(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0156319
(43) 공개일자 2023년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16H 30/40 (2018.01) *G06N 20/00* (2019.01)
G06T 7/00 (2017.01) *G16H 50/20* (2018.01)
G16H 50/70 (2018.01) *G16H 70/60* (2018.01)
(52) CPC특허분류
G16H 30/40 (2018.01)
G06N 20/00 (2021.08)
(21) 출원번호 10-2023-7029128
(22) 출원일자(국제) 2021년12월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/062092
(87) 국제공개번호 WO 2022/191884
국제공개일자 2022년09월15일
(30) 우선권주장
63/158,781 2021년03월09일 미국(US)

(71) 출원인
페이지.에이아이, 인크.
미국 10036 뉴욕주 뉴욕 타임즈 스퀘어 11 37층
(72) 발명자
라시티 패트리샤
미국 10036 뉴욕 뉴욕 타임즈 스퀘어 11 37번 플로어 페이지.에이아이, 인크. 내
카난 크리스토퍼
미국 10036 뉴욕 뉴욕 타임즈 스퀘어 11 37번 플로어 페이지.에이아이, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김윤기

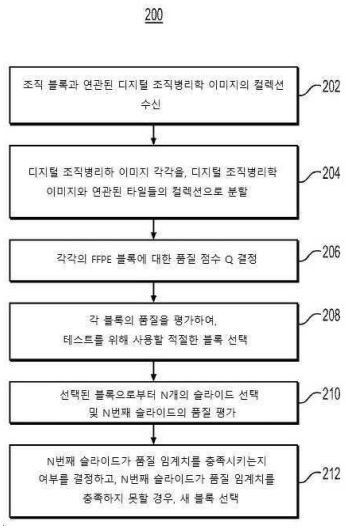
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **테스트용 슬라이드 및 블록 품질을 확인하는 인공 지능 기반 분자 워크플로우를 위한 시스템 및 방법**

(57) 요 약

테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 시스템 및 방법이 개시된다. 이 방법은 디지털 저장 장치에서 하나 이상의 디지털 이미지들의 컬렉션을 수신하는 단계를 포함할 수 있다. 컬렉션은 조직 블록과 연관될 수 있고 인스턴스에 대응할 수 있다. 방법은 속성의 존재 또는 부재를 식별하기 위해 컬렉션에 머신 러닝 모델을 적용하는 단계, 속성의 존재를 나타내는 컬렉션 내의 디지털 이미지로부터 속성을 가진 조직의 양 또는 백분율을 결정하는 단계, 및 결정된 양 또는 백분율에 해당하는 품질 점수를 출력하는 단계를 포함할 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
G06T 7/0014 (2013.01)
G16H 50/20 (2018.01)
G16H 50/70 (2018.01)
G16H 70/60 (2021.08)
G06T 2207/10056 (2013.01)
G06T 2207/20081 (2013.01)
G06T 2207/30024 (2013.01)
G06T 2207/30168 (2013.01)
(72) 발명자
보즈커트 알리칸
미국 10036 뉴욕 뉴욕 타임즈 스퀘어 11 37번 플로어 페이지.에이아이, 인크. 내
도그다스 벨마
미국 10036 뉴욕 뉴욕 타임즈 스퀘어 11 37번 플로어 페이지.에이아이, 인크. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 컴퓨터로 구현되는 방법으로서, 상기 방법은:

조직 블록과 연관되고 인스턴스에 대응하는 하나 이상의 디지털 이미지들의 컬렉션을 디지털 저장 장치에서 수신하는 단계;

속성의 존재 또는 부재를 식별하기 위해 상기 컬렉션에 머신 러닝 모델을 적용하는 단계;

상기 속성의 존재를 나타내는 상기 컬렉션 내의 디지털 이미지로부터 상기 속성을 가진 조직의 양 또는 백분율을 결정하는 단계; 및

결정된 양 또는 백분율에 대응하는 품질 점수를 출력하는 단계를 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 양 또는 백분율을 결정하는 단계는 조직의 총량에 의해 상기 속성의 존재를 나타내는 상기 컬렉션 내의 상기 디지털 이미지를 합산 및 정규화하는 단계를 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 디지털 이미지들의 컬렉션의 각각의 디지털 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할하는 단계;

조직 마스크를 생성하도록 상기 디지털 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하는 단계; 및

상기 배경을 포함하는 타일들의 컬렉션 내 모든 타일을 제거하는 단계를 더 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 검출 및/또는 분절화 단계는 하나 이상의 임계치 기반 방법을 사용하고 연결된 구성 요소 알고리즘을 실행하는 것을 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 검출 및/또는 분절화 단계는 하나 이상의 분절화 알고리즘을 사용하는 것을 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 후속 테스트를 위해 최고 품질 점수를 갖는 조직 블록을 결정하는 단계를 추가로 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 조직 블록이 테스트를 준비하기 위한 적어도 하나의 추가 슬라이드를 갖는다는 것을 사용자에게 표시하는 단계를 더 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 품질 점수가 충분히 낮은지 여부를 결정하는 단계를 더 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 품질 점수가 충분히 낮은 것으로 결정될 때 테스트를 위해 새로운 블록을 준비하도록 사

용자에게 표시하는 단계를 더 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 품질 점수에 대응하는 적어도 하나의 변수의 함수를 출력하는 단계를 더 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 적어도 하나의 변수의 함수는 선형 함수인, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 적어도 하나의 변수의 함수는 비선형 함수인, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 속성이 위치한 곳을 나타내는 이진 이미지를 출력하는 단계를 더 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 각각의 디지털 이미지에 대한 하나 이상의 라벨을 포함하는 개요 주석(synoptic annotation)을 수신하는 단계를 더 포함하는, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 하나 이상의 라벨은 픽셀 레벨 라벨, 타일 레벨 라벨, 슬라이드 레벨 라벨 및/또는 부품 표본 레벨 라벨인, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 디지털 이미지는 디지털 조직병리학 이미지인, 컴퓨터로 구현되는 방법.

