



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월04일
(11) 등록번호 10-2027772
(24) 등록일자 2019년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 8/08 (2006.01) A61B 5/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 8/5223 (2013.01)
A61B 5/7275 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0014784
(22) 출원일자 2018년02월06일
심사청구일자 2018년02월06일
(65) 공개번호 10-2018-0091766
(43) 공개일자 2018년08월16일
(30) 우선권주장
1020170016796 2017년02월07일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
KR101669793 B1
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
정병하
서울특별시 성동구 매봉길 15, 112동 1606호 (옥수동, 래미안 옥수 리버젠)
이광석
서울특별시 영등포구 국제금융로 108-6, B동 803호 (여의도동, 진주아파트)
(74) 대리인
이재영

전체 청구항 수 : 총 10 항

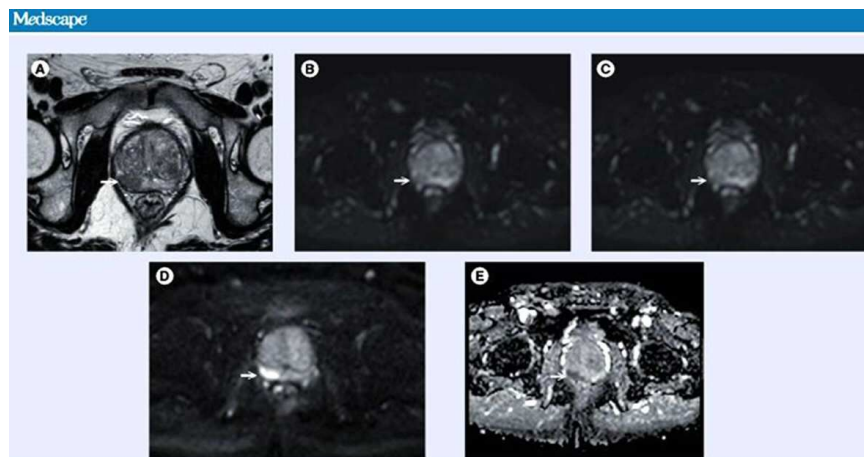
심사관 : 이종은

(54) 발명의 명칭 전립선암 진단에 관한 정보제공방법

(57) 요약

본 발명은 전립선암에 관한 정보제공방법에 관한 것으로, 경직장초음파를 이용하여 획득된 영상을 이용하여 전립선암을 진단할 수 있을 뿐만 아니라, 전립선암의 악성도와 관련된 정보를 제공할 수 있기 때문에 전립선암 진단과 관련된 다양한 분야에 보조적으로 적용이 가능하며, 정량적인 산출로 인하여 평가 결과에 대한 이해 및 적용이 매우 용이할 것으로 기대된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61B 8/5207 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌
KR1020040094936 A
KR101862167 B1
KR101595718 B1
KR100933569 B1
JP2017500537 A

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 경직장초음파(transrectal ultrasonography; TRUS)를 통해 전립선 영상을 획득하는 단계;
- (b) 상기 획득된 영상에서 병변(lesion) 영역의 영상을 추출하는 단계;
- (c) 상기 추출된 영상에서 적색 평균값(pixel R), 녹색 평균값(pixel G), 청색 평균값(pixel B), 적색 평균값에 대한 청색 평균값의 비율(Ratio R to B), 병변 영역의 픽셀수(pixel count), 하운스필드 유닛의 최소값(pixel minimum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 최대값(pixel maximum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 평균값(pixel average Hounsfield unit), 및 하운스필드 유닛의 표준편차(pixel standard deviation Hounsfield unit)를 각각 산출하는 단계; 및
- (d) 상기 산출된 값을 수식 " $X = K_1 \cdot \text{Ratio R to B} + K_2 \cdot \text{pixel G} + K_3 \cdot \text{pixel B} + K_4 \cdot \text{pixel count} + K_5 \cdot \text{pixel minimum Hounsfield unit} + K_6 \cdot \text{pixel maximum Hounsfield unit} + K_7 \cdot \text{pixel average Hounsfield unit} + K_8 \cdot \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + K_9$ "에 적용하는 단계를 포함하는, 전립선암 진단에 관한 정보 제공방법에 있어서,

상기 K_1 은 -18.777 내지 0의 값이며, 상기 K_2 는 -1.273 내지 -0.154의 값이며, 상기 K_3 은 0 내지 1.114의 값이며, 상기 K_4 는 -0.010 내지 0.010의 값이며, 상기 K_5 는 0 내지 0.043의 값이며, 상기 K_6 은 0 내지 0.066의 값이며, 상기 K_7 은 -0.059 내지 0의 값이며, 상기 K_8 은 -0.511 내지 0의 값이며, 상기 K_9 는 -7.233 내지 21.306의 값인, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
 상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 0이며, K_2 는 -0.650 내지 -0.652이며, K_3 은 0.551 내지 0.553이며, K_4 는 0이며, K_5 는 0.041 내지 0.043이며, K_6 은 0.027 내지 0.029이며, K_7 은 -0.044 내지 -0.046이며, K_8 은 -0.130 내지 -0.132이며, K_9 는 -1.832 내지 -1.834인 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법에 있어서,
 상기 X값이 0 이상의 값을 가질 때 전립선암으로 진단하는 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
 상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 -18.777 내지 -18.779이며, K_2 는 -1.272 내지 -1.274이며, K_3 은 1.112 내지 1.114이며, K_4 는 -0.008 내지 -0.010이며, K_5 는 0이며, K_6 은 0.064 내지 0.066이며, K_7 은 -0.057 내지 -0.059이며, K_8 은 -0.509 내지 -0.511이며, K_9 는 21.304 내지 21.306인 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법에 있어서,
 상기 X값이 -1 이상의 값을 가질 때 전립선암으로 진단하는 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,
 상기 정보제공방법은 전립선특이항원(prostate specific antigen; PSA) 수치가 10ng/mL 이하의 환자를 대상으로

로 하는 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 정보제공방법은 추가로 하기 단계를 포함하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법:

(e) 상기 수식에 의하여 전립선암으로 선별된 환자에 대하여 수식 " $X = K_1 \cdot \text{Ratio R to B} + K_2 \cdot \text{pixel G} + K_3 \cdot \text{pixel B} + K_4 \cdot \text{pixel count} + K_5 \cdot \text{pixel minimum Hounsfield unit} + K_6 \cdot \text{pixel maximum Hounsfield unit} + K_7 \cdot \text{pixel average Hounsfield unit} + K_8 \cdot \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + K_9$ "에 적용하는 단계로서,

상기 (e) 단계의 수식의 K_1 은 0이며, K_2 는 -0.154 내지 -0.156이며, K_3 은 0이며, K_4 는 0이며, K_5 는 0이며, K_6 은 0이며, K_7 은 0이며, K_8 은 0이며, K_9 는 -7.231 내지 -7.233인 것을 특징으로 하며,

상기 X값이 -18 초과와 값을 가질 때 전립선암의 글리슨 등급(Gleason Score)이 7 내지 10으로 진단하는 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법.

