



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0137285
(43) 공개일자 2024년09월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/055 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)

G06T 7/00 (2017.01)

(52) CPC특허분류

A61B 5/055 (2022.01)

A61B 5/0033 (2018.08)

(21) 출원번호 10-2023-0030510

(22) 출원일자 2023년03월08일

심사청구일자 2023년03월08일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

한국과학기술원

대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)

(72) 발명자

임유진

서울 성북구 길음로9길 50 914동 2202호

전승혁

대전광역시 유성구 대학로 291 (구성동) 한국과학기술원

김소운

서울 강남구 선릉로130길 20 106동 1402호

(74) 대리인

특허법인지담

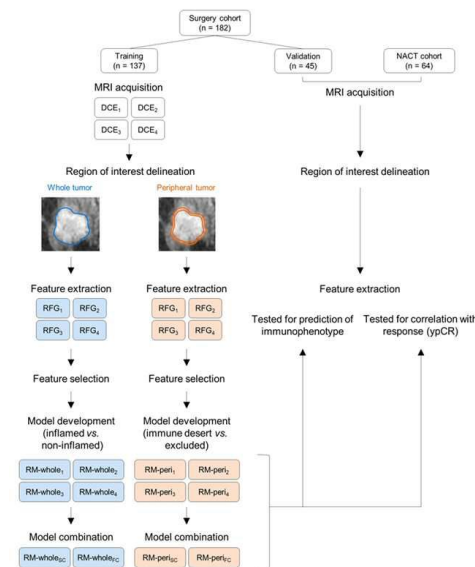
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **종양미세환경의 면역표현형 분석을 위한 라디오믹스 기반의 방법 및 시스템**

(57) 요약

본 발명은 종양미세환경의 면역표현형 분석 방법 및 시스템에 관한 것으로, 본 발명의 분석 방법 및 시스템은 하나의 이미지가 아닌 순차적으로 얻은 복수개의 이미지 각각의 종양 전체부 및 종양 주변부의 라디오믹스 특징을 분석하여 유방암과 같은 고형암의 종양미세환경에서 면역표현형을 비침습적으로 정확하게 예측할 수 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61B 5/4312 (2013.01)

G06T 7/0012 (2013.01)

G06T 2207/10088 (2013.01)

G06T 2207/30068 (2013.01)

G06T 2207/30096 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711166917

과제번호 2021R1C1C1005297

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)

연구과제명 항암방사선치료 전후 면역학적 종양미세환경의 변화를 추적 관찰할 수 있는 비침습적 라디오믹스-면역표현형 모델 개발에 관한 연구

기 여 율 1/1

과제수행기관명 경희대학교

연구기간 2021.03.01 ~ 2024.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

대상 암 환자로부터 순차적으로 얻은 복수개의 종양 이미지를 각각 종양 전체부 및 종양 주변부로 구획화하는 단계;

상기 종양 전체부 및 종양 주변부 각각에 대해 순차적 이미지 별 라디오믹스 특징을 추출하는 단계;

상기 종양 전체부에서 추출된 특징을 통합하고, 상기 종양 주변부에서 추출된 특징을 통합하는 단계; 및

상기 통합된 특징으로부터 얻어진 점수를 분석하여 면역 활성화(immune inflamed), 면역 배제(immune excluded) 및 면역 결여(immune desert) 상태를 구분하는 단계;를 포함하는 종양미세환경의 면역표현형 분석 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 복수개의 종양 이미지는 조영제가 주입된 대상 암 환자로부터 60초 내지 80초 간격으로 얻어진 조영 증강 MRI 이미지인 것인, 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 복수개의 종양 이미지는 4개의 이미지(제1 내지 제4 이미지)가 순차적으로 얻어진 것이고,

제1 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLCM_correlation, NGTDM_complexity, GLCM_sum entropy, GLSZM_large zone low gray-level emphasis, GLSZM_large zone high gray-level emphasis 및 variance 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 GLCM_informational measure of correlation 2, NGTDM_strength, GLCM_energy, GLSZM_zone-size variance, NGTDM_busyness, NGTDM_coarseness, GLRLM_run-length variance, GLCM_entropy 및 Energy 중 적어도 1개 이상이며,

제2 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLSZM_large zone high gray-level emphasis, GLCM_maximum probability, GLSZM_large zone low gray-level emphasis, GLCM_difference entropy 및 GLCM_informational measure of correlation 2 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 GLCM_informational measure of correlation 1, NGTDM_busyness, Energy 및 GLSZM_zone-size variance 중 적어도 1개 이상이며,

제3 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLCM_difference entropy, GLCM_maximum probability, GLSZM_low gray-level zone emphasis 및 GLCM_difference entropy 중 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 Uniformity 및 GLCM_agreement 중 적어도 1개 이상이며,

제4 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 variance 및 GLCM_difference entropy 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 Volume, NGTDM_coarseness, Energy, GLSZM_zone-size variance 및 GLCM_informational measure of correlation 1 중 적어도 1개 이상인, 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 이상인 경우 면

역 활성화(immune inflamed) 상태로 판단하는 것인, 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 미만이고, 상기 종양 주변부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 0.193 미만인 경우 면역 결여(immune desert) 상태로 판단하는 것인, 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 미만이고, 상기 종양 주변부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 0.193 이상인 경우 면역 배제(immune exclude) 상태로 판단하는 것인, 방법.

청구항 8

대상 암 환자로부터 순차적으로 얻은 복수개의 종양 이미지를 각각 종양 전체부 및 종양 주변부로 구획화하는 이미지 영역 설정부;

상기 종양 전체부 및 종양 주변부 각각에 대해 순차적 이미지 별 라디오믹스 특징을 추출하는 라디오믹스 특징 추출부;

상기 종양 전체부에서 추출된 특징을 통합하고, 상기 종양 주변에서 추출된 특징을 통합하는 라디오믹스 특징 통합부; 및

상기 통합된 특징으로부터 얻어진 점수를 분석하여 면역 활성화(immune inflamed), 면역 배제(immune excluded) 및 면역 결여(immune desert) 상태를 구분하는 면역표현형 분석부;를 포함하는 종양미세환경의 면역표현형 분석 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 종양미세환경의 면역표현형 분석을 위한 라디오믹스 기반의 방법 및 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 의료계에서 진단 목적으로 사용 중인 CT·MRI·PET/CT 등의 의료영상은 해부학적인 정보뿐만 아니라 유전자 및 단백질 분자 수준의 정보를 포함하고 있다. 라디오믹스(radiomics)는 의료 영상 데이터로부터 정밀한 병리·생물학적 정보를 추출하고자 영상에 내재된 다양한 특징들을 추출하고 이러한 결과를 진단 및 치료 목적으로 활용하는 학문 분야이다. 일반적으로 라디오믹스에서는 영상 획득, 영상 분할, 특징 추출 및 정량화 분석의 과정을 통해 영상을 픽셀 단위로 분석하여 다양한 임상병리학적 인자들과의 관련성을 분석할 수 있다.

[0004] 종양의 면역표현형은 CD8 세포독성 T 세포의 양과 해당 세포들의 공간적 분포에 따라 면역 활성화(immune inflamed) 및 면역 비활성(immune non-inflamed) 상태로 나눌 수 있고, 면역 비활성은 면역 배제(immune excluded) 및 면역 결여(immune desert) 상태로 나눌 수 있다. 면역 활성화 상태의 종양 조직에서는 많은 양의 면역 세포와 함께 종양미세환경 내 항종양면역반응의 활성도가 높은 상태이며 암 면역 치료를 통해 좋은 효과를 얻을 수 있다. 면역 결여 상태에서는 종양미세환경 내 면역 세포가 거의 관찰되지 않으며 항종양면역 반응의 영향을 거의 받지 않는 상태를 의미한다. 면역 배제 상태의 경우, 조직 상에 관찰되는 면역 세포의 총량은 충분히 많음에도 불구하고 해당 세포들이 종양 조직 내부로 침투하지 못하고 외측 경계나 섬유 조직에 붙잡힌 상태로

종양의 변연부를 따라서만 주로 관찰되는 특징을 가진다. 같은 암종 내에서도 이처럼 서로 다른 면역표현형이 관찰되는데, 구체적인 면역표현형 정보 분석을 분석하면 환자의 예후 및 치료 반응을 예측할 수 있다.

[0005] 최근 임상종양학에서 종양미세환경에서의 면역학적 상태를 예측하는 바이오마커의 중요성이 대두되고 있지만 현재로서는 해당 부위에 침습적인 조직 생검 또는 수술적 절제를 통해 종양 조직을 획득해야만 종양의 면역학적 상태를 확인할 수 있다는 문제가 있고, 조직 생검을 하더라도 종양 조직의 극히 일부분을 얻어서 평가하기 때문에 종양 내 면역 반응의 이질성(heterogeneity)을 파악할 수 없다.

[0006] 유방암 분야의 라디오믹스 기반 연구들은 진단 영상을 기반으로 분자 아형, 특정 치료에의 반응, 종양의 재발 등을 예측하거나 환자의 생존 등 예후 결과와의 관련성을 증명해왔다. Li 등은 미국 NCI의 TCGA/TCIA 데이터베이스를 통해 MRI 영상의 라디오믹스 분석 결과를 통해 환자별 분자 아형(molecular subtype)을 높은 분별력으로 예측할 수 있음을 주장하였고, Braman 등은 MRI 영상으로 유방암 환자들의 선행항암화학요법(neoadjuvant chemotherapy; NACT)에 따른 병리학적 완전 관해(pathologic complete response) 여부를 예측하였다. 이러한 보고들이 라디오믹스 모델을 기반으로 영상-병리간의 상관관계를 살펴보았음에도 불구하고 종양 조직 내 면역학적 종양미세환경에 대해서는 평가한 적 없었다. 최근 Ku 등은 높거나(high) 낮은(low) 종양침윤림프구(tumor-infiltrating lymphocytes)의 수준과 MRI 영상의 느린/중간/빠른(slow/medium/fast) initial kinetic pattern 간에 유의미한 관련성이 있음을 확인했으나, 이는 라디오믹스 분석이 아니었으며 영상의학적 특징을 나타내는 두 종속 변수 간의 상관관계를 확인하는데 그쳤다. 즉, 현재까지 유방암 분야에서 CD8 양성 T 세포의 양적 특성과 공간적 분포를 동시에 분석하고 예측한 라디오믹스 모델은 보고된 바가 없다.

