

최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	1410570-2	연구분야 (코드)	1-2	지원 프로그램	창의과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	체적측정을 이용한 폐암 환자의 항암화학요법 반응평가						
과제책임자	성명	소속			직위		
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
	(1세부)	체적측정을 이용한 폐암 환자의 항암화학요법 반응평가			성명	소속(직위)	전공
	(2세부)				임근영	영상의학과 (의사직)	영상의학
	(3세부)						
총연구기간	2014년 2월 ~ 2015년 12월 (총 2년)	해당단계 참여 연구원 수	총: 12 명 내부: 8 명 외부: 4 명	해당단계 연구개발 비	연구비: 64,000천원 민간: 천원 계: 64,000천원		
		총연구기간 참여 연구원 수	총: 12 명 내부: 8 명 외부: 4 명	총연구개발비	연구비: 64,000천원 민간: 천원 계: 64,000천원		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암센터	기업부담금		
	계	2014.2.1~2015.12.31	64,000	64,000	소계	현금	현물
	제1차	2014.2.1~2014.12.31	40,000	40,000			
	제2차	2015.1.1~2015.12.31	24,000	24,000			
	제3차	~					
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:				상대국 연구기관명:		
위탁연구	연구기관명:				연구책임자:		

요약(연구개발성과를 중심으로 개조식으로 작성하되, 500자 이내로 작성합니다)

2016 년 03 월 11 일

과제책임자 : 임 근 영 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p>○ 폐암환자에서 항암화학치료 반응 효과를 정량적·객관적으로 평가하기 위해 컴퓨터 보조 진단 기술을 이용하여 종양의 체적을 측정함으로써, 새로운 chemotherapy response evaluation 프로토콜을 확립</p>																
<p>연구개발성과</p>	<p><정량적 성과¹⁾></p> <table border="1" data-bbox="464 707 1399 846"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치¹⁾</th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값</p> <p><정성적 성과></p> <ul style="list-style-type: none"> - 폐종양에 대한 수동 검출 ROI 데이터 확보 <ul style="list-style-type: none"> • 폐종양 검출 알고리즘 기술 구현 및 임상적 검증 완료 • 림프절 검출 알고리즘 기술 구현 및 임상적 검증 완료 • CAD 시스템 개발을 위한 기반 기술 확보 완료 					구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)	SCI 논문 편수			IF 합			기타 성과		
구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)															
SCI 논문 편수																	
IF 합																	
기타 성과																	
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<p>○ 응용 범위의 확대로 흉부 외에 타 병변들에 대한 추적 관찰을 위한 기반 기술 제공.</p> <p>○ 유사 시스템 도입 또는 개발을 원하는 타 연구 분야 종사자들에 대한 기반 기술 제공과 기술지원을 통해 2차적인 성과물을 자연스럽게 유도.</p> <p>○ 새로운 의료 전문 인력 양성 프로그램에 도입하여 의료 종사자뿐만 아니라 IT 기술 관련 종사자들을 위한 전문 교육 자료로 활용.</p> <p>○ 새로운 융합 연구 아이템 발굴을 위한 기반으로 활용.</p>																
<p>중심어 (5개 이내)</p>	<p>폐암</p>	<p>종양 반응 평가</p>	<p>종양 체적 측정</p>	<p>의료 영상</p>	<p>컴퓨터 보조 진단</p>												

< SUMMARY >

Purpose& Contents	<ul style="list-style-type: none"> ○ Establishment of a new protocol for quantitative and objective evaluation on chemotherapy response in Lung cancer patients which measures volume of tumor using CAD technology. 				
Results	<ul style="list-style-type: none"> ○ Securing ROI data of Lung cancer detected by manual. ○ Implementation of the algorithm technology for Lung cancer detection and completion of clinical validation. ○ Implementation of the algorithm technology for Lymph node detection and completion of clinical validation. ○ Ensuring basic technology for CAD system development. 				
Expected Contribution	<ul style="list-style-type: none"> ○ Providing basic technology for follow-up on the other lesions in addition to chest by expanding the range of applications. ○ Leading to secondary outcomes by providing basic technology and technical support to researchers in other fields. ○ Utilization as the educational materials for IT workers as well as healthcare personnel via introducing a new healthcare professional training program. ○ Expected to be used as a base of the unearthed items for new convergence study. 				
Keywords	Lung cancer	Chemotherapy response evaluation	Tumor volumetry	Medical image	Computer aided diagnosis

< 목 차 >

1. 연구개발과제의개요	5
2. 국내외 기술개발 현황	7
3. 연구수행 내용 및 결과	8
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도	24
5. 연구결과의 활용계획 등	25
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보	25
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적	26
8. 참여연구원 현황	26
9. 기타사항	27
10. 참고문헌	27

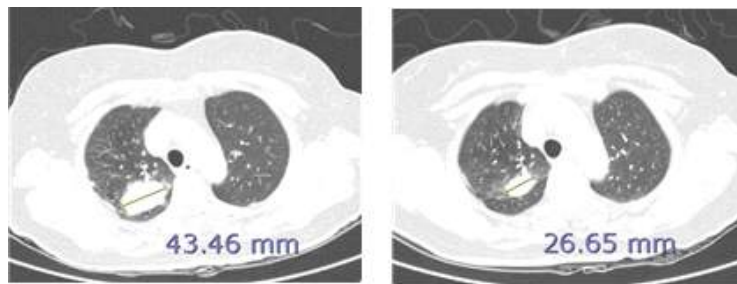
1. 연구개발과제의 개요

1-1. 연구개발 목적

- 폐암환자에서 항암화학치료 반응 효과를 정량적·객관적으로 평가하기 위해 컴퓨터 보조 진단 기술을 이용하여 종양의 체적을 측정함으로써, 새로운 chemotherapy response evaluation 프로토콜을 확립함.

1-2. 연구개발의 필요성

- 항암화학요법 후 치료 효과를 객관적으로 평가하기 위하여 2009년에 발표된 revised RECIST guideline (version 1.1)을 사용되고 있음. RECIST guideline version 1.1에서는 baseline CT에서 장경이 10mm이상인 종양과 단경이 15mm이상인 림프절을 측정 가능한 병변(measurable lesion)으로 분류하고 이중 최대 5개의 표적 병변(target lesion)을 정하여 이들의 직경의 합을 계산하여 치료에 대한 반응을 평가함.



38.6% 감소 --> Partial response

그림 1. RECIST 1.1 기준에 따른 종양의 크기 측정 및 반응 평가
(좌)항암화학요법 치료 전 (우) 항암화학요법 치료 후

- RECIST 1.1을 적용한 일차원 직경을 이용한 종양의 크기 측정은 종양의 실제 크기를 반영하기에는 한계가 있음. 좀 더 정확하게 실제 종양의 크기를 측정하고 추적 검사에서 근소한 tumor burden의 차이를 평가하기 위해서는 실제 종양의 체적을 측정하고, 이를 통해 치료 효과의 평가가 이루어지는 것이 가장 바람직함. 현재 임상에서 치료 후 종양의 반응 평가 시 사용하고 있는 RECIST criteria는 종양의 부피를 고려한 지표가 아니므로, 종양의 체적을 통한 새로운 치료 반응 평가 프로토콜을 확립하고 적용할 필요가 있음.
- 현재 종양의 크기는 판독자가 PACS (Picture Archiving & Communication System) station에서 수동으로 직경을 측정함. 이와 같은 수동 측정 방법은 추적 관찰 시 inter/intraobserver variability가 높으며 이로 인해 객관성과 정확성에 대한 신뢰도가 떨어지며 시간도 많이 소요됨. 최근에는 환자를 진단하는데 있어 컴퓨터의 다양한 영상처리 기법을 통해 보조적으로 도와주는 컴퓨터 보조 진단 기술(Computer aided diagnosis, CAD)이 급속히 발전하고 있음. 기존 임상 측정 방법에 컴퓨터 보조 진단 기술을 접목할 경우, 추적 관찰 시 종양의 반응에 대한 평가를 빠르게 할 수 있으며 정량적 측정을 통해 결과에 대한 신뢰도와 재현성을 높일 수 있음.

- 기존의 상용 체적 측정 프로그램의 경우, 새로운 기술이나 진단 및 연구 등의 목적으로 필요한 기능에 대한 integration이 어렵다는 단점이 있어, 임상에서 필요한 지표 및 기능들에 대한 빠른 integration이 가능한 병원 자체 내의 시스템이 필요함. 또한 병원 자체에서 대량의 임상 데이터를 기반으로 체적 측정 프로그램을 개발할 경우, 개발 및 검증 과정에서 프로그램의 수행 능력을 높이기 위한 수정과 보완이 즉각적으로 이루어 질 수 있으며 이를 통해 임상적으로 의미 있고, 신뢰할 수 있는 시스템의 개발이 가능함. 뿐만 아니라 실제 임상에서 사용하기 쉬운 프로그램을 개발할 수 있음.
- 본 연구는 소프트웨어 개발에 그치지 않고 체적 측정을 실제 환자에서 종양의 반응 평가에 적용하고자 하는 연구로 좀 더 객관적이고 정확한 반응 평가를 시행하는데 임상적 의의가 있음.

1-3. 연구개발 범위

- 본 연구는 CAD를 이용한 종양의 체적측정 기술 개발 및 새로운 chemotherapy response evaluation 프로토콜 확립을 위한 것으로 알고리즘 개발을 위한 임상 데이터를 확보하고 병행하여 CAD를 이용한 종양 검출 연구를 수행함. 이어서 산출된 volumetry 측정 결과를 기존 RECIST 결과와 비교 및 통계적 분석을 통한 검증 작업을 수행하고, 최종단계에서는 volumetry를 이용한 새로운 chemotherapy response evaluation 프로토콜을 확립함으로써 완료함.
- 1차년도의 주요 연구범위는 기반기술의 확보를 최우선으로 하여 기초 데이터 확보와 기반 소프트웨어 프레임워크 개발 및 tumor 검출에 대한 영상처리 및 분석 알고리즘의 개발, 그리고 개발된 알고리즘에 대한 검증 및 평가이며, 그림 2의 붉은색 표기부분에 해당함.
- 2차년도의 주요 연구범위는 1차년도에 이어 기초 데이터 확보를 마무리하고, lymph node 검출에 대한 영상처리 및 분석 알고리즘의 개발, 알고리즘에 대한 검증 및 평가. f/U에 대한 분석이 가능한 통합 CAD 시스템의 개발과 더불어 RECIST 및 volume간 비교 분석, 최종적으로 volumetry를 통한 평가 프로토콜을 확립하는 것임. 그림 2의 푸른색 표기부분에 해당함.

