



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0107499
(43) 공개일자 2013년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61B 5/00 (2006.01) G06T 7/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0029342

(22) 출원일자 2012년03월22일

심사청구일자 2012년03월22일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 남구 인하로 100, 인하대학교 (용현동)

(72) 발명자

이주홍

경기도 성남시 분당구 서현동 효자촌동아아파트 202동 401호

송재원

인천광역시 남동구 간석1동 498-28

(74) 대리인

특허법인 정안

전체 청구항 수 : 총 8 항

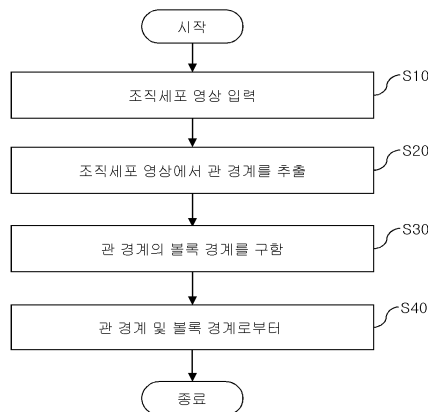
(54) 발명의 명칭 조직세포 영상의 관부위 이형성 표현을 위한 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법

(57) 요약

조직세포 영상에서 관부위 굴곡 변화의 정도(이하 이형성)를 표현하는 이형성 진폭 시그니처를 구하는, 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 관한 것으로서, (a) 조직세포 영상을 입력받는 단계; (b) 조직세포 영상에서 관으로 나타나는 영역의 경계(이하 관 경계)를 추출하는 단계; (c) 관 경계의 영역을 포함하는 가장 작은 볼록 영역(convex hull)의 경계(이하 이상적 경계)를 구하고, 이상적 경계를 관경계의 크기로 스케일링하는 단계; 및, (d) 이상적 경계를 구성하는 점에서 관 경계를 구성하는 점까지의 수직 거리로 이형성 진폭을 측정하고, 이형성 진폭을 관부위 이형성 진폭 시그니처로 표현하는 단계를 포함하는 구성을 마련한다.

상기와 같은 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 의하면, 조직세포 영상에서 관부위 영역의 경계에 존재하는 굴곡의 변화를 더 잘 표현함으로써, 조직세포 영상에서 암 진단하기 위한 변별력 있는 특징을 추출할 수 있다.

대표도 - 도4



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010-0024216

부처명 한국연구재단

연구사업명 기본연구지원사업(유형I)

연구과제명 병리진단 지식을 활용한 온톨로지 기반의 지능형 암 진단 시스템

주관기관 한국연구재단

연구기간 2011.09.01 ~ 2012.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

조직세포 영상에서 관부위 굴곡 변화의 정도(이하 이형성)를 표현하는, 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 있어서,

- (a) 상기 조직세포 영상을 입력받는 단계;
- (b) 상기 조직세포 영상에서 관으로 나타나는 영역의 경계(이하 관 경계)를 추출하는 단계;
- (c) 상기 관 경계의 영역을 포함하는 가장 작은 볼록 영역(convex hull)의 경계(이하 이상적 경계)를 구하고, 상기 이상적 경계를 상기 관경계의 크기로 스케일링하는 단계; 및,
- (d) 상기 이상적 경계를 구성하는 점에서 상기 관 경계를 구성하는 점까지의 수직 거리로 이형성 진폭을 측정하고, 상기 이형성 진폭을 관부위 이형성 진폭 시그니처로 표현하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 (a)단계는,

- (a1) 상기 조직세포 영상을 문턱치와 비교하여 이진 영상을 생성하는 단계;
- (a2) 상기 이진 영상에 대하여 상하좌우 방향으로 누적하여 각 방향의 개별 누적 히스토그램을 구하고, 상기 개별 누적 히스토그램의 누적합으로 방향 누적 히스토그램을 구하는 단계;
- (a3) 상기 방향 누적 히스토그램을 행과 열로 각각 편미분하고, 편미분된 점들의 교차점을 후보 씨앗점으로 정하는 단계; 및,
- (a4) 상기 조직세포 영상에서 상기 후보 씨앗점으로부터 영역 성장법을 적용하여 상기 관 경계를 구하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 (a2)단계에서, 상기 각 누적 히스토그램은 이진 값을 누적하되 0 값이 나타나면 스킵하여 누적하는 것을 특징으로 하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 (a2)단계에서, 상기 방향 누적 히스토그램은 [수식 1]에 의해 구해지는 것을 특징으로 하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법.

[수식 1]

$$H(A)_{ij} = \sum_{k=1}^4 \sqrt{H_k(A)_{ij}}$$

단, $H(A)_{ij}$ 는 영상 A의 (i, j) 화소의 값,

$H_1(A)$, $H_2(A)$, $H_3(A)$, $H_4(A)$ 는 개별 누적 히스토그램.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 (a3)단계에서, 상기 후보 씨앗점 L_p^s 은 [수식 2]에 의해 구해지는 것을 특징으로 하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법.

[수식 2]

$$L_p^s = \left\{ (x, y) \left| LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial x} \right) \cap LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial y} \right) \right. \right\}$$

단, x , y 는 $H(A)$ 의 행과 열의 좌표이고,

$LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial x} \right)$ 는 수직 로컬 최대 곡선들에 포함된 점들의 집합이고,

$LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial y} \right)$ 는 수평 로컬 최대 곡선들에 포함된 점들의 집합이고,

$H(A)$ 는 방향 누적 히스토그램임.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 (c)단계에서, [수식 3]에 의한 스케일링 계수 s 에 의해 상기 이상적 경계를 스케일링하는 것을 특징으로 하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법.

[수식 3]

$$s = \sqrt{\frac{\text{Area surrounded by } B^O}{\text{Area surrounded by } B^C}}$$

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 이형성 진폭은 [수식 4]에 의한 이형성 진폭(Atypia-Amplitude) 함수 $A(t)$ 에 의해 구해지는 것을 특징으로 하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법.

[수식 4]

$$A(t) = \text{sgn}(p_t, q) \cdot \|p_t - q\|, p_t \in B^I, q \in B^O$$

$$\text{sgn}(p, x) = \begin{cases} -1 & \text{if } f_p(x) < 0 \\ 0 & \text{if } f_p(x) = 0 \\ 1 & \text{if } f_p(x) > 0 \end{cases}$$

단, B^0 는 관 경계, B^1 는 이상적 경계,

t 는 B^1 에 있는 점들의 순서를 나타내는 파라미터 변수이고,

p_t 는 B^0 을 구성하는 점, q_t 는 B^0 을 구성하는 수직 위치에 있는 점,

$f_p(x)=0$ 은 임의의 점 $p \in B_t$ 에서의 접선의 방정식.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 방법을 수행하는 프로그램을 기록한 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체.