[0007] 이에 본 발명자들은 MRI 영상을 기반으로 비침습적으로 면역학적 종양미세환경의 공간적 특징을 예측할 수 있는 라디오믹스 기반의 분석 방법을 개발하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 암 환자의 예후 및 면역치료에 대한 반응을 예측할 수 있는 라디오믹스 기반의 종양미세환경의 면역표현형 분석 방법 및 시스템을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 1. 대상 암 환자로부터 순차적으로 얻은 복수개의 종양 이미지를 각각 종양 전체부 및 종양 주변부로 구획화하는 단계, 상기 종양 전체부 및 종양 주변부 각각에 대해 순차적 이미지 별 라디오믹스 특징을 추출하는 단계, 상기 종양 전체부에서 추출된 특징을 통합하고, 상기 종양 주변부에서 추출된 특징을 통합하는 단계 및 상기 통합된 특징으로부터 얻어진 점수를 분석하여 면역 활성화(immune inflamed), 면역 배제(immune excluded) 및 면역 결여(immune desert) 상태를 구분하는 단계를 포함하는 종양미세환경의 면역표현형 분석 방법.

[0012] 2. 위 1에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

[0013] 3. 위 1에 있어서, 상기 복수개의 종양 이미지는 조영제가 주입된 대상 암 환자로부터 60초 내지 80초 간격으로 얻어진 조영 증강 MRI 이미지인 것인, 방법.

[0014] 4. 위 1에 있어서, 상기 복수개의 종양 이미지는 4개의 이미지(제1 내지 제4 이미지)가 순차적으로 얻어진 것이고,

[0015] 제1 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLCM_correlation, NGTDM_complexity, GLCM_sum entropy, GLSZM_large zone low gray-level emphasis, GLSZM_large zone high gray-level emphasis 및 variance 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 GLCM_informational measure of correlation 2, NGTDM_strength, GLCM_energy, GLSZM_zone-size variance, NGTDM_busyness, NGTDM_coarseness, GLRLM_run-length variance, GLCM_entropy 및 Energy 중 적어도 1개 이상이며,

[0016] 제2 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLSZM_large zone high gray-level emphasis, GLCM_maximum probability, GLSZM_large zone low gray-level emphasis, GLCM_difference entropy 및 GLCM_informational

measure of correlation 2 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 GLCM_informational measure of correlation 1, NGTDM_busyness, Energy 및 GLSZM_zone-size variance 중 적어도 1개 이상이며,

[0017] 제3 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLCM_difference entropy, GLCM_maximum probability, GLSZM_low gray-level zone emphasis 및 GLCM_difference entropy 중 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 Uniformity 및 GLCM_agreement 중 적어도 1개 이상이며,

[0018] 제4 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 variance 및 GLCM_difference entropy 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 Volume, NGTDM_coarseness, Energy, GLSZM_zone-size variance 및 GLCM_informational measure of correlation 1 중 적어도 1개 이상인, 방법.

[0019] 5. 위 1에 있어서, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 이상인 경우 면역 활성화(immune inflamed) 상태로 판단하는 것인, 방법.

[0020] 6. 위 1에 있어서, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 미만이고, 상기 종양 주변부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 0.193 미만인 경우 면역 결여(immune desert) 상태로 판단하는 것인, 방법.

[0021] 7. 위 1에 있어서, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 미만이고, 상기 종양 주변부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 0.193 이상인 경우 면역 배제(immune exclude) 상태로 판단하는 것인, 방법.

[0022] 8. 대상 암 환자로부터 순차적으로 얻은 복수개의 종양 이미지를 각각 종양 전체부 및 종양 주변부로 구획화하는 이미지 영역 설정부, 상기 종양 전체부 및 종양 주변부 각각에 대해 순차적 이미지 별 라디오믹스 특징을 추출하는 라디오믹스 특징 추출부, 상기 종양 전체부에서 추출된 특징을 통합하고, 상기 종양 주변부에서 추출된 특징을 통합하는 라디오믹스 특징 통합부 및 상기 통합된 특징으로부터 얻어진 점수를 분석하여 면역 활성화(immune inflamed), 면역 배제(immune excluded) 및 면역 결여(immune desert) 상태를 구분하는 면역표현형 분석부를 포함하는 종양미세환경의 면역표현형 분석 시스템.

발명의 효과

[0024] 본 발명은 라디오믹스 기반의 종양미세환경의 면역표현형 분석 방법 및 시스템에 관한 것으로, 비침습적으로 의료 영상의 라디오믹스 특징들을 분석하여 정확하게 종양미세환경의 CD8 양성 T 세포의 양적 특성과 공간적 분포를 분석할 수 있어 면역치료에 대한 반응성을 예측할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 면역 결여, 면역배제 또는 면역 활성을 보이는 유방암 조직의 면역조직화학적 염색 결과이다.

도 2는 본 발명의 실시예에 따른 라디오믹스 모델 발굴 및 검증 방법을 나타낸 흐름도이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따른 4개의 MRI 이미지 각각에서 도출된 종양 전체부 라디오믹스 모델(RM-whole₁, RM-whole₂, RM-whole₃ 및 RM-whole₄)에서 선택된 라디오믹스 특징을 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 실시예에 따른 종양 전체부 점수 기반 라디오믹스 결합 모델(RM-whole^{SC}) 및 특징 기반 결합 모델(RM-whole^{FC})의 라디오믹스 특징을 나타낸 것이다.

도 5의 A-G는 본 발명의 실시예에 따른 4개의 MRI 이미지 각각에서 도출된 종양 전체부 라디오믹스 모델(RM-whole₁, RM-whole₂, RM-whole₃ 및 RM-whole₄)과 결합 라디오믹스 모델(RM-whole^{SC} 및 RM-whole^{FC})의 활동도를 평가한 결과이다. H는 RM-whole^{FC}에서 얻어진 점수와 간질 CD8 양성 세포의 중앙 밀도값의 관계를 분석한 결과이다.

도 6은 본 발명의 실시예에 따른 4개의 MRI 이미지 각각에서 도출된 종양 주변부 라디오믹스 모델(RM-peri₁,

RM-peri₂, RM-peri₃ 및 RM-peri₄)에서 선택된 라디오믹스 특징 및 그 계수를 나타낸 것이다.

도 7은 본 발명의 실시예에 따른 종양 주변부 점수 기반 라디오믹스 결합 모델(RM-peri^{SC}) 및 특징 기반 결합 모델(RM-peri^{FC})의 라디오믹스 특징과 그 계수를 나타낸 것이다.

도 8의 A-G는 본 발명의 실시예에 따른 4개의 MRI 이미지 각각에서 도출된 종양 주변부 라디오믹스 모델(RM-peri₁, RM-peri₂, RM-peri₃ 및 RM-peri₄)과 결합 라디오믹스 모델(RM-peri^{SC} 및 RM-peri^{FC})의 활동도를 평가한 결과이다. H는 RM-peri^{FC}에서 얻어진 점수와 간질 CD8 양성 세포의 변연부 밀도값의 관계를 분석한 결과이다.

도 9의 A는 본 발명의 실시예에 따른 결합 라디오믹스 모델(RM-peri^{SC} 및 RM-peri^{FC})에서 얻어진 점수를 유방암의 면역표현형에 따라 분포시킨 그래프이고, B는 A에서 얻어진 최적의 절사점을 적용해서 상기 2개 모델의 점수를 통해 면역표현형을 분석한 결과이다.

도 10은 본 발명의 실시예에 따른 결합 라디오믹스 모델(RM-peri^{SC} 및 RM-peri^{FC})에서 얻어진 최적의 절사점을 적용한 모델의 예측력을 나타낸 결과이다.

도 11은 본 발명의 실시예에 따른 결합 라디오믹스 모델(RM-peri^{SC} 및 RM-peri^{FC})를 이용하여 유방암의 분자 아형 별로 분석한 결과이다.

도 12는 본 발명의 실시예에 따른 결합 라디오믹스 모델(RM-peri^{SC} 및 RM-peri^{FC})의 예측력을 유방암의 분자 아형 별로 평가한 결과이다.

도 13은 본 발명의 실시예에 따른 결합 라디오믹스 모델(RM-peri^{SC} 및 RM-peri^{FC})를 이용하여 선행항암화학요법의 반응 및 유방암의 분자 아형 별로 분석한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명은 라디오믹스 기반의 종양미세환경의 면역표현형 분석방법에 관한 것으로, 대상 암 환자로부터 순차적으로 얻은 복수개의 종양 이미지를 각각 종양 전체부 및 종양 주변부로 구획화하는 단계, 상기 종양 전체부 및 종양 주변부 각각에 대해 순차적 이미지 별 라디오믹스 특징을 추출하는 단계, 상기 종양 전체부에서 추출된 특징을 통합하고, 상기 종양 주변에서 추출된 특징을 통합하는 단계 및 상기 통합된 특징으로부터 얻어진 점수를 분석하여 면역 활성(immune inflamed), 면역 배제(immune excluded) 및 면역 결여(immune desert) 상태를 구분하는 단계를 포함한다.

본 발명에서 용어 '종양미세환경(tumor microenvironment)'은 암세포 외에도 암 조직 내에 존재하는 섬유아세포, 혈관과 림프관, 면역세포, 세포외기질, 지방세포 등을 포함한 암세포가 증식하고 진화하는 환경적 총체를 의미한다. 종양미세환경은 종양 형성에 관여할 뿐만 아니라 치료 반응에 영향을 미친다. 다양한 암 종에서 종양 침투 림프구의 빈도는 암의 면역치료, 특히 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor) 치료의 효과와 상관관계가 있다고 알려져 있다.