청구항 6

(a) 경직장초음파(transrectal ultrasonography; TRUS)를 통해 획득한 전립선 영상을 저장하는 저장부;

(b) 상기 영상 중 병변(lesion) 영역의 영상을 선별하는 필터부;

(c) 상기 선별된 영상의 적색 평균값(pixel R), 녹색 평균값(pixel G), 청색 평균값(pixel B), 적색 평균값에 대한 청색 평균값의 비율(Ratio R to B), 병변 영역의 픽셀수(pixel count), 하운스필드 유닛의 최소값(pixel minimum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 최대값(pixel maximum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 평균값(pixel average Hounsfield unit), 및 하운스필드 유닛의 표준편차(pixel standard deviation Hounsfield unit)를 각각 산출하는 산출부;

(d) 상기 산출된 값을 수식 " $X = K_1 \cdot \text{Ratio R to B} + K_2 \cdot \text{pixel G} + K_3 \cdot \text{pixel B} + K_4 \cdot \text{pixel count} + K_5 \cdot \text{pixel minimum Hounsfield unit} + K_6 \cdot \text{pixel maximum Hounsfield unit} + K_7 \cdot \text{pixel average Hounsfield unit} + K_8 \cdot \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + K_9$ "에 대입하는 연산부; 및

(e) 상기 연산부의 결과값을 보여주는 표시부로 구성되는, 전립선암 진단 장치에 있어서,

상기 X 값은 0 내지 1의 값이며, 상기 K_1 은 -18.777 내지 0의 값이며, 상기 K_2 는 -1.273 내지 -0.154의 값이며, 상기 K_3 은 0 내지 1.114의 값이며, 상기 K_4 는 -0.010 내지 0의 값이며, 상기 K_5 는 0 내지 0.043의 값이며, 상기 K_6 은 0 내지 0.066의 값이며, 상기 K_7 은 -0.059 내지 0의 값이며, 상기 K_8 은 -0.511 내지 0의 값이며, 상기 K_9 는 -7.233 내지 21.306의 값인, 전립선암 진단 장치

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 0이며, K_2 는 -0.650 내지 -0.652이며, K_3 은 0.551 내지 0.553이며, K_4 는 0이며, K_5 는 0.041 내지 0.043이며, K_6 은 0.027 내지 0.029이며, K_7 은 -0.044 내지 -0.046이며, K_8 은 -0.130 내지 -0.132이며, K_9 는 -1.832 내지 -1.834인 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단 장치 에 있어서,

상기 X값이 0 이상의 값을 가질 때 전립선암으로 진단하는 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단 장치.

청구항 8

제 6 항에 있어서,

상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 -18.777 내지 -18.779이며, K_2 는 -1.272 내지 -1.274이며, K_3 은 1.112 내지 1.114

이며, K_4 는 -0.008 내지 -0.010이며, K_5 는 0이며, K_6 은 0.064 내지 0.066이며, K_7 은 -0.057 내지 -0.059이며, K_8 은 -0.509 내지 -0.511이며, K_9 는 21.304 내지 21.306인 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단 장치에 있어서, 상기 X값이 -1 이상의 값을 가질 때 전립선암으로 진단하는 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단 장치.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 진단 장치는 전립선특이항원(prostate specific antigen; PSA) 수치가 10ng/mL 이하의 환자를 대상으로 하는 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단 장치.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

상기 진단 장치는 추가로 하기 단계에 의해 글리슨 등급을 진단하는 것을 특징으로 하는 전립선암 진단 장치:

(e) 상기 수식에 의하여 전립선암으로 진단된 경우 수식 " $X = K_1 * \text{Ratio R to B} + K_2 * \text{pixel G} + K_3 * \text{pixel B} + K_4 * \text{pixel count} + K_5 * \text{pixel minimum Hounsfield unit} + K_6 * \text{pixel maximum Hounsfield unit} + K_7 * \text{pixel average Hounsfield unit} + K_8 * \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + K_9$ "에 적용하는 단계로서,

상기 (e) 단계의 수식의 K_1 은 0이며, K_2 는 -0.154 내지 -0.156이며, K_3 은 0이며, K_4 는 0이며, K_5 는 0이며, K_6 은 0이며, K_7 은 0이며, K_8 은 0이며, K_9 는 -7.231 내지 -7.233인 것을 특징으로 하며,

상기 X값이 -18 초과인 값을 가질 때 전립선암의 글리슨 등급(Gleason Score)이 7 내지 10으로 진단하는 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 전립선암 진단에 관한 정보제공방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전립선(prostate) 또는 전립샘은 샘조직과 섬유근조직으로 구성된 부속생식샘으로, 정액을 생성, 분비하는 역할을 하고 있다. 전립선액은 정액의 약 1.5~2%를 차지하고 있는데 다량의 구연산염(citrate), 아연(zinc), 전립선 특이항원(prostate specific antigen; PSA) 등으로 구성되어 있다. 이 중 전립선 특이항원은 정액의 액화와 관련되는 것으로 알려져 있고, 최근에는 전립선암(prostate cancer)을 진단하는데도 사용되고 있다. 고령화 사회가 되어가며 지난 20년간 우리나라에서도 전립선암 발생률이 급격하게 증가되고 있는 추세이며, 이에 따라 전립선암에 대한 관심이 증가되고 있다.

[0003] 전립선암이란, 전립선에 발생하는 모든 암을 의미하며, 대부분은 샘 세포(조직에서 분비물을 가지고 있거나 밖으로 내보내는 세포로 세포질의 항상성을 유지하는 세포를 의미함)에서 발생되고 있으며, 샘 세포에서 발생하는 암을 샘암종이라고 합니다. 이외에도 육종, 소세포 암종, 이행세포 암종 등 다양한 종류가 있습니다.

[0004] 전립선암을 진단하는 방법은 현재 국제적인 임상 가이드라인에 따라 전립선 특이항체를 통해 진단하고 있으며, 조기 진단적인 목적에 따라 국제 권고안에 따라 PSA 수치가 3 이상인 사람에 대해서는 전립선 조직 검사를 권고하고 있습니다. 그러나 PSA 10 미만의 환자에게서 전립선암이 진단될 확률은 20%가 되지 않습니다. 최근 전립선 조직 검사를 받는 환자들의 약 70% 이상이 PSA 10 미만 임을 고려할 때 상당수의 환자들이 불필요한 조직 검사를 받고 있다는 것을 알 수 있습니다. 또한, PSA 수치가 4 미만인 환자 중 전립선암일 경우도 15%에 달하기 때문에 PSA 수치 만으로는 전립선암을 정확히 진단하기에는 어려운 실정이다. 이를 해결하기 위하여 전립선암을 진단하기 위한 다양한 바이오마커들이 활발히 개발되고 있지만(국내등록특허 10-1141190), 실생활에 직접 이용될 수 있는 바이오마커의 수는 매우 한정적일 뿐만 아니라, 검사 가격이 100만원을 호가하기 때문에 환자들이 쉽게 접하기 어려운 실정이다. 이외에 경직장 초음파 검사(trans-rectal ultrasonography; TRUS)를 통하여 진단하는 방법이 있지만, 전립선암의 경우에는 다른 갑상선암, 간암 등과 다르게 음영이 낮아지지 않는 경우도 다

수이고, 암이 아니라 염증 등의 다른 원인에 의해서도 음영이 낮아지기 때문에 진단 정확성이 43.0 정도 밖에 되지 않기 때문에 경직장 초음파 검사 만으로는 전립선암을 진단하기에는 한계가 있다.

[0005] 이에 본 발명자들은 용이한 경직장 초음파 검사를 통하여 전립선암을 진단하기 위하여, 객관적이고 정확성을 증가시킬 수 있는 진단용 알고리즘을 개발하고자 노력하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술상의 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로, 경직장초음파 영상을 이용하여 전립선암에 관한 정보를 제공하는 방법 및 이를 이용한 진단 장치를 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[0007] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 이하, 본원에 기재된 다양한 구체예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물, 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구체예는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구체예" 또는 "구체예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구체예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구체예에서" 또는 "구체예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구체예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구체예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0010] 명세서에서 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0012] 본 명세서에 있어서, "전립선암(prostate cancer)"이란 전립선에서 발생하는 종양을 총칭하며, 바람직하게는 악성 종양을 의미하나, 전립선에서 발생한 종양이라면 이에 제한되지 않는다. 본 명세서 내에는 전립선암, proatate cancer(+) 등으로 표시될 수 있으며, 대조군으로는 전립선암이 아닌 양성암(benign cancer), prostate cancer(-) 등으로 표시될 수 있으나, 당업자에게 있어서 전립선암을 표시하는 기재라면 이에 제한되지 않는다.

