

칼라 유방암조직영상에서 질감 특징과 신경회로망을 이용한 양성세포핵과 음성세포핵의 자동 분할

최현주*, 허민권, 최홍국, 김상균, 최항목, 박세명
인제대학교 전산학과

Automatic Segmentation of Positive Nuclei and Negative Nuclei On Color Breast Carcinoma Cell Image Using Texture Feature and Neural Network Classification

Hyun-Ju Choi, Min-Kwon Heo, Heung-Kook Choi, Sang-Gyun Kim,
Hang-Mook Choi, Se-Myung Park
Department of Computer Science, Inje University

요 약

본 논문에서는 질감 특징과 신경회로망을 이용한 유방암조직영상의 분할 방법을 제안한다. 신경회로망의 입력노드에 사용될 질감 특징을 얻기 위해 10개의 영상에 대해 각 영역(양성세포핵, 음성세포핵, 배경)에서 10개씩의 화소를 선택하고, 그 화소를 중심으로 하는 5×5 영역 30개를 획득, 총 300개의 영역에 대해 R, G, B 각각의 밴드에서 18개의 질감특징을 추출한다. 54개의 입력노드, 28개의 은닉노드, 3개의 출력노드의 구조를 가진 신경회로망을 구성하고, 역전파 학습 알고리즘을 사용하여 신경회로망을 최대오차율이 10^{-3} 보다 작을 때까지 학습시킨다. 학습에 의해 획득되어진 분류기를 이용하여 유방암 조직 세포영상을 양성세포핵, 음성세포핵, 배경부분으로 자동 분할한다.

1. 서 론

유방암은 흔한 것부터 희귀한 것에 이르기까지 여러 가지 종류가 있고, 성질도 각기 달라 아주 다양한 형태로 존재한다. 또한 암의 종류에 따라 치료방법까지도 다양하다. 암의 진단은 유방 촬영술, 건조 X선 촬영술, 초음파 검사 등을 통해 1차적인 검진을 받을 수 있으며 암의 징후가 나타날 경우 조직검사를 하게 된다. 조직검사는 유방암 세포조직에 대한 현미경 영상을 보고 다양한 징후를 판단하게 되는 것이며, 조직학적 양상에 따라 치료법이 다르게 된다. 조직학적 양상은 여러 가지가 있으며, 특히 세포와 핵의 크기, 종양의 퍼짐 정도가 기(stage)를 결정하기 위한 중요한 요인이 된다[1,2]. 그러나 현재 이러한 검사는 양성세포와 음성세포의 분포정도, 세포핵의 형태학적 양상 등을 근거로 암의 진행 정도를 결정하고 적절한 치료계획을 세우고 있기는 하나, 육안에 의해 다소 주관적인 판단에 의한 것이므로 개인이나 환경에 따라 차이를 나타낼 수가 있다. 이러한 주관적인 요인의 객관화를 위한 초기단계로 세포핵에 대한 정확한 분할은 필수적이다[3,4]. 일반적인 영상분할의 방법으로는 region growing, split and merge, thresholding 등의 방법이 있다[5,6,7]. 특히 세포 조직 영상의 분할방법에 대한 연구로 문턱치와 Box classification 방법을 조합하여 분할하였으나 정확히 분할되지 않았으며, 또한 많은 후처리 과정을 거쳐야 했다[8]. 영상에서 픽셀값의 불연속적인 변화를 정량화 하는 질감 특징은 ROI(region of interest)를 추출하고 윤곽선을 획

득하는데 매우 유용하며[9], 신경회로망은 애매모호하고 불확실한 데이터에 대한 분류에 효과적이다. 따라서 본 논문에서는 질감특징과 신경회로망을 이용하여 유방암조직세포영상을 양성세포핵, 음성세포핵, 배경으로 자동 분할하였다.

2. 재료와 이미지 획득

면역조직화학적으로(IHC) 염색한 세포핵 조직 절편은 1998년 서울대학병원에서 유방암 환자로 부터 채취한 조직이다. 조직절편은 Diaminobenzidine(DAB)으로 발색하고 Hematoxyline으로 대조 염색하였다. 이 면역화학 조직염색은 서로 다른 형태의 항체들을 조직에서 서로 묶어 시각적으로 노출되게 하는 염색이다. 디지털화 된 이미지는 두께가 $4 \mu\text{m}$ 가 되며, RGB 각각 1byte씩 3개의 그레이 레벨 밴드를 가지고 있는 640×480 칼라 이미지로써 CCD 칼라 비디오 카메라가 연결되어 있는 Olympus 광학 현미경을 통해 $40 \times$ 확대영상을 얻었다. 영상 중 분할에 관여된 부분은 640×480 크기의 영상 중 전문가가 흥미를 가지는 영역을 부분적으로 선택하여 140×107 크기의 영상에서 실험하였다. 하지만 CCD 칼라 비디오 카메라를 통해 영상을 획득하는 과정에서 원본과 똑같은 영상을 얻기가 힘들었으며, 얼마간의 정보손실이 있었다. 현미경으로부터 이미지를 읽어 들이는 것은 Image Pro-Plus4.0을 사용하였으며 모든 이미지의 처리와 분

석은 Pentium PC 기반의 Visual C++에 의해 구현하였다.