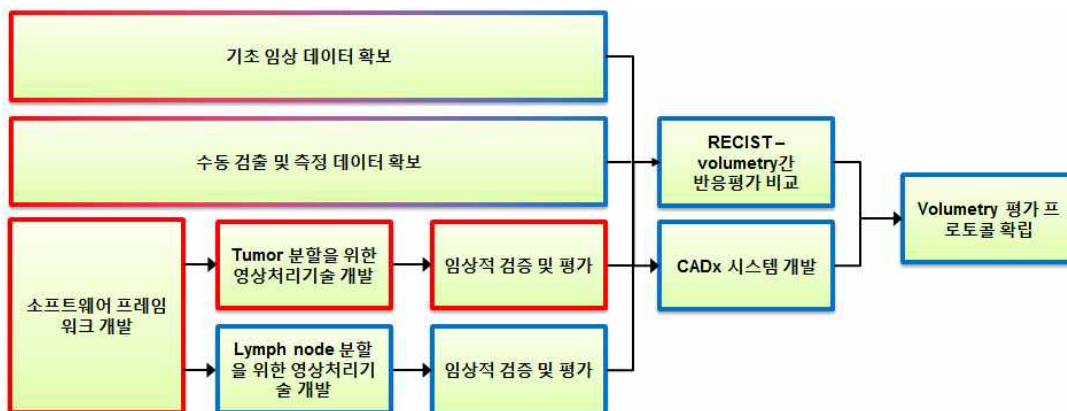


그림 2. 연구범위 및 수행방법

2. 국내외 기술개발 현황

- Volumetry는 폐, 간, 직장 등의 여러 장기에서 병변의 정확한 크기를 측정하고 병변의 크기의 변화를 평가하기 위해 이용되고 있음.
- 폐의 경우 주로 volumetry를 이용한 폐 결절 분석에 대한 연구가 보고되고 있음.
 - CT를 기반으로 작은 폐 결절의 체적을 이용하여 결절의 크기 증가 속도를 구했을 때 13개의 폐 결절 중 5개의 악성 결절의 배가시간(doubling time)이 177일 미만임. (Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. Radiology 2000;217:251-256.)
 - 63개의 폐 결절에서 volumetry를 이용하여 구한 doubling time을 이용하였을 때 악성 결절을 진단하는데 있어 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)가 각각 91%, 90%였고, 98%의 높은 음성예측도(negative predictive value)를 보임.(Revel MP, Merlin A, Peyrard S, Triki R, Couchon S, Chatellier G, et al. Software volumetric evaluation of doubling times for differentiating benign versus malignant pulmonary nodules. AJR Am J Roentgenol 2006;187:135-142.)
- 치료 반응 평가에 volumetry를 이용하기 위한 연구도 진행되고 있음.
 - 폐암의 표적 치료 후 기존의 일차원적 직경(unidimensional diameter) 측정방법보다 종양의 체적을 측정했을 때 변화를 더 민감하게 알 수 있음.(Zhao B, Schwartz LH, Moskowitz CS, Ginsberg MS, Rizvi NA, Kris MG. Lung cancer: computerized quantification of tumor response--initial results. Radiology 2006;241:892-898.)
 - 자동 체적 측정(automated volumetry)과 수동 측정(manual measurement)을 비교하였을 때 자동 체적 측정을 이용한 경우 환자 반응 평가에 있어 판독자간의 유의한 불일치가 없었으나 수동 측정을 이용한 경우 반응 평가에 있어 24%의 불일치가 있다고 보고됨.(Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C. Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria. Eur Radiol 2006;16:781-790.)
- 종양의 체적 측정을 이용할 경우 종양의 크기 변화를 더 객관적이고 정확하게 평가할 수 있는 것으로 보고되어 있음. 그러나 대부분은 폐 결절을 중심으로 한 연구로 본 연구의 목표와 같이 림프절을 포함한 모든 병변에 대한 치료 후 volumetry를 이용한 반응 평가에 대한 연구는 보고되어 있지 않음. Volumetry를 이용하여 종양의 반응 평가를 시행할 경우 RECIST guideline과는 다른 새로운 complete response, partial response, stable disease, progressive disease의 기준을 적용해야 할 수 있으나 이에 대한 연구는 아직 미미한 상태임.

3. 연구수행 내용 및 결과

1차년도

(2014.2.1. ~ 2014.12.31)

1 기초 임상 데이터 수집 및 데이터베이스 구축

- 임상팀이 2010-2012년 3년 동안 국립 암센터를 내원하여 폐암 진단을 받고 chemotherapy 받은 환자 중 임상 시험에 참가 하여 RECIST 1.1 guideline에 따라 주기적인 반응 평가가 이루어진 환자 총 188명 중 80명의 영상 데이터를 확보함.
- 영상 데이터는 임상 기록, 병리 기록을 포함하여 수집하였으며, 모든 기록을 익명화한 후 성별, 연령별 코드로 분류하여 데이터베이스화 함. 영상 데이터는 DICOM 3.0 표준에 기반하여 512x512의 크기를 가지는 24비트 영상이며 2.5 slice thickness로 촬영된 영상을 수집하였음.
- 수집된 데이터는 추후 알고리즘의 단계적 개발을 위해 각 영상의 난이도에 따라 상·중·하로 구분지어 분류하였음.
- 자체 개발된 소프트웨어를 통해 수동 검출된 ROI를 이용하여 병변의 체적을 측정하였으며, 측정된 결과는 수집된 기록과 함께 관리하였음.

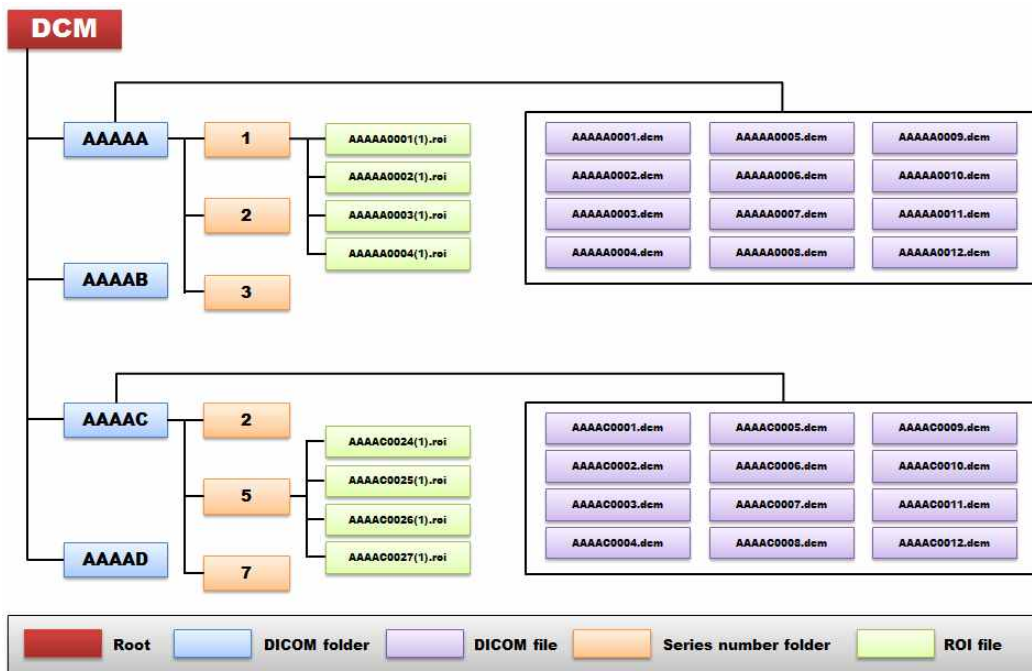


그림 3. 본 연구팀에서 수집한 CT 영상 데이터 관리 구조

2 종양의 Volumetry에 대한 연구 및 기술 구현

- 영상의 볼륨 재구성 기법 및 영상 개선 알고리즘 연구 및 기술 구현
 - 볼륨 재구성 기법을 기술 구현하여 DICOM으로 수집된 CT 영상 시리즈를 volume으로 만들고, 이를 Axial plan, Coronal plan, Sagittal plan으로 각각 재구성하였음. 재구성한 각 plan들은 좌표 연동을 통해 개발된 뷰어에서 각각의 plan들 간에 유기적인 좌표 이동이 가능하도록 구현함.

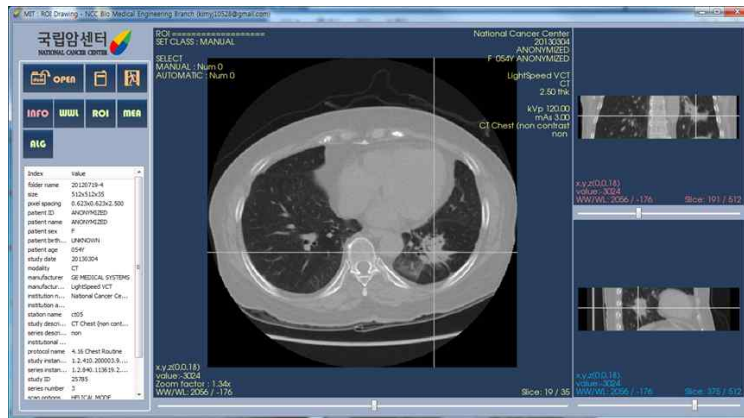


그림 4. 본 연구팀이 CT 영상을 볼륨 재구성 기법을 통해 MPR(Axial, Coronal, Sagittal plan)로 자체 구현한 프로그램

- 일반적으로 많이 사용되는 중간값(Median), 평균값(Mean), 가우시안(Gaussian) 필터의 경우 잡음제거에는 양호한 성능을 나타내나 경계 손실이 빈번하게 발생하여 영상 분할 시 정확도 저하의 원인으로 작용하기도 함. 이러한 문제점을 보완하기 위해 최근에 많이 사용되고 있는 양측성 필터(Bilateral filter)를 개선 알고리즘으로 채택하여 구현함. 양측성 필터는 널리 알려진 이방성 확산(Anisotropic diffusion) 필터의 문제점을 보완한 필터로서 가장 큰 특징은 잡음을 제거함과 동시에 영상의 경계를 효과적으로 보존할 수 있다는 점이며 두 개의 파라미터(smoothing, range)를 사용자가 설정함으로써 필터링 강도를 제어할 수 있음.

○ 3차원 종양 검출 알고리즘 연구 및 기술 구현

- 본 연구에서는 알고리즘 적용 시, 초기 seed의 위치와 최대 알고리즘 제한 범위를 사용자가 설정해줌으로써, 알고리즘의 정확성 향상과 불필요한 연산을 방지하고 연산 속도 향상 등의 효과를 얻고자 함. 사용자는 검출하고자 하는 종양의 대표 slice에서 종양 위에 마우스를 위치시키고, Rectangle ROI를 통해 최대 알고리즘 제한 범위를 설정함.