[0013] 본 명세서에 있어서, "병변(lesion)"이란, 병적 작용으로 인해 변화가 일어난 조직, 체액 등을 의미하며, 바람직하게는 내시경, 경직장초음파, 자기공명영상 하에서 다른 일반 조직과 다르게 음영이 다르거나, 명암이 다르거나, 출혈이 관찰되거나, 빛의 투과율이 다르거나, 미세혈관이 집중되어 있거나 하는 등, 일반적인 다른 조직과 차이를 보이는 모든 부위를 의미하며, 바람직하게는 저음영(low shade) 부위이나, 영상에서 차이를 관찰할 수 있다면 이에 제한되지 않는다. 다른 말로는 병소라고도 한다.

[0014] 본 명세서에 있어서, "진단 장치"란, 내시경, 경직장초음파(TRUS), 자기공명영상(MRI) 등에서 습득한 영상으로부터 질환 진단, 질환 정보 제공이 가능한 장비를 의미하며, 영상을 수치화하여 분석할 수 있는 형태라면 제한이 없다. 바람직하게는 (a) 획득한 전립선 영상을 저장하는 저장부; (b) 상기 영상 중 병변(lesion) 영역의 영상을 선별하는 필터부; (c) 상기 선별된 영상의 적색 평균값(pixel R), 녹색 평균값(pixel G), 청색 평균값(pixel B), 적색 평균값에 대한 청색 평균값의 비율(Ratio R to B), 병변 영역의 픽셀수(pixel count), 하운스필드 유닛의 최소값(pixel minimum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 최대값(pixel maximum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 평균값(pixel average Hounsfield unit), 및 하운스필드 유닛의 표준편차(pixel standard deviation Hounsfield unit)를 각각 산출하는 산출부; (d) 상기 산출된 값을 수식에 대입하는 연산부; 및 (e) 상기 연산부의 결과값을 보여주는 표시부로 구성된다면 이에 제한되지 않는다. 상기 선별은 영상을 통해 다른 부위와 다른 특이사항이 인식될 수 있는, 색, 명암, 음영, 미세혈관, 출혈 등으로 인한 차이로 발생하는 부위를 선별하는 것을 의미하며, 영상에서 차이를 확인할 수 있다면 제한이 없다. 바람직하게는 저음영 부위이나, 이에 제한되지 않는다.

[0016] 본 발명은 (a) 경직장초음파(transrectal ultrasonography; TRUS)를 통해 전립선 영상을 획득하는 단계; (b)

상기 획득된 영상에서 병변(lesion) 영역의 영상을 추출하는 단계; (c) 상기 추출된 영상에서 적색 평균값(pixel R), 녹색 평균값(pixel G), 청색 평균값(pixel B), 적색 평균값에 대한 청색 평균값의 비율(Ratio R to B), 병변 영역의 픽셀수(pixel count), 하운스필드 유닛의 최소값(pixel minimum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 최대값(pixel maximum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 평균값(pixel average Hounsfield unit), 및 하운스필드 유닛의 표준편차(pixel standard deviation Hounsfield unit)를 각각 산출하는 단계; 및 (d) 상기 산출된 값을 수식 " $X = K_1 \cdot \text{Ratio R to B} + K_2 \cdot \text{pixel G} + K_3 \cdot \text{pixel B} + K_4 \cdot \text{pixel count} + K_5 \cdot \text{pixel minimum Hounsfield unit} + K_6 \cdot \text{pixel maximum Hounsfield unit} + K_7 \cdot \text{pixel average Hounsfield unit} + K_8 \cdot \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + K_9$ "에 적용하는 단계를 포함하는, 전립선암 진단에 관한 정보 제공방법을 제공한다. 바람직하게는 상기 X 값은 0 내지 1의 값이며, 상기 K_1 은 -18.777 내지 0의 값이며, 상기 K_2 은 -1.273 내지 -0.154의 값이며, 상기 K_3 은 0 내지 1.114의 값이며, 상기 K_4 은 -0.010 내지 0의 값이며, 상기 K_5 은 0 내지 0.043의 값이며, 상기 K_6 은 0 내지 0.066의 값이며, 상기 K_7 은 -0.059 내지 0의 값이며, 상기 K_8 은 -0.511 내지 0의 값이며, 상기 K_9 은 -7.233 내지 21.306의 값이나, 이에 제한되지 않는다.

[0017] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 0이며, K_2 는 -0.650 내지 -0.652이며, K_3 은 0.551 내지 0.553이며, K_4 는 0이며, K_5 는 0.041 내지 0.043이며, K_6 은 0.027 내지 0.029이며, K_7 은 -0.044 내지 -0.046이며, K_8 은 -0.130 내지 -0.132이며, K_9 는 -1.832 내지 -1.834인 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법에 있어서, 상기 X값이 0 이상의 값을 가질 때 전립선암으로 진단하는 것을 특징으로 한다.

[0018] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 -18.777 내지 -18.779이며, K_2 는 -1.272 내지 -1.274이며, K_3 은 1.112 내지 1.114이며, K_4 는 -0.008 내지 -0.010이며, K_5 는 0이며, K_6 은 0.064 내지 0.066이며, K_7 은 -0.057 내지 -0.059이며, K_8 은 -0.509 내지 -0.511이며, K_9 는 21.304 내지 21.306인 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단에 관한 정보제공방법에 있어서, 상기 X값이 -1 이상의 값을 가질 때 전립선암으로 진단하는 것을 특징으로 하며, 상기 정보제공방법은 전립선특이항원(prostate specific antigen; PSA) 수치가 10ng/mL 이하의 환자를 대상으로 하는 것을 특징으로 한다.

[0019] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 정보제공방법은 추가로 하기 (e) 단계를 포함할 수 있다. (e) 상기 수식에 의하여 전립선암으로 선별된 환자에 대하여 수식 " $X = K1 \cdot \text{Ratio R to B} + K2 \cdot \text{pixel G} + K3 \cdot \text{pixel B} + K4 \cdot \text{pixel count} + K5 \cdot \text{pixel minimum Hounsfield unit} + K6 \cdot \text{pixel maximum Hounsfield unit} + K7 \cdot \text{pixel average Hounsfield unit} + K8 \cdot \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + K9$ "에 적용하는 단계로서, 상기 (e) 단계의 수식의 $K1$ 은 0이며, $K2$ 는 -0.154 내지 -0.156이며, $K3$ 은 0이며, $K4$ 는 0이며, $K5$ 는 0이며, $K6$ 은 0이며, $K7$ 은 0이며, $K8$ 은 0이며, $K9$ 는 -7.231 내지 -7.233인 것을 특징으로 하며, 상기 X값이 -18 초과의 값을 가질 때 전립선암의 글리슨 등급(Gleason Score)이 7 내지 10으로 진단하는 것을 특징으로 한다.

[0021] 또한, 본 발명은 (a) 경직장초음파(transrectal ultrasonography; TRUS)를 통해 획득한 전립선 영상을 저장하는 저장부; (b) 상기 영상 중 병변(lesion) 영역의 영상을 선별하는 필터부; (c) 상기 선별된 영상의 적색 평균값(pixel R), 녹색 평균값(pixel G), 청색 평균값(pixel B), 적색 평균값에 대한 청색 평균값의 비율(Ratio R to B), 병변 영역의 픽셀수(pixel count), 하운스필드 유닛의 최소값(pixel minimum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 최대값(pixel maximum Hounsfield unit), 하운스필드 유닛의 평균값(pixel average Hounsfield unit), 및 하운스필드 유닛의 표준편차(pixel standard deviation Hounsfield unit)를 각각 산출하는 산출부; (d) 상기 산출된 값을 수식 " $X = K_1 \cdot \text{Ratio R to B} + K_2 \cdot \text{pixel G} + K_3 \cdot \text{pixel B} + K_4 \cdot \text{pixel count} + K_5 \cdot \text{pixel minimum Hounsfield unit} + K_6 \cdot \text{pixel maximum Hounsfield unit} + K_7 \cdot \text{pixel average Hounsfield unit} + K_8 \cdot \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + K_9$ "에 대입하는 연산부; 및 (e) 상기 연산부의 결과값을 보여주는 표시부로 구성되는, 전립선암 진단 장치를 제공한다. 바람직하게는 상기 X 값은 0 내지 1의 값이며, 상기 K_1 은 -18.777 내지 0의 값이며, 상기 K_2 는 -1.273 내지 -0.154의 값이며, 상기 K_3 은 0 내지 1.114의 값이며, 상기 K_4 는 -0.010 내지 0의 값이며, 상기 K_5 는 0 내지 0.043의 값이며, 상기 K_6 은 0 내지 0.066의 값이며, 상기 K_7 은 -0.059 내지 0의 값이며, 상기 K_8 은 -0.511 내지 0의 값이며, 상기 K_9 는 -7.233 내지 21.306의 값이나, 이에 제한되지 않는다.

