

합성곱 신경망을 이용한 동결절편의 암세포 전이 여부 자동진단에 관한 예비연구

정대일*, 강재구*, 전혜린*, 오세종*, 김성철**, 김영곤**, 공경엽**,
송인혜***, 박소연****, 안수민****, 이현나**, 양동현**, 유원상*****

*단국대학교 컴퓨터학과, **서울아산병원,

서울성모병원, *분당서울대학교병원, *****선문대학교 정보통신공학과
wjdeodlf0123@gmail.com, jkkang3250@gmail.com, wjsur1028@gmail.com, sejongoh@dankook.ac.kr,
sungchul7039@gmail.com, younggon2.kim@gmail.com, gygong@amc.seoul.kr, shade03@naver.com,
sypmd@snu.ac.kr, suminy317@gmail.com, hyunnalee@gmail.com, donghyun.yang@gmail.com,
wyoun@sunmoon.ac.kr

A Pilot Study on Automatic Diagnosis of Cancer Cells Metastasis in Frozen Section Using Convolutional Neural Network

Dae-Il Jung*, Jae-Ku Kang*, Hye-Lynn Jeon*, Se-Jong Oh*, Sungchul Kim**, Young-Gon Kim**,
Gyungyub Gong**, In Hye Song***, So Yeon Park****, Soomin Ahn****, Hyunna Lee**,
Dong Hyun Yang**, Wonsang You*****

*Dept. of Computer Science, Dankook University,

**Asan Medical Center,

***Seoul St. Mary's Hospital,

****Seoul National University Budang Hospital,

*****Dept. of Information and Communications Engineering, Sun Moon University

요 약

동결절편검사는 수술과 연계하여 암 전이 여부를 판단하기 위한 응급한 병리검사가 필요할 때 이용된다. 합성곱 신경망은 이미지 분류에 뛰어난 성능을 보이는 딥러닝 기법으로 본 논문에서는 이를 이용하여 유방암 전이 여부를 자동적으로 진단하는 방법을 제안한다. 실험과정은 전처리, 학습, 후처리의 과정으로 구성되어 있으며, 합성곱 신경망으로는 Resnet-18 모델을 사용하였다. 실험 결과 예측 정확도 및 종양의 최대 길이 정합 여부를 점수로 환산하여 약 0.514의 결과를 보였다.

1. 서론

동결절편검사는 유기용제와 가열 등의 처리 없이 세포내의 단백질, 지질, 가용성 항원물질 등의 유출이나 생존 능력 상실 없이 신속하게 진단이 가능하며 전자현미경 수준의 위치확인도 가능한 진단 방법이다. 특히, 수술과 연계하여 암 전이 여부를 판단하기 위해 응급한 병리검사가 필요할 때 이용된다.

수술 중 시행되는 동결절편 병리검사는 적절한 수술 범위를 결정하는데 매우 중요한 역할을 하게 되는데, 동결절편 병리검사 시간이 길어질 경우 수술 및 마취 시간이 길어져 환자에게 해를 끼칠 수 있으며, 판독이 잘못될 경우 암을 완전히 제거하지 못하거나, 불필요한 절제로 인한 합병증이 생길 우려가 있다.

특히, 유방암 환자에서 수술 중 감시림프절 동결절편검사는 주요 암 덩어리 수술 시 액와림프절 절제술 시행 유무를 결정하기 위하여 다양한 기관에서 시행되고 있다. 이는 전이가 있다고 판단된 환자들에게만 액와림프절 절제술을 시행하여 합병증을 방지하는 것으로 환자의 삶의 질을 높이기 위함이다[1].

