

레디오믹 (Radiomic) 분석과 암 의료 영상

I. 서론

인류의 삶은 과거부터 현재 까지 끊임없이 발전하며 성장을 거듭해왔다. 이러한 성장은 인류의 삶에 편리함과 쾌적함을 주었으며, 더 좋은 삶을 누리기 위한 인류의 연구는 새로운 분야를 개척하기도 한다. 최근 들어 많은 인문, 과학 분야에서는 기존의 여러 연구 분야를 통합하여 새로운 분야를 창출해내는 융합 연구가 활발히 진행 되고 있다. 이러한 연구는 한계점에 도달한 기존의 기술들을 한층 더 발전시키는 긍정적인 효과를 나타내고 있다. 대표적인 융합 연구로는 본 글에서 다루게 될 공학과 의학의 융합이 있다. 공학과 의학의 융합은 실제로 오랜 기간 동안 지속돼 왔으며, 의학 분야에서 공학의 기술이 많이 적용된 분야는 영상 의학 분야이다. 영상 의학에서 이용되는 대표적인 영상 장비로는 가장 오랜

영상분석기법이 적용된 의료영상은 질병의 진단에 널리 사용되고 특히나 암과 같은 고위험 질병의 진단에도 중요하게 사용된다.

기간 사용되고 있는 X-Ray와 그 원리를 이용한 컴퓨터 단층 촬영 영상(CT, Computed tomography), 방사선 동위 원소를 이용한 양전자 방출 단층 촬영 영상 (PET, Positron emission tomography) 그리고 자기 공명 현상을 이용한 자기 공명 영상(MRI, Magnetic resonance imaging)등이 있다(〈그림 1〉)^[1]. 해당 영상들을 이용해 다양한 질병을 효과적으로 분석 할 수 있는 방법들이 개발되었으며, 이는 기존 방법으로는 분석하기 힘들었던 암과 같은 고 위험 질병들을 보다 정확하게 분석할 수 있게 해주었다.

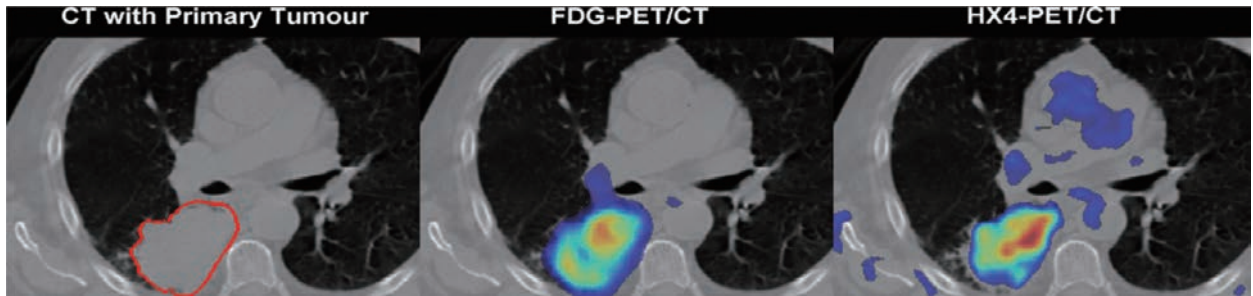
이 글에서 다루게 될 주제는 영상을 통하여 분석할 수 있는 여러 질병들 중 매년 사망률 1위를 차지하고 있으며 사망률이 매년 증가하고