[0022] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 0이며, K_2 는 -0.650 내지 -0.652이며, K_3 은 0.551 내지 0.553이며, K_4 는 0이며, K_5 는 0.041 내지 0.043이며, K_6 은 0.027 내지 0.029이며, K_7 은 -0.044 내지 -0.046이며, K_8 은 -0.130 내지 -0.132이며, K_9 는 -1.832 내지 -1.834인 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단 장치에 있어서, 상기 X값이 0 이상의 값을 가질 때 전립선암으로 진단하는 것을 특징으로 한다.

[0023] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 -18.777 내지 -18.779이며, K_2 는 -1.272 내지 -1.274이며, K_3 은 1.112 내지 1.114이며, K_4 는 -0.008 내지 -0.010이며, K_5 는 0이며, K_6 은 0.064 내지 0.066이며, K_7 은 -0.057 내지 -0.059이며, K_8 은 -0.509 내지 -0.511이며, K_9 는 21.304 내지 21.306인 것을 특징으로 하는, 전립선암 진단 장치에 있어서, 상기 X값이 -1 이상의 값을 가질 때 전립선암으로 진단하는 것을 특징으로 하며, 상기 진단 장치는 상기 진단 장치는 전립선특이항원(prostate specific antigen; PSA) 수치가 10ng/mL 이하의 환자를 대상으로 하는 것을 특징으로 한다.

[0024] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 진단 장치는 추가로 하기 단계 (e)에 의해 글리슨 등급을 추가로 진단할 수 있다. (e) 상기 수식에 의하여 전립선암으로 진단된 경우 수식 " $X = K_1 * \text{Ratio R to B} + K_2 * \text{pixel G} + K_3 * \text{pixel B} + K_4 * \text{pixel count} + K_5 * \text{pixel minimum Hounsfield unit} + K_6 * \text{pixel maximum Hounsfield unit} + K_7 * \text{pixel average Hounsfield unit} + K_8 * \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + K_9$ "에 적용하는 단계로서, 상기 (d) 단계의 수식의 K_1 은 0이며, K_2 는 -0.154 내지 -0.156이며, K_3 은 0이며, K_4 는 0이며, K_5 는 0이며, K_6 은 0이며, K_7 은 0이며, K_8 은 0이며, K_9 는 -7.231 내지 -7.233인 것을 특징으로 하며, 상기 X값이 -18 초과와 값을 가질 때 전립선암의 글리슨 등급(Gleason Score)이 7 내지 10으로 진단하는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0026] 본원 발명의 정보제공방법은 단순히 경직장초음파 또는 자기공명영상을 통하여 획득된 영상을 수치화하고 이를 적용한 알고리즘을 이용하여 객관적으로 전립선암에 관한 정보를 제공할 수 있기 때문에, 불필요한 검사를 줄일 수 있을 뿐만 아니라, 영상 획득과 동시에 객관적인 진단 결과를 볼 수 있기 때문에 진단에 소요되는 시간을 단축시킬 수 있다. 또한, 기존의 다른 전립선암 검사와 보조적으로 이용할 경우 진단 정확성을 현저히 향상시킬 수 있기 때문에 평가 결과에 대한 이해 및 적용이 매우 용이할 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 자기공명영상(MRI)를 이용하여 획득한 전립선 영상을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0031] 실시예

[0033] 실시예 1: 영상 획득 및 알고리즘 확인

[0034] 우선 전립선암으로 의심되는 환자 46명을 대상으로 하여 전립선 특이항원(PSA)의 수치를 측정하고, 경직장 초음파(TRUS-PBx)를 시행하였다. 초음파 관찰 시 저음영 부위(이상 징후를 보이는 지역; 병변(lesion); target Bx)들 중 각각 세 지점을 무작위로 선정하여 최종적으로 157 지역의 영상을 획득할 수 있었다. 그리고 실험 정확성을 높이기 위하여 동일한 저음영 부위 안에서 3 point의 값을 측정하였으며, 서로 다른 영역의 저음영 부위 3 부위(1 point)를 각각 측정하였다. Picture archiving and communication system(PACS)에 의하여 각각의 영상에서 자동적으로 획득되는 적색(Red; R), 녹색(Green; G), 청색(Blue; B) 값 및 흑백 모드(gray scale)를 통하여 빛의 투과성 정도를 나타내는 하운스필드 유닛(hounsfield unit; HU)을 이용하여 진단 알고리즘을 작성하였다. 진단의 정확성 여부를 확인하기 위하여, 회귀선($Y=X$)으로 설명된 부분(SSR)이 총변동(SST) 중에서 어느 정도 차지하는지를 나타내는 값, 즉, 분석 결과 값이 회귀선에 얼마나 가깝게 적합한지를 보여주는 R-square(R^2) 값을 이용하였으며, R-square 값이 1에 가까울수록 적합하다는 것을 의미한다. 신뢰성을 확인하기 위하여 독립표본 t-검정(independent sample t-test)을 수행하였으며, " $p < 0.05$ "이면 유의성이 있는 것으로 분석하였고, 진단 알고리즘 작성을 위해서는 단순 선형 회귀 분석(Simple linear regression analysis) 모형 및 로지스틱 회

귀분석을 이용하였으며, $0 \leq Z \leq 1$ 로 정의하였고, B 값은 로지스틱 회귀분석에 나오는 B값으로 정의하여 알고리즘을 작성하였다

(http://www.cbgsstat.com/method_logistic_regression_analysis/logistic_regression_analysis.php). 실시예의 모든 통계분석은 IBM PSS statistics ver. 21(IBM Korea corporation, Seoul, Korea) 및 MedCalc Ver. 11.6(MedCalc Software)을 이용하여 실시하였다. 각각의 진단 알고리즘은 하기와 같으며, 하기 알고리즘에서 “pixel R”은 각각의 영상에서 획득한 1X1 픽셀의 평균 적색값(R)을 의미하며, “pixel G”는 각각의 영상에서 획득한 1X1 픽셀의 평균 녹색값(G)을 의미하며, “pixel B”는 각각의 영상에서 획득한 1X1 픽셀의 평균 청색값(B)을 의미하며, “pixel count”는 하운스필드 유닛 값이 측정된 부위의 총 픽셀 수를 의미하며, “pixel minimum Hounsfield unit”은 하운스필드 유닛 측정 값 중 최소값을 의미하며, “pixel maximum Hounsfield unit”은 하운스필드 유닛 측정 값 중 최대값을 의미하며, “pixel average Hounsfield unit”은 하운스필드 유닛 측정값의 평균값을 의미하며, “pixel standard deviation Hounsfield unit”은 하운스필드 유닛값의 평균값에 대한 표준편차를 의미한다. 또한, “Delta R to B”는 평균 적색값(R)에서 평균 청색값(B)을 뺀 값을 의미하며, “Ratio R to B”는 평균 청색값(B)을 평균 적색값(R)으로 나눈 값을 의미한다. 획득된 각각의 값을 단순 선형 회귀 분석에 적용하여 각각의 진단용 알고리즘을 작성하였다.