상기 암은 고형암일 수 있다. 예를 들면, 유방암(breast cancer), 방광암(Bladder cancer), 대장암(Colon cancer), 위암(Stomach cancer), 폐암(Lung cancer), 폐선암(Lung adenocarcinoma), 결장선암(Colon adenocarcinoma), 전립선선암(Prostate adenocarcinoma), 방광요로피암종(Bladder urothelial carcinoma), 폐편평세포암종(Lung squamous cell carcinoma), 피부흑색종(Cutaneous melanoma), 원발부위불명암(Cancer of unknown primary), 췌장도관선암종(Pancreatic adenocarcinoma), 교모세포종(Glioblastoma multiforme), 대장선암(Colorectal adenocarcinoma), 고등급장액성난소암(High grade serous ovarian cancer), 위선암(Stomach adenocarcinoma), 신세포암종(Renal clear cell carcinoma), 식도암(Esophageal adenocarcinoma), 고환암(Testicular cancer) 또는 간내담관암(Intrahepatic cholangiocarcinoma) 일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는 유방암일 수 있다.

상기 종양 이미지는 의료영상 이미지이다. 예를 들면, CT, MRI 또는 PET로부터 얻어진 이미지일 수 있으나 이

에 제한되지 않는다. 바람직하게는 MRI로부터 얻어진 이미지일 수 있다. 더 바람직하게는 조영 증강 MRI로부터 얻어진 이미지일 수 있다.

- [0033] 상기 복수개의 종양 이미지는 조영제가 주입된 대상 암 환자로부터 일정한 시간 간격으로 얻어진 조영 증강 MRI 이미지일 수 있다. 조영제가 혈관으로 확산되면서 시간에 따라 동일한 위치의 이미지를 획득해도 이미지는 달라질 수 있다. 따라서 조영제를 주입한 뒤 일정한 시간 간격으로 이미지를 얻으면 각기 다른 복수개의 종양이미지를 얻을 수 있다. 각기 다른 복수개의 종양이미지를 분석하면 하나의 종양이미지를 분석한 결과보다 더 정확한 결과값을 얻을 수 있다.
- [0034] 상기 일정한 시간 간격은 조영제의 반감기, 암의 위치 등에 따라 적절히 조절할 수 있다. 예를 들면, 30초 내지 100초일 수 있다. 바람직하게는 50초 내지 90초 일 수 있다. 더 바람직하게는 60초 내지 80초 일 수 있다.
- [0035] 상기 순차적으로 얻은 복수개의 종양이미지는 각각 종양 전체부 및 종양 주변부로 구획화된다. 종양 전체부는 암의 형태에 맞게 설정한 관심영역(region of interest, ROI)이고, 종양 주변부는 종양전체부의 바깥 영역으로 종양전체부의 테두리로부터 일정 간격 떨어진 영역일 수 있다. 상기 간격은 0.1mm 내지 5mm 일 수 있다. 바람직하게는 1mm 내지 3mm 일 수 있다. 더 바람직하게는 1.5mm 내지 2.5mm 일 수 있다.
- [0036] 본 발명은 상기 복수개의 종양이미지로부터 각각의 이미지마다 종양 전체부 및 종양 주변부의 라디오믹스 특징을 추출한다. 하나의 이미지마다 종양 전체부의 라디오믹스 특징 및 종양 주변부의 라디오믹스 특징을 얻을 수 있다.
- [0037] 그 후, 본 발명은 각각의 이미지마다 추출한 종양 전체부의 라디오믹스 특징들을 통합하고, 종양 주변부의 라디오믹스 특징을 통합한다.
- [0038] 상기 라디오믹스 특징은 영상의 특정 부분에 포함된 픽셀들의 gray-level 값(밝기에 비례함)의 정보로부터 얻어질 수 있다. 또한, Gray-level값의 분포(Global = First order)로부터 얻어질 수도 있고, 해당 픽셀들의 공간적인 배열로부터 생성된 별개의 행렬(GLCM, GLRLM, GLSZM, NGTDM)로부터 얻어질 수 있다.
- [0039] 상기 라디오믹스 특징은 원본 영상으로부터 얻어질 수 있을 뿐만 아니라 웨이블릿 필터로 전처리한 영상으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들면, 상기 웨이블릿 필터(wavelet filter)는 Daubechies 2 (ratio = 1/2, 2/3, 3/2, or 2), Coiflets 1 (ratio = 1/2, 2/3, 3/2, or 2) 또는 Symlets 4 (ratio = 1/2, 2/3, 3/2, or 2)일 수 있다.
- [0040] 상기 GLCM(Gray-level co-occurrence matrix)은 영상에서 지정된 공간 관계에 있는 픽셀 쌍들이 각 gray-level값에 따라 얼마나 자주 나타나는지 특성화한 행렬을 말하고, 상기 GLRLM(Gray-level run-length matrix)은 영상에서 일렬로 연속된 같은 gray-level값을 가지는 픽셀들이 얼마나 자주 나타나는지 특성화한 행렬을 말하며, 상기 GLSZM(Gray-level size-zone matrix)은 영상에서 서로 인접한 같은 gray-level값을 가지는 픽셀들이 얼마나 자주 나타나는지 특성화한 행렬을 말하고, 상기 NGTDM(Neighborhood gray-tone difference matrix)은 영상에서 각 픽셀의 gray-level값과 인접한 픽셀들의 평균 gray-level값들의 차이를 특성화한 행렬을 말한다.
- [0041] 상기 복수개의 종양이미지는 2개 내지 50개 내지의 이미지일 수 있다. 바람직하게는 이미지 촬영시간 및 분석시간을 고려하여 2개 내지 10개의 이미지일 수 있다. 더 바람직하게는 3개 내지 5개 일 수 있다. 더욱 바람직하게는 4개일 수 있다.
- [0042] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 복수개의 종양 이미지는 4개의 이미지(제1 내지 제4 이미지)가 순차적으로 얻어진 것이고,
- [0043] 제1 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLCM_correlation, NGTDM_complexity, GLCM_sum entropy, GLSZM_large zone low gray-level emphasis, GLSZM_large zone high gray-level emphasis 및 variance 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 GLCM_informational measure of correlation 2, NGTDM_strength, GLCM_energy, GLSZM_zone-size variance, NGTDM_busyness, NGTDM_coarseness, GLRLM_run-length variance, GLCM_entropy 및 Energy 중 적어도 1개 이상이며,
- [0044] 제2 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLSZM_large zone high gray-level emphasis, GLCM_maximum probability, GLSZM_large zone low gray-level emphasis, GLCM_difference entropy 및 GLCM_informational measure of correlation 2 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 GLCM_informational

measure of correlation 1, NGTDM_busyness, Energy 및 GLSZM_zone-size variance 중 적어도 1개 이상이며,

[0045] 제3 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 GLCM_difference entropy, GLCM_maximum probability, GLSZM_low gray-level zone emphasis 및 GLCM_difference entropy 중 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 Uniformity 및 GLCM_agreement 중 적어도 1개 이상이며,

[0046] 제4 이미지에서 종양 전체부의 라디오믹스 특징은 variance 및 GLCM_difference entropy 중 적어도 1개 이상이고, 종양 주변부의 라디오 믹스 특징은 Volume, NGTDM_coarseness, Energy, GLSZM_zone-size variance 및 GLCM_informational measure of correlation 1 중 적어도 1개 이상일 수 있다.

[0047] 상기 종양 전체부에서 추출된 라디오믹스 특징으로부터 점수를 계산하고, 상기 종양 주변부에서 추출된 라디오 믹스 특징으로부터 점수를 계산할 수 있다. 예를 들면, 추출된 라디오믹스 특징은 각각 표1 내지 표6에 기재된 수학적식을 적용하여 계산될 수 있고, 상기 계산된 라디오믹스 특징값마다 계수(coefficient)를 곱한 후에 그렇게 얻어진 모든 곱셈결과를 더하여 추출된 라디오믹스 특징들을 통합한 하나의 점수를 얻을 수 있다.

[0048] 상기 계수(coefficient)는 Lasso 회귀 분석에 의해 계산되는 것일 수 있다.

[0049] 상기 통합된 특징으로부터 얻어진 점수를 분석하여 종양미세환경의 면역표현형을 분석할 수 있다.

[0050] 면역표현형은 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수를 기준으로 면역 활성화(immune inflamed) 상태와 면역 비활성(immune non-inflamed) 상태로 판단할 수 있다. 면역 비활성 상태는 상기 종양 주변부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수로 면역 결여(immune desert) 상태와 면역 배제(immune exclude) 상태로 판단할 수 있다.

[0051] 예를 들면, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 이상인 경우 면역 활성화(immune inflamed) 상태로 판단할 수 있고, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 미만이고, 상기 종양 주변부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 0.193 미만인 경우 면역 결여(immune desert) 상태로 판단할 수 있으며, 상기 종양 전체부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 1.145 미만이고, 상기 종양 주변부의 통합된 라디오믹스 특징으로부터 얻어진 점수가 0.193 이상인 경우 면역 배제(immune exclude) 상태로 판단할 수 있다.

[0052] 분석결과 면역 활성화 상태로 판단되는 경우에는 면역관문억제제 등 항암면역치료 방법을 고려할 수 있고, 면역 배제 또는 면역 결여로 판단되면 항암면역치료에 반응이 좋지 않기 때문에 항암화학요법 또는 방사선치료 등 기존의 암 치료방법들을 고려할 수 있다. 또한 암 진단 당시의 면역 활성화 상태는 항암면역치료를 포함한 각종 암 치료에 대한 치료 반응과 함께 향후 종양의 재발 및 생존 관련 예후를 예측하는 중요한 임상 정보로 활용될 수 있다.

