

유방질환 진단을 위한 유방 종양 세포핵의 형태학적 특성 비교·분석

황해길*, 최현주*, 윤혜경**, 최홍국*
인제대학교 전산학과* 인제대학교 백병원 해부병리학교실**

Morphological Feature Analysis of Breast Nuclei for Diagnosis of Breast Cancer

Hae-Gil Hwang* * Hyun-Ju Choi*, Hye-Kyoung Yoon**, Heung-Kook Choi*
Dept. of Computer Science, Inje University*
Dept. of Pathology, College of medicine, Inje University**

요 약

유방 질환 분석을 위한 병리진단에서는 암종세포의 세관형성 정도와 핵의 다형성과 유사분열정도를 기준으로 하여 나누는 방법이 용이하고 재현성이 높다. 그 중에서도 세포핵의 크기와 다형성, 핵과 세포질의 비율은 양성종양과 악성종양을 분류하는데 있어서 중요한 요소중의 하나이다. 그러므로 본 논문에서는 유방 질환 영상에서 세포핵을 추출하여, 핵의 형태학적 특징값인 핵의 면적, 둘레, 가로·세로(장·단축)의 길이를 구하고 핵과 세포질의 비율을 계산한 후, 추출한 형태학적 특성값들이 양성종양과 악성종양으로 분류하는데 있어서 유의한 특성값인지 비교·분석하였다.

1. 서론

유방암은 서구여성에서 있어서 가장 빈발하게 발생하는 악성 종양이며, 최근 우리 나라 여성에게도 위암에 이어 두번째로 많은 악성 종양이다. 매년 발생율이 동일하거나 감소하는 다른 암(위암이나 자궁암)과 달리 유방암은 매년 발생율이 급격히 증가하고 있는 실정이다. 이에 따라 유방암에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있는데, 유방암 진단 방법으로는 유방촬영술, 초음파 유방촬영술, 유방 CT, 유방 MR imaging을 이용한 방사선학적 방법과 세포조직학적 방법이 있다. 특히 현미경을 통해 획득한 세포조직영상은 질병의 유무나 암의 진행정도를 파악하기 위한 매우 중요한 요소이다[1][2].

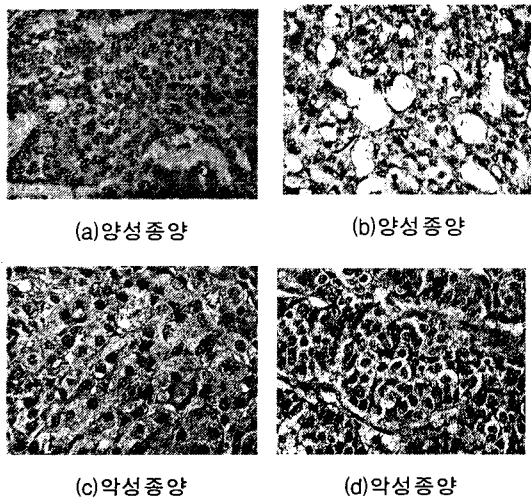
유방 질환에서 세포조직영상의 분석을 위한 병리진단에서는 암종세포의 세관형성 정도와 핵의 다형성, 유사분열정도를 기준으로 하여 나누는 방법이 용이하

고 재현성이 높다[1]. 그 중에서도 세포핵의 크기와 다형성, 핵과 세포질의 비율은 양성종양과 악성종양을 분류하는데 중요한 요소중의 하나이다[1][2]. 세포조직영상의 분석은 대부분 병리전문의의 육안에 의해 주관적으로 이루어지고 있으므로, 이를 보다 객관적이고 높은 재현성을 가지도록 하기 위해서는 눈에 보이는 시각적 판단 기준을 수치적으로 표현하는 특징의 정량적 해석과 전문가의 판단 기준을 가장 잘 나타낼 수 있는 유의한 특성값 추출이 필수적이다.

본 논문에서는 유방 질환 영상에서 세포핵을 추출하여, 핵의 형태학적 특징값인 핵의 면적, 둘레, 가로·세로(장·단축)의 길이를 구하고 핵과 세포질의 비율을 계산한 후, 추출한 형태학적 특성값들이 양성종양과 악성종양으로 분류하는데 있어서 유의한 특성값인지 비교·분석하였다.

