

# Definition of Tumor Volume Based on 18F-Fludeoxyglucose Positron Emission Tomography in Radiation Therapy for Liver Metastases: An Relational Analysis Study between Image Parameters and Image Segmentation Methods

Heejin Kim<sup>\*†</sup>, Seungwoo Park<sup>†</sup>, Haijo Jung<sup>\*†</sup>, Mi-Sook Kim<sup>\*†</sup>, Hyung Jun Yoo<sup>†</sup>,  
Young Hoon Ji<sup>\*†</sup>, Chul-Young Yi<sup>†</sup>, Kum Bae Kim<sup>\*†</sup>

<sup>\*</sup>Radiological Cancer Medicine, University of Science and Technology, Daejeon,

<sup>†</sup>Research Center for Radiotherapy, Korea Institute of Radiological and Medical Sciences, Seoul,

<sup>‡</sup>Division of Metrology for Quality of Life, Korea Research Institute of Standards and Science, Daejeon, Korea

The surgical resection was occurred mainly in liver metastasis before the development of radiation therapy techniques. Recently, Radiation therapy is increased gradually due to the development of radiation dose delivery techniques. 18F-FDG PET image showed better sensitivity and specificity in liver metastasis detection. This image modality is important in the radiation treatment with planning CT for tumor delineation. In this study, we applied automatic image segmentation methods on PET image of liver metastasis and examined the impact of image factors on these methods. We selected the patients who were received the radiation therapy and 18F-FDG PET/CT in Korea Cancer Center Hospital from 2009 to 2012. Then, three kinds of image segmentation methods had been applied; The relative threshold method, the Gradient method and the region growing method. Based on these results, we performed statistical analysis in two directions. 1. comparison of GTV and image segmentation results. 2. performance of regression analysis for relation between image factor affecting image segmentation techniques. The mean volume of GTV was  $60.9 \pm 65.9$  cc and the  $GTV_{40\%}$  was  $22.43 \pm 35.27$  cc, and the  $GTV_{50\%}$  was  $10.11 \pm 17.92$  cc, the  $GTV_{RG}$  was  $32.89 \pm 36.84$  cc, the  $GTV_{GD}$  was  $30.34 \pm 35.77$  cc, respectively. The most similar segmentation method with the GTV result was the region growing method. For the quantitative analysis of the image factors which influenced on the region growing method, we used the standardized coefficient  $\beta$ , factors affecting the region growing method show GTV, TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>, SUV<sub>max</sub>, TBR in order. The result of the region growing (automatic segmentation) method showed the most similar result with the CT based GTV and the region growing method was affected by image factors. If we define the tumor volume by the auto image segmentation method which reflect the PET image parameters, more accurate and consistent tumor contouring can be done. And we can irradiate the optimized radiation dose to the cancer, ultimately.

**Key Words:** Automatic image segmentation, 18F-FDG PET/CT, Liver metastases, Radiation treatment therapy

## 서론

종양조직의 간 전이(Liver metastasis)는 암세포가 혈관 내로 들어가 혈류를 타고 이동하여 다른 장기에서 성장하는

형태의 혈행성 전이(Hematogenous metastasis)를 통해 이루어지며, 전체 암의 1/3에서 발생하고 주로 대장암, 직장암, 폐암, 췌장암, 유방암 등으로부터 전이가 많이 이루어진다.<sup>1,2)</sup> 간 전이 암의 주요한 치료기법은 수술을 통한 외과적 절제이지만, 20%의 환자만이 수술을 통해 종양을 제거할 수 있다고 문헌에서 보고하고 있다.<sup>3)</sup> 이전에는 간의 낮은 방사선 한계 선량(30~33 Gy)과 종양에 선량을 전달하는 기법의 어려움으로 인해 간 전이 암의 방사선 치료가 많이 시행되지 않았다. 하지만 최근에 3차원 입체 조형 방사선 치료(3D-Conformal Radiation Therapy; 3D-CRT)와 세기조절

본 연구는 교육과학기술부의 지원을 받아 수행된 연구임.  
이 논문은 2013년 1월 30일 접수하여 2013년 5월 24일 채택되었음.  
책임저자 : 김금배, (139-706) 서울시 노원구 노원로 75  
한국원자력의학원 방사선종양학과  
Tel: 02)970-2475, Fax: 02)970-2412  
E-mail: kbkim@kirams.re.kr

방사선 치료(Intensity Modulated Radiation Therapy; IMRT), 영상유도방사선치료(Image Guided Radiation therapy; IGRT), 체부정위적방사선치료(Stereotactic Body Radiation Therapy; SBRT)와 같은 치료 기법의 발전으로 인해 종양 조직의 선량 전달 정확도가 높아지고 정상 장기에는 선량이 적게 전달되어 간 전이암 환자들의 방사선 치료가 늘고 있다.<sup>4)</sup>

성공적인 방사선 치료를 위해서는 종양의 위치를 정확하게 결정하는 것이 중요하다.<sup>5,6)</sup> 일반적으로 방사선 치료 시 종양의 결정은 치료계획용 CT (Computed tomography) 영상을 이용하며, 이 CT 영상이 종양그리기(tumor delineation)를 시행할 때 일반적인 기준 영상으로 사용하고 있다.<sup>7)</sup> 하지만 CT 영상을 이용할 경우 종양이나 연부조직에 대한 조직 밀도차이가 거의 없어 종양을 명확히 정의할 수 없다는 한계점을 지니고 있다.<sup>8)</sup> 이러한 점을 보완하기 위해 MR (Magnetic Resonance) 영상과 CT 영상과의 융합 기술을 이용하여 방사선 치료계획을 수행하고 있으며,<sup>9)</sup> 최근에는 PET (Positron Emission Tomography) 영상을 방사선 치료계획에 이용하고자 하는 시도가 진행되고 있다.

18Fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography (18F-FDG PET)는 CT 영상과의 융합이 용이하며, 종양의 생리적, 생물학적 정보를 반영할 수 있다는 장점으로 인해 부분적으로 이용되고 있다. PET 영상은 종양의 포도당 대사과정을 반영하기 때문에 암 진단 시 많이 사용 되고, 소화기계 간 전이암 환자의 간 외, 간 내 전이 진단 시 높은 영상의 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 보이므로 유용하다.<sup>9-11)</sup> 따라서 18F-FDG PET 영상 정보를 반영한 방사선 치료계획 수립은 간 전이암 환자의 방사선 치료 성공률을 높여줄 수 있다. 하지만 PET 영상은 CT 영상에 비해 분해능이 낮고 영상 잡음이 많아 정확한 종양 경계를 결정하는 것이 복잡하고 어렵다.<sup>12,13)</sup>

이러한 점들을 극복하기 위해 문턱기법, 영역성장기법, 변화율검출기법, classifiers, 클러스터링(clustering), Markov random filed models 등 여러 가지 PET 영상 기반 종양 분할 기법(tumor segmentation methods)들이 연구되고 있다.<sup>14)</sup> 일반적으로 방사선치료 계획 수립 시 종양의 위치와 부피는 방사선종양학과 전문의가 결정한다. 하지만 PET 영상의 기능적 부피를 그리기 하는 것에 대한 합의나 기준이 제시되지 않았으며,<sup>15)</sup> Window width/level 설정에 따른 관찰자간 오차(Inter-observation variation)와 관찰자내 오차(Intra-observation variation)로 인해 정확한 종양 그리기가 어렵다.<sup>6,16-18)</sup> 그러므로 자동 영상 분할 기법들을 사용하면 수동 종양 그리기를 시행할 때 발생 하는 이러한 오차를 줄여줄 수 있

고 재현성의 증가와 같은 장점들이 있다. 하지만 이런 기법들이 개발된 것은 불과 몇 년 전이며 임상 적용성에 대한 검증이 확실히 이루어 지지 않은 상태이다.<sup>16)</sup>

18F-FDG PET 영상 분할에 관한 연구는 소 세포 폐암,<sup>8,18,19)</sup> 두경부암,<sup>20,21)</sup> 직장암<sup>22,23)</sup>에 관해서는 많이 이루어졌다. 하지만 간 전이 암의 자동영상분할에 관한 연구는 방사선 치료보다는 수술이 주요 치료법이었던 때문에 표적그리기의 필요성이 중요하게 부각되지 않아 연구가 미흡한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 간 전이 암의 18F-FDG PET 영상을 이용한 종양 그리기와 치료계획용 CT 영상을 기반으로 하는 육안적 종양 부피(Gross Tumor Volume; GTV)와의 비교를 통해 영상 인자들; GTV 크기, 종양 영역 내 SUV 비(TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>), 영상의 최대 SUV (SUV<sub>MAX</sub>), TBR (Tumor-Background Ratio)이 영상 분할 기법에 미치는 영향을 평가하고자 한다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상 환자 영상

2009년부터 2012년까지 본원에서 방사선치료를 받은 간 전이암 환자 중, 치료 전 18F-FDG PET/CT 영상을 촬영한 환자 13명을 대상으로 하였으며 치료계획용 CT (Light-Speed RT 16, GE medical system) 영상과 PET/CT (Discovery QX/i, GE medical system) 영상을 얻었다. Table 1에 환자들에 대한 특징을 요약하였다.

이 때 PET 영상은 평균 500 MBq의 18F-FDG를 주입한

Table 1. Patients's characteristics.

Characteristics of patients	
Age (year)	
Mean, range	64.8 (51~79)
Sex	
Men	10
Women	3
Type of primary tumor	
Colon	7
Rectal	1
Gastric	1
Cholangiocarcinoma	4
Treatment intent	
Definitive	5
Palliative	8
PET image aquisition time (min)	65 (58~100)
Mean, range	
Reconstruction method	OSEM 2D 2is

뒤 평균 65분 뒤에 영상을 획득하였으며 영상 재구성 알고리즘은 OSEM 2D 2i8s를 이용하였다.

## 2. 영상분할기법을 이용한 종양그리기

GTV는 PET과 CT 각각의 영상을 시각적 비교 방법을 통해 숙련된 방사선종양학과 전문의 2명에 의해 결정되었다. PET영상에서 종양 결정은 상대적문턱기법(relative threshold method)과 영역성장기법(region growing method), 기울기기법(gradient method)을 이용하였으며 RT\_Image 프로그램<sup>24)</sup>을 통해 시행하였다.

Kao의 연구<sup>7)</sup>에서는 상대적으로 FDG 섭취율이 높은 정상장기들(뇌, 방광, 신장 등)의 영상 슬라이드를 제외한 것 중에서 최대 SUV를 문턱치기준으로 설정하였고 이것을 참고하였다. 또한 간 전이 종양의 크기가 큰 경우 신장의 위치와 겹치게 되고, 신장 위치에 따라서 종양위치와 겹쳐 신장의 SUV가 반영되는 경우가 있었다. 본 연구에서는 이런 점들을 고려해 최대 SUV를 설정하였다. 상대적문턱기법은 최대 SUV (standard uptake value)의 40%와 50%값을 기준으로 하였다. 반면에 이차 미분에서 나타난 공간상의 매우 큰 변화를 나타내는<sup>25)</sup> 에지(Edge) 기반의 접근 방식인 기울기