- [0036] (1) TRUS를 이용한 양성(benign)암(prostate cancer(-)) 또는 전립선암(prostate cancer(+)) 진단용 알고리즘:
- [0037] $F(\text{pixel R, pixel G, pixel B, pixel count, pixel minimum Hounsfield unit, pixel maximum Hounsfield unit, pixel average Hounsfield unit, pixel standard deviation Hounsfield unit})$
- [0038] $= -0.651 * \text{pixel G} + 0.552 * \text{pixel B} + 0.042 * \text{pixel minimum Hounsfield unit} + 0.028 * \text{pixel maximum Hounsfield unit} - 0.045 * \text{pixel average Hounsfield unit} - 0.0131 * \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} - 1.833$
- [0039] TRUS 영상을 통해 획득한 각각의 값을 대입하였을 때, 0 미만일 때는 양성, 0 이상의 값을 가질 때는 전립선암으로 진단할 수 있다는 것을 확인하였다($p < 0.05$).
- [0041] (2) PSA 값이 10ng/mL 이하의 환자의 TRUS 영상을 이용한 양성(benign)암 또는 전립선암 진단용 알고리즘:
- [0042] $F(\text{Delta R to B, Ratio R to B, pixel R, pixel G, pixel B, pixel count, pixel minimum Hounsfield unit, pixel maximum Hounsfield unit, pixel average Hounsfield unit, pixel standard deviation Hounsfield unit})$
- [0043] $= -18.778 * \text{Ratio R to B} - 1.273 * \text{pixel G} + 1.113 * \text{pixel B} - 0.009 * \text{pixel count} + 0.065 * \text{pixel maximum Hounsfield unit} - 0.058 * \text{pixel average Hounsfield unit} - 0.510 * \text{pixel standard deviation Hounsfield unit} + 21.305$
- [0044] PSA 값이 10ng/mL 이하의 환자의 TRUS 영상에서 획득한 각각의 값을 대입하였을 때, -1 미만일 때는 양성, -1 이상의 값을 가질 때는 전립선암으로 진단할 수 있다는 것을 확인하였다($p < 0.001$).
- [0046] (3) PSA 값이 10ng/mL 이하의 환자의 TRUS 영상을 이용한 전립선암의 악성도 진단용 알고리즘:
- [0047] $F(\text{pixel R, pixel G, pixel B, pixel count, pixel minimum Hounsfield unit, pixel maximum Hounsfield unit, pixel average Hounsfield unit, pixel standard deviation Hounsfield unit})$
- [0048] $= -0.155 * \text{pixel G} - 7.232$
- [0049] PSA 값이 10ng/mL 이하의 환자에서 (2) 수식에 의하여 전립선암으로 분류된 환자를 대상으로 하여 TRUS 영상에서 획득한 각각의 값을 대입하였을 때, -18 초과와 값을 가질 때는 글리슨 등급 7 내지 10으로 진단할 수 있다는 것을 확인하였다($p < 0.05$).
- [0051] TRUS를 이용한 분석 결과는 표 1에 나타내었다.

표 1

	Total	Prostate cancer(-)	Prostate cancer(+)	p-value
No. of patients (n. %)	46			
No. of cases (n. %)	157	80(51.0)	77(49.0)	
Age (years) (median, IQR)	67.1(59.5-71.8)	66.5(58.8-71.8)	70.3(64.8-77.2)	<0.001

BMI (kg/m ²) (median, IQR)	24.3(21.9-25.9)	24.4(21.9-25.9)	23.6(22.4-24.3)	0.857
Diabetes mellitus (n. %)	6(5.4)	5(6.3)	1(9.1)	0.538
Previous prostate biopsy history (n. %)	30(1507)	11(13.8)	19(9.1)	0.459
PSA (ng/ml) (median, IQR)	5.62(4.46-7.26)	5.62(4.46-7.26)	5.55(4.51-7.64)	0.824
Prostate volume (cc) (median, IQR)	40.4(29.7-48.6)	42.0(34.7-49.3)	23.8(19.9-29.4)	<0.001
PSA density (ng/ml/cc) (median, IQR)	0.15(0.12-0.23)	0.14(0.11-0.18)	0.25(0.23-0.40)	<0.001
Height of lesion (cm)	0.94(0.80-1.26)	0.97(0.79-1.42)	0.90(0.80-1.09)	0.342
Width of lesion (cm)	0.80(0.60-1.09)	0.80(0.54-1.20)	0.75(0.65-0.80)	0.135
Length of lesion (cm)	0.58(0.50-0.76)	0.60(0.50-0.86)	0.50(0.49-0.60)	0.002
Delta Red to Blue	10.5(7.0-14.8)	10.0(7.0-14.0)	13.0(9.0-15.0)	0.020
Ratio Red to Blue	1.19(1.18-1.20)	1.19(1.18-1.20)	1.19(1.19-1.20)	0.764
Average of R value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	56.2(37.8-77.1)	53.0(35.7-78.3)	67.0(46.0-73.3)	0.003
Average of G value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	55.0(37.8-78.1)	53.0(35.7-78.3)	61.0(46.0-73.3)	0.016
Average of B value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	66.8(45.3-91.8)	63.3(43.0-93.3)	79.8(54.7-87.3)	0.003
Average of pixel number for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	114.0(75.6-236.8)	110.7(70.7-233.0)	132.7(78.3-244.0)	0.071
Average of minimum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	31.8(18.8-53.3)	29.5(16.7-50.0)	40.5(28.3-55.0)	<0.001
Average of maximum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	93.8(71.3-127.2)	89.2(68.0-125.7)	107.8(86.0-134.3)	<0.001
Average of average hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	57.5(41.4-85.7)	55.3(40.5-87.0)	61.29(51.8-76.0)	0.006
Average of standard deviation for hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	11.6(9.8-14.7)	11.6(9.9-14.4)	11.7(8.6-15.0)	0.764
R value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	54.0(35.3-78.0)	51.0(34.0-80.0)	67.59(43.0-77.0)	0.012
G value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	54.0(35.0-78.0)	51.0(34.0-80.0)	67.5(41.0-77.0)	0.048
B value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	65.0(43.0-93.0)	61.0(42.0-94.0)	80.59(51.0-92.0)	0.012
Pixel number for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	115.0(70.0-238.0)	108.0(68.0-200.0)	124.0(78.0-247.0)	0.074
Minimum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	33.0(17.0-53.0)	28.5(15.0-49.0)	35.0(23.0-60.0)	0.001
Maximum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	90.0(67.3-121.8)	86.0(65.0-122.0)	98.0(74.0-120.0)	0.003
Average hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	58.3(37.9-85.2)	56.4(36.9-83.4)	62.4(46.9-85.2)	0.027
Standard deviation for hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	10.1(8.9-13.9)	11.39(9.0-13.9)	10.0(8.7-13.6)	0.089
Pathology				
Gleason score 6-7 (n. %)	24(72.7)		24(72.7)	
Gleason score 8-10 (n. %)	9(27.3)		9(27.3)	

[0054] 각각의 모든 요인(factor)들에 따른 R-square 값, 신뢰성 여부(95% CI, P value), 콕스비례위험모형(Cox

proportional hazard model)을 이용하여 HR을 확인하였다. 그 결과는 하기 표 2 내지 4에 나타내었다. 나이(Age), BMI, 당뇨병여부(Diabetes mellitus), 생검여부(Previous prostate biopsy history), PSA 값 등 의학적 인 요소들(Clinical factors)만을 고려하였을 때 R square 값은 0.423이고, 내시경(TRUS)을 이용하여 획득한 영상 요소들(Image factors)만을 고려하였을 때 R square 값은 0.336이고, 의학적인 요소들과 영상 요소들을 모두 합하여 복합 분석한 경우의 R square 값은 0.42로 TRUS를 통한 전립선암 진단에 관한 정확성이 낮은 것을 확인하였다. 의학적 요소 중에는 나이, PSA 및 PV(prostate volume)의 경우 전립선암 진단과 연관관계가 있는 것을 확인하였다. 그러나 PSA 값이 10 이하인 환자들만을 대상으로 하여 분석한 결과는 의학적인 요소들만을 고려하였을 때의 R square 값은 0.453, 영상 요소들만을 고려하였을 때는 0.395이나, 의학적 요소들과 영상 요소들을 모두 복합적으로 분석한 경우에는 0.866으로 정확성이 현저히 증가되는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, 기존의 PSA 수치를 이용한 전립선암 진단에 영상 분석을 복합적으로 이용할 경우 전립선암 진단 정확성이 증가되는 것을 확인할 수 있었으며, 본원 발명의 "(2) PSA 값이 10ng/mL 이하의 환자의 TRUS 영상을 이용한 양성(benign)암 또는 전립선암 진단용 알고리즘"을 이용하여 전립선암을 진단할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다.