청구항 17

테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위해 머신 러닝 모델을 사용하는 시스템으로서, 상기 시스템은:

명령어를 저장하는 적어도 하나의 메모리; 및

동작들을 수행하기 위해 상기 명령어를 실행하도록 구성된 적어도 하나의 프로세서를 포함하며, 상기 동작들은:

조직 블록과 연관되고 인스턴스에 대응하는 하나 이상의 디지털 이미지들의 컬렉션을 디지털 저장 장치에서 수신하는 것;

속성의 존재 또는 부재를 식별하기 위해 상기 컬렉션에 머신 러닝 모델을 적용하는 것;

상기 속성의 존재를 나타내는 상기 컬렉션 내의 디지털 이미지로부터 상기 속성을 가진 조직의 양 또는 백분율을 결정하는 단계; 및

결정된 양 또는 백분율에 대응하는 품질 점수를 출력하는 단계를 포함하는, 시스템.

청구항 18

제17항에 있어서, 양 또는 백분율을 결정하는 것은 조직의 총량에 의해 상기 속성의 존재를 나타내는 컬렉션 내의 디지털 이미지를 합산 및 정규화하는 것을 포함하는, 시스템.

청구항 19

프로세서에 의해 실행될 때 머신 러닝 모델을 사용하여 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하는 방법을 수행하는 명령어를 저장하는 비일시적 컴퓨터 판독 가능 매체로서, 상기 방법은:

조직 블록과 연관되고 인스턴스에 대응하는 하나 이상의 디지털 이미지들의 컬렉션을 디지털 저장 장치에서 수

신하는 단계;

속성의 존재 또는 부재를 식별하기 위해 상기 컬렉션에 머신 러닝 모델을 적용하는 단계;

상기 속성의 존재를 나타내는 상기 컬렉션 내의 디지털 이미지로부터 상기 속성을 가진 조직의 양 또는 백분율을 결정하는 단계; 및

결정된 양 또는 백분율에 대응하는 품질 점수를 출력하는 단계를 포함하는, 비일시적 컴퓨터 판독 가능 매체.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 방법은:

상기 디지털 이미지들의 컬렉션의 각각의 디지털 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할하는 단계;

조직 마스크를 생성하도록 상기 디지털 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하는 단계; 및

상기 배경을 포함하는 타일들의 컬렉션 내 모든 타일을 제거하는 단계를 더 포함하는, 비일시적 컴퓨터 판독 가능 매체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 미국 가출원 번호63/158,781은 2021년 3월 9일에 출원되었으며, 전체 개시 내용은 전체적으로 참조로 여기에 포함된다.

[0003] 개시 분야

[0004] 본 발명의 다양한 실시예는 일반적으로 이미지 처리 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 특정 실시예는 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 종양의 게놈 시퀀싱을 위한 오늘날의 작업 흐름에는 많은 비효율성이 있다. 예를 들어, 현재 워크플로우 프로세스는 종종 병리학자가 재료를 재검토하여 시퀀싱을 위해 종양 영역의 최상의 슬라이드 또는 섹션을 선택해야 하는데, 이는 어렵고 시간이 많이 소요될 수 있다.

[0006] 현재 기술의 어려움은 테스트(예: 게놈 시퀀싱)를 위해 인간 또는 수의학 환자로부터 채취한 최상의 조직 블록 및/또는 슬라이드를 식별하는 것뿐만 아니라 환자로부터 채취한 선택된 조직 블록 및/또는 슬라이드가 적절한 종양 조직을 포함함을 확인하는 것을 포함한다.

[0007] 본원에 제공된 배경 설명은 개시 내용의 맥락을 개략적으로 제시하기 위한 것이다. 여기에 달리 명시되지 않는 한, 이 섹션에 설명된 자료는 본 출원의 청구범위에 대한 선행 기술이 아니며, 이 섹션에 포함됨으로써 선행 기술 또는 선행 기술의 제안으로 인정되지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 특정 양태에 따르면, 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 시스템 및 방법이 개시된다.

[0009] 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하는 방법은 컴퓨터로 구현될 수 있다. 이 방법은 디지털 저장 장치에서 하나 이상의 디지털 이미지들의 컬렉션을 수신하는 단계를 포함할 수 있다. 이 컬렉션은 조직 블록과 연관될 수 있고 하나의 인스턴스에 대응할 수 있다. 이 방법은 속성의 존재 또는 부재를 식별하기 위해 컬렉션에

머신 러닝 모델을 적용하는 단계, 속성의 존재를 나타내는 컬렉션의 디지털 이미지로부터 해당 속성을 가진 조직의 양 또는 백분율을 결정하는 단계, 및 결정된 양 또는 백분율에 대응하는 품질 점수를 출력하는 단계를 포함한다.

[0010] 양 또는 백분율을 결정하는 단계는 조직의 총량에 의해 해당 속성의 존재를 나타내는 컬렉션 내의 디지털 이미지를 합산하고 정규화하는 것을 포함할 수 있다. 디지털 이미지는 디지털 조직병리학 이미지일 수 있다.

[0011] 상기 방법은 디지털 이미지 집합의 각각의 디지털 이미지를 타일 집합으로 분할하는 단계, 디지털 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하는 단계, 및 배경을 포함하는 타일들의 컬렉션 내 모든 타일을 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 검출 및/또는 분절화는 하나 이상의 임계치 기반 방법을 사용하는 것과, 연결된 구성 요소 알고리즘을 실행하는 것을 포함할 수 있다. 검출 및/또는 분절화는 하나 이상의 분절화 알고리즘을 사용하는 것을 포함할 수 있다.

[0012] 방법은 후속 테스트를 위해 최고 품질 점수를 갖는 조직 블록을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 이 방법은 조직 블록이 테스트를 준비하기 위한 적어도 하나의 추가 슬라이드를 가지고 있음을 사용자에게 표시하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 품질 점수가 충분히 낮을 수 있는지 여부를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 이 방법은 품질 점수가 충분히 낮은 것으로 결정될 수 있을 때 테스트를 위해 새로운 블록을 준비하도록 사용자에게 표시하는 단계를 포함할 수 있다.

[0013] 방법은 품질 점수에 대응하는 적어도 하나의 변수의 함수를 출력하는 단계를 포함할 수 있다. 적어도 하나의 변수의 함수는 선형 함수일 수 있다. 적어도 하나의 변수의 함수는 비선형 함수일 수 있다.

[0014] 이 방법은 속성이 위치할 수 있는 위치를 나타내는 이진 이미지를 출력하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 개요 주석(synoptic annotation)을 수신하는 단계를 포함할 수 있다. 개요 주석은 각 디지털 이미지에 대한 하나 이상의 라벨을 포함할 수 있다. 하나 이상의 라벨은 픽셀 레벨 라벨, 타일 레벨 라벨, 슬라이드 레벨 라벨 및/또는 부분 표본 레벨 라벨일 수 있다.