[0053] 본 발명은 종양미세환경의 면역표현형 분석시스템에 관한 것으로, 대상 암 환자로부터 순차적으로 얻은 복수개의 종양 이미지를 각각 종양 전체부 및 종양 주변부로 구획화하는 이미지 영역 설정부, 상기 종양 전체부 및 종양 주변부 각각에 대해 순차적 이미지 별 라디오믹스 특징을 추출하는 라디오믹스 특징 추출부, 상기 종양 전체부에서 추출된 특징을 통합하고, 상기 종양 주변에서 추출된 특징을 통합하는 라디오믹스 특징 통합부 및 상기 통합된 특징으로부터 얻어진 점수를 분석하여 면역 활성화(immune inflamed), 면역 배제(immune excluded) 및 면역 결여(immune desert) 상태를 구분하는 면역표현형 분석부를 포함한다.

[0054] 분석시스템은 상기 종양미세환경의 분석방법에서 설명한 바와 동일한 원리로 작용한다.

[0055] 이하, 본 발명을 실시예 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 하기 실시예 및 시험예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이에 제한되는 것은 아니다.

[0057] **실시예 : 유방암 환자의 종양미세환경 면역표현형 분석을 위한 라디오믹스 모델 구축 및 검증**

[0058] **1. 실험 방법**

[0059] **1-1. 연구 대상 환자**

[0060] 기관에 의해 제공된 유방암 코호트의 임상, 병리, 조영 증강 MRI 영상 데이터를 기반으로 라디오믹스 툴을 제작하였다. 해당 툴을 개발하고 검증하는데 활용된 환자군은 1) 수술 코호트 182명 및 2) 수술 전 항암화학요법을 진행한 NACT 코호트 64명으로 나뉘어진다. 모델 수립에 활용된 수술 코호트의 경우, 진단 당시 원격 전이가 없고,

수술 전 치료를 시행하지 않았고, 종양의 면역표현형을 파악할 수 있는 병리 검체를 획득할 수 있으며, 초기 진단 당시 유방 MRI 영상을 촬영한 환자들로 정의했다. 수술 전 항암화학요법은 cT4 또는 cN2 이상의 구역 임파선 전이로 진단 초기에 수술이 불가능한 상태로 판단되는 경우, 유방 크기에 비해 다발성 병변이거나 종양의 크기가 커서 유방 보존 수술이 어려운 경우, cT2 이상의 병기 또는 임파선 전이가 있는 HER2 양성 또는 삼중 음성 유방암인 경우에서 시행되었고, 이러한 적응증의 환자들이 분석 대상 코호트에 포함되었다.

[0062] 1-2. 조직면역학적 종양미세환경 면역표현형 분석

[0063] 우선적으로 조직면역학적 분석을 통해 종양미세환경 면역표현형을 분석하였다. 종양 조직 분석에서는 수술적 절제 후 병리학적으로 진단된 포르말린 고정 파라핀 블럭 유방암 검체를 이용했다. 헤마톡실린-에오신(hematoxylin and eosin; H&E) 염색 슬라이드를 두 명의 병리과 의사들이 분석하여 조직학적으로 진단을 확정했고 적절한 대표 슬라이드들을 선택했으며, 세포충실도(cellularity)가 10%를 넘는 샘플들만이 분석에 활용되었다. 전체 단면(whole-section) 블록들로부터 준비된 4 μ m 두께의 조직 단면에 Bond-III immunostainer (Leica Biosystems, Newcastle, UK)을 이용하여 면역조직화학염색을 진행했다. 조직 단면들은 탈파라핀화(deparaffinized), 항원 회복(antigen-retrived) 과정을 거쳤고, 이후 실온에서 일차 및 이차 항체반응(항-CD8 단일 항체, 1:400, M7103, Dako, Carpinteria, CA)을 시행했다. 이후 효소항체 peroxidase antiperoxidase complex를 처리하고 발색제 DAB를 이용하여 CD8의 유무를 확인하였다. 세포핵은 헤마톡실린으로 대조 염색되었다. 외부 양성 대조군으로 편도 조직이 활용되었다.

[0064] 면역조직화학염색이 진행된 전체 단면 슬라이드에서 CD8 양성 종양침윤림프구의 세포 밀도와 공간적 분포를 분석했으며, 유방암 병변의 종양 중심부(tumor center)와 침윤 전면(invasive front)이 각각 별도로 평가되었다. 침윤 전면은 종양의 전진 모서리에 진행된 암 세포들로 정의했다. 종양 중심부와 침윤 전면에서의 핫스팟(hotspot)은 저배율에서 선택되었고, 각 H&E 슬라이드에서 표기되었으며, 해당 표기는 면역조직화학염색을 진행한 전체 단면 슬라이드에도 전달 및 대조하였다. CD8 염색된 슬라이드들은 AperioScanScope (Aperio Technologies, Vista, CA)으로 스캔되었고, 스캔된 전체 단면 이미지들은 오픈 액세스 소프트웨어인 QuPath로 분석되었다. 조직 내 분석 대상 영역의 주석 생성을 위해 Simple tissue detection 도구를 이용했고, 각 샘플의 종양 경계 윤곽은 Polygon 도구에서 수기로 그려졌으며, 이를 통해 바깥 경계(outer margin), 안쪽 경계(inner margin), 종양 중심부라는 서로 다른 세 군데 영역이 만들어졌다. 다음으로 빌트인 세포 분할 알고리즘을 사용하는 Cell detection 도구와 Add smoothed features (25 μ m) 도구를 통해 25 μ m 범위 안에서 세포 측정의 가장 평균을 적용하여 새로 측정함으로써 이미지가 균일하게 분할되었다. 양성 염색 세포와 음성 염색 세포간의 구분을 위해 Detection classifier에서의 Intensity feature가 사용되었다. CD8 양성 종양침윤림프구의 세포 밀도는 종양 중심부와 침윤 전면 각 핫스팟 세 군데에서 자동으로 계산되었고, 1 mm² 당 양성 염색을 보이는 림프구의 개수로 정의되었다. CD8 양성 종양침윤림프구의 분포 패턴을 바탕으로 종양 면역표현형은 다음과 같이 정의되었다. 1) 면역 결여 (침윤성 종양 경계부 및 종양부에서 모두 면역 세포의 침투가 관찰되지 않음), 2) 면역 배제 (면역 세포들이 침윤 전면에만 모여있음), 3) 면역 활성화 (종양 중심부와 침윤 전면을 관통하며 면역 세포의 침투가 뚜렷하게 나타남), 이에 대한 이미지는 도 1에 나타내었다.

[0066] 1-3. MRI 이미징 및 관심영역 설정(ROI)

[0067] 유방 MRI 영상에서 환자들은 엎드린 자세를 취했으며 각 환자별 영상은 유방 코일을 사용한 3-T scanner를 통해 얻어졌다. FOV = 496 x 316 mm, TR/TE = 4.3/2.25 msec, flip angle = 12°, spatial resolution = 0.6 x 0.6 x 2 mm, section thickness = 4 mm 등의 지표를 바탕으로 축성 3차원 다이내믹 조영증강(dynamic contrast-enhanced; DCE) MRI 영상이 얻어졌다. Gadobenate dimegumine (0.1 mmol/kg; Multihance, Bracco Imaging, Milan, Italy) 조영제가 주입되었고, 비조영 영상과 시간 연속적인 4개의 조영증강 후 영상이 74초 간격으로 얻어졌다: DCE1, DCE2, DCE3, DCE4. 영상의학과 전문의가 감산(subtraction) 영상(픽셀 단위로 각각의 조영증강 후 영상에서 비조영 영상이 감산되었음)에 종양 관심 영역(region of interest: ROI) 윤곽을 그려서 종양 전체 부로 설정하였고, 종양 주변부(periphery)는 전체 종양(whole tumor)의 테두리부터 2mm 이내의 영역으로 정의되었다.

[0069] 1-4. 라디오믹스 특징 추출 및 선별

[0070] 영상 처리 과정 이후에 각각의 이미지로부터 종양 전체부 및 종양 주변부 ROI에서 first-order statistics, gray level co-occurrence matrix (GLCM), gray level run length matrix (GLRLM), gray level size zone matrix (GLSZM), and neighbor gray tone difference matrix (NGTDM)를 통해 계산된 64개의 질감 특징들이 얻어졌다. 각 질감 특징들의 수학적 정의는 하기의 표 1 내지 표 6에 기재하였다.

표 1

[0071]

Geometry	
라디오믹스 특징	수학식
Volume	$volume = N_V (mm^3)$

표 2

[0072]

First-order features	
Mean	$mean = u = \sum_{i=1}^{N_g} i \times P(i)$
Variance	$variance = \sigma^2 = \sum_{i=1}^{N_g} (i - u)^2 \times P(i)$
Interquartile range	$interquartile\ range = P_{75\%} - P_{25\%}$
Energy	$energy = \sum_{i=1}^{N_g} (N \times P(i))^2$
Entropy	$entropy = - \sum_{i=1}^{N_g} \log_2 P(i) \times P(i)$
Uniformity	$uniformity = \sum_{i=1}^{N_g} P(i)^2$
Skewness	$skewness = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} (i - u)^3 \times P(i)}{\sigma^3}$
Kurtosis	$kurtosis = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} (i - u)^4 \times P(i)}{\sigma^4} - 3$

표 3

[0073]

Gray-level co-occurrence matrix(GLCM)	
Energy	$energy = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p(i, j)^2$
Contrast	$contrast = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - j)^2 p(i, j)$
Entropy	$entropy = - \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \log_2 [P(i, j)] \times p(i, j)$