기법은 밝기의 급격한 변화에 기반 하여 영상을 분할하는 접근기법이다. RT\_Image 프로그램에서는 기울기를 결정하기 전에 영역성장기법을 통하여 사용자가 병리적인 영역을 결정 하며, 그 뒤 Marr-Hildreth 에지 검출기를 통해 기울기 검출을 수행한다. 이 에지 검출 기법은 기울기 크기의 극대값에 해당하는 이차 기울기의 영점 교차(zero crossing) 쪽으로 윤곽선을 반복적으로 조정한다.<sup>16,24,25)</sup> 영역성장기법은 성장을 위해 미리 정의된 기준에 따라 분할되는 화소(pixel)들 또는 부 영역들을 더 큰 영역들로 분류하는 절차이며, 기본적인 접근기법은 씨앗(seed) 점들로부터 시작해서, 각 씨앗과 유사한 미리 정의된 속성들을 갖는 이웃 화소들을 시작점에 붙여 영역을 키우는 것이다.<sup>25)</sup> RT\_Image 프로그램에서는 분할된 영역의 모든 복셀(voxel)들이 10 mm 반경의 구 안에 있는 씨앗 점 화소 값의 50% 보다 큰 화소 값을 갖는 지역적 복셀(local voxel)들과 연결되어 있다.<sup>16,24)</sup> 본 연구에서는 40% 수준의 상대적문턱기법, 50% 수준의 상대적문턱기법, 기울기기법, 영역성장기법을 이용하였고 각각의 기법에 의해 정의된 PET영상의 종양 부피는  $GTV_{40\%}$ ,  $GTV_{50\%}$ ,  $GTV_{GD}$ ,  $GTV_{RG}$ 로 명명하였다(Fig. 1).

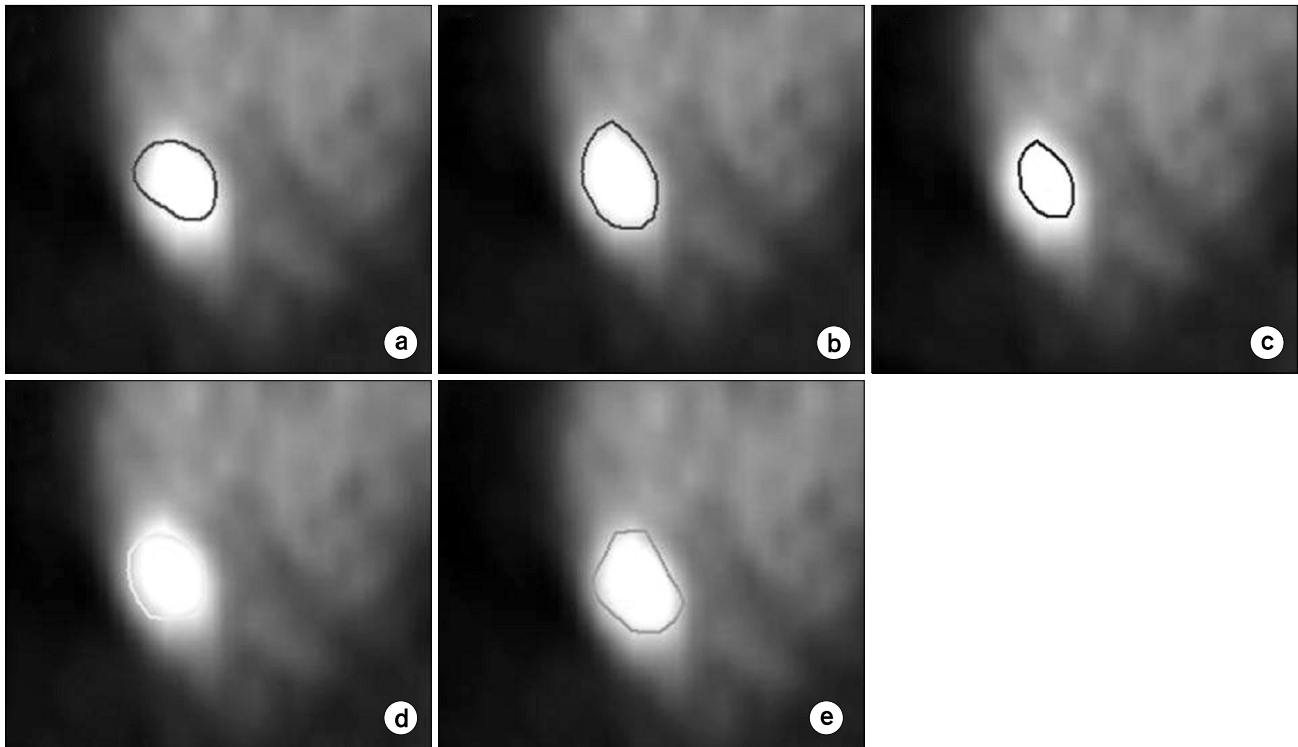


Fig. 1. Applying automatic image segmentation in PET image. (a) CT based GTV, (b) relative threshold method (40%), (c) relative threshold method (50%), (d) gradient method, and (e) region growing method.

### 3. 통계적 분석

영상 분할을 실시하고 난 뒤 결과 값은 PASW Statistics 18 (SPSS, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 먼저 CT영상 기반 GTV와 각 영상 분할 기법을 적용한 PET영상의 종양 부피를 비교하였으며 부피 비교를 위한 기준은 CT영상에 정의된 GTV로 결정하였다. 그 뒤 영상인자가 영상 분할 기법의 정확도에 미치는 영향을 분석하기 위해 회귀분석을 시행하였다. 영상 분할 기법의 정확도는 GTV와 영상분할 영역간의 차이를 기준으로 하였고, 영상분할 영역은 GTV와 부피 차이가 가장 적게 난 기법의 영역을 이용하였다. 영상인자는 TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>, TBR, GTV의 크기, SUV<sub>max</sub>으로 정하였다. TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>는 종양 내부의 FDG 섭취율 균등도를 반영하는 것으로 GTV 내부의 최대 SUV와 최소 SUV의 비를 구한 것이다. TBR은 영상의 대조도를 의미하며 종양조직과 정상조직 간의 SUV의 비를 나타낸다. GTV의 크기는 종양의 크기를 의미하며, SUV<sub>max</sub>는 영상의 최대 SUV를 의미한다. 회귀분석에는 Pearson 상관관계수 R과 결정계수 R<sup>2</sup>, 표준화계수  $\beta$ 를 이용하였으며  $\beta$  값을 구하는 식<sup>26)</sup>은 다음과 같다.

$$\beta_i = \hat{B}_i(s_x/s_y) \quad (\text{식 1})$$

식 1에서  $\beta_i$ 는 표준화 계수이고  $\hat{B}_i$ 는 비표준화 계수이며  $s_x$ 와  $s_y$ 는 종속변수와 독립변수의 표준 편차이다. Fig. 2는 전반적인 실험 절차를 모식도로 정리한 것이다.