2. 재료와 이미지 획득

본 연구에 사용된 Breast 세포조직영상들은 1999년과 2000년 유방 질환 환자의 슬라이드로 인제대학교 백병원 해부병리학교실에서 제공받았다. 양성종양 슬라이드와 악성종양(특히 관duct에 관련된 종양) 슬라이드를 현미경 400배 배율에서 CCD카메라로 캡처하여 트루칼라로 디지털화하여 저장하였다. 한 슬라이드 당 2~6개의 영상을 획득하였다.



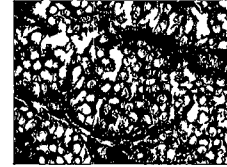
[그림 1] 유방암 세포조직영상

3. 세포핵 추출을 위한 Segmentation.

영상 분할(Image segmentation)은 입력된 영상을 영상의 구성요소나 물체들의 집합으로 분리하는 과정이다[3]. 일반적으로 영역 분할은 경계 기반 분할과 영역 기반 분할이 있는데 본 연구에서는 각 화소들의 특성이 동일하다고 분류되는 경우 같은 영역으로 나누는 영역 기반 분할 방법을 사용하여 세포핵 영역을 추출하였다[4].

ROI 획득을 위해 저장된 칼라 영상을 먼저 그레이 영상으로 변환한 후, 히스토그램을 이용하여 구하고자 하는 영역의 분리를 위해 적절한 임계치를 구하여 Threshold 하였다[5]. Threshold 후 영상에서 관심영역 외의 부분 중에 같이 분할된 같은 명도 값을 가지는 부분의 제거를 위해 fillhole, Dilation, Erosion, Opening, Closing 등의 형태연산자를 이용하여 분할하였다[6][7]. 다음 이 영상을 labeling을 시켜서 우리가 구하고자 하는 ROI 영역을 확정하고, 형태학적 특성

값(Area, Perimeter, Xwidth, Ywidth)를 추출하였다 [8][9][10][11].



[그림 2] 분할된 결과영상

4. 세포핵 형태학적 특성 추출

유방 질환에서 양성종양과 악성종양을 나누는 중요한 요소 중에 하나가 세포핵의 형태학적 특성이다. 양성 종양에서 악성 종양으로 진행 될수록 상피세포의 핵(nucleus)이 커지며, 핵 모양이 다형성(pleomorphism)을 나타낸다.

양성종양과 악성종양 세포핵 크기와 다형성(pleomorphism)의 비교를 위해, 400배의 배율에서 양성/악성 종양 각각 170개의 세포핵을 추출하여, 세포핵의 면적, 둘레, 가로·세로(장·단축)의 길이를 구하고, 가로·세로와 둘레·넓이와의 상관관계 및 세포핵의 원형성을 아래의 형태학적 특성값을 위한 식을 이용하여 계산하여 보았다[12][13].

* Morphologic Features

- 특성1

$$F_{px} = \frac{X_{width}}{P_r} \quad F_{py} = \frac{Y_{width}}{P_r}$$

- 특성2

$$F_{ax} = \frac{X_{width}}{Area} \quad F_{ay} = \frac{Y_{width}}{Area}$$

- 특성3

$$F_{xx} = \frac{x\pi}{P_r} \quad F_{yy} = \frac{y\pi}{P_r}$$

- 특성4

$$F_{xA} = \frac{x^2 \pi}{Area} \quad F_{yA} = \frac{y^2 \pi}{Area}$$

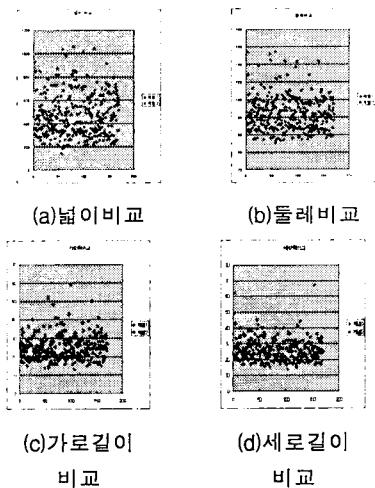
일반적으로 핵과 세포질의 비율(N/C ratio: nucleus/cytoplasm ratio)은 정상에서는 1:4~1:6 정도이나 종양에서는 세포핵이 커져서 1:1 정도가 된다 [1][2]. 양성종양과 악성종양의 N/C의 차이를 구하기 위해 각 영상별로 10개씩(양성종양 20개, 악성종양 20개) 세포질과 핵의 크기를 추출하였다. 세포질의 중첩

으로 분리가 어렵고, 악성종양에서는 세포질이 없는 세포도 많기 때문에 세포핵과 세포질의 비율을 계산하기 위해 20개씩 40개의 세포만 추출하였다.