Homogeneity 1	$homogeneity\ 1 = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i,j)}{1 + i-j }$
Homogeneity 2	$homogeneity\ 2 = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i,j)}{1 + i-j ^2}$
Correlation	$correlation = \frac{1}{\sigma} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - \mu)(j - \mu) p(i,j)$
Variance 1	$variance\ 1 = \frac{1}{2N_g^2} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} [(i - \mu)^2 p(i,j) + (j - \mu)^2 p(i,j)]$
Variance 2	$variance\ 2 = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - \mu)^2 p(i,j)$
Sum Average 1	$sum\ average\ 1 = \frac{1}{2N_g^2} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i+j) p(i,j)$
Sum Average 2	$sum\ average\ 2 = \sum_{i=2}^{2N_g} i p_{x+y}(i)$
Dissimilarity	$dissimilarity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i-j p(i,j)$
Autocorrelation	$autocorrelation = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} i \times j \times p(i,j)$
Difference entropy	$difference\ entropy = - \sum_{i=0}^{N_g-1} \log_2 [p_{x-y}(i)] \times p_{x-y}(i)$
Sum entropy	$sum\ entropy = - \sum_{i=2}^{2N_g} \log_2 [p_{x+y}(i)] \times p_{x+y}(i)$
Sum variance	$sum\ variance = \sum_{i=2}^{2N_g} (i - SE)^2 p_{x+y}(i)$
Cluster prominence	$cluster\ prominence = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i+j - \mu_x - \mu_y)^4 p(i,j)$
Cluster shade	$cluster\ shade = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i+j - \mu_x - \mu_y)^3 p(i,j)$
Cluster tendency	$cluster\ tendency = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i+j - \mu_x - \mu_y)^2 p(i,j)$
Maximum probability	$maximum\ probability = \max(p(i,j))$
Informational Measure of Correlation(IMC) 1	$IMC\ 1 = \frac{HXY - HXY1}{\max\{HX, HY\}}$
Informational Measure of Correlation(IMC) 2	$IMC\ 2 = \sqrt{1 - e^{-2(HXY2 - HXY)}}$
Inverse Difference Moment(IDM)	$IDM = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i,j)}{(i-j)^2} \quad (i \neq j)$
Inverse Difference Moment Normalized(IDMN)	$IDMN = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i,j)}{1 + \left(\frac{i-j}{N_g}\right)^2}$

Inverse Difference Normalized(IDN)	$IDN = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p(i,j)}{1 + \frac{ i-j }{N_g}}$
Agreement	$agreement = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$
• $p(i,j) = P(i,j)/\sum P(i,j)$ • $\mu = \text{mean of } p(i,j)$ • $\mu_x = \sum_i^{N_g} \sum_j^{N_g} p(i,j) i$ • $\mu_y = \sum_i^{N_g} \sum_j^{N_g} p(i,j) j$ • $\sigma = \text{standard deviation of } p(i,j)$ • $p_{x+y}(k) = \sum_i^{N_g} \sum_j^{N_g} p(i,j), i+j=k$ • $p_{x-y}(k) = \sum_i^{N_g} \sum_j^{N_g} p(i,j), i-j =k$ • $HX = -\sum_i^{N_g} p_x(i) \log_2(p_x(i) + \epsilon)$, where $p_x(i) = \sum_j^{N_g} p(i,j)$ • $HY = -\sum_j^{N_g} p_y(j) \log_2(p_y(j) + \epsilon)$, where $p_y(j) = \sum_i^{N_g} p(i,j)$ • $HXY = -\sum_i^{N_g} \sum_j^{N_g} p(i,j) \log_2(p(i,j) + \epsilon)$ • $HXY1 = -\sum_i^{N_g} \sum_j^{N_g} p(i,j) \log_2(p_x(i)p_y(j) + \epsilon)$ • $HXY2 = -\sum_i^{N_g} \sum_j^{N_g} p_x(i)p_y(j) \log_2(p_x(i)p_y(j) + \epsilon)$ • $P_o = \sum_i^{N_g} p(i,i)$ • $P_e = \sum_i^{N_g} p(i,:)p(:,i)$	

표 4

Gray-level run-length matrix(GLRLM)	
Short Run Emphasis	$small\ run\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{p(i,j)}{j^2}$
Long Run Emphasis	$long\ run\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} j^2 p(i,j)$
Gray level nonuniformity	$gray\ level\ nonuniformity = \sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{N_r} p(i,j) \right)^2$
Run Length nonuniformity	$run\ length\ nonuniformity = \sum_{j=1}^{N_r} \left(\sum_{i=1}^{N_g} p(i,j) \right)^2$
Run percentage	$run\ percentage = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} P(i,j)$
Low gray level run emphasis	$low\ gray\ level\ run\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{p(i,j)}{i^2}$
High gray level run emphasis	$high\ gray\ level\ run\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} i^2 p(i,j)$
Short run low gray level emphasis	$short\ run\ low\ gray\ level\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{p(i,j)}{i^2 j^2}$
Long run low gray level emphasis	$long\ run\ low\ gray\ level\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} i^2 j^2 p(i,j)$

Long run high gray level emphasis	$long\ run\ high\ gray\ level\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} i^2 j^2 p(i, j)$
Gray Level Variance	$gray\ level\ variance = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} (i - \mu_x)^2 p(i, j)$
Run Length Variance	$run\ length\ variance = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} (j - \mu_y)^2 p(i, j)$
• $p(i, j) = P(i, j) / \sum P(i, j)$ • μ_x = mean of $p_x(i)$ • μ_y = mean of $p_y(j)$ • N = number of voxels	

표 5

Gray-level size-zone matrix(GLSZM)	
Small zone emphasis	$small\ zone\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{p(i, j)}{j^2}$
Large zone emphasis	$large\ zone\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} j^2 p(i, j)$
Gray level nonuniformity	$gray\ level\ nonuniformity = \sum_{i=1}^{N_g} \left(\sum_{j=1}^{N_z} p(i, j) \right)^2$
Zone size nonuniformity	$zone\ size\ nonuniformity = \sum_{j=1}^{N_z} \left(\sum_{i=1}^{N_g} p(i, j) \right)^2$
Zone percentage	$zone\ percentage = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} P(i, j)$
Low gray level zone emphasis	$low\ gray\ level\ zone\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{p(i, j)}{i^2}$
High gray level zone emphasis	$high\ gray\ level\ zone\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} i^2 p(i, j)$
Small zone low gray level emphasis	$small\ zone\ low\ gray\ level\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{p(i, j)}{i^2 j^2}$
Small zone high gray level emphasis	$small\ zone\ high\ gray\ level\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{i^2 p(i, j)}{j^2}$
Large zone low gray level emphasis	$large\ zone\ low\ gray\ level\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{j^2 p(i, j)}{i^2}$
Large zone high gray level emphasis	$large\ zone\ high\ gray\ level\ emphasis = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} i^2 j^2 p(i, j)$
Gray level variance	$gray\ level\ variance = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} (i - \mu_x)^2 p(i, j)$
Zone size variance	$zone\ size\ variance = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} (j - \mu_y)^2 p(i, j)$

- $p(i,j) = P(i,j)/\sum P(i,j)$
- $\mu_x = \text{mean of } p_x(i)$
- $\mu_y = \text{mean of } p_y(j)$
- $N = \text{number of voxels}$

표 6

[0077]

Neighborhood gray-tone difference matrix(NGTDM)	
Coarseness	$coarseness = \frac{N}{\epsilon + \sum_{i=1}^{N_g} N_i P(i)}$
Contrast	$contrast = \left[\frac{1}{N^3} \sum_{i=1}^{N_g} P(i) \right] \left[\frac{1}{N_e(N_e - 1)} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} N_i N_j (i - j)^2 \right]$
Busyness	$busyness = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} N_i P(i)}{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i N_i - j N_j)}, N_i \neq 0, N_j \neq 0$
Complexity	$complexity = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{ i - j [N_i P(i) + N_j P(j)]}{N(N_i + N_j)}, N_i \neq 0, N_j \neq 0$
Strength	$strength = \frac{\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (N_i + N_j)(i - j)^2}{N \times [\epsilon + \sum_{i=1}^{N_g} P(i)]}, N_i \neq 0, N_j \neq 0$
• $N = \text{number of voxels}$ • $N_e = \text{effective number of gray-levels}$ • $\epsilon = \text{small number to prevent infinite}$	

[0078]

또한 각 영상은 다음의 총 12 종류의 웨이블릿 필터를 이용해 전처리되어 총 12개의 웨이블릿-형질전환(wavelet-transformed)된 영상들이 생성되었다. Daubechies 2 (ratio = 1/2, 2/3, 3/2, or 2), Coiflets 1 (ratio = 1/2, 2/3, 3/2, or 2), and Symlets 4 (ratio = 1/2, 2/3, 3/2, or 2). 각각의 웨이블릿-형질전환된 영상으로부터 64개의 질감 특징들이 추출되었다.

[0079]

먼저 단일 MRI 시퀀스 상의 종양 전체부 또는 종양 주변부(peripheral) 영역의 종양 용적(tumor volume), 64개의 질감 특징(texture feature), 768개의 웨이블릿 특징(wavelet feature) 등 총 833개의 특징으로 구성된 라디오믹스 특징 그룹(radiomic feature groups; RFG)을 정의했다. RFG1, RFG2, RFG3 및 RFG4는 각각 DCE1, DCE2, DCE3, DCE4로부터 추출되었고, 안정적인 라디오믹스 특징들을 선택하기 위해 무작위 환자 20명의 데이터로 영상 분할(segmentation) 작업을 진행했다. 각각의 라디오믹스 특징 그룹으로부터 클래스 내 상관 계수(intraclass coefficient; ICC)가 0.8 보다 작은 라디오믹스 특징들을 제외하였다. 종양의 면역표현형을 예측하는 라디오믹스 모델(radiomic model; RM)을 개발하기 위해 각 라디오믹스 특징에서의 area under the ROC curve(AUC) 값을 계산했고, 가장 높은 AUC 값을 나타내는 최상위 50개의 라디오믹스 특징을 선택했다.