명세서

기술분야

- [0001] 본 발명은 조직세포 영상에서 관부위 굴곡 변화의 정도(이하 이형성)를 정량적으로 표현하는 이형성 진폭 시그니처를 구하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 최근 조직세포 영상을 이용한 컴퓨터 기반의 자동화된 병리진단 연구들이 많이 진행되고 있다. 그러나 이들 대부분의 연구들은 유방의 조직세포에 국한되어 있다[문헌 1,2,3,4,5,6]. 조직세포는 각 병변별로 그 특성이 매우 다르기 때문에, 개별적으로 각 병변에 특화된 특징 및 자동화된 진단 기법들이 고안되어야 한다.
- [0003] 수많은 암종들 중 췌장선암, 담관암, 간내담관암, 그리고 BilIN, PanIN, IPN등과 같은 전암성 병변들은 관(duct)부위에서 발생한다[문헌 7]. 일반적으로, 관을 중심으로 발생한 암진단은 관의 구조적인 형태가 주된 관 심특징 중 하나이다. 관을 포함한 조직에서 암이 발생되게 되면, 여러 가지 다양한 원인으로 인해 관의 형태에 변형이 일어나고 관의 경계는 점점 복잡해지게 된다.
- [0004] 따라서 관에서 나타나는 이와 같은 이형성을 잘 표현하는 것은 관을 포함한 조직의 구조적인 특징을 파악하는데 중요한 역할을 할 수 있다.
- [0005] 관에서 나타나는 관경계의 굴곡 변화를 표현하기 위한 가장 간단한 방법은 관의 중심에서 관의경계까지의 거리 함수로 표현되는 1-D 시그니처이다[문헌 8]. 그러나 이 표현 방법은, 관에 나타나는 이형성표현이 사람의 직관과 일치하지 않는다. 또한 측정된 시그니처값은 관의 중심에서 관의 경계이기 때문에 관의 이형성을 설명하기 위한 의미있는 해석이 불가능하다.
- [0006] 따라서 사람의 직관과 매우 부합하며, 측정된 시그니처 값은 관의 이형성을 설명하는데 의미 있게 해석될 수 있는 새로운 시그니처 표현 방법이 절실하다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0007] (비특허문헌 0001) [문헌 1] W.N. Street, W.H. Wolberg, O.L. Mangasarian, Nuclear feature extraction for breast tumor diagnosis, IS&T/SPIE 1993 International Symposium on Electronic Imaging: Science and Technology 1905(19993) 861-870, San Jose, CA
- (비특허문헌 0002) [문헌 2] NEIL H. ANDERSON et al., Computerized Scene Segmentation For The Discrimination Of Architectural Features in Ductal Proliferative Lesions Of The Breast., Journal Of Pathology, Vol. 181: 374-380(1997)
- (비특허문헌 0003) [문헌 3] Fernandez-Gonzalez Rodrigo, Deschamps Thomas, Idica Adam K, Malladi Ravikanth, Ortiz de Solorzano Carlos, Automatic segmentation of histological structures in mammary gland tissue sections, Lawrence Berkeley National Laboratory: Lawrence Berkeley National Laboratory. LBNL Paper LBNL-53241, 2004
- (비특허문헌 0004) [문헌 4] A. Andrion, C. Magnani, P.G. Betta, A. Donna, F. Mollo, M. Scelsi, P. Bernardi, M. Botta, B. Terracini, Malignant mesothelioma of the pleura: inter-observer variability, J. Clin. Pathol. 48(1995) 856-860.
- (비특허문헌 0005) [문헌 5] S. Doyle, M. Hwang, K. Shah, A. Madabhushi, M. Feldman, and J. Tomaszewski, "Automated Grading of Prostate Cancer Using Architectural and Textural Image Features," Proc. Fourth IEEE Int'l Symp. Biomedical Imaging (ISBI '07), pp. 1284-1287, 2007.
- (비특허문헌 0006) [문헌 6] S. Doyle, S. Agner, A. Madabhushi, M. Feldman and J. Tomaszewski "Automated grading of breast cancer histopathology using spectral clustering with textural and architectural image features", Proc. 5th IEEE Int. Symp. Biomed. Imag.: From Nano to Macro, p.496, 2008.
- (비특허문헌 0007) [문헌 7] Fred T. Bosman, Fátima Carneiro, Ralph H. Hruban, Neil D. Theise, "WHO Classification of Tumours of the Digestive System 4th ed," IARC: Lyon, p.281-291, 2010
- (비특허문헌 0008) [문헌 8] R.C. Gonzalez, R.E. Woods, Digital Image Processing 3rd ed, Prentice Hall, 2010
- (비특허문헌 0009) [문헌 9] J.W Song, J.H Lee, T.S Park, S.J Chun, J.H Choi, Mucinous Cystadenoma Classification System

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은 상술한 바와 같은 문제점을 해결하기 위한 것으로, 관부위 굴곡 변화의 정도(이하 이형성)를 정량적으로 표현하는 새로운 이형성 진폭 시그니처를 구하되, 이형성 진폭(Atypia-Amplitude) 함수 기반에 의해서 구하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 특히, 본 발명의 목적은 조직세포 영상에서 관 부위를 식별하고, 관 부위의 볼록 영역(convex hull)을 구하여 상기 볼록 영역을 구성하는 점에서 관 부위를 구성하는 점까지의 수직 거리로 이형성 진폭을 측정하는 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명은 조직세포 영상에서 관부위 굴곡 변화의 정도(이하 이형성)를 표현하는, 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 관한 것으로서, (a) 상기 조직세포 영상을 입력받는 단계; (b) 상기 조직세포 영상에서 관으로 나타나는 영역의 경계(이하 관 경계)를 추출하는 단계; (c) 상기 관 경계의 영역을 포함하는 가장 작은 볼록 영역(convex hull)의 경계(이하 이상적 경계)를 구하고, 상기 이상적 경계를 상기 관 경계의 크기로 스케일링하는 단계; 및, (d) 상기 이상적 경계를 구성하는 점에서 상기 관 경계를 구성하는 점까지의 수직 거리로 이형성 진폭을 측정하고, 상기 이형성 진폭을 관부위 이형성 진폭 시그니처로 표현하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0011] 또, 본 발명은 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 있어서, 상기 (a)단계는, (a1) 상기 조직세포 영상을 문턱치와 비교하여 이진 영상을 생성하는 단계; (a2) 상기 이진 영상에 대하여 상하좌우 방향으로 누적하여 각 방향의 개별 누적 히스토그램을 구하고, 상기 개별 누적 히스토그램의 누적합으로 방향 누적 히스토그램을 구하는 단계; (a3) 상기 방향 누적 히스토그램을 행과 열로 각각 편미분하고, 편미분된 점들의 교차점을 후보 씨앗점으로 정하는 단계; 및, (a4) 상기 조직세포 영상에서 상기 후보 씨앗점으로부터 영역 성장법을 적용하여 상기 관 경계를 구하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0012] 또, 본 발명은 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 있어서, 상기 (a2)단계에서, 상기 각 누적 히스토그램은 이진 값을 누적하되 0 값이 나타나면 스킵하여 누적하는 것을 특징으로 한다.