3. 신경회로망 학습을 위한 영역 추출

신경회로망의 학습에 사용하기 위해 10개의 영상에서 양성세포핵 영역, 음성세포핵영역 그리고 배경영역에 대해 각각 10개씩 총 30개의 5×5 화소영역을 선택하였다. 그림 1은 영역선택의 예를 보여준다.

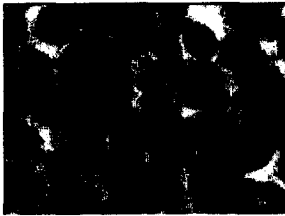


그림 1. 양성세포핵영역, 음성세포핵영역 그리고 배경영역에서 선택된 30개의 5×5 화소영역

4. 질감 특징 추출 방법

질감특징은 영상의 경계를 찾거나 영역을 분할하는데 많이 사용되고 있다[9]. 이렇게 사용되는 질감특징은 일반적으로 영상에서 두 픽셀간의 거리와 픽셀간의 각도에 따라 다양한 방법으로 gray level co-occurrence matrix를 생성하여 영역을 분할한다[10]. 이와 달리 본 논문에서는 영상의 자동분할을 위해 co-occurrence matrix를 대신하여 영상에서 5×5 화소영역에 대해 R, G, B 각각의 영역에서 18가지의 질감특징을 추출하였다. 사용한 질감특징은 통계학적 패키지인 SAS를 이용하여 유의확률값(Pr>F)이 0.001보다 적은 질감특징만을 사용했다. 사용되어진 18가지의 질감특징은 다음과 같다.

- ①Diagonal moment, ②Entropy HXY2, ③Angular Second Moment, ④Inverse different moment, ⑤Contrast, ⑥Entropy, ⑦Directional entropy y, ⑧Entropy HXY1, ⑨Mean variation, ⑩Sum Entropy, ⑪Different entropy, ⑫Directional entropy X, ⑬Second diagonal moment, ⑭Different moment, ⑮Sum Variance, ⑯Sum average, ⑰Peak transition probability, ⑱Product moment

5. 신경회로망 분류법에 의한 분할

이 연구에서 사용한 신경회로망 모델은 비선형 패턴 분류에 효과적인 다층퍼셉트론(multi-layer perceptron)모델이며 모멘텀 역전파(Momentum backpropagation)알고리즘을 사용하여 학습시켰다 [11,12]. 신경망은 R, G, B 각각 18개씩 총 54개의 입력노드와 28개의 은닉노드, 3개의 출력노드로 구성되며, 각 노드의 출력은 식 (1)의 단극성 시그모이드 함수를 사용하였다.

$$f(NET) = \frac{1}{1 + \exp(-\lambda NET)} \quad (1)$$

학습률은 B. Widrow가 정의한 입력층의 수가 n일 때 $0.1 \leq n \times \text{학습률} \leq 1$ 에 따라 $0.0018 \leq \text{학습률} \leq 0.018$ 의 범위에서 선정하였다. 그리고 Momentum 상수는 일반적으로 사용하는 0 ~ 0.8의 범위를 사용하였으며, 최대 에러율은 10^{-3} 으로 설정하였다. 초기연결강도와 bias는 -1 ~ 1사이에서 랜덤하게 선택하였다. 그림 1은 본 논문에서 사용한 신경망 구조를 나타낸다.

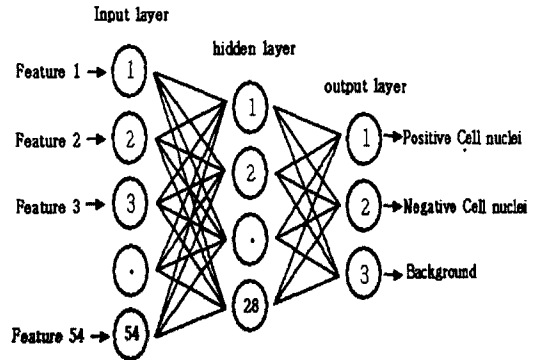


그림 2. 3계층 신경회로망의 구조: 입력노드 54개, 은닉노드 28개, 출력노드 3개

6. 실험 및 결과

양성세포핵영역, 음성세포핵영역 그리고 배경영역에 해당하는 새로운 5×5 화소영역을 각각 100개씩 선택하고, 학습이 끝난 신경망 분류기를 사용하여 테스트한 결과를 표1에서 보여준다.