[0081]

1-5. 라디오믹스 모델

[0082]

본 발명에서는 크게 두 가지 유형의 라디오믹스 모델이 개발되었다: 1) 종양 전체부의 라디오믹스 특징 그룹을 통해 면역 비활성 종양으로부터 면역 활성 종양을 구분하는 모델 (RM-whole) 2) 종양 주변부의 라디오믹스 특징 그룹을 통해 면역 배제 종양으로부터 면역 결여 종양을 구분하는 모델 (RM-peri). 훈련 코호트(training cohort)의 5-겹 교차 검증(5-fold cross validation)을 통해 least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) 회귀 기법으로 라디오믹스 특징들을 선택하고 점수 기반 라디오믹스 모델을 개발했으며, 교차 검증 오류가 최소인 튜닝 매개변수(tuning parameter; λ)가 선택되었다. R 프로그램 패키지 glmnet에 $\alpha = 1$ and $\text{maxit} = 10^4$ 의 매개변수를 적용하여 회귀 분석을 수행했다. 라디오믹스 점수는 선택된 라디오믹스 특징들과 각 계수들의 선형 결합에 의해 정의되었고, LASSO 회귀 방식을 통한 예측 능력을 높이기 위해 라디오믹스 모

모델들을 결합했다. 각 개별 4가지 라디오믹스 모델들 점수로부터 점수-결합 모델(score-combined model; SC)이 개발되었고, 각 라디오믹스 모델에서 선택된 전체 라디오믹스 특징들로부터 특징-결합 모델(feature-combined model; FC)이 개발되었다. LASSO 회귀의 매개변수들은 1차 모델링 매개변수들과 동일했다. 모든 라디오믹스 모델들은 훈련 코호트로부터 개발되었고 검증 코호트를 통해 평가되었다. 부가적으로 이렇게 개발된 라디오믹스 모델들은 수술 전 항암화학요법 코호트에서 병리학적 치료 반응과의 관련성을 평가하는데 활용되었다. 모델 구축 방법 및 검증 방법은 정리하여 도 2에 나타내었다.

1-6. 임상적 판단 기준

본 발명에서 분석 대상이었던 환자들의 전체 생존 기간은 수술일로부터 사망 발생 시점까지의 기간을, 질병-특이 생존 기간은 수술일로부터 유방암 재발이 임상적으로 진단된 시점까지의 기간으로 정의했다. 병리학적 완전 관해는 수술 전 항암화학요법 이후 수술적 절제 조직에서 남아있는 원발 종양이나 림프절 전이가 없는 경우로 정의되었다.

1-7. 통계적 분석

두 방향 무작위 효과 모델(two-way random effects model)로 분석자 간 변동성에 관한 ICC 값을 계산했고, 이후 분석을 위해 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 생존 곡선과 콕스 비례 위험 모델(Cox proportional hazards model) 방법을 적용했다. R 프로그램 패키지 pROC를 활용해서 모델들의 AUC 값을 계산했고 각 AUC 값 간의 비교를 위해 Delong's test를 사용했다. 두 연속 변수 간의 관련성 평가를 위해 피어슨 상관관계 분석(Pearson's correlation test)을, 연속 변수들의 비교 평가를 위해 스튜던트 t 검정(Student's t-test) 또는 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance; ANOVA)과 뒤이어 튜키 사후 검정(post-hoc Tukey's test)이 적절히 적용되었다. 최적의 절사점(cutoff)은 각 모델의 민감도 및 특이도의 합을 최대화하는 값으로 결정되었고, 다중 비교를 위해 P값(P-value)은 홀름 방법(Holm's method)으로 조정되었다. 모든 통계적 분석은 R 프로그램 4.1.0 버전으로 수행되었다.

2. 실험결과

2-1. 종양 전체부 라디오믹스 모델 개발 및 검증

먼저 종양 전체부의 라디오믹스 특징을 이용하여 면역 활성 종양 또는 면역 비활성 종양을 예측하는 라디오믹스 모델이 개발되었다. 4개의 MRI 이미지(DCE1, DCE2, DCE3, DCE4) 각각에서 얻어진 종양 전체부의 라디오믹스 특징 그룹 RFG1, RFG2, RFG3 및 RFG4에서 LASSO 회귀 모델을 이용하여 각각의 라디오믹스 특징 그룹에서 4개 내지 7개의 라디오믹스 특징을 선택하여 각각의 라디오믹스 모델 RM-whole₁, RM-whole₂, RM-whole₃ 및 RM-whole₄를 만들었다. 각 모델별 선택된 라디오믹스 특징은 도 3에 나타내었다. 모델의 활동도는 첫 번째 단계의 영상에서 얻어진 RM-whole₁에서 가장 높았고 (training, AUC = 0.659; validation, AUC = 0.671), 네 번째 단계의 영상에서 얻어진 RM-whole₄에서 가장 낮았다 (training, AUC = 0.592; validation, AUC = 0.576). 이 결과는 도 5(A-D)에 나타내었다.

상기 4개의 라디오믹스 모델을 결합하여 점수 기반 결합 모델인 RM-whole^{SC} 및 특징 기반 결합 모델인 RM-whole^{FC}를 개발하였다. RM-whole^{SC}는 RM-whole₁, RM-whole₂, RM-whole₃ 및 RM-whole₄에서 도출된 점수를 결합하여 만든 모델이고, RM-whole^{FC}는 RM-whole₁, RM-whole₂, RM-whole₃ 및 RM-whole₄에 포함된 라디오믹스 특징을 결합하여 만든 모델이다.

RM-whole^{SC}에서는 훈련 및 검증 코호트의 AUC 값이 각각 0.803 및 0.811였다. RM-whole^{FC}에서는 훈련 및 검증 코호트의 AUC 값이 각각 0.973 및 0.985였다. 이 결합 모델들에서 선택된 특징들은 도 4와 같다. 수술 환자군 전체에서 개발된 RM-whole^{FC}의 AUC 값이 각 영상 단계로부터 얻어진 개별 RM이나 RM-whole^{SC}의 AUC 값에 비해 더 높은 수준을 보였다 (모든 비교에서 P < 0.05). 또한 간질 CD8 양성 세포(stromal CD8+ cells)의 종양 밀도값

은 RM-whole^{FC}로부터 얻어진 점수와 양의 상관관계를 보였다 ($P < 0.001$). 이 결과는 도 5(E-H)에 나타내었다.

[0096] 2-2. 종양 주변부 라디오믹스 모델 개발 및 검증

[0097] 면역 결여 및 면역 배제 표현형은 모두 면역 비활성 종양에 속하지만 종양 주변부 CD8 양성 T 세포의 침윤 범위에서 차이가 있다. 이를 고려하여 종양 주변부의 라디오믹스 특징을 통해 두 가지의 면역표현형을 구분할 수 있는 모델을 개발했다. 4개의 MRI 이미지(DCE1, DCE2, DCE3, DCE4) 각각에서 얻어진 종양 주변부의 라디오믹스 특징 그룹 RFG1, RFG2, RFG3 및 RFG4에서 2-13개의 라디오믹스 특징들을 선택하여 각각의 라디오믹스 모델 RM-peri₁, RM-peri₂, RM-peri₃ 및 RM-peri₄를 만들었다. 이는 도 6에 나타내었다. AUC 값은 RM-peri₁에서 가장 높고 (training, AUC = 0.864; validation, AUC = 0.866) RM-peri₄에서 가장 낮았다 (training, AUC = 0.763; validation, AUC = 0.750). 이 결과는 도 8A-D에 나타내었다.

[0098] 상기 4개의 라디오믹스 모델을 결합하여 점수 기반 결합 모델인 RM-peri^{SC} 및 특징 기반 결합 모델인 RM-peri^{FC}를 개발하였다. RM-peri^{SC}는 RM-peri₁, RM-peri₂, RM-peri₃ 및 RM-peri₄에서 도출된 점수를 결합하여 만든 모델이고, RM-peri^{FC}는 RM-peri₁, RM-peri₂, RM-peri₃ 및 RM-peri₄에 포함된 라디오믹스 특징을 결합하여 만든 모델이다.

[0099] 점수 기반 결합 모델 RM-peri^{SC} (training, AUC = 0.982; validation, AUC = 0.976)과 특징 기반 결합 모델 RM-peri^{FC} (training, AUC = 0.993; validation, AUC = 0.984) 모두 훌륭한 활동도를 보였다. 상기 결합 모델들에서 선택된 특징들은 도 7에 나타내었다. 수술 환자군 전체에서 RM-peri^{FC}는 단일 RFG로부터 만들어진 모델보다 유의미하게 높은 AUC 값을 얻었지만 (모든 비교에서 $P < 0.05$), RM-peri^{SC}와의 비교는 유의하지 않았다. 종양 주변부에서의 간질 CD8 양성 세포 밀도값은 RM-peri^{FC}로부터 얻어진 점수와 양의 상관관계를 보였다 ($P < 0.001$). 이 결과는 도 8E-H에 나타내었다.

[0100] 라디오믹스 특징 기반 결합 모델이 앞서 설명한 두 가지의 모델 구축 방식에서 모두 높은 활동도를 보였기 때문에 면역표현형을 예측하기 위해 RM-whole^{FC}와 RM-peri^{FC}를 순차적으로 활용해보았다. 최적의 절사점을 적용, 양측 모델의 점수를 통해 각 환자별로 면역표현형을 구분했다. RM-whole^{FC}의 최적의 절사점은 1.145로 설정하였고, RM-peri^{FC}의 최적의 절사점은 0.193으로 설정하였다. 이는 도 9에 나타내었다. 검증 코호트에서는 정확도가 0.911이었고, 평균 F1 점수는 0.950이었다. 모델 활동도의 측정표는 도 10에 나타내었다.

[0102] 2-3. 특징 기반 결합 모델과 임상병리학적 특징과의 연관성 검증

[0103] 이렇게 개발된 모델들의 라디오믹스 점수와 임상병리학적 특징들 사이의 관련성을 알아보았고, 먼저 HER2 및 삼중음성 아형에서 luminal 종양에 비해 유의미하게 더 높은 RM-whole^{FC} 점수가 얻어졌다. RM-peri^{FC}로부터 얻어진 점수를 비교했을 때, luminal A 아형의 점수가 다른 나머지 아형에 비해 유의미하게 낮았다. 이 결과는 도 11에 나타내었다. 이처럼 면역표현형과 분자 아형 간의 긴밀한 관련성을 고려하여 각 단일 분자 아형을 예측하는 측면에서 모델의 활동도를 알아본 결과, RM-whole^{FC}와 RM-peri^{FC} 모두 AUC 값이 1에 가까운 정도의 훌륭한 성능을 보였다. 이 결과는 도 12에 나타내었다.

