마커 정보와 방향성 정보를 이용한 자궁 경부진 암종세포 추출에 관한 연구

이동균 · 김광백

신라대학교 컴퓨터정보공학부

A Study on Detection of Carcinoma Cell of Uterine Cervical Using Marker Information and Directional Information

Dong-gyun Lee · Kwang-baek Kim

Divison of Computer and Information Engineering, Silla University

E-mail : finht@naver.com, gbkim@silla.ac.kr

요 약

자궁경부암은 다른 암과 달리 전암(前癌) 단계가 존재하므로 조기에 발견할 경우 생존율이 높다. 그러나 검체 적정성의 부족과 검체 체취의 오류로 인해 질병이 있음에도 음성으로 나타나는 위음성률이 높다. 따라서 본 논문에서는 세포 도말검사에서 사용되는 자궁 경부진 세포에서 암종 세포를 추출하는 방법을 제안한다. 영상의 배경 그리고 핵과 세포질 영역의 구분이 중요하기 때문에 조기 자궁 경부 세포진 영상에서 핵의 추출은 Lighting Compensation을 적용하여 영상을 보정하고, 명암도 분포가 가장 작은 B 채널과 명암도 분포가 높은 R채널과의 OR 연산을 적용한 후, 3X3마스크를 이용하여 잡음을 제거한다. 잡음이 제거된 영상을 이진화하고 Grassfire 알고리즘을 이용하여 암종 세포의 후보 객체를 추출한다. 추출된 세포 객체에서 핵의 크기, 핵의 면적과 핵의 외곽의 방향성 정보를 이용하여 백혈구와 잡음으로 구성된 객체를 제거한다. 세포 도말검사 과정에서 겹쳐진 부분은 거리 함수와 명암도를 이용하여 마커를 추출하고 추출된 마커 정보와 워터쉐드 알고리즘을 적용하여 겹쳐진 암종 세포를 분리한다.

자궁경부 편평 세포진 400 배율 영상과 자궁 경부 상피내 종양 400 배율 영상을 대상으로 실험한 결과, 기존의 자궁 경부진 암종 세포 추출 방법보다 효과적으로 암종 세포 영역이 추출되는 것을 확인하였다.

키워드

암종 세포, Lighting Compensation, Grassfire, 방향성 정보, 마커 정보, 워터쉐드

Ⅰ. 서 론

자궁경부암은 우리나라에서 발생하는 전체 악성 종양 중에서 4위를 차지하고 있으며 여성 생식기 암중에서 가장 발생빈도가 높은 암이다. 하지만 다른 암과 달리 10~20년 동안 전암(前癌) 단계가 있으므로 조기 발견해 치료하면 생존율이 높다. 최근에는 의학의 발달로 인해 여러 가지 검진법으로 조기 발견률이 상당히 높은 편이다[1]. 자궁경부암에 대한 검진법으로는 세포 도말 검사(pap smear), 골반 검사, 질경 검사, 인유두종 바이러스 검사(HPV-PCR) 등이 있다. 이 중 자궁경부암의 조기 전암 단계에서의 검진은 자궁경부 세포진 검사(pap smear)가 주로 쓰이며, 자궁경부암 진단에 가장 효율적인 방법으로 알려져 있다. 세포 도말검사(pap smear)는 자궁 입구 주변의 여러 곳에서 세포조직 표본을 채취하여 염색한 후, 현미경으로 이상 징후를 검사하는 방법으로 상당히 정확한 검진 결과를 가진다. 하지만 높은 암 발생 빈도에 비해 의사나 병리학자가 하루에 검진 할 수 있는 양은 제한되어 있고, 검체 적정성의 부족과 검체 체취의 오류로 인해 질병이 있음에도 음성으로 나타나는 위음성률이 높다. 따라서 본 논문에서는 세포진 검사(pop smear)에 사

용되는 자궁 경부 세포핵을 추출하는 연구를 통하여 효과적인 세포 검진을 할 수 있도록 하고 세포 감별의 위 음성률 및 위 양성률을 낮추는데 정확한 정보를 제공하고자 한다. 기존의 암종 세포 추출 방법[2]은 암종 세포핵이 거친 경우에는 암종 세포 추출에 실패하는 경우가 발생한다. 따라서 본 논문에서는 암종 세포핵의 형태학적 특징과 방향성 정보를 이용하여 암종 세포의 핵이 거친 경우에도 추출하는 방법을 제안한다.