5. 실험 결과 및 분석

[표 1] 양성종양과 악성종양 세포핵 크기 비교

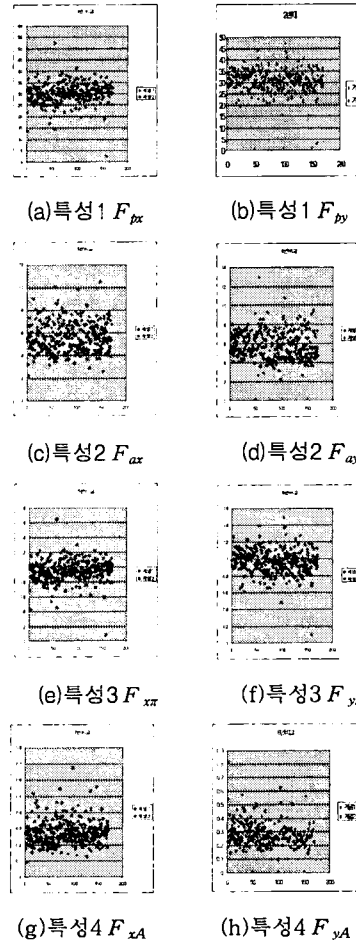
	면적 (Area)	둘레 (Parimeter)	가로길이 (Xwidth)	세로길이 (Ywidth)
양성종양	343.20	70.65	21.43	21.80
악성종양	604.05	101.86	28.42	29.18



[그림 3] 양성종양과 악성종양 세포핵 크기 비교 결과

[표 2] 형태학적 특성값의 식에 의한 결과값

특성 \ 영상	양성종양	악성종양
F_{px}	30.76%	29.91%
F_{py}	31.13%	30.58%
F_{ax}	6.47%	4.92%
F_{ay}	6.64%	5.05%
F_{xx}	0.9563	0.9393
F_{yy}	0.9774	0.9603
F_{xA}	0.2708	0.2733
F_{yA}	0.2834	0.2897



[그림 4] 형태학적 특성값의 식에 의한 결과

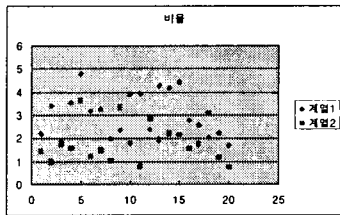
양성종양과 악성종양의 세포핵 크기 비교에 대한 결과를 보면 면적, 둘레, 가로·세로축의 길이 모두 양성종양보다 악성종양이 크게 나타남으로 세포핵의 크기는 양성종양과 악성종양으로 분류하는데 있어서 유의한 특성값이라 할 수 있다. 그리고, 가로·세로의 길이를 보면 양성종양이 악성종양보다 더 원형성을 나타낸다.

세포핵의 다형성을 알아보기 위해 계산한 형태학적 특성값의 식에 의한 결과값은 특성 2를 제외하고는 양성종양과 악성종양의 차이를 거의 보이지 않는다. 특성1과 특성2에서 보면 알 수 있듯이, 양성종양과 악성종양의 가로·세로 길이와 둘레의 상관관계보다는 면적과의 상관관계 구하는 것이 이 둘을 분류하는데 유의한 특성값이라 할 수 있다. 특히 특성 4에서 나타듯이 가로길이보다는 세로길이과 면적의 상관관계

를 구하는 것이 더 유의한 특성값을 나타낸다.

