

영상처리를 이용한 자궁경부 세포진의 자동탐색 방법에 관한 연구

포항공과대학 전자계산학과, 이화여자대학교 의과대학 병리과*

은성경·박찬모·박화춘·윤소영*·조민선*
조수연*·김성숙*

= Abstract =

A Study on Automatic Detection of Uterine Cervical Pap-Smears by Image Processing

Sung Kyung Un, M.D., Chan Mo Park, M.D., Hwa Choon Park, M.D.,
So Young Yoon*, M.D., Min Sun Cho*, M.D., Soo Yeon Cho*, M.D.,
and Sung Sook Kim*, M.D.

Department of Computer Science Pohang Institute of Science and Technology
and Department of Pathology Ewha Woman's University Hospital*

Cancer of the cervix is the most common malignancy in women in developing countries and the second most common cancer in women throughout the world with approximately 500,000 new cases each year. Prevention of this large number of premature deaths among women is, therefore, a goal worthy of urgent and serious consideration.

Due to its high diagnostic disagreement among pathologists and large quantity of specimens, it is necessary to develop an automatic screening system measuring morphologic and densitometric features of the samples. Many research works have been published but most of them used Feulgen stained specimens which are not a usual staining method used in clinics.

In this thesis, an automatic cancerous nucleus detection method essential to a screening system with Papanicolaou stained specimens called Pap-smear is proposed which employs image processing techniques. It uses edge information to segment objects and morphologic as well as densitometric information to distinguish cancerous nuclei from dirt or normal nuclei. It has produced useful results in our study.

Key words: Image Processing, Automatic Detection, Pap-smear, Cancer of the cervix

서 론

자궁경부암은 세계보건기구에서 발행된 자료¹⁾에 의하면 여성에 있어서 개발도상국가에서는 첫번째로, 세계적으로는 두번째로 많이 발생하는 암종이며, 매년 대략 5십만명이 새로이 발생하여 많은 경우 죽음에 이르는 주요한 질병 중의 하나이다.

자궁암 세포검사는 해부병리 전문의가 염색된 표본을 가지고 현미경을 통해서 세포,특히 핵의 형태를 육안으로 관찰함으로써 이루어진다. 육안에 의존하는 이러한 검사는 정량적인 정보를 수집할 수 없으므로 검사자의 주관이 개입될 소지가 많다. 실제로 여러 보고에 의하면 자궁암 세포진의 경우 병리의들간에 진단상의 불일치는 6~60%에 이르고 있다²⁾.

따라서 객관적 정보를 얻을 수 있는 수단과 많은 양의 표본을 빨리 처리할 수 있는 방법이 요구되는데 최근 컴퓨터와 영상장비의 발달로 이것이 가능하게 되었다. 원하는 위치로 자유롭게 이동시킬 수 있는 auto-stage와 auto-focusing이 가능한 현미경 그리고 여기에서 digital 영상을 얻게 해 주는 카메라 장치와 빠른 처리를 할 수 있는 컴퓨터의 결합으로 보다 객관적이고 빠른 진단을 내릴 수 있는 수단이 생긴 것이다.

영상처리를 이용한 세포의 형태학적 분석에 대해서는 그동안 비교적 많은 연구가 이루어져 왔다. 그러나 이전의 연구들은 주로 분석처리가 쉬운 Feulgen 염색표본을 대상으로 했거나³⁻⁶⁾, Papanicolaou 염색 표본을 대상으로 한 경우라도 처리를 쉽게 하기 위한 변형된 염색 방법을 썼거나⁷⁾, 세포들이 겹치지 않았을 경우에 적용된 것이다⁸⁾. 현재 일반적으로 사용하고 있는 염색방법 즉 Papanicolaou 염색을 이용한 자동 진단 시스템 및 이에 필수적인 세포핵의 자동탐색에 대해서는 아직 보고된 바가 없다.

