(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0113861
(43) 공개일자 2012년10월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 6/03 (2006.01) *G06T 7/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0031514
(22) 출원일자 2011년04월06일
심사청구일자 2011년04월06일

(71) 출원인
인하대학교 산학협력단
인천광역시 남구 인하로 100, 인하대학교 (용현동)
(72) 발명자
이주홍
경기도 고양시 일산동구 강석로 152, 711동 603호 (마두동, 강촌마을)
박태수
인천광역시 남구 학익2동 102동 1503호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 정안

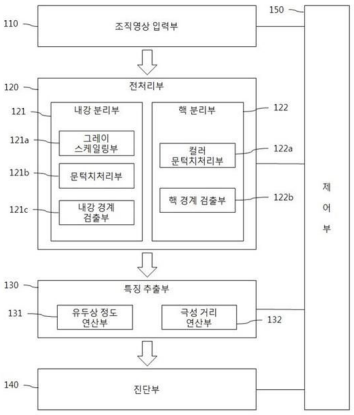
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **췌장 상피내 종양 진단 시스템**

(57) 요 약

본 발명은 췌장 상피내 종양 진단 시스템 및 방법에 관한 것으로, 본 발명은 주어진 조직영상으로부터 영역성장법을 이용하여 내강을 식별하며, 컬러 문턱치기술을 이용하여 내강 인근의 핵을 식별하고, 핵 배열의 비정형성 및 내강 경계구조를 측정하기 위한 일반적인 형태학적 특징과, 유두상 정도 및 극성정도와 같은 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징을 추출하고, 그 추출된 특징들과 SVM(support vector machine)을 이용하여 상기 조직영상을 등급(예: 정상조직, PanIN-1B, PanIN-2, PanIN-3)별로 분류한다.

대 표 도 - 도2



(72) 발명자

송재원

인천광역시 남동구 석산로72번길 9 (간석동)

최준혁

대구광역시 수성구 수성로 135, 정화우방팔레스 102동 1602호 (상동)

전석주

서울특별시 강남구 광평로9길 34, 푸른마을아파트 107-508 (일원동)

특허청구의 범위

청구항 1

조직영상을 제공하는 조직영상 입력부와,

상기 조직영상을 전처리하여 내강과 핵을 분리하는 전처리부와,

상기 분리된 내강 및 핵으로부터 형태학적 특징들을 추출하는 특징 추출부와,

상기 추출된 형태학적 특징들과 분류기를 이용하여 췌장 상피내 종양을 진행정도에 따라 분류하는 진단부와,

상기한 각 구성요소들을 제어하는 제어부를 포함하는 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 전처리부는,

상기 조직영상으로부터 내강을 분리하는 내강 분리부와,

상기 조직영상으로부터 핵을 분리하는 핵 분리부를 포함하는 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 내강 분리부는,

상기 조직영상을 그레이 영상으로 변환하는 그레이 스케일링부와,

상기 변환된 그레이 영상에 대해 최대 엔트로피 문턱치처리를 수행하여 이진영상을 생성하는 문턱치처리부와,

상기 생성된 이진영상에 영역 성장법을 적용하여 내강 경계를 검출하는 내강 경계 검출부를 포함하는 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 핵 분리부는,

상기 조직영상에서 핵에 특화된 컬러 범위의 값을 추출하는 컬러 문턱치처리부와,

상기 추출된 값에 근거하여 상기 조직영상으로부터 핵 경계를 검출하는 핵 경계 검출부를 포함하는 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 형태학적 특징은,

관의 유두상 정도 및 핵의 극성 정도를 포함하는 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 분류기는,

SVM(Support Vector Machine)인 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 SVM은,

상기 형태학적 특징에 대해 학습되는 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 진단부는,

상기 췌장 상피내 종양을 정상조직, PanIN(pancreatic intraepithelial neoplasia)-1B, PanIN-2, PanIN-3 중 어느 하나로 분류하는 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템.

청구항 9

조직영상을 입력받는 단계와,

상기 입력받은 조직영상으로부터 내강 및 핵을 분리하는 단계와,

상기 분리된 내강 및 핵에 대한 형태학적 특징들을 추출하는 단계와,

상기 추출된 특징들 및 소정 분류기를 이용하여 췌장 상피내 종양을 진행정도에 따라 분류하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 췌장 상피내 종양 진단 방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징들을 이용하여 췌장 상피내 종양을 자동으로 분류하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 췌장암은 미국에서 암으로 인한 사망 중 4번째 주요 원인이다. 외분비계 최장암의 약 95%는 선암(adenocarcinomas)이고, 대부분 췌장관에서 발생된다. 대부분의 췌장의 관선암들은 수술하기에는 너무 늦게 진단되어 수술이 불가능하다.