[표 3] 세포핵과 세포질의 비율
(N/C ratio; nucleus/cytoplasm ratio)

	양성종양	악성종양
비율	2.943959	1.932868



[그림 5] 세포핵과 세포질의 비율

세포핵과 세포질의 비율을 통하여 양성종양은 평균 3:1의 비율을 나타내며, 악성종양은 2:1의 비율을 나타낼 수 있었다.

5. 결론 및 향후과제

유방 질환 영상에서 유방 종양 세포핵의 형태학적 특성을 추출하여, 형태학적 특성값들이 양성종양과 악성종양으로 분류하는데 있어 유의한 특성값인지 비교·분석하는 실험으로, 세포핵의 형태학적 특징값으로는 핵의 면적, 둘레, 가로·세로(장·단축)의 길이, 핵과 세포질의 비율을 사용하였다. 세포핵의 면적과 둘레, 가로·세로의 길이는 양성종양과 악성종양으로 분류하는데 있어 유의한 특성값을 나타내었으며, 가로·세로의 길이와 면적과의 상관관계(특히 세로길이와 넓이의 상관관계)가 높아 유의한 특성값으로 나타났다. 핵과 세포질의 비율도 양성종양이 악성종양보다 큰 수치를 나타냄으로 유의한 특성값이었다.

향후 연구과제로는 다른 배율에서 유방 종양 영상을 읽어들이어 형태학적 특징값뿐만 아니라 질감특징값도 양성/악성으로 분류하는데 유의한 특성값인지 알아보아야 할 것이고, 세포핵과 세포질의 비율을 구하기 위해 세포질을 추출하는 방법도 연구되어야 할 것이다. 또 다른 방법으로, 유방 세침흡인의 슬라이드를 이용하여 형태학적 특성값을 추출하여, 양성/악성종양의 분류에 유의한 특성값인지 연구해 보아야 할 것이다. 더 나아가 유방암 세포 조직 영상 분류를 위한

분류기를 생성하여야 할 것이다.

[참고문헌]

- [1] 대한병리학회편집, "병리학(PATHOLOGY)", 고문사, 2000.
- [2] 김동석, 이수정. 유방질환의 진단병리(Diagnostic Pathology of the Breast) 1998.
- [3] 최형일, "컴퓨터 비전 입문", 홍릉과학출판사, pp.33-74, 1991.
- [4] 구교범, 김동성, 김종효, 정규식, "영역 성장법과 계곡점을 이용한 의료 영상의 분할 방법", 제1회 멀티미디어 학회지 pp.339-344
- [5] 이남영, 박영식, 정진행, 서정옥, "진산화 영상 분석을 이용한 심근 섬유화 측정에서의 영상 보정과 gray level threshold 결정", 대한병리학회지 32권, pp.494-503, 1998.
- [6] Rafael C.Gonzalez and Richard E.Woods", Digital Image Processing", Addison-Wesley, pp.413-465, 1993.
- [7] Scott E Umbugh, Ph.D., "Computer Vision and Image Processing", Prentice-Hall International. Inc, pp.79-148
- [8] Earl Gose, Richard Johnsonbaugh, Steve Jost, "Pattern Recognition and Image Analysis," Prentice-Hall, pp. 372-379, 1996.
- [9] 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, 1973.
- [10] 최현주, 허민권, 최홍국, 김상균, 최항목, 박세명, "칼라유방암조직영상에서 질감 특징과 신경회로망을 이용한 양성세포핵과 음성세포핵의 자동 분할," 정보과학회 가을학술발표논문집, Vol. 26, No. 2, pp.422-424, 1999.
- [11] 김승현, 최홍국, 양영일, 남상희, "의료 GROSS사진의 디지털화를 통한 데이터베이스 구축과 영상 특성 분석 시스템의 구현," 한국멀티미디어학회 춘계학술발표논문집, Vol. 2, No. 2, pp.212-217, 1999.
- [12] 최현주, 이병일, 황해길, 최홍국, "폐암 변이 형태 분석을 위한 정량적 평가 방법", 한국멀티미디어학회 춘계학술발표논문집, Vol. 3, No. 1, pp133-136, 2000.
- [13] 최현주, 최홍국, "현미경 영상에서 유효 특성 추출을 위한 알고리즘 비교분석", 제 13회 영상처리 및 이해에 관한 워크샵 발표 논문집, p21-26, 2001.