본 논문에서는 자궁암 세포핵의 형태학적 특

징을 알아보고 이를 자동 진단할 수 있는 시스템에 필수적인 암세포핵의 자동탐색 방법의 하나로써 edge 정보와 형태정보를 이용한 것을 제안하였다. 이 방법의 타당성을 보이기 위해서 실제 진단에 쓰이고 있는 표본에 이 방법을 적용하여 암세포핵을 찾아낸 결과를 제시하였다. 구현은 autostage와 CCD카메라가 장치된 Nikon사의 MICROPHOT-SA 현미경과 Imaging Technology사의 frame grabber 그리고 컴퓨터로 SUN microsystem사의 SPARC/370 workstation을 이용하였다.

재료 및 측정방법

재 료

실험표본은 동국대학교 포항병원에서 수집된 정상표본 10개와 비정상 표본, 즉 심한 이형성 이상의 세포를 보이는 표본 10개를 사용하였다. 이들 표본에서 심한 정도의 이형성 또는 암세포의 핵(이하 정상세포와 구별하여 이들을 비정상 세포로 표현)을 50개 선정하여 그 형태 정보를 추출하여 이후의 자동탐색의 기준으로 삼았다.

자궁암 세포핵의 형태학적 특징

자궁경부암은 암전구병소로부터 시작되며 초기의 경미한 병소가 점차 진행성으로 심해지는 일련의 비전형성 변화의 마지막 단계로 볼 수 있다. 이를 분류하는 방법의 한 가지로 Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 이라는 것들을 수 있으며⁹⁾ 전문의가 진단에 사용하는 암세포의 특징은 다음과 같다. 즉, 핵의 크기, 핵과 세포질의 비율, 핵의 농염도, 핵의 형태, 핵소체 등이다.

형태 정보 계산 방법

핵의 크기와 핵/세포질 비율

핵의 크기는 핵이 차지하는 화소(pixel)의 갯

수(area)로 나타낼 수 있다. 이것은 실제 크기는 아니므로 실제 크기를 알고 싶을 경우 화소의 갯수에 한 화소가 차지하는 면적을 곱함으로써 얻을 수 있다. 핵과 세포질의 비율은 핵이 차지하는 화소의 갯수를 핵을 포함한 세포질이 차지하는 화소의 갯수로 나누어서 계산한다.

핵의 농도

일정한 파장을 갖는 빛이 어떤 물질을 통과하는데 흡수된 양은 그 물질의 부피 또는 밀도와 비례한다. 따라서 흡수된 빛의 양을 알 수 있으면 빛을 흡수하는 물질의 부피나 밀도를 계산할 수 있다²⁾.

$$T = \frac{\text{Transmitted light}}{\text{Incident light}}$$

$$OD = \log_{10} \frac{1}{T} = -\log_{10} T$$

여기에서 T는 transmittance를 OD는 optical density를 나타낸다. 하나의 세포핵의 농도는 위 OD를 핵 전체에 대하여 구해지므로

$$IOD = \sum ODi$$

로 구할 수 있다. 여기에서 IOD는 intergrated optical density를 나타낸다.

핵의 형태

핵의 모양은 대개의 경우 원형을 이루고 있으므로 원형과 얼마나 가까운가를 측정함으로써 기술할 수 있다. 하나의 방법으로 circularity를 들 수 있는데 이것은 다음과 같이 계산한다¹⁰⁾.

$$\text{Circularity} = \frac{\text{Perimeter}^2}{4 \text{ Area}}$$

Perimeter는 2 r이고 area는 r²이므로 완전한 원은 그 값이 1이 나와야 한다. 그러나 digital 영상에서는 영상이 양자화 되어 있으므로 perimeter값을 정확히 구할 수 없다. 따라서 본 논

문에서는 핵의 화소 중 상하좌우의 이웃한 화소가 하나라도 핵의 영역에 속하지 않으면 이것을 perimeter에 속하는 화소로 보고 그 갯수를 perimeter로 하여 계산한다.

다른 하나의 방법으로 핵의 면적으로부터 완전한 원일때의 반지름 r을 구하고 핵의 중심에서부터 각 perimeter까지의 거리를 구한 다음 이들의 차의 합을 구하는 것을 들 수 있다. 이것을 compactness라 하고 수식으로 표현하면 다음과 같다.

$$\text{Compactness} = \frac{\sum_{i=1}^n |r - d_i|}{r}$$

여기에서 d는 i번째 perimeter 화소와 중심과의 거리를 나타내며, n은 perimeter 화소의 갯수를 나타낸다. r로 나눈 이유는 값을 정규화(normalization)하기 위해서이다. 즉 핵의 크기에 영향을 받지 않기 위함이다. 이 값은 완전한 원형일 때 0이 되고 원형에서 멀어질수록 큰 값을 갖게 된다.