[0015] 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위해 머신 러닝 모델을 사용하기 위한 시스템은 명령어를 저장하는 적어도 하나의 메모리와, 동작들을 수행하기 위해 상기 명령어를 실행하도록 구성된 적어도 하나의 프로세서를 포함할 수 있다. 동작들은 디지털 저장 장치에서 하나 이상의 디지털 이미지 컬렉션을 수신하는 것을 포함할 수 있다. 컬렉션은 조직 블록과 연관될 수 있고 인스턴스에 대응할 수 있다. 동작들은 속성의 존재 또는 부재를 식별하기 위해 컬렉션에 머신 러닝 모델을 적용하는 것, 속성의 존재를 나타내는 컬렉션의 디지털 이미지로부터 해당 속성을 가진 조직의 양 또는 백분율을 결정하는 것, 및 결정된 양 또는 백분율에 해당하는 품질 점수를 출력하는 것을 포함할 수 있다.

[0016] 양 또는 백분율을 결정하는 것은 조직의 총량에 의해 속성의 존재를 나타내는 컬렉션 내의 디지털 이미지를 합산하고 정규화하는 것을 포함할 수 있다.

[0017] 비일시적 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로세서에 의해 실행될 때 머신 러닝 모델을 사용하여 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하는 방법을 수행하는 명령어를 저장할 수 있다. 이 방법은 디지털 저장 장치에서 하나 이상의 디지털 이미지 컬렉션을 수신하는 단계를 포함할 수 있다. 컬렉션은 조직 블록과 연관될 수 있고 인스턴스에 대응할 수 있다. 이 방법은 속성의 존재 또는 부재를 식별하기 위해 컬렉션에 머신 러닝 모델을 적용하는 단계, 속성의 존재를 나타내는 컬렉션의 디지털 이미지로부터 해당 속성을 가진 조직의 양 또는 백분율을 결정하는 단계, 및 결정된 양 또는 백분율에 해당하는 품질 점수를 출력하는 단계를 포함할 수 있다.

[0018] 상기 방법은 디지털 이미지들의 컬렉션의 각각의 디지털 이미지를 타일 컬렉션으로 분할하는 단계, 디지털 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하는 단계, 및 배경을 포함하는 타일들의 컬렉션 내 모든 타일을 제거하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0019] 전술한 설명 및 다음의 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명을 위한 것이며 개시된 실시예를 제한하지 않는다는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0020] 본 명세서에 포함되어 그 일부를 구성하는 첨부 도면은 다양한 예시적인 실시예를 설명하고 개시된 실시예의 원리를 설명하는 역할을 한다.

도 1a는 본 개시내용의 예시적인 실시예에 따라 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 시스템

및 네트워크의 예시적인 블록도를 도시한다.

도 1b는 본 발명의 예시적인 실시예에 따른 질병 검출 플랫폼의 예시적인 블록도를 도시한다.

도 1c는 본 발명의 예시적인 실시예에 따른 슬라이드 분석 도구의 예시적인 블록도를 도시한다.

도 2는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하는 방법을 나타내는 순서도이다.

도 3a 및 도 3b는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 머신 러닝 모델을 훈련 및 사용하여 품질 점수 함수를 출력하는 방법을 나타내는 순서도이다.

도 4a 및 4b는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라, 포르말린 고정 파라핀 포매된 조직(FFPE) 블록이 테스트용으로 준비된 추가 슬라이드를 가져야 하는지 여부를 결정하기 위해 머신 러닝 모델을 훈련하고 사용하는 방법을 예시하는 순서도이다.

도 5a 및 5b는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 새로운 FFPE 조직 블록이 테스트를 위해 준비되어야 하는지를 결정하기 위해 머신 러닝 모델을 훈련하고 사용하는 방법을 예시하는 순서도이다.

도 6은 본 발명의 예시적인 실시예에 따른, 블록 품질을 평가하기 위한 머신 러닝 모델의 예시적인 사용이다.

도 7은 여기에 제시된 기술을 실행할 수 있는 예시적인 시스템을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 이제 본 발명의 예시적인 실시예를 상세히 참조할 것이며, 그 예는 첨부된 도면에 도시되어 있다. 가능하면 동일하거나 유사한 부품을 나타내기 위해 도면 전체에서 동일한 참조 번호가 사용된다.

[0022] 본 명세서에 개시된 시스템, 장치 및 방법은 예로서 그리고 도면을 참조하여 상세히 설명된다. 여기에서 논의된 예는 단지 예일 뿐이며 여기에서 설명된 장치, 장치, 시스템 및 방법의 설명을 돕기 위해 제공된다. 도면에 표시되거나 아래에서 논의되는 기능이나 구성 요소는 특별히 필수로 지정되지 않는 한 이러한 장치, 시스템 또는 방법의 특정 구현에 필수로 간주되어서는 안 된다.

[0023] 또한, 기술된 임의의 방법에 대해, 방법이 순서도와 함께 기술되는지 여부에 관계없이, 달리 명시되거나 문맥에 의해 요구되지 않는 한, 임의의 명시적 또는 암시적 단계 순서 지정은 방법은 해당 단계가 제시된 순서대로 수행되어야 함을 의미하는 것이 아니라 다른 순서로 또는 병렬로 수행될 수 있다.

[0024] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예시적인"은 "이상적인"이 아니라 "예시"의 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에서 "일"(a) 및 "하나의"(an)라는 용어는 수량 제한을 나타내지 않고 오히려 하나 이상의 참조 항목의 존재를 나타낸다.

[0025] 본 명세서에서 논의된 기술은 AI 기술을 사용하여 테스트를 위한 최상의 조직 블록 및/또는 슬라이드를 식별할 수 있고, 환자로부터 채취한 선택된 조직 블록 및/또는 슬라이드가 적절한 부피/질량의 종양을 포함하는지 확인할 수 있다. 데이터 및 예측은 임의의 사용자 인터페이스를 통해(예: 디지털 병리 보기 시스템, 보고서 또는 검사실 정보 시스템 등을 통해) 집계되고 즉시 사용 가능하게 될 수 있다. 머신 러닝 알고리즘은 적합성을 신속하고 동시에 평가하고, 샘플을 진단 범주로 분류하고, 가장 가능성이 높은 분자 변화를 선별하여, 종양에 대해 수행되는 전체 분자 테스트를 제한하므로, 충분한 양의 종양으로 인한 유효한 분자 결과의 가능성을 높일 수 있다.

