










Tumor Margin Infiltration in Soft Tissue Sarcomas: Prediction Using 3T MRI Texture Analysis

연조직 육종의 종양 가장자리 침윤: 3T 자기공명영상 텍스처 분석을 통한 예측

Minji Kim, MD^{1,2} , Won-Hee Jee, MD^{1*} , Youngjun Lee, MD^{1,2} ,
Ji Hyun Hong, MD³ , Chan Kwon Jung, MD⁴ ,
Yang-Guk Chung, MD⁵ , So-Yeon Lee, MD^{1*} 

Departments of ¹Radiology, ⁴Pathology, and ⁵Orthopedic Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

²Department of Radiology, Uijeongbu St. Mary's hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

³Department of Radiology, Kangdong Seong-Sim Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose To determine the value of 3 Tesla (T) MRI texture analysis for predicting tumor margin infiltration in soft tissue sarcomas.

Materials and Methods Thirty-one patients who underwent 3T MRI and had a pathologically confirmed diagnosis of soft tissue sarcoma were included in this study. Margin infiltration on pathology was used as the gold standard. Texture analysis of soft tissue sarcomas was performed on axial T1-weighted images (WI) and T2WI, fat-suppressed contrast-enhanced (CE) T1WI, diffusion-weighted images (DWI) with b-value of 800 s/mm², and apparent diffusion coefficient (ADC) was mapped. Quantitative parameters were compared between sarcomas with infiltrative margins and those with circumscribed margins.

Results Among the 31 patients with soft tissue sarcomas, 23 showed tumor margin infiltration on pathology. There were significant differences in kurtosis with the spatial scaling factor (SSF) of 0 and 6 on T1WI, kurtosis (SSF, 0) on CE-T1WI, skewness (SSF, 0) on DWI, and skewness (SSF, 2, 4) on ADC between sarcomas with infiltrative margins and those with circumscribed margins ($p \leq 0.046$). The area under the receiver operating characteristic curve based on MR texture features for identification of infiltrative tumor margins was 0.951 ($p < 0.001$).

Conclusion MR texture analysis is reliable and accurate for the prediction of infiltrative margins of soft tissue sarcomas.

Index terms Sarcoma; Magnetic Resonance Imaging; Computer; Software; Diffusion Magnetic Resonance Imaging

Received February 23, 2021

Revised April 27, 2021

Accepted May 11, 2021

*Corresponding author

So-Yeon Lee, MD

Department of Radiology,

Seoul St. Mary's Hospital,

College of Medicine,

The Catholic University of Korea,

222 Banpo-daero, Seocho-gu,

Seoul 06591, Korea.

Tel 82-2-2258-6743

Fax 82-2-599-6771

E-mail capella27@gmail.com

[†] Current affiliation

Department of Radiology,

Heemyoung Medical Center,

Seoul, Korea.


This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Minji Kim 


[https://](https://orcid.org/0000-0002-4711-4553)

orcid.org/0000-0002-4711-4553

Won-Hee Jee 


[https://](https://orcid.org/0000-0002-1875-3997)

orcid.org/0000-0002-1875-3997

Youngjun Lee 

[https://](https://orcid.org/0000-0001-8219-7481)

orcid.org/0000-0001-8219-7481

Ji Hyun Hong 

[https://](https://orcid.org/0000-0003-1039-654X)

orcid.org/0000-0003-1039-654X

Chan Kwon Jung 

[https://](https://orcid.org/0000-0001-6843-3708)

orcid.org/0000-0001-6843-3708

Yang-Guk Chung 

[https://](https://orcid.org/0000-0001-8153-8205)

orcid.org/0000-0001-8153-8205

So-Yeon Lee 

[https://](https://orcid.org/0000-0002-0109-0998)

orcid.org/0000-0002-0109-0998

서론

연조직 육종은 70개 이상의 조직학적 아형이 있는 희귀한 이질성 중간엽 종양(heterogeneous mesenchymal tumor)이다(1). 대부분의 육종은 진단 시 국소적 상태(localized status)이고, 수술은 국소적 상태의 육종을 치료하는 주요 방법이다(2). 연조직 육종의 치료에 있어 초기 절제가 얼마나 잘 이루어지는지는 국소 재발 및 생존에 영향을 미친다(3). 때때로, 종양 외과 의사는 환자가 완전 절제술을 받을 것인지, 사지 구제 수술(limb salvage surgery)을 위해 방사선 요법을 통해 수술 전 종양 크기 축소를 할 것인지 결정해야 한다(4, 5). 이러한 이유로 절제연(resection margin)의 결정은 수술 전 계획에 필수적이며, 이는 수술 전 영상에서 종양 가장자리 침윤의 평가를 기반으로 이루어진다. 자기공명영상은 종양의 범위를 평가하는 데 중요한 역할을 해왔다(4, 6). 그러나 종양 가장자리 침윤을 평가하기 위한 기존 자기공명영상의 진단능은 실망스럽다. 종양 주변의 고신호강도 또는 조영증강은 주변 부종, 염증, 혈관 충혈 및 종양 침윤으로 인해 발생할 수 있다(7, 8). 따라서 기존 자기공명영상에서 종양 침윤을 진단하는 것은 종종 영상의학과 전문의에게도 어려운 일이다.

의료영상을 정성적으로 분석하는 것이 고식적인 판독 방법이라면, 영상을 정량적으로 분석하는 텍스처 분석(texture analysis)은 새로운 기법으로 최근 활발히 연구되고 있는 분야이다. 텍스처 분석이란 자기공명영상과 같은 영상을 고차원 데이터로 변환한 후 의미 있는 정보를 추출하는 것으로 정의할 수 있다(9, 10). 이러한 추출된 영상 특징(feature)에는 사람의 눈에 보이는 것보다 더 많은 데이터가 포함된다. 종양에 대한 텍스처 분석 결과는 종양의 이질성(heterogeneity)과 공격성(aggressiveness)을 반영한다고 알려져 있다(11-13). 최근 몇 년 동안 연조직 종양에 대한 자기공명영상 특징 분석(MR feature analysis)에 관한 여러 연구가 있었다. 이 연구들은 조직 병리학 적 등급 및 연조직 종양의 국소 재발을 예측할 수 있는 가능성을 보여주었다(14-17).

이에 저자들은 연조직 육종의 국소 침습성 평가에서 자기공명영상 기반 텍스처 분석의 잠재적인 사용 가능성에 착안하였다. 이 연구의 목적은 연조직 육종의 종양 가장자리 침윤을 평가함에 있어서 3 Tesla (이하 T) 자기공명영상 텍스처 분석의 가치를 규명하는 것이었다.

대상과 방법

연구 대상

본원 임상연구심사위원회(Institutional Review Board)가 이 후향적 연구를 승인하였으며 사전 동의는 면제되었다(IRB No. KC19RISI0914). 포함 기준은 1) 2014년 1월부터 2019년 2월까지 확산강조영상(diffusion-weighted image; 이하 DWI)을 포함한 치료 전 3T 자기공명영상을 시행한, 연조직 육종을 가진 일련의 성인(17세 이상) 환자 및 2) 외과적 절제 생검을 통하여 종양 가장자리에 대한 기술과 함께 명확한 조직 병리학 적 확진을 받은 환자였다. 제외 기준은 1) 작은 크기(1 cm 미만) 및 2) 기술적 오류로 텍스처 분석이 안 되는 경우였다. 33명 중 2명이 제외되어 최종적으로 31명의 환자가 이 연구에 포함되었다.