[0003] 오늘날, 췌장선암으로 판정받은 환자들의 5년 생존률은 새로운 화학적 요법이 소개되고 수술, 췌장 종양 형성의 병리학적 분류, 침습성 췌장암의 진행과 관련한 분자유전학의 이해에서 상당한 진보를 보이고 있음에도 불구하고 4%미만이다.

[0004] 췌장상피내종양(Pancreatic Intraepithelial Neoplasias, PanINs)과 같은 비침습성의 전암성 병변(병소)의 초기 진단은 췌장암 환자의 생존률을 높이는 가장 좋은 방법이다. 조직검사를 통해 얻어진 환자의 조직샘플들의 시각적 분석은 가장 신뢰성 있는 방법이다.

[0005] 그러나, 유감스럽게도 병리학자가 현미경으로 조직병리학적 영상을 분석하고 해석하는 것은 매우 어려운 과제이다. 컴퓨터보조진단기법(Computer aided diagnosis, CAD)은 어려운 사례를 진단하고 실수로 인한 오진율을 줄일 수 있도록 의사들에게 도움을 준다.

[0006] 최근 전립선, 유방, 결장과 같은 다양한 병소들에서 암을 검출하여 분류하는 많은 진단 방법들이 제안되고 있다.

[0007] 이러한 진단방법으로, 가우스 마르코프 랜덤 필드(Gauss Markov Random Field), 상관 함수(correlation function) 및 상대 엔트로피(relative entropy)를 통해 추출된 조직 특징(textural features)과 함께 SVM을 이용하므로 전립선암을 진단하는 방법 (Metehan Makinaci, “Support Vector Machine Approach for Classification of Cancerous Prostate Regions," In Proc. of world academy of science engineering and technology, 2005, 166-169), 유방암조직을 진단하기 위해 조직 특징과 분류에 대한 정량적으로 분석하여 식별하는 그래프 이론 기술(graph theoretical techniques)(Cagatay Bilgin, Cigdem Demir, Chandandeep Nagi, Bulent Yener, "Cell-Graph Mining for Breast Tissue Modeling and Classification," IEEE EMBS, 2007, 5311~5314), 2차원 주성분분석(principal component analysis, PCA)와 SVM을 이용하여 결장 조직 샘플들을 분류하는 방법(Khalid Masood and Nasir Rajpoot, “Classification of Colon Biopsy Samples by Spatial Analysis of a Single Spectral Band from its Hyperspectral Cube," Proceedings Medical Image Understanding and Analysis, 2007, 42~48), 저수준, 고수준 및 특정 영역 정보를 이용하는 전립선 및 유방 조직에 대한 자동 분류와 핵 분할 스키마(S. Naik, S. Doyle, et al., “Automated Gland and Nuclei Segmentation for Grading of Prostate and Breast Cancer Histopathology,” 5th IEEE International Symposium on In Biomedical Imaging, 2008, 284-287) 등이 제안되고 있다. 이외에도 암조직 분류를 위한 다양한 방법들이 연구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 영역성장법(region growing technique) 및 최대 엔트로피 문턱치 기술(maximum entropy thresholding technique)을 이용하여 조직 영상에서 내강 및 핵과 같은 관심 영역을 분리하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템 및 방법을 제공하기 위한 것이다.

[0010] 또한, 본 발명은 조직 영상으로부터 추출된 영역으로부터 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징을 추출하고, 그 추출된 특징과 SVM을 이용하여 췌장 상피내 종양의 진행정도(grade)에 따라 분류(구분)하는 췌장 상피내 종양 진단 시스템 및 방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기한 과제를 실현하기 위한 본 발명의 일 예와 관련된 췌장 상피내 종양 진단 시스템은 조직영상을 제공하는 조직영상 입력부와, 상기 조직영상을 전처리하여 내강과 핵을 분리하는 전처리부와, 상기 분리된 내강 및 핵으로부터 형태학적 특징들을 추출하는 특징 추출부와, 상기 추출된 형태학적 특징들과 분류기를 이용하여 췌장 상피내 종양을 진행정도에 따라 분류하는 진단부와, 상기한 각 구성요소들을 제어하는 제어부를 포함한다.

[0012] 또한, 본 발명의 일 예와 관련된 췌장 상피내 종양 진단 방법은 조직영상을 입력받는 단계와, 상기 입력받은 조직영상으로부터 내강 및 핵을 분리하는 단계와, 상기 분리된 내강 및 핵에 대한 형태학적 특징들을 추출하는 단계와, 상기 추출된 특징들 및 소정 분류기를 이용하여 췌장 상피내 종양을 진행정도에 따라 분류하는 단계를 포함한다.