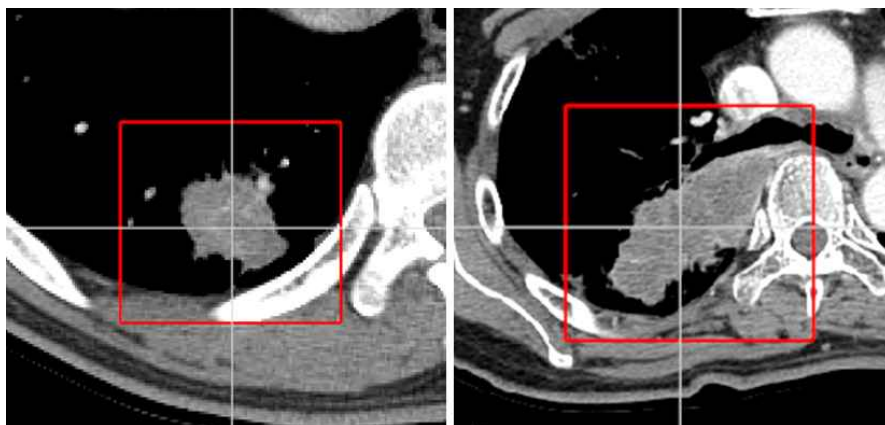


그림 5. 초기 ROI 설정 예

- 본 연구에서 사용한 주 종양 검출 알고리즘은 본 연구진이 자체 개발한 3D Virtual Sphere Region Growing method로, 이 알고리즘은 3차원 영역 확장 기법의 변형으로 지역 적응적 확장 조건에 따라 3차원 구(sphere)를 굴러가며 영역 확장을 하는 기법임. 기존의 3D seed

region growing(SRG) 알고리즘과는 달리 지역 적응적인 동적 확장 조건을 설정해줌으로써, 종양의 경계에서 좀 더 정확한 영역 확장이 가능함. 또한 영역 확장 시, 픽셀 단위로 확장하는 것이 아닌 3차원 구를 seed를 기점으로 종양 내에서 굴러가며 영역을 확장할 수 있게 하여 혈관이나 다른 조직으로 leakage가 발생하지 않도록 함.

- 1차 알고리즘 테스트 시 3차원 구의 크기를 정적으로 설정하여 테스트를 수행하였음. 이때, 작은 크기의 종양이나 종격동에 붙어 있는 종양들 중 일부에서 구 마스크의 크기가 너무 크거나 작아 제대로 영역 확장이 이루어지지 않는 문제점을 발견함. 이에 기존 3D Virtual Sphere Region Growing method에서 3차원 구의 크기를 때에 따라 적응적으로 결정할 수 있도록 알고리즘을 수정하여 2차 알고리즘 테스트를 수행함. 그 결과, 종양의 크기에 따라 구 마스크의 크기가 자동으로 설정되어 적절하게 종양이 검출되는 것을 확인할 수 있었음.

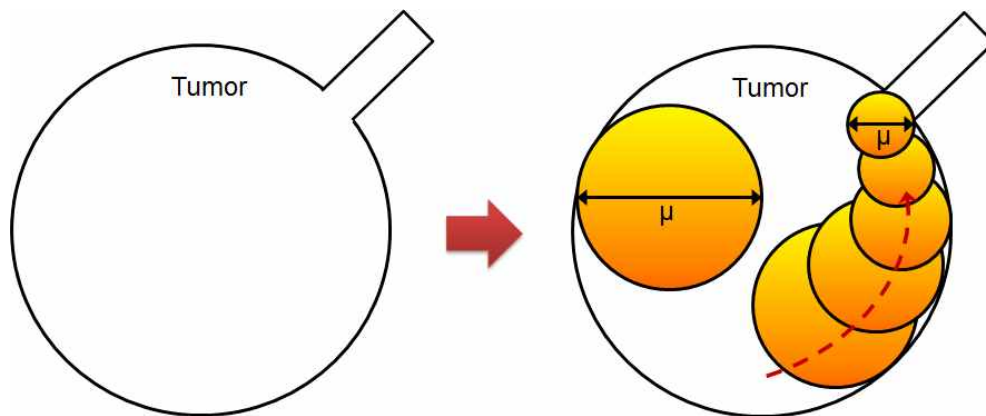


그림 6. 3D Virtual Sphere Region Growing method의 개념

○ 종양 검출 알고리즘의 임상적 검증 및 평가

- 수집된 환자 188명의 1476 case 중 201개의 case를 무작위로 선택하여 개발된 알고리즘의 성능에 대한 검증과 평가를 수행함. 알고리즘 성능에 대한 검증은 수동으로 측정된 결과와 반자동 알고리즘을 통해 측정된 결과를 pixel-by-pixel로 비교하여 진행하였으며 상·중·하로 분류된 각 데이터 세트에 대하여 각각 수행하였음. 아래 그림 7은 동일한 case에서의 수동과 반자동 측정 결과를 나타냄.

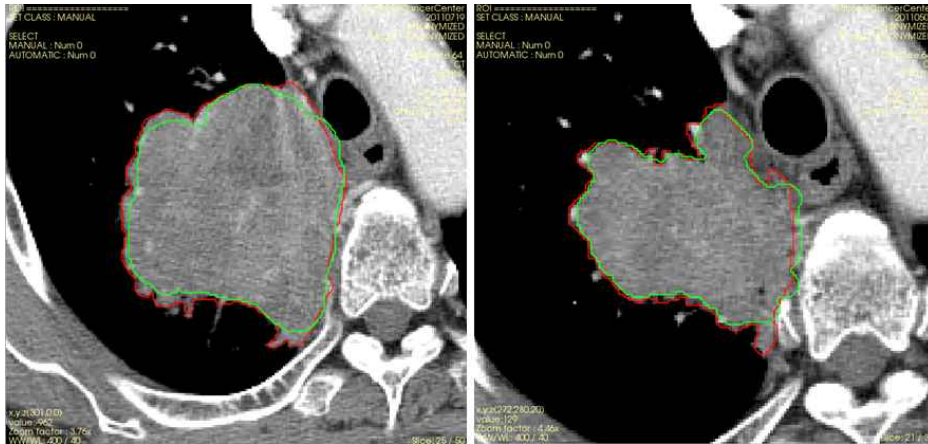


그림 7. 수동 및 반자동 측정 결과(적:수동 측정, 녹:반자동 측정)

- 각 데이터 세트에 대해 수동 측정 결과와 반자동 측정 결과의 pixel-by-pixel 비교를 통해 TP(True Positive), FP(False Positive), TN(True Negative), FN(False Negative)를 구하였으며, 이 지표들을 통해 Dice's Similarity Coefficient(DSC)와 sensitivity, specificity를 계산하여 다음 표 1과 같은 결과를 얻을 수 있었음. 난이도에 따른 각 데이터 세트에서 DSC 측정 결과, 난이도 하에서 0.832, 난이도 중에서 0.840, 난이도 상에서 0.683의 수치를 보였음. 특히, 난이도 하와 난이도 중에 대한 데이터 세트에서는 높은 유사도를 보였음.

	난이도 상	난이도 중	난이도 하	전체
DSC	0.683	0.840	0.832	0.744
Sensitivity	0.621	0.800	0.744	0.685
Specificity	0.999	0.999	0.999	0.999

<표 1> 수동 및 반자동 측정 결과 간 유사도 평가 결과

- 아래 표 2에서 본 연구 결과를 최근 보고된 타 유사 연구 결과들과 비교하였을 때, 본 연구진의 데이터 개수가 상대적으로 많음에도 불구하고 DSC가 비슷하거나 더 높은 수치를 보이고 있는 것을 확인할 수 있음.

방법	데이터	결과
Gu, Yuhua, et al. "Automated delineation of lung tumors from CT images using a single click ensemble segmentation approach." Pattern recognition 46.3 (2013): 692-702.	15 case	SI 78.29(vs Reader1) SI 77.72(vs Reader2)
Guo, Yu, et al. "Automatic Lung Tumor Segmentation on PET/CT Images Using Fuzzy Markov Random Field Model." Computational and Mathematical Methods in Medicine 2014 (2014).	7 case	DSC 0.85±0.013
Cui, Hui, et al. "Topology constraint graph-based model for non-small-cell lung tumor segmentation from PET volumes." Biomedical Imaging (ISBI), 2014 IEEE 11th International Symposium on. IEEE, 2014.	20 case	DSC 0.791
<u>proposed method (3D Virtual Sphere Region Growing method)</u>	201 case	high level : DSC 0.683 average level : DSC 0.840 low level : DSC 0.832 total : DSC 0.744

<표 2> 타 연구들과의 비교

- 수동 방법과 반자동 방법으로 측정된 체적 간에 차이를 보기 위해 각 방법을 통해 volume 을 측정하고 Pearson' s correlation을 통해 상관관계분석을 수행하였음. 그 결과, 두 방법을 통한 체적간의 상관관계는 데이터 세트 난이도 상에서 0.846, 난이도 중에서 0.990, 난이도 하에서 0.939, 전체 0.895의 매우 강한 양의 상관관계를 보였음(표 3).

	난이도 상	난이도 중	난이도 하	전체
Correlation (p=0.01)	0.846	0.990	0.939	0.895

<표 3> 수동 및 반자동 측정 결과 간 상관관계 분석 결과

- 또한 수동과 반자동으로 측정된 체적간의 일치도를 평가하기 위해 Bland-Altman plot 분석을 수행한 결과 그림 8과 같은 그래프를 얻을 수 있었으며, 각 난이도에 따른 데이터 세트에서 모두 95% 이상이 신뢰구간 내에 분포하여 수동과 반자동 측정 방법 간의 높은 일치도를 확인할 수 있었음.