### 결 과

13명의 간 전이 암 환자들의 GTV를 기준으로 하여 최대 SUV의 40%와 50%의 상대적문턱기법, 영역성장기법, 그리고 기울기기법을 적용한 영역 부피를 비교를 시행하였다. GTV의 범위는 3.18 cc~106.02 cc이고 평균은 60.9±65.9 cc 이었다. 각 영상 분할 기법이 나타낸 영역의 평균은 GTV<sub>40%</sub>는 22.4±35.3 cc, GTV<sub>50%</sub>는 10.1±17.9 cc, GTV<sub>RG</sub>는 32.9±36.8 cc, GTV<sub>GD</sub>는 30.3±35.8 cc로 Fig. 3에 나타내었다. 치료계획용 CT 기반 GTV와 가장 동일한 영역을 나타내는 영상 분할 기법은 영역성장기법으로 나타났다. Table 2는 각 환자들의 GTV와 각 영상 분할 기법들을 적용한 결과를 요약한 것이다. 실험에 사용한 환자 영상들 중 종양영역의 SUV 수준보다 문턱치로 설정된 SUV가 높은 경우가 있었다. 그로 인해 13명의 환자 영상 중 3개의 영상과 1개의 영상에서 각각 50%와 40% 상대적문턱기법을 적용한 결과가 나타나지 않았다.

GTV-GTV<sub>RG</sub>는 GTV와 GTV<sub>RG</sub>의 부피 차이를 의미하며, 각각의 영상인자와 GTV-GTV<sub>RG</sub>와의 관계를 회귀분석한 결과는 같다. Fig. 4는 각각의 영상인자들과 영역성장기법간의 회귀분석 결과를 그래프로 나타낸 것이며 각 그래프에 대한 설명은 다음과 같다.

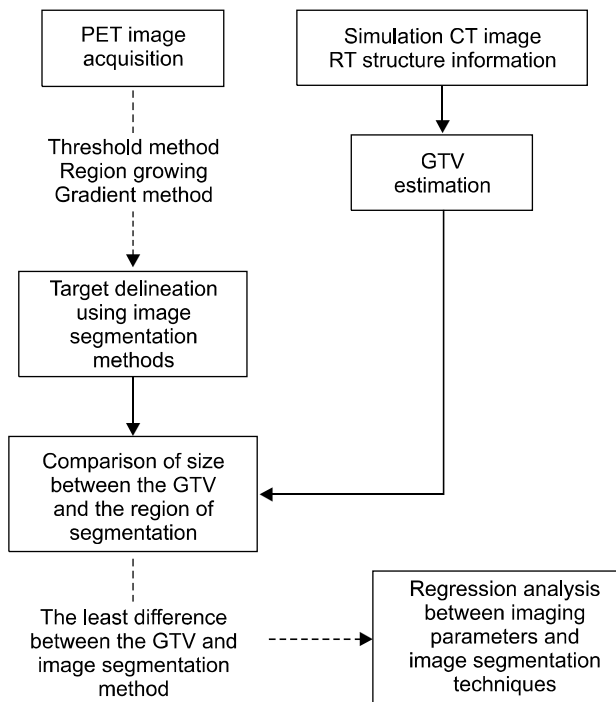


Fig. 2. Flow chart for tumor delineation and statistical analysis using image segmentation methods.

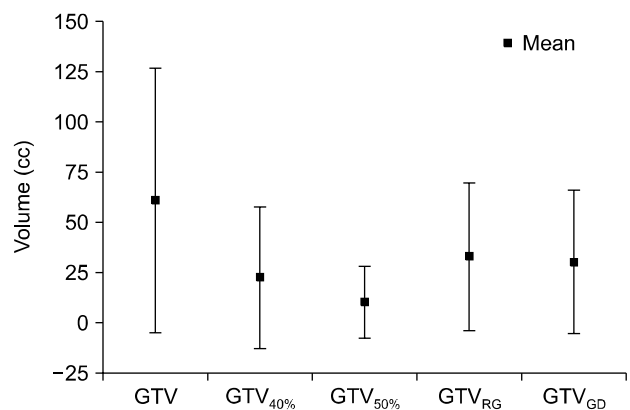
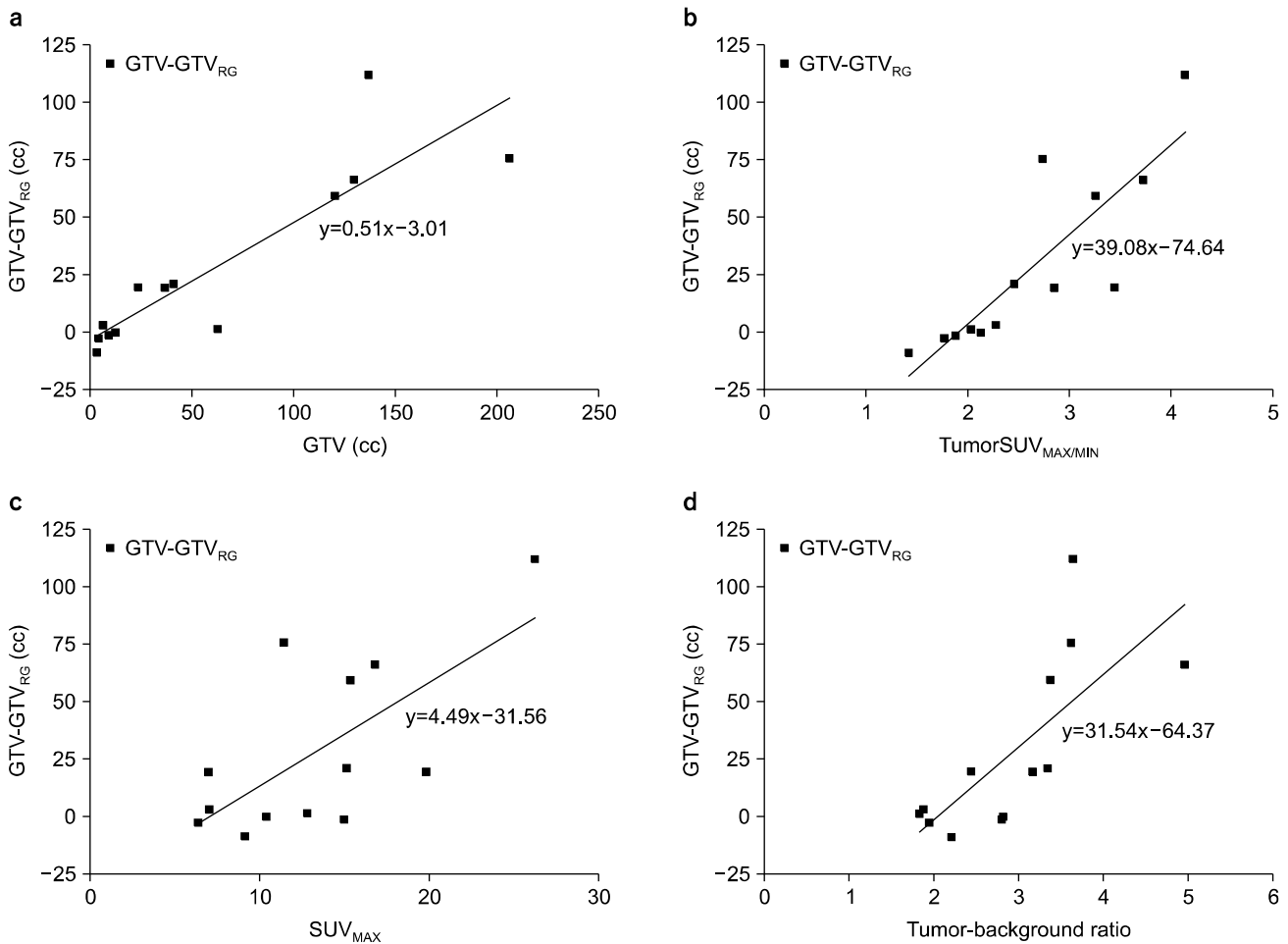