[0013] 또, 본 발명은 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 있어서, 상기 (a2)단계에서, 상기 방향 누적 히스토그램은 [수식 1]에 의해 구해지는 것을 특징으로 한다.

[0014] [수식 1]

$$H(A)_{ij} = \sum_{k=1}^4 \sqrt{H_k(A)_{ij}}$$

[0015]

[0016] 단, $H(A)_{ij}$ 는 영상 A의 (i, j) 화소의 값,

[0017] $H_1(A)$, $H_2(A)$, $H_3(A)$, $H_4(A)$ 는 개별 누적 히스토그램.

[0018] 또, 본 발명은 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 있어서, 상기 (a3)단계에서, 상기 후보 씨앗점 L_p^s 은 [수식 2]에 의해 구해지는 것을 특징으로 한다.

[0019] [수식 2]

$$L_p^s = \left\{ (x, y) \left| LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial x} \right) \cap LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial y} \right) \right. \right\}$$

[0020]

[0021] 단, x, y는 H(A)의 행과 열의 좌표이고,

$$LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial x} \right)$$

[0022] 는 수직 로컬 최대 곡선들에 포함된 점들의 집합이고,

$$LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial y} \right)$$

[0023] 는 수평 로컬 최대 곡선들에 포함된 점들의 집합이고,

[0024] H(A)는 방향 누적 히스토그램임.

[0025] 또, 본 발명은 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 있어서, 상기 (c)단계에서, [수식 3]에 의한 스케일링 계수 s에 의해 상기 이상적 경계를 스케일링하는 것을 특징으로 한다.

[0026] [수식 3]

$$s = \sqrt{\frac{\text{Area surrounded by } B^O}{\text{Area surrounded by } B^C}}$$

[0027]

[0028] 또, 본 발명은 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 있어서, 상기 이형성 진폭은 [수식 4]에 의한 이형성 진폭(Atypia-Amplitude) 함수 A(t)에 의해 구해지는 것을 특징으로 한다.

[0029] [수식 4]

$$A(t) = \text{sgn}(p_t, q) \cdot \|p_t - q\|, p_t \in B^I, q \in B^O$$

[0030]

$$\text{sgn}(p, x) = \begin{cases} -1 & \text{if } f_p(x) < 0 \\ 0 & \text{if } f_p(x) = 0 \\ 1 & \text{if } f_p(x) > 0 \end{cases}$$

[0031]

[0032] 단, B^0 는 관 경계, B^I 는 이상적 경계,

[0033] t 는 B^I 에 있는 점들의 순서를 나타내는 파라미터 변수이고,

[0034] p_t 는 B^0 을 구성하는 점, q 는 B^0 을 구성하는 수직 위치에 있는 점,

[0035] $f_p(x)=0$ 은 임의의 점 $p \in B_I$ 에서의 점선의 방정식.

[0036] 또한, 본 발명은 상기 방법을 수행하는 프로그램을 기록한 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체에 관한 것이다.

발명의 효과

[0037] 상술한 바와 같이, 본 발명에 따른 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 의하면, 이형성 진폭 시그니처는 조직세포 영상에서 관부위 영역의 경계에 존재하는 굴곡의 변화를 더 잘 표현함으로써, 조직세포 영상에서 암 진단하기 위한 변별력 있는 특징을 추출할 수 있는 효과가 얻어진다.

[0038] 또한, 본 발명에 따른 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법에 의하면, 이형성 진폭 시그니처는 췌장이나 담의 관에서 발생하는 췌장선암, 간내담관암, BILIN, IPN 등의 자동화된 암진단을 위한 요소기술로 이용될 수 있는 효과가 얻어진다.

도면의 간단한 설명

[0039] 도 1은 본 발명을 실시하기 위한 전체 시스템의 구성을 도시한 도면이다.

도 2 및 도 3은 본 발명에 따른 정상조직 및 비정상 조직의 관 영상의 일례를 도시한 것이다.

도 4는 본 발명의 일실시예에 따라 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법을 설명하는 흐름도이다.

도 5는 본 발명의 일실시예에 따른 관 경계를 추출하는 방법을 설명하는 흐름도이다.

도 6은 본 발명의 일실시예에 따른 제로스킵 이진 누적(Binary Accumulation By Skipping Zero) 오퍼레이션의 수행 과정을 설명하는 알고리즘이다.

도 7은 본 발명에 따른 관 경계 및 이상적인 관 경계(또는 이상적 경계)의 일례를 도시한 것이다.

도 8은 도 2의 정상관에 대하여 종래기술에 의한 1-D 시그니처와 본 발명에 의한 이형성 진폭(Atypia Amplitude) 시그니처를 표시한 것이다.

도 9는 도 3의 병기가 진행된 관에 대하여 종래기술과 본 발명에 의한 시그니처를 표시한 것이다.

도 10은 본 발명의 실험에 따라 췌관의 정상조직과 췌장선암조직의 16 예들에 대한 1-D시그니처와 본 발명에 따른 이형성 진폭(Atypia Amplitude) 시그니처의 표준편차 값들을 보여주는 표이다.

