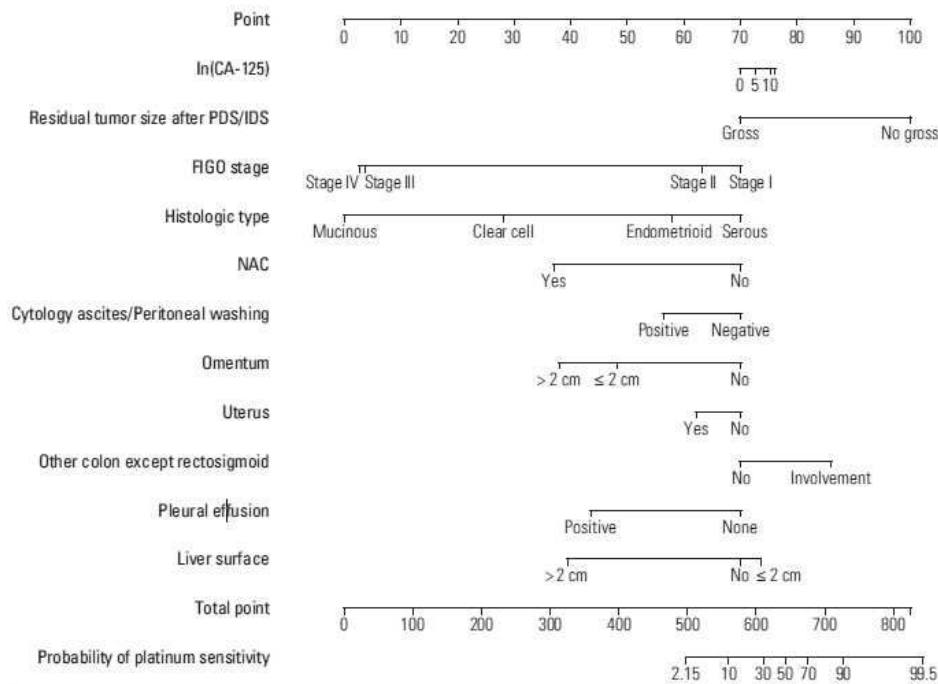
[0103] 상기한 본 발명의 실시예는 예시의 목적을 위해 개시된 것이고, 본 발명에 대한 통상의 지식을 가지는 당업자라면 본 발명의 사상과 범위 안에서 다양한 수정, 변경, 부가가 가능할 것이며, 이러한 수정, 변경 및 부가는 하기의 특허청구범위에 속하는 것으로 보아야 할 것이다.