[0104] 선행항암화학요법 (neoadjuvant chemotherapy; NACT)을 진행한 환자들에서 CD8 양성 종양침윤림프구의 양이 많을수록 선행항암화학요법에 대한 치료 반응이 높다는 것은 잘 알려져 있다. 이를 토대로 선행항암화학요법을 진행한 별도의 NACT 코호트(n = 64)에서 상기 특징 기반 결합 라디오믹스 모델의 예측성을 추가적으로 평가하고자 했다. 상기에서 언급했듯이 모델을 수립했던 수술 코호트에서 RM-whole^{FC}로부터 얻어진 치료 전 점수는 종양 중앙부에서의 간질 CD8 양성 종양침윤림프구 밀도와 양의 상관관계를 보였는데, 해당 모델을 NACT 코호트에 적용했을 때 라디오믹스 점수가 병리학적 완전 관해(yPCR)를 보인 환자들에서 그렇지 않은 나머지 환자들에 비해 더 높았다 ($P = 0.015$). 이 때 분자 아형의 차이에 의해서는 라디오믹스 점수가 달라지진 않음을 고려(one-way

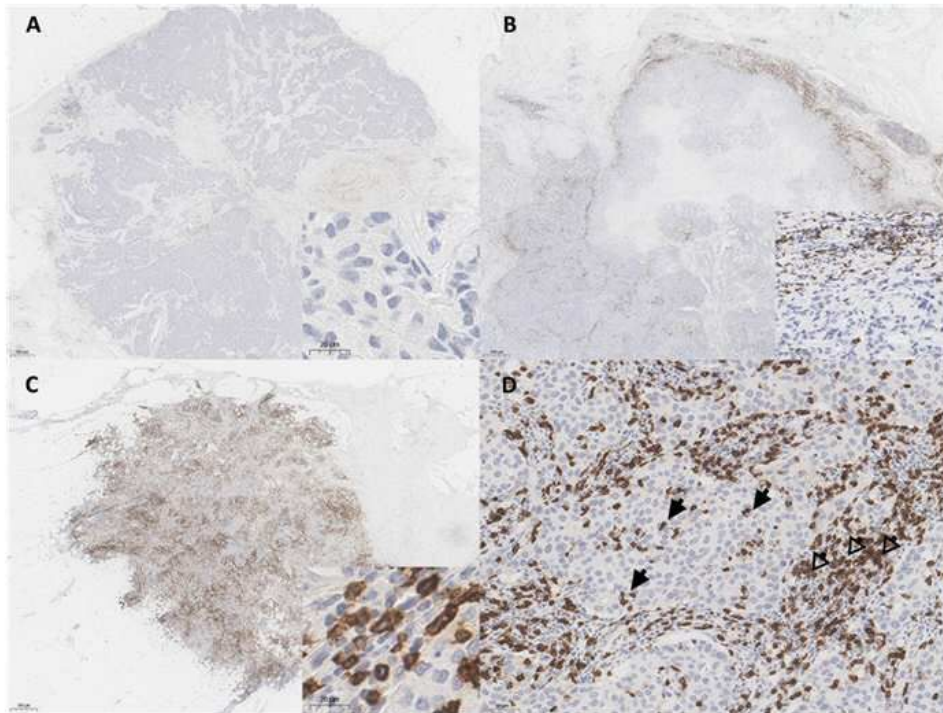
ANOVA, $P = 0.24$), ypCR 환자들에서의 높은 점수가 선행항암화학요법에 민감한 분자 아형이 많이 포함되어 있기 때문은 아님을 알 수 있었다. 또한, RM-peri^{FC}에서 얻어진 치료 전 라디오믹스 점수는 종양 주변부의 간질 CD8 양성 T 세포 밀도와 양의 상관관계를 보였고, non-ypCR 환자들의 점수가 ypCR 환자들보다 높았으며($P = 0.006$, Student's t-test), 이 또한 분자 아형에 따라 결과 양상이 달라지진 않았다(one-way ANOVA, $P = 0.68$). 상기 결과들은 도 13에 나타내었다. 결과를 보면 면역 배제에 내재된 원리가 선행항암화학요법에 대한 치료 저항성과 관련이 있음을 시사한다. 이렇게 NACT 코호트에서도 라디오믹스 모델의 효용성이 확인되었다.

[0106] 진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

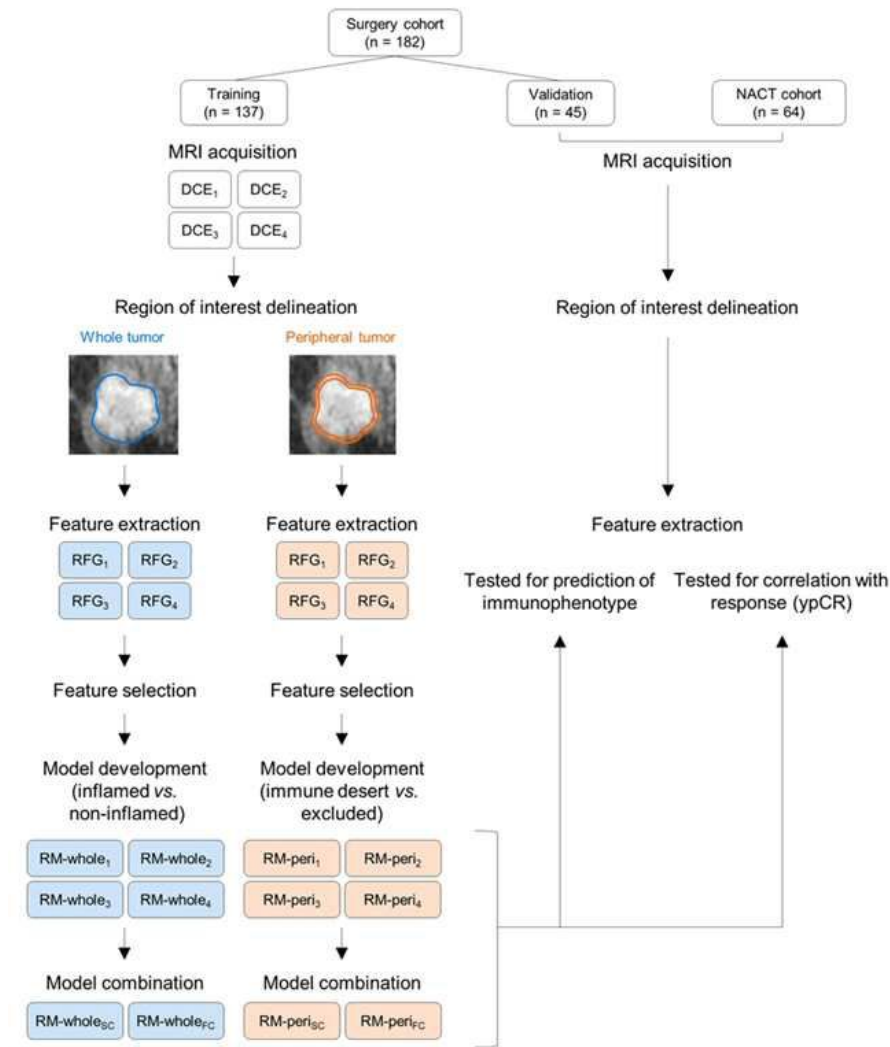
[0108] 본 발명의 범위는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2



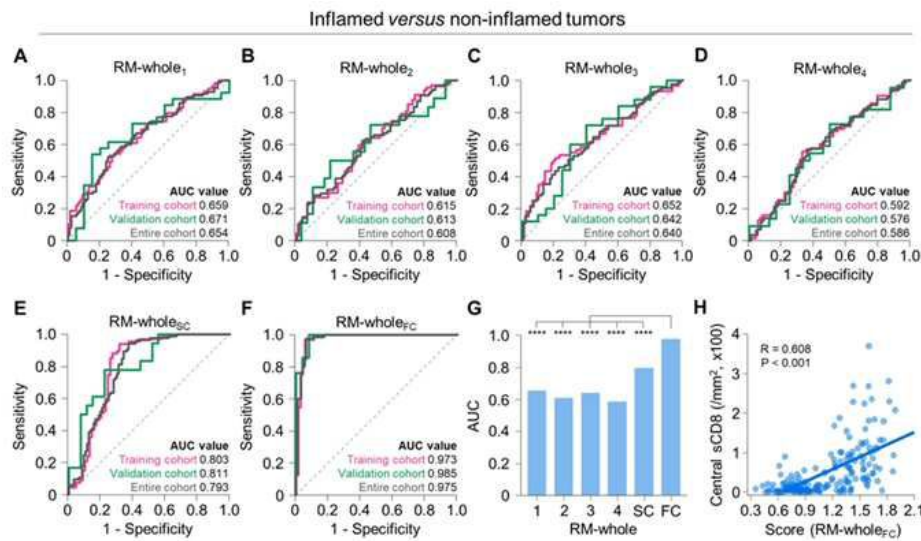
도면3

RFG	Wavelet	Feature	Coefficient
RFG ₁	Db2 (ratio 1/2)	GLCM_correlation	-0.56754822
	Db2 (ratio 2/3)	NGTDM_complexity	-0.07508652
	Coif1 (ratio 2)	GLCM_sum_entropy	0.54810966
	Coif1 (ratio 2)	NGTDM_complexity	-0.46805729
	Sym4 (ratio 2/3)	GLSZM_LZLGE	0.10847101
	Sym4 (ratio 2/3)	GLSZM_LZHGE	-0.03217084
	Sym4 (ratio 3/2)	Global_variance	-0.07269342
RFG ₂	Db2 (ratio 1/2)	GLSZM_LZHGE	-0.19151188
	Coif1 (ratio 1/2)	GLCM_maxprob	-0.16563705
	Coif1 (ratio 2)	GLSZM_LZLGE	0.35645318
	Sym4 (ratio 1/2)	GLCM_difference_entropy	0.03883755
	Sym4 (ratio 3/2)	GLCM_IMC2	-0.02537452
	None	GLCM_difference_entropy	0.01796420
	None	GLCM_maxprob	0.03596905
RFG ₃	None	GLSZM_LGZE	-0.25461542
	Db2 (ratio 2)	GLCM_maxprob	0.10218814
	Sym4 (ratio 2/3)	GLCM_difference_entropy	0.12967341
	Db2 (ratio 2/3)	Global_variance	0.06256532
	Db2 (ratio 2/3)	GLCM_difference_entropy	0.01333215
	Db2 (ratio 2)	GLCM_difference_entropy	0.07290913
	Coif1 (ratio 1/2)	Global_variance	0.05387090

