

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2018년 9월 20일 (20.09.2018)



(10) 국제공개번호

WO 2018/169121 A1

(51) 국제특허분류:

G06F 19/00 (2011.01)

G06N 3/08 (2006.01)

(KR). 김준혁 (KIM, June Hyuk); 06044 서울시 강남구 학동로5길 20, 302호, Seoul (KR).

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2017/004189

(74) 대리인: 리앤록 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).

(22) 국제출원일:

2017년 4월 19일 (19.04.2017)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2017-0033206 2017년 3월 16일 (16.03.2017) KR

(71) 출원인: 사회복지법인 삼성생명공익재단 (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION) [KR/KR]; 04348 서울시 용산구 이태원로55길 48, Seoul (KR).

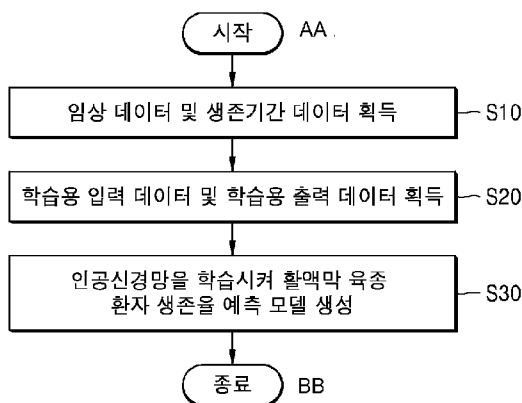
(72) 발명자: 서성욱 (SEO, Sung Wook); 06288 서울시 강남구 삼성로 150, 110-107, Seoul (KR). 한일규 (HAN, Il Kyu); 06281 서울시 강남구 선릉로 206, 107-2403, Seoul

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

(54) Title: METHOD, DEVICE, AND PROGRAM FOR PREDICTING PROGNOSIS OF SYNOVIAL SARCOMA BY USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORK

(54) 발명의 명칭: 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법, 장치 및 프로그램



S10 ... Acquire clinic data and survival period data

S20 ... Acquire learning input data and learning output data

S30 ... Teach artificial neural network so as to generate model for predicting survival rates of synovial sarcoma patients

AA ... Start

BB ... End

(57) Abstract: A method for predicting the prognosis of synovial sarcoma by using an artificial neural network, according to one embodiment of the present invention, comprises the steps of: acquiring clinical data and survival period data of a plurality of synovial sarcoma patients; acquiring learning input data and learning output data from the clinical data and the survival period data; and teaching an artificial neural network, including an input layer, a hidden layer, and an output layer, by using the learning input data and the learning output data, so as to generate a model for predicting the survival rates of the synovial sarcoma patients.

[다음 쪽 계속]

LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

규칙 4.17에 의한 선언서:

- 신규성을 해치지 아니하는 개시 또는 신규성 상실의 예외에 관한 선언 (규칙 4.17(v))

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법은, 복수의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 획득하는 단계; 상기 임상 데이터와 상기 생존 기간 데이터로부터 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계; 및 상기 학습용 입력 데이터와 상기 학습용 출력 데이터를 이용하여 입력층, 은닉층, 출력층을 포함하는 인공신경망을 학습시켜 활액막 육종 환자의 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계;를 포함한다.

명세서

발명의 명칭: 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법, 장치 및 프로그램

기술분야

- [1] 본 발명은 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법, 장치 및 프로그램에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 활액막 육종(Synovial Sarcoma)은 악성 연부조직 종양의 약 10%를 차지하고
- [3] 20~30대 이전에 자주 생기는 종양으로, 아직 그 병태 생리와 예후 인자가 잘 알려지지 않았으며 수술적 절제 외에 항암 화학 요법이나 방사선 치료의 효용성이 확립되지 않은 종양이다.
- [4] 활액막 육종에 대한 연구는 그 유병률로 인해 많은 수를 포함한 연구 자체가 어렵고, 다양한 조직학적 아형, 몸통과 사지에서의 위치, 부적합한 수술 절제연과 같이 비균질한 집단을 포함하고 있으므로 비록 더 큰 연구가 이루어진다고 하더라도 명확한 결론에 이르기에는 어려움이 있다. 그로 인해 활액막 육종의 특성과 관련하여 종양에 의해 표현되는 세포 유형, 실제 생물학적 행태, 청소년기에서 더 자주 생기는 생물학적 표현형 여부, 예후 인자, 보조 항암약물 치료의 유용성 등에 대해 많은 수의 증례 논문과 다양한 연구에도 불구하고 논란은 여전히 존재한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 활액막 육종에 관한 기존의 연구는 증례 보고 또는 외과적 수술 이후 방사선 치료 또는 보조적 항암 치료의 효과를 분석한 것에 그칠 뿐, 활액막 육종 환자의 생존율 또는 예후 예측을 정확하게 수행할 수 없다는 문제가 있다.
- [6] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 포함하여 여러 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 인공신경망을 이용하여 활액막 육종의 예후를 예측하는 방법, 장치 및 프로그램을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [7] 그러나, 이러한 과제는 예시적인 것으로, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

과제 해결 수단

- [8] 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법은, 복수의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 획득하는 단계; 상기 임상 데이터와 상기 생존 기간 데이터로부터 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계; 및 상기 학습용 입력 데이터와 상기 학습용 출력 데이터를 이용하여 입력층, 은닉층, 출력층을 포함하는 인공신경망을 학습시켜 활액막 육종 환자의 생존율을 예측하는 모델을

생성하는 단계;를 포함한다.

- [9] 일 실시예에 있어서, 상기 학습용 입력 데이터는 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 나이, 성별, 종양 위치, 초기 전이(initial metastasis) 여부, 화학요법(chemotherapy) 시술 여부, 방사선 치료(radiation therapy) 여부, 절제면(resection margin) 양성 여부 및 병리학적 아형(subtype) 데이터를 포함할 수 있다.
- [10] 일 실시예에 있어서, 상기 임상 데이터와 상기 생존 기간 데이터로부터 각각 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계는, k-최근접 이웃 알고리즘(k-nearest neighbor algorithm: knn)을 이용하여 결측치(missing data, NaN)를 추가하는 단계를 포함할 수 있다.
- [11] 일 실시예에 있어서, 상기 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계는, 시간 구간(time interval) 별로 상기 인공신경망을 학습시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [12] 일 실시예에 있어서, 상기 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계는, 상기 임상 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하는 단계; 및 상기 N번째 구간 생존율 예측 모델로부터 얻은 N번째 구간 생존율 예측 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N+1번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N+1번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [13] 일 실시예에 있어서, 상기 N번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하는 단계는, 상기 N번째 구간 생존 기간 데이터에 대하여 생존 기간에 따른 스코어를 부여하는 단계;를 더 포함할 수 있다.
- [14] 일 실시예에 있어서, 상기 스코어는 상기 N번째 구간의 생존 기간에 비례할 수 있다.
- [15] 본 발명의 다른 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치는, 복수의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 획득하는 데이터 획득부; 상기 임상 데이터와 상기 생존 기간 데이터로부터 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하고, 상기 학습용 입력 데이터와 상기 학습용 출력 데이터를 이용하여 입력층, 은닉층, 출력층을 포함하는 인공신경망을 학습시키는 인공신경망 학습부; 및 상기 학습된 인공신경망을 이용하여 활액막 육종 환자의 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 생존율 예측 모델 생성부;를 포함한다.
- [16] 일 실시예에 있어서, 상기 학습용 입력 데이터는 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 나이, 성별, 종양 위치, 초기 전이(initial metastasis) 여부, 화학요법(chemotherapy) 시술 여부, 방사선 치료(radiation therapy) 여부, 절제면(resection margin) 양성 여부 및 병리학적 아형(subtype) 데이터를 포함할 수 있다.
- [17] 일 실시예에 있어서, 상기 인공신경망 학습부는, k-최근접 이웃 알고리즘(k-nearest neighbor algorithm: knn)을 이용하여 결측치(missing data,

NaN)를 추가할 수 있다.

- [18] 일 실시예에 있어서, 상기 인공신경망 학습부는, 시간 구간(time interval) 별로 상기 인공신경망을 학습시킬 수 있다.
- [19] 일 실시예에 있어서, 상기 생존율 예측 모델 생성부는, 상기 임상 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하고, 상기 N번째 구간 생존율 예측 모델로부터 얻은 N번째 구간 생존율 예측 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N+1번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N+1번째 구간 생존율 예측 모델을 생성할 수 있다.
- [20] 일 실시예에 있어서, 상기 생존율 예측 모델 생성부는, 상기 N번째 구간 생존율 예측 모델을 생성할 때 상기 N번째 구간 생존 기간 데이터에 대하여 생존 기간에 따른 스코어를 부여할 수 있다.
- [21] 일 실시예에 있어서, 상기 스코어는 상기 N번째 구간의 생존 기간에 비례할 수 있다.
- [22] 본 발명의 다른 실시예는 컴퓨터를 이용하여 전술한 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법을 실행하기 위하여 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램을 개시한다.
- [23] 전술한 것 외의 다른 측면, 특징, 이점이 이하의 도면, 특허청구범위 및 발명의 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다.