표 2

[0056]

	The all factors : Nagelkerke R Square (0.420)							The all factors in PSA≤10 : Nagelkerke R Square (0.866)								
	Univariate				Multivariate			Univariate				Multivariate				
	HR	95% CI	p		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p			
Age*	1.0 87	1.0 61	1.1 14	<0. 001	1.0 67	1.0 33	1.1 02	<0. 001	1.0 82	1.0 49	1.1 16	<0. 001	14. 835	3.1 19	70. 556	0.00 1
BMI*	0.9 56	0.9 01	1.0 15	0.1 37					1.0 21	0.9 44	1.1 04	0.6 06				
Diabetes mellitus*	3.3 24	2.1 52	5.1 33	<0. 001	10. 183	5.0 56	20. 511	<0. 001	3.4 44	1.9 28	6.1 53	<0. 001				
Previous prostate biopsy history*	0.6 02	0.3 60	1.0 07	0.0 53					0.6 07	0.2 98	1.2 36	0.1 69				
PSA*	1.0 28	1.0 17	1.0 39	<0. 001	0.8 32	0.7 96	0.8 70	<0. 001	1.1 26	1.0 02	1.2 66	0.0 46	0.0 00	0.0 00	0.0 01	0.00 1
Prostate volume*	0.9 33	0.9 19	0.9 47	<0. 001	1.0 15	0.9 87	1.0 44	0.2 93	0.8 62	0.8 37	0.8 87	<0. 001	0.1 46	0.0 46	0.4 65	0.00 1
PSA density*	1.0 02	1.0 02	1.0 03	<0. 001	1.0 10	1.0 08	1.0 13	<0. 001	1.0 12	1.0 10	1.0 15	<0. 001	1.2 67	1.1 06	1.4 51	0.00 1
Delta Red to Blue*	1.0 41	1.0 04	1.0 80	0.0 32	1.0 08	0.9 32	1.0 90	0.8 49	1.0 81	1.0 30	1.1 35	0.0 02				
Ratio Red to Blue*	0.9 04	0.0 06	14 2.9	0.9 69					0.0 00	0.0 00	8.4 05	0.1 23				
Average of R value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 06	0.9 99	1.0 13	0.0 92					1.0 15	1.0 05	1.0 24	0.0 02				
Average of G value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 04	0.9 97	1.0 11	0.2 43					1.0 11	1.0 02	1.0 21	0.0 19	0.8 25	0.7 53	0.9 04	<0.0 01
Average of B value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 06	0.9 99	1.0 12	0.0 73					1.0 13	1.0 05	1.0 21	0.0 02				
Average of fixel number for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 00	0.9 98	1.0 01	0.8 28					0.9 94	0.9 90	0.9 98	0.0 03				
Average of minimum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 09	1.0 01	1.0 17	0.0 33	1.0 06	0.9 94	1.0 19	0.3 15	1.0 19	1.0 09	1.0 30	<0. 001				
Average of maximum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 11	1.0 05	1.0 17	<0. 001	1.0 15	1.0 07	1.0 22	<0. 001	1.0 11	1.0 03	1.0 19	0.0 07	1.1 38	1.0 76	1.2 03	<0.0 01
Average of average hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 05	0.9 98	1.0 12	0.1 47					1.0 11	1.0 02	1.0 21	0.0 16				

Average of standard deviation for hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	0.989	0.946	1.033	0.616					0.916	0.847	0.991	0.028				
R value for 1 point of lesion in TRUS*	1.005	0.999	1.012	0.119					1.013	1.004	1.022	0.004				
G value for 1 point of lesion in TRUS*	1.004	0.997	1.010	0.283					1.010	1.001	1.018	0.030				
B value for 1 point of lesion in TRUS*	1.005	0.999	1.010	0.097					1.011	1.004	1.019	0.003				
Fixel number for 1 point of lesion in TRUS*	1.000	0.998	1.001	0.831					0.995	0.991	0.998	0.003				
Minimum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.007	1.000	1.015	0.047	1.000	0.974	1.026	0.999	1.017	1.007	1.027	0.001				
Maximum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.005	1.002	1.009	0.006	1.000	0.993	1.007	>0.999	1.005	1.000	1.010	0.057				
Average hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.004	0.998	1.011	0.182					1.010	1.001	1.019	0.023				
Standard deviation for hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	0.996	0.969	1.023	0.765					0.960	0.904	1.019	0.183				

표 3

[0058]

	The clinical factors : Nagelkerke R Square (0.423)								The clinical factors in PSA≤10 : Nagelkerke R Square (0.453)							
	Univariate				Multivariate				Univariate				Multivariate			
	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
Age*	1.087	1.061	1.114	<0.001	1.056	1.029	1.083	<0.001	1.082	1.049	1.116	<0.001	1.104	1.067	1.142	<0.001
BMI*	0.956	0.901	1.015	0.137					1.021	0.944	1.104	0.606				
Diabetes mellitus*	3.324	2.152	5.133	<0.001	5.714	3.431	9.515	<0.001	3.444	1.928	6.153	<0.001	3.112	1.541	6.285	0.002
Previous prostate biopsy history*	0.602	0.360	1.007	0.053					0.607	0.298	1.236	0.169				
PSA*	1.028	1.017	1.039	<0.001	0.858	0.820	0.899	<0.001	1.126	1.002	1.266	0.046	0.856	0.715	1.026	0.092
Prostate volume*	0.933	0.919	0.947	<0.001	0.968	0.946	0.991	0.006	0.862	0.837	0.887	<0.001	0.864	0.815	0.917	<0.001
PSA density*	1.002	1.002	1.003	<0.001	1.009	1.006	1.011	<0.001	1.012	1.010	1.015	<0.001	1.004	1.000	1.008	0.077

표 4

[0060]

	The image factors : Nagelkerke R Square (0.036)				The image factors in PSA≤10 : Nagelkerke R Square (0.395)			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	