II. 세포 영역 추출

본 논문에서 제안하는 자궁경부 암종 세포 영역 추출의 전체 과정은 그림 1과 같다.

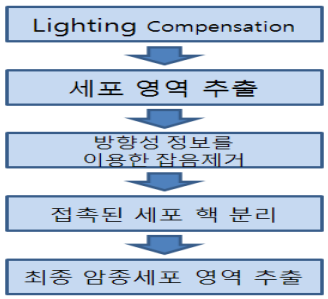


그림 1. 세포 핵 영역 추출 과정

2.1 Lighting Compensation 통한 영상 보정

세포 영상 획득 시 외부 조명의 영향을 최소화하기 위해 본 논문에서는 Lighting Compensation 방법을 적용한다[3]. Lighting Compensation 방법은 세포 영상 R ,G B 각 채널에 대해 명암도 분포를 조사하여 , 각 채널에 대한 상위 5%에 해당하는 영역을 보정한다.

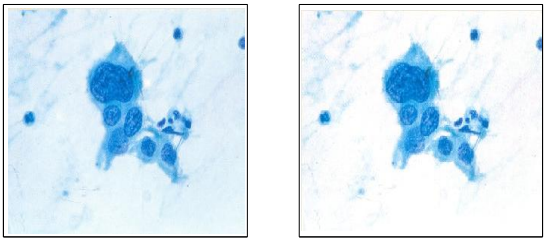
각 채널의 5% 포함되는 명암도의 평균 R_m, G_m, B_m의 값을 계산하고, 식 (1)과 같이 R_{rate}, G_{rate}, B_{rate}의 비율을 구한다.

$$R_{rate} = \frac{255}{R_m},\ G_{rate} = \frac{255}{G_m},\ B_{rate} = \frac{255}{B_m} \quad (1)$$

계산된 각각의 비율을 식 (2)와 같이 계산하여 세포 영상을 보정한다.

$$\begin{aligned} R_{result} &= R_{original} \times R_{rate} \\ G_{result} &= G_{original} \times G_{rate} \\ B_{result} &= B_{original} \times B_{rate} \end{aligned} \quad (2)$$

Lighting Compensation을 적용하여 세포 영상을 보정한 결과는 그림2와 같다.



(a) 세포 영상 (b) 보정된 영상

그림 2. Lighting Compensation 적용하여 보정된 세포 영상

2.2 세포 영역 추출

Lighting Compensation 방법을 적용하여 외부 조명의 영향을 최소화한 영상을 R,G,B 각 채널로 분리한다. 분리된 각각의 R,G,B 채널 영상에서 명암도 분포를 0~255 히스토그램으로 나타낸다. 각 채널의 히스토그램에서 상위 80%는 세포핵과 세포질, 백혈구를 제외한 잡음이 포함되어 있다. 따라서 명암도 80% 이상의 영역에 대해서는 배경 잡음으로 간주하여 제거한다.

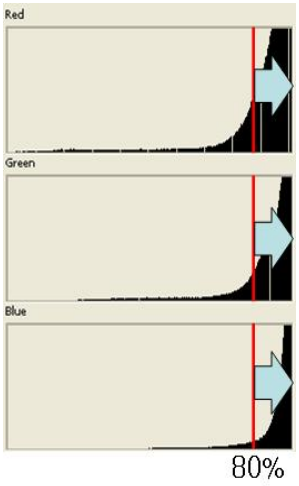
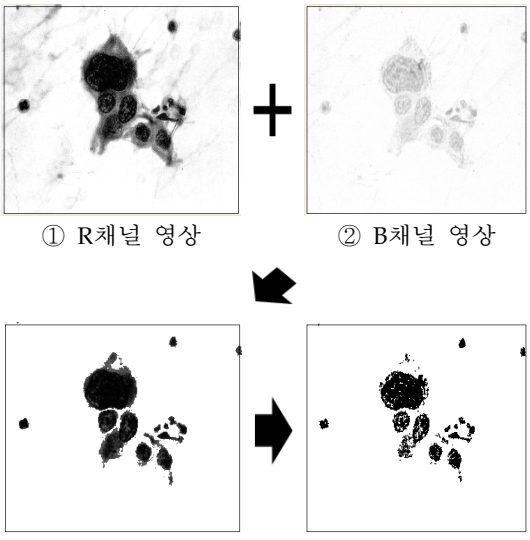