핵소체는 가장 심한 병변인 침윤성암에서 나타나므로 다른 형태정보만으로도 비정상적으로 분류될 수 있다. 따라서 본 논문에서는 이를 위한 계산 방법은 언급하지 않았다.

자궁암 자동진단 시스템의 전체적 구성 의료분야에서 현미경을 이용한 영상처리의 주요단계는 Fig. 1과 같다¹¹⁾.

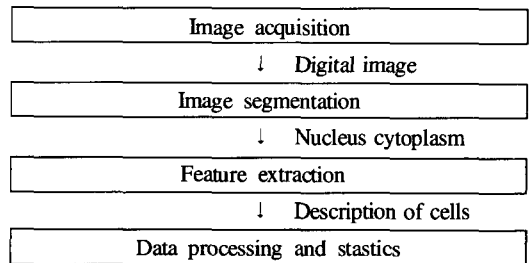


Fig. 1. Major steps in image processing using microscope

첫번째인 “image acquisition” 단계에서는 표본을 준비하고 현미경과 카메라 장치를 이용하여 digital 영상을 얻는다. 이때 얻어진 영상은 카메라와 frame-grabber에 따라 칼라가 될 수도 있고 흑백이 될 수도 있다. 여기에 필요한 장비로는 현미경과 카메라, auto-stage 그리고 auto-focusing 장치가 필요하다.

두번째인 “image segmentation”은 digital영상에서 원하는 부분(object)을 분리해내는 단계이다. 세포영상일 경우에는 세포질과 핵이 원하는 부분이 될 것이다. 이 부분이 핵심이 되며 여기에는 smoothing, edge detection, region growing 등 영상처리의 많은 방법들이 쓰일 수 있다.

다음 단계인 “feature extraction”에서는 찾아진 세포로부터 다음 단계인 “data processing and statistics”에 입력으로 주어질 세포에 대한 정보를 추출한다. 세포에 대한 정보로는 앞절에서 설명한 것들이 들어갈 수 있으며, 이후의 참조를 위하여 세포부분의 영상과 위치가 포함될 수 있다. “data processing and statistics”단계는 “feature extraction”에서 추출한 형태정보를 이용하여 진단에 필요한 정보를 만들어 낸다.

자궁암 세포핵의 자동탐색 방법

자동탐색의 단계를 Fig. 2와 같다. 이를 크게 나누어 보면 1, 2, 3단계로 나눌 수 있다. 제1단계는 영상에서 원하는 object를 찾는 것을 쉽게 하기 위한 준비과정이고, 제2단계는 비정상세포의 핵과는 아주 거리가 먼 object를 찾아내는 단계이다. 제3단계는 찾아낸 object의 형태정보를 추출해서 이것이 비정상 세포의 핵인지를 판단하는 단계이다.

제1 단계

Smoothing은 edge detection의 전처리 단계로 noise에 의한 잘못된 edge 성분을 감소시켜 준다. edge detection은 주위 화소값들과의 차이를 수치로 나타낸다. smoothing과 edge detection에