발명의 효과

[0013] 상기와 같이 구성되는 본 발명의 적어도 하나의 실시 예에 관련된 본 발명은 영역성장법(region growing technique) 및 최대 엔트로피 문턱치 기술(maximum entropy thresholding technique)을 이용하여 조직 영상에서 내강 및 핵과 같은 관심 영역을 분리할 수 있다.

[0014] 또한, 본 발명은 본 발명은 조직 영상으로부터 추출된 영역으로부터 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징을 추출하고, 그 추출된 특징과 SVM을 이용하여 췌장 상피내 종양의 진행정도(grade)에 따라 분류할 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 췌장 상피내 종양을 보다 세분화하여 분류하므로, 분류정확성을 증가시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 본 발명과 관련된 췌장암의 진행단계를 도시한 도면.

도 2는 본 발명의 일 실시 예와 관련된 췌장 상피내 종양 진단 시스템의 구조를 도시한 블록도.

도 3은 본 발명과 관련된 정상 조직과 췌장 상피내 종양들의 형태학적 차이를 도시한 도면.

도 4는 본 발명과 관련된 내강 경계의 컨벡스 헐을 검출하는 과정을 도시한 도면.

도 5는 본 발명과 관련된 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징 중 관의 유두상 정도를 도시한 도면.

도 6은 본 발명과 관련된 췌장 상피내 종양들 및 내강 경계와 핵 경계 사이의 평균 거리로 정의되는 각 종양들의 극성을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 이하, 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 실시 예들을 상세하게 설명한다.

[0017] 본 발명은 병리영상(tissue images)으로부터 췌장 상피내 종양(Pancreatic Intraepithelial Neoplasias, PanINs)을 검출하므로, 췌장암 진단을 용이하게 할 수 있도록 하기 위한 것이다.

[0018] 췌장 상피내 종양은 미세한 유두상이거나 평평하며 비침습성인 췌장내에서 발생하는 상피종양이다. 췌장 상피내 종양들은 세포학적 또는 구조학적 비정형성(이형성) 정도와 점액의 양이 변하는 원주 세포 또는 입방 세포이다.

췌장 상피내 종양은 일반적으로 지름이 5㎜ 미만인 관을 포함한다.

[0019] 또한, 췌장 상피내 종양은 형태학적으로 3 등급으로 구분될 수 있다.

[0020] 췌장 상피내 종양 1(PanIN-1)은 단지 가벼운 비정형성을 갖고, 췌장 상피내 종양 2(PanIN-2)는 중간의 세포학적 및 구조적 비정형성을 가지며, 췌장 상피내 종양 3(PanIN-3)은 뚜렷한 비정형성을 갖는다.

[0021] 표 1은 췌장 상피내 종양에 관한 명명법이고, 도 1은 췌장암의 진행단계를 도시한다.

표 1

[0022]

정상 (Normal)	정상적인 관과 관의 상피는 입방형 또는 낮은 원주형 상피이다. 점액성 세포질과 핵군집, 비정형성이 나타나지 않는다.
편평상피화생 (Squamous metaplasia)	정상적인 입방형 관 상피가 비정형성없이 중층편평상피 또는 거짓중층 이행상피로 변환되는 과정이다.
PanIN-1A	이것들은 기저부에 위치한 핵과 풍부한 핵상 점액소와 함께 키큰원주세포(tall columnar cells)로 이루어진 편평한 상피 병소이다. 이 핵들은 작고 둥근(원, 타원) 모양이다. 핵이 타원모양일 때 핵은 기적막에 수직방향에 위치한다. 비정형성없는 평평한 종양 병소와 종양이 아니며 평평한 과다형성 병소 사이에 조직학적 중복이 상당할 수 있다. 즉, 췌장 상피내 종양1A는 병리학적으로 정상적인 세포와 뚜렷한 차이가 없다.
PanIN-1B	PanIN-1A와 매우 유사하나, 유두상, 미세 유두상, 기저에 거짓중층 구조와 같은 특징이 나타난다.
PanIN-2	2단계(등급)에서는 유두상의 정도가 심하고 핵들에서 비정형성이 나타난다. 비정형성의 종류로는 핵이 극성을 잃고 무분별하게 위치하는 것과 핵들의 군집, 또는 핵의 크기가 커지거나 중층, 과색소증과 같은 현상이 나타난다. 하지만 이들 증상이 3단계(등급)보다는 적게 나타난다. 유사분열은 거의 나타나지 않지만, 나타났을 때는 비정형적으로 나타나지는 않는다. 괴사와 체모양의 구조가 나타나며 눈에 띄는 비정형성은 일반적으로 나타나지 않는다. 그런 현상이 나타났을 때는 3단계로 볼 수 있다.
PanIN-3	구조적으로 병소가 유두상이거나 미세유두상이며, 대부분이 편평하지 않다. 체모양, 내강안에 작은 상피세포들이 침범한 분리형성(budding off)가 나타나고, 비정형적인 괴사가 나타날 경우3단계로 볼 수 있다. 3단계는 다음과 같은 특징을 가진다. 핵이 극성을 잃고 위치되며, 부식 배상세포(배상세포는 기저막을 지향하는 점액성 세포질과 내강을 지향하는 핵들로 구성된다)가 나타나며, 유사분열이 비정형성을 띄고 나타난다. 그리고 대부분의 핵소체가 작다. 3단계는 선암과 유사하지만 기저막으로 침윤이 나타나지는 않는다.