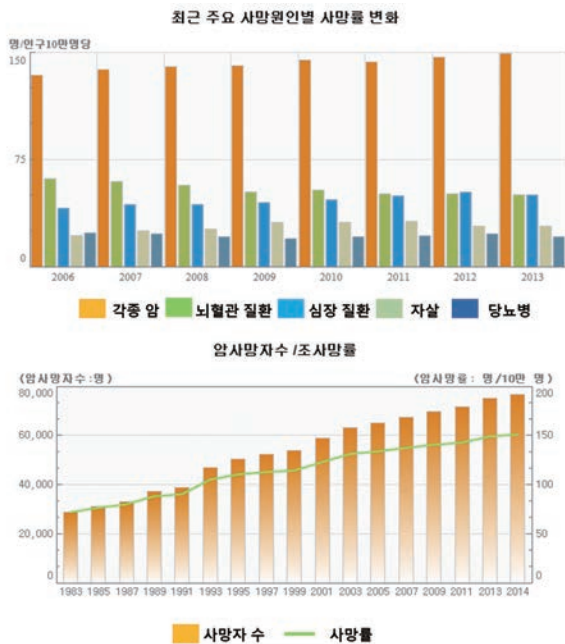
이승학
성균관대학교
전자전기컴퓨터공학과



박현진
성균관대학교
전자전기공학부



(그림 1) 폐암에 대한 CT 영상과 PET 영상. 왼쪽 빨간색 테두리 안쪽 부분이 CT영상에서 암을 표시한 부분이며 가운데와 오른쪽 영상은 CT 영상(흑백)에 PET영상(컬러)을 정합한 그림이다(왼쪽: CT 영상; 중앙: FDG-PET영상; 오른쪽: HX4-PET영상).



(그림 2) 위쪽 그림에서는 암의 사망률이 다른 요인 보다 높은 것을 보여 주며, 아래 그림에서는 1999년 이후 암 발생 자와 암 사망자의 지속적인 증가를 보여준다.

있는 암에 대한 분석 방법이다(그림 2))^[2-3]. 암은 발병하는 원인도 다양할 뿐만 아니라 모든 연령층에서 발병 할 수 있는 무서운 질환 중 하나이다. 또한 신체의 어느 기관에도 나타날 수 있고, 발병하는 부위에 따라 고통이 동반되지 않아 조기 발견이 힘들며 다른 부위로의 전이가 쉬워 완치율이 낮다. 이러한 암을 진단하는 방법들은 암 세포를 추출해 직접 분석하는 침습적인 생체 검사(Biopsy)방법과 영상을 이용하는 비 침습적

Radiomic 분석을 이해하기 위해서는 영상을 구성하는 기본적인 정보에 대한 정의와 질감 분석(Texture analysis)에 대한 이해가 필요하다

인 방법으로 분류된다. 그 중 비 침습 방법은 인체에 직접적인 시술을 행하지 않는다. 즉, 몸(병변이 의심되는 부위)에 칼이나 주사를 이용하지 않고 암을 진단을 할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 본 글을 통해 소개하고자 하는 Radiomic 분석은 CT 영상을 이용해 암을 진단(혹은 판단) 할 수 있는 최신 방법 중 하나이다^[4]. 이 방법에 대한 구체적인 소개는 Ⅲ장 Radiomic 부분에 되어 있다.

Ⅱ. 관련 연구

1. 질감 분석(Texture analysis)

Radiomic 분석을 이해하기 위해서는 영상을 구성하는 기본적인 정보에 대한 정의와 질감 분석(Texture analysis)에 대한 이해가 필요하다. 우선, 영상을 구성하는 최소 단위는 화소(Pixel)라고 한다. 화소에는 밝기 값이라는 정보가 존재하며 영상을 본다고 하는 것은 이러한 정보들을 읽는 것을 말한다. 질감 분석이란 앞서 말한 영상 화소의 밝기 값들을 수학적 방법들을 이용하여 분석하는 것을 말한다. 질감 분석은 관심 영역(Region of interest, ROI) 안에서 특징(Texture feature)을 여러 방법으로 접근하여 다양한 해석을 유도 할 수 있게 도와준다. 또한 질감 분석은 다양한 영상에서 유의미한 정보를 추출할 수 있다. 본 글을 통해 알아볼 의료 영상에서 영상을 구성하는 최소 단위는 영상 장비마다 다르다. 대표적으로, CT 영상에서는 Hounsfield unit(HU), MRI에서는 신호 강도(Signal intensity) 그리