발명의 효과

- [24] 본 발명에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법, 장치 및 프로그램에 따르면, 활액막 육종 환자의 예후를 개개인별로 정확하게 예측할 수 있다. 그뿐만 아니라, 학습된 인공신경망을 이용하여 각 치료 방법에 의한 예후를 시뮬레이션할 수 있으므로 환자별 맞춤형 치료 방법을 결정할 수 있다. 물론 이러한 효과에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

- [25] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법을 나타낸 순서도이다.
- [26] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 의한 인공신경망의 토폴로지(topology)를 간략하게 나타낸 그림이다.
- [27] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법에 따라 활액막 육종 환자의 N번째 구간 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 방법을 예시한 그림이다.
- [28] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망의 히트맵(heatmap) 그래프의 일부를 개략적으로 나타낸 그림이다.
- [29] 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법의 예측 정확도를 나타내는 ROC 그래프이다.

- [30] 도 6은 각 임상적 변수에 대한 Kaplan-Meier 생존 예측 분석 결과를 나타낸 그래프이다.
- [31] 도 7은 본 발명의 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법과 콕스 비례위험모델(Cox proportional hazard model)의 예측 정확도를 비교한 ROC 그래프이다.
- [32] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치의 구성을 개략적으로 나타낸 그림이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [33] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 설명하고자 한다. 본 발명의 효과 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 다양한 형태로 구현될 수 있다.
- [34] 이하의 실시예에서, 제1, 제2 등의 용어는 한정적인 의미가 아니라 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하는 목적으로 사용된다.
- [35] 이하의 실시예에서, 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다.
- [36] 이하의 실시예에서, 포함하다 또는 가지다 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 또는 구성요소가 존재함을 의미하는 것이고, 하나 이상의 다른 특징들 또는 구성요소가 부가될 가능성을 미리 배제하는 것은 아니다.
- [37] 이하의 실시예에서, '노드'는 특정 값을 가지고 특정 알고리즘을 거쳐 그 값을 변화시킬 수 있으며, 다른 노드와 연결할 수 있는 추상적 개념의 객체를 의미한다.
- [38] 이하의 실시예에서, 용어 '입력층'은 사용자가 부여한 특정 변수를 가지는 한 개 이상의 노드들의 집합이며, 용어 '출력층'은 사용자가 정한 특정한 절차에 따라서 그 절차의 결과값을 가지는 한 개 이상의 노드들의 집합이고, '은닉층'은 사용자가 정해진 절차를 수행할 때에 임시로 나타나는 중간 결과 및 임시값을 저장하는 한 개 이상의 노드들의 집합을 의미한다.
- [39] 입력층의 노드들과 은닉층의 노드들 사이, 그리고 은닉층의 노드들과 출력층의 노드들 사이에는 각각 링크들이 존재할 수 있으며, 이 링크들은 사용자가 정의한 절차에 의해 부여받는 특정한 계수(weight) 또는 가중치를 가질 수 있다.
- [40] 이하의 실시예에서 용어 '예후'는 환자의 생존율, 병세의 진행, 회복에 관한 예측을 나타내는 의학용어이다.
- [41] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명하기로 하며, 도면을 참조하여 설명할 때 같거나 대응하는 구성 요소는 같은 도면부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다.
- [42] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후

예측 방법을 나타낸 순서도이다.

- [43] 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법은, 복수의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 획득하는 단계(S10); 상기 임상 데이터와 상기 생존 기간 데이터로부터 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계(S20); 상기 학습용 입력 데이터와 상기 학습용 출력 데이터를 이용하여 입력층, 은닉층, 출력층을 포함하는 인공신경망을 학습시켜 활액막 육종 환자의 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계(S30);를 포함한다.
- [44] 도 1을 참조하면, 복수의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터 및 활액막 육종 발병 후 생존 기간 데이터를 획득하는 단계(S10)가 수행된다.
- [45] 본 명세서에서 임상 데이터는, 환자의 나이, 성별 등의 신체적 개인정보와 활액막 육종 발생 후의 수술 기록, 재발 여부 등 활액막 육종에 관련된 병적 기록 등을 포함한다. 활액막 육종 발병 후 생존 기간 데이터는, 이미 사망한 환자의 경우에는 활액막 육종 발생을 인지한 시점부터 사망까지의 기간을, 생존하고 있는 환자의 경우에는 활액막 육종 발생을 인지한 시점부터 본 발명을 실시하는 시점까지의 기간을 의미할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [46] 임상 데이터 및 활액막 육종 발병 후 생존 기간 데이터는 한 개 이상의 병원 또는 지역의 활액막 육종 환자들로부터 획득할 수 있다. 임상 데이터는 환자의 의료 영상으로부터 획득되거나, 환자의 검체 검사 결과로부터 획득될 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 본 발명자들은 서울대학교병원, 삼성서울병원, 국립암센터에서 2001년 3월부터 2013년 2월까지 추시 관찰한 242명의 활액막 육종 환자들로부터 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 획득하였다. 아래의 [표 1]은 상기 242명의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터를 분류한 것이다.

[47] [표 1]

Variable	Value	Variable	Value
Median Age	37.45 (5-90)	Radiation Therapy	
Patient Sex		Yes	128 (52.9%)
M	116 (47.9%)	No	114 (47.1%)
F	126 (52.1%)	Resection Margin	
Tumour Size		Positive	24 (9.9%)
≤ 5 cm	129 (53.3%)	Negative	218 (90.1%)
> 5 cm	113 (46.6%)	Subtype	
Location of Tumour		Monophasic	149 (61.6%)
Trunk	100 (41.3%)	Biphasic	62 (25.6%)
Extremity	142 (58.7%)	Undetermined	31 (12.8%)
Initial Metastasis		Survival Periods (months)	65.26 (0.6-375)
Yes	26 (10.7%)		
No	216 (89.3%)	Overall Mortality	
Chemotherapy		Positive	46 (19%)
Yes	121 (50%)	Negative	196 (81.0%)
No	121 (50%)		

[48] 이후, 임상 데이터와 생존 기간 데이터로부터 각각 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계(S20)가 수행된다.

[49] 학습용 입력 데이터는 후술할 인공신경망을 학습하기 위해 입력층의 노드에 입력될 데이터를 의미한다.

[50] [표 1]은 학습용 입력 데이터에 포함될 수 있는 변수 및 이의 분류를 나타낸다. 일 실시예에 따르면, 학습용 입력 데이터는 나이, 성별, 종양 위치, 초기 전이(initial metastasis) 여부, 화학 요법(chemotherapy) 시술 여부, 방사선 치료(radiation therapy) 여부, 절제면(resection margin) 양성 여부 및 병리학적 아형(subtype)과 같은 데이터를 포함할 수 있다. 한편, 위의 예시 외에 병기(stage), 수술 날짜, 재발 여부, 세포 분열 활동도, 종양 괴사 여부, 악성도, 혈관 침범 여부, 분자유전학적 아형 등과 같은 다양한 임상적 변수 역시 학습용 입력 데이터에 포함될 수 있음은 물론이다.

[51] [표 1]에 예시된 학습용 입력 데이터 중에서, 성별, 종양 위치, 초기 전이 여부, 화학 요법 시술 여부, 방사선 치료 여부, 절제면 양성 여부 등과 같은 변수는

2개의 분류뿐이므로, 이를 0, 1 또는 1, 2 등으로 라벨링하여 하나의 수학적 값으로 변환시킬 수 있다.

- [52] 병리학적 아형(subtype)은 단상형(Monophasic), 이상형(Biphasic), 기타(undetermined)로 나뉜다. 이때 '기타'를 포함해 아형을 3개로 분류하거나, '기타'를 NaN으로 처리하여 아형을 2개로 분류한 후 각각을 라벨링하여 하나의 수학적 값으로 변환시킬 수 있다.
- [53] 나이(age)와 같은 정량적 변수는 정규화(normalization)한 후 가공하여 하나의 수로 변경시킬 수 있다.
- [54] 종양 크기(tumor size)의 경우 5cm 이하 또는 5cm 초과와 같이 2개의 분류로 처리할 수도 있으나, 정량적 실변수로 처리하여 정규화(normalization)한 후 가공하여 하나의 수로 변경시킬 수도 있다.
- [55] 학습용 출력 데이터는 인공신경망을 학습하기 위해 출력층에 출력된 노드의 값과 비교될 데이터를 의미한다. 이러한 학습용 출력 데이터는 환자의 활액막 육종 발병 후 생존 기간 데이터로부터 획득된다. 학습용 출력 데이터는 예컨대 활액막 육종 발병 후 N년 후의 환자의 생존 여부 데이터일 수 있다.
- [56] 예컨대, 아래 [표 2]와 같은 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 가지는 환자 A가 있다고 가정하자.
- [57] [표2]

임상 데이터		
변수	분류	데이터
나이(age)	실수값	54
성별(sex)	1= 남자; 2= 여자	2
종양 크기	1= 5cm 이하; 2 = 5cm 초과	2
종양 위치	1 = trunk; 2= extremity	1
초기 전이 여부	0= negative; 1= positive	1
화학 요법 시술 여부	0= negative; 1= positive	1
방사선 치료 여부	0= negative; 1= positive	1
절제면 양성 여부	0= negative; 1= positive	1
병리학적 아형	1= Monophasic; 2= Biphasic	2
생존 기간 데이터		
생존 기간(월)	실수값 (월)	58

- [58] 환자 A의 활액막 육종 발병 후 생존 기간은 58개월이므로, 환자 A는 4년(48개월)까지는 생존하였고 5년(60개월) 전에는 사망하였다. 따라서 각 연차별 환자 A의 생존 여부 데이터는 아래 [표 3]과 같다.