[0023] PanIN-1A 및 1B는 정상의 사람들에게서도 많이 발견이 되지만 상위 등급의 췌장 상피내 종양은 침습성 암을 동반한 경우에 대부분 발견된다.

[0024] 그래서 본 발명에서는 상위 단계의 췌장 상피내 종양을 진단하는 것을 주 목표로 한다. 2단계(등급)와 3단계(등급)의 차이점은 아래와 같다.

[0025] 3단계 핵들의 크기가 2단계 핵들의 크기에 비해 크고, 3단계에서는 때때로 상피세포가 내강으로 침윤하며, 핵의 극성을 잃은 모습이 자주 발견된다. 또한, 3단계에서는 체모양의 구조물이 발견된다.

[0026] 2단계와 3단계를 구분하는 기준은 서로 비슷하여 구분하기가 모호하고 어렵다.

[0027] 이것들을 분류하기 위해 본 발명에서는 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징을 정의하였다.

[0028] 도 2는 본 발명의 일 실시 예와 관련된 췌장 상피내 종양 진단 시스템의 구조를 도시한 블록도이다.

[0029] 도 2를 참조하면, 췌장 상피내 종양 진단 시스템(이하, 시스템)은 조직영상 입력부(110), 전처리부(120), 특징

추출부(130), 진단부(140), 제어부(150)를 포함한다.

[0030] 조직영상 입력부(110)는 외부로부터 조직 영상을 획득하여 전처리부(120)로 전송한다. 예컨대, 조직 영상 입력부(110)는 CT(Computerized Tomography)와 같은 의료영상 촬영기기를 이용하여 조직 영상을 획득한다. 상기 조직영상 입력부(110)는 인터페이스 또는 유무선 네트워크를 통해 상기 의료영상 촬영기기와 연결된다.

[0031] 또한, 조직영상 입력부(110)는 메모리로부터 조직 영상을 액세스하여 전처리부(120)로 출력할 수도 있다. 여기서, 메모리는 휴대 가능한 이동식 메모리 또는 시스템 내에 구비된 메모리일 수 있다.

[0032] 전처리부(120)는 관들의 집합을 검출하고, 그 관 내의 내강(lumen)과 핵(nuclei)을 분리하는 역할을 한다. 상기 전처리부(120)는 조직영상으로부터 내강을 검출(분리)하는 내강 분리부(121)과 상기 검출된 내강 인근에 위치하는 핵을 검출(분리)하는 핵 분리부(122)를 포함한다.

[0033] 상기 내강 분리부(121)는 그레이 스케일링부(121a)를 통해 내강을 분리하기 위해 헤마톡실린 에오신(hematoxylin eosin)으로 염색된 RGB 컬러 조직영상을 그레이 영상으로 변환한다. 그리고, 상기 내강 분리부(121)는 문턱치처리부(121b)를 이용하여 상기 변환된 그레이 영상에 대해 최대 엔트로피 문턱치처리(maximum entropy thresholding)를 적용하여 이진 영상을 생성한다.

[0034] 상기 내강 분리부(121)의 내강 경계 검출부(121c)는 영역 성장법(region growing technique)을 사용하여 상기 이진 영상에서 관과 내강 경계를 검출한다. 다시 말해서, 상기 내강 경계 검출부(121c)는 관의 중심부에 위치하는 내강의 경계점 집합을 명도(intensity)에 기반한 영역성장법을 이용하여 식별한다.

[0035] 핵 분리부(122)는 컬러 문턱치 처리부(122a)와 핵 경계 검출부(122b)를 포함한다. 상기 컬러 문턱치처리부(122a)는 상기 조직 영상으로부터 핵에 특화된 RGB 범위의 값을 추출한다. 그리고, 핵 경계 검출부(122b)는 상기 추출된 값에 근거하여 핵에 대응하는 픽셀을 분리하므로 핵의 경계를 검출한다.

[0036] 특징 추출부(130)는 분리(검출)된 내강, 세포질 및 핵으로부터 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징들 및 일반적인 형태학적 특징들을 추출한다. 여기서, 특화된 형태학적 특징은 관의 유두상 정도(papilla ratio)와 핵의 극성 정도(polarity distance)를 포함한다. 그리고, 일반적인 형태학적 특징들은 핵배열의 비정형성 및 내강 경계 구조를 측정하기 위해 추출된다. 상기 특화된 형태학적 특징들 및/또는 일반적인 형태학적 특징들은 분류기를 학습시키기 위해 사용된다.