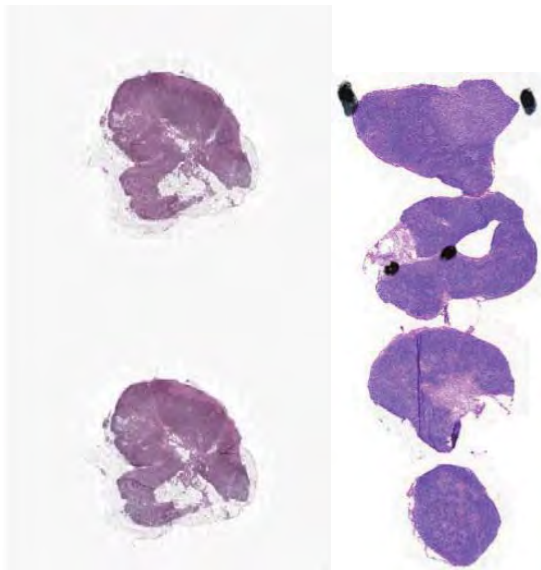
동결절편검사는 빠른 시간 내에 정확한 판독이 필수적인 반면, 육안으로 암 전이영역을 판단하기 어렵다. 이러한 문제를 해결하기 위하여, 본 연구에서는 2019년 12월 서울아산병원이 주최한 의료인공지능 개발 콘테스트(HeLP Challenge 2019)에서 제공된 데이터에 기반하여 딥러닝 알고리즘 가운데 하나인 합성곱 신경망을 이용하여 동결절편검사 시 유방암 전이 여부를 자동적으로 진단하는 방법에 관한 예비 연구를 수행하였다.

2. 관련연구

합성곱 신경망(Convolutional Neural Network, 이하 CNN)은 모델이 직접 이미지, 비디오, 텍스트 또는 사운드를 분류하는 알고리즘이다. CNN은 이미지에서 객체, 얼굴, 장면을 인식하기 위해 패턴을 찾는 데 특히 많이 사용된다. CNN은 데이터에서 직접 학습하며, 패턴을 사용하여 이미지를 분류하고 특징을 수동으로 추출할 필요가 없는 것이 특징이다.

H&E(Hematoxylin and Eosin) 염색조직 이미지 이용한 조직표본을 대상으로 유방암 전이 여부를 진단하는 과정에서 CNN을 이용한 연구 결과가 있다[2]-[4]. 해당 연구에서는 카파 계수(Cohen's Kappa)로 점수를 기록하였는데, 최고 0.8993의 높은 점수를 기록하였다. 해당 연구에서는 CNN을 이용하여 조직표본을 분석하는 것으로 좋은 결과를 보일 수 있음을 보였다.

그림 1의 왼쪽은 H&E 염색조직의 이미지이며 오른쪽은 동결절편의 이미지이다. 본 연구에서는 두 조직병리의 유사성을 이용함과 동시에 알고리즘의 발전을 통해 동결절편의 암세포 전이 여부를 자동으로 진단하는 방법을 모색하고자 하였다.



(그림 1) H&E 염색조직과 동결절편 이미지

3. 실험대상

동결절편 데이터는 서울아산병원 환자 297명, 분당 서울대학교 병원 환자 46명로부터 취득되었다. 종양 슬라이드 141개와, 정상 슬라이드 95개로 학습 데이터를 구성하였으며, 테스트는 62개의 종양 슬라이드와 45개의 정상 슬라이드로 진행하였다. 총 종양 슬라이드의 수는 203개이며, 정상 슬라이드의 수는 140개였다. 학습, 검증 및 테스트를 위해 각각 188, 48, 107개의 샘플이 사용되었다.

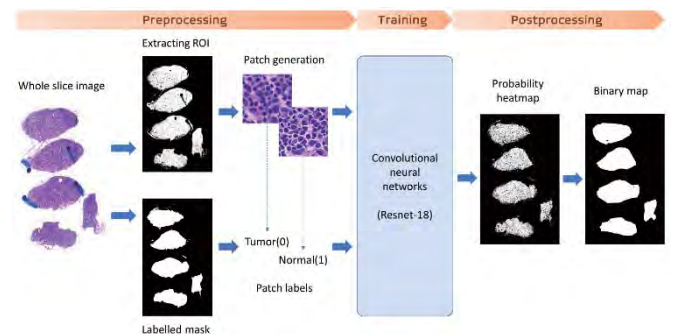
실험에 사용한 동결절편 이미지의 특성은 표 1에 요약되어 있다. 마스크 이미지의 경우 원본 이미지의 1/16 크기로 축소된 이미지에서 종양 부위가 임상 의에 의하여 정의되어 이진화 된 파일의 형태로 제공되었다.