자기공명영상 프로토콜

자기공명영상 검사는 3T 자기공명영상 장치(Magnetom Verio; Siemens, Erlangen, Germany)로 수행되었다. 표준 자기공명영상은 해부학적 영역에 따라 위상 배열 코일 또는 8채널 사지 코일을 임상 프로토콜에 따라 얻었다. 종축방향 지방억제 T2 강조 터보스핀에코(turbo spin-echo) 영상, T1 강조 터보스핀에코 영상, 지방억제를 하거나 하지 않은 축방향 T2 강조영상, 종축 및 축방향 지방억제 조영증강 T1 강조영상이 포함되었다. 다른 변수는 Table 1에 나와 있다.

단일 여기 스핀에코 에코평면(single-shot spin-echo echoplanar) 확산강조영상은 조영증강 전에 축상면에서 얻었다. GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA)를 사용하는 병렬영상기법은 가속 계수 2로 사용되었다. 인코딩은 3개의 직교축 방향으로 수행되었다. 픽셀 기반 현성확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC) 지도는 상용 소프트웨어 및 워크 스테이션(Leonardo MR Workplace, Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany)을 사용하여 0 및 800 sec/mm² b-값의 DWI로부터 단일 지수 계산을 통하여 생성되었다 (4, 18, 19)

자기공명영상 정성분석

근골격 영상의학에 12년의 경험을 가진 한 명의 영상학과 전문의(S.Y.L.)가 종양 내부의 괴사(necrosis), 출혈성 변화(hemorrhagic change), 석회화(calcification)에 대하여 분석하였다. 종양 가장자리에 관한 병리학적 결과를 알지 못하는 상태에서 후향적으로 평가하였다. 괴사는 T2 강조영상에서 고신호강도를 보이면서 지방억제 조영증강 T1 강조영상에서 조영증강이 되지 않는 경우, 출혈성 변화는 T1 강조영상에서 고신호강도를 보이면서 다른 자기공명영상 시퀀스에서 지방 신호에 부합하지 않는 경우로 정의하였다(20). 석회화는 종양 평가를 위해 같이 시행한 양전자 단층촬영(PET/CT) 또는 전산화단층촬영(CT)에서 석회화가 보이는 경우로 정의하였다. 종양과 종양 주변 조직과의 경계는 분명한 경계와 불분명한 경계 두 가지로 평가하였다. 불분명한 경계는 축상면, 시상면, 관상면 세면을 종합적으로 평가하여 경계가 불분명한 부분이 있는 경우로 정의하

Table 1. MRI Parameters

Parameters	Conventional Sequences	DWI
Matrix size	512 × 256	98 × 84–128 × 128
TR/TE, msec	T1WI, 600–857/10–20 T2WI, 4000–5310/62–88	3400–10800/49–90
Field of view, mm	100–400	100–400
Fat suppression	CHESS pulse	CHESS pulse
Section thickness, mm	3–10	3–10
Intersection gap	No	No
Turbo factor or EPI factor	T1WI, 3 T2WI, 13	56
Number of excitation	1	3–5

CHESS = chemical shift selective, DWI = diffusion-weighted image, EPI = echoplanar imaging, TE = echo time, TR = repetition time, T1WI = T1-weighted MR image, T2WI = T2-weighted MR image

였다. 종양과 닿아있는 주변 조직에서 조영증강 여부를 평가하였다.

자기공명영상 정량 분석(텍스처 분석)

침윤성 가장자리는 종양의 공격적인 증식과 관련이 있기 때문에, 종양의 가장자리를 직접 분석하지 않더라도 종양 내 분석(intratatumoral analysis)이 종양의 표면 성장 패턴을 반영한다고 가정하여, 종양 내부에 대하여 분석하였다. 근골격 영상의학에 20년의 경험을 가진 한 명의 영상학과 전문의(W.H.J.)가 자기공명영상을 후향적으로 분석하였다. 종양 가장자리에 관한 병리학적 보고에 대하여 평가자 맹검을 시행하였다. 여과 히스토그램법(filtration-histogram method) (12, 21)으로 구성된 조직 분석을 위해, 상용 소프트웨어인 TexRAD (<http://www.texrad.com>, part of Feedback Plc, Cambridge, UK)를 사용하였다. 모든 자기공명영상 시퀀스와 세 개 축을 검토하여 종양의 경계를 확인하였다. 종양이 가장 크게 보이는 축상면 평면 한 개를 선택하여 이 평면에서 관심영역(region of interest, ROI)을 수동으로 그렸다. 관심영역은 종양 경계부분을 포함하지 않는 범위에서 최대한 크게 그렸다. 해당 평면의 괴사, 출혈, 지방조직도 관심영역에 포함되었다. 주변부 침윤은 이번 연구에서 관심영역 분석에 포함되지 않았다. 종양과 주변부 침윤과의 경계가 모호할 경우에는, 모든 시퀀스에서 정상 해부학적 구조물이 완전히 소실되어 확인되지 않는 곳을 종양으로 판단하고 이 부분만이 포함되도록 하였다. 한 시퀀스에서 관심영역을 그린 후에 관심영역을 복사하여 다른 시퀀스의 같은 위치 축상면에 붙여넣었다. 관심영역에 대한 자기공명영상 텍스처 특징은 축방향 T1 강조영상, T2 강조영상, 조영증강 T1 강조영상, 확산강조영상($b = 800 \text{ sec/mm}^2$), 현성확산계수 지도에서 추출되었다. 평균, 표준 편차, 엔트로피, 양의 픽셀 값 평균(mean of positive pixels; 이하 MPP), 왜도 및 첨도가 원본 및 4가지 공간 스케일 인자(spatial scale factor; 이하 SSF) 0, 2, 4, 6과 Laplacian of Gaussian filter 필터를 사용하여 필터링 된 영상에서 얻어졌다 (Fig. 1) (21). 평균, 표준편차 및 MPP는 게인 팩터(gain factor) 영향을 고려하여 근육 신호 강도로 보정하였다(12, 22).