[0037] 진단부(140)는 상기 특징 추출부(130)로부터 출력되는 그 추출된 형태학적 특징들과 소정 분류기(support vector machine, 이하, SVM)를 이용하여 각각의 조직 영상에 대해 4 가지 등급(단계)(예: 정상, PanIN-1B, PanIN-2, PanIN-3) 중 하나의 등급으로 분류한다. 상기 소정 분류기는 SVM(support vector machine)일 수 있다. 상기 SVM는 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징들에 대해 학습된다. 다시 말해서, 진단부(140)는 췌장 상피내 종양을 진행정도(grade)에 따라 분류할 수 있다.

[0038] 제어부(150)는 상기한 각 구성요소들을 제어하여 진단 시스템의 전반적인 동작을 제어한다. 상기 제어부(150)의 동작을 위한 프로그램 및 입/출력되는 데이터들은 메모리(미도시)에 저장된다. 상기 메모리는 조직영상을 저장할 수도 있다.

[0039] 상기한 구성요소들 외에도 시스템은 사용자(병리학자 또는 의사)의 조작에 따라 시스템의 동작 제어를 위한 입력 데이터를 발생시키는 사용자 입력부(미도시)와 시스템 동작에 따라 발생되는 각종 데이터를 표시하기 위한 디스플레이를 더 포함할 수 있다.

[0040] 도 3은 본 발명과 관련된 정상 조직과 췌장 상피내 종양들의 형태학적 차이를 도시한 도면이다.

[0041] 본 발명에서는 췌장 상피내 종양에 특화된 새로운 형태학적인 특징들을 정의한다.

[0042] 정상 조직과 췌장 상피내 종양의 가장 큰 차이점은 관의 유두상이 관측되는지의 유무이다. 그리고, PanIN-2와 PanIN-3의 가장 큰 차이점은 핵 극성의 유무이다.

[0043] 관의 유두상을 식별하기 위한 새로운 형태학적 특징은 유두상 정도이다. 상기 유두상 정도는 내강 경계와 그것의 컨벡스 헐(convex hull) 사이의 영역을 의미한다. 상기 유두상 정도는 식 1에 의해 연산된다.

수학식 1

[0044] $$\text{Papilla ratio} = ((C - L) / C) \times 100$$

[0045] 여기서, C는 내강 경계에 대한 컨벡스 헐 영역에 포함된 픽셀 수이고, L은 내강 영역에 포함된 픽셀 수이다.

[0046] 또한, 유두상의 개수는 내강 경계와 그의 컨벡스 헐의 접점 수이다.

[0047] 도 4는 본 발명과 관련된 내강 경계의 컨벡스 헐을 검출하는 과정을 도시한 도면이며, 도 5는 본 발명과 관련된 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징 중 관의 유두상 정도를 도시한 도면이다.

[0048] 시스템은 도 4의 (a)와 같은 조직영상을 입력으로 받으면, 그 조직영상으로부터 내강 경계를 검출한다(b). 내강 경계가 검출되면 시스템은 상기 검출된 내강 경계의 외각을 감싸는 컨벡스 헐을 검출한다(c). 특징 추출부(130)는 상기 검출된 내강 경계와 컨벡스 헐에 근거하여 관의 유두상 정도를 연산할 수 있다. 상기 유두상 정도는 도 5의 컨벡스 헐 영역(빨간색 라인 내 영역) 대비 컨벡스 헐 영역에서 내강 영역을 제외한 영역(노란색 영역)의 비율에 해당한다.

[0049] 또한, 본 발명에서는 핵의 극성 손실 정도를 평가하기 위해 극성 정도라는 형태학적 특징을 정의한다.

[0050] 핵의 극성 정도를 측정하기 위해서는 핵들의 경계를 검출해야 한다. 핵들의 경계를 추출하기 위해 컬러 문턱치 기술을 사용하여 핵들을 분리한다. 핵들은 헤마특실린 에오신(Hematoxylin and eosin)으로 염색된 컬러 조직영상에서 보라색으로 보인다. 따라서, 색 정보를 이용하여 핵들만을 추출할 수 있다.

[0051] 하위 단계의 췌장 상피내 종양인 경우, 추출된 핵들은 핵의 극성으로 인해 서로 연결되어 있다.

[0052] 하지만, 상위 단계의 췌장 상피내 종양에서의 핵들은 극성을 손실하여 서로 연결되어 있지 않아 핵들의 경계를 추출하는 것이 쉽지 않다. 그래서, 본 발명은 침식(erosion), 팽창(dilation), 구멍(opening), 폐쇄(closing)와 같은 형태학적 연산을 통해 핵들 사이의 간격(hole)을 채운다. 핵들의 경계는 영역 성장법을 사용하므로 검출된다.