Fig. 3. Comparison of mean tumor volumes. GTV range is 3.2 cc~106.0 cc and mean volume is 60.9±65.9 cc, mean volume of GTV<sub>40%</sub>, GTV<sub>50%</sub>, GTV<sub>RG</sub> and GTV<sub>GD</sub> is 22.4±35.3 cc, 10.1±17.9 cc, 32.9±36.8 cc, and 30.3±35.8 cc respectively.

**Table 2.** Results of automatic image segmentations. CT based GTV is reference volume, and volume of region growing is best fitness in GTV.

Patients	GTV (cc)	GTV <sub>40%</sub> (cc)	GTV <sub>50%</sub> (cc)	GTV <sub>RG</sub> (cc)	GTV <sub>GD</sub> (cc)	GTV-GTV <sub>RG</sub> (cc)
1	12.3	4.2	5.6	12.4	10.2	-0.1
2	4.0	8.9	3.9	3.9	3.1	-2.7
3	6.3	2.8	1.0	7.0	0.2	3.0
4	62.6	27.0	4.8	61.3	58.7	1.3
5	3.2	7.0	2.7	12.1	12.7	-8.9
6	36.6	2.7	-	17.3	16.0	19.3
7	136.7	-	-	24.8	25.1	111.9
8	129.9	30.8	2.7	63.8	60.5	66.1
9	120.0	35.0	9.4	60.7	61.9	59.2
10	9.2	0.2	-	10.6	4.7	-1.5
11	206.0	128.0	61.0	130.5	121.9	75.5
12	23.5	9.3	4.3	4.1	0.8	19.4
13	41.0	13.3	5.9	20.1	18.8	20.9



**Fig. 4.** Correlation between GTV-GTV<sub>RG</sub> and image parameter. each graph means regression analysis results; (a) GTV, (b) TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>, (c) SUV<sub>MAX</sub>, (d) Tumor-Background Ratio.

## 1. GTV 크기와와의 관계

GTV 크기와 GTV-GTV<sub>RG</sub>는 R과 수정된 R<sup>2</sup>값이 각각 0.885 ( $p \leq 0.0001$ ), 0.763 ( $p < 0.0001$ )으로 이 인자와의 관계는 양의 관계이다.

## 2. TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>과의 관계

종양내부의 대조도와 종양의 18F-FDG 섭취 균등도를 반영하는 TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>과의 관계는  $R=0.849$ 의 강한 양의 상관관계로 나타났으며( $p=0.000$ ), 수정된 R<sup>2</sup>값은 0.696으로 나타났다( $p < 0.0001$ ).

## 3. 영상의 최대 SUV와의 관계

영상의 최대 SUV와의 관계는 R값이 0.676 ( $p=0.006$ )으로 GTV-GTV<sub>RG</sub>와는 양의 관계를 보이며, 수정된 R<sup>2</sup>은 0.407 ( $p=0.011$ )으로 확인되었다.

## 4. Tumor-Background Ratio (TBR)와의 관계

종양조직과 정상조직의 대조도 차이를 의미하는 TBR의 R값은 0.745로 TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>과 마찬가지로 GTV-GTV<sub>RG</sub>와 강한 양의 상관관계를 보이며( $p=0.002$ ), 수정된 R<sup>2</sup>값은 0.515으로 나타났다( $p=0.003$ ).

GTV-GTV<sub>RG</sub>와 각각의 영상인자들의 단순회귀분석을 한 결과, Pearson 상관계수는 모두 0.5 이상으로 모든 영상인자들과 양의 상관관계를 보이며 위 결과들은 모두 유의수준에 들어왔다.