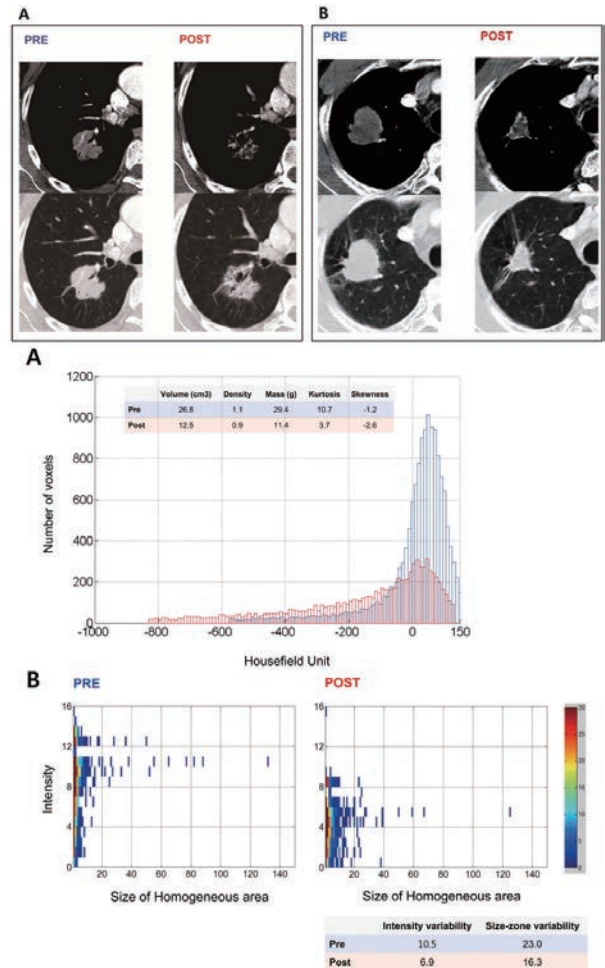
<표 1> 각 차수 통계자료의 주요 특징 값들과 정의

통계자료 차수	특징(Texture feature)	정의
1차 통계자료	평균 (Mean gray-level intensity)	관심 영역에 대한 화소의 평균 값
	표준 편차 (Standard deviation)	평균 밝기 값에 대한 변화
	엔트로피(Entropy)	밝기 값 분포의 불규칙성
2차 통계자료	부분 균질성 (Local homogeneity)	회색도 동시발생 행렬(GLCM) 분포의 밀접함
	부동성(Dissimilarity)	행렬의 요소가 얼마나 다른지 측정
	상관관계(Correlation)	회색조 선형 종속 측정
3차 통계자료	거침도(Coarseness)	경계 농도(Edge density) 측정
	복잡도(Busyness)	회색도 변화의 공간 비율
	대비도(Contrast)	행렬의 모멘트 차이

고 PET 영상에서는 Standardized uptake value(SUV)로 정의 된다. 질감 분석은 크게 3가지 범주로 나누어 볼 수 있다. 첫 번째는 관심 영역 안에서 밝기 값의 분포(히스토그램)를 기반으로 하여 특징 값들을 계산하는 1차 통계 자료(1st order statistics), 두 번째는 주위 밝기 값의 빈도수를 측정하여 그 관계를 행렬로 구성하는 회색도 동시 발생 행렬(Gray level co occurrence matrix, GLCM)과 동일한 밝기 값을 가진 크기에 따라 행렬이 구성 되는 밝기 값 크기 영역 행렬(Intensity size zone matrix) 등을 이용해 특징 값들을 계산하는 2차 통계 자료(2nd order statistics) 마지막으로, 세 개 이상의 픽셀에 대해 공간적인 관계를 조사할 수 있는 이웃 회색조 차이 행렬(Neighborhood gray tone difference statistics)을 이용해 특징 값을 계산하는 고차 통계 자료(Higher order statistics)가 있다(<표 1> 참고)^[5].

2. 질감 분석을 통한 연구

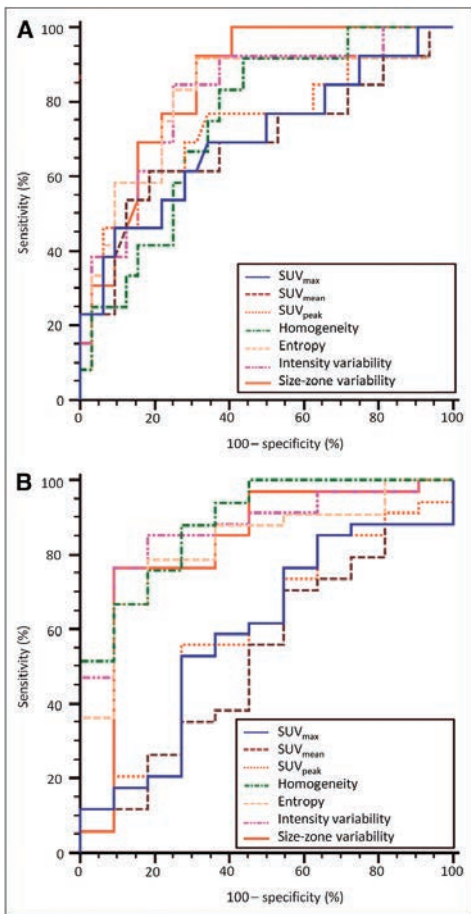
앞서 간단하게 설명한 특징 값들이 실제 분석에 적용된 두 가지 논문들을 살펴 보고자한다. 첫 번째 살펴 볼 논문은 폐암 치료 전과 후를 질감 분석을 이용해 분석한 논문이다^[6]. 사용된 질감 분석의 특징으로는 1차 통계자료 중 왜도(Skewness)와 첨도(Kurtosis)값을 이용하였다. 왜도는 밝기 값 분포의 평균 값 이용하여 분포 모양의 비대