표1. 신경망에 대한 테스트 결과

분류	양성	음성	배경
양성(100)	98	2	0
음성(100)	0	100	0
배경(100)	0	0	100

그리고 학습된 신경망 분류기를 전문가가 흥미 있어 하는 영역에 적용한 결과를 그림 3에서 보여준다. 결과에서 보면 먼저 검은색으로 나타난 영역이 양성세포핵에 해당하는 영역이며, 흰색으로 나타난 영역이 음성세포핵을 나타내는 영역이며, 배경영역은 원래영상의 색으로 나타내었다.



(가)



(나)

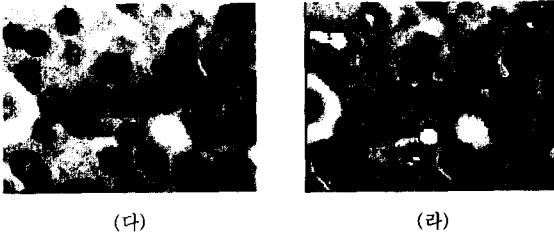


그림 3. (가), (다) 원본영상, (나), (라) 신경회로망 분류기에 의해 분할된 영상.

참고적으로 그림 4는 9×9 화소영역을 추출하여 R밴드에 대해서만 특징을 추출하여 신경회로망을 입력노드 18개, 은닉노드 12개, 출력노드 3개로 하여 테스트한 결과이다.

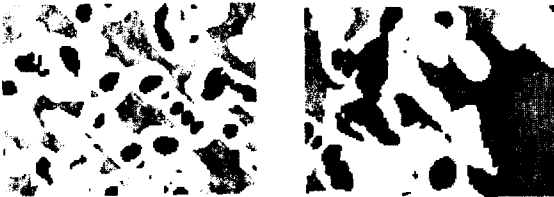


그림 4. R밴드에서만 특징을 추출한 9×9 화소영역에 대해 신경회로망 분류기로 분할한 결과 영상

그림 4의 결과를 보면 양성세포핵영역, 음성세포핵영역 그리고 배경영역의 경계선 부위가 모두 음성세포핵영역으로 나타났다. 이것은 추출 윈도우의 크기를 너무 크게 잡고, 또 유방암세포조직영상에서 R밴드만으로 영역을 추출했기 때문이라 사료된다.

7. 결론 및 향후 과제

본 논문에서 제시한 질감특징과 신경회로망을 이용한 영상의 분할 방법은 기존의 다른 영상 분할 방법들에 비해 좋은 결과를 나타내었다. 이것은 병리학자에 의한 시각적 정밀검사에 좋은 자료가 될 것이며, 세포핵에 대한 다양한 형태학적 분석에 도움을 줄 것이다. 앞으로 연구해야 할 과제로는 윈도우의 크기에 따른 영역분할의 특징과 차이를 살펴보고 신경회로망의 입력노드에 사용될 질감특징의 수에 대한 정확한 실험이 필요하다.

참고 문헌

- [1] Emanuel Rubin, John L. Farber. Pathology Second Edition. J.B.LIPPINCOTT COMPANY. 1994.
- [2] 대한병리학회. 병리학. 고문사. 1991.
- [3] Pafael C. Gonzalez, Richard E. Woods. Digital Image Processing. ADDISON-WESLEY. 1992.
- [4] Scott E. Umbaugh. Computer Vision and Image Processing. Prentice-Hall Internation, Inc. 1998.

- [5] H. K. Choi, T. Jarkrans et al. Image Analysis Based Grading of Bladder Carcinoma. Comparison of Object, Texture and Graph Based Methods and Their Reproducibility. Analytical Cellular Pathology. Vol. 15. pp. 1-18. 1997.
- [6] F. V. D. Heijden. Image Base Measurement Systems. John Wiley & Sons. pp. 131-206. 1995.
- [7] P. Ranefall. Towards Automatic Quantification of Immunohistochemistry Using Colour Image Analysis. Ph. D. Thesis, Uppsala University, Sweden, ISBN 91-554-4152-1. pp. 12-14. 1998.
- [8] Heung-Kook Choi, Min-Kwon Heo et al. Quantification of Immunohistochemically Stained Cell Nuclei Using Unsupervised Image Analysis. The Third Korea-Germany Joint Workshop On Advanced Medical Image Processing. 1998.
- [9] Earl Gose, Richard Johnsonbaugh, Steve Jost. Pattern Recognition and Image Analysis. Prentice-Hall, Inc. pp. 372-379. 1996.
- [10] Robert M. Haralick, K. Shanmugam, Its' Hak Dinstein. Textural Features for Image Classification. IEEE Trans. On System, Man, and Cybernetics, Vol. SMC-3. No. 6. pp. 610- 624. November 1973.
- [11] D. E. Rumelhart, G. E. Hinton et al. Learning representations by back-propagating error. Nature. Vol. 323. pp. 533-536. 1986.
- [12] L. fausett, Fundamentals of Neural Networks: Architectures, Algorithms, and Application. New Jersey, Prentic-Hall, Inc. pp. 289-330. 1994.