[0026] 도 1a는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 머신 러닝을 사용하여 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 시스템 및 네트워크의 블록도를 도시한다.

[0027] 구체적으로, 도 1a는 병원, 실험실 및/또는 의원 등에 있는 서버에 연결될 수 있는 전자 네트워크(120)를 도시한다. 예를 들어, 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124), 및/또는 검사실 정보 시스템(125), 등 각각이, 하나 이상의 컴퓨터, 서버 및/또는 휴대용 모바일 장치를 통해 인터넷과 같은 전자 네트워크(120)에 연결될 수 있다. 본 출원의 예시적인 실시예에 따르면, 전자 네트워크(120)는 또한 서버 시스템(110)에 연결될 수 있으며, 이는 본 개시의 예시적 실시예에 따라, WSI에 조직을 분석하기 위한 슬라이드 분석 도구(101)를 포함하는 질병 검출 플랫폼(100)을 구현하도록 구성된 처리 장치를 포함할 수 있다.

[0028] 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125)은

하나 이상의 환자의 세포학 표본, 조직병리학 표본, 세포학 표본의 슬라이드의 이미지들, 조직병리학 표본의 슬라이드의 디지털화된 이미지, 또는 이들의 임의의 조합을 생성하거나 달리 획득할 수 있다. 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125)은 연령, 의료 이력, 암 치료 이력, 가족력, 과거 생검 또는 세포학 정보, 등과 같은 환자별 정보의 조합을 얻을 수도 있다. 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125)은 디지털화된 슬라이드 이미지 및/또는 환자별 정보를 전자 네트워크(120)를 통해 서버 시스템(110)으로 전송할 수 있다. 서버 시스템(110)은 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125) 중 적어도 하나로부터 수신된 이미지 및 데이터를 저장하기 위한 하나 이상의 저장 장치(109)를 포함할 수 있다. 서버 시스템(110)은 또한 하나 이상의 저장 장치(109)에 저장된 이미지 및 데이터를 처리하기 위한 처리 장치를 포함할 수 있다. 서버 시스템(110)은 하나 이상의 머신 러닝 도구 또는 기능을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 처리 장치는 일 실시예에 따라 질병 검출 플랫폼(100)을 위한 머신 러닝 도구를 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 본 발명(또는 본 발명의 시스템 및 방법의 일부)은 로컬 처리 장치(예를 들어, 랩탑)에서 수행될 수 있다.

[0029] 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125)은 병리학자가 슬라이드의 이미지를 검토하기 위해 사용하는 시스템을 말한다. 병원 설정에서, 조직 유형 정보는 검사실 정보 시스템(125)에 저장될 수 있다. 본 발명의 예시적인 실시예에 따르면, 유사한 타겟을 공유하는 WSI 내의 셀들은 검사실 정보 시스템(125)에 접근할 필요 없이 그룹화될 수 있다. 추가적으로, 검사실 정보 시스템 콘텐츠에 대한 액세스는 민감한 콘텐츠로 인해 제한될 수 있다.

[0030] 도 1b는 머신 러닝을 사용하여 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 질병 검출 플랫폼(100)의 예시적인 블록도를 도시한다.

[0031] 구체적으로, 도 1b는 일 실시예에 따른 질병 검출 플랫폼(100)의 구성요소를 도시한다. 예를 들어, 질병 검출 플랫폼(100)은 슬라이드 분석 도구(101), 데이터 수집 도구(102), 슬라이드 수집 도구(103), 슬라이드 스캐너(104), 슬라이드 관리자(105), 저장소(106) 및 보기 도구(viewing application tool)(108)를 포함할 수 있다.

[0032] 슬라이드 분석 도구(101)는 이하에서 설명하는 바와 같이, 예시적인 실시예에 따라 유사한 타겟을 공유하는 WSI 내의 셀을 그룹화하는 프로세스 및 시스템을 지칭한다.

[0033] 데이터 수집 도구(102)는 예시 실시예에 따라 디지털 병리학 이미지를 분류하고 처리하는 데 사용되는 다양한 도구, 모듈, 구성 요소 및 장치로 디지털 병리학 이미지의 전송을 용이하게 하기 위한 프로세스 및 시스템을 말한다.

[0034] 슬라이드 흡입 도구(103)는 본 발명의 일 실시예에 따라 병리 이미지를 스캔하여 디지털 형태로 변환하는 프로세스 및 시스템을 의미한다. 슬라이드는 슬라이드 스캐너(104)로 스캔될 수 있고, 슬라이드 관리자(105)는 슬라이드 상의 이미지를 디지털화된 병리 이미지로 처리하고 디지털화된 이미지를 저장소(106)에 저장할 수 있다.

[0035] 보기 도구(108)는 예시적인 실시예에 따라 사용자(예를 들어, 병리학자)에게 디지털 병리학 이미지에 관한 표본 속성 또는 이미지 속성 정보를 제공하기 위한 프로세스 및 시스템을 말한다. 정보는 다양한 출력 인터페이스(예: 화면, 모니터, 저장 장치 및/또는 웹 브라우저 등)를 통해 제공될 수 있다.

[0036] 슬라이드 분석 도구(101) 및 그 구성요소 각각은 디지털화된 슬라이드 이미지 및/또는 환자 정보를 전자 네트워크(120)를 통해 서버 시스템(110), 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125)으로 전송 및/또는 수신할 수 있다. 또한, 서버 시스템(110)은 슬라이드 분석 도구(101), 데이터 수집 도구(102), 슬라이드 흡입 도구(103), 슬라이드 스캐너(104), 슬라이드 관리자(105) 및 보기 도구(108) 중 적어도 하나로부터 수신된 이미지 및 데이터를 저장하기 위한 저장 장치를 포함할 수 있다. 서버 시스템(110)은 또한 저장 장치에 저장된 이미지 및 데이터를 처리하기 위한 처리 장치를 포함할 수 있다. 서버 시스템(110)은 예를 들어 처리 장치로 인해 하나 이상의 머신 러닝 도구 또는 기능을 더 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 본 발명(또는 본 발명의 시스템 및 방법의 일부)은 로컬 처리 장치(예를 들어, 랩탑)에서 수행될 수 있다.