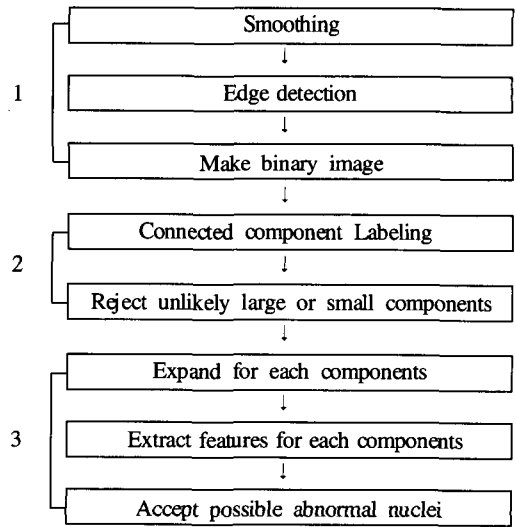


Fig. 2. Steps of autodetection of nuclei of uterine cervix cancer

는 여러가지 방법들이 있다. 이들 방법¹⁰⁻¹²⁾은 그 특성과 계산 방법이 자세히 기술되어 있으므로 여기에서는 논하지 않는다. 다만 본 논문에서는 smoothing 방법들 중 비교적 edge 성분을 잘 보전하면서 noise를 경감시켜주는 3×3 mask를 이용한 median filtering 방법을 사용하였으며, edge detection 방법으로는 비교적 edge가 얇게 나오는 7×7 mask를 이용하고 값이 1인 zero-crossing 방법을 이용했다. Zero-crossing 방법은 값을 조절함으로써 smoothing 효과를 낼 수 있지만, 본 논문에서는 smoothing의 목적을 설명하기 위해서 이 둘을 따로 분리하였다.

Edge detection을 하고나면 영상은 edge 성분의 강약을 수치로 나타내게 된다. 따라서 이를 2진영상(binary image)로 바꾸어야 하는데 일정 범위안의 값을 1로 하고 그 밖의 값을 0으로 하는 방법을 쓰며 이를 thresholding이라고 한다. 일정 값으로 thresholding하는 것은 위험하지만, 표본들의 염색된 정도가 일정하면 하나의 영상을 대표로 이용하여 이 값을 맞춘 후에는 다른 표본들도 그대로 적용할 수 있다.

Thresholding 한 결과에는 핵이나 세포질의 edge와는 관계없는 부스러기들(dirts)과 핵의 edge가 닫혀(closed)있지 않고 중간에 끊어져서 열려있는 경우들이 나타난다. 실제 찾고자 하는 것은 edge에 의하여 닫혀진 핵 부분이므로 열려진 핵의 edge는 연결하여 닫아주는 방법이 필요하다. 이 방법의 하나로 3×3의 mask를 이용한 average smoothing을 한 다음 다시 일정값으로 thresholding 하는 것으로 생각할 수 있다. 이 경우 앞서 말한 부스러기들로 인해 닫혀져 있지 않아야 할 edge들이 닫힐 수 있으므로 부스러기들을 제거할 방법이 필요하다. 이 방법으로는 edge detection 한 다음 thresholding 한 영상을 4방향으로 연결한 object들을 찾아(connected component labeling) 그 면적이 매우 작은 것들을 부스러기로 취급하여 제거하는 것을 들 수 있다.

제2단계

제1단계에서 나온 영상은 object가 edge이다. 우리는 edge에 의하여 닫혀진 핵을 원하므로 이를 반전시켜 4방향으로 연결된 object들을 찾는다. 이를 4방향 connected component labeling이라 한다. 여기에는 background와 염증세포핵 그리고 세포질 부분도 모두 나타난다. 따라서 object의 갯수가 매우 많게 되어 제3단계에서 각 양상들을 계산하는데 시간이 많이 걸리게 된다. 그러나 비정상 세포의 핵들의 크기가 알려져 있으므로 connected component labeling에서 나오는 정보인 각 object의 면적과 그 object를 포함하는 bounding box를 이용하여 아주 거리가 먼 것들을 제거할 수 있다.

제3단계

제1단계의 마지막 작업인 smoothing과 thresholding은 edge부분을 확장하여 열려진 부분을 닫는 역할을 한다. 이것은 핵의 입장으로 보면 수축에 해당하므로 이를 다시 확장(expansion)시켜줄 필요가 있다. 확장하는 방법으로는 8방

향으로 핵의 화소를 늘리는 방법(8 neighborhood expansion)을 쓴다. 이렇게 확장된 object가 비정상 세포의 핵에 속할지를 판단하기 위해서 각 object마다 필요한 형태정보들을 추출한다. 여기에 적용된 형태정보들은 이미 설명한 핵의 크기, 핵의 농도, circularity, compactness와 in-radius, out-radius, radius ratio 등을 이용한다. In-radius는 object의 무게중심으로부터 가장 가까운 perimeter점까지의 거리이고, out-radius는 가장 먼 perimeter점까지의 거리를 나타낸다. Radius ratio는 out-radius를 in-radius로 나눈 값이며 수식으로 나타내면 다음과 같다.

$$\text{Radius Ratio} = \frac{\text{Out Radius}}{\text{In Radius}}$$

In-radius와 out-radius는 크기를 제한하는 핵의 크기 이외에 다른 방법으로 쓰이며, radius ratio는 circularity와 compactness의 보조적인 방법으로 쓰인다. 여기에서 계산된 형태정보들을 이용하여 비정상 세포핵에 속할만한 object들만을 골라낸다.