[59] [표3]

N (년)	1	2	3	4	5
환자 A의 생존 여부 (생존: 1, 사망: 0)	1	1	1	1	0

[60] 따라서 예컨대 환자 A의 2년 후 생존율을 예측하는 인공신경망을 학습시키는 경우, 후술할 인공신경망의 출력층의 [생존율 노드, 사망률 노드]에 출력될 값과 비교될 학습용 출력 데이터는 [1, 0]이 될 수 있고, 5년 후 생존율을 예측하는 인공신경망을 학습시키는 경우, 출력층의 [생존율 노드, 사망률 노드]에 출력될 값과 비교될 학습용 출력 데이터는 [0, 1]이 될 수 있다. 다만 본 발명의 일 실시예에 따르면, 환자가 사망한 경우 학습용 출력 데이터를 상기와 같이 [0, 1]로 처리하지 않고, 랭킹화하여 스코어를 부여할 수 있는 처리 방법이 제안되는데 이에 대하여는 후술한다.

[61] 상기 환자 A의 임상 데이터 및 생존 기간 데이터로부터, 아래 [표 4]와 같은 학습용 입력 데이터 및 학습용 출력 데이터를 얻을 수 있다.

[62] [표4]

학습용 입력 데이터									학습용 출력 데이터 (N년 후 생존 여부)				
나이	성별	크기	위치	초기 전이	화학 요법	방사 선 치료	절제 면 양성	병리 적 아형	1	2	3	4	5
54	2	2	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	0

[63] 이렇게 얻은 학습용 입력 데이터 및 학습용 출력 데이터는 후술할 인공신경망을 학습시키는 데 이용된다.

[64] 한편 본 발명의 일 실시예에 따르면, 임상 데이터와 생존 기간 데이터로부터 각각 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계는, k-최근접 이웃 알고리즘(k-nearest neighbor algorithm: knn)을 이용하여 결측치(missing data, NaN)를 추가하는 단계를 포함할 수 있다.

[65] 예컨대, 아래의 [표 5]과 같은 임상 데이터를 가지는 환자 A, B, C가 있다고 가정하자. 환자 C의 경우에는 절제면 양성 여부를 확인하기 위한 검사를 받지 않아, 절제면 양성 여부에 해당하는 값이 결측된(missing, NaN) 상태이다.

[66] [표5]

변수	분류	환자 A	환자 B	환자C
나이(age)	실수값	54	65	64
성별(sex)	1= 남자; 2= 여자	2	1	1
종양 크기	1= 5cm 이하; 2 = 5cm 초과	2	1	1
종양 위치	1 = trunk; 2= extremity	1	2	2
초기 전이 여부	0= negative; 1= positive	1	0	0
화학 요법 시술 여부	0= negative; 1= positive	1	0	0
방사선 치료 여부	0= negative; 1= positive	1	0	1
절제면 양성 여부	0= negative; 1= positive	1	0	NaN
병리학적 아형	1= Monophasic; 2= Biphasic	2	1	1
생존 기간(월)	실수값	58	72	46

[67] 이때 환자 C의 임상 데이터가 환자 A와 환자 B 중 누구에게 더 가까운지는 예컨대 각 환자의 학습용 입력 데이터 벡터의 거리를 통해 판별할 수 있다. 예시한 [표 3]의 경우에는 환자 C의 임상 데이터가 환자 A보다는 환자 B에 가까우므로, 환자 C의 절제면 양성 여부 값에 1을 부여할 수 있다.

[68] 실제로는 비교해야 하는 환자의 수가 많으므로, 위의 예시는 knn 알고리즘을 설명하기 위해 상황을 단순화한 것에 불과할 뿐 반드시 실제의 상황을 반영하는 것은 아니다. 이때 공지된 다양한 knn 알고리즘이 있으므로 본 명세서에서는 자세한 기재를 생략한다.

[69] 예컨대 본 발명의 인공신경망의 입력층에 입력되는 학습용 입력 데이터의 항목이 다른 지역 또는 병원의 임상 데이터에는 없는 경우, knn 알고리즘을 이용하여 결측된 항목을 추가할 수 있다. 따라서 결측된 데이터가 있는 다른 지역 데이터를 추가시켜 인공신경망을 재학습시키는 것이 가능하다.

[70] 이와 같은 과정을 통해 임상 데이터 및 육종 발병 후 생존 기간 데이터를 수학적으로 처리할 수 있게 가공하여, 학습용 입력 데이터 및 학습용 출력 데이터를 획득할 수 있다.

[71] 위의 환자 A, B, C의 임상 데이터 등은 예시적인 것으로 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 또한 상기에서는 생존 기간이 월 단위로 구분된 예를 설명하였으나, 본 발명은 이에 한정되지 않으며, 설계에 따라 반기, 분기, 월, 일 등 다양한 단위로 생존 기간의 구분이 가능하다.

- [72] 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계(S20) 후에는, 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 이용하여 인공신경망을 학습시켜 활액막 육종 환자의 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계(S30)가 수행된다.
- [73] 도 2은 본 발명의 일 실시예에 의한 인공신경망(Survival Neural Network, 이하 SNN으로도 명명한다)의 토폴로지(topology)를 간략하게 나타낸 그림이다. 인공신경망은 여러 개의 노드를 가지는 입력층, 1층 이상의 은닉층과 출력층을 가진다.
- [74] 인공신경망의 입력층은 n_{in} 개의 노드를 가진다. 입력층의 각 노드에는 학습용 입력 데이터값이 입력된다. 이때 입력층은 마치 $n_{in} \times 1$ 행렬과 같은 형태를 가지게 된다. 이때 입력층은 활액막 육종 환자의 생존율 예측 데이터를 입력하기 위한 노드를 포함할 수 있다. 예컨대 각각의 활액막 육종 환자의 임상 데이터로부터 얻은 i 개의 데이터가 있는 경우, $N+1$ 년 후 생존율 예측을 위한 인공신경망의 입력층에 입력될 학습용 입력 데이터는 상기 활액막 육종 환자의 N 년도 생존율 예측 결과를 이용한 데이터를 포함한 $i+1$ 개의 데이터 세트일 수 있다. 예시적으로, 도 2에서는 임상 데이터로부터 얻은 9개의 학습용 입력 데이터가 입력되는 9개의 노드 및 생존율 예측 데이터가 입력되는 1개의 노드(210)를 포함한 총 10개의 노드가 도시되어 있다.
- [75] 한편, 인공신경망의 출력층은 n_{out} 개의 노드를 가진다. 각 노드의 연결의 계수출력 및 활성화함수를 통해 출력된 출력층의 노드의 값은 학습용 출력 데이터값과 비교된다. 이때 출력층은 마치 $n_{out} \times 1$ 행렬과 같은 형태를 가지게 된다. 본 발명의 일 실시예에서는 출력층이 [생존율 노드, 사망률 노드]와 같이 2개의 노드를 가지나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [76] 복수 개의 은닉층은 입력층에 해당하는 n_{in} 개의 노드를 n_{out} 개의 노드로 연결한다. 본 발명의 실시예에서는 은닉층이 임상 데이터로부터 얻은 학습용 입력 데이터가 입력되는 입력층과, '생존율 노드'를 포함하는 출력층을 연결한다. 각각의 은닉층의 노드는 인접한 다른 은닉층의 노드와 서로 완전히 연결(fully connected)될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 3개의 은닉층을 사용하여 인공신경망을 학습시키나 은닉층의 개수 및 알고리즘의 종류 등은 이에 제한되지 않는다.
- [77] 각 학습용 입력 데이터가 입력층에 입력되어 은닉층을 거쳐 출력층에 출력될 때, 각 학습용 입력 데이터에 대응하는 각 학습용 출력 데이터의 값(실제값)과 출력된 값(예측값)의 차이를 최소화하도록 각 노드 연결의 계수(weight)가 조절됨으로써, 인공신경망이 학습된다.

발명의 실시를 위한 형태

- [78] 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법에 따라 활액막 육종 환자의 N 번째 구간 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 방법을 예시한 그림이다.

- [79] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계는 시간 구간(time interval) 별로 상기 인공신경망을 학습시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 시간 구간은 연, 반기, 분기, 월 등 다양할 수 있으나 이하에서는 연(year)을 예시로 설명한다. 예를 들어, 인공신경망은 활액막 육종 환자의 임상 데이터로부터 활액막 육종 환자의 연차 별 생존율, 예컨대 발병 후 1년부터 5년 후까지의 생존율을 예측하도록 학습될 수 있다.
- [80] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계는, 상기 임상 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N 번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N 번째 구간 생존율 예측 모델(PM_N)을 생성하는 단계; 및 상기 N 번째 구간 생존율 예측 모델로부터 얻은 N 번째 구간 생존율 예측 데이터(P_N) 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 $N+1$ 번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 $N+1$ 번째 구간 생존율 예측 모델(PM_{N+1})을 생성하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [81] 본 발명의 일 실시예에 따르면 활액막 육종 환자의 1, 2, ..., N , $N+1$ 번째 구간 별 생존율이 예측되는데(N : 자연수), 이때 $N+1$ 번째 구간에서의 생존율 예측을 위해 N 번째 구간에서의 생존율 예측 결과 데이터가 이용된다. 즉, 각 구간 별 생존율 예측이 귀납적인 방식으로 이루어지게 된다.
- [82] 도 3을 참조하면, 1년 후 생존율 예측 모델(PM_1)과, N 년 후 생존율 예측 모델(PM_N)이 도시되었다. 이때 임상 데이터(X) 및 생존율 초기값(P_0)을 입력하였을 때 1년 후 생존율(P_1)을 출력할 수 있는 입출력함수인 1년 후 생존율 예측 모델(PM_1)이 인공신경망을 학습시켜 생성된다.
- [83] 이때 인공신경망의 입력층에 입력되는 학습용 입력 데이터는 임상 데이터(X) 및 생존율 초기값(P_0)을 포함한다. 각 모델의 입력이 되는 임상 데이터(X)는 모두 초기값, 즉 초진 시의 임상 데이터일 수 있다. 생존율 초기값(P_0)은 예컨대 1로 설정될 수 있다.
- [84] 1년 후 생존율 예측을 위한 학습용 출력 데이터에는, 환자의 생존 기간 데이터로부터 얻은 1년 후 생존 여부 데이터가 이용된다. 예컨대 어떤 환자 D 가 육종 발병 15개월 후 사망한 경우, 발병 후 1년 후 시점에는 생존하였으므로 출력층의 [생존율 노드, 사망률 노드]에 출력될 값과 비교될 학습용 출력 데이터는 [1, 0]이 된다. 인공신경망은 이러한 학습용 입력 데이터 및 학습용 출력 데이터를 이용하여, 활액막 육종 환자의 1년 후 생존율을 예측할 수 있도록 학습된다.
- [85] 다음으로, 임상 데이터(X) 및 1년 후 생존율 예측 결과값(P_1)을 입력하였을 때 2년 후 생존율(P_2)을 출력할 수 있는 입출력함수인 2년 후 생존율 예측 모델(PM_2)이 인공신경망을 학습시켜 생성된다. 이때 인공신경망의 입력층에 입력되는 학습용 입력 데이터는 임상 데이터(X) 및 1년 후 생존율 예측 결과값(P_1)을 포함한다.
- [86] 학습용 출력 데이터에는, 환자의 생존 기간 데이터로부터 얻은 2년 후 생존