도 11은 본 발명의 실험에 따라 각각 Atypia-Amplitude 시그니처 및 1-D 시그니처의 표준편차 값들에 대한 상자

그림을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 이하, 본 발명의 실시를 위한 구체적인 내용을 도면에 따라서 설명한다.
- [0041] 또한, 본 발명을 설명하는데 있어서 동일 부분은 동일 부호를 붙이고, 그 반복 설명은 생략한다.
- [0042] 먼저, 본 발명을 실시하기 위한 전체 시스템의 구성의 예들에 대하여 도 1을 참조하여 설명한다.
- [0043] 도 1에서 보는 바와 같이, 본 발명에 따른 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법은 조직세포 영상(또는 이미지)(10)을 입력받아 상기 영상(또는 이미지)에 대한 관부위 이형성 진폭 시그니처를 생성하는 컴퓨터 단말(20)상의 프로그램 시스템으로 실시될 수 있다. 즉, 상기 시그니처 생성 방법은 프로그램으로 구성되어 컴퓨터 단말(20)에 설치되어 실행될 수 있다. 컴퓨터 단말(20)에 설치된 프로그램은 하나의 프로그램 시스템(30)과 같이 동작할 수 있다.
- [0044] 한편, 다른 실시예로서, 상기 시그니처 생성 방법은 프로그램으로 구성되어 범용 컴퓨터에서 동작하는 것 외에 ASIC(주문형 반도체) 등 하나의 전자회로로 구성되어 실시될 수 있다. 또는 조직세포 영상(또는 이미지)의 이형성 진폭 시그니처 계산 등만을 전용으로 처리하는 전용 컴퓨터 단말(20)로 개발될 수도 있다. 이를 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 장치라 부르기로 한다. 그 외 가능한 다른 형태도 실시될 수 있다.
- [0045] 다음으로, 본 발명의 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법을 설명하기에 앞서, 본 발명에 이용되는 이형성에 대하여 도 2 및 도 3을 참조하여 설명한다.
- [0046] 본 발명에 따른 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법은 관의 이형성을 직관적으로 표현하기 위한 이형성 진폭(Atypia-Amlitude) 시그니처를 구하는 방법이다.
- [0047] 일반적으로 이형성을 보이지 않는 정상조직에서 관은 도 2와 같이 볼록 영역(convex-hull) 형태를 보인다. 즉, 관의 굴곡 변화가 거의 나타나지 않는 모습을 보여주고 있다. 도 3은 체장의 정상관-200배율로 나타낸 조직세포 영상이다.
- [0048] 반면 병기가 진행된 관의 경우 관의 굴곡 변화가 병기가 진행됨에 따라 심하여지고, 이형성을 보인다. 도 3은 체장선암 Grade1 [문헌 7]에 대한 200배율 영상을 보여준다. 도 3에서 보듯이 도 2의 정상관에 비해 관-경계의 굴곡 변화가 심하여졌으며, 이형성이 나타나는 것을 보이고 있다.
- [0049] 본 발명에서, 위의 사실을 이용하여, 새로운 형태학적 특징을 추출하기 위한 관 표현 방법으로 이형성 진폭(Atypia-Amlitude) 시그니처를 제안한다.
- [0050] 다음으로, 본 발명의 일실시예에 따른 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법을 도 4를 참조하여 설명한다.
- [0051] 도 4에서 보는 바와 같이, 본 발명의 일실시예에 따른 관부위 이형성 진폭 시그니처 생성 방법은 (a) 조직세포 영상 입력 단계(S10); (b) 조직세포 영상에서 관 경계를 추출하는 단계(S20); (c) 관 경계의 이상적 경계(convex hall)를 구하는 단계(S30); 및, (d) 관 경계와 이상적 경계로부터 이형성 진폭을 구하는 단계(S40)로 구성된다.
- [0052] 먼저, 조직세포 영상(10)을 입력받는다(S10). 조직세포 영상(10)은 관이 포함된 조직세포 영상이다.
- [0053] 다음으로, 조직세포 영상(10)에서 관으로 나타나는 영역의 경계(이하 관 경계)를 추출한다(S20). 관이 포함된 조직세포 영상(10)으로부터 관을 시그니처 형태로 표현하기 위해, 관 부위를 식별해야한다.
- [0054] 도 5에서 보는 바와 같이, 관 경계를 추출하는 단계(S20)는 구체적으로, 이진 영상을 구하는 단계(S21), 방향 누적 히스토그램을 구하는 단계(S22), 후보 씨앗점을 구하는 단계(S23), 및, 관 경계를 추출하는 단계(S24)로 구성된다.
- [0055] 먼저, 조직세포 영상(10)을 문턱치와 비교하여 이진 영상을 생성한다(S21).
- [0056] 조직세포 영상이 컬러인 경우에는 컬러 문턱치를 사용한다. 구체적으로, 컬러 문턱치 처리기법을 이용하여 전처

리된 $m \times n$ 크기의 이진 영상을 행렬 A 라 하자.

[0057] 다음으로, 이진 영상에 대하여 상하좌우 방향으로 누적하여 각 방향의 개별 누적 히스토그램을 구하고, 상기 개별 누적 히스토그램의 누적합으로 방향 누적 히스토그램을 구한다(S22).

[0058] 앞서의 A 에 대해 방향 누적 히스토그램(Direction Cumulative Histogram) $H(A)$ 를 구한다. $H(A)$ 는 상하좌우에 대한 각 누적 히스토그램(Cumulative Histogram)(이하 개별 누적 히스토그램)의 누적합으로 정의된다.

[0059] 상하좌우에 대한 개별 누적 히스토그램을 각각 $H_1(A)$, $H_2(A)$, $H_3(A)$, $H_4(A)$ 이라 할 때, 방향 누적 히스토그램 $H(A)$ 는 다음 [수학식 1]에 의해 구해진다.

[0060] [수학식 1]

$$H(A)_{ij} = \sum_{k=1}^4 \sqrt{H_k(A)_{ij}}$$

[0061] 단, $H(A)_{ij}$ 는 영상 A 의 (i, j) 화소의 값을 말한다.

[0063] 누적 히스토그램(Cumulative Histogram)은 각 방향에 대해 0값을 스킵을 통한 바이너리 값들의 누적으로 계산되어진다. 이 때 0값을 스킵하기 위해 제로스킵 이진 누적(Binary Accumulation By Skipping Zero) 오퍼레이션을 이용한다.

[0064] 제로스킵 이진 누적(Binary Accumulation By Skipping Zero) 오퍼레이션의 수행 과정은 도 6에 도시되어 있다. 도 6에서 보는 바와 같이, 행 방향 또는 열 방향으로 이진 값을 누적하되, 이진 값이 0이 나타나면 초기화하여 1을 누진한다.

[0065] 상하좌우에 대한 개별 누적 히스토그램 $H_1(A)$, $H_2(A)$, $H_3(A)$, $H_4(A)$ 는 각각 [수학식 2] 내지 [수학식 5]와 같다. 즉, [수학식 2] 및 [수학식 3]은 행에 대한 개별 누적 히스토그램으로서, [수학식 2]는 좌측에서 우측으로 누적한 것이고, [수학식 3]은 우측에서 좌측으로 누적한 것이다. [수학식 4] 및 [수학식 5]는 열에 대한 개별 누적 히스토그램으로서, 각각 위에서 아래, 아래에서 위 방향으로 누적한 것이다.

[0066] [수학식 2]

$$H_1(A) = \begin{bmatrix} C_L(a_0) \\ C_L(a_1) \\ \vdots \\ C_L(a_{m-1}) \end{bmatrix}$$

[0068] [수학식 3]

$$H_2(A) = \begin{bmatrix} C_R(a_0) \\ C_R(a_1) \\ \vdots \\ C_R(a_{m-1}) \end{bmatrix}$$

[0070] [수학식 4]

$$H_3(A) = \begin{bmatrix} C_L(\mathbf{b}_0^T) \\ C_L(\mathbf{b}_1^T) \\ \vdots \\ C_L(\mathbf{b}_{n-1}^T) \end{bmatrix}^T$$

[0071]

[0072] [수학식 5]

$$H_4(A) = \begin{bmatrix} C_R(\mathbf{b}_0^T) \\ C_R(\mathbf{b}_1^T) \\ \vdots \\ C_R(\mathbf{b}_{n-1}^T) \end{bmatrix}^T$$

[0073]

[0074] 여기서 a_i 와 b_j 는 행렬로 표현되는 영상 A의 i번째 행과 j번째 컬럼으로 표현된다. C_L 및 C_R 은 각각 좌측 또는 우측부터 누적하는 제로스킵 이진 누적(Binary Accumulation By Skipping Zero) 오퍼레이션을 나타낸다.