<그림 3> 위 A, B 그림은 각기 다른 2명의 CT 영상이며 폐암 환자의 치료 전(PRE)과 치료 후(POST) 영상이다. 아래 A 그림은 왜도와 첨도의 결과를 나타낸 그림이다. 파란색 분포도가 치료 전, 빨간 색 분포도가 치료 후를 의미한다. 아래 B 그림은 밝기 값 크기 영역 행렬을 통해 얻은 특징 점인 밝기 값 변동성과 크기 영역 변동성에 대한 그림과 수치이다.

칭의 정도를 알아보는 특징 값이다. 왜도 값이 0보다 크면 좌측으로 치우치게 되며, 0보다 작게 되면 우측으로 치우친다. 첨도는 밝기 값 분포의 표준 편차를 알 수 있는 특징 값이다. 첨도가 0보다 크면 표준 편차 값이 작고, 반대로 0보다 작으면 표준 편차 값이 크다. 2차 통계자료에서는 밝기 값 크기 영역 행렬을 이용하여 밝기 값 변동성(Intensity variability)과 크기 영역 변동성(Size-zone variability) 값을 이용하여 치료 전후의 특징 값의 차이를 보았다(<그림 3>).

그림을 통해 밝기 값 분포와 밝기 값 크기 영역 행렬



〈그림 4〉 ROC 곡선 그림. A 그림은 방사선 화학요법이 잘 반응하는 환자 그룹에 대한 각 특징 값들이 제대로 수행하는지에 대한 그래프이다. B 그림은 방사선 화학요법이 잘 반응하는 환자와 부분적으로 반응하는 환자가 섞여있는 그룹에서의 ROC 곡선을 나타낸 것이다. 각 특징 값들을 표현하는 선 아래의 영역이 넓을수록 높은 수행 능력을 가진다.

을 비교해 보았을 때 치료 전에 비해 치료 후의 암의 부피, 질량, 밀도 등의 감소와 질감 분석을 통하여 얻어진 결과로 치료 후 호전된 상태를 확인할 수 있었다.

다음 논문은 식도암 PET 영상을 질감 분석을 이용해 방사선 화학요법에 수반되는 결과를 예측, 평가하는 논문이다^[7]. PET 영상에 1차 통계자료(평균, 분산, 표준 편차 등)와 2차 통계자료인 회색도 동시 발생 행렬, 밝기 값 크기 영역 행렬 등 총 38개로 이루어진 특징 점을 분석에 이용하였다. 방사선 화학 요법이 잘 적용되는 환

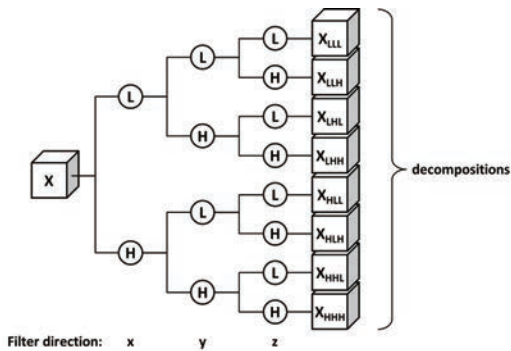
자, 부분 적용되는 환자, 적용 되지 않는 환자로 구분 되어 연구를 진행 하였다. 질감 분석을 평가하는 방법으로는 Receiver operating characteristic(ROC) 곡선을 이용했다. ROC 곡선은 특징 값의 수행 능력을 곡선을 이용하여 평가하게 되는데 선 아래의 면적이 넓을수록 높은 수행 능력을 나타낸다. 특징 값들에 대한 수행 능력 평가에서는 밝기 가변성 값, 크기 영역 가변성 값, 균질성 값, 엔트로피 값에서 유의미한 결과를 얻을 수 있었다(〈그림 4〉).