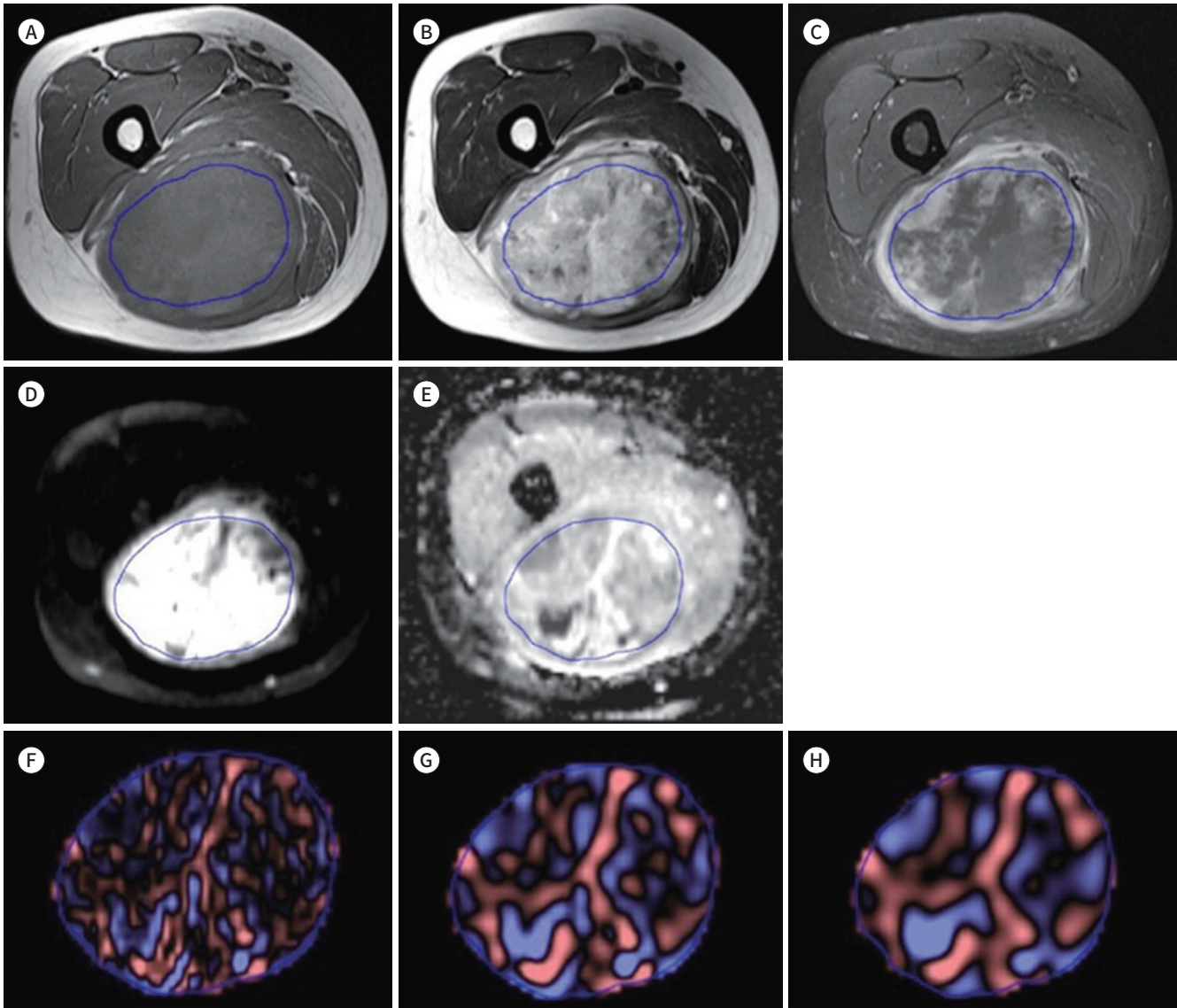
병리학적 분석

종양 가장자리 침윤의 조직학적 분석은 근골격 병리학에서 16년의 경험을 가진 병리학자(C.K.J.)에 의해 수행되었다. 종양의 조직학적 등급은 FNCLCC 등급 시스템(등급 I-III)에 따라 결정하였다(13). 종양 가장자리는 국한성(경계가 명확한 종양 증식) 또는 침윤성(경계가 불분명한 종양 증식)의 두 그룹으로 분류하였다(23).

통계 분석

침윤성 가장자리를 가진 육종과 국한성 가장자리를 가진 육종 간의 정성분석의 결과를 카이제곱검정과 피셔의 정확검정법을 이용하여 비교하였다. Mann-Whitney U 테스트를 시행하여 침윤성 가장자리를 가진 육종과 국한성 가장자리를 가진 육종 간에 연령 및 자기공명영상 텍스처 변수를 비교하였다. 성별과 조직학적 등급의 비율은 카이제곱검정과 피셔의 정확검정법을 사용하여 비교하였다. 침윤성 종양 가장자리에 대한 자기공명영상 텍스처 변수의 일변량 및 다변량 로지스

Fig. 1. Texture analysis using MRI of a malignant peripheral nerve sheath tumor with circumscribed tumor margin in a 29-year old male. **A-H.** Texture analysis was performed within the region of interest (blue circle) on T1WI (**A**), T2WI (**B**), contrast-enhanced-T1WI (**C**), diffusion-weighted MR image with high b-value ($b = 800 \text{ sec/mm}^2$) (**D**), and ADC from b-value of 0 and 800 s/mm^2 (**E**). MR texture parameters after filtration using SSFs of 2 (fine-texture features), 4 (medium-texture features), and 6 (coarse-texture features) were also obtained for each MR sequence. Filtered ADC image using SSFs of 2 (**F**), 4 (**G**) and 6 (**H**). ADC = apparent diffusion coefficient, SSF = spatial scaling factor, T1WI = T1-weighted MR image, T2WI = T2-weighted MR image



텍 회귀분석을 수행하였다. 자기공명영상 텍스처를 이용한 침윤성 종양 가장자리 진단의 정확도를 평가하기 위하여 receiver operating characteristic (이하 ROC) 곡선하위영역수치(area under the ROC curve)를 얻고, Youden index (24)를 사용하여 최적의 컷오프 값을 계산하였다. 통계 분석은 상용 소프트웨어(MedCalc Statistical Software version 19.3.1, MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium)로 수행하였다. 0.05 미만의 p 값을 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결과

31명의 환자의 나이는 17세에서 84세였고 평균 연령은 57세였다. 남자는 14명(평균 연령 61세, 연령대 17-86세)과 여자 17명(평균 60세, 연령대 28-84세)이었다. 연조직 육종 환자 31명 중 23개 병변은 조직병리학적으로 침윤성 가장자리를 보였고 8개 병변은 국한성 가장자리를 보였다. 침윤성 육종 군은 남자 9명과 여자 14명을 포함했다. 국한성 육종 군은 남자 5명, 여자 3명이었다. 침윤성 육종 군의 평균 연령은 59.5세(사분위수, 47-63세)였으며 국한성 육종 군의 연령은 61세(사분위수, 53.5-71.5세)였다. 침윤성 육종과 국한성 육종 사이에 연령, 성별, 종양 조직학적 유형 및 조직학적 등급에는 유의한 차이가 없었다($p > 0.050$) (Table 2).

종양 내부의 괴사, 출혈, 석회화는 침윤성 육종 군의 78%(18/23), 65%(15/23), 30%(7/23)에서 보였고, 국한성 육종 군의 88%(7/8), 75%(6/8), 38%(3/8)의 빈도와 비교하여 유의한 차이는 없었다 (Table 3). 침윤성 육종 군의 52%(12/23)에서 불분명한 경계를 보였고, 78%(18/23)에서 종양 주변 조영증강이 있었다. 국한성 육종 군에서는 75%(6/8)에서 불분명한 경계를 보였고, 88%(7/8)에서 종양 주변 조영증강이 있어서, 침윤성 육종 군과 비교하여 유의한 차이는 없었다.

Table 2. Characteristics of Patients with Soft Tissue Sarcomas

Characteristics	Infiltrative Margin (n = 23)*	Circumscribed Margin (n = 8)*	p-Value
Age, years [†]	61 (17-86)	60 (28-84)	0.668
Sex			0.668
Male	9	5	
Female	14	3	
Tumor histologic type			0.243
Undifferentiated sarcoma	9	1	
Myxofibrosarcoma	5	0	
Synovial sarcoma	3	0	
MPNST	2	1	
Myxoid liposarcoma	2	1	
Malignant melanoma	1	0	
Angiosarcoma	1	0	
Dedifferentiated liposarcoma	0	1	
Well differentiated liposarcoma	0	1	
Low grade fibromyxoid sarcoma	0	1	
Extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma	0	1	
Leiomyosarcoma	0	1	
Histologic grade			0.274
I	3	3	
II	2	1	
III	18	4	

*Values are numbers of patients.

[†]Numbers are median (range).

MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumor

120개의 추출된 자기공명영상 텍스처 특징 가운데 여섯 개의 특징이 침윤성 육종과 국한성 육종 간에 유의한 차이를 보였다($p \leq 0.046$) (Table 4). T1 강조영상 SSF가 0일 때 침도는 국한성 육종에 비해 침윤성 육종에서 더 높았으며(0.89 vs. 0.16, $p = 0.017$), SSF가 6일 때 침도는 침윤성 육

Table 3. Qualitative Analysis of MRI

Characteristics	Infiltrative Margin (n = 23)*	Circumscribed Margin (n = 8)*	p-Value
Intratumoral characteristics			
Necrosis	18	7	0.799
Hemorrhage	15	6	0.936
Calcification	7	3	0.936
Peritumoral characteristics			
Indistinct border	12	6	0.541
Peritumoral enhancement	18	7	0.799

*Values are numbers of patients.