그 다음 다중회귀분석을 이용하여 위의 영상인자들이 영역성장기법을 이용한 종양 그리기에 미치는 영향을 살펴보았다. 분산분석의 결과는 이 인자들 간의 선형 회귀 모형이 존재하였다( $p < 0.0001$ ). Pearson 상관계수는 단순회귀분석 결과와 동일하게 나타났다. 다중회귀분석의 R<sup>2</sup>값을 통하여 위 영상인자들로 GTV와 GTV<sub>RG</sub>의 차이를 설명할 수 있는 비율은 91.3%였다. 표준화 계수인  $\beta$ 는 TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>가 0.413, SUV<sub>max</sub>가 0.189, GTV가 0.576, TBR이 0.062로 GTV-GTV<sub>RG</sub>에 영향을 주는 영상인자는 GTV, TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>, SUV<sub>max</sub>, TBR 순으로 나타났다.

## 고찰 및 결론

18F-FDG PET 영상을 이용하여 방사선치료 영역을 정의하려는 연구는 주로 정상조직과 종양간의 FDG 섭취율 차이가 큰 두경부암, 소세포폐암, 직장암, 대장암 같은 경우

에 한해 진행되었다. 일반적으로 간과 같이 정상 조직의 FDG 섭취가 높은 장기는 정상 조직과 종양 조직 간의 영상 대조도 차이가 작아 영상 분할 기법을 적용하기가 어렵다.<sup>27)</sup> 하지만 간 전이암의 경우는, 18F-FDG PET 영상을 이용하면 종양 진단 시 영상의 민감도가 96%, 특이도가 75%로 조영증강 CT 영상을 이용한 진단보다 더 우세한 것으로 보고되어져 있으며<sup>9)</sup> 종양 조직에 전반적으로 포도당대사가 항진된 양상을 보여 영상 분할 기법을 적용하는 것이 비교적 용이하다. 그러므로 간 전이암의 종양 그리기를 할 때 종양 위치 정확도의 향상과 종양의 기능적 정보를 반영할 수 있다.

PET 영상을 방사선 치료계획 수립에 이용하기 위해서는 시각적 비교, 영상 중첩, PET 영상과 CT 영상의 융합, 치료계획용 PET/CT 장비의 이용과 같은 여러 가지 방법들이 있다.<sup>28)</sup> 치료계획용 PET/CT 영상을 이용하면 영상 융합을 할 때 두 영상간의 기하학적인 오차를 줄일 수 있어 종양 그리기를 할 때 정확도를 증진시킬 수 있다. 하지만 융합 영상을 이용할 경우 융합으로 인해 영상의 화소값이 변형되며 문턱수준 설정이 명확하지 않게 되어 PET 영상 분할 기법 중 하나인 상대적문턱기법 적용의 어려움이 발생한다.<sup>7)</sup> 그래서 본 연구는 CT 기반 GTV와 PET 기반 영상 분할 기법을 적용한 영역의 체적을 부피비교를 통해 비교하는 방식으로 진행하였다. 또한 영상분할의 정확도에 미치는 인자들은 부분체적효과, 영상의 노이즈, 영상획득 상태 등 추가적인 요인들도 존재하지만 방사선치료계획수립 시 반영하기 용이한 영상 대조도, 종양 내 대조도와 같은 인자들 위주로 분석하였다.

SUV 측정과 종양 윤곽그리기를 할 때는 종양의 대사적 활성도, 종양 내부의 FDG 섭취 불균등도 그리고 종양의 움직임 등 많은 인자들이 영향을 미치며 GTV가 클수록 종양 내부의 저 산소 영역이 나타날 가능성이 높다는 연구 결과가 있다.<sup>28)</sup> 본 연구의 결과에서 영상인자들과 GTV-GTV<sub>RG</sub>의 관계는 GTV 크기가 GTV-GTV<sub>RG</sub>의 차이에 가장 큰 영향을 미쳤으며 TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>인자가 두 번째 영향을 미치는 인자로 확인되었다. 이와 같은 결과는 GTV의 크기가 클수록 종양 내부의 FDG 섭취 불균일도가 증가한다는 선행연구 결과와 일맥상통하다. 따라서 GTV의 크기와 종양 내부의 FDG 섭취 불균일도는 서로 밀접한 관계를 가지고 있으며 이 두 가지 인자의 작용으로 인해 GTV-GTV<sub>RG</sub>의 차이가 커졌다고 볼 수 있다.

특히 종양 영역 내부에 18F-FDG와 같은 방사성의약품 섭취 불균등은 분자 밀도, 혈류, 지역적 세포 대사, 저 산소

영역과 같은 생물학적인 정보를 나타내며<sup>29)</sup> 암 치료가 실패한 것에 대해 타당하게 설명할 수 있는 중요한 인자로 인식된다.<sup>15,29)</sup> 따라서 이 인자를 고려하여 종양 윤곽 그리기를 시행해야 하며, 선량 페인팅(Dose-painting)<sup>30)</sup> 기법을 이용하여 종양 내부에 적절한 처방선량분포를 구현해야 한다.

영상의 최대 SUV와 GTV-GTV<sub>RG</sub>의 관계는 SUV의 최대 값이 커질수록 두 영역 간의 차이도 커지는 것으로 관찰되었다. 영상의 SUV가 커질수록 종양 영역의 SUV 값도 커지게 되고 그에 따라 사용자가 선택한 화소 값도 커지게 되어 상대적으로 SUV가 작은 종양 영역을 충분히 포함하지 못해 GTV와 영상분할영역 간의 차이가 많이 발생했다. 영상의 최대 SUV와 상대적문턱기법과의 관계를 분석한 Kao의 연구에서도 영상의 최대 SUV가 커질수록 GTV와 가장 적합한 문턱 값 수준(level)은 감소하는 결과가 나타났다.<sup>7)</sup> 그러므로 적절한 문턱 수준은 고정된 값을 사용하는 것 보다는 영상의 SUV 최대값과 상호연관을 통한 접근 방식에 의해 결정 되어야 한다.