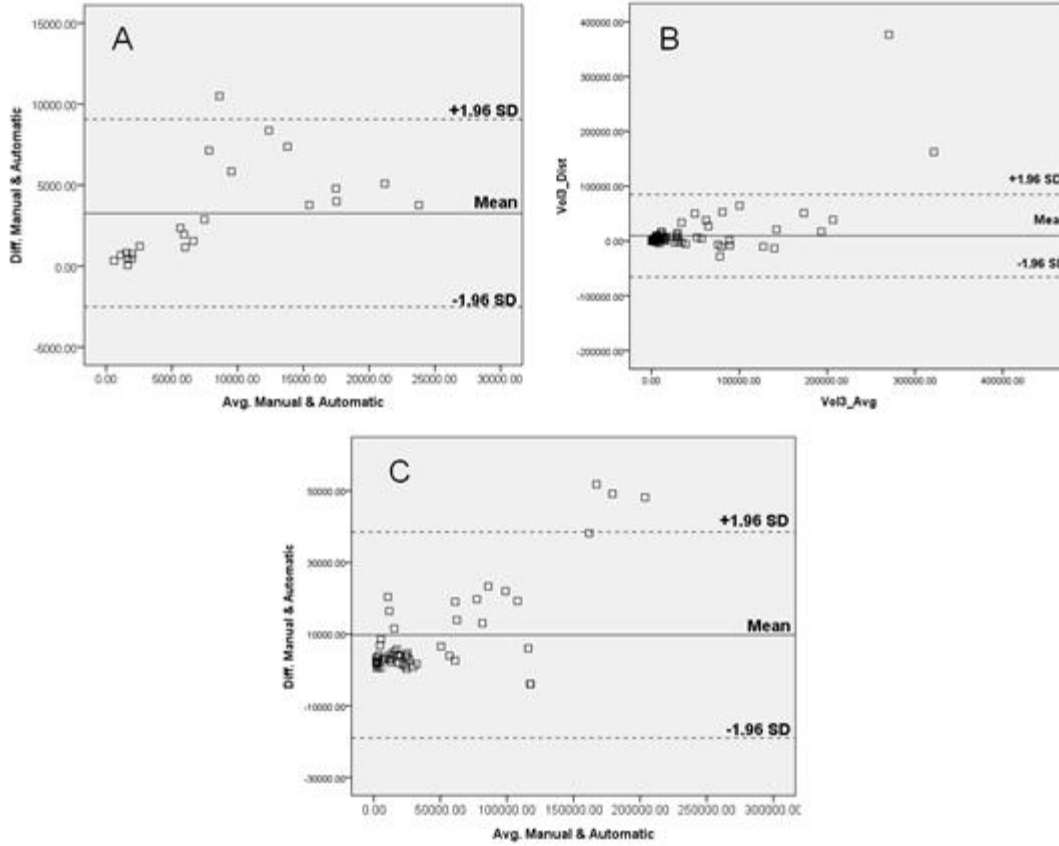


그림 8. Bland-Altman plot 분석 결과, A)난이도 하, B)난이도 중, C)난이도 상

○ 종양의 Volumetry에 대한 연구 및 기술 구현

- 수동 또는 개발된 반자동 검출 방법을 통해 검출된 결과의 volume을 측정하였음. volume 측정은 검출된 종양 영역 내의 pixel의 개수를 세고, 이에 영상의 pixel spacing을 곱하여 계산하였음. 이때 pixel spacing은 DICOM 영상의 header 내에서 x축과 y축의 pixel spacing(tag: 0028,0030) 정보와 slice thickness(tag: 0018,0050) 정보를 획득한 후 3개의 정보를 모두 곱하여 계산하였음.
- eq. : $\text{pixel count} * x \text{ axis pixel spacing} * y \text{ axis pixel spacing} * \text{slice thickness}$
- 계산된 volume의 정보는 mm³ 단위로 계산되었으며, 계산된 volume의 결과는 그림 14와 같이 프로그램에 표시되며, 텍스트(.txt) 파일로 저장되도록 하였음.

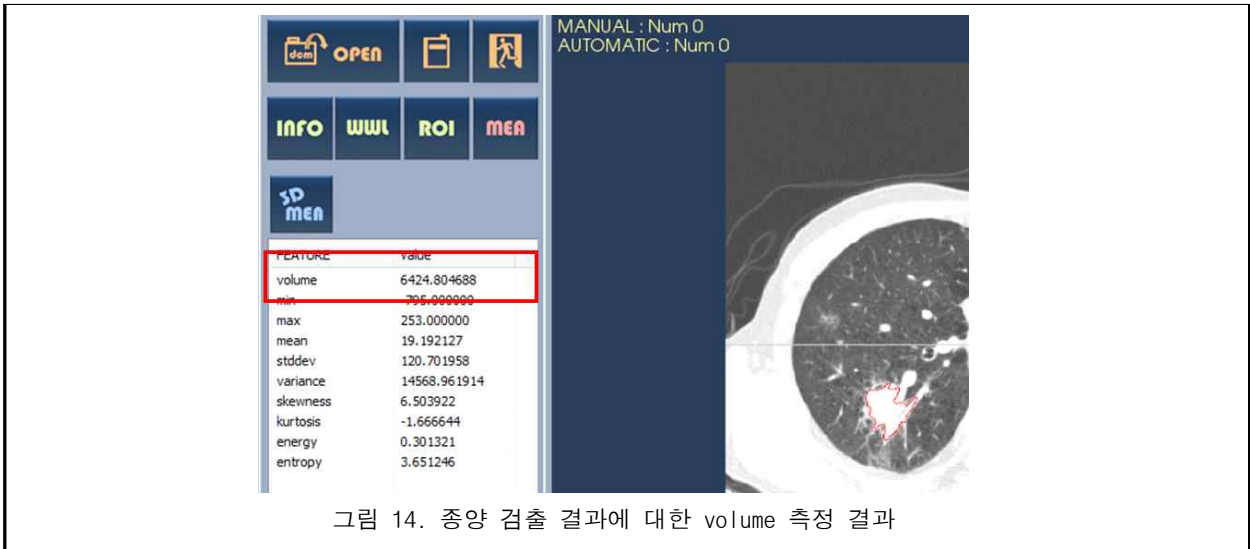


그림 14. 종양 검출 결과에 대한 volume 측정 결과

2차년도 (2015.1.1. ~ 2015.12.31)

1 기초 임상 데이터 수집 및 데이터베이스 구축

- 총 188명의 데이터 중 1차년도에 확보하지 못한 108명의 영상 데이터를 확보함.
- 영상 데이터는 1차년도와 같은 방법으로 수집하였음. 데이터는 각 환자의 f/U에 따라 병변 별로 분류하였으며, 병변 검출에 대한 난이도를 기록함. 수집된 영상 데이터에 대하여 자체 개발된 소프트웨어를 통해 병변이 위치한 모든 슬라이스에서 병변의 외곽을 수동으로 ROI를 그려 검출하였으며, 모든 ROI는 case별로 각각 저장 및 관리하였음.

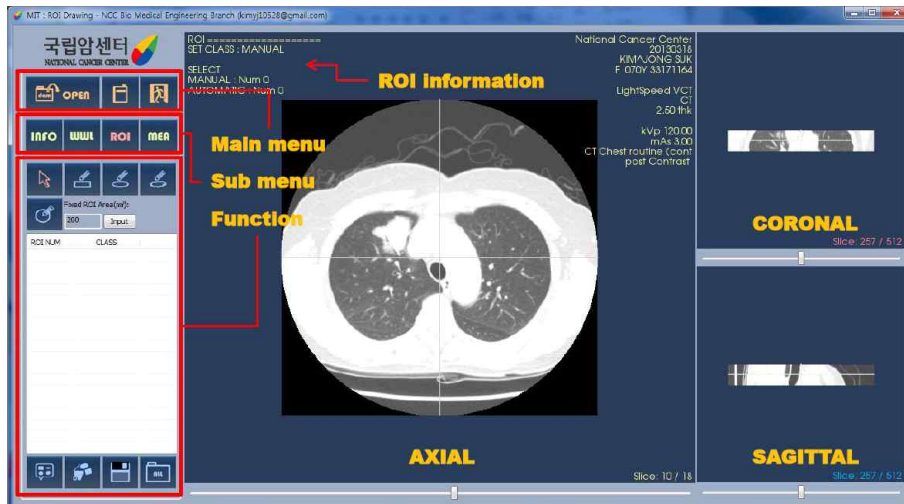


그림 15. 자체 개발한 수동 병변 검출 프로그램

2 종양의 Volumetry에 대한 연구 및 기술 구현

- 3차원 종양 검출 알고리즘 개선 연구 및 기술 구현
 - 본 연구진은 1차년도에 개발한 prototype의 3차원 종양 검출 알고리즘을 보완 및 개선하여

성능 및 안정성을 향상시키고 알고리즘을 정립하였음.

$$S(x, y, z) = \{(x_i, y_i, z_i) | (x_i - x)^2 + (y_i - y)^2 + (z_i - z)^2 \leq r^2\}$$

$$C(x, y, z) = \{(x_j, y_j, z_j) | (x_j, y_j, z_j) \in S(x, y, z) \wedge (x_j, y_j, z_j): \delta_1(x, y, z, RG) \leq g(x_j, y_j, z_j) \leq \delta_2(x, y, z, RG)\}$$

$$\theta(S(x, y, z), C(x, y, z)) = \begin{cases} 1, & \text{if } S(x, y, z) - C(x, y, z) = \emptyset \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

center position = (x, y, z).

makes a sphere using a given radius $r \rightarrow S(x, y, z)$

If all voxels in the virtual sphere are applicable ($\theta(S(x, y, z), C(x, y, z)) = 1$) to the condition ($\delta_1(x, y, z, RG), \delta_2(x, y, z, RG)$), extend the region (RG).

$$\delta(x, y, z, RG) = \text{mean}(RG) \pm (\text{stdev}(RG) * b)$$

Repeat the region growing algorithm with changing the size of the radius r .

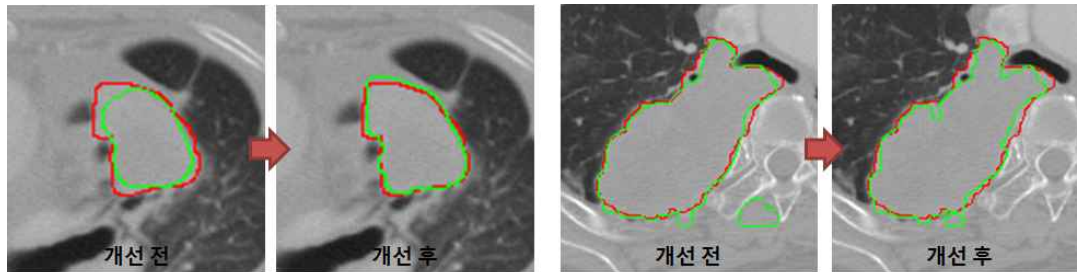


그림 16. 종양 검출에 대한 개선 전과 후의 예 (적: 수동 검출, 녹: 자동 검출)

- 3차원 렌더링 기술을 통해 3차원 공간상에서의 종양의 위치 및 형태를 쉽게 파악할 수 있도록 함. 종양을 제외한 모든 장기 영역은 volume rendering으로 표현하고, 검출된 종양은 surface rendering을 통해 표현하여 결과에서 종양이 쉽게 눈에 띄도록 설계함.