Table 4. p Values for Comparison of MR Texture Parameters between Circumscribed vs. Infiltrative Margin

Parameter	SSF	T1WI	T2WI	CE-T1WI	DWI	ADC
Mean	0	0.877	0.354	0.764	0.237	0.469
	2	0.678	0.746	0.806	0.862	0.165
	4	0.568	0.784	0.978	0.941	0.217
	6	0.756	0.784	0.935	0.823	0.409
SD	0	0.756	0.354	0.236	0.122	0.122
	2	0.405	0.862	0.427	0.328	0.258
	4	0.836	0.941	0.682	0.258	0.070
	6	0.916	1.000	0.682	0.328	0.409
MPP	0	0.877	0.354	0.764	0.237	0.469
	2	0.228	0.601	0.460	0.381	0.110
	4	0.435	0.709	0.682	0.304	0.321
	6	0.916	0.524	0.978	0.354	0.062
Entropy	0	0.733	0.542	0.429	0.384	0.091
	2	0.435	0.770	0.415	0.396	0.111
	4	0.884	0.633	0.575	0.317	0.122
	6	1.000	0.652	0.508	0.327	0.122
Skewness	0	0.407	0.411	0.139	0.024*	0.815
	2	0.232	0.194	0.980	0.879	0.019*
	4	0.172	0.233	0.491	0.433	0.046*
	6	0.172	0.243	0.320	0.421	0.270
Kurtosis	0	0.017*	0.958	0.020*	0.128	0.760
	2	0.845	0.326	0.273	0.117	0.223
	4	0.435	0.542	0.296	0.090	0.656
	6	0.011*	0.301	0.308	0.192	0.606

Data are p values.

*Statistically significant.

ADC = apparent diffusion coefficient, CE = contrast-enhanced, DWI = diffusion-weighted image, MPP = mean positive pixel, SD = standard deviation, SSF = spatial scaling factor, T1WI = T1-weighted MR image, T2WI = T2-weighted MR image

종에서 더 낮았다(0.79 vs. 3.11, $p = 0.011$). 조영증강영상(SSF, 0)에서 침도(-0.07 vs. 1.46, $p = 0.020$), 확산강조영상(SSF, 0)에서의 왜도(0 vs. 0.66, $p = 0.024$) 및 현성확산계수지도(SSF 2, 4)에서의 왜도(-0.01 vs. 0.7, $p = 0.019$ 및 0.07 vs. 0.61, $p = 0.046$)는 침윤성 육종에서 국한성 육종보다 유의하게 낮았다(Fig. 2). 각 변수의 ROC 곡선하위영역수치는 0.741–0.810 범위였다(Table 5).

일변량 로지스틱 회귀 분석에서 침윤성 종양 가장자리는 T1 강조영상(SSF, 6)에서의 침도, 확산강조영상(SSF, 0)의 왜도, 현성확산계수지도(SSF, 2)의 왜도와 유의한 상관관계를 나타내었다(각각 $p = 0.026$, $p = 0.035$ 및 $p = 0.050$). 반면 T1 강조영상(SSF, 0)에서 침도, 조영증강영상(SSF, 0)에서 침도, 현성확산계수지도(SSF, 4)에서 왜도와는 유의한 상관관계가 없었다($p \geq 0.070$). 다변량 로지스틱 회귀분석에서 현성확산계수지도(SSF, 2)에서의 왜도는 침윤성 종양 가장자리($p = 0.032$)와 독립적으로 유의하게 연관성을 보였다(Table 6). 자기공명영상 텍스처를 이용한 다변량 모델은 민감도 100.0%와 특이도 87.5%를 보였고, ROC 곡선하위영역수치는 0.951 ($p < 0.001$)이었다(Figs. 3-5).

고찰

이 연구는 3T 자기공명영상 텍스처 분석이 연조직 육종의 침윤성 가장자리를 예측할 수 있음을

Fig. 2. Box plots of MR texture parameters including kurtosis (SSF, 0) on T1WI (A), kurtosis (SSF, 6) on T1WI (B), kurtosis (SSF, 0) on CE-T1WI (C), skewness (SSF, 0) on DWI (D), skewness (SSF, 2) on ADC (E), and skewness (SSF, 4) on ADC (F) in soft tissue sarcomas with infiltrative and circumscribed margins.

In the box plots, the bottom of the box indicates the 25th percentile. A horizontal line within the box marks the median. The top of the box indicates the 75th percentile. Whiskers above and below the box mark the 10th and 90th percentiles, respectively. Red dots above and below the whiskers indicate outliers beyond the 10th and 90th percentiles, respectively.

ADC = apparent diffusion coefficient, CE = contrast-enhanced, DWI = diffusion-weighted image, SSF = spatial scaling factor, T1WI = T1-weighted MR image

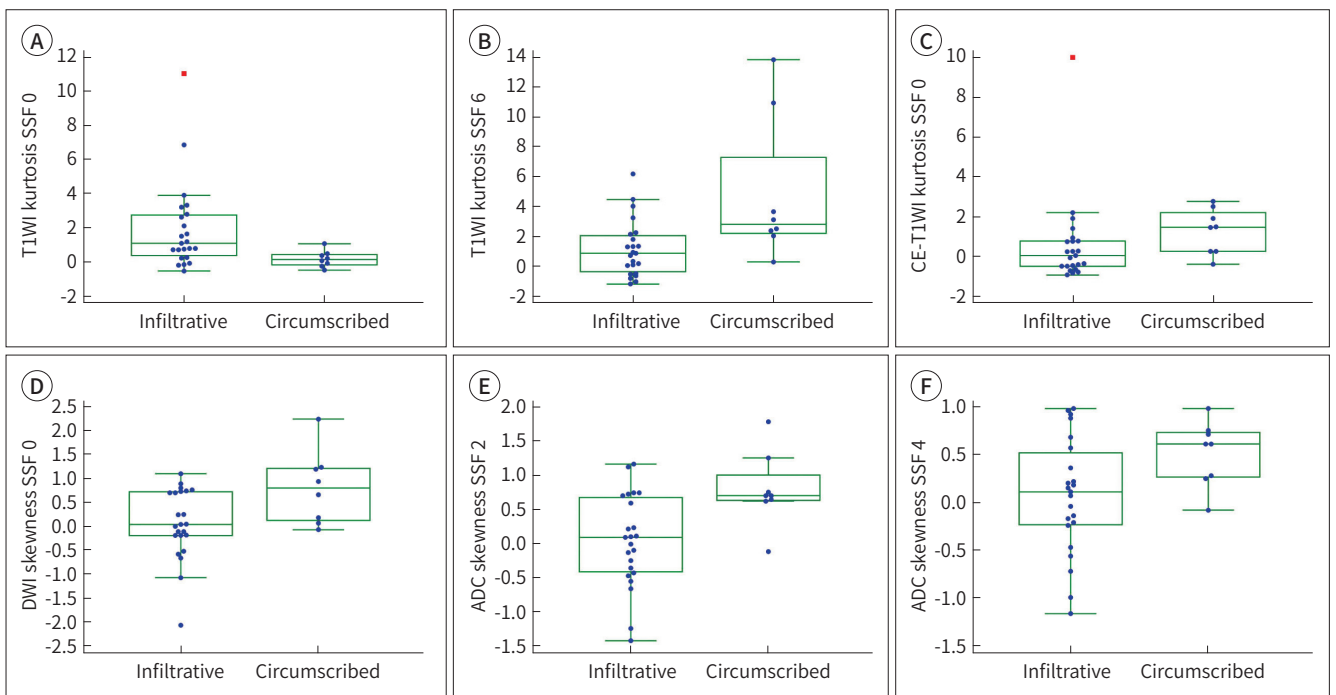


Table 5. Diagnostic Performance of Each Parameter for Diagnosis of Infiltrative Tumor Margin

Sequence	Parameter	SSF	AUC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cut-Off	p-Value
T1WI	Kurtosis	0	0.792 (0.601–0.919)	71.43 (47.8–88.7)	87.50 (47.3–99.7)	> 0.43	< 0.001
T1WI	Kurtosis	6	0.810 (0.617–0.932)	76.19 (52.8–91.8)	85.71 (42.1–99.6)	≤ 1.80	< 0.001
CE-T1WI	Kurtosis	0	0.795 (0.605–0.922)	86.36 (65.1–97.1)	71.43 (29.0–96.3)	≤ 1.40	0.002
DWI	Skewness	0	0.763 (0.576–0.896)	59.09 (36.4–79.3)	88.89 (51.8–99.7)	≤ 0.05	0.005
ADC	Skewness	2	0.784 (0.596–0.912)	72.73 (49.8–89.3)	87.50 (47.3–99.7)	≤ 0.59	0.002
ADC	Skewness	4	0.741 (0.550–0.883)	68.18 (45.1–86.1)	87.50 (47.3–99.7)	≤ 0.22	0.010

95% confidence interval in the parentheses.