여부 데이터가 이용된다. 예컨대 어떤 환자 D가 육종 발병 후 15개월 후 생존한 경우, 발병 후 2년 후 시점에는 사망하였으므로 출력층의 [생존율 노드, 사망률 노드]에 출력될 값과 비교될 학습용 출력 데이터는 [0, 1]이 될 수 있다.

[87] 다만 본 발명의 일 실시예에 따르면, 환자가 사망한 경우 학습용 출력 데이터를 상기와 같이 [0, 1]로 처리하지 않고, 랭킹화하여 스코어를 부여할 수 있는 처리 방법이 제안된다.

[88] 일 실시예에 따르면, N번째 구간 생존율 예측 모델(PM_N)을 생성하는 단계는,

[89] 상기 N번째 구간 생존 기간 데이터에 대하여 생존 기간에 따른 스코어를 부여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 즉 본 실시예에서 학습용 출력 데이터는 [p, 1-p]일 수 있고, 여기서 p에는 0이 아닌 스코어 값이 부여될 수 있다. 일 실시예에 따르면, 스코어는 환자의 N번째 구간의 생존 기간에 비례하도록 부여될 수 있다. 여기서 생존 기간은, 적어도 월 단위로 구분될 수 있다. 예컨대, 1년 3개월 생존한 환자 D의 구간 별 생존 기간에 따른 스코어는 아래의 [표 6]과 같게 된다.

[90] [표6]

N (년)	1	2	3	4	5
구간별 스코어	1	3/12	0	0	0

[91] 따라서 이 경우 2년 후 생존율을 예측하는 인공신경망을 학습시킬 때, 출력층의 [생존율 노드, 사망률 노드]의 값과 비교될 학습용 출력 데이터는 $[3/12, 1-3/12] = [0.75, 0.25]$ 가 될 수 있다.

[92] 이와 같은 방법에 따르면, 사망 등의 이유로 추적 기간이 5년 미만인 환자의 데이터(중도 절단 데이터, right-censored case)의 경우라도 생존율이 0으로 카운트되지 않고 생존 기간만큼의 랭킹화된 스코어가 부여됨으로써, 생존율 예측 모델 생성에 사용되는 유의미한 데이터 수를 늘릴 수 있어, 결과적으로 생존율 예측의 정확도가 향상된다.

[93] 인공신경망은 이러한 학습용 입력 데이터 및 스코어를 이용한 학습용 출력 데이터를 이용하여, 활액막 육종 환자의 2년 후 생존율을 예측할 수 있도록 다시 학습될 수 있다.

[94] 이와 같은 과정이 반복됨에 따라($N=N+1$), 임상 데이터(X) 및 N-1년 후 생존율 예측 결과(P_{N-1})를 입력하였을 때 N년 후 생존율(P_N)을 출력할 수 있는 입출력함수인 N년 후 생존율 예측 모델(PM_N)이 인공신경망을 학습시켜 생성된다.

[95] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 'N-1년 후 시점에서의 환자의 예후'를 반영하는 N-1년 후 생존율 예측 결과(P_{N-1})를 이용하여 N년 후의 생존율을 예측하므로, 각 연차별로 인공신경망을 학습시킬 때마다 생존율 예측 성능이 좋아지게 된다.

[96] 한편, 이때 아래 <수학식 1>과 같이 N-1년 후 실제 생존 여부를 나타내는 값(S_{N-1})과 N-1년 후 생존율 예측값(P_{N-1})의 잔차(residual, λ_{N-1})에 계수 β 를 곱한 값을 N년 후 실제 생존 여부를 나타내는 값(S_N)에 더하여, 이를 학습용 출력 데이터(Y_N)로

활용할 수도 있다.

[97] <수학식 1>

[98] $Y_N = S_N + \beta \cdot \lambda_{N-1}$

[99] 활액막 육종 환자의 생존율을 예측하는 모델 생성이 완료되면, 인공신경망의 각 노드의 연결에 대응하는 계수(weight)가 생존율 예측에 최적화되도록 학습된 상태가 된다. 따라서 임의의 활액막 육종 환자의 임상 데이터로부터 얻은 입력 데이터를 인공신경망의 입력층에 입력하여 출력층에 출력된 값을 통해 환자의 생존율을 예측할 수 있다. 즉 본 발명에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법에 따르면, 활액막 육종 환자의 예후를 개개인별로 정확하게 예측할 수 있다. <실시예>

[100] 데이터 획득

[101] 본 발명자들은 서울대학교병원, 삼성서울병원, 국립암센터에서 2001년 3월부터 2013년 2월까지 추시 관찰한 242명의 활액막 육종 환자들로부터 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 토대로 인공신경망을 구축하였다. 학습용 데이터는 총 데이터 중 80%를, 테스트용 데이터는 나머지 20%를 사용하였다.

[102] 인공신경망 구조

[103] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망의 히트맵(heatmap) 그래프의 일부를 개략적으로 나타낸 그림이다.

[104] 본 발명자들은 활액막 육종 환자의 육종 발병 후 1년 후, 2년 후, 3년 후, 4년 후, 5년 후 생존율을 예측하는 인공신경망을 모델링 하였다. 상기 인공신경망은 입력층, 3개의 은닉층, 출력층을 포함하였다. 입력층에 입력되는 학습용 입력 데이터는, 9개의 변수를 가지는 임상 데이터와 1개의 생존율 데이터로 구성되었다. 출력층은 Softmax 함수를 적용하고 생존율/사망률을 나타내는 2개의 노드로 구성되었고, 은닉층은 완전히 연결(fully-connected)되었다.

[105] 이때 N년 후 생존율 예측 결과에 계수(weight) α 를 곱하여 N+1년 후 생존율을 예측하는 인공신경망의 입력층에 입력하였다. 한편, N년 후 실제 생존율에서 N년 후 예측 생존율을 뺀 잔차(residual) λ 에 계수 β 를 곱하여 N+1년 후 생존율 값에 더한 값을 N+1년 후 생존율을 예측하는 인공신경망의 출력층의 출력값과 비교하였다.

[106] 그래프 511은 1년 후 생존율을 예측하는 인공신경망의 입력층에 학습용 입력 데이터가 입력된 상태를 나타낸다. 그래프 511의 히트맵(heatmap)의 세로축은 각 활액막 육종 환자의 일련번호이고, 가로축은 인공신경망 입력층의 각 노드에 해당한다. 일 실시예에서 입력층의 노드는 총 10개로, [표 1]에 나타난 임상 데이터로부터 얻은 9개의 노드 및 1개의 생존율 노드를 포함한다. 각 노드에 해당하는 값은 색상의 농도로 표시된다.

[107] 이후, 각 노드에 대한 계수의 학습이 이루어진다. 학습의 결과는 생존 또는 사망으로 라벨링 되며, 최종적으로는 소프트맥스(softmax) 함수를 통해 생존 확률로 표현된다. 이때 그래프 514를 참조하면 복수의 활액막 육종 환자들에

대한 1년 후 생존율 및 사망률이 2개 노드로 표시되었다. 즉, 1년 후 생존율 예측 인공신경망은 총 10개의 노드값(그래프 511에 도시)을 은닉층(그래프 512, 513에 도시)을 거쳐 총 2개의 노드값(그래프 514에 도시)으로 수렴시킨다.