[0037] 상기 장치, 도구 및 모듈 중 임의의 것은 하나 이상의 컴퓨터, 서버 및/또는 휴대용 모바일 장치를 통해 인터넷 또는 클라우드 서비스 제공자와 같은, 전자 네트워크(120)에 연결될 수 있는 장치 상에 위치할 수 있다.

[0038] 도 1c는 본 발명의 예시적인 실시예에 따른 슬라이드 분석 도구(101)의 예시적인 블록도를 도시한다. 슬라이드

분석 도구(101)는 훈련 이미지 플랫폼(131) 및/또는 목표 이미지 플랫폼(135)을 포함할 수 있다.

[0039] 일 실시예에 따르면, 훈련 이미지 플랫폼(131)은 훈련 이미지 섭취 모듈(132), 데이터 분석 모듈(133) 및 세포 식별 모듈(134)을 포함할 수 있다.

[0040] 일 실시예에 따른 훈련 이미지 플랫폼(131)은 디지털 병리 이미지를 효과적으로 분석하고 분류하기 위해 머신 러닝 모델을 훈련시키는 데 사용되는 훈련 이미지를 생성하거나 수신할 수 있다. 예를 들어, 훈련 이미지는 서버 시스템(110), 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125) 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 수신될 수 있다. 훈련에 사용되는 이미지는 실제 소스(예: 인간, 동물 등)에서 가져오거나 합성 소스(예: 그래픽 렌더링 엔진, 3D 모델 등)에서 가져올 수 있다. 디지털 병리 이미지의 예는 (a) 헤마톡실린 및 에오신(H&E), 헤마톡실린 단독, IHC, 분자 병리학, 등과 같은 (그러나 이에 제한되지 않는) 다양한 스테인으로 염색된 디지털화된 슬라이드, 및/또는 (b) microCT와 같은 3D 이미징 장치의 디지털화된 조직 샘플을 포함할 수 있다.

[0041] 훈련 이미지 섭취 모듈(132)은 하나 이상의 건강 변수 및/또는 하나 이상의 데이터 변수에 대응하는 하나 이상의 훈련 데이터세트를 포함하는 데이터세트를 생성하거나 수신할 수 있다. 예를 들어, 훈련 데이터세트는 서버 시스템(110), 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구실 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125) 중 임의의 하나 또는 임의의 조합으로부터 수신될 수 있다. 데이터세트는 디지털 저장 장치에 보관된다. 데이터 분석 모듈(133)은 개별 세포 세트가 관심 세포에 속하는지 또는 디지털화된 이미지의 배경에 속하는지를 식별할 수 있다. 세포 식별 모듈(134)은 디지털화된 이미지를 분석하고, 세포학 샘플의 개별 세포가 추가 분석을 필요로 하는지 여부를 결정할 수 있다. 개별 셀에 추가 분석이 필요한지 여부를 식별하고 이러한 영역을 집계하는 것이 유용하며 이러한 식별은 사용자에게 경고를 트리거할 수 있다.

[0042] 일 실시예에 따르면, 목표 이미지 플랫폼(135)은 목표 이미지 섭취 모듈(136), 표본 검출 모듈(137) 및 출력 인터페이스(138)를 포함할 수 있다. 목표 이미지 플랫폼(135)은 목표 이미지를 수신하고, 머신 러닝 모델을 수신된 목표 이미지에 적용하여, 목표 데이터 세트의 특성을 결정할 수 있다. 예를 들어, 목표 데이터는 서버 시스템(110), 의사 서버(121), 병원 서버(122), 임상 시험 서버(123), 연구소 서버(124) 및/또는 검사실 정보 시스템(125) 중 어느 하나 또는 임의의 조합으로부터 수신될 수 있다. 목표 이미지 섭취 모듈(136)은 목표 건강 변수 또는 데이터 변수에 대응하는 목표 데이터세트를 수신할 수 있다. 표본 검출 모듈(137)은 목표 건강 변수 또는 데이터 변수의 특성을 결정하기 위해 머신 러닝 모델을 목표 데이터세트에 적용할 수 있다. 예를 들어, 표본 검출 모듈(137)은 타겟 관계의 경향을 검출할 수 있다. 표본 검출 모듈(137)은 또한 목표 데이터세트에 대한 품질 점수를 결정하기 위해 머신 러닝 모델을 목표 데이터세트에 적용할 수 있다. 또한, 표본 검출 모듈(137)은 머신 러닝 모델을 목표 이미지에 적용하여, 결정된 관계에 목표 요소가 존재하는지 여부를 판단할 수 있다.

[0043] 출력 인터페이스(138)는 목표 데이터 및 결정된 관계에 대한 정보를 (가령, 화면, 모니터, 저장 장치, 웹 브라우저 등에) 출력하기 위해 사용될 수 있다.

[0044] 오늘날, 분자 실험실은 유전자 레벨에서 돌연변이, 융합 또는 결실을 식별하기 위해 차세대 시퀀싱(NGS)을 사용하는 혈액 또는 염색되지 않은 포르말린 고정 파라핀 내장 조직(FFPE) 슬라이드의 조직 샘플을 사용하여 종양 게놈을 평가할 수 있다. 이 평가는 종양의 기원을 정확히 찾아내고, 예후를 부여하며, 치료 결정(예: 표적 요법, 면역 종양 요법 또는 바스켓 시험)을 안내하고/하거나, 최소 잔류 질환(MRD)을 평가할 수 있다. 이 평가는 혈액 샘플에 대해 상대적으로 간단할 수 있지만 FFPE 샘플에 대해서는 복잡한 다단계 프로세스이다.

[0045] FFPE의 경우, 현재 작업 흐름은 병리학자에 의한 생검 또는 절제 슬라이드로부터 종양의 1차 진단으로 시작할 수 있다. 환자의 조직 표본을 FFPE 블록에 삽입할 수 있고, 각 블록의 일부를 슬라이스하여 슬라이드를 준비할 수 있으며, 해당 슬라이드를 사용하여 진단을 내리고 나머지 FFPE 블록은 게놈 시퀀싱에 잠재적으로 사용될 수 있다.