[0075]

[0076] 다음으로, 방향 누적 히스토그램을 행과 열로 각각 편미분하고, 편미분된 점들의 교차점을 후보 씨앗점으로 정한다(S23).

[0077] 이제 내강 경계식별을 위한 후보씨앗점들의 집합을 얻기 위해 H(A)에 x와 y에 대해 편미분을 수행하고, 이때의 교차점들의 집합 L_p^s 를 후보씨앗점들의 집합으로 정의한다. 즉, L_p^s 는 [수학식 6]에 의해 계산된다.

[0078] [수학식 6]

$$L_p^s = \left\{ (x, y) \left| LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial x} \right) \cap LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial y} \right) \right. \right\}$$

[0079]

[0080] 여기서 $LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial x} \right)$ 는 수직 로컬 최대 곡선(vertical local maximum curves)들에 포함된 포인트(점)들의

집합이고, $LMC \left(\frac{\partial H(A)}{\partial y} \right)$ 는 수평 로컬 최대 곡선(horizontal local maximum curves)들의 집합이다.

[0081] 다음으로, 조직세포 영상에서 상기 후보 씨앗점으로부터 영역 성장법을 적용하여 상기 관 경계를 구한다(S24).

[0082] 이제 이 후보씨앗점에 영역성장법(region growing)[문헌 8]을 적용하여 관 영역(또는 관 경계) B_0 을 식별한다. 상기 영역성장법은 씨앗(seed)점들로부터 시작해서, 씨앗과 유사한 미리정의된 속성들(밝기 혹은 밝기의 범위)을 갖는 이웃 픽셀(화소)들을 처음에 정의된 씨앗에 붙여가며 영역을 키우는 방법이다. 이때, 영역성장법에 의해 식별된 영역의 관 경계 B_0 는 오리지널 관 경계를 구성하는 순서화된 포인트(점)들의 집합으로 정의된다.

[0083] 다음으로, 관 경계의 영역을 포함하는 가장 작은 볼록 영역(convex hull)의 경계(이하 이상적 경계)를 구하고, 상기 이상적 경계를 상기 관경계의 크기로 스케일링을 한다(S30). 이때 스케일링하여 구한 최종 볼록 경계를 이

상적인 관(이하 이상적 경계)으로 추정한다.

[0084] 앞에서 설명했듯이 정상적인 관은 이형성 정도가 거의 없기 때문에 볼록 영역(convex-hull) 형태를 보인다. 이러한 사실을 이용하기 위해, 식별된 관-경계 B_0 로부터 이상적인 관-경계 B_1 를 추정한다.

[0085] 이상적인 관-경계(또는 이상적 경계) B_1 를 추정하는 과정은 다음과 같다. 먼저 B_0 의 볼록 영역(convex-hull) B_c 를 구한다. 이때 얻어진 B_c 는 원래 관의 크기보다 크므로, 원래 관의 크기로 스케일링 함으로써 이상적인 관-경계 B_1 를 구한다. B_c 를 원래 관의 크기로 스케일링하기 위한 스케일링 계수 s 는 다음 [수학식 7]과 같이 구해진다.

[0086] [수학식 7]

$$s = \sqrt{\frac{\text{Area surrounded by } B^O}{\text{Area surrounded by } B^C}}$$

[0087] 스케일링 계수 s 를 이용하여 B_c 를 이상적인 관-경계(또는 이상적 경계) B_1 로 스케일링 한다. B_1 는 다음 [수학식 8]과 같다.

[0088] [수학식 8]

$$B^I = \{T[(x, y)] | (x, y) \in B^C\} \quad T[(x, y)] = (sx, sy)$$

[0089] 도 7은 본 발명에 따른 관 경계 및 이상적인 관 경계(또는 이상적 경계)의 일례를 도시한 것이다. 도 7(a)는 정상 채장관의 오리지널 관 경계(green)와 이상정 관 경계(red)를 나타낸 것이고, 도 7(b)는 채장선암 제1 등급(Grade1)의 오리지널 관 경계(green)와 이상적 관 경계(red)를 표시한 것이다.

[0090] 다음으로, 상기 이상적 경계를 구성하는 점에서 상기 관 경계를 구성하는 점까지의 수직 거리로 이형성 진폭을 측정하고, 상기 이형성 진폭을 관부위 이형성 진폭(Atypia-Amlitude) 시그니처로 표현한다(S40).

[0091] 위에서 얻은 오리지널 관의 경계 B_0 와 이상적인 관의 경계 B_1 를 이용하여 새로운 시그니처를 제안한다. 제안된 시그니처는 오리지널 관이 이상적인 관 형태로부터 얼마나 벗어났는지를 측정하기 위해 이형성 진폭(Atypia-Amlitude) 함수를 기반으로 하여 표현된다. 이형성 진폭(Atypia-Amlitude) 함수 $A(t)$ 는 B_1 를 구성하는 점 p_t 에서 B_0 를 구성하는 점까지의 수직 거리로 이형성 진폭(Atypia Amlitude)를 측정함으로써 정의된다. 다음 [수학식 9]와 [수학식 10]에 의해 구해진다.

[0092] [수학식 9]

$$A(t) = \text{sgn}(p_t, q) \cdot \|p_t - q\|, \quad p_t \in B^I, q \in B^O$$

[0093] [수학식 10]

$$\text{sgn}(p, x) = \begin{cases} -1 & \text{if } f_p(x) < 0 \\ 0 & \text{if } f_p(x) = 0 \\ 1 & \text{if } f_p(x) > 0 \end{cases}$$

[0094] 위 식에서 t 는 B_1 에 있는 점들의 순서를 나타내는 파라미터 변수이고 q 는 B_0 를 구성하는 수직 위치에 있는 점이다. $f_p(x)=0$ 는 이상적인 관 경계를 구성하는 임의의 점 $p \in B_1$ 에서의 접선의 방정식이다.