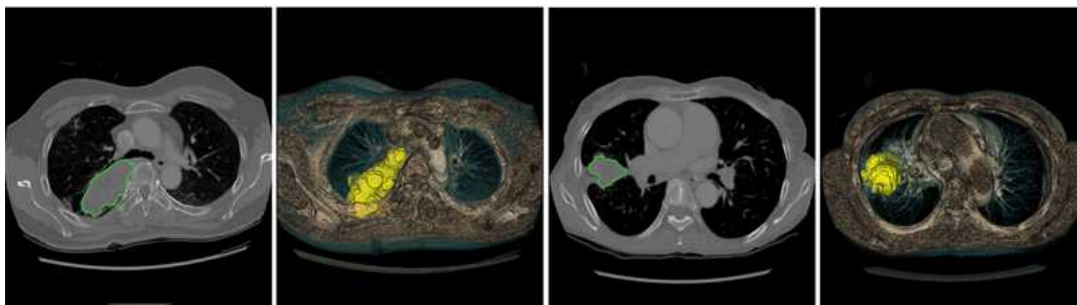


그림 17. 종양 검출에 대한 3차원 렌더링 결과의 예

○ 종양 검출 알고리즘의 임상적 검증 및 평가

- 개선된 종양 검출 알고리즘에 대하여 성능에 대한 검증과 평가를 수행함. 1차년도와 동일한 201개의 case에 대해 진행하였으며, 각 데이터 세트에 대해 수동 측정 결과와 반자동 측정 결과 간에 pixel-by-pixel 비교를 통해 TP(True Positive), FP(False Positive),

TN(True Negative), FN(False Negative)를 구하고, 이 지표들을 통해 Dice' s Similarity Coefficient(DSC)와 sensitivity, specificity를 계산하여 다음 표4와 같은 결과를 얻을 수 있었음.

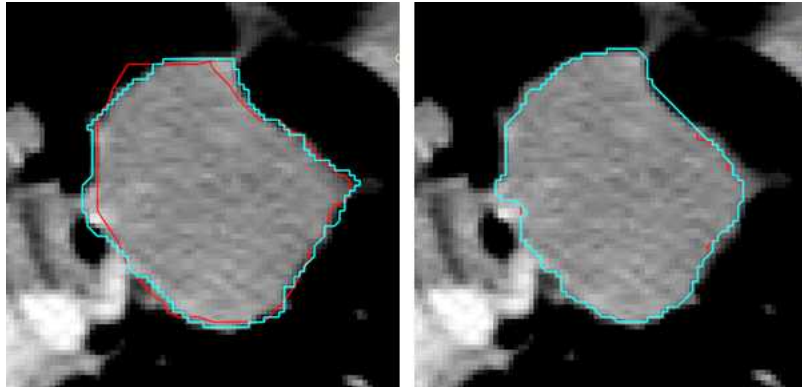
	난이도 상		난이도 중		난이도 하	
	개선 전	개선 후	개선 전	개선 후	개선 전	개선 후
DSC	0.683	0.701	0.840	0.847	0.832	0.898
Sensitivity	0.621	0.640	0.800	0.820	0.744	0.858
Specificity	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999
Correlation	0.846	0.896	0.990	0.945	0.939	0.995

<표 4> 수동 및 반자동 측정 결과간 유사도 평가 결과

- 난이도에 따른 각 데이터 세트에서 DSC 측정 결과, 개선 전의 결과에서는 난이도 하에서 0.832, 난이도 중에서 0.840, 난이도 상에서 0.683의 수치를 보였음. 반면, 개선 후 결과에서는 난이도 하에서 0.898, 난이도 중에서 0.847, 난이도 상에서 0.701로 모든 난이도에서 DSC가 높아진 것을 확인할 수 있었음. 이와 같은 결과는 sensitivity와 correlation에서도 같은 경향으로 개선 후 결과가 좋아졌으며, specificity는 모든 난이도에서 개선 전과 후에서 0.999의 동일한 결과를 보임.
- 수집된 모든 데이터 중 50개의 case를 랜덤하게 선택하여 2명의 전문가가 각각 수동과 개발된 검출 방법을 통해 종양을 검출하고, 이에 대한 inter-observer간에 sensitivity와 DSC를 측정하여 각각 비교하였음. 그 결과, observer간 모두 0.8 이상의 높은 sensitivity와 DSC를 보였으며, 각각의 observer가 반복적으로 개발된 검출 방법을 통해 종양을 검출하였을 경우, variation이 거의 없는 것으로 확인됨.

Observer	Semi-automatic	Sensitivity	DSC
Observer 1	Semi-automatic 1	0.856	0.889
	Semi-automatic 2	0.857	0.891
Observer 2	Semi-automatic 1	0.821	0.873
	Semi-automatic 2	0.822	0.873

<표 5> Inter-observer간 유사도 평가 결과



Observer1과 Observer2의 수동 검출 결과(빨강색:Observer1, 하늘색:Observer2) Observer1과 Observer2의 자동 검출 결과(빨강색:Observer1, 하늘색:Observer2)

그림 18. Inter-observer 검출 결과

- 랜덤하게 선택된 50개의 case에 대하여 ICC(Inter-observer Correlation Coefficient)를 통해 수동 검출 방법과 개발된 검출 방법에 따른 inter-observer 관계를 비교 및 검증하였음. 그 결과, 수동 검출 방법을 통해 종양을 검출하였을 경우, ICC가 0.999($p < 0.001$)였던 반면, 개발된 검출 방법을 통해 종양을 검출하였을 경우 ICC가 1.000($p < 0.001$)로 더 높은 신뢰도를 보였음. 또한 bland-altman plot을 통해 observer간 일치도를 비교해보았을 때, 수동 검출 방법보다 개발된 검출 방법을 사용하였을 때 observer간 차이가 적은 것을 확인할 수 있었음.

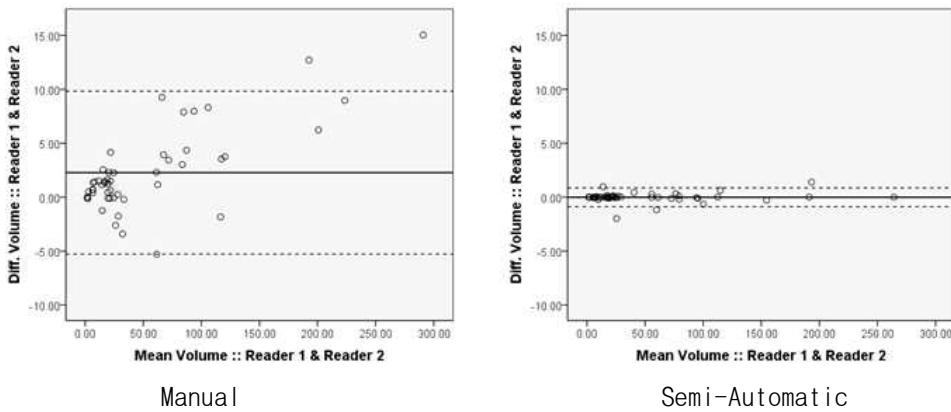


그림 19. 수동 및 개발된 검출 방법에서의 Inter-observer correlation bland-altman plot

○ 3차원 림프절 검출 알고리즘 연구 및 기술 구현

- 림프절은 폐 안에 위치한 종양에 비해 주변 조직과 화소값의 차이가 미세하여 화소값 기반의 알고리즘으로는 한계가 있음. 이에 알고리즘이 주변 조직과의 차이에 민감하게 반응할 수 있도록 수정하였고 화소의 에너지를 이용한 Active Contour Model(ACM) 기반의 알고리즘을 추가적으로 연구함.

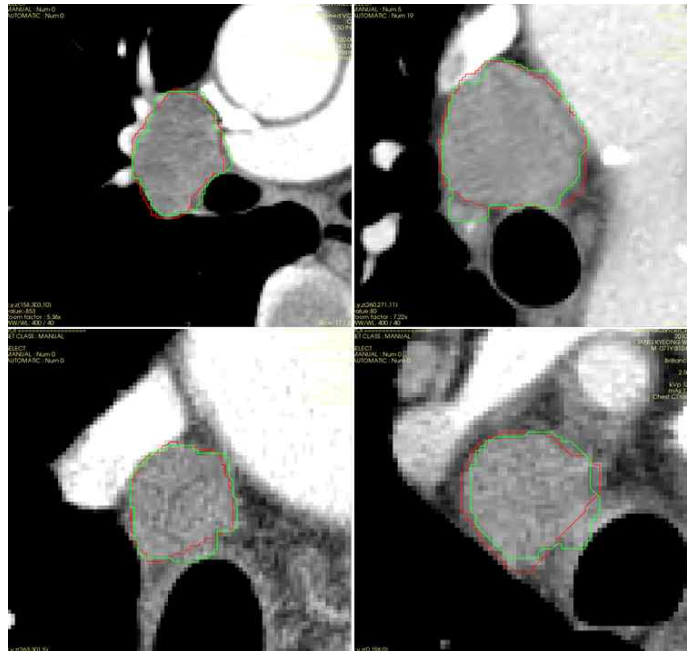


그림 20. 림프절 검출 결과의 예 (적:수동검출결과, 녹:반자동검출결과)

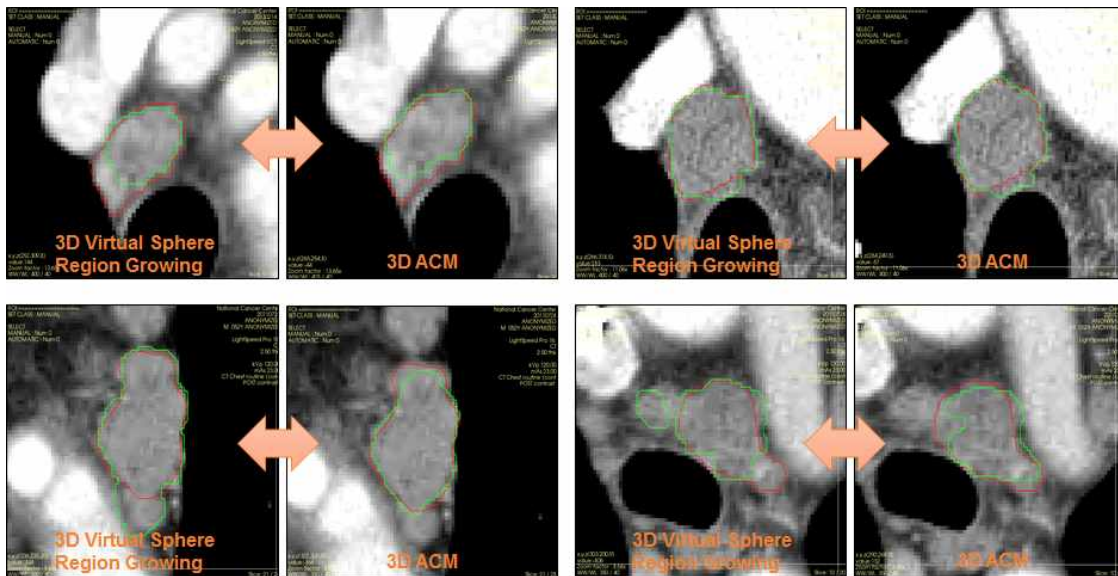


그림 21. 기존 3D Virtual sphere region growing 알고리즘의 결과와 3D ACM 알고리즘 결과간 비교 (적:수동검출결과, 녹:반자동검출결과)