[0046] 1차 진단 후, 치료하는 종양 전문의는 범종양 또는 특정 유전자 검사를 요청할 수 있다. 요청은 종양의 가장 적합한 절편을 포함하는 각 FFPE 블록의 슬라이드를 재검토하는 사인아웃 병리학자에게 제시될 수 있다. 가장 적합한 종양 절편을 식별하기 위해 종양 순도가 가장 높고 괴사가 가장 적고 염증이 가장 적은 기존 슬라이드를 포함하는 블록을 선택할 수 있다. 이 단계는 슬라이드의 수동 재검토를 통해 수행할 수 있으며 상당한 시간이 소요될 수 있다. 블록을 식별한 후 해당 블록에서 11개의 염색되지 않은 슬라이드를 범종양 NGS 패널의 작업 흐름으로 잘라낼 수 있다. 그런 다음 11번째 슬라이드를 H&E로 염색하고 이전 10개의 염색되지 않은 슬라이드에 충분한 양의 종양이 있는지 확인하기 위해 잔여 종양에 대해 평가할 수 있다. 이 10개의 염색되지 않은 슬라이

드는 기본 환자 정보(연령, 성별, 주요 진단)가 포함된 요청/양식과 함께 분자 연구실로 보낼 수 있다.

[0047] 분자 연구실에 도착하면 염색되지 않은 제1 슬라이드를 H&E로 염색하고 기술자가 현미경으로 종양의 정확한 위치를 평가할 수 있다. 기술자는 다이아몬드 팁 연필이나 마커를 사용하여 종양에 주석을 달 수 있다. 이 위치는 기술자가 슬라이드에서 종양이 풍부한 이러한 영역을 "매크로 해부"할 수 있도록 나머지 9개의 염색되지 않은 슬라이드에 대략적으로 표시될 수 있다. 매크로 해부는 블레이드를 사용하여 슬라이드 표면에서 염색되지 않은 FFPE 조직을 긁어내고, 조직을 침범하고 DNA를 추출할 수 있도록 흡입하는 과정을 수반한다. 그런 다음 중합효소 연쇄 반응(PCR) 테스트를 해당 종양 섹션에서 수행할 수 있으며 그 결과는 강력한 생물 정보학 데이터 파이프라인을 통해 제공될 수 있다. 분자 병리학자는 결과를 분석하고 돌연변이를 임상적 중요성과 작용의 다양한 계층으로 분류할 수 있다.

[0048] 분자 테스트를 위한 충분한 종양이 있는 경우, 실험실에서 샘플을 받은 후 분자 테스트를 수행할 수 있다. 실험실은 일차 진단 병리학자에게 다시 전송되는 포괄적인 보고서를 생성할 수 있으며, 이 보고서는 종양 전문의의 후속 검토를 위해 원본 진단 보고서에 첨부될 수 있다. 이 과정은 2주가 소요될 수 있지만, 종양이 충분하지 않은 경우 더 오래 걸릴 수 있으며 이 경우 2주가 더 필요할 수 있다.

[0049] **AI를 사용하여 추가 테스트(예: 분자/게놈 테스트 적용)을 위해 FFPE 블록으로부터 하나 이상의 슬라이드 품질 식별**

[0050] 본 발명의 시스템 및 방법은 각각의 블록에 대해 이용 가능한 정보에 기초하여 각각의 FFPE 블록에 대한 품질 점수 Q를 제공하기 위해 인공 지능(AI)을 사용함으로써 최고 품질의 FFPE 블록을 선택하는 것을 용이하게 할 수 있다. 품질 점수 Q는 각 블록의 품질(예를 들어, 종양 함량의 백분율, 종양 순도, 괴사 함량, 등)을 나타낼 수 있고, 추가 테스트를 위한 최상의 또는 적절한 블록을 결정하는 데 사용될 수 있다. 품질 스코어 Q를 결정하는 다양한 방법은 이하에서 더 상세히 설명된다. 블록의 품질 및/또는 품질 점수 Q는 종양 함량의 백분율, 종양 순도, 괴사 함량 등에 따라 달라질 수 있다. 그런 다음 AI 시스템 및/또는 병리학자는 최고 품질의 블록을 선택할 수 있다. AI 시스템은 또한 각 블록의 최종(예: 11번째) 슬라이드의 품질을 평가함으로써, 그리고, 해당 슬라이드의 품질이 품질 및/또는 수량 임계치를 충족하는지 여부를 결정함으로써, 및/또는 슬라이드가 품질 및/또는 수량 임계치를 충족하지 못할 때 새 블록을 선택함으로써, 블록의 품질이 충분함을 보장하는 확인 프로세스를 용이하게 할 수 있다.

[0051] 도 2는 본 개시내용의 예시적인 실시예에 따라 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 예시적인 방법을 도시하는 순서도이다. 예를 들어, 예시적인 방법(200)(예를 들어, 단계 202-212)은 슬라이드 분석 도구(101)에 의해 자동으로, 또는 사용자로부터의 요청에 응답하여, 수행될 수 있다.

[0052] 단계 202에서, 방법은 전자 저장 장치(예를 들어, 하드 드라이브, 네트워크 드라이브, 클라우드 저장 장치, 시스템 메모리 등)에서 조직 블록과 연관된 디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션을 수신하는 것을 포함할 수 있다.

[0053] 단계(204)에서, 방법은 각각의 디지털 조직병리학 이미지를 디지털 조직병리학 이미지와 연관된 타일들의 컬렉션으로 분할하는 단계를 포함할 수 있다.

[0054] 단계(206)에서, 방법은 각각의 블록에 대해 이용가능한 정보에 기초하여 각각의 FFPE 블록에 대한 품질 점수 Q를 제공하거나 결정하는 것을 포함할 수 있다. 각 FFPE 블록의 품질은 종양 함량의 백분율, 종양 순도, 괴사 함량 등에 따라 달라질 수 있다. 품질 점수 Q 결정은 각 블록에서 준비된 모든 슬라이드로부터의 것들과 같은 속성들을 측정할 수 있는 AI 시스템을 사용하여 수행할 수 있으며, 그런 다음, 측정된 속성을 기반으로 블록의 각 슬라이드에 대한 품질 메트릭을 결정할 수 있다. AI 시스템은 각 블록의 슬라이드에서 실행될 수 있고, 각 블록에 대한 품질 점수 Q를 출력할 수 있다. AI 시스템은 또한 결정된 품질 점수 Q에 기초하여 블록의 우선순위를 정하거나 순위를 매기도록 구성될 수 있다.