그림 3. 세포 영상에서 배경 잡음이 존재하는 명암도 영역

배경 잡음이 제거된 RGB 영상은 세포핵과 세포질영역으로 구성된다. R 채널 영상은 세포핵과 세포질 영역의 형태는 선명하게 나타하지만, 두 영역에서 경계 부분의 명암도 차이는 명확하지 않다. 반면에 B채널 영상은 세포질 영역과 세포핵 영역의 명암도 차이가 명확하게 나타난다. 따라서 본 논문에서는 세포핵과 세포질 영역을 효과적으로 분리하고 정확하게 세포핵을 추출하기 위해서 R채널과 B채널 영상을 OR연산한다. OR연산을 이용하여 얻어진 영상에서 반복 이진화를 기법을 적용하여 이진화 한다.



① R채널 영상 ② B채널 영상

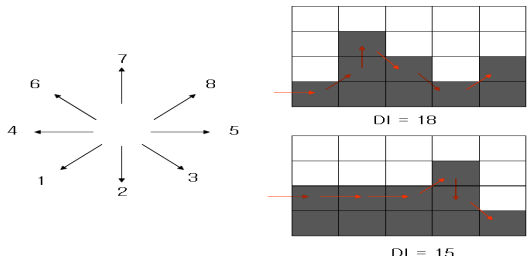
③ OR연산 ④ 이진화 영상

그림 4. 세포 영역 추출 과정

2.3. 방향성 정보를 이용한 암종세포 추출

이진화된 영상에서 Grassfire 알고리즘[4]를 적용하여 암종 세포의 후보 영역을 추출한다. 추출된 암종 세포핵의 후보영역은 백혈구와 달리 이질염색질의 증가 때문에 거친 염색질을 보인다. 암종 세포핵은 이와 같은 특징을 이용하여 자궁경부암종의 세포학적 진단이 가능하다[5].

본 논문에서는 암종 세포를 추출하기 위해 8 방향 윤곽선 추적 알고리즘의 진행 방향에 따라 가중치를 적용하여 방향성 정보를 구한다.이전 방향의 가중치와 다음 방향의 가중치의 차이를 계산하여 계산된 값을 모두 더한 수치가 실험에 의해 얻어진 임계치 보다 작으면 백혈구로 가정하고 제거한다. 그림 5의 (a)는 8 방향에 대한 각각의 가중치이고, 그림 5의 (b)는 각 영상에서 외곽선을 추적하면서 얻어진 가중치를 합한 수치의 한 부분이다. 그림 5의 (b)에서 둘레는 같지만 외곽이 상대적으로 더 거친 위쪽 영상의 가중치 합이 더 큰 것을 알 수 있다.



(a) (b)

그림 5. 방향성 정보

암종 세포의 형태학적 특징은 다음 표 1과 같다[6].

표 1 암종 세포의 특징

1. 암종세포 : 둥근 핵의 핵막은 두껍고 농염되고, 염색질이 엉켜서 불규칙하고 굵은 과립상이다.
2. 암종세포 : 다형성 세포이다. 크고 작은, 둥글고 길쭉한 암세포들이 매우 농염된 핵을 가진다. 또한 세포질의 염색성도 다양하다.
3. 암종세포 : 암세포들이 두개 이상 모여서 암진주를 형성한다.
4. 암종세포 : 무핵성 세포질을 가진다.
5. 암종세포 : 무핵성 세포질로 변해가는 도중의 암세포는 핵이 농축되고 한쪽으로 편재한다.

방향성 정보와 표 1의 암종 세포의 형태학적 특징을 이용하여 암종 세포를 추출한 결과는 그림 6과 같다.

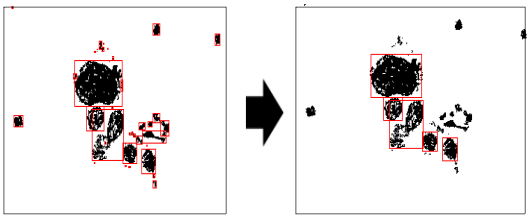


그림 6. 방향성 정보와 암종 세포의 형태학적 특징을 이용한 암종 세포 추출 결과

2.4 접촉된 세포 핵 분리

형태학적 특징과 방향성 정보를 이용하여 얻어진 암종 세포 영상에서 두 개 이상의 암종 세포가 접촉되어 하나의 암종 세포로 추출되는 경우가 발생한다. 따라서 본 논문에서는 암종 세포 객체의 마커 정보와 Watershed 알고리즘[7]을 적용하여 겹쳐진 암종 세포 객체를 분리한다.