ADC = apparent diffusion coefficient, AUC = area under the receiver operating characteristic curve, CE = contrast-enhanced, DWI = diffusion-weighted image, SSF = spatial scaling factor, T1WI = T1-weighted MR image

Table 6. Univariable and Multivariable Logistic Regression Analysis for Predicting Infiltrative Tumor Margin

Variable	Univariable			Multivariable		
	OR	95% CI	p-Value	OR	95% CI	p-Value
Age	1.01	0.97–1.07	0.494			
Histologic grade	2.39	0.95–6.00	0.063			
T1WI kurtosis SSF 0	3.74	0.90–15.48	0.069			
T1WI kurtosis SSF 6	0.66	0.44–0.99	0.049*	0.69	0.29–1.63	0.398
CE-T1WI kurtosis SSF 0	0.84	0.57–1.23	0.373			
DWI skewness SSF 0	0.19	0.04–0.89	0.035*	0.02	0.00–1.35	0.069
ADC skewness SSF 2	0.12	0.02–0.78	0.026*	0.01	0.00–0.65	0.032*
ADC skewness SSF 4	0.18	0.03–1.19	0.075			

*Statistically significant.

ADC = apparent diffusion coefficient, CE = contrast-enhanced, DWI = diffusion-weighted image, OR = odds ratio, SSF = spatial scaling factor, T1WI = T1-weighted MR image

보여주었다. 이 연구에서는 몇 가지 1차 히스토그램 기반 자기공명영상 특징을 사용하여 높은 진단 성능을 나타내었다. 종양 침윤을 예측하는 것은 의사가 더 나은 치료 계획을 세우는 데에 도움이 될 수 있는데, 연조직 육종의 증식 외각(proliferation contour)은 무질병 생존(disease-free survival), 무전이 생존(metastasis-free survival) 및 국소 재발과 상당히 관련이 있기 때문이다(25).

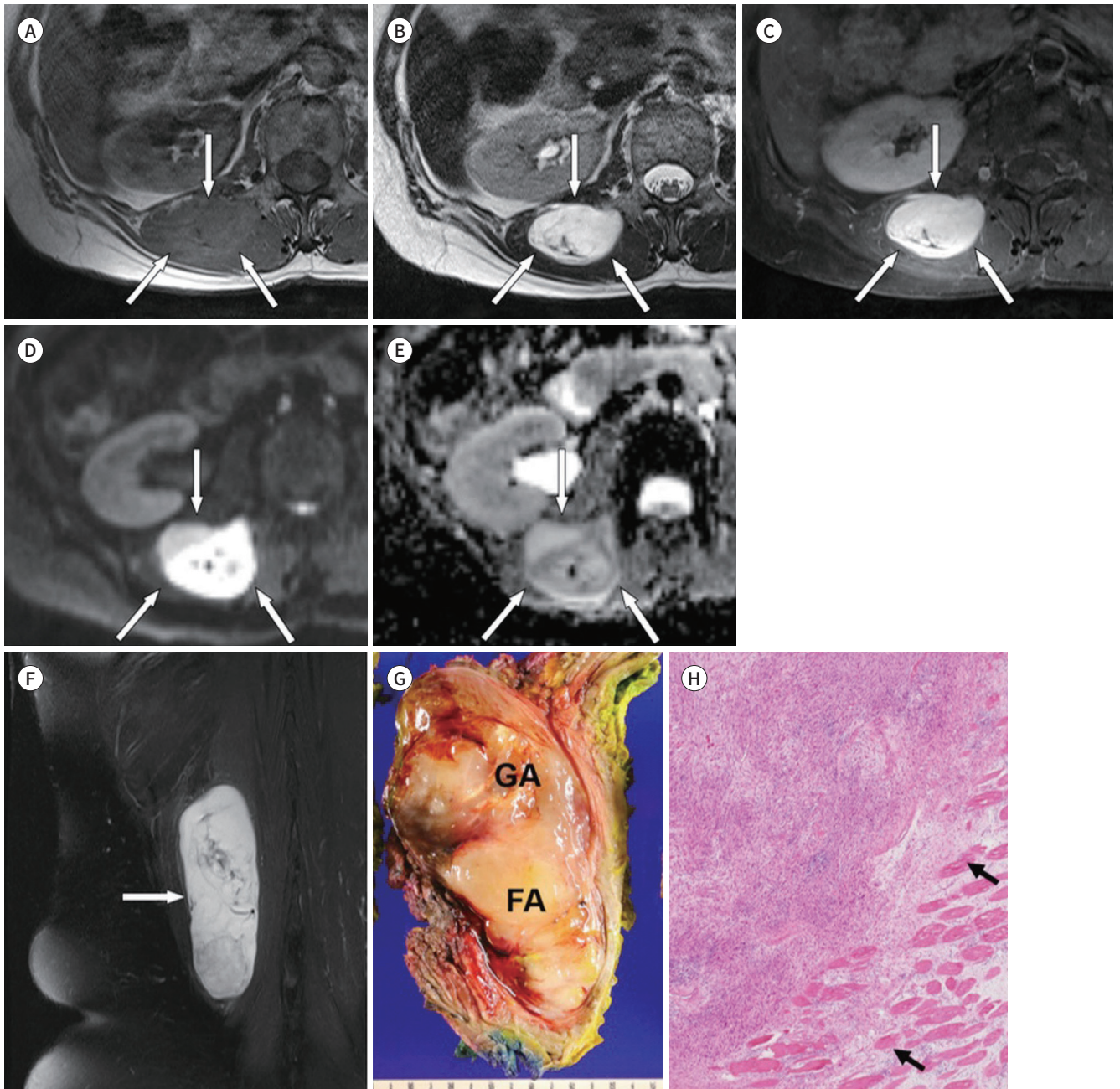
종양 가장자리 성장 패턴을 평가하기 위해서는 주변 연조직, 종양과 주변 연조직 사이의 경계, 종양 자체를 검사해야 한다. 종양 주변 비정상 신호 강도 또는 종양 주변 조영증강은 기존 자기공명영상에서 침윤성 및 국한성 연조직 육종 모두에서 흔하게 발견할 수 있다(7, 8). 이 연구에서도 77%(24/31) 환자에서 종양 주변 조영증강이 보였다. 추가 자기공명영상 시퀀스를 사용하여 수술 전 자기공명영상에서 종양 주변 영역을 평가하려는 시도들이 있었다. 1.5T 자기공명영상에서 역동적 조영증강(dynamic enhancement)을 사용한 Lang 등(26)의 연구에 따르면, 종양 침윤은 높은 초기 기울기(initial slope)로 빠르고 두드러진 조영증강을 보인 반면, 종양 주변 부종은 원발성 근골격 종양(n = 14)에서 낮은 초기 기울기로 느린 조영증강을 나타냈다. 3T 자기공명영상 확산강조영상을 사용한 Hong 등(4)의 연구에서는 33개의 침윤성 육종 중 30개가 확산강조영상에서 종양 주변의 고신호강도를 나타내고 현성확산계수지도에서 낮은 값을 보였다. 그들은 기존의 3T 자

기공명영상에 확산강조영상을 추가하면 종양 가장자리 침윤을 평가하는 데에 있어 특이성이 향상되어 ROC 곡선하위영역수치가 0.846-0.890까지 도달한다는 것을 발견하였다. Yoon 등(27)의 연구에 따르면 기존 3T 자기공명영상에 확산강조영상을 추가하였을 때 근막 침범이 있는 육종

Fig. 3. A 61-year-old female with an infiltrative myxofibrosarcoma in the right paraspinal muscle.