- [108] 한편, 이렇게 얻은 1년 후 생존율 예측 데이터는 2년 후 생존율 예측 모델의 입력층에 입력된다(그래프 531). 이와 같은 과정이 반복되어, 최종적으로 5년 후 생존율 예측 모델은 활액막 육종 환자의 5년 후 생존율을 예측하게 된다(그래프 554). 이후 이는 실제 5년 후 생존 여부 데이터(500)와 비교되어, 생존율 예측의 정확성을 비교하는 지표로 활용된다.
- [109] 이때 추적 기간이 5년 미만인 환자의 데이터(중도 절단 데이터, right-censored case)의 경우 학습용 데이터에는 포함되었으나, 생존/사망의 바이너리(binary) 정보만을 얻기 위하여 최종 테스트 데이터에서는 제외되었다.
- [110] 도 5는 본 발명의 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법의 예측 정확도를 나타내는 ROC(receiver operating characteristic) 그래프이다. 생존율 예측의 정확도는 ROC 그래프 아래의 면적인 AUC(area under curve)로 정량화가 가능하며 면적이 1에 가까울수록 정확도가 높다.
- [111] 본 발명의 일 실시예에서는 K-fold 교차 검정(cross validation)을 사용하였다($n=3$). 초-파라미터(hyperparameter)인 반복 학습 회수(n_epoch), 잔차 계수(β), 확률 계수(α), 은닉층의 개수, 노드 함수의 종류는 AUC의 평균을 최대화하도록 조정되었다. 이를 통해 최종적으로 얻은 ROC의 AUC는 각각 0.93, 0.85, 0.87이었고, 조정된 초-파라미터의 값은 $n_epoch = 3$, 잔차 계수(β) = 0.3, 확률 계수(α) = 0.01, 은닉층의 개수 = 3이었고, 노드 함수는 은닉층의 경우 각각 tanh, tanh, Relu 함수, 출력층의 경우 softmax 함수였다.
- [112] 생존율 예측 모델에 사용할 공변량(covariates) 선택
- [113] Kaplan-Meier 생존 예측 방법 및 로그-랭크(log-rank) 테스트를 수행하여 생존율 예측 모델에 사용할 공변량(covariates)을 임상 데이터에서 선택하였다.
- [114] 도 6은 각 임상적 변수에 대한 Kaplan-Meier 생존 예측 분석 결과를 나타낸 그래프이다. 각 그래프에서 초록색으로 표시된 (a) 38세보다 높은 나이, (b) 남자 ($p = 0.021$), (c) 5cm보다 큰 종양($p = 0.004$), (d) 종양이 축(axial)에 위치함($p = 0.007$), (e) 초기 전이 있음($p = 0.001$), (h) 절제면 양성($p = 0.004$), (i) 단상형 ($p = 0.0043$)의 경우 환자의 예후가 좋지 않은 것으로 나타났다. (f) 화학 요법 및 (g) 방사선 치료의 경우에는 치료에 의한 영향을 평가하기 위해 변수에 포함되었다.
- [115] 콕스 비례위험모델(Cox proportional hazard model)과의 비교
- [116] 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법과의 비교를 위해, 똑같은 학습용 데이터와 테스트 데이터를 이용하여 다변수 콕스 비례위험 회귀 분석(CoxPHR)을 수행하였다.
- [117] 도 7은 본 발명의 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법과 콕스 비례위험모델(Cox proportional hazard model)의 예측 정확도를 비교한 ROC 그래프이다. 상기 그래프의 AUC는 DeLong 방법을 이용하여 비교되었다.

- [118] 본 발명에 따른 모델(SNN)의 경우 AUC가 0.918 (95% 신뢰구간: 0.829-0.970)이었고, 콕스 모델(COX)의 경우 0.745 (95% 신뢰구간: 0.629-0.841)이었다. 통계적으로 유의하게($p = 0.039$), 두 모델의 AUC 차이는 0.173 (95% 신뢰구간: 0.008-0.337)였다. 따라서 SNN의 성능이 콕스 모델의 성능보다 높았다.
- [119] SNN의 성능이 더 뛰어난 이유는, 각 연차별 구간마다 입력층 노드의 계수를 다르게 할 수 있고, 중도 절단 데이터 역시 비모수적인(nonparametric) 방법으로 분석할 수 있기 때문으로 판단된다.
- [120] 치료 방법에 따른 예후 시뮬레이션
- [121] 상기와 같이 활액막 육종 예후 예측을 위한 인공신경망을 구성한 후에, 각 환자마다 치료 방법을 변수로 하여, 치료 방법에 따른 생존율을 시뮬레이션하였다.
- [122] [표 7] 및 [표 8]은 화학 요법 시술 여부를 생존율 예측 모델에 다르게 입력하였을 때 환자의 생존율을 시뮬레이션한 표이다.
- [123] [표 7]

Individual covariates							Real outcome		5-year survival probability		
Age	Sex	Size	Location	Initial meta	Margin	Subtype	Survive	Death	Chemotherapy	No adjuvant	Relative ratio
7	female	<5cm	ext	0	0	mono	63	1	0.806	0.689	1.170
13	female	<5cm	axial	0	1	bi	46	1	0.794	0.679	1.170
43	female	<5cm	axial	0	0	unclassified	54	1	0.883	0.794	1.113
47	female	<5cm	ext	0	0	mono	48	1	0.805	0.688	1.170
49	female	<5cm	ext	0	nan	mono	33	1	0.735	0.621	1.184
49	female	<5cm	ext	0	0	mono	32	1	0.768	0.683	1.124
49	female	<5cm	ext	0	0	mono	39	1	0.853	0.763	1.117
50	female	<5cm	axial	0	nan	mono	40	1	0.654	0.528	1.238
51	female	<5cm	axial	0	0	bi	37	1	0.716	0.605	1.184
69	female	<5cm	ext	0	0	mono	43	1	0.859	0.749	1.147
72	female	<5cm	ext	0	0	mono	57	1	0.543	0.454	1.196
21	female	>5cm	ext	1	0	mono	61	1	0.758	0.657	1.152
25	female	>5cm	ext	0	0	unclassified	43	1	0.748	0.620	1.206
25	female	>5cm	ext	0	0	bi	34	1	0.768	0.651	1.181
43	female	>5cm	ext	0	0	bi	29	1	0.787	0.700	1.124
6	male	<5cm	ext	0	0	bi	64	1	0.634	0.575	1.104
49	male	<5cm	axial	0	nan	bi	61	1	0.748	0.621	1.205
29	male	>5cm	ext	0	0	bi	47	1	0.885	0.788	1.123
61	male	>5cm	ext	0	0	bi	60	1	0.738	0.630	1.172

[124] [표8]

Individual covariates						Real outcome		5-year survival probability	
Sex	Size	Location	Initial meta	Marginal	Subtype	Survive	Death	Chemotherapy	No adjuvant
male	>5cm	Ext	0	0	unclassified	38	1	0.639	0.835
female	>5cm	Ext	0	nan	unclassified	97	1	0.640	0.705
male	>5cm	Axial	0	0	bi	23	1	0.618	0.680
male	>5cm	Ext	0	0	mono	22	1	0.622	0.682

[125] [표 7]을 참조하면, 환자가 여성(female)이고 종양의 크기가 5cm보다 작은 경우, 보조적 화학 치료 요법(adjuvant chemotherapy)에 의해 생존율이 크게 높아짐을 확인할 수 있다. 한편 [표 8]을 참조하면, 환자가 남성(male)이고 종양의 크기가 5cm보다 작은 경우, 보조적 화학 치료 요법에 의해 오히려 생존율이 낮아짐을 확인할 수 있다.

[126] 즉 본 발명에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법에 따르면, 학습된 인공신경망을 이용하여 각 치료 방법에 의한 예후를 시뮬레이션할 수 있으므로 환자별 맞춤형 치료 방법을 결정할 수 있다.

[127] 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치의 구성을 개략적으로 나타낸 그림이다.

[128] 도 8에 도시된 활액막 육종의 예후 예측 장치(10)는 본 실시예의 특징이 흐려지는 것을 방지하기 위하여 본 실시예와 관련된 구성요소들만을 도시한 것이다. 따라서, 도 8에 도시된 구성요소들 외에 다른 범용적인 구성요소들이 더 포함될 수 있음을 본 실시예와 관련된 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이해할 수 있다.

[129] 본 발명의 일 실시예에 따른 활액막 육종의 예후 예측 장치(10)는 적어도 하나 이상의 프로세서(processor)에 해당하거나, 적어도 하나 이상의 프로세서를 포함할 수 있다. 이에 따라, 활액막 육종의 예후 예측 장치(10)는 마이크로프로세서나 범용 컴퓨터 시스템과 같은 다른 하드웨어 장치에 포함될 수 있다.

[130] 본 발명은 기능적인 블록 구성들 및 다양한 처리 단계들로 나타내어질 수 있다. 이러한 기능 블록들은 특정 기능들을 실행하는 다양한 개수의 하드웨어 또는/및

소프트웨어 구성들로 구현될 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 하나 이상의 마이크로프로세서들의 제어 또는 다른 제어 장치들에 의해서 다양한 기능들을 실행할 수 있는, 메모리, 프로세싱, 로직(logic), 룩 업 테이블(look-up table) 등과 같은 직접 회로 구성들을 채용할 수 있다. 본 발명에의 구성 요소들이 소프트웨어 프로그래밍 또는 소프트웨어 요소들로 실행될 수 있는 것과 유사하게, 본 발명은 데이터 구조, 프로세스들, 루틴들 또는 다른 프로그래밍 구성들의 조합으로 구현되는 다양한 알고리즘을 포함하여, C, C++, 자바(Java), 어셈블러(assembler) 등과 같은 프로그래밍 또는 스크립팅 언어로 구현될 수 있다. 기능적인 측면들은 하나 이상의 프로세서들에서 실행되는 알고리즘으로 구현될 수 있다. 또한, 본 발명은 전자적인 환경 설정, 신호 처리, 및/또는 데이터 처리 등을 위하여 종래 기술을 채용할 수 있다. "메커니즘", "요소", "수단", "구성"과 같은 용어는 넓게 사용될 수 있으며, 본 발명의 구성요소들이 기계적이고 물리적인 구성들로서 한정되는 것은 아니다. 상기 용어는 프로세서 등과 연계하여 소프트웨어의 일련의 처리들(routines)의 의미를 포함할 수 있다.