지금까지 자궁암세포핵의 자동탐색 방법을 설명하였다. 이는 하나의 영상에 적용하는 것이다. 따라서 auto-stage와 auto-focusing장치를 이용하여 표본 전체를 이동해가면서 적용하면 하나의 표본에 대하여 원하는 모든 비정상 세포핵을 찾을 수 있다.

구 현

앞에서 논의된 형태정보와 그 추출 방법을 이용하여 자궁암 세포핵을 자동탐색할 수 있는 도구를 개발하였다. 먼저 기본적인 영상처리 기능과 영상조작에 필요한 도구를 개발하였고, 이것을 바탕으로 그 위에 자동탐색기능을 추가하였다. 사용자 편의를 고려하여 X-window를 사용하였으며, 언어로는 C언어 그리고 사용 컴퓨터는 SUN microsystem사의 SPARC/370 workstation을 사용하였다. Figure 3에 사용자 인터페

결 과

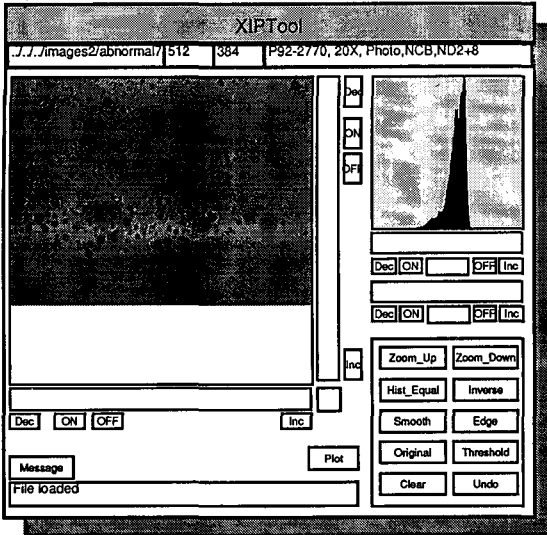


Fig. 3. Representative view of user interface

실험의 배율이 20인 대물렌즈를 이용하였다. 화소의 갯수가 512x480인 영상을 micro-meter를 사용하여 측정된 결과, 가로 화소간의 거리는 0.675 m, 세로 화소간의 거리는 0.515 m였다. 가로세로의 비율을 1:1로 하기 위해서 512 × 384로 scaling 하였다. Table 3은 각 형태정보에 따른 최소, 최대, 평균값들을 보여준다. 이 값들은 전문가가 선정한 비정상 세포핵의 영상을 수작업으로 하나씩 threshold하여 얻은 결과이다. 따라서 자동탐색 결과로 나온 값들과는 정확히 일치하지 않으므로, 실제 적용은 이 값을 기준으로 하되 약간씩 수정되었다.

수집한 표본 20개 중 6개의 표본으로부터 10장의 영상을 임의로 획득하여 전문가에게 판

Table 1. Functions of user interface

Classification	Function
File	Load, save
CCD camera	camera, buffer, snap, grab, Initialize
Autostage	Initialize, mobilization
Scaling	Zoom up, zoom down
Smoothing	Average, weighed average, Median filtering
Edge detection	Robert, sobel, zero-crossing
Histogram	Scaling, threshold, equalization
Area of interest	Size, mobilization, profiling
Autodetection	Ordering

이스의 모습을 보였다. 이 사용자 인터페이스를 이용하여 할 수 있는 작업들을 Table 1에 나타내었다. 영상획득 장비로는 Imaging-Technology사의 frame grabber를 이용하였으며, autostage와 monochrome CCD camera가 장착된 Nikon사의 MICROPHOTSA 현미경을 이용하였다.