- ACM은 이미지 외곽 데이터를 사용하는 외부 에너지(External energy)와 곡선의 형태(Curvature)를 유지하려는 내부 에너지(Internal energy)를 더하여 에너지가 최소화되는 방향으로 폐쇄점들이 반복적으로 이동하며 객체의 윤곽선을 그려나가는 방법임. 림프절 내 초기 시작점을 시작으로 3차원에서 ACM을 이용하여 림프절의 외곽선을 검출하는 알고리즘을 구현하여 적용하였을 때, 기존 알고리즘과 비교하여 향상된 결과를 보임.(그림 21)

○ 3차원 림프절 검출 알고리즘의 임상적 검증 및 평가

- 3D Virtual sphere region growing 알고리즘과 3D ACM 알고리즘 각각에 대해 림프절 case에서 랜덤하게 선택된 30개의 case에 대해 알고리즘 성능에 대한 검증과 평가를 수행함.

각 데이터 세트에 대해 수동 측정 결과와 반자동 측정 결과 간에 pixel-by-pixel 비교를 통해 TP(True Positive), FP(False Positive), TN(True Negative), FN(False Negative)를 구하고, 이 지표들을 통해 Dice's Similarity Coefficient(DSC)와 sensitivity, specificity를 계산하였음.

Algorithm	Sensitivity	Specificity	Accuracy	DSC
3D Virtual sphere region growing	76.95	99.95	99.92	0.74
3D ACM	74.05	99.96	99.93	0.75

<표 6> 3D Virtual sphere region growing 알고리즘과 3D ACM 알고리즘에서의 유사도 평가 결과

- 표6의 결과를 보면, Sensitivity는 3D Virtual sphere region growing 알고리즘이 조금 더 좋은 수치를 보였으나, 그 외의 specificity와 accuracy, DSC에서는 3D ACM이 더 좋은 결과를 보였음. 3D Virtual sphere region growing 알고리즘이 sensitivity에서만 더 좋은 결과를 보이고, 그 외의 항목에서는 낮은 결과를 보인 것은 3D Virtual sphere region growing 알고리즘이 3D ACM보다 FN은 더 적은 반면, FP가 더 많았기 때문임. 이는 3D Virtual sphere region growing 알고리즘은 3D ACM 알고리즘에 비해 림프절 영역이 아닌 영역까지 over segmentation된 영역이 많았다는 것이며, 3D ACM은 3D Virtual sphere region growing 알고리즘보다 림프절 영역에 대해 under segmentation 되었다는 것으로 해석할 수 있음.

	3D Virtual sphere region growing	3D ACM
Correlation	0.82	0.96

<표 7> 3D Virtual sphere region growing 알고리즘과 3D ACM 알고리즘에서 수동 검출과 반자동 검출 결과의 상관관계 분석 결과

- 각 알고리즘에서 수동 검출과 반자동 검출 결과의 상관관계를 분석해보면, 3D Virtual sphere region growing보다 3D ACM 알고리즘에서 수동 검출과 반자동 검출 결과의 correlation이 월등히 높았음. 이는 3D Virtual sphere region growing 알고리즘은 림프절 영역이 아님에도 불구하고 불규칙하게 over segmentation된 영역이 많고, 3D ACM 알고리즘은 림프절 영역에 대해 under segmentation 되나 모든 case들에 대하여 항상 일정하게 under segmentation되기 때문으로 해석됨.

3 기존의 RECIST guideline과 volumetry를 이용한 반응 평가 비교

- 반응 평가 비교를 위해 의료기록에서 RECIST 평가를 통해 수집된 diameter와 volumetry를 통해 수집된 체적을 환자별로 정리함.

- 환자별로 diameter와 volume이 정리된 통합 데이터를 통해 각 평가 방법 간에 차이를 비교 및 분석함.
- RECIST 평가를 통해 수집된 diameter 및 두 개의 수동 측정된 volume(manual1, manual2), 반자동 측정된 volume(semi-auto) 총 4가지 평가 결과 간에 pearson' s 상관분석을 수행함.

	diameter	manual1	manual2	semi-auto
diameter	1			
manual1	0.386	1		
manual2	0.422	0.891	1	
semi-auto	0.390	0.904	0.900	1

<표 8> RECIST 평가를 통해 수집된 diameter와 수동 및 반자동 측정된 volume간의 상관관계 분석 결과

- 그 결과, RECIST를 통해 평가된 diameter는 manual1($r=0.386, p<0.01$), manual2($r=0.422, p<0.01$), semi-auto($r=0.390, p<0.01$)와 모두 보통의 유의한 상관관계를 가지는 것으로 나타났으며, 어느 정도의 상관성은 있으나 전체적으로 높지 않은 상관관계를 보였음.
- 수동으로 측정된 manual1과 manual2간에는 0.891($p<0.01$)의 매우 높은 상관계수를 보였음.
- 반자동으로 측정된 semi-auto는 manual1($r=0.904, p<0.01$), manual2($r=0.900, p<0.01$)와 모두 매우 강한 상관관계를 보였으며, 이는 수동 측정된 volume인 manual1과 manual2간의 상관관계 보다 높았음.
- RECIST를 통해 평가된 diameter와 수동 및 반자동으로 측정된 volume들 간의 신뢰성 평가를 위해 ICC(Inter-observer correlation coefficient)를 측정해본 결과, 0.856($p<0.01$)의 높은 일치율을 보였음. 즉 RECIST 와 수동 및 반자동 volume 측정 결과 간에 시행한 측정이 85.6% 통계적으로 유의하게 일치함.

4 CAD 시스템 개발

- 본 연구진은 종양 및 림프절 검출을 위해 개발된 알고리즘을 통합하고, 각 환자에서의 f/U에 대한 RECIST 결과 및 volume 측정 결과의 변화를 분석하기 위한 CAD 통합 시스템을 개발하고 있음. 본 CAD 소프트웨어는 Visual Studio 2010에서 MFC 프로그래밍 언어를 통해 개발되고 있으며, 영상 처리 알고리즘을 위해 ITK(Insight Segmentation and Registration Toolkit) 버전 4.4.1과 OpenCV 버전 2.1의 라이브러리를 사용하고 있으며, 영상의 뷰어 기능을 위해 VTK(Visualization Toolkit) 버전 5.10.1의 라이브러리를 사용하고 있음. 임상 진단에 효과적이고 직관적인 인터페이스 개발을 통해 임상에 최적화된 시스템이 되도록 실질적 유저인 의사와 유기적 피드백을 통해 유저 인터페이스 및 기능들에 대한 개발이 이루어지고 있음. 종양이나 림프절의 변화에 따른 RECIST 및 체적 수치는 기본적으로 스프레드시트에 출력하도록 하고 있으며, 추가적으로 수치 데이터를 그래프 형식으로 가시화 할 수 있도록 개발함.