	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
Delata Red to Blue*	1.0 41	1.0 04	1.0 80	0.0 32	0.9 95	0.9 51	1.0 41	0.8 39	1.0 81	1.0 30	1.1 35	0.0 02				
Ratio Red to Blue*	0.9 04	0.0 06	14 2.9 39	0.9 69					0.0 00	0.0 00	8.4 05	0.1 23				
Average of R value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 06	0.9 99	1.0 13	0.0 92					1.0 15	1.0 05	1.0 24	0.0 02				
Average of G value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 04	0.9 97	1.0 11	0.2 43					1.0 11	1.0 02	1.0 21	0.0 19	0.3 77	0.1 85	0.7 71	0.00 8
Average of B value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 06	0.9 99	1.0 12	0.0 73					1.0 13	1.0 05	1.0 21	0.0 02	2.3 56	1.2 70	4.3 71	0.00 7
Average of fixel number for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 00	0.9 98	1.0 01	0.8 28					0.9 94	0.9 90	0.9 98	0.0 03	0.9 89	0.9 83	0.9 96	0.00 2
Average of minimum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 09	1.0 01	1.0 17	0.0 33	1.0 11	1.0 05	1.0 17	<0. 001	1.0 19	1.0 09	1.0 30	<0. 001	0.9 35	0.8 88	0.9 84	0.00 9
Average of maximum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 11	1.0 05	1.0 17	<0. 001	1.0 11	1.0 04	1.0 19	0.9 40	1.0 11	1.0 03	1.0 19	0.0 07	1.0 80	1.0 44	1.1 17	<0.0 01
Average of average hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.0 05	0.9 98	1.0 12	0.1 47					1.0 11	1.0 02	1.0 21	0.0 16	0.5 10	0.3 95	0.6 57	<0.0 01
Average of standard deviation for hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	0.9 89	0.9 46	1.0 33	0.6 16					0.9 16	0.8 47	0.9 91	0.0 28				
R value for 1 point of lesion in TRUS*	1.0 05	0.9 99	1.0 12	0.1 19					1.0 13	1.0 04	1.0 22	0.0 04				
G value for 1 point of lesion in TRUS*	1.0 04	0.9 97	1.0 10	0.2 83					1.0 10	1.0 01	1.0 18	0.0 30				
B value for 1 point of lesion in TRUS*	1.0 05	0.9 99	1.0 10	0.0 97					1.0 11	1.0 04	1.0 19	0.0 03				
Fixel number for 1 point of lesion in TRUS*	1.0 00	0.9 98	1.0 01	0.8 31					0.9 95	0.9 91	0.9 98	0.0 03				
Minimum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.0 07	1.0 00	1.0 15	0.0 47	1.0 00	0.9 80	1.0 20	0.9 99	1.0 17	1.0 07	1.0 27	0.0 01				
Maximum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.0 05	1.0 02	1.0 09	0.0 06	1.0 00	0.9 95	1.0 05	>0. 999	1.0 05	1.0 00	1.0 10	0.0 57				
Average hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.0 04	0.9 98	1.0 11	0.1 82					1.0 10	1.0 01	1.0 19	0.0 23				
Standard deviation for hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	0.9 96	0.9 69	1.0 23	0.7 65					0.9 60	0.9 04	1.0 19	0.1 83				

[0062] TRUS를 이용하여 전립선암의 악성도를 감별한 분석 결과는 표 5에 나타내었다.

표 5

[0064]

	Gleason score 7 미만	Gleason score 7-10	p-value
Age (years) (median, IQR)	72.6(66.9-77.2)	65.1(64.8-65.3)	<0.001
BMI (kg/m ²) (median, IQR)	23.4(22.4-24.3)	23.3(22.4-24.2)	0.258
Diabetes mellitus (n. %)	6(22.2)	0(0.0)	<0.001
Previous prostate biopsy history (n. %)	3(11.1)	1(11.1)	0.165

PSA (ng/ml) (median, IQR)	4.71(4.51-7.64)	5.90(5.55-6.24)	0.202
Prostate volume (cc) (median, IQR)	23.39(19.9-29.4)	24.6(23.8-25.4)	<0.001
PSA density (ng/ml/cc) (median, IQR)	0.36(0.23-0.40)	0.24(0.23-0.25)	<0.001
Hight of lesion (cm)	0.90(0.65-1.17)	0.95(0.90-1.00)	0.084
Width of lesion (cm)	0.80(0.61-0.95)	0.70(0.70-0.70)	0.011
Length of lesion (cm)	0.50(0.42-0.60)	0.50(0.50-0.50)	<0.001
Delta Red to Blue	14.0(12.0-16.0)	12.0(12.0-15.0)	<0.001
Ratio Red to Blue	1.19(1.18-1.19)	1.19(1.18-1.19)	0.179
Average of R value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	73.3(73.0-83.3)	68.3(68.3-68.3)	<0.001
Average of G value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	73.3(73.0-83.3)	48.7(48.7)	<0.001
Average of B value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	87.3(86.7-99.0)	81.3(81.3)	0.009
Average of fixel number for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	78.3(70.7-144.0)	104.0(104.0-104.0)	<0.001
Average of minimum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	55.0(38.3-64.0)	44.0(44.0-44.0)	<0.001
Average of maximum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	103.8(97.3-134.3)	117.0(117.0-117.0)	0.003
Average of average hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	76.0(59.7-88.8)	65.9(65.9-65.9)	0.008
Average of standard deviation for hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS (median, IQR)	9.25(8.63-14.0)	14.3(14.3-14.3)	<0.001
R value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	73.5(65.0-81.0)	65.0(62.0-78.0)	<0.001
G value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	73.5(65.0-81.0)	62.0(6.0-78.0)	<0.001
B value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	87.5(77.0-97.0)	77.0(74.0-93.0)	<0.001
Fixel number for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	81.0(67.0-164.0)	104.0(104.0-104.0)	0.014
Minimum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	54.0(34.0-65.0)	39.0(33.0-60.0)	<0.001
Maximum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	108.0(86.0-114.0)	85.0(11.0-255.0)	0.028
Average hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	81.9(62.4-87.0)	58.9(56.8-81.9)	0.005
Standard deviation for hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS (median, IQR)	9.6(8.4-10.5)	11.79(10.0-21.3)	0.007

[0066]

상기 표 5의 결과에 대하여 각각의 모든 요인(factor)들에 따른 R-square 값, 신뢰성 여부(95% CI, P value), 콕스비례위험모형(Cox proportional hazard model)을 이용하여 HR을 확인하였다. 그 결과는 하기 표 6 내지 8에 나타내었다. 글리슨 등급에 따라 전립선암의 악성도를 분석한 결과, 의학적인 요소들만을 대상으로 한 R square 값은 0.725이고, 영상 요소들만을 대상으로 하였을 때의 R square 값은 0.596이며, 의학적인 요소들과 영상 요소들을 복합적으로 분석한 경우의 R square 값은 0.636인 것을 확인하였다. 또한, PSA 값이 10 이하인 환자들만을 대상으로 하여 의학적인 요소들을 고려하였을 때의 R square 값은 0.300이고, 영상 요소들을 고려하였을 때는 0.522이고, 의학적인 요소들과 영상적인 요소들을 복합적으로 분석한 경우에는 0.522인 것을 확인하였다. 상기 결과를 통하여, PSA 값이 10 이하인 환자들에 대하여 내시경을 이용한 영상 분석 결과를 복합적으로 이용할 경우 전립선암의 악성도 측정에 대한 정확성이 증가되는 것을 확인할 수 있었으며, 본원 발명의 "(3) PSA 값이 10ng/mL 이하의 환자의 TRUS 영상을 이용한 전립선암의 악성도 진단용 알고리즘"을 이용하여 본원 발명의 수식 (2)에 의해 전립선암으로 분류된 환자의 전립선암의 악성도를 진단할 수 있다는 것을 확인할 수 있다.