Table 2. Morphologic information of 50 atypical nuclei

Information	Minimum	Maximum	Average
Area	72	480	223
IOD	9.97	76.27	30.92
Circularity	0.66	1.01	0.77
Compactness	2.45	7.98	3.92
In-radius	3.57	10.13	6.35
Out-radius	5.29	14.15	9.35
Radius ratio	1.16	2.28	1.49

단을 의뢰하고, 본 논문에서 제안한 방법을 적용하였다. Table 3은 그 결과를 보여준다. Table 3에서 doctor 항목은 전문가의 판단으로 나온 비정상 세포핵의 갯수, 가음성 항목은 전문의는 비정상적으로 판단했으나 못 찾은 핵의 갯수, 그리고 가양성 항목은 전문의는 비정상 세포핵이 아니라고 판단했으나 비정상적으로 나온 것의 수이다. 분류 중 atypical cell은 염증 등에 의해 변화된 세포를 말한다. 이들 세

Table 3. Results of autodetection methods

Classification	Doctor's reading	Autodetection		False negative rate (%)	False positive rate (%)
		Negative	Positive		
Normal cell	114	114	0	-	0
Atypical cell	76	22	54	-	71
Dysplastic cell	56	14	42	25	-

포를 암세포로 볼 수는 없다. 그러나 이것이 비정상 세포와 유사한 형태로 나타나기 때문에 Table 3에서 보듯이 71%가 비정상으로 찾아졌다.

고찰

앞의 결과에서 비정상 세포의 핵 몇 개를 놓친 이유는 두 가지로 분석할 수 있다. 첫째로 본 논문에서 제시한 방법은 edge 성분을 중심으로 진행되는 관계로 핵과 세포질의 optical density의 차이가 별로 없을 경우 그 세포핵을 놓치기 쉽다. 이를 보완할 목적으로 optical density를 이용하여 thresholding 하는 방법을 생각할 수 있지만, 핵과 세포질 부분의 optical density가 확연히 구별되지 않는 경우가 많으므로 어렵다.

둘째로 세포의 핵들이 심하게 겹치는 경우 몇 개의 핵이 하나의 object로 판단되어 비정상 세포핵의 범주에서 벗어날 수가 있다. 겹쳐진 핵을 분리하는 알고리즘을 생각할 수 있지만 비정상 세포핵의 형태가 일정치 않으므로 이것 또한 어려우리라 본다. 따라서 이 방법을 임상에 적용하기 위해서는 핵의 optical density를 확연히 구분할 수 있는 염색방법과 세포들이 가능한 겹치지 않도록 표본을 잘 준비하는 방법이 개발되어야 할 것이다.

Table 3에서 보듯이 비정상이 아닌 세포(그렇지만 완전히 정상이라고도 할 수 없는)의 개수가 상당히 많다. 이의 원인은 두가지로 나누어 볼 수 있다. 첫째, 세포질없이 핵만 크게 나

Table 4. Time for one image processing

Steps	Time (msec)	Rate (%)
All	107535.3	100.0
Edge Detection	74307.2	69.1
Median filtering	15132.0	14.1
Labeling	11343.6	10.5
Miscellaneous	6742.3	6.3

타나는 세포들의 경우이다. 이들은 일종의 변형된 세포들로서 암이나 이형증식의 암시를 주지만 이것만으로는 암으로 판단할 수 없다. 둘째, 염증시에 나타나는 화생성 세포로써 세포질이 작고 진하게 나타나 비정상 세포의 핵과 혼동되는 경우이다.

전문의의 판단결과 실험에서 사용된 10장의 영상 중 정상과 비정상이 각각 5장씩이었다. 실험결과 정상 5장 중 4장에서는 비정상 세포핵이 발견되지 않았고, 나머지 한장에서는 화생성 세포 12개가 비정상 세포로 발견되었다. 또한 비정상 영상 5장에서는 모두 비정상 세포핵이 발견되었다. 따라서 본 논문에서 제안한 방법이 screening으로써의 역할은 충분히 한다고 하겠다.