[0055] 단계 208에서, 방법은 품질 점수 Q에 기초하여 각 블록의 품질을 평가하는 것과, 테스트를 위해 사용할 적절한 블록을 선택하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어 테스트에 사용할 적절한 블록을 선택하는 것은, 품질 점수 Q가 가장 높은 블록을 선택하거나 슬라이드 전체에서 최고 품질을 나타내는 품질 점수 Q를 가진 블록을 선택하는 것을 포함할 수 있다. 이 평가 및/또는 선택은 사용자(예를 들어, 출력 품질 점수 Q를 평가하는 병리학자)에 의해 또는 대안적으로 AI 시스템을 사용하여, 수행될 수 있다.

[0056] 예를 들어, 종양 블록의 선택은 사인-아웃 병리학자에 의해 수행될 수 있으며, 최적의 블록 선택에 대한 병리학자의 기준은 종양의 양 및 품질(즉, 최소 생검 부위 변화, 염증 등)을 포함할 수 있다. 종양을 검출하고 종양을

정량화하도록 설계되거나 구성된 알고리즘은 양성 분자 발견을 초래할 가능성이 가장 높은 종양 블록을 검출하는 알고리즘에 의해 보완될 수 있다.

[0057] 단계(210)에서, 방법은 선택된 블록으로부터 N개의 슬라이드를 선택하거나 준비하는 것과, N번째 또는 최종 슬라이드(예를 들어, 11번째 슬라이드)의 품질을 평가하는 것을 포함할 수 있다. 이 평가는 AI 시스템에 의해 수행될 수 있다. 또는 선택된 블록으로부터 N개의 슬라이드를 준비하고, N번째 또는 마지막 슬라이드(예: N=11)를, 예를 들어 H&E로, 염색하여, 블록의 품질이 충분함을 확인할 수 있다. 또는 N-1개의 슬라이드가 염색될 수 있다. 이 확인에는 수동 검사가 포함될 수 있다.

[0058] 단계(212)에서, 방법은 N번째 슬라이드가 품질 임계치를 충족하는지 여부를 결정하는 것을 포함할 수 있다. N번째 슬라이드가 품질 임계치를 충족하지 않는 경우, 방법은 평가를 위해 새 블록을 선택하는 것을 포함할 수 있다.

[0059] 품질 Q 점수를 평가하는 단계(206) 동안 및/또는 N번째 슬라이드의 품질을 평가하는 단계(210) 동안, 품질 평가 시스템은 함수 Q(I1, I2, …, IN, C)에 의해 설명될 수 있으며, 여기서 함수는 품질을 나타내는 숫자를 출력할 수 있다. 값이 높을수록 품질이 높을 수 있다. 각 IN은 블록에 있는 슬라이드의 디지털 이미지일 수 있다. C는 특정 제약 조건을 설명할 수 있고(예: "p% 이상의 괴사가 있는 블록을 선택하지 마십시오"), 또는 C가 품질에 대한 각 관련 변수에 사용할 가중치를 설명할 수 있다. 가령, 품질이 괴사의 백분율과 같은 다양한 측정치의 가중 합이다. Q를 만드는 방법에는 여러 가지가 있을 수 있다.

[0060] **속성을 추론하는 AI 시스템 사용**

[0061] AI 시스템은 괴사 백분율 v1, 종양 백분율 v2, 등과 같은 N개의 속성 vi를 추론할 수 있다. 이러한 속성 vi를 계산한 후, 속성 vi는 선형 또는 비선형 방식으로 통합되어 블록에 대한 품질 점수 Q를 생성한다.

[0062] 도 3a 및 도 3b는 본 개시내용의 예시적인 실시예에 따라 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 예시적인 방법을 예시하는 순서도이다. 예를 들어, 도 3a에 도시된 예시적인 방법(300)(예를 들어, 단계 302-312) 또는 도 3b에 도시된 예시적인 방법(320)(예를 들어, 단계 322-334)은 슬라이드 분석 도구(101)에 의해 자동으로, 또는 사용자의 요청에 응답하여 수행될 수 있다.

[0063] 단계(302)에서, 방법은 디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션을 디지털 저장 장치(예를 들어, 하드 드라이브, 네트워크 드라이브, 클라우드 저장소, RAM 등)로 수신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0064] 단계(304)에서, 방법은 각각의 슬라이드 이미지 또는 슬라이드 이미지 세트에 대한 하나 이상의 라벨을 포함하는 개요 주석을 수신하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 라벨은 픽셀 레벨, 타일 레벨, 슬라이드 레벨 또는 부품 표본 레벨에 있을 수 있다. 라벨은 이진(또는 다중-라벨 이진), 범주, 순서 또는 실제 값일 수 있다. 이러한 변수는 품질 관련 속성(예: 침습성 암, 괴사 존재 및/또는 백분율, 등)의 존재를 설명할 수 있다.

[0065] 단계(306)에서, 방법은 각각의 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할하는 단계를 포함할 수 있다.

[0066] 단계(308)에서, 방법은 각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고 모든 비-조직 타일들을 제거하는 것을 포함할 수 있다. 이는 다양한 방식으로 수행될 수 있으며, 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다:

[0067] a. 임계치 기반 방법(예: 색상/강도 기반, 텍스처 기능 기반, Otsu의 방법 등)에 이어 연결된 구성요소 알고리즘 실행

[0068] b. 분절화 알고리즘(예: k-평균, 그래프 컷, 마스크 R-CNN 등)

[0069] 단계(310)에서, 이 방법은 품질 관련 속성을 추론하기 위해, 배경으로 제거된 위치를 제외한, 슬라이드의 모든 위치를 입력으로 취하도록 머신 러닝 모델을 훈련하는 단계를 포함할 수 있다. 모델은 SVM(support-vector machine), CNN(convolutional neural network), RNN(recurrent neural network), Transformer, Graph Neural Network, MLP(multilayer perceptron), Relationship network(관계 네트워크), 등일 수 있다. 시스템은 예를 들어, 괴사가 발견된 위치를 나타내는 이진 이미지와 같은, 각 관련 속성에 대한 이미지를 생성하도록 훈련될 수 있고, 또는, 존재하는 관련 변수의 양(예: 괴사의 백분율을 나타내는 숫자, 종양 순도를 나타내는 다른 숫자, 또는 종양 조직과 같은 관련 변수의 양이 미리 결정된 임계치를 초과하는지 여부, 등)을 직접 출력하도록 훈련될 수 있다.