도면

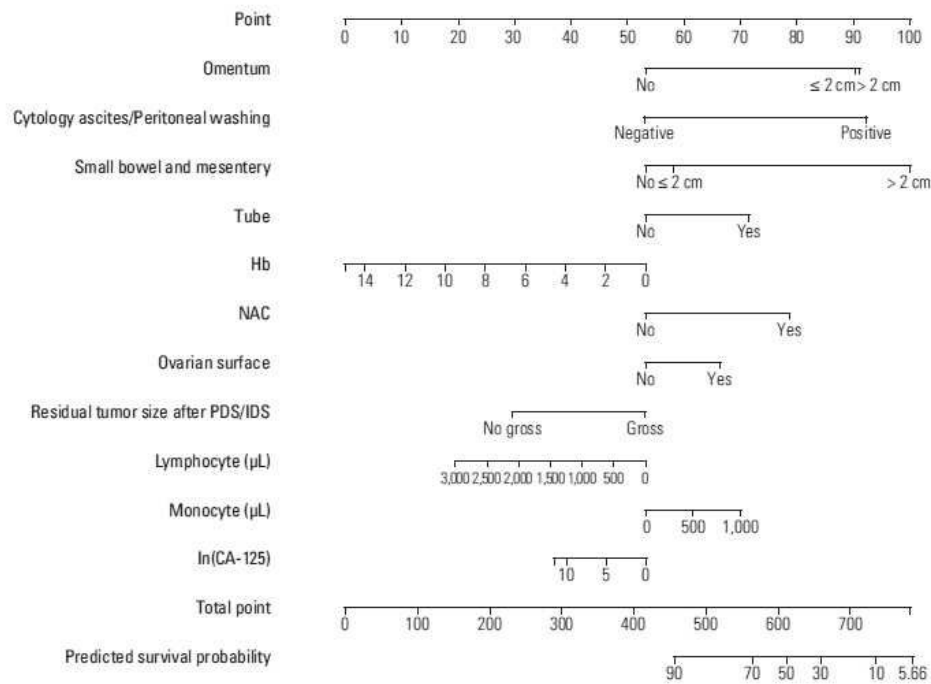
도면1



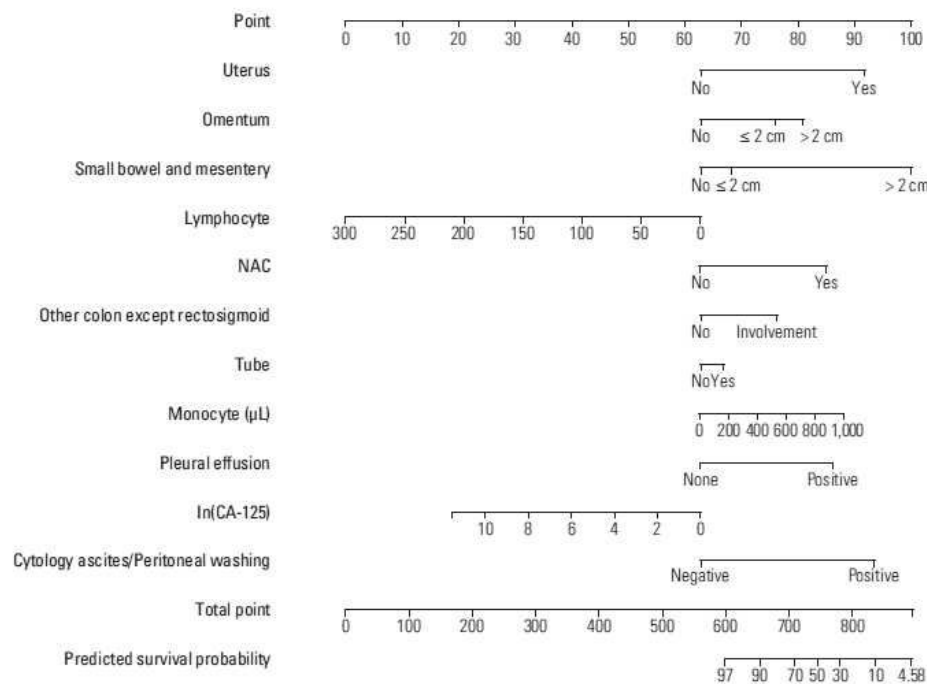
도면2



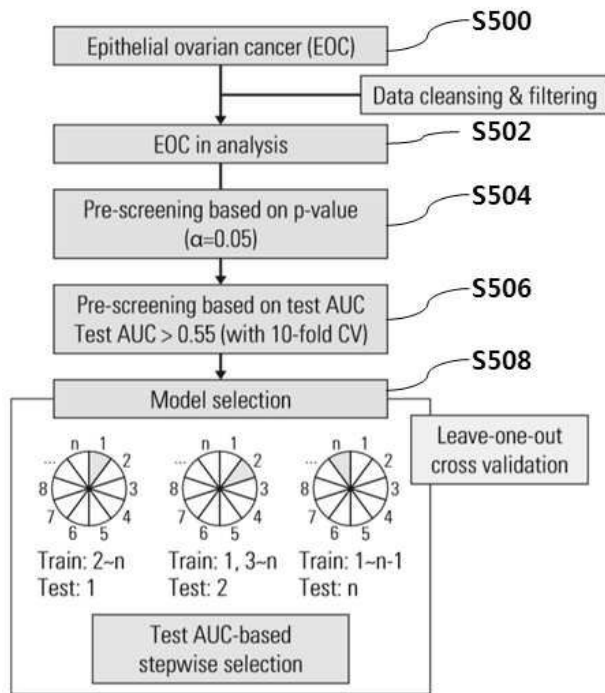
도면3



도면4



도면5



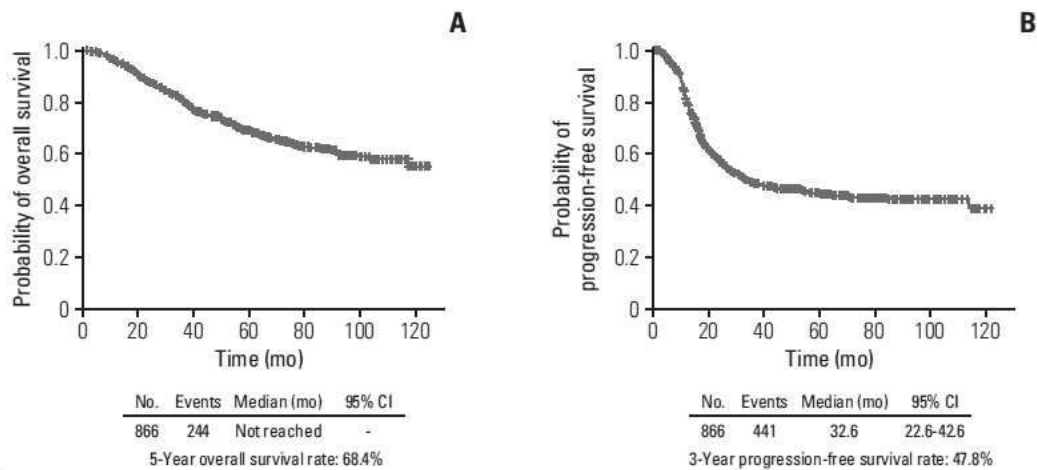
도면6

Characteristic	Value (n=866)	Characteristic	Value (n=866)
Age (yr)	53.5±11.2	Post-operative taxane- and platinum-based chemotherapy	
BMI (kg/m ²)	23.4±3.4	No	74 (8.5)
Co-morbidities		Yes	792 (91.5)
Hypertension		CR ^a	616 (71.1)
No	698 (80.6)	PR	108 (12.5)
Yes	168 (19.4)	SD	13 (1.5)
Diabetes		PD	55 (6.4)
No	797 (92.0)	Recurrence	
Yes	69 (8.0)	No	425 (49.1)
Dyslipidemia		Yes	441 (50.9)
No	803 (92.7)	No post-operative chemotherapy	8 (0.9)
Yes	61 (7.0)	PSR ^b	285 (32.9)
Unknown	2 (0.2)	PRR	148 (17.1)
Pretreatment CBC		Platinum sensitivity	
Hemoglobin (g/dL)	12.3±1.3	Platinum-sensitive ^c	562 (64.9)
Platelets (×10 ³ /μL)	327.5±104.2	Platinum-resistant	148 (17.1)
WBC (×10 ³ /μL)	7.1±2.5		
Segmented neutrophils (%)	66.3±10.1		
Count (×10 ³ /μL)	478.4±215.3		
Lymphocytes (%)	24.3±9.0		
Count (×10 ³ /μL)	160.2±56.2		
Monocytes (%)	6.9±2.3		
Count (×10 ³ /μL)	47.5±23.4		
ln(CA-125) (IU/mL)	5.8±1.9		
FIGO stage			
I	220 (25.4)		