<표 1> Dataset의 이미지 특성

Format	“.mrxs”
Resolution	93,952 x 132,352 pixels
Scanner	Panoramic 250 Flash, 3DHISTECH (Hungary)
MPP (micros per pixel)	0.221
Apparent magnification	20X
Image bit depth	8 bits
Color channel	RGBA

4. 실험방법

실험 진행방법은 그림 2으로 요약하여 설명한다. 크게 전처리(Preprocessing), 학습(Training), 후처리(Postprocessing), 총 세 단계로 구분할 수 있다.



(그림 2) 실험 진행방법 요약

먼저 이미지 전처리 단계에서는 세포와 배경을 구분하기 위하여 관심 구역(ROI)을 이진화하였다. 이들 가운데 세포 영역으로부터 1000개의 픽셀을 샘플링한 후, 각 픽셀을 중심으로 하는 256 x 256 크기의 패치(patch) 이미지를 추출하였다. 이후 종양 여부의 실측 정보(ground truth)를 담고 있는 마스크 이미지와 대조하여 각 패치의 종양 여부를 라벨링하였다.

학습 단계에서는 합성곱 신경망을 이용하여 학습을 진행하였다. 데이터 학습 모델로서 18개의 레이어로 구성된 resnet-18을 적용하였다. 랜덤하게 초기화된 가중치로부터 시작하여, 확률적 경사 하강법(SGD)에 따라 0.0001의 학습율로 가중치를 최적화하였다. 활성화 함수로서 ReLU, 손실 함수로서 로지스틱 이진 교차 엔트로피(Binary cross entropy with logits)가 사용되었다. 12의 Batch size와 함께, 30번의 epoch가 적용되었다. 학습은 카카오 클라우드의 고성능 GPU 컴퓨팅 시스템에서 수행되었다.

후처리 단계에서는 모든 세포에 대하여 추론을 진행하여 확률 지도(Probability heatmap)를 생성하였

다. 임계처리(thresholding), 홀 채움(hole filling), 경계선 검출 및 스무딩(contour extraction and smoothing) 기법 등을 적용하여 확률지도 이미지로부터 가장 큰 암 전이 영역을 추출하였다. 이로부터 해당 이미지의 종양 여부와 최대 암 전이 영역의 최장 길이를 계산하였다.

종양 예측의 정확도는 다음 두 가지 방법으로 측정하였다. 첫 번째는 종양 여부(Metastasis)를 ROC 커브의 AUC(Area Under the Curve)를 사용하여 평가하였다. 두 번째는 종양의 최장 길이(Major axis)를 정답의 오차범위($\pm 5\%$) 내 정합 여부에 따른 정확도로 평가하였다. 각각을 50%씩 반영하여, 정확도 점수는 다음 수식과 같이 정의되었다.

$$\text{Score} = 0.5 \times \text{AUC of Metastasis} + 0.5 \times \text{Acc of Major axis}$$

5. 실험결과

여러 차례의 실험 결과 가장 높은 정확도 점수는 0.514였다. 종양 여부의 정확도는 확률지도로부터 최대 암 전이 영역을 추출하는 후처리 과정의 세부 설정에 따라 크게 달라지는 양상을 보였다. 특히, 학습 데이터 가운데 가장 작은 종양의 최장 길이는 30.6이었는데, 후처리 과정에서 종양의 최장 길이의 임계점을 낮게 설정할 경우 종양 판별의 정확도가 현저히 저하되는 결과를 보였다.