도면4

Model	Model score or feature	Coefficient
RM-whole _{SC}	RM-whole ₁	0.6424617
	RM-whole ₃	0.2492717
	RM-whole ₄	0.4901712
RM-whole _{FC}	RM-whole ₁ , Db2 (ratio 1/2), GLCM_correlation	-0.058564466
	RM-whole ₁ , Sym4 (ratio 3/2), Global_variance	-0.002479776
	RM-whole ₃ , None, GLSZM_LGZE	-0.589146700
	RM-whole ₃ , Db2 (ratio 2), GLCM_maxprob	0.076042824
	RM-whole ₄ , Db2 (ratio 2/3), GLCM_difference entropy	0.177540941
	RM-whole ₄ , Db2 (ratio 2), GLCM_difference entropy	0.003808875

도면5



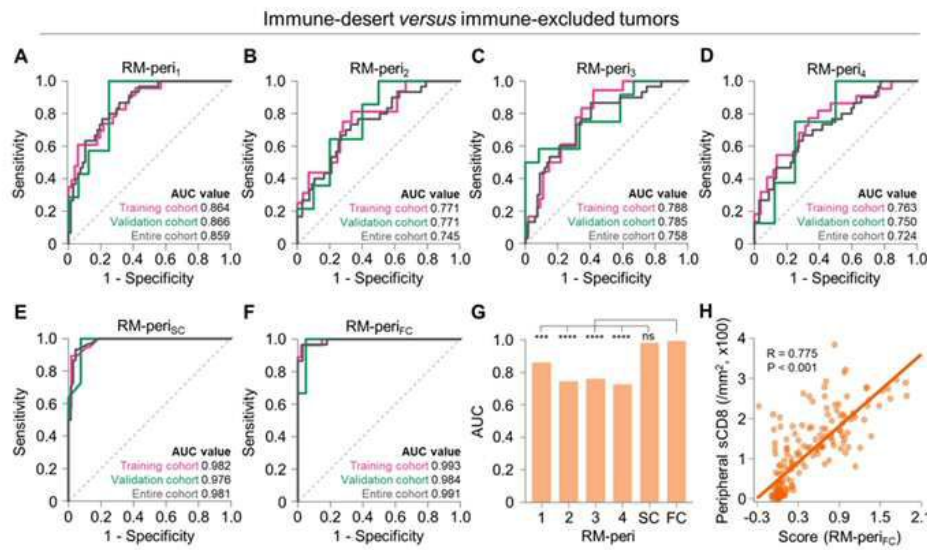
도면6

RFG	Wavelet	Feature	Coefficient
RFG ₁	None	GLCM_IMC2	0.36076582
	None	NGTDM_strength	-0.35863589
	Db2 (ratio 1/2)	GLCM_energy	-3.99579390
	Db2 (ratio 1/2)	GLSZM_ZSV	-1.25137882
	Db2 (ratio 1/2)	NGTDM_coarseness	-2.94187759
	Db2 (ratio 1/2)	NGTDM_busyness	1.35977314
	Db2 (ratio 2/3)	GLRLM_RLV	-1.01858984
	Db2 (ratio 3/2)	GLCM_entropy	-1.72317875
	Db2 (ratio 3/2)	NGTDM_coarseness	6.45939590
	Coif1 (ratio 3/2)	GLSZM_ZSV	0.08633585
	Coif1 (ratio 3/2)	NGTDM_coarseness	0.77031059
	Coif1 (ratio 2)	Global_energy	-2.23659267
	Sym4 (ratio 1/2)	NGTDM_busyness	3.07647699
	None	GLCM_IMC1	0.2476341
RFG ₂	None	NGTDM_busyness	0.1639470
	Coif1 (ratio 1/2)	Global_energy	-0.1084947
	Sym4 (ratio 2)	GLSZM_ZSV	-0.9770190
RFG ₃	Db2 (ratio 1/2)	Global_uniformity	0.6333171
	Db2 (ratio 2/3)	GLCM_agreement	0.5242585
RFG ₄	None	Volume	1.0556760
	Db2 (ratio 1/2)	NGTDM_coarseness	-0.2536303
	Coif1 (ratio 2)	Global_energy	-0.9789660
	Sym4 (ratio 2/3)	GLSZM_ZSV	-0.4272685
	Sym4 (ratio 2)	GLCM_IMC1	0.1629610

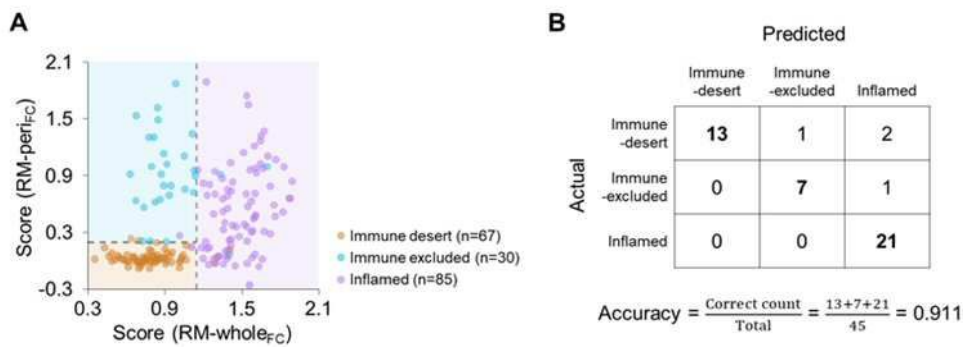
도면7

Model	Model score or feature	Coefficient
RM-peri _{sc}	RM-peri ₁	0.5532408
	RM-peri ₃	0.1228667
RM-peri _{fc}	RM-peri ₁ , None, GLCM_IMC2	-0.01088758
	RM-peri ₁ , Db2 (ratio 1/2), NGTDM_busyness	0.48700928
	RM-peri ₁ , Coif1 (ratio 2), Global_energy	-0.36779554
	RM-peri ₂ , None, GLCM_IMC1	0.20189324
	RM-peri ₃ , Db2 (ratio 1/2), Global_uniformity	0.46084793
	RM-peri ₃ , Coif1 (ratio 3/2), GLCM_agreement	0.45622116

도면8



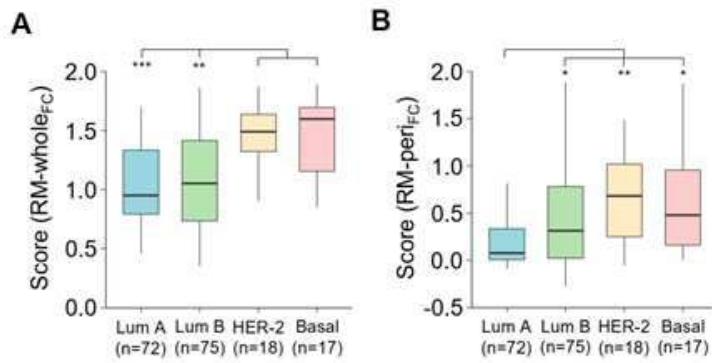
도면9



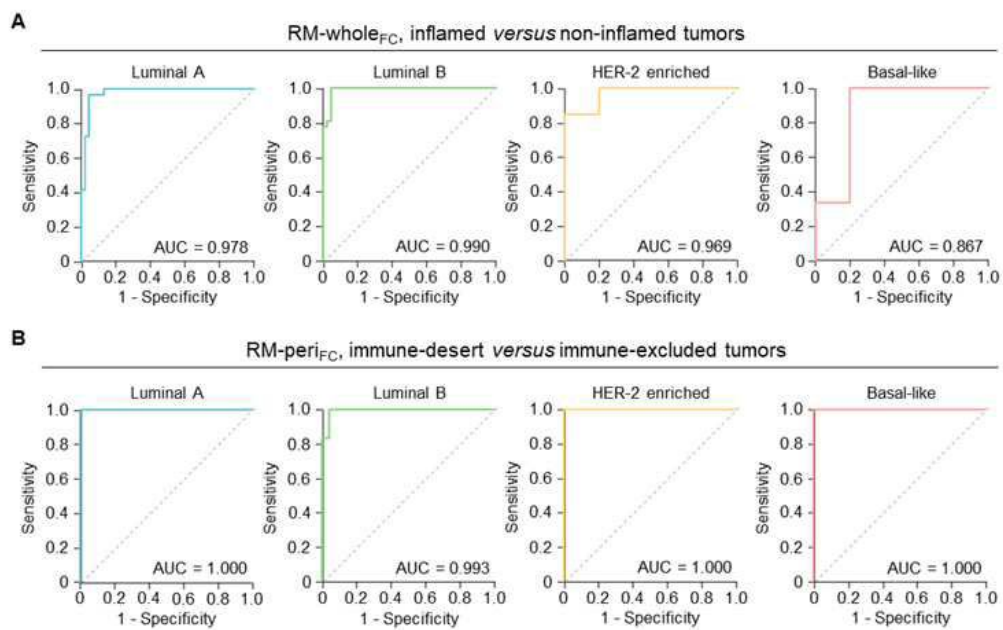
도면10

Classification	Precision	Recall	F1-score
Immune-desert	1.000	0.875	0.933
Immune-excluded	0.889	1.000	0.941
Inflamed	0.955	1.000	0.977
Average	0.948	0.958	0.950

도면11



도면12



도면13