II	62 (7.2)		
III	441 (50.9)		
IV	143 (16.5)		
Histologic type			
Serous	529 (61.1)		
Endometrioid	96 (11.1)		
Mucinous	79 (9.1)		
Clear cell	85 (9.8)		
Others	77 (8.9)		
Primary treatment strategy			
PDS	712 (82.2)		
NAC	154 (17.8)		
Residual tumor after PDS/IDS (cm)			
No gross	638 (73.7)		
< 1	144 (16.6)		
1-2	44 (5.1)		
> 2	31 (3.6)		
Unknown	9 (1.0)		

도면7

Characteristic	No. (%) (n=866)
Pleural effusion	
No	790 (91.2)
Yes	76 (8.8)
Cytology not performed	29 (3.3)
Negative for malignant cell	9 (1.0)
Positive for malignant cell	38 (4.4)
Ascites or peritoneal washing cytology	
Negative for malignant cell	303 (35.0)
Positive for malignant cell	482 (55.7)
Ovarian surface	
No involvement	245 (28.3)
Yes	581 (67.1)
Fallopian tube	
No involvement	451 (52.1)
Yes	391 (45.2)
Uterus	
No involvement	477 (55.1)
Yes	344 (39.7)
Colon except rectosigmoid colon	
No involvement	631 (72.9)
Yes	233 (26.9)
Omentum (cm)	
No involvement	439 (50.7)
≤ 2	162 (18.7)
> 2	263 (30.4)
Small bowel and mesentery (cm)	
No involvement	619 (71.5)
≤ 2	194 (22.4)
> 2	47 (5.4)
Liver surface (cm)	
No involvement	719 (83.0)
≤ 2	108 (12.5)
> 2	36 (4.2)

도면8



도면9