[0053] 도 6은 본 발명과 관련된 췌장 상피내 종양들(a, b, c) 및 내강 경계와 핵 경계 사이의 평균 거리로 정의되는 각 종양들의 극성(d, e, f)을 도시한 도면이다.

[0054] 핵의 극성이 존재하는 경우는 이 간격이 넓고, 상위 단계의 췌장 상피내 종양 같은 경우에는 극성을 잃어버려서 이 간격이 매우 좁고 불규칙한 것을 볼 수 있다. 도 6에 도시된 바와 같이, (a)와 같은 정상조직에서는 핵의 극성이 존재하므로 내강 경계와 핵 경계 사이의 간격이 넓고, (c)와 같은 상위 단계의 췌장 상피내 종양인 경우 핵의 극성을 잃어버려 내강 경계와 핵 경계 사이의 간격이 매우 좁고 불규칙하다.

[0055] 핵의 극성을 수치화하기 위해서 관의 중심점(c)으로부터 내강 경계까지의 평균거리(D)와 핵들의 경계까지 평균거리 계산하여 이들의 차를 핵의 극성으로 표현한다.

수학식 2

[0056] $$D = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}|p_i - c| - \frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m}|q_j - c|$$

[0057] 여기서, p_i와 q_j는 핵과 내강 각각의 경계점 집합이다. N은 핵들의 경계를 구성하는 점의 개수이고, m은 내강의

경계를 구성하는 점들의 수이다.

[0058] 본 발명에서 제안된 진단 방법으로 실험을 수행하였다.

[0059] 췌장 조직검사 샘플은 7명 환자에 대한 13개의 조직 영상을 제공받고, 그 제공 받은 조직 영상들은 헤마톡실린 에오신 방법을 이용하여 염색된 조직을 40배 확대하여 촬영된 영상이다. 또한, 제공 받은 조직 영상 중 3개의 영상은 정상 조직영상이고, 10개의 영상은 PanIN-1B 영상 및 PanIN-2 영상, PanIN-3 영상이 각각 10개, 18개 9개이다.

[0060] 또한, 본 발명에서 조직영상으로부터 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징을 추출하기 위해서 ImageJ(http://rsbweb.nih.gov/ij/)의 플러그인을 개발하여 사용하였다. 여기서, ImageJ는 다양한 영상처리 및 분석 기법들을 지원하는 단일화된 플랫폼이다. 본 발명에서는 조직영상으로부터 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징을 추출하는 플러그인을 상기 ImageJ 플랫폼 기반으로 개발하였으나, 이에 한정되지 않으며 다양한 플랫폼 기반으로 플러그인 개발이 가능하다.

[0061] 본 발명에서는 췌장 상피내 종양에 특화된 형태학적 특징 외에도 기존의 존재하던 형태학적 특징들을 추출하여 SVM 모델을 생성한다.

[0062] 본 발명에서 정의한 새로운 형태학적 특징들의 중요성을 보이기 위해서 각각의 조직 형태에 따라 특징들을 비교하였다.

[0063] 표2는 각각의 단계에 따른 형태학적 특징들의 평균 수치를 나타낸 것이다. 표3은 일반적인 특징들의 수치를 나타낸 것이다.

[0064] 상기한 표 2 및 표 3을 참조하면, 췌장 상피내 종양의 유두상 정도는 관의 유두상으로 인해 정상 조직에 비해 큰 값을 가진 것을 볼 수 있다. 따라서, 유두상 정도를 이용하여 정상 조직을 효율적으로 분류해 낼 수 있다.

표 2

[0065]

		PanIN-1B	PanIN-2	PanIN-3
The number of papilla	25.25	27.7	20.78	21.11
Papilla ratio	7.0	26.3	44.17	50.33
Polarity distance	1.0	15.27	15.38	7.03

표 3

[0066]

		PanIN-1B	PanIN-2	PanIN-3
Total area of lumen	50902.25	191079.60	130599.44	161445.10
StdDev of lumen	28.59	19.91	36.77	36.37
Lumen perimeter	1240.61	2454.25	3430.56	5273.90
Circularity of lumen	0.45	0.36	0.16	0.09
Total area of nuclei	4189.25	46131.40	79932.33	81998.67
Nuclei perimeter	26.85	42.81	38.51	31.17
Circularity of nuclei	0.60	0.78	0.80	0.84

[0067] 그러나, PanIN-2와 PanIN-3의 유두상 정도는 비슷한 것을 볼 수 있다. 이 두 단계를 분류하기 위해 극성 특징이 중요한 역할을 한다. PanIN-3에서는 핵의 극성 손실이 나타나기 때문에 다른 단계에 비해 극성 값이 작게 나타나기 때문이다.