암종 세포핵의 마커 정보 추출하기 위해서 암종 세포 영상에 존재하는 세포 객체의 외부 윤곽선 정보를 추출한다. 추출된 윤곽선 내부의 각 픽셀에 식 (3)을 적용하여 가장 근접한 외부 윤곽선으로부터 내부 방향으로의 거리(O_{j^*})를 구하여 0~255사이의 명암도로 정규화하고 가장 밝게 나타나는 영역의 한 점을 마커로 정의한다.

$$O_u = \sqrt{(x_i - x_a)^2 + (y_i - y_b)^2} \qquad (3)$$

$$O_{j^*} = Min(O_u)$$

식 (3)에서 x_i, y_i 값은 경계 윤곽선의 좌표값이고 x_a, y_b는 경계 내부의 각 픽셀에 대한 좌표값이다.

본 논문에서는 정의된 마커 정보를 기준으로 Watershed 알고리즘을 수행하여 겹쳐진 암종 세포 객체를 분리한다. Watershed 알고리즘은 영상의 명암도 차이를 지형학적인 고도로 정의하며, 정의된 기준점을 기점으로 하여 침수를 진행하고, 인접한 두 담수 지역이 겹쳐지는 영역에 watershed를 구축하여 겹쳐진 두 영역을 분리하는 알고리즘이다. Watershed 알고리즘을 적용하여 겹쳐진 세포 객체를 분리한 결과 영상은 그림 7과 같다.

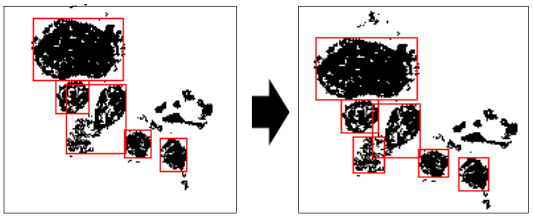
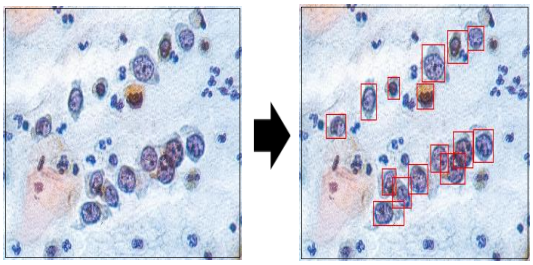


그림 7. watershed 적용한 영상

III. 실험 및 결과 분석

실험 환경은 IBM 호환 기종의 Pentium-IV PC상에서 Visual C++ 6.0으로 구현하였다. 실험 표본은 640×480 크기의 자궁경부 편평 세포진 400배율 영상과 자궁 경부 상피내 종양 400배율 영상을 대상으로 실험하였다.

그림 8은 본 논문에서 제안한 방법으로 암종 세포를 추출한 결과 영상이다.



소세포 편평세포 암종

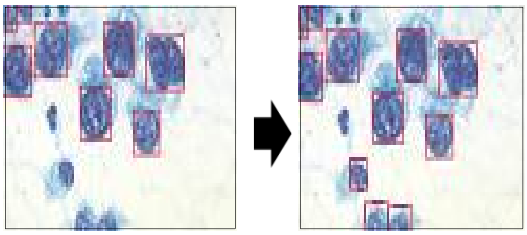
그림 8. 암종 세포핵 추출 영상

표 2는 실험에 사용된 12개의 영상에서 추출된 암종 세포의 개수이다.