- [0099] 도 8은 도 2의 정상관에 대하여 종래기술에 의한 1-D 시그니처와 본 발명에 의한 이형성 진폭(Atypia Amplitude) 시그니처를 표시한 것이다. 도 9는 도 3의 병기가 진행된 관에 대하여 종래기술과 본 발명에 의한 시그니처를 표시한 것이다.
- [0100] 도 8 및 도 9에서 1-D 시그니처의 x축 $L(t)$ 는 B_1 를 구성하는 순서화된 점 p_0 에서 p_t 까지의 둘레 길이로 정의되고, 이형성 진폭(Atypia Amplitude) 시그니처의 x축 $L(t)$ 는 B_0 를 구성하는 순서화된 점 p_0 에서 p_t 까지의 둘레길이를 정의된다.
- [0101] 그리고 x축과 y축의 측정단위는 μm 이다. 위 도 8 및 도 9는 이형성 진폭(Atypia Amplitude)시그니처와 식별된 관의 중심점부터 오리지널 관 경계까지의 거리로 표현되는 1-D 시그니처와의 차이점을 보여준다. 도 8에서 보면 본 발명에 따른 이형성 진폭(Atypia Amplitude) 시그니처가 이형성이 존재하지 않는 정상관을 1-D 시그니처에 비해 보다 더 직관적으로 표현하는 것을 확인할 수 있다. 또한 도 9에서도 제안된 본 발명에 따른 이형성 진폭(Atypia Amplitude) 시그니처가 1-D 시그니처에 비해 이형성이 존재하는 경계의 굴곡 변화를 더 잘 표현하는 것을 확인할 수 있다.
- [0102] 다음으로, 종래기술과 비교 및 분석을 통하여, 본 발명의 효과를 보다 구체적으로 설명한다.
- [0103] 본 발명에 따른 시그니처가 관의 이형성을 얼마나 잘 표현하는지를 보이기 위해, 본 발명에 따른 이형성 진폭(Atypia Amplitude) 시그니처와 종래기술에 따른 1-D 시그니처로부터 대표값들을 구하고 그 값들이 정상관과 비정상관을 구분하는데 적합한지를 비교함으로써 시그니처의 표현력을 비교하였다.
- [0104] 대표값은 시그니처로부터 관에 나타나는 이형성을 측정하기 위해, 대표적인 통계량인 표준편차를 이용하였다. 도 10은 체관의 정상조직과 체장선암조직의 16 예들에 대한 1-D시그니처와 본 발명에 따른 이형성 진폭(Atypia Amplitude) 시그니처의 표준편차 값들을 보여준다. 도 10에서 $\sqrt{s_{Normal}}$ 는 정상관에 대한 표준편차이고, $\sqrt{s_{Abnormal}}$ 는 체장선암에 대한 표준편차이다.
- [0105] 도 10에서 보면, Atypia-Amplitude 시그니처에서 얻은 정상관의 표준편차 값은 평균 1.45로 1-D의 표준편차(평균 8.71)에 비해 매우 작게 측정되었다.
- [0106] 이들 두 시그니처의 비교는 본 발명의 시그니처에서 얻은 표준편차가 실제 사람이 정상관에 대해 이형성을 느끼지 못하는 직관에 부합되게 측정되는 것을 보여준다. 정상관에서 1-D 시그니처가 사람들의 직관과 부합되지 못하게 큰 표준 편차값이 측정된 이유는 단순히 관 중심으로부터 경계까지의 거리함수를 이용하여 시그니처를 표현하기 때문이다. 따라서 사람들이 인지하는 관의 이형성을 잘 표현할 수 없다.
- [0107] 반면, 본 발명의 Atypia-Amplitude 시그니처는 사람들이 직관적으로 인식하는 관의 이형성 부분들을 Atypia-Amplitude함수를 이용하여 표현하기 때문에 관의 이형성을 더 잘 표현할 수 있다. 정상관에 대한 1-D시그니처의 표준편차들 중 9번과 10번 샘플들의 경우 표준편차가 매우 작게 측정되었다. 그 이유는 관의 모양이 타원형이 아니라 완전한 원형형태를 보였기 때문에 표준편차값이 매우 작게 나왔다. 즉, 관의 모양이 convex형태를 가지더라도 타원형인 경우, 1-D 시그니처는 이형성을 의미 있게 표현할 수 없게 된다.
- [0108] 다음으로 두 시그니처에서 계산된 표준편차들이 두 집단(체장선암, 정상)을 구분하는데 얼마나 판별력이 좋은지를 보이기 위해 도 10의 데이터를 이용하여 상자그림을 비교하였다(도 11 참조). 도 11은 각각 본 발명에 따른 Atypia-Amplitude 시그니처 및 1-D 시그니처의 표준편차 값들에 대한 상자그림을 도시한 것이다.
- [0109] 도 11에서 보듯이 본 발명의 Atypia-Amplitude 시그니처의 표준편차들에 대한 상자 그림은 1-D 시그니처의 표준편차들에 대한 상자 그림보다 두 집단간의 중첩이 매우 적게 나타나는 것을 확인할 수 있다. 이러한 변별력이 있는 특징 추출은 관과 관련된 암 진단에 있어서 매우 중요한 특징이다.
- [0110] 상기 실험결과에서, 시그니처로부터 추출된 표준편차를 이용하여 본 발명의 Atypia-Amplitude 시그니처가 관의 이형성을 표현하는데 적합할 뿐만 아니라, 효과적인암 진단을 위한 변별력 있는 특징 추출을 위한 기반을 제공할 수 있음을 확인하였다.
- [0111] 본 발명은 관부위에 대한 이형성의 정량적인 특징을 추출하기 위한 사전 과정으로, 이형성을 보이는 관을 표현할 수 Atypia-Amplitude 시그니처를 발명하였다. 1-D 시그니처와의 비교를 통해 본 발명의 시그니처가 사용자의

직관과 부합되게 표현됨을 보였으며, 시그니처의 대표값(표준편차)을 통해 암 진단하기 위한 변별력 있는 특징 추출의 가능성을 보였다.

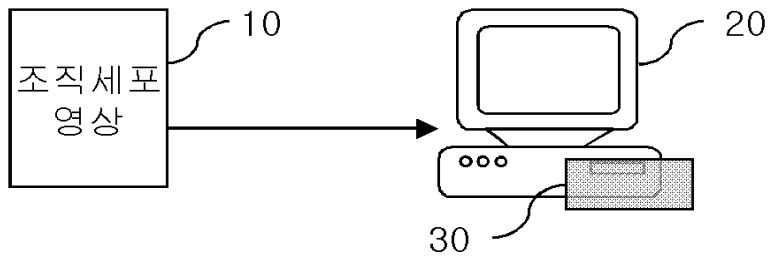
[0112] 이상, 본 발명자에 의해서 이루어진 발명을 상기 실시 예에 따라 구체적으로 설명하였지만, 본 발명은 상기 실시 예에 한정되는 것은 아니고, 그 요지를 이탈하지 않는 범위에서 여러 가지로 변경 가능한 것은 물론이다.