- [131] 도 8을 참조하면, 활액막 육종의 예후 예측 장치(10)는 데이터 획득부(11), 인공신경망 학습부(12) 및 생존율 예측 모델 생성부(13)를 포함한다.
- [132] 데이터 획득부(11)는 복수의 활액막 육종 환자들의 의료 데이터, 예컨대 임상 데이터를 및 활액막 육종 발병 후 생존 기간 데이터를 획득한다. 임상 데이터는 환자의 의료 영상으로부터 획득되거나, 환자의 검체 검사 결과로부터 획득될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [133] 인공신경망 학습부(12)는 복수의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터와 생존 기간 데이터로부터 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하고, 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 이용하여 입력층, 은닉층, 출력층을 포함하는 인공신경망을 학습시킨다.
- [134] 생존율 예측 모델 생성부(13)는 학습된 인공신경망을 이용하여 활액막 육종 환자의 생존율을 예측한다. 이때 생존율을 예측한다는 것은 활액막 육종 환자의 임상 정보를 입력하면 소정의 알고리즘을 통해 상기 환자의 생존율을 산출한다는 것을 의미할 수 있다.
- [135] 일 실시예에 있어서, 상기 학습용 입력 데이터는 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 나이, 성별, 종양 위치, 초기 전이(initial metastasis) 여부, 화학 요법(chemotherapy) 시술 여부, 방사선 치료(radiation therapy) 여부, 절제면(resection margin) 양성 여부 및 병리학적 아형(subtype) 데이터를 포함할 수 있다.
- [136] 일 실시예에 있어서, 인공신경망 학습부(12)는, k-최근접 이웃 알고리즘(k-nearest neighbor algorithm: knn)을 이용하여 결측치(missing data, NaN)를 추가할 수 있다.
- [137] 일 실시예에 있어서, 인공신경망 학습부(12)는, 시간 구간(time interval) 별로 상기 인공신경망을 학습시킬 수 있다.

- [138] 일 실시예에 있어서, 생존율 예측 모델 생성부(13)는, 상기 임상 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N 번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N 번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하고, 상기 N 번째 구간 생존율 예측 모델로부터 얻은 N 번째 구간 생존율 예측 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 $N+1$ 번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 $N+1$ 번째 구간 생존율 예측 모델을 생성할 수 있다.
- [139] 일 실시예에 있어서, 생존율 예측 모델 생성부(13)는, 상기 N 번째 구간 생존율 예측 모델을 생성할 때 상기 N 번째 구간 생존 기간 데이터에 대하여 생존 기간에 따른 스코어를 부여할 수 있다.
- [140] 일 실시예에 있어서, 상기 스코어는 상기 N 번째 구간의 생존 기간에 비례할 수 있다.
- [141] 한편, 도 1에 도시된 본 발명의 일 실시예에 따른 인공지능망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법은 컴퓨터에서 실행될 수 있는 프로그램으로 작성할 수 있고, 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체를 이용하여 상기 프로그램을 동작시키는 범용 디지털 컴퓨터에서 구현될 수 있다. 상기 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체는 마그네틱 저장매체(예를 들면, 롬, 플로피 디스크, 하드 디스크 등), 광학적 판독 매체(예를 들면, 시디롬, 디브이디 등)와 같은 저장매체를 포함한다.
- [142] 본 발명에 따른 인공지능망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법, 장치 및 프로그램에 따르면, 활액막 육종 환자의 예후를 개개인별로 정확하게 예측할 수 있다. 그뿐만 아니라, 학습된 인공지능망을 이용하여 각 치료 방법에 의한 예후를 시뮬레이션할 수 있으므로 환자별 맞춤형 치료 방법을 결정할 수 있다.
- [143] 본 발명은 도면에 도시된 실시예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 실시 예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

산업상 이용가능성

- [144] 본 발명은 인공지능망을 이용하여 활액막 육종의 예후를 예측하는 방법, 장치 및 프로그램에 관한 것으로, 병의 예후를 예측하는 산업에 이용될 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 복수의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 획득하는 단계;
상기 임상 데이터와 상기 생존 기간 데이터로부터 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계; 및
상기 학습용 입력 데이터와 상기 학습용 출력 데이터를 이용하여 입력층, 은닉층, 출력층을 포함하는 인공신경망을 학습시켜 활액막 육종 환자의 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계;를 포함하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 학습용 입력 데이터는 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 나이, 성별, 종양 위치, 초기 전이(initial metastasis) 여부, 화학요법(chemotherapy) 시술 여부, 방사선 치료(radiation therapy) 여부, 절제면(resection margin) 양성 여부 및 병리학적 아형(subtype) 데이터를 포함하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 임상 데이터와 상기 생존 기간 데이터로부터 각각 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하는 단계는,
k-최근접 이웃 알고리즘(k-nearest neighbor algorithm: knn)을 이용하여 결측치(missing data, NaN)를 추가하는 단계를 포함하는, 인공신경망을 이용한 위암의 예후 예측 방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계는, 시간 구간(time interval) 별로 상기 인공신경망을 학습시키는 단계를 포함하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 단계는,
상기 임상 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하는 단계; 및
상기 N번째 구간 생존율 예측 모델로부터 얻은 N번째 구간 생존율 예측 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N+1번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N+1번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하는 단계;를 포함하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 N번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하는 단계는,
상기 N번째 구간 생존 기간 데이터에 대하여 생존 기간에 따른 스코어를

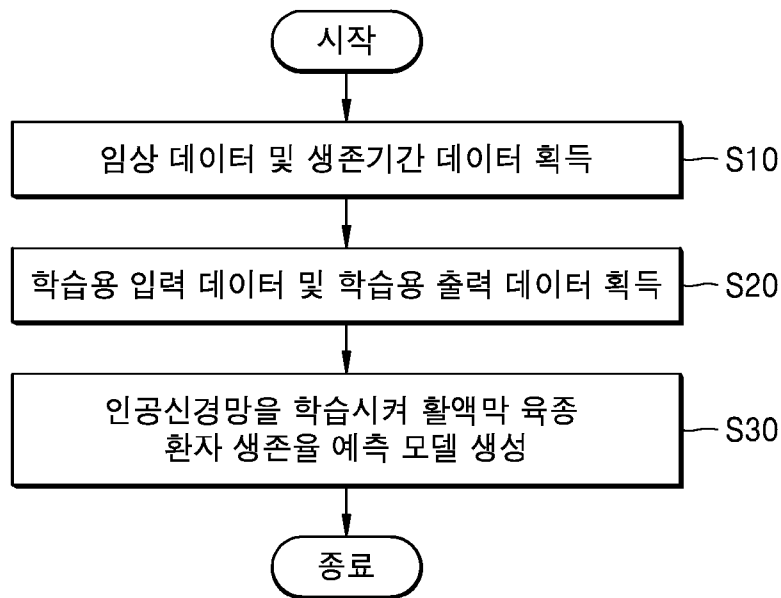
부여하는 단계;를 더 포함하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법.

- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 스코어는 상기 N번째 구간의 생존 기간에 비례하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 방법.
- [청구항 8] 복수의 활액막 육종 환자들의 임상 데이터 및 생존 기간 데이터를 획득하는 데이터 획득부;
상기 임상 데이터와 상기 생존 기간 데이터로부터 학습용 입력 데이터와 학습용 출력 데이터를 획득하고, 상기 학습용 입력 데이터와 상기 학습용 출력 데이터를 이용하여 입력층, 은닉층, 출력층을 포함하는 인공신경망을 학습시키는 인공신경망 학습부; 및
상기 학습된 인공신경망을 이용하여 활액막 육종 환자의 생존율을 예측하는 모델을 생성하는 생존율 예측 모델 생성부;를 포함하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치.
- [청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 학습용 입력 데이터는 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 나이, 성별, 종양 위치, 초기 전이(initial metastasis) 여부, 화학요법(chemotherapy) 시술 여부, 방사선 치료(radiation therapy) 여부, 절제면(resection margin) 양성 여부 및 병리학적 아형(subtype) 데이터를 포함하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치.
- [청구항 10] 제8항에 있어서,
상기 인공신경망 학습부는, k-최근접 이웃 알고리즘(k-nearest neighbor algorithm: knn)을 이용하여 결측치(missing data, NaN)를 추가하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치.
- [청구항 11] 제8항에 있어서,
상기 인공신경망 학습부는, 시간 구간(time interval) 별로 상기 인공신경망을 학습시키는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치.
- [청구항 12] 제8항에 있어서,
상기 생존율 예측 모델 생성부는
상기 임상 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하고,
상기 N번째 구간 생존율 예측 모델로부터 얻은 N번째 구간 생존율 예측 데이터 및 상기 복수의 활액막 육종 환자들의 N+1번째 구간 생존 기간 데이터를 이용하여 N+1번째 구간 생존율 예측 모델을 생성하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,
상기 생존율 예측 모델 생성부는,

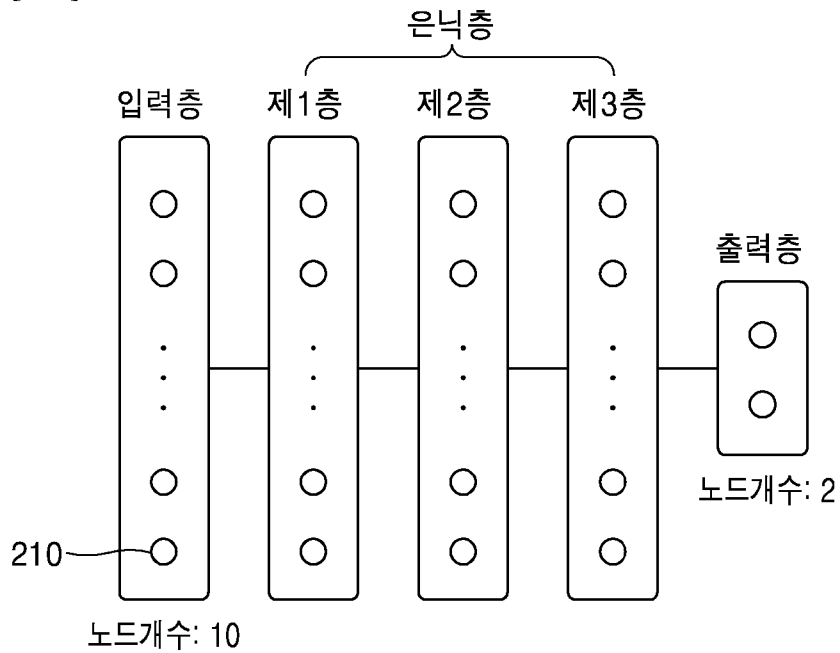
상기 N번째 구간 생존율 예측 모델을 생성할 때 상기 N번째 구간 생존 기간 데이터에 대하여 생존 기간에 따른 스코어를 부여하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치.