6. 결론

본 논문에서는 동결절편검사에서 암세포 전이 여부를 자동으로 진단하기 위한 딥러닝 알고리즘으로서 합성곱 신경망인 resnet-18의 성능을 평가하였다.

콘텐츠스트 참가의 형식으로 제한된 시간에 실험이 이루어져 만족할 만한 수준의 결과를 얻지는 못하였지만, 사전학습 모델의 적용, 전이학습(transfer learning), 하이퍼파라미터 최적화, 추가적 데이터 변조(data augmentation) 기법의 적용 등을 포함한 후속 연구를 통하여 암 전이 예측의 정확도를 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

이번 실험의 결과는 인공지능 기술을 사용한 유방암 자동진단 기술의 잠재적 효용성과 발전 가능성을 보여준다.

Acknowledgement

본 논문은 2020년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원의 지원을 받아 수행된 연구임 (2018-0-00242. 빅데이터 기반 인공지능 안과 진단기술 및 스마트 진료 플랫폼 개발)

참고문헌

- [1] Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Schaer G, Fehr MK, et al. Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg* 2007;245:452-61.
- [2] Bándi, P., Geessink, O., Manson, Q., Dijk, M., Balkenhol, M., Hermesen, M., Bejnordi, B., Lee, B., Paeng, K., Zhong, A., Li, Q., Zanjani, F., Zinger, S., Fukuta, K., Komura, D., Ovtcharov, V., Cheng, S., Zeng, S., Thagaard, J., Dahl, A., Lin, H., Chen, H., Jacobsson, L., Hedlund, M., Çetin, M., Halıcı, E., Jackson, H., Chen, R., Both, F., Franke, J., Küsters-Vandeveld, H., Vreuls, W., Bult, P., Ginneken, B., Laak, J., Litjens, G. (2019). From Detection of Individual Metastases to Classification of Lymph Node Status at the Patient Level: The CAMELYON17 Challenge *IEEE Transactions on Medical Imaging* 38(2), 550-560.
- [3] Litjens, G., Bándi, P., Bejnordi, B., Geessink, O., Balkenhol, M., Bult, P., Halilovic, A., Hermesen, M., Loo, R., Vogels, R., Manson, Q., Stathonikos, N., Baidoshvili, A., Diest, P., Wauters, C., Dijk, M., Laak, J. (2018). 1399 H&E-stained sentinel lymph node sections of breast cancer patients: the CAMELYON dataset. *GigaScience* 7(6), giy065.
- [4] Bejnordi, B., Veta, M., Diest, P., Ginneken, B., Karssemeijer, N., Litjens, G., Laak, J., Consortium, a., Hermesen, M., Manson, Q., Balkenhol, M., Geessink, O., Stathonikos, N., Dijk, M., Bult, P., Beca, F., Beck, A., Wang, D., Khosla, A., Gargeya, R., Irshad, H., Zhong, A., Dou, Q., Li, Q., Chen, H., Lin, H., Heng, P., Haß, C., Bruni, E., Wong, Q., Halici, U., Öner, M., Cetin-Atalay, R., Berseth, M., Khvatkov, V., Vylegzhanin, A., Kraus, O., Shaban, M., Rajpoot, N., Awan, R., Sirinukunwattana, K., Qaiser, T., Tsang, Y., Tellez, D., Annuscheit, J., Hufnagl, P., Valkonen, M., Kartasalo, K., Latonen, L., Ruusuuvuori, P., Liimatainen, K., Albarqouni, S., Mungal, B., George, A., Demirci, S., Navab, N., Watanabe, S., Seno, S., Takenaka, Y., Matsuda, H., Phoulady, H., Kovalev, V., Kalinovsky, A., Liauchuk, V., Bueno, G., Fernandez-Carrobles, M., Serrano, I., Deniz, O., Racocceanu, D., Venâncio, R. (2017). Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer *JAMA* 318(22), 2199.