표 2. 자궁 암종 영상에 대한 암종 세포의 추출 개수

암종 세포명	추출된 암종세포의 개수	암종 세포의 개수
각화성 편평세포 암종1	15	16
각화성 편평세포 암종2	17	19
경관 상피내 선암종1	11	13
대세포 편평세포 암종1	20	23
대세포 편평세포 암종2	6	6
소세포 편평세포 암종1	16	16
소세포 편평세포 암종2	8	10
투명 세포 선암종	23	24
미소 침윤성 편평 세포 암종1	16	21
미소 침윤성 편평 세포 암종2	16	24
각화성 이형성증	19	19
고도 이형성증	19	19

그림 9의 (a)는 기존 방법을 적용하여 암종 세포를 추출한 결과이다. 그림 9의 (b)는 제안된 방법을 적용하여 암종 세포를 추출한 결과이다. 그림 9에서 알 수 있듯이 제안된 방법이 기존 방법에 비해 암종 세포를 비교적 정확히 추출하는 것을 확인할 수 있다.



(a) 기존방법 (b) 제안된 밥법

그림 9. 두 방법 간의 결과 비교

그림 10은 암종 세포와 백혈구의 형태학적 특징이 거의 유사하여 백혈구를 잡음으로 제거하는데 실패하여 백혈구를 암종 세포로 추출한 경우이다.

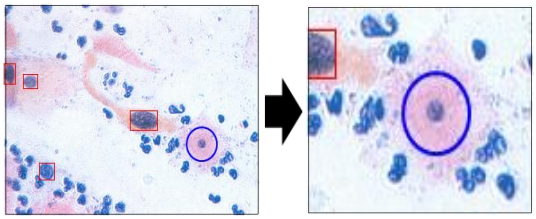


그림 10. 암종 세포핵 추출에 실패한 영상

Ⅳ. 결 론

본 논문에서는 세포 도말 검진에 사용되는 자궁경부 세포진 영상에서 암종 세포를 추출하기 위해 세포 영상에 Lighting Compensation를 적용하여 외부 조명의 영향을 최소화 하였고 세포핵 영역과 세포질 영역의 형태가 명확히 나타는 R채널과 두 영역 간의 경계를 구분 할 수 있는 정보가 있는 B 채널의 영상을 OR 연산하였다. OR 연산을 적용한 영상을 반복 이진화 기법을 적용한 후, Grassfire 알고리즘을 적용하여 암종 세포의 후보 영역을 추출하였다. 추출된 암종 세포의 후보영역에 암종 세포의 형태학적 특징과 방향성 정보를 이용하여 암종 세포를 추출하였고 도말과정에서 겹쳐진 암종 세포를 Watershed 알고리즘을 적용하여 분리한 후에 최종 암종 세포를 추출하였다. 그러나 암종 세포와 백혈구의 형태와 크기가 비슷하거나 근접한 두 세포핵의 세포질이 진하게 도말될 경우에는 단일 핵 추출에 실패하였다.

향후 연구 과제는 다양한 종류의 암종 세포의 특징을 분석하여 다양한 자궁 경부진 암종 세포를 추출할 수 있도록 개선할 것이다.

참고문헌

[1] 박관규, 권선영, 제갈문영, 한상미, 장은숙, 차순도, 한인숙, “자궁경부암종에서 암전이의 조기 발견을 위한 면역조직화학 연구,” 대한병리학회지, Vol.35, pp.391-400, 2001.

[2] 장대성, 김광백, “마커 정보와 워터쉐드 알고리즘 이용한 자궁 경부진 세포핵 추출”, 한국멀티미디어학회 추계 학술대회 논문집, 2008.

[3] K. B. Kim, D. H. Song, Y. W. Woo, "Nucleus Segmentation and Recognition of Uterine Cervical Pap-Smears," Lecture Notes in Artificial Intelligence, LNAI 4482, Springer, pp.153-160, 2007.

[4] R. C. Gonzalez, R. E. Woods, Digital Image Processing, Person Education, Inc., 2008.

[5] 김미숙, 정상우, “진염색질-이염색질 경계면에서의 mRNA 합성: 경계면 이론의 제안,” 대한병리학회지, Vol.35, pp.93-97, 2001.

[6] Kim, K. B., Yun, H. W., "A Study on Recognition of Bronchogenic Cancer Cell Image using a New Physiological Fuzzy Neural Networks," Japanese Journal of Medical Electronics and Biological Engineering, Vol.13, No.5, pp.39-43, 1999.

[7] S. G. Kim, Y. S. Kwak, “Cell Image Segmentation using Effective Mark”, 한국정보기술학회논문지, Vol.6, pp.68-74, 2008.