- [청구항 14] 제13항에 있어서,
상기 스코어는 상기 N번째 구간의 생존 기간에 비례하는, 인공신경망을 이용한 활액막 육종의 예후 예측 장치.
- [청구항 15] 컴퓨터를 이용하여 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 방법을 실행하기 위하여 매체에 저장된 컴퓨터 프로그램.

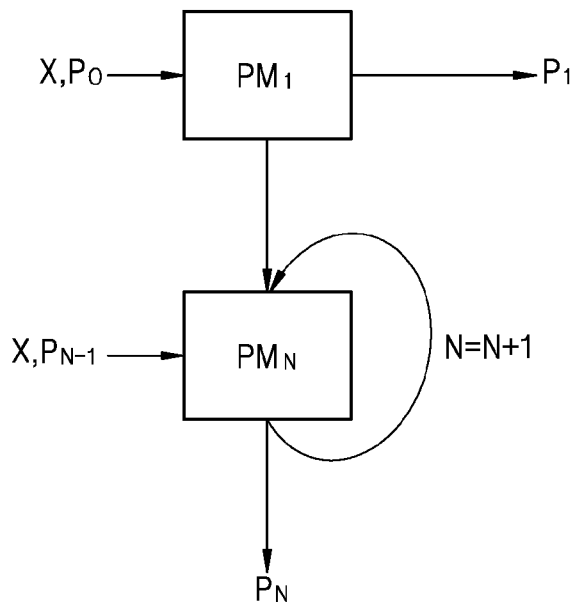
[도1]



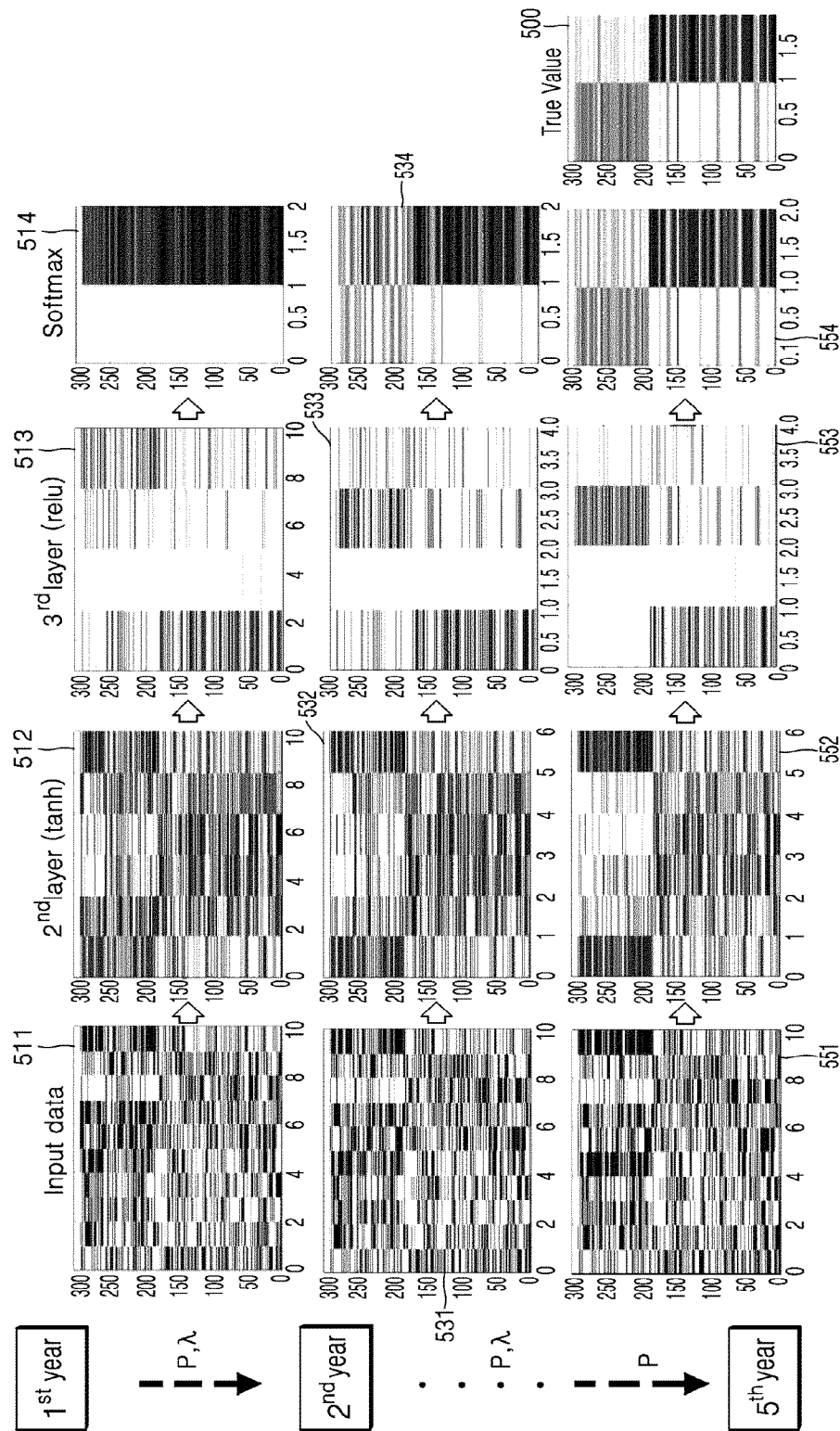
[도2]



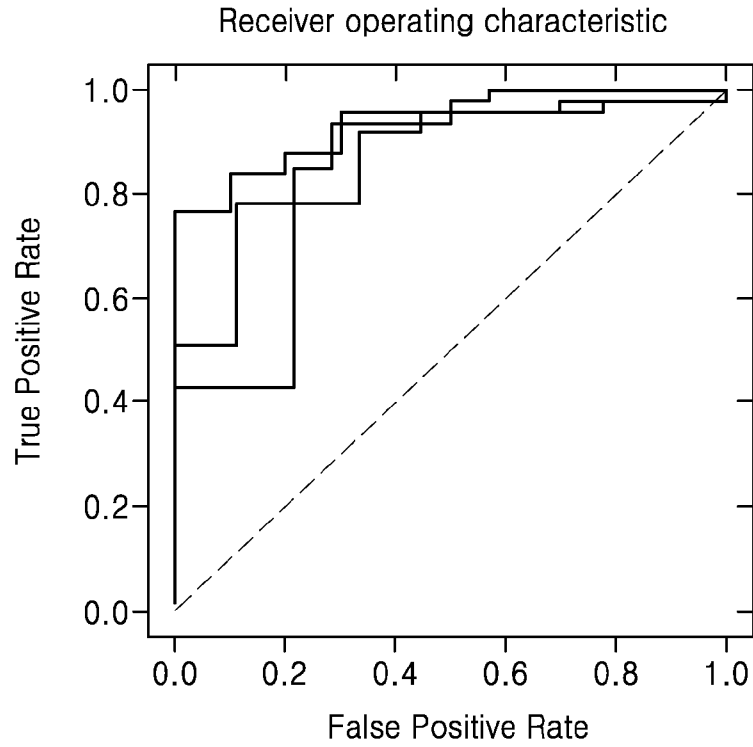
[도3]