한장의 영상을 처리하는데 소요되는 시간을 Table 4에 나타내었다. 대부분의 시간이 edge detection, median filtering, labeling에 소요되는 반면 feature들을 계산하는데는 극히 일부의 시간이 소요된다. 따라서 이를 실용화하기 위해서는 이들을 빨리 처리할 수 있는 하드웨어를 사용하여야 할 것이다.

결 론

지금까지 자궁암 세포학의 자동탐색 방법의 개발의 필요성과 자궁암 세포학의 형태적 특성, 그리고 이를 자동화하는데 필수적인 자동탐색 방법에 관하여 논하였다. 자궁암이 여성의 주요한 질병 가운데 하나이고 그 검사건수와 오진율로 볼때 컴퓨터를 이용한 예비진단 시스템(pre-screening system)의 개발은 절실하다. 또한 공학분야가 인간의 복리증진을 목적으로 하는 학문임을 볼때, 본 연구는 인간의 복리증진을 위해 유용하게 쓰일 수 있다는 점에서 그 가치가 있다고 본다.

본 연구는 이를 위한 첫걸음이며 이러한 연구 결과가 실제 임상에 쓰여지기 위해서는 계속적인 연구가 필요하다. 첫째, 현재의 방법은 edge 정보에 많이 의존하기 때문에 핵과 세포질이 잘 구분되지 않으면 실패할 소지가 있다. 따라서 edge 외에 다른 정보를 이용하거나 edge 정보를 추출하는 방법을 개선할 필요가 있다. 핵과 세포질의 대조가 두드러지는 염색방법¹³⁾을 사용할 필요가 있다. 둘째, 핵이 겹치는 문제는 표본을 준비할때 어느 정도 해결할수 있으리라 본다. 표본에서 핵이 겹치는 정도가 다른 점으로 볼때 이를 완화할 수 있는 방법을 개발하고 이를 준수함으로써 자동화에 많은 도움이 될 수 있다. 셋째, Table 4에서 보듯이 한장의 영상을 처리하는데 100초 정도의 시간이 소요되므로 하나의 표본을 검사하는데는 대단히 많은 시간이 소요된다. 따라서 좀 더 빠른 알고리즘을 이용하거나, 특별한 하드웨어를 이용하는 방법이 개발되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. World Health Organization: Cytological Screening in the Control of Cervical Cancer: Technical Guidelines. World Health Organization. 1988, pp 1-32
2. 이 민철: 화상분석 원리와 적용. 계량병리학. 대한 병리학회 1990년도 후반기 보수 교육 자료. 대한 병리학회, 1990, pp 31-45
3. Claeys A, Van Den Branden C, Roels F: Automated measurements on cell nuclei in tissue sections. *Analyt Quantit Cytol Histol* 10: 276-284, 1988
4. Ploem JS: Automated image cytometry in cytopathology. *Verh Dtsch Ges Path* 74: 169-175, 1990
5. van Driel-Kulker AMJ, Ploem-Zaaijer JJ: Image cytometry in automated cervical screening. *Analyt Cell Pathol* 1: 63-77, 1989
6. Tucker JH, Husain OAN, Watts K, Farrow S, Bayley R, Stark MH: Automated densitometry of cell populations in continuous motion imaging cell scanner. *Appl Optics* 26: 3315-3324, 1987
7. Tanaka N: Automated cytologic screening system: An integrated image cytometry system. *Appl Optics* 26: 3301-3307, 1987
8. Taylor J, Bahr GF, Bartels PH: Development and evaluation of automatic nucleus finding routines: Thresholding of cervical cytology images. *Acta Cytol* 19: 289-298, 1975
9. Cortran RS, Kumar V, Robbins SL: Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1142-1145
10. Pratt WK: Digital Image Processing, 1st ed, New York, John Wiley. 1978, pp 487-489
11. Smeulders AWM, Kate TK: Accuracy of optical density measurement of cells. *Appl Optics* 26: 3249-3257, 1987
12. Cahn RL: Segmentation of cervical cell images. *J Histochem Cytochem* 25: 681-688, 1977
13. van Driel-Kulker AMJ, Ploem JS: The use of LEY-TAS in analytical and quantitative cytology. *IEEE Trans Biomedical Engin* BME-29: 92-100, 1982