III. Radiomic

Radiomic 분석은 서론에서도 언급했듯이 암을 분석하는 방법 중 하나이다. 최신 기법이고 다소 어려운 주제이기 때문에 Radiomic 분석이 적용된 논문을 참고하여 최대한 쉽고 정확하게 설명하고자 한다^[2]. 본 논문에서는 기존 암 연구의 한계점을 벗어나 많은 수의 특징 값들을 이용해 정확한 분석 모형을 만들어 암 분석에 이용하도록 하는 것에 목표를 둔다. 분석에 참여한 환자들은 총 1,019명으로 3개의 폐암 환자 집단(Lung1,2,3 cohort)과 2개의 두경부암(Head and neck1,2 cohort)환자 집단의 CT 영상과 폐암 환자 집단 중 89명(Lung3 cohort)의 유전자 정보를 가진 집단으로 구성 되었다.

총 6개의 환자 집단 중 하나의 폐암 환자 집단(Lung1 cohort, 422명)을 통해 학습 집합(Training set)을 구성한다. 학습 집합을 구성하는 과정은 다음과 같다. 1차 통계자료에서 평균, 표준편차, 왜도, 첨도, 엔트로피 등을 포함한 14개의 특징 값을 계산하고, 2차 통계자료에서 회색도 동시 발생 행렬과 밝기 값 크기 영역 행렬과 회색도 런 길이 행렬(Gray level run length matrix, GLRLM)을 이용하여 34개의 특징 값을 계산한다. 관심 영역에 대한 구조적 정보를 이용해 8개의 특징 값(부피, 밀도, 질량 등)을 계산 하고 마지막으로 Coiflet 웨이블릿 변형(〈그림 5〉)을 적용시켜서 각 영상에 대해 1,2차 통계자료와 구조적 정보를 이용한 모

Radiomic 분석 기법은 수많은 특징정보를 효과적으로 분석하여 새로운 분석 모형을 도출하고 이것에 근거하여 암 영상을 해석한다.



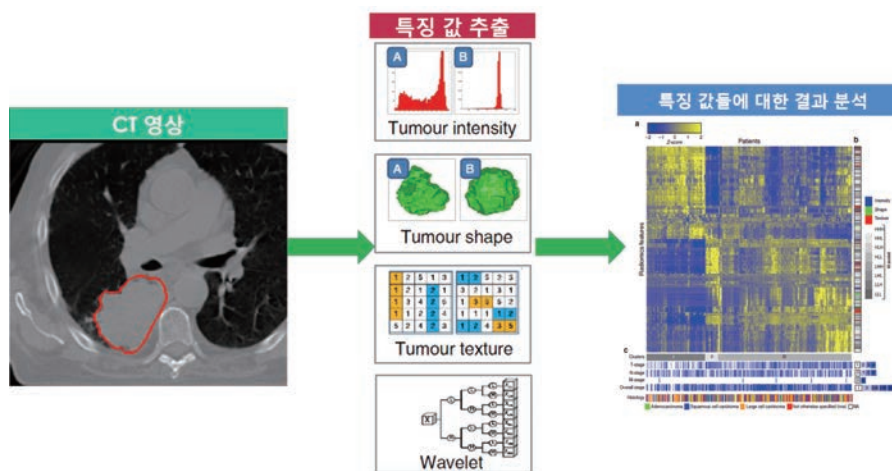
〈그림 5〉 Coilet 웨이블릿 변형의 모식도. 3차원 영상의 각 x, y, z에 대해 저역 필터와 고역 필터를 적용시켜 한 가지 영상을 각 필터가 적용된 8가지의 영상으로 분할하여 나타냄.

든 특징 값에 대한 계산을 진행한다.