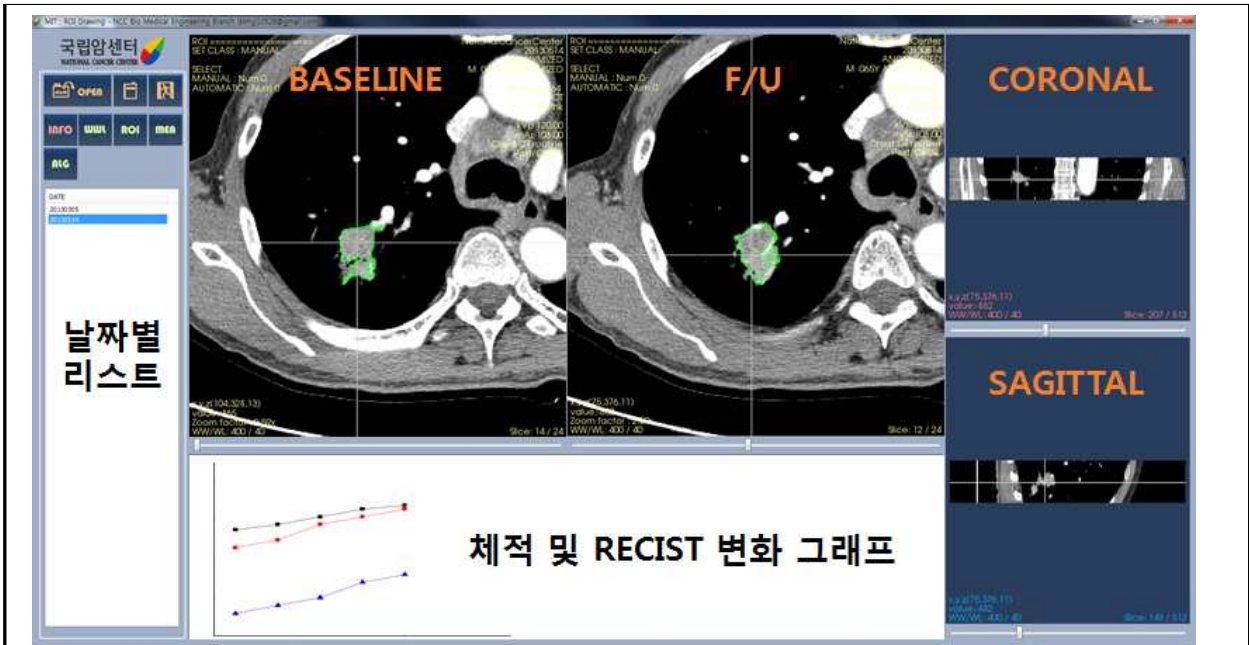


그림 24. CAD 소프트웨어

5 CAD를 이용한 chemotherapy의 치료 반응 평가 및 volumetry를 통한 chemotherapy response 평가 프로토콜 확립

- 본 연구진은 CAD 시스템을 이용하여 실험군을 대상으로 chemotherapy 치료 반응에 대한 추적 관찰 결과를 임상적으로 평가하고, 종양의 체적 지표가 가지는 임상적 유용성 및 신뢰성에 대한 검증을 수행하였음.
- RECIST와 volumetry 결과간의 상관관계분석(Pearson's correlation) 및 신뢰도분석(Inter-observer correlation coefficient) 결과, 서로간에 유의한 상관관계와 높은 일치율을 보였으나, 이는 각각의 측정 결과들을 통합하여 f/U에서의 변화율을 배제하고 전체적으로 측정된 결과만을 대상으로 분석하였을때의 결과임.
- 이에 본 연구진은 각 환자에서의 f/U에서의 변화율을 계산하고, 변화율에 대한 RECIST 및 volumetry 간의 상관관계를 분석하였음. 이때 각 환자에서 변화율에 대한 데이터가 너무 작으면 결과에 대한 신빙성이 떨어지므로, baseline과 f/U를 포함하여 총 4번의 측정자료(변화율에 대한 데이터는 총 3개)가 있는 환자들만을 대상으로 하였음.
- RECIST(diameter) 및 두 번의 수동 volume 측정 결과(manual1, manual2), 반자동 volume 측정 결과(semi-auto)에서의 변화율을 계산하고, 이에 대한 상관관계(Pearson's correlation)를 분석한 결과, diameter는 manual1($r=0.42$, $p<0.01$), manual2($r=0.45$, $p<0.01$), semi-auto($r=0.45$, $p<0.01$) 모두와 보통의 유의한 상관관계를 가지는 것으로 나타났으나 전체적으로 높지 않은 상관관계를 보였음.

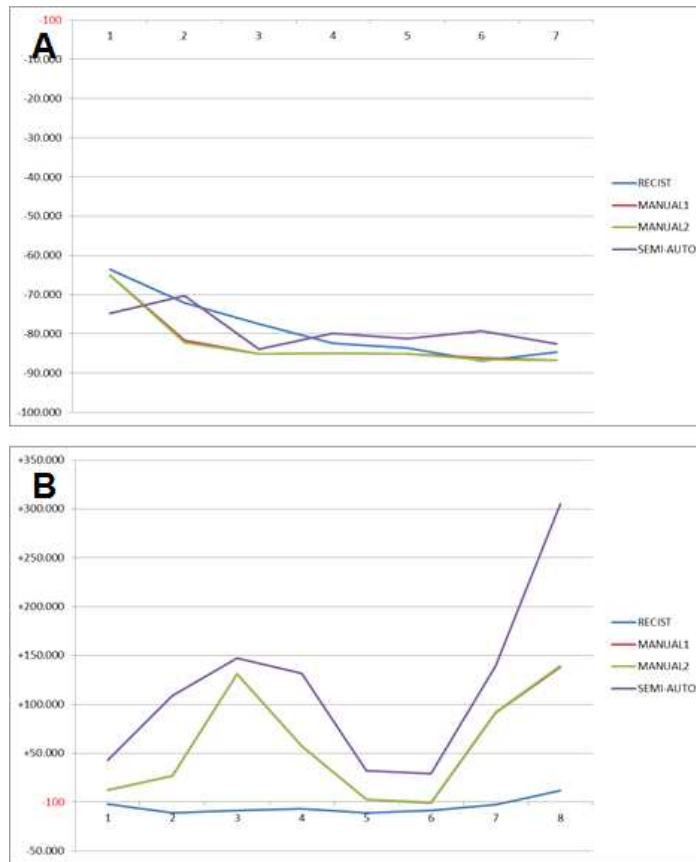


그림 25. RECIST 및 volumetry 변화율에 대한 그래프 (A) 측정 결과 간에 높은 상관분석 결과를 보인 예, (B) 측정 결과 간에 낮은 상관분석 결과를 보인 예

- 이와 같은 결과는 RECIST와 volume간에 어느 정도 상관관계는 있으나 아직까지는 국제적 표준으로 사용되고 있는 RECIST를 대신하여 임상적으로 volumetry 값을 사용하기에는 다소 무리가 있는 결과로 사료됨.
- 하지만 본 연구 결과들을 분석해보면 RECIST보다 volumetry가 좀 더 종양의 변화에 있어서 sensitivity한 정보를 제공할 수 있기 때문에 기존 RECIST 결과에 추가적인 지표로서 volumetry를 사용하는 것이 바람직한 것으로 판단됨.
- Volume을 이용한 Response criteria category의 기준을 본 연구를 통해 새로 정하는 데는 한계가 있음. RECIST 1.1 Criteria에서 이용되고 있는 diameter 변화에 상응하는 volume의 변화를 기준으로 하여 적용했을 때 비교적 높은 correlation을 보였으며 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각됨.

4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

4-1. 목표달성도

연차별목표		달성도(%)	달성내용
1차년도	기초 임상 데이터 수집 및 데이터베이스 구축	100	<ul style="list-style-type: none"> 주기적으로 chemotherapy 치료를 받은 내원 환자 188명 중 80명을 대상으로 데이터 수집 및 수동 측정 데이터 수집. 전체 목표의 약 50% 달성.
	종양의 Volumetry에 대한 연구 및 기술 구현	100	<ul style="list-style-type: none"> MPR을 기반으로 한 3차원 volumetry 전용 툴 개발 완료 영상 개선을 위한 양측성 필터 구현 완료 Lung cancer 검출 알고리즘 개발 완료(반자동) 수동 및 반자동 측정 결과 간 통계학적 비교 및 검증 완료 평균 DSC 0.785의 정확성 달성.
2차년도	기초 임상 데이터 수집 및 데이터베이스 구축	100	<ul style="list-style-type: none"> 주기적으로 chemotherapy 치료를 받은 내원 환자 188명 중 나머지 108명을 대상으로 데이터 수집 및 수동 측정 데이터 수집. 전체 목표의 100% 달성.
	종양의 Volumetry에 대한 연구 및 기술 구현	100	<ul style="list-style-type: none"> tumor 검출 알고리즘 보완 수정 완료(반자동) Lymph node 검출 알고리즘 개발 완료(반자동) 수동 및 반자동 측정 결과간 통계학적 비교 및 검증 완료
	CAD 시스템 개발	100	<ul style="list-style-type: none"> f/U 분석 가능 소프트웨어 개발 및 Lung cancer와 lymph node 검출 알고리즘 통합 가시적 레포팅 도구 개발 임상과의 유기적 피드백을 통한 성능 향상
	기존의 RECIST guideline 과 volumetry를 이용한 반응 평가 비교	100	<ul style="list-style-type: none"> RECIST 1.1 guideline에 따라 주기적인 반응 평가가 이루어진 환자를 대상으로 target lesion의 RECIST 1.1 guideline에 따른 diameter와 volumetry를 이용한 volume 데이터 통합 완료. RECIST와 volumetry 간 반응 평가 비교
	CAD를 이용한 치료 반응 평가 및 volumetry를 통한 chemotherapy response 평가 프로토콜 확립	80	<ul style="list-style-type: none"> 종양의 체적 지표가 가지는 임상적 유용성 및 신뢰성 평가

4-2. 관련분야 기여도


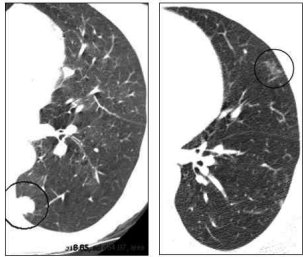
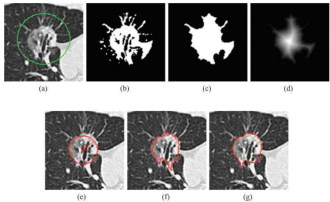
- 2기 이상의 폐 종양 자동 검출과 관련된 연구는 국내외적으로 소수 연구기관을 통해 연구되고 있는 것으로 파악되며, 국외에서는 최근 몇몇 성과들이 보고되고 있음.
- 본 연구를 통해 개발된 폐 종양 검출 알고리즘은 최근에 SCI에 등재된 타 연구 결과들보다 데이터 수가 10~30배 이상 많음에도 불구하고 우수한 정확성을 보였음.
- 본 연구의 결과를 바탕으로 기존보다 좀 더 객관적이고 정확한 종양의 반응 평가가 이루어 질 수

있으며 환자의 치료 과정에도 많은 도움이 될 것으로 생각됨.

5. 연구결과의 활용계획

- 지속적인 알고리즘의 개선과 검증을 통해 추가적인 연구가 이루어진다면 소프트웨어가 PACS 나 CT 워크스테이션 등에 탑재되어 특화된 소프트웨어로서의 활용도가 높아질 것으로 기대함.
- 임상적 면에서 본 소프트웨어를 통해 업무의 효율성을 증대시킬 수 있음. 또한 검사자의 주관적인 판단에 의존하는 진단에 대해서 객관적인 second opinion의 효과를 제공해 줄 수 있음.
- 유사 시스템 도입 또는 개발을 원하는 타 연구 분야 종사자들에 대한 기반 기술 제공과 기술지원이 가능하고 새로운 융합 연구 아이템 발굴을 위한 기반으로 활용할 수 있음.