TBR의 값이 커질수록 영역성장기법을 적용한 영역과 GTV의 차이는 커지는 것으로 나타났다. SBR (Signal-background ratio)과 상대적문턱기법에 대한 연구인 Daisne의 논문에 의하면 SBR값이 커질수록 문턱 값 수준이 작아지는 경향을 보였으며<sup>31)</sup> Brambilla의 연구에서는 문턱 값 수치와 TBR은 역수관계가 된다고 언급했다.<sup>32)</sup> 본 연구에서 비교한 영상분할기법은 영역성장기법 이지만 상대적문턱기법과 알고리즘이 유사하여 선행연구와 비슷한 결과가 도출되었다.

위에 언급된 모든 영상 인자들은 자동 영상 분할을 이용한 종양 그리기의 정확도에 영향을 미쳤다. 본 논문의 통계 결과 상 자동 영상 분할 기법 중 영역성장기법은 GTV의 크기에 가장 많은 영향을 받고 TBR에 가장 적게 영향을 받는다고 나타났지만 각각의 영상 인자들이 서로 유기적으로 영향을 미치기 때문에 이것들을 모두 고려해야 보다 정확한 종양 그리기를 수행할 수 있다. 또한, 간 전이 암은 호흡이나 내부 장기 움직임에 의한 종양 위치의 변화가 발생하므로 이러한 오차를 고려해 주어야 한다는 점이다. 4-D PET/CT (4-dimension PET/CT)장비를 이용한다면, GTV 내부의 생물학적 특징을 반영한 영역인 생물학적 종양 부피(Biological target volume; BTV)<sup>30)</sup> 그리기를 통해 선량 페인팅 기법을 적용할 수 있는 이점을 제공할 것이다.

본 연구는 이전의 FDG-PET 영상의 종양영역분할 연구에서 시도되지 않았던 간 전이 암 영상을 이용해 영상분할

연구를 진행하였으며, 이것은 PET영상을 이용한 간 전이 암의 종양 그리기에 관한 연구에 초석이 될 것이다. 또한 PET 영상에 자동영상분할기법을 적용시킬 때 영향을 미치는 영상인자들에 대해 통계적으로 분석하여 보다 객관적으로 영상분할기법의 정확성과 영상인자들 간의 관계를 규명하였다. TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub> 인자는 종양의 저 산소 영역이나 여러 가지 생리적, 생물학적 효과로 인해 발생한 종양 내부의 SUV 섭취 불균등도의 영향을 보기 위해 제안한 것으로 추후 이와 비슷한 연구를 진행 시 이용할 수 있을 것이다.

결론적으로 영역성장기법이 본 연구 결과에서는 가장 정확한 분할 기법이며 이 기법의 정확도에 영향을 많이 미치는 인자는 GTV의 크기와 TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>이었다. GTV의 크기가 작고 TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>값이 작은 영상의 경우는 영역성장기법의 정확도가 높았지만 그렇지 않은 경우는 오히려 상대적문턱기법의 정확도가 높은 경우도 있었다. 그러므로 자동 영상 분할을 시행하기 전에 위와 같은 영상인자들을 고려하여 적절한 자동 영상 분할 기법을 이용한다면 그리기의 정확도를 높일 수 있을 것이다. 또한 방사선치료 계획 수립 시 자동 영상 분할 기법을 이용한다면 객관적인 종양 그리기로 인해 보다 최적화된 방사선량 분포에 기여할 수 있을 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, et al: Radiotherapy for liver metastases: A review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82(3):1047-1057 (2012)
2. Lock MI, Hoyer M, Bydder SA, et al: An international survey on liver metastases radiotherapy. *Acta Oncologica* 51:568-574 (2012)
3. Liu LX, Zhang WH, Jiang HC: Current treatment for liver metastases from colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 9(2): 193-200 (2003)
4. Gasent Blesa JM, Dawson LA: Options for radiotherapy in the treatment of liver metastases. *Clin Transl Oncol* 10:638-645 (2008)
5. Parlak C, Topkan E, Sonmez S, Onal C, Reyhan M: CT-versus coregistered FDG-PET/CT-based radiation therapy plans for conformal radiotherapy in colorectal liver metastases: a dosimetric comparison. *Jpn J Radiol* 30(8):628-634 (2012)
6. Zaidi H, Veas H, Wissmeyer M: Molecular PET/CT imaging-guided radiation therapy treatment planning. *Acad Radiol* 16(9):L1108-1133 (2009)
7. Kao CH, Hsieh TC, Yu CY, et al: 18F-FDG PET/CT-based gross tumor volume definition for radiotherapy in head and neck cancer: a correlation study between suitable uptake value threshold and tumor parameters. *Radiat Oncol* 76(5) (2010)