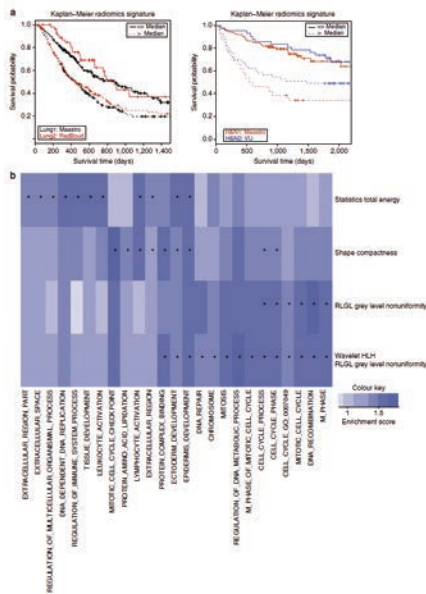
1,2차 통계자료, 구조적 정보, 웨이블릿 변형을 이용해 계산된 특징 값은 총 440개로 구성된다. 계산된 특징 값들 중 높은 수행 능력을 가지는 특징 값을 찾기 위한 과정을 거친다. 이 과정에서 선정된 높은 수행 능력을 가진 특징 값들은 다시 안정성(Stability)을 평가 하게 된다. 안정성은 ‘선정 된 특징 값들이 꾸준히 높은 수행 능력을 가지는 가?’에 대한 검증 과정이다. 학습 집합을 통해 최종적으로 4가지 특징 값들로 구성된 최종 분석 모형이 되며, Radiomic 논문에서는 ‘Radiomic signature’ 라고 부른다. 학습 집합을 평가하기 위해 폐암, 두경부암 환자들은 (Lung 2,3 & Head and neck1,2) 평가 집합(Validation

set)으로 구성되어 학습 집합이 다른 집단에서도 높은 수행 능력을 보여주는지에 대한 평가를 진행한다.

Radiomic 분석의 결과로는 440개의 모든 특징 값들과 환자의 상태(암의 기수, 암의 종류)에 대한 상관관계를 보여주는 Heat map(〈그림 6〉 오른쪽)이 있다. Heat map은 집단에 대한 환자의 상태와 모든 특징 값들에 대한 정보를 담고 있기 때문에 전체적인 경향성을 파악하는데 도움이 된다. ‘Radiomic signature’의 수행 능력을 평가하기 위한 값으로는 II장에서 나왔던 ROC 곡선을 일반화한 값인 Concordance index(CI)를 이용했다. 그 결과 평균적으로 0.65가 넘는 수행 능력을 보여주었다(CI 값은 0~1의 범주 사이의 값이며, 0.6 이상이면 보통 이상의 수행 능력을 나타냄). 또한 생존율을 분석 할 수 있는 카플란 메이어 생존 곡선(Kaplan meier survival curve)을 그려 각 집단을 비교하였다. 카플란 메이어 생존 곡선은 비교하고자 하는 요인이 환자의 생존에 영향을 주는지에 대해 알아보는 방법이며, 최초 왼쪽 위에서부터 시작해 사망이 발생함에 따라 누적되어 오른쪽 아래로 내려가는 계단 형태의 생존 곡선으로 표현된다(〈그림 7 A〉). 본 논문에서는 카플란 메이어 생존 곡선에 대해 각 집단의 ‘Radiomic signature’중간 값을 기준으로 구분해 ‘생존에 대한 변수를 ‘Radiomic signature’가 얼마나 잘 설명하는가?’에 대한 정보를 얻을 수 있다. 〈그림 6 A〉 왼쪽 그



〈그림 6〉 그림으로 표현한 Radiomic 분석의 전체적인 흐름. 1) CT 영상에서 관심 영역(빨간색 테두리 안 쪽)에 대한 밝기 값 정보를 얻음. 2) 관심 영역 내에서의 특징 값들을 추출. 3) 학습 집합으로 구성 된 환자 and 환자들의 상태 정보(암의 기수, 암의 종류: x축)와 440개의 특징 값들(y축)에 대한 상관관계도



(그림 7) A) 카플란 메이어 생존 곡선 그림으로 사망이 누적됨에 따라, 오른쪽 아래로 내려가는 계단 형태의 곡선을 보여준다. B) GSEA 결과 그림이다. 암의 이질성을 표현하는 유전적 지표(오른쪽에서부터 6번째 지표)와 이질성을 나타내는 특징 값(Non uniformity) 사이의 높은 상관관계를 보여준다.