6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

1	<p>(1) 저널명: Sanuel G. Armato III, William F. Sensakovic. (2014) Automated Lung Segmentation for Thoracic CT. Radiology and Surgery, 1011-1021.</p> <p>(2) 특징: 폐 영상에서 rolling-ball 알고리즘을 이용하여 흉막종피종을 자동으로 검출하는 방법 제안</p> <p>(3) 결과: 82명의 환자 데이터에 대한 평균 sensitivity 71%, false-positive 0.4</p>	
2	<p>(1) 저널명: Lawrence R. Goodman., Meltem Gulsun., Lacey Washington., Paul G. Nagy., Kelly L. Piacsek. (2005). Inherent Variability of CT Lung Nodule Measurements In Vivo Using Semiautomated Volumetric Measurements. American Journal of Roentgenology, 989-994 .</p> <p>(2) 특징: semiautomated volumetric과 characterization 알고리즘을 이용하여 nodule를 검출하는 방법을 제안</p> <p>(3) 결과: 450명의 환자 데이터를 대상으로 97%의 검출율을 보임</p>	
3	<p>(1) 저널명: Yongqiang Tan., Lawrence H., Schwartz., Binsheng Zhao, (2013) Segmentation of lung lesions on CT scans using watershed, active contours, and Markov random field. Medical Physics, 1-10.</p> <p>(2) 특징: watershed와 active contour를 이용하여 nodule의 영역분할하는 방법을 제안</p> <p>(3) 결과: 32개의 Phantom CT영상에서 69%의 검출률을 보였으며 반복측정에서의 ICC는 0.998</p>	

7. 연구개발과제의 대표적 연구실적

번호	구분 (논문 /특허 /기타)	논문명/특허명/기타	소속 기관 명	역할	논문게재지/ 특허등록국가	Impact Factor	논문게재일 /특허등록일	사사여부 (단독사사 또는 중복사사)	특기사항 (SCI여부/인 용횟수 등)
1	논문	Development of 3D Semi-automatic Segmentation Method for Lung Cancer Volumetry on Chest CT	국립암센터	교신저 자	3차원방사선 상학회논문 지		2014.12.	단독사사	

8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
	국립암센터					
	임근영					

9. 기타사항

○

10. 참고문헌

- Yankelevitz DF, Reeves AP, Kostis WJ, Zhao B, Henschke CI. "Small pulmonary nodules: volumetrically determined growth rates based on CT evaluation.," *Radiology*, 217:251?256, 2000.
- Revel MP, Merlin A, Peyrard S, Triki R, Couchon S, Chatellier G, et al. "Software volumetric evaluation of doubling times for differentiating benign versus malignant pulmonary nodules.," *AJR Am J Roentgenol*, 187:135?142, 2006.
- Zhao B, Schwartz LH, Moskowitz CS, Ginsberg MS, Rizvi NA, Kris MG. "Lung cancer: computerized quantification of tumor response--initial results.," *Radiology*, 241:892?898, 2006.
- Marten K, Auer F, Schmidt S, Kohl G, Rummeny EJ, Engelke C. "Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria.," *Eur Radiol*, 16:781?790, 2006.
- R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2014," *CA. Cancer J. Clin.*, 64(1):9-29, 2014.
- K. Osterlind, "Chemotherapy in small cell lung cancer," *Eur. Respir. J.*, 18(6):1026-1043, 2001.
- N. Thatcher, M. Ranson, S. M. Lee, R. Niven, and H. Anderson, "Chemotherapy for non-small cell lung cancer," *Ann. Oncol.*, 6(1):S83-S95, 2000.
- E. a Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij, "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1).," *Eur. J. Cancer*, 45(2):228-47, 2009.
- B. Zhao, L. Schwartz, and C. Moskowitz, "Lung Cancer: Computerized Quantification of Tumor Response-Initial Results 1," *Radiology*, 241(3):892-898, 2006.
- B. van Ginneken, C. M. Schaefer-Prokop, and M. Prokop, "Computer-aided diagnosis: how to move from the laboratory to the clinic.," *Radiology*, 261(3):719-32, 2011.
- K. Marten, F. Auer, S. Schmidt, G. Kohl, E. J. Rummeny, and C. Engelke, "Inadequacy of manual measurements compared to automated CT volumetry in assessment of treatment response of pulmonary metastases using RECIST criteria.," *Eur. Radiol.*, 16(4):781-90, 2006.
- Y. Gu, V. Kumar, L. O. Hall, D. B. Goldgof, C.-Y. Li, R. Korn, C. Bendtsen, E. R. Velazquez, A. Dekker, H. Aerts, P. Lambin, X. Li, J. Tian, R. a Gatenby, and R. J. Gillies, "Automated Delineation of Lung Tumors from CT Images Using a Single Click Ensemble Segmentation Approach.," *Pattern Recognit.*, 46(3):692-702, 2013.
- N. Medicine, R. Prince, and A. Hospital, "Topology Constraint Graph-Based Model for Non-Small-Cell Lung Tumor Segmentation from PET Volumes," 1243-1246, 2014.
- M. Elad, "On the origin of the bilateral filter and ways to improve it.," *IEEE Trans. Image Process.*, 11(10):1141-51, 2002.

- S. Das and A. Mohan, "Medical Image Enhancement Techniques by Bottom Hat and Median Filtering," *Int. J. Electron. Commun. Comput. Eng.*, 5(4):347-351, 2014.
- a. G. Lalkhen and a. McCluskey, "Clinical tests: sensitivity and specificity," *Contin. Educ. Anaesthesia, Crit. Care Pain*, 8(6):221-223, 2008.
- V. Thada and D. Jaglan, "Comparison of Jaccard, Dice, Cosine Similarity Coefficient To Find Best Fitness Value for Web Retrieved Documents Using Genetic Algorithm," *Int. J. Innov. Eng. Technol.*, 2(4):202-205, 2013.
- P. S. Myles and J. Cui, "Using the Bland-Altman method to measure agreement with repeated measures.," *Br. J. Anaesth.*, 99(3):309-11, 2007.

자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호		1410570-2	
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	I-2			과제구분	단위
사업명	기관고유연구사업				주관
총괄과제				총괄책임자	
과제명	체적측정을 이용한 폐암 환자의 항암화학요법 반응평가			과제유형	(기초, 응용, 개발)
연구기관	국립암센터			연구책임자	임근영
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2014.2.1.~2014.12.31.	40,000		40,000
	2차년도	2015.1.1.~2015.12.31.	24,000		24,000
	3차년도				
	계	2014.02.01.~2015.12.31.	64,000		64,000
참여기업					
상대국	상대국연구기관				

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 : 2016. 03. 11.

3. 평가자(과제책임자) :

소속	직위	성명
국립암센터 영상의학과	의사직	임근영

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	임근영
----	-----

I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수, √우수, 보통, 미흡, 불량)

종양 검출 방법 알고리즘 개발 및 체적 측정에 따른 반응평가에 대한 연구는 성공적으로 수행되었다고 평가됨. 개발된 통합 소프트웨어를 이용한 자체 테스트 결과 일부 개선이 필요할 것으로 평가되나 재현성이 좋고, 준수한 Sensitivity 및 Dice' s similarity coefficient를 보이는 것을 확인하였음. 또한 체적 측정에 따른 반응평가에 대한 연구에서도 대량의 객관적 데이터를 기반으로 통계 기법에 의해 분석 및 평가되었음.

2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수, 우수, √보통, 미흡, 불량)

현 단계에서의 파급효과는 객관적으로 평가할 때 낮은 편이나 대상 병변 검출의 난이도 등 기술적인 문제나 국내에서 연구를 시도한 사례가 적다는 희소성을 고려하여 볼 때, 향후 더 많은 데이터를 통해 충분한 검증과 보완이 이루어진다면 관련 분야 연구나 기술 시장에서의 큰 파급효과가 예상됨.

3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수, √우수, 보통, 미흡, 불량)

본 과제에서 개발된 알고리즘이 현재는 흉부 종양과 림프절에 국한되었지만, 뇌와 같이 다양한 장기로의 확장이 용이하여 향후 종양 반응평가 연구들의 기반이 될 수 있을 것으로 생각되며, 임상적 측면에서도 개발된 소프트웨어를 통해 반응평가 시, 종양의 체적측정을 통해 진단의 다양성과 정확도를 높일 수 있으면서 판독 업무의 효율성을 증대시킬 수 있어 활용가치는 뛰어나다고 생각됨.

4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수, √우수, 보통, 미흡, 불량)

과제에 참여한 모든 연구원들이 열정적으로 연구를 수행하였으므로 성실도가 높다고 평가됨.

5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, √미흡, 불량)

연구 진행 단계에서는 종양 검출을 위한 관련 기술 확보에 중점을 두고 진행되어 현 단계에서는 다소 성과가 미흡하다고 생각되나 현재 소프트웨어 및 기술 개발이 완료되어 논문을 통한 성과 보고를 준비 중이며, 이와 병행하여 지적재산권의 가능성을 검토 중임. 또한 본 연구 진행을 통해 확보된 기술과 관련하여 학회 발표를 통해 우수상을 수상하는 등의 성과 보였으며, 현 단계의 성과들을 지속적으로 발전시켜, 과제 종료 후에도 더 많은 성과물들이 도출할 계획임.

II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체평가
기초 임상 데이터 수집 및 데이터베이스 구축	20	100	주기적으로 chemotherapy 치료를 받은 내원 환자 총 188명에 대한 데이터 수집 및 수동 측정 데이터 수집 완료.
종양의 Volumetry에 대한 연구 및 기술 구현	20	100	tumor 및 lymph node 검출 알고리즘 개발 완료. tumor는 평균 DSC 0.815, lymph node는 평균 DSC 0.75의 정확성 달성.
CAD 시스템 개발	10	100	f/U 분석 가능 소프트웨어 개발 및 Lung cancer와 lymph node 검출 알고리즘 통합 가시적 레포팅 도구 개발
기존의 RECIST guideline과 volumetry를 이용한 반응 평가 비교	25	100	RECIST와 volumetry 간 반응 평가를 비교 진행 완료. RECIST를 기준으로 두 명의 수동 측정 결과 간에 각각 0.386(p<0.01), 0.442(p<0.01), 반자동 측정 결과와 0.390(p<0.01)의 correlation. RECIST 및 volumetry간에 0.856(p<0.01)의 ICC.
CAD를 이용한 치료 반응 평가 및 volumetry를 통한 chemotherapy response 평가 프로토콜 확립	25	80	종양의 체적 지표가 가지는 임상적 유용성 및 신뢰성 평가 완료. f/U에서의 변화율에 대한 상관분석 결과, RECIST를 기준으로 두 명의 수동 측정 결과 간에 각각 0.42(p<0.01), 0.45(p<0.01), 반자동 측정 결과와 0.45(p<0.01)의 correlation.
합계	100		

III. 종합의견

1. 연구개발결과에 대한 종합의견

연구 초기단계에서 목표한 기술들에 대한 확보는 당초 목표대비 100% 완료했다고 평가됨. 알고리즘 성능 향상에 대한 집중으로 일부 계획 수정이 있었으나 현재 변경된 계획에 따라 무난하게 진행되고 있으며, 계획에 따라 모든 연구가 마무리됨.

2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

기존에 계획된 바와 달리 연구 진행 계획에 일부 수정은 있었으나, 체적 측정 시 보다 정확한 결과를 얻기 위해 중앙 검출 알고리즘의 성능을 개선하는 과정에서 불가피하게 변경된 계획이었으며, 현재는 아무런 차질없이 연구가 진행 및 완료되었음.

3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

연구 완료 후에도 지속적으로 검증과 보완을 통해 보다 정확한 기술 확보에 집중할 계획이며, 연구 결과를 기반으로 타 병변으로의 확장 및 응용의 가능성이 높다고 판단되어 추가적 연구에 대해 긍정적으로 검토 중에 있음.

IV. 보안성 검토

o 연구책임자의 보안성 검토의견, 연구기관 자체의 보안성 검토결과를 기재함

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

1. 연구책임자의 의견

--

2. 연구기관 자체의 검토결과

--