표 6

[0068]

	The all factors : Nagelkerke R Square (0.636)								The all factors in patients with PSA ≤10 : Nagelkerke R Square (0.522)							
	Univariate				Multivariate				Univariate				Multivariate			
	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
Age*	0.998	0.949	1.050	0.952					0.863	0.786	0.949	0.002				
BMI*	1.093	0.977	1.224	0.122					0.842	0.660	1.074	0.166				
Diabetes mellitus*	2.750	1.291	5.860	0.009					0.000	0.000	0.000	0.998				
Previous prostate biopsy history*	0.000	0.000	0.000	0.998					0.000	0.000	0.000	0.999				
PSA*	1.172	1.097	1.252	<0.001					0.941	0.734	1.206	0.628				
Prostate volume*	1.115	1.074	1.157	<0.001	1.061	1.013	1.112	0.012	0.974	0.904	1.049	0.486				
PSA density*	1.003	1.001	1.004	0.001					0.994	0.989	0.999	0.016				
Delata Red to Blue*	1.028	0.936	1.128	0.566					0.923	0.717	1.187	0.531				
Ratio Red to Blue*	0.010	0.000	271.000	0.545					무한	0.000	무한	0.436				
Average of R value for 3 point of lesion in TRUS*	1.005	0.987	1.025	0.577					0.856	0.769	0.953	0.005				
Average of G value for 3 point of lesion in TRUS*	0.995	0.977	1.014	0.600					0.856	0.769	0.953	0.005	0.856	0.769	0.953	0.005
Average of B value for 3 point of lesion in TRUS*	1.005	0.989	1.021	0.566					0.980	0.935	1.026	0.385				
Average of fixel number for 3 point of lesion in TRUS*	1.024	1.016	1.032	<0.001	1.020	1.011	1.028	<0.001	0.100	0.983	1.012	0.754				
Average of minimum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	0.986	0.964	1.008	0.217					0.956	0.904	1.011	0.113				
Average of maximum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	0.995	0.981	1.010	0.521					1.016	0.983	1.050	0.347				
Average of average hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.006	0.987	1.025	0.531					0.955	0.903	1.009	0.101				
Average of standard deviation for hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.063	0.960	1.177	0.242					2.075	1.099	3.918	0.024				
R value for 1 point of lesion in TRUS*	1.004	0.988	1.021	0.624					0.982	0.935	1.031	0.457				
G value for 1 point of lesion in TRUS*	0.997	0.981	1.012	0.663					0.953	0.920	0.986	0.006				
B value for 1 point of lesion in TRUS*	1.004	0.990	1.018	0.615					0.985	0.946	1.026	0.468				
Fixel number for 1 point of lesion in TRUS*	1.023	1.016	1.031	<0.001					0.998	0.985	1.011	0.772				
Minimum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	0.990	0.972	1.009	0.311					0.974	0.934	1.015	0.204				
Maximum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	0.999	0.992	1.006	0.751					1.003	0.989	1.017	0.668				

Average hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.004	0.988	1.021	0.589					0.975	0.938	1.013	0.188				
Standard deviation for hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.022	0.962	1.086	0.479					1.140	1.002	1.296	0.046				

표 7

[0070]

	The factors related with prostate : Nagelkerke R Square (0.725)								The factors related with prostate in patients with PSA≤10 : Nagelkerke R Square (0.300)							
	Univariate				Multivariate				Univariate				Multivariate			
	HR	95% CI	p		HR	95% CI	p		HR	95% CI	p		HR	95% CI	p	
Age*	0.998	0.949	1.050	0.952					0.863	0.786	0.949	0.002	0.851	0.773	0.937	0.001
BMI*	1.093	0.977	1.224	0.122					0.842	0.660	1.074	0.166				
Diabetes mellitus*	2.750	1.291	5.860	0.009	0.004	0.000	0.371	0.004	0.000	0.000	0.000	0.998				
Previous prostate biopsy history*	0.000	0.000	0.000	0.998					0.000	0.000	0.000	0.999				
PSA*	1.172	1.097	1.252	<0.001	17.576	1.149	268.796	0.039	0.941	0.734	1.206	0.628				
Prostate volume*	1.115	1.074	1.157	<0.001	0.563	0.311	1.019	0.058	0.974	0.904	1.049	0.486				
PSA density*	1.003	1.001	1.004	0.001	0.895	0.799	1.002	0.054	0.994	0.989	0.999	0.016	0.992	0.986	0.998	0.011

표 8

[0072]

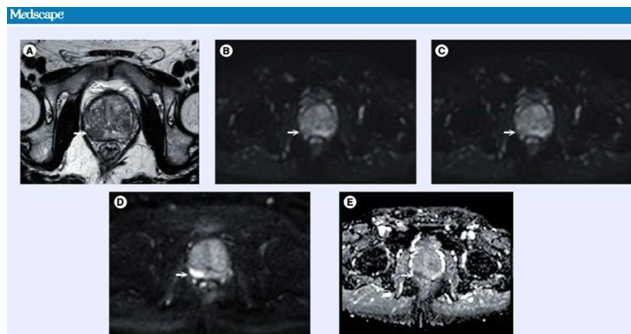
	The factors related with Image : Nagelkerke R Square (0.596)								The factors related with Image in patients with PSA≤10 : Nagelkerke R Square (0.522)							
	Univariate				Multivariate				Univariate				Multivariate			
	HR	95% CI	p		HR	95% CI	p		HR	95% CI	p		HR	95% CI	p	
Delata Red to Blue*	1.028	0.936	1.128	0.566					0.923	0.717	1.187	0.531				
Ratio Red to Blue*	0.010	0.000	27108.000	0.545					무한	0.000	무한	0.436				
Average of R value for 3 point of lesion in TRUS*	1.005	0.987	1.025	0.577					0.856	0.769	0.953	0.005				
Average of G value for 3 point of lesion in TRUS*	0.995	0.977	1.014	0.600					0.856	0.769	0.953	0.005				
Average of B value for 3 point of lesion in TRUS*	1.005	0.989	1.021	0.566					0.980	0.935	1.026	0.385				
Average of fixel number for 3 point of lesion in TRUS*	1.024	1.016	1.032	<0.001	1.024	1.016	1.032	<0.001	0.100	0.983	1.012	0.754				
Average of minimum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	0.986	0.964	1.008	0.217					0.956	0.904	1.011	0.113				
Average of maximum hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	0.995	0.981	1.010	0.521					1.016	0.983	1.050	0.347				
Average of average hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.006	0.987	1.025	0.531					0.955	0.903	1.009	0.101				

Average of standard deviation for hounsfield unit value for 3 point of lesion in TRUS*	1.063	0.960	1.177	0.242					2.075	1.099	3.918	0.024				
R value for 1 point of lesion in TRUS*	1.004	0.988	1.021	0.624					0.982	0.935	1.031	0.457				
G value for 1 point of lesion in TRUS*	0.997	0.981	1.012	0.663					0.953	0.920	0.986	0.006	0.856	0.769	0.953	0.005
B value for 1 point of lesion in TRUS*	1.004	0.990	1.018	0.615					0.985	0.946	1.026	0.468				
Fixel number for 1 point of lesion in TRUS*	1.023	1.016	1.103	<0.001					0.998	0.985	1.011	0.772				
Minimum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	0.990	0.972	1.009	0.311					0.974	0.934	1.015	0.204				
Maximum hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	0.999	0.992	1.006	0.751					1.003	0.989	1.017	0.668				
Average hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.004	0.988	1.021	0.589					0.975	0.938	1.013	0.188				
Standard deviation for hounsfield unit value for 1 point of lesion in TRUS*	1.022	0.962	1.086	0.479					1.140	1.002	1.296	0.046				

[0074] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



专利名称(译)	如何提供有关前列腺癌的诊断信息		
公开(公告)号	KR102027772B1	公开(公告)日	2019-10-04
申请号	KR1020180014784	申请日	2018-02-06
[标]申请(专利权)人(译)	延世大学校产学协力团		
申请(专利权)人(译)	产学合作基金会, 延世大学		
当前申请(专利权)人(译)	产学合作基金会, 延世大学		
[标]发明人	정병하 이광석		
发明人	정병하 이광석		
IPC分类号	A61B8/08 A61B5/00		
CPC分类号	A61B8/5223 A61B5/7275 A61B8/5207		
代理人(译)	杂志		
审查员(译)	Yijongeun		
优先权	1020170016796 2017-02-07 KR		
其他公开文献	KR1020180091766A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及一种用于提供关于前列腺癌的信息的方法，并且由于可以使用利用经直肠超声获得的图像来诊断前列腺癌，因此可以提供与前列腺癌的恶性有关的信息。它可以应用于与诊断相关的各个领域，并且由于定量计算，因此有望非常容易理解和应用评估结果。

1