부호의 설명

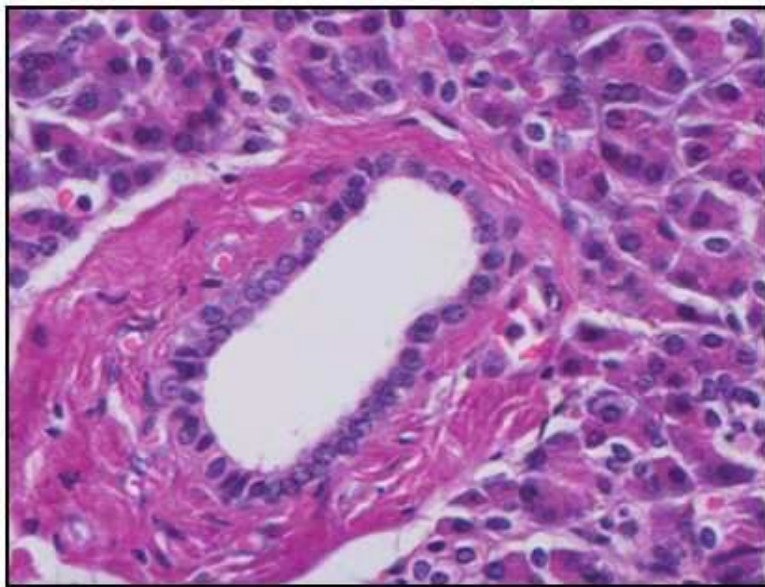
[0113] 10 : 조직세포 영상 20 : 컴퓨터 단말
30 : 프로그램 시스템