림은 폐암 집단(폐암 1 집단: 빨간색, 폐암 2 집단: 검정색)에 대해 생존율 곡선을 비교한 것으로 중간 값을 기준으로 집단을 나눴을 때 두 집단의 분명한 차이가 나타나는 것을 볼 수 있으며 오른쪽 그림은 같은 방법으로 두경부암 집단에 대해 적용한 것이다(〈그림 7 A〉 오른쪽 그림; 두경부암 1 집단: 주황색, 두경부암 2 집단: 파란색). 마지막으로, ‘Radiomic signature’를 이용해 유전자 정보가 차이가 있는지를 알아 볼 수 있는 GSEA(Gene-set enrichment analysis)의 결과가 있다(〈그림 7 B〉).

IV. 향후 연구 및 결론

지금까지 Radiomic에 대한 기본적인 개념 정의부터 적용까지 연구 사례들을 통해 알아보았다. Radiomic 방법은 고려된 모든 특징 값에 대해 환자를 비교하던 기존 연구 방법과는 달리 모든 특징 값 중 높은 수행 능력을 가진

특징 값들을 선별하여 환자를 비교한다. 이 방법은 발병 부위 마다 각기 다른 특성을 갖는 암에 대한 중요한 영상 생체 지표(Imaging biomarker)로 작용할 것이며, 암 환자 개인에 대한 정확한 진단이나 치료 혹은 수술 계획을 세우는데 도움을 줄 것이다.

참고 문헌

[1] Van Elmpt, W., Zegers, C. M. L., Reymen, B., Even, A. J. G., Dingemans, A.-M. C., Oellers, M., Lambin, P. Multiparametric imaging of patient and tumour heterogeneity in non-small-cell lung cancer: quantification of tumour hypoxia, metabolism and perfusion. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. doi:10.1007/s00259-015-3169-4 (2015).

[2] 통계청 「2014년 사망원인통계」

[3] 통계청 사망원인통계(국가승인통계 제10154호)

[4] Aerts, H. J. W. L. et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat. Commun*, 5:4006 doi: 10.1038/ncomms5006 (2014).

[5] Davnall, F., Yip, C. S. P., Ljungqvist, G., Selmi, M., Ng, F., Sanghera, B., ... Goh, V. Assessment of tumor heterogeneity: An emerging imaging tool for clinical practice? *Insights into Imaging*, 3, 573-589. (2012).

[6] Chong, Y., Kim, J.-H., Lee, H. Y., Ahn, Y. C., Lee, K. S., Ahn, M.-J., ... Choi, Y.-L. Quantitative CT Variables Enabling Response Prediction in Neoadjuvant Therapy with EGFR-TKIs: Are They Different from Those in Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy? *PLoS ONE*, 9(2), e88598. doi:10.1371/journal.pone.0088598 (2014).

[7] Tixier, F., Le Rest, C. C., Hatt, M., Albarghach, N., Pradier, O., Metges, J.-P., ... Visvikis, D. Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline 18F-FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radiochemotherapy in Esophageal Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 52, 369–378. doi:10.2967/jnumed.110.082404 (2011).



이승학

- 2013년 2월 가천대학교 의공학과 학사
- 2015년 8월 성균관대학교 전자전기컴퓨터공학과 석사
- 2015년 9월~현재 성균관대학교 전자전기컴퓨터공학과 박사과정

〈관심 분야〉

DTI 분석, MEG 신호 처리, fMRI 분석, 영상 질감 분석 (Radiomic)



박현진

- 1997년 2월 서울대학교 전기공학부 학사
- 2000년 4월 Univ. of Michigan 의공학 석사
- 2000년 12월 Univ. of Michigan 전자공학 석사
- 2003년 8월 Univ. of Michigan 의공학 박사
- 2004년 5월 Univ. of Michigan 영상의학 박사 후 연수
- 2004년~2007년 Univ. of Michigan 의과대학 연구강사
- 2007년~2007년 Univ. of Michigan 공과대학 강사
- 2007년~2009년 Univ. of Michigan 의과대학 연구조교수
- 2009년~2012년 가천대학교 의공학과 조교수
- 2013년~현재 성균관대학교 전자전기공학부 부교수

〈관심 분야〉

영상처리 기법(Registration, Segmentation), 의료 영상 분석, 의료영상 처리를 위한 알고리즘