[0068] 표4는 일반적인 형태학적 특징과 본 발명에서 정의된 특징에 대한 분류결과를 나타낸다.

표 4

[0069]

Task	Accuracy
Classification of Tissue, PanIN-1B, PanIN-2, PanIN3 Using General Morphological Features	75%

Classification of Normal Tissue, PanIN-1B, PanIN-2, PanIN3 Using Papilla ratio, Polarity distance and General Morphological Features	91%
Classification of Normal Tissue, PanINs Using Papilla ratio, Polarity distance and General Morphological Features	95%
Classification of PanIN-2 vs. PanIN-3 Using Papilla ratio, Polarity distance and General Morphological Features	90%

[0070] 평균 정확도는 10번의 임의적인 bootstrap 재샘플링에 의해 계산된다.

[0071] 본 발명에서 정의된 특징을 이용했을 때의 정확도가 일반적인 형태학적 특징을 이용했을 때 보다 더 높은 정확도를 보였다. 특히, 진단하기 어려운 2단계와 3단계의 분류의 경우, 본 발명에서의 방법은 90%의 높은 정확도를 보인다. 결과적으로, 본 발명에서 제안된 방법은 정상 조직과 췌장 상피내 종양의 각 단계를 명확하게 분류할 수 있다.

부호의 설명

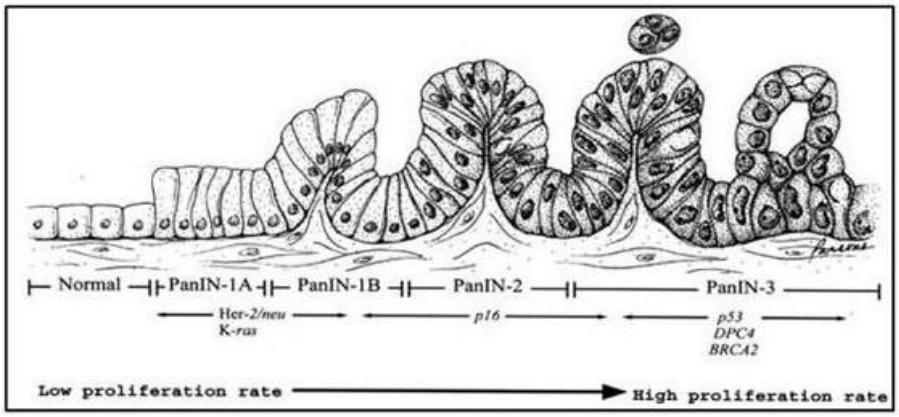
[0072] 110: 조직영상 입력부120: 전처리부

130: 특징 추출부140: 진단부

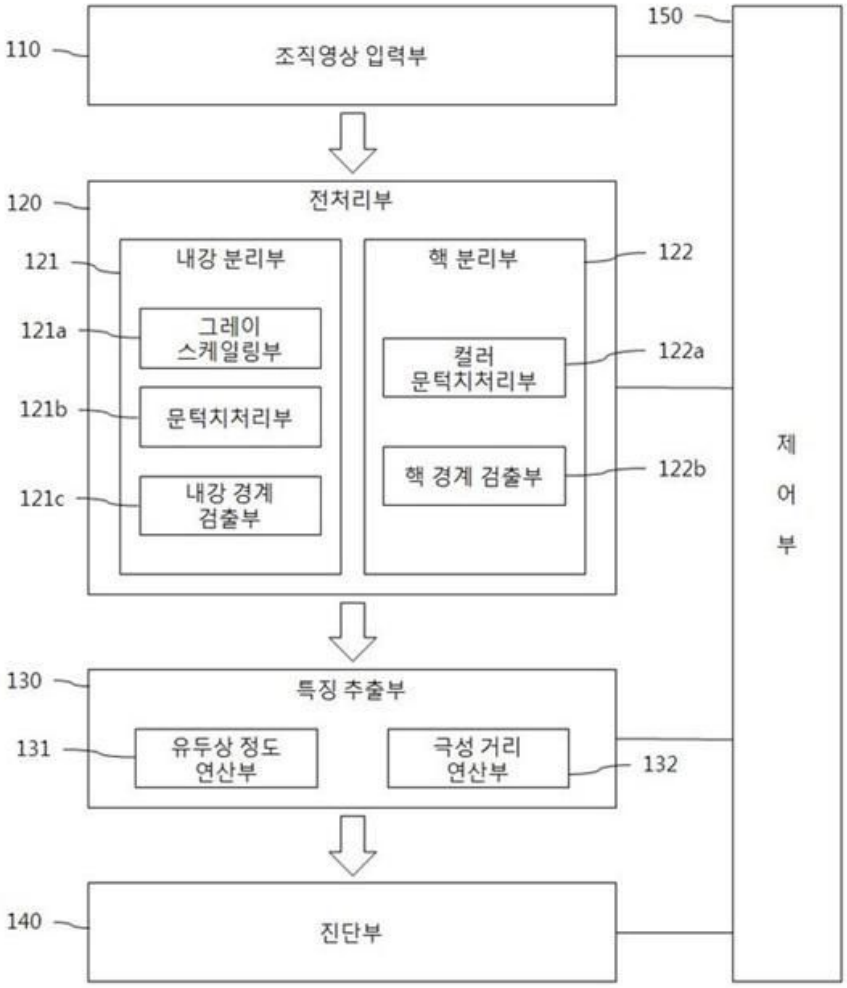
150: 제어부

도면

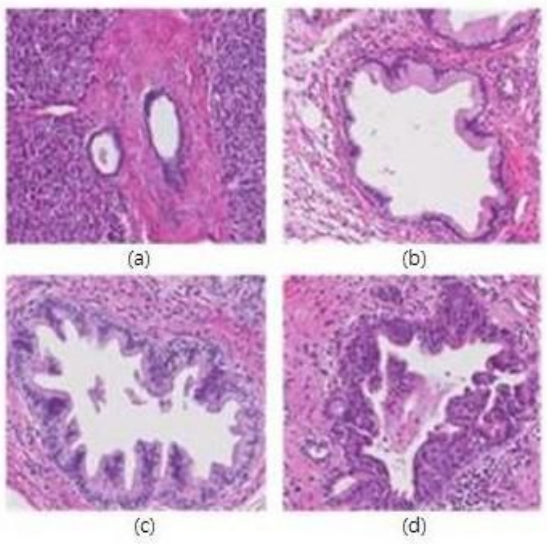
도면1



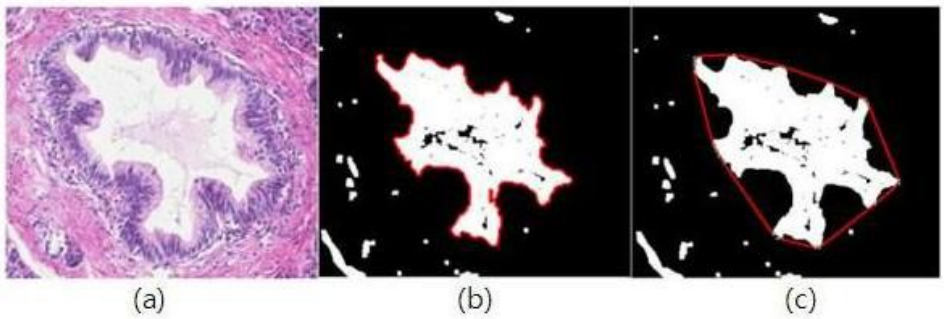
도면2


110
조직영상 입력부
150
120
전처리부
121
내강 분리부
121a
그레이 스케일링부
121b
문턱치처리부
121c
내강 경계 검출부
핵 분리부
122
122a
컬러 문턱치처리부
122b
핵 경계 검출부
제어부
130
특징 추출부
131
유두상 정도 연산부
극성 거리 연산부
132
140
진단부

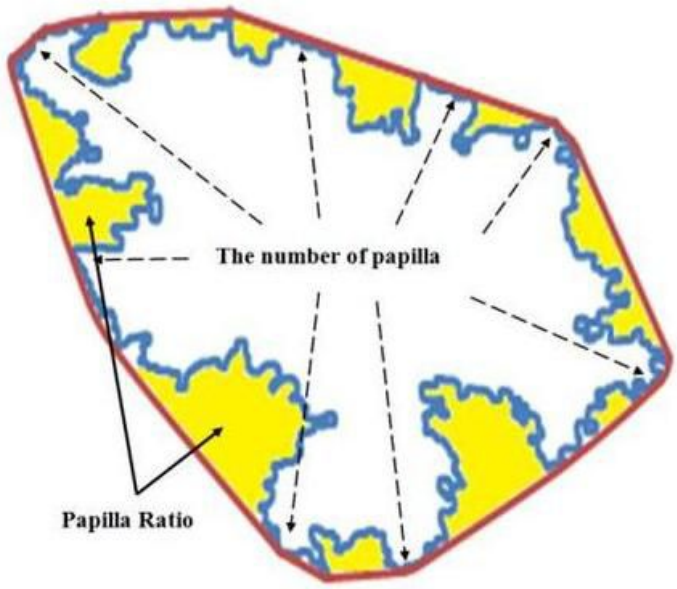
도면3


(a)
(b)
(c)
(d)

도면4



도면5



도면6