A-H. The myxofibrosarcoma (arrows) appears to have a circumscribed tumor border on axial T1WI (**A**), T2WI (**B**), CE-T1WI (**C**), DWI with high b-value ($b = 800 \text{ s/mm}^2$) (**D**), ADC from b-value of 0 and 800 s/mm^2 (**E**), and coronal fat-suppressed T2WI (**F**). MR texture parameters suggested infiltrative tumor growth: kurtosis (SSF 0, 6) on T1WI, kurtosis (SSF, 0) on CE-T1WI, skewness (SSF, 0) on DWI, and skewness (SSF 2, 4) on ADC were -0.13, 1.8, -0.94, -0.52, -0.55, and 0.68, respectively. The cut surface of the myxofibrosarcoma (**G**) shows a glistening, GA and a FA. The tumor has an ill-defined border and is infiltrating the adjacent skeletal muscle (arrows, hematoxylin & eosin stain, $\times 40$) (**H**).

ADC = apparent diffusion coefficient, CE = contrast-enhanced, DWI = diffusion-weighted image, FA = firmer and gray-white area, GA = gelatinous area, SSF = spatial scaling factor, T1WI = T1-weighted MR image, T2WI = T2-weighted MR image

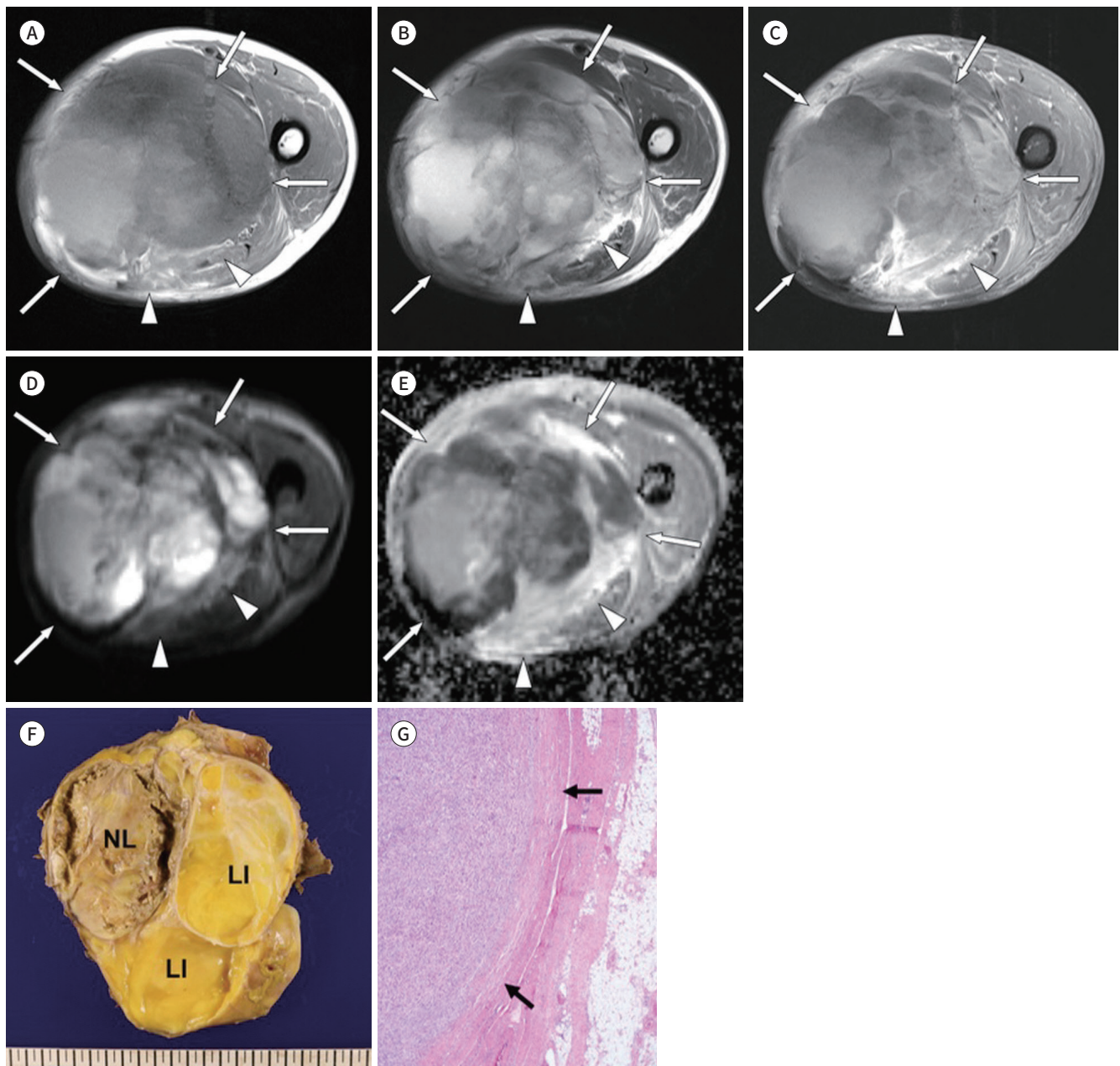


22개와 근막 침범이 없는 육종 7개를 구별하는 데에 있어 진단 성능과 관찰자 간 일치도(interobserver agreement)가 향상되었고, ROC 곡선하위영역수치는 0.792였다. 조직 병리학적 분석을 통하여 자기공명영상에서 연조직 육종의 불명확한 경계와 연조직 육종 주변의 종양 세포 침윤 사이

Fig. 4. An 84-year-old male with a well-defined de-differentiated liposarcoma in the left thigh.

A-G. The de-differentiated liposarcoma (arrows) appears to have a focally infiltrative tumor border (arrowheads) on axial T1WI (**A**), T2WI (**B**), CE-T1WI (**C**), DWI with high b-value ($b = 800 \text{ s/mm}^2$) (**D**), and ADC from b-value of 0 and 800 s/mm^2 (**E**). MR texture parameters suggest a circumscribed tumor margin: kurtosis (SSF 0, 6) on T1WI, kurtosis (SSF, 0) on CE-T1WI, skewness (SSF, 0) on DWI, and skewness (SSF 2, 4) on ADC were 0.02, 10.91, 1.89, 0.94, 0.75, and 0.61, respectively. A gross image (**F**) of a well-circumscribed de-differentiated liposarcoma shows a multinodular appearance with LI and NL components. The tumor is well-demarcated from the adjacent non-tumor tissues by a fibrous capsule (arrows, hematoxylin & eosin stain, $\times 40$) (**G**).