8. **Wanet M, Lee JA, Weynard B, et al:** Gradient-based delineation of the primary GTV on FDG-PET in non-small cell lung cancer: a comparison with threshold-based approaches CT and surgical specimens. *Radiother Oncol* 98(1):117-125 (2011)
9. **Chua SC, Groves AM, Kayani I, et al:** The impact of 18F-FDG PET/CT in patients with liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:1906-1914 (2007)
10. **Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al:** Colorectal liver metastases: CT, MR imaging and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology* 237(1):123-131 (2005)
11. **Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF:** Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): A meta-analysis. *Radiology* 224(3):748-756 (2002)
12. **Grégoire V, Haustermans K, Geets X, Roels S, Lonneux M:** PET-based treatment planning in radiotherapy: A new standard? *J Nucl Med* 48(1):68S-77S (2007)
13. **Lee JA:** Segmentation of positron emission tomography image: some recommendations for target delineation in radiation oncology. *Radiother Oncol* 96(3):302-307 (2010)
14. **Zaidi H, Naqa IE:** PET-guided delineation of radiation therapy treatment volumes: a survey of image segmentation techniques. *Eur J Nucl Med Imaging* 37(11):2165-2187 (2010)
15. **Hatt M, Cheze-le Rest C, van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, Visvikis D:** Impact of tumor size and tracer uptake heterogeneity in (18)F-FDG PET and CT non-small cell lung cancer tumor delineation. *J Nucl Med* 52(11):1690-1697 (2011)
16. **Vees H, Senthamizhchelvan S, Miralbell R, Wever DC, Ratib O, Zaidi H:** Assessment of various strategies for 18F-FET PET-guided delineation of target volumes in high-grade glioma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36(2):182-193 (2009)
17. **Hong R, Halama J, Bova D, Sethi A, Emami B:** Correlation of PET standard uptake value and CT window-level thresholds for target delineation in CT-based radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67(3):720-726 (2007)
18. **Nestle U, Kerp S, Schaefer-Schuler A, et al:** Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 46(8):1342-1348 (2005)
19. **van Baardwijk A, Baumert BG, Bosmans G, et al:** The current status of FDG-PET in tumour volume definition in radiotherapy treatment planning. *Cancer Treat Rev* 32:245-260 (2006)
20. **Geets X, Lee JA, Lonneux M, Grégoire V:** A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34(9):1427-1438 (2007)
21. **Paulino AC, Koshy M, Howell R, Schuster D, Davis LW:** Comparison of CT- and FDG-PET-defined gross tumor volume in intensity modulated radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61(5):1385-1392 (2005)
22. **Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, et al:** FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in pre-operative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 70(5):1423-1426 (2008)
23. **Day E, Betler J, Parda D, et al:** A region growing method for tumor volume segmentation on PET images for rectal and anal cancer patients. *Med Phys* 36(10):4349-4358 (2009)
24. **Graves EE, Quon A, Loo BW Jr:** RT\_Image: an open-source tool for investigating PET in radiation oncology. *Technol Cancer Res Treat* 6(2):111-121 (2007)
25. **Gonzalez RC, Woods RE:** *디지털 영상처리 3판*, 유현중 등: 피어슨에듀케이션코리아, 서울(2009), pp 839-900
26. **Bring J:** How to standardize regression coefficients. *Am Stat* 48(3):209-213 (1994)
27. **Ariff B, Lloyd CR, Khan S, et al:** Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol* 15(11):1289-1300 (2009)
28. **Biehl KJ, Kong FM, Dehdashti F, et al:** 18F-FDG PET definition of gross tumor volume for radiotherapy of non-small cell lung cancer: is a single standardized uptake value threshold approach appropriate? *J Nucl Med* 47(11):1808-1812 (2006)
29. **Basu S, Kwee TC, Gatenby R, Saboury B, Torigian DA, Alavi A:** Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38:987-991 (2011)
30. **Ling CC, Humm J, Larson S, et al:** Towards multiidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 47(3):551-560 (2000)
31. **Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Doumont T, Lonneux M, Grégoire V:** Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol* 69(3):247-250 (2003)
32. **Brambilla M, Matheoud R, Secco C, Loi G, Kerengill M, Inglese E:** Threshold segmentation for PET target volume delineation in radiation treatment planning: the role of target-to-background ratio and target size. *Med Phys* 35(4):1207-1213 (2008)



## 간 전이 암 환자의 18F-FDG PET 기반 종양 영역 정의: 영상 인자와 자동 영상 분할 기법 간의 관계분석

\*과학기술연합대학원대학교 원자력암의학,

<sup>†</sup>한국원자력의학원 방사선치료연구센터, <sup>‡</sup>한국표준과학연구원 삶의질표준측정본부

김희진\*<sup>†</sup> · 박승우<sup>†</sup> · 정해조\*<sup>†</sup> · 김미숙\*<sup>†</sup> · 유형준<sup>†</sup> · 지영훈\*<sup>†</sup> · 이철영<sup>‡</sup> · 김금배\*<sup>†</sup>

간 전이 암은 이전에는 수술을 통한 외과적 절제가 주요 치료기법이었지만 방사선 치료 기법의 발전으로 인해 점차 방사선치료의 시행이 늘어나고 있다. 18F-FDG PET 영상은 간 전이 암 진단 시 더욱 우세한 민감도와 특이도를 보이며, 치료계획용 CT 영상과 더불어 종양조직의 위치를 정의하는 중요한 영상장비로 자리매김하고 있다. 본 연구에서는 간 전이 암의 18F-FDG PET 영상에 나타난 종양영역을 영상분할기법 적용하였으며 PET영상의 여러 인자들이 영상분할기법에 미치는 영향을 알아보았다. 2009년부터 2012년까지 방사선 치료를 받은 간전이 환자들 중 18F-FDG PET/CT 촬영을 시행한 13명의 환자들의 치료계획용 CT와 PET/CT 영상을 얻었다. 그 뒤 PET 영상의 관심영역을 설정하기 위하여 3가지 영상 분할 기법인 상대적문턱기법, 기울기기법, 영역성장기법을 적용하였다. 이 결과들을 바탕으로 GTV와 각 영상 기법으로 구현된 종양 영역과 부피 비교를 시행하였으며 영상 분할 기법에 영향을 미치는 영상인자들과의 관계를 회귀 분석하였다. GTV (Gross Tumor Volume)의 평균 부피는  $60.9 \pm 65.9$  cc이며, 40% 상대적문턱값기법은  $22.43 \pm 35.3$  cc, 50% 상대적문턱값기법은  $10.11 \pm 17.9$  cc, 영역성장기법은  $32.89 \pm 36.8$  cc, 기울기기법은  $30.34 \pm 35.8$  cc로 나타났다. 기존의 GTV와 가장 유사한 영역을 나타낸 영상 분할 기법은 영역성장기법 이었다. 이 영역성장기법에 영향을 미치는 영상인자를 정량적으로 분석하기 위해 표준화 계수  $\beta$  값을 이용하였으며, GTV의 크기, TumorSUV<sub>MAX/MIN</sub>, SUV<sub>max</sub>, TBR 순으로 나타났다. 이와 같은 PET 영상인자를 반영한 영상 분할 기법을 이용해서 종양 영역을 정의한다면 보다 정확하고 일관성 있는 종양그리기를 수행할 수 있으며 궁극적으로 종양에 최적화된 방사선량을 투여할 수 있을 것이다.

**중심단어:** 자동 영상 분할, 18F-FDG PET/CT, 간 전이 암, 방사선 치료