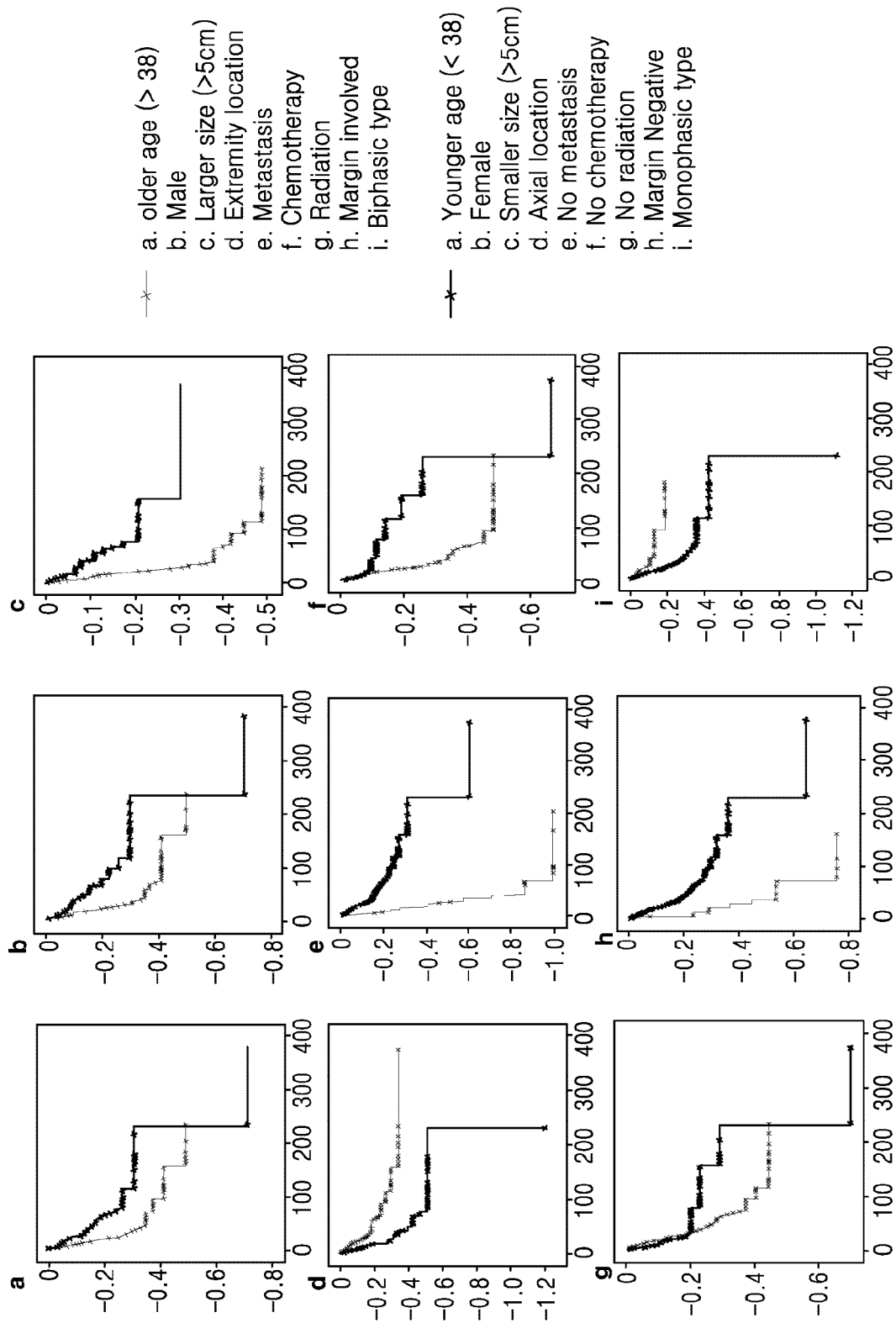
[도4]



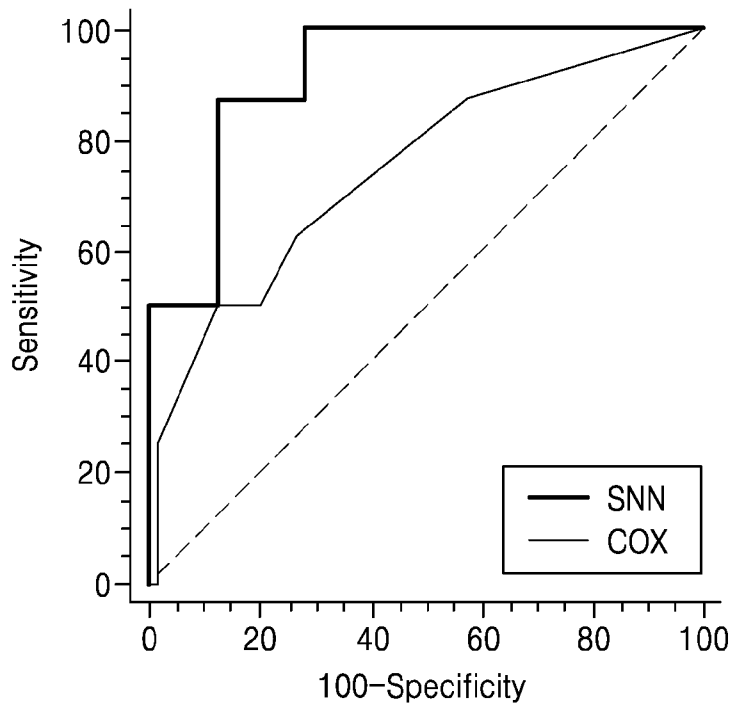
[도5]



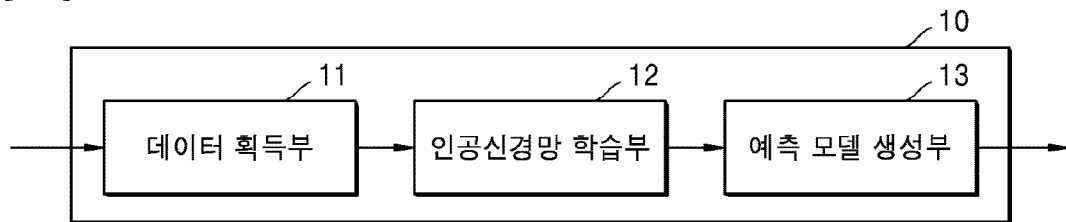
[도6]



[도7]



[도8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/004189

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G06F 19/00(2011.01)i, G06N 3/08(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G06F 19/00; G06Q 50/22; G06N 3/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: patient, data, artificial neural network, model, prediction

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOUROU, Konstantina et al., "Machine Learning Applications in Cancer Prognosis and Prediction", vol. 13, pages 8-17, 15 November 2014 < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037014000464 > See abstract; page 10, right column; page 11; page 13, right column; page 15; page 16, right column; and figures 3, 6.	1-15
A	KR 10-2006-0009861 A (EISAI CO., LTD. et al.) 01 February 2006 See paragraph [0032]; and figure 2.	1-15
A	KR 10-2014-0141520 A (THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 10 December 2014 See paragraph [0020].	1-15
A	DELEN, Dursun et al., "Predicting Breast Cancer Survivability: a Comparison of Three Data Mining Methods", vol. 34, no. 2, pages 113-127, 15 July 2004 < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0933365704001010 > See abstract.	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11 DECEMBER 2017 (11.12.2017)	Date of mailing of the international search report 11 DECEMBER 2017 (11.12.2017)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Sconsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/004189

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEO, Sung Wook, "Prediction of Mortality in Synovial Sarcoma Using Machine Learning Algorithm and Its Clinical Application", 21 October 2016 <http://submissions.nirasmart.com/Verify/AAOS2017/submission/temp/rad10EB6.pdf> See abstract. ※ The above document is the published document declaring exceptions to lack of novelty by the applicant(SEO, Sung Wook).	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/004189

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2006-0009861 A	01/02/2006	CN 1777806 A	24/05/2006
		CN 1777806 B	01/09/2010
		EP 1617214 A1	18/01/2006
		EP 1617214 A4	23/01/2008
		KR 10-0731693 B1	25/06/2007
		US 2007-0208514 A1	06/09/2007
		WO 2004-095021 A1	04/11/2004
KR 10-2014-0141520 A	10/12/2014	KR 10-1611838 B1	12/04/2016

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G06F 19/00(2011.01)i, G06N 3/08(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G06F 19/00; G06Q 50/22; G06N 3/08

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 환자, 데이터, 인공신경망, 모델, 예측

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KONSTANTINA KOUROU 등, `Machine learning applications in cancer prognosis and prediction` 13권, 페이지 8-17, 2014.11.15 < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037014000464 > 요약; 페이지 10, 오른쪽 컬럼; 페이지 11; 페이지 13, 오른쪽 컬럼; 페이지 15; 페이지 16, 오른쪽 컬럼; 및 도면 3, 6 참조.	1-15
A	KR 10-2006-0009861 A (에자이 가부시카가이샤 등) 2006.02.01 단락 [0032]; 및 도면 2 참조.	1-15
A	KR 10-2014-0141520 A (가톨릭대학교 산학협력단) 2014.12.10 단락 [0020] 참조.	1-15
A	DURSUN DELEN 등, `Predicting breast cancer survivability: a comparison of three data mining methods` 34권, 2호, 페이지 113-127, 2004.07.15 < http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0933365704001010 > 요약 참조.	1-15

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 12월 11일 (11.12.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 12월 11일 (11.12.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

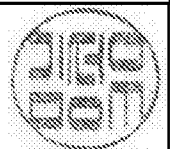
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김성우

전화번호 +82-42-481-3348



C(계속). 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	SUNG WOOK SEO, `Prediction of mortality in synovial sarcoma using machine learning algorithm and its clinical application` 2016.10.21 http://submissions.mirasmart.com/Verify/AAOS2017/submission/temp/rad10EB6.pdf 요약 참조. ※ 위 문헌은 출원인(서성욱)이 신규성 상실의 예외로서 선언한 공지문헌임.	1-15

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2006-0009861 A	2006/02/01	CN 1777806 A CN 1777806 B EP 1617214 A1 EP 1617214 A4 KR 10-0731693 B1 US 2007-0208514 A1 WO 2004-095021 A1	2006/05/24 2010/09/01 2006/01/18 2008/01/23 2007/06/25 2007/09/06 2004/11/04
KR 10-2014-0141520 A	2014/12/10	KR 10-1611838 B1	2016/04/12