ADC = apparent diffusion coefficient, CE = contrast-enhanced, DWI = diffusion-weighted image, LI = lipogenic, NL = nonlipogenic, SSF = spatial scaling factor, T1WI = T1-weighted MR image, T2WI = T2-weighted MR image



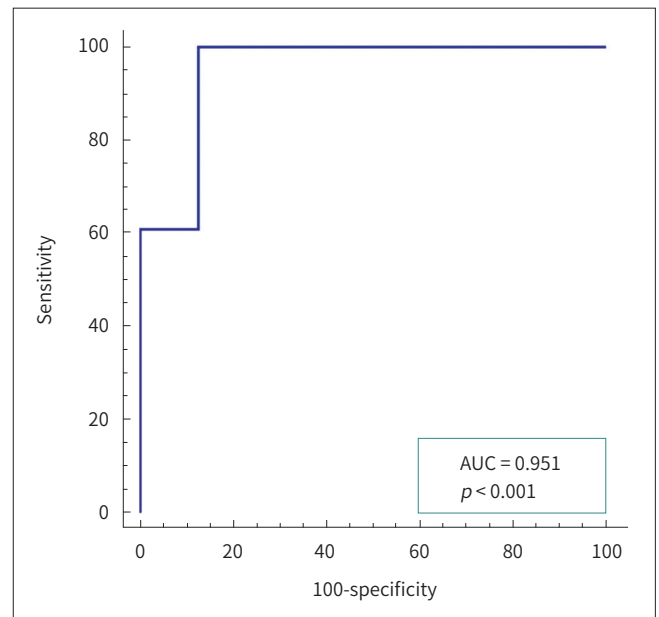


Fig. 5. Diagnostic performance of MR texture analysis for tumor margin infiltration.

Sensitivity, 100.0%; and specificity, 95.5%.

AUC = area under the receiver operating characteristic curve

의 상관관계에 대해 연구한 보고는 거의 없다. Zhao 등(28)의 연구에 따르면 자기공명영상에서 불분명하거나 부분적으로 불분명한 경계를 보이는 종양 가장자리는 고등급 육종(high grade sarcoma)에서의 종양 침윤을 나타낸다(22). 그러나 T2 강조영상에서 종양 주위 피막(capsule)의 존재는 저등급 육종(low grade sarcoma) (9/16)과 고등급 육종(42/79) 간에 유의한 차이가 없었다. 이 연구에서 자기공명영상에서 연조직 육종의 불명확한 경계와 종양 주변 조영증강은 침윤성 종양과 국한성 종양 간에 유의한 차이가 없었다.

종양 주변의 비정상 신호강도와 종양-연조직 경계면을 평가하는 것은 종양 침윤을 평가하는 직접적인 방법으로 간주될 수 있는 반면, 종양 자체의 이질성과 공격성을 평가하는 것은 간접적이고 예측적인 방법으로 간주될 수 있다. 저자들은 주변 연조직보다는 종양 내부에 관심영역을 그려서 연조직 육종의 침윤성 가장자리를 평가하였다. 이 방법은 재현 가능하며 종양의 정량 분석에 널리 사용된다. 이는 종양의 모양, 경계 및 주변 신호강도 변화가 종양마다 다르기 때문에 종양 주변에 일관되게 관심영역을 그리는 것이 어렵기 때문이다. 이 연구에서 종양의 괴사, 출혈, 석회화의 유무로 평가한 종양 내부의 정성분석에서는 침윤성 종양과 국한성 종양 간에 유의한 차이가 없었지만, 텍스처 분석에서는 차이가 있었다. 이것은 정성분석에서는 평가하기 어려웠던 종양 내 변성에 대한 분포양상이나 출혈과 괴사의 정도 등에 대한 정보를 더 얻고 종합할 수 있었기 때문으로 생각된다.

이 연구는 현성확산계수지도 히스토그램의 왜도가 연조직 육종의 침윤성 증식 윤곽에 대한 독립적인 연관 인자임을 보고한 최초의 연구이다. 왜도는 히스토그램 패턴 확률 분포의 비대칭 척도이다(29). 현성확산계수지도 히스토그램에서 양(positive)의 비대칭 분포(오른쪽 꼬리 분포)는 종양이 더 낮은 현성확산계수 범위에서 더 많은 픽셀을 가지고 있음을 반영한 것이다. 이는 아마도 더 높은 세포충실도(cellularity) 때문일 수 있다(30). 악성 종양은 양성 종양에 비해 현성확산계수지도 히스토그램에서 양 또는 더 높은 왜도를 보여준다(31). 이전 연구(31)와 마찬가지로, 본 연구

에서 연조직 육종의 현성확산계수지도 히스토그램의 왜도는 거의 0 또는 양성 값을 나타냈다. 본 연구와 비슷하게, Jin 등(32)은 1.5T 자기공명영상 현성확산계수지도 히스토그램 분석에서 왜도가 담관 관내 유두 종양(intraductal papillary neoplasm of the bile duct; 이하 IPNB)의 침습성(invasiveness)에 대한 독립적인 연관 인자임을 발견하였다. 그들의 연구에서, 침습성 종양은 더 높은 왜도 값과 함께 덜 비대칭적인 분포(35개의 침습 IPNB의 경우 -0.3 ± 0.6 vs. 17개의 비침습성 IPNB의 경우 -1.0 ± 0.6 , $p < 0.001$)를 나타내었다. 마찬가지로, 본 연구의 침윤성 종양은 덜 비대칭적인 분포를 보였다.

이 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 후향적 분석으로 선택 편향(selection bias) 가능성이 있다. 표본 크기는 상대적으로 작으며, 특히 국한성 육종의 수가 적었다. 다양한 연조직 육종을 포함하고 있으며, 특히 점액성분을 포함한 연조직 종양(myxoid-containing soft tissue tumor)이 포함되어 있어서 확산강조영상의 분석에 영향을 주었을 수 있다(33, 34). 환자별로 다른 슬라이스 두께로 영상을 얻었다. 텍스처 분석에서 1차 통계자료(first order statistics)만이 사용되었고, 2차 통계자료를 얻지 않았다. 자기공명영상의 정성분석과 텍스처 분석을 각각 한 명의 영상의학과 의사가 시행하여서, 관찰자 내 일치도와, 관찰자 간 일치도를 평가하지 못하였다.

결론적으로 자기공명영상에서 텍스처 분석은 연조직 육종의 종양 가장자리 침윤을 평가하는 데 도움이 될 수 있다. 현성확산계수지도의 왜도는 종양 가장자리 침윤과 관련되어 있고, 가장자리 침윤 예측을 위한 인자이다.

Author Contributions

Conceptualization, J.W., L.S.; data curation, K.M., J.W., L.Y.; formal analysis, K.M., J.W., H.J.H., J.C.K., L.S.; investigation, K.M., J.W., L.S.; methodology, K.M., J.W., L.S.; project administration, J.W., L.S.; resources, J.W., J.C.K., C.Y., L.S.; software, K.M., L.Y., J.W.; supervision, J.W., L.S.; visualization, K.M., L.Y., J.W., L.S.; writing—original draft, K.M., J.C.K., L.S.; and writing—review & editing, J.W., L.Y., C.Y., H.J.H.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Funding

None

REFERENCES

- Hui JY. Epidemiology and etiology of sarcomas. *Surg Clin North Am* 2016;96:901-914
- Morrison BA. Soft tissue sarcomas of the extremities. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2003;16:285-290
- Robinson E, Bleakney RR, Ferguson PC, O'Sullivan B. Oncodiagnosis panel: 2007: multidisciplinary management of soft-tissue sarcoma. *Radiographics* 2008;28:2069-2086
- Hong JH, Jee WH, Jung CK, Jung JY, Shin SH, Chung YG. Soft tissue sarcoma: adding diffusion-weighted imaging improves MR imaging evaluation of tumor margin infiltration. *Eur Radiol* 2019;29:2589-2597
- Kandel R, Coakley N, Werier J, Engel J, Ghert M, Verma S; Sarcoma Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2013;20:e247-e254
- Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:1149-1155