도면

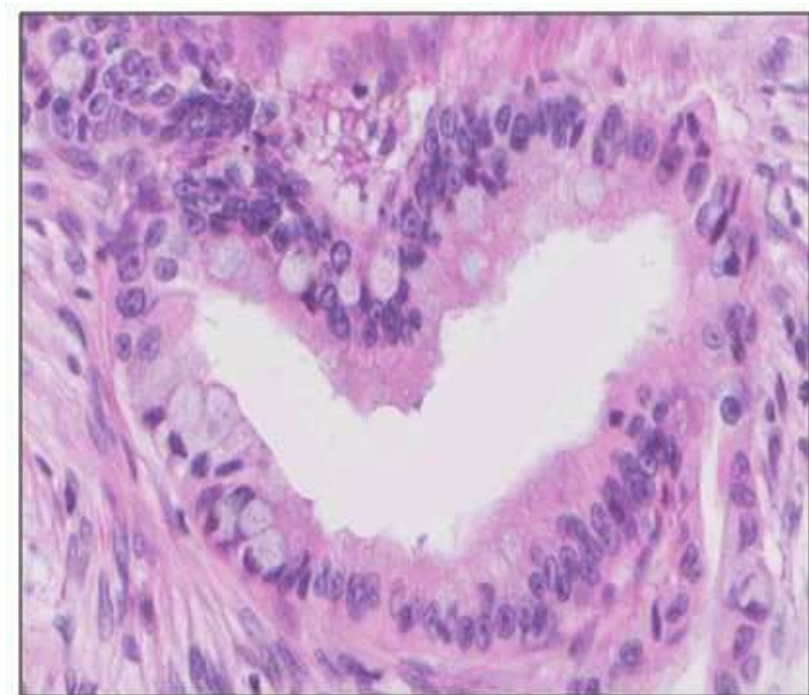
도면1



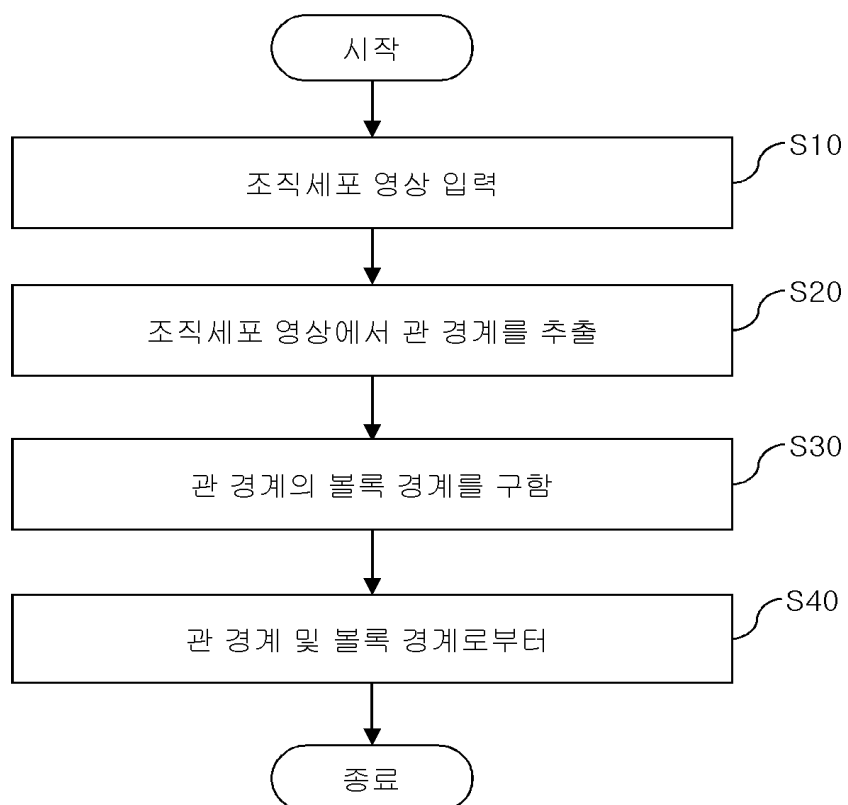
도면2



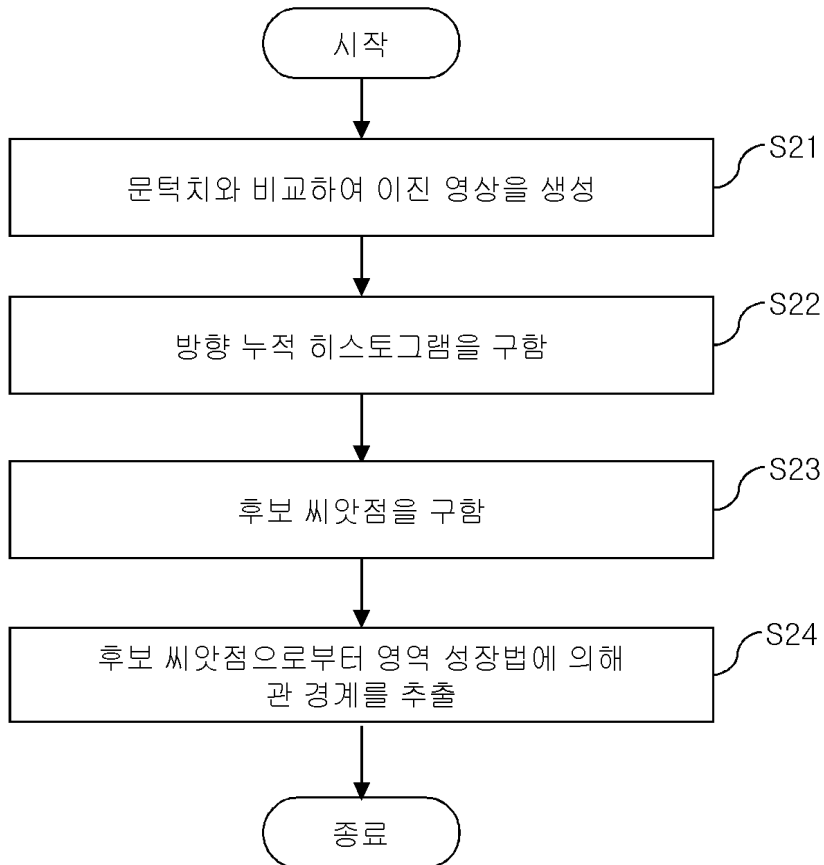
도면3



도면4



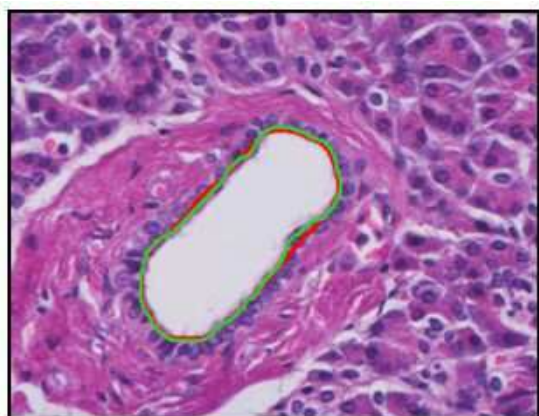
도면5



도면6

Algorithm: BinaryAcumulationBySkppingZero. Input: v : binary vector, $v=(v_0, v_1, \dots, v_{n-1})$ Output: o : binary vector, $o=(o_0, o_1, \dots, o_{n-1})$	
Method C_L : $o_0 \leftarrow v_0$ for $i = 1$ to $n-1$ if $v_i = 0$ $o_i \leftarrow v_i$ else $o_i \leftarrow v_i + o_{i-1}$ endif endfor	Method C_R : $o_{n-1} \leftarrow v_{n-1}$ for $i = n-2$ to 0 if $v_i = 0$ $o_i \leftarrow v_i$ else $o_i \leftarrow v_i + o_{i+1}$ endif endfor

도면7

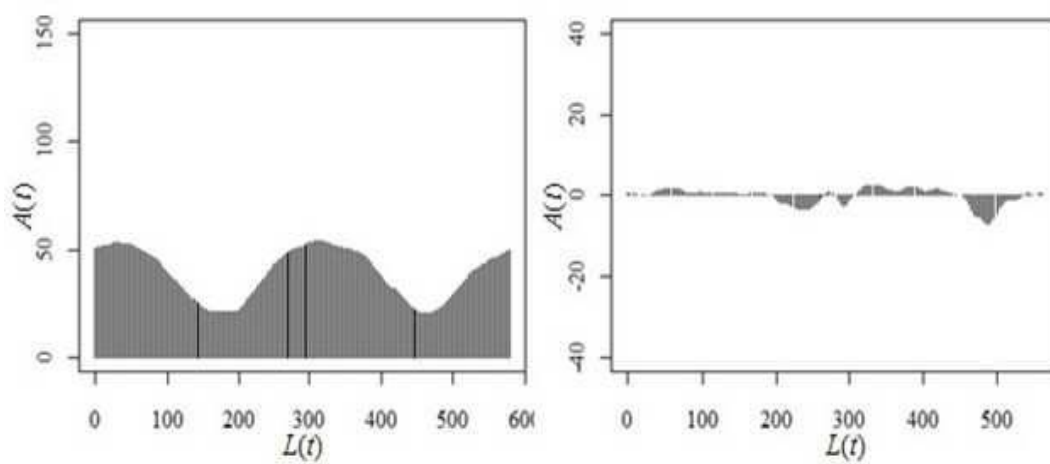


(a)

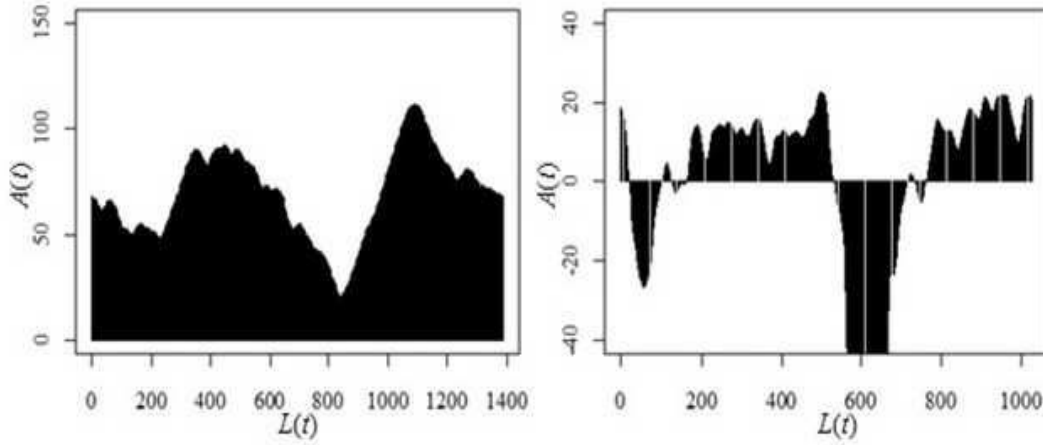


(b)

도면8



도면9



도면10

	Atypia-Amplitude Signature		1-D Signature	
	$\sqrt{S_{Abnormal}}$	$\sqrt{S_{Normal}}$	$\sqrt{S_{Abnormal}}$	$\sqrt{S_{Normal}}$
1	8.68	2.24	10.87	11.54
2	15.52	1.81	12.72	4.68
3	7.45	1.74	22.84	4.77
4	8.00	1.90	16.16	15.73
5	17.92	1.27	21.04	2.13
6	16.62	2.01	14.71	16.44
7	14.12	1.37	19.99	9.56
8	47.21	1.98	29.89	5.84
9	18.46	0.74	17.78	1.70
10	19.75	0.61	24.10	0.92
11	46.34	1.81	30.48	11.04
12	16.57	1.20	13.13	12.21
13	14.88	1.76	17.89	11.26
14	15.74	1.04	12.78	4.54
15	19.15	0.49	15.92	21.73
16	21.28	1.35	29.91	5.41
avg	19.23	1.45	19.38	8.71

도면11