7. Beltran J, Simon DC, Katz W, Weis LD. Increased MR signal intensity in skeletal muscle adjacent to malignant tumors: pathologic correlation and clinical relevance. *Radiology* 1987;162:251-255
8. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1439-1445
9. Ditmer A, Zhang B, Shujaat T, Pavlina A, Luibrand N, Gaskill-Shiple M, et al. Diagnostic accuracy of MRI texture analysis for grading gliomas. *J Neurooncol* 2018;140:583-589
10. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016;278:563-577
11. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging* 2013;13:140-149
12. Makanyanga J, Ganeshan B, Rodriguez-Justo M, Bhatnagar G, Groves A, Halligan S, et al. MRI texture analysis (MRTA) of T2-weighted images in Crohn's disease may provide information on histological and MRI disease activity in patients undergoing ileal resection. *Eur Radiol* 2017;27:589-597
13. Miles KA, Ganeshan B, Hayball MP. CT texture analysis using the filtration-histogram method: what do the measurements mean? *Cancer Imaging* 2013;13:400-406
14. Peeken JC, Spraker MB, Knebel C, Dapper H, Pfeiffer D, Devecka M, et al. Tumor grading of soft tissue sarcomas using MRI-based radiomics. *EBioMedicine* 2019;48:332-340
15. Tagliafico AS, Bignotti B, Rossi F, Valdora F, Martinoli C. Local recurrence of soft tissue sarcoma: a radiomic analysis. *Radiol Oncol* 2019;53:300-306
16. Wang H, Chen H, Duan S, Hao D, Liu J. Radiomics and machine learning with multiparametric preoperative MRI may accurately predict the histopathological grades of soft tissue sarcomas. *J Magn Reson Imaging* 2020;51:791-797
17. Zhang Y, Zhu Y, Shi X, Tao J, Cui J, Dai Y, et al. Soft tissue sarcomas: preoperative predictive histopathological grading based on radiomics of MRI. *Acad Radiol* 2019;26:1262-1268
18. Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol* 2011;40:665-681
19. Suzuki C, Maeda M, Matsumine A, Matsubara T, Taki W, Maier SE, et al. Apparent diffusion coefficient of subcutaneous epidermal cysts in the head and neck comparison with intracranial epidermoid cysts. *Acad Radiol* 2007;14:1020-1028
20. Crombé A, Marcellin PJ, Buy X, Stoeckle E, Brouste V, Italiano A, et al. Soft-tissue sarcomas: assessment of MRI features correlating with histologic grade and patient outcome. *Radiology* 2019;291:710-721
21. Chamming's F, Ueno Y, Ferré R, Kao E, Jannot AS, Chong J, et al. Features from computerized texture analysis of breast cancers at pretreatment MR imaging are associated with response to neoadjuvant chemotherapy. *Radiology* 2018;286:412-420
22. Lee SY, Jee WH, Jung JY, Park MY, Kim SK, Jung CK, et al. Differentiation of malignant from benign soft tissue tumours: use of additive qualitative and quantitative diffusion-weighted MR imaging to standard MR imaging at 3.0 T. *Eur Radiol* 2016;26:743-754
23. Mandard AM, Petiot JF, Marnay J, Mandard JC, Chasle J, de Ranieri E, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. A multivariate analysis of 109 cases. *Cancer* 1989;63:1437-1451
24. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32-35
25. Lintz F, Moreau A, Odri GA, Waast D, Maillard O, Gouin F. Critical study of resection margins in adult soft-tissue sarcoma surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* 2012;98:S9-S18
26. Lang P, Honda G, Roberts T, Vahlensieck M, Johnston JO, Rosenau W, et al. Musculoskeletal neoplasm: perineoplastic edema versus tumor on dynamic postcontrast MR images with spatial mapping of instantaneous enhancement rates. *Radiology* 1995;197:831-839
27. Yoon MA, Chee CG, Chung HW, Song JS, Lee JS, Kim W, et al. Added value of diffusion-weighted imaging to conventional MRI for predicting fascial involvement of soft tissue sarcomas. *Eur Radiol* 2019;29:1863-1873
28. Zhao F, Ahlawat S, Farahani SJ, Weber KL, Montgomery EA, Carrino JA, et al. Can MR imaging be used to predict tumor grade in soft-tissue sarcoma? *Radiology* 2014;272:192-201
29. Just N. Improving tumour heterogeneity MRI assessment with histograms. *Br J Cancer* 2014;111:2205-2213
30. Weathers SP, Han X, Liu DD, Conrad CA, Gilbert MR, Loghin ME, et al. A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2016;129:487-494
31. Xiang P, Zhang X, Liu D, Wang C, Ding L, Wang F, et al. Distinguishing soft tissue sarcomas of different histo-

logic grades based on quantitative MR assessment of intratumoral heterogeneity. *Eur J Radiol* 2019;118:194-199

32. Jin KP, Rao SX, Sheng RF, Zeng MS. Skewness of apparent diffusion coefficient (ADC) histogram helps predict the invasive potential of intraductal papillary neoplasms of the bile ducts (IPNBs). *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44:95-103
33. Maeda M, Matsumine A, Kato H, Kusuzaki K, Maier SE, Uchida A, et al. Soft-tissue tumors evaluated by line-scan diffusion-weighted imaging: influence of myxoid matrix on the apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:1199-1204
34. Nagata S, Nishimura H, Uchida M, Sakoda J, Tonan T, Hiraoka K, et al. Diffusion-weighted imaging of soft-tissue tumors: usefulness of the apparent diffusion coefficient for differential diagnosis. *Radiat Med* 2008;26: 287-295

연조직 육종의 종양 가장자리 침윤: 3T 자기공명영상 텍스처 분석을 통한 예측

김민지^{1,2} · 지원희¹ · 이영준^{1,2} · 홍지현³ · 정찬권⁴ · 정양국⁵ · 이소연^{1*}

목적 연조직 육종의 종양 가장자리 침윤을 예측하기 위한 3T 자기공명영상 텍스처 분석의 가치를 규명한다.

대상과 방법 3T 자기공명영상을 시행하고, 병리학적으로 연조직 육종으로 확인된 31명의 환자를 대상으로 하고, 병리학적인 가장자리 침윤을 표준으로 사용하였다. 연조직 육종에 대한 텍스처 분석은 축상 T1 강조영상, T2 강조영상, 지방억제 조영증강 T1 강조영상, 확산강조영상($b = 800 \text{ sec/mm}^2$) 및 현성확산계수 지도 영상에서 이루어졌다. 텍스처 분석에서 얻어진 정량적 변수가 침윤성(infiltrative) 육종과 국한성(circumscribed) 육종에서 차이가 있는지 비교하였다.

결과 총 23명의 연조직 육종에서 병리학적인 가장자리 침윤을 보였다. 침윤성 육종과 국한성 육종은, T1 강조영상 공간 스케일 인자(spatial scaling factor; 이하 SSF) 0, 6에서의 첨도(kurtosis), 조영증강 T1 강조영상(SSF, 0)에서의 첨도, 확산강조영상(SSF, 0)에서의 왜도(skewness), 현성확산계수 지도(SSF 2, 4)에서의 왜도에서 유의한 차이가 있었다($p \leq 0.046$). 자기공명영상 텍스처 소견을 이용한 종양 가장자리 침윤을 예측하는 정확도는 수신자운영특성곡선(receiver operating characteristic; 이하 ROC)의 곡선하 면적(area under the ROC curve) 0.951 ($p < 0.001$)이었다.

결론 자기공명영상 텍스처 분석은 연조직 육종의 침윤성 가장자리를 예측하는 데 있어 신뢰할 수 있으며 정확하다.

가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 ¹영상의학과, ⁴병리과, ⁵정형외과,

²가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 영상의학과,

³한림대학교 의과대학 강동성심병원 영상의학과