[0070] 단계(312)에서, 방법은 훈련된 머신 러닝 모델의 파라미터를 전자 저장 장치에 저장하는 단계를 포함할 수

있다.

[0071] 도 3b를 참조하면, 단계(322)에서, 방법은 디지털 저장 장치(예를 들어, 하드 드라이브, 네트워크 드라이브, 클라우드 저장 장치, RAM 등)에서 디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션들을 수신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0072] 단계(324)에서, 방법은 각각의 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할하는 것을 포함할 수 있다.

[0073] 단계 326에서, 방법은 각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고 모든 비-조직 타일들을 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 다양한 방법으로 수행될 수 있고, 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는다:

[0074] a. 임계치 기반 방법(예: 색상/강도 기반, 텍스처 기능 기반, Otsu의 방법 등)에 이어 연결된 구성요소 알고리즘 실행

[0075] b. 분절화 알고리즘(예: k-평균, 그래프 컷, 마스크 R-CNN 등).

[0076] 단계(328)에서, 방법은 인스턴스에 대응하는 각 디지털 조직병리학 이미지 세트에 훈련된 머신 러닝 모델을 실행하는 단계를 포함할 수 있다.

[0077] 단계(330)에서, 방법은 조직의 총량에 의해 각 속성의 존재를 나타내는 임의의 디지털 조직병리학 이미지를 합산하고 정규화하여 그 변수의 백분율을 출력으로 생성하거나, 각각의 관련 변수를 출력하는 단계를 포함할 수 있다. 조직의 총량이 미리 결정된 임계치를 충족하거나 넘어서는지 여부가 결정될 수 있다. 시스템은 각 속성의 존재를 나타내는 "이미지"(예: 괴사가 발견된 위치를 나타내는 이미지)를 생성하도록 훈련될 수 있다. 대안으로 시스템은 각 관련 변수를 직접 출력하도록 훈련될 수 있다. 여기서 i번째 관련 변수는 vi로 표시될 수 있다.

[0078] 단계(332)에서, 방법은 관련 변수의 함수인 품질 점수를 선형 또는 비선형 함수로 출력하는 단계를 포함할 수 있다. 이 함수는 구성 C의 값으로 지정된 선형 조합일 수 있고, 예를 들어 출력 Q는 $w_1v_1 + w_2v_2 + ,..., + w_Nv_N$과 같을 수 있고, 여기서 n은 관련 변수의 총 개수이다. 이 점수는 또한 비선형적일 수 있다. 예를 들어 괴사가 p%보다 크면 품질은 0이고 그렇지 않으면 $w_1v_1 + w_2v_2 + ,..., + w_Nv_N$으로 지정된 구성 C에 의해 지정된 선형 조합이다.

[0079] 단계(334)에서, 방법은 각각의 블록에 대한 품질 점수를 전자 저장소에 기록하는 단계를 포함할 수 있다.

[0080] **품질을 직접 학습하는 시스템을 사용**

[0081] 이 접근법은 중간 변수를 생성할 필요없이 블록의 슬라이드가 테스트에 적합한지 또는 블록의 슬라이드가 충분하지 않은지를 직접 추론하는 AI 시스템을 사용한다.

[0082] 도 4a 및 도 4b는 본 개시 내용의 예시적인 실시예에 따라 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 예시적인 방법을 도시하는 순서도이다. 예를 들어, 도 4a에 도시된 예시적인 방법(400)(예를 들어, 단계 402-412) 또는 도 4b에 도시된 예시적인 방법(420)(예를 들어, 단계 422-434)은 슬라이드 분석 도구(101)에 의해 자동으로, 또는 사용자로부터의 요청에 응답하여, 수행될 수 있다.

[0083] 단계(402)에서, 방법은 디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션을 디지털 저장 장치(예를 들어, 하드 드라이브, 네트워크 드라이브, 클라우드 저장소, RAM 등)로 수신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0084] 단계(404)에서, 방법은 각 FFPE 블록의 슬라이드 이미지가 테스트에 적합하거나 부적합한 FFPE 블록에 대한 것인지를 나타내는 이진 값을 수신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0085] 단계(406)에서, 방법은 각각의 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할하는 단계를 포함할 수 있다.

[0086] 단계(408)에서, 방법은 각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고 모든 비-조직 타일들을 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 다양한 방법으로 수행될 수 있다:

[0087] a. 임계치 기반 방법(예: 색상/강도 기반, 텍스처 기능 기반, Otsu의 방법 등)에 이어 연결된 구성요소 알고리즘 실행

[0088] b. 분할 알고리즘(예: k-평균, 그래프 컷, 마스크 R-CNN, 등).

[0089] 단계(410)에서, 이 방법은, 제거된 위치를 제외한, 슬라이드 상의 모든 위치를 입력으로 취하여 적절한지, 추가

테스트가 필요한지 또는 적절하지 않은지 추론하기 위해 머신 러닝 모델을 훈련하고, 각각의 관련 속성 또는 존재하는 관련 변수의 양에 대한 이미지를 출력하는 단계를 포함할 수 있다. 모델은 SVM(Support Vector Machine), CNN(Convolutional Neural Network), RNN(Recurrent Neural Network), Transformer, Graph Neural Network, MLP(multilayer perceptron), Relationship network, Semantic Segmentation network, Instance Segmentation network(예: Mask R-CNN), 객체 감지 CNN(예: Faster R-CNN). 등일 수 있다. 시스템은 각 관련 속성에 대한 이미지(예: 괴사가 발견된 위치를 나타내는 이진 이미지)를 생성하도록 훈련될 수 있고, 또는, 존재하는 관련 변수의 양(예: 괴사의 백분율을 나타내는 숫자, 종양 순도를 나타내는 다른 숫자, 등)을 직접 출력하도록 훈련될 수 있다.

[0090] 단계(412)에서, 방법은 훈련된 모델을 전자 저장소에 저장하는 단계를 포함할 수 있다.

[0091] 단계(422)에서, 방법은 디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션을 디지털 저장 장치(예를 들어, 하드 드라이브, 네트워크 드라이브, 클라우드 저장소, RAM, 등)로 수신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0092] 단계(424)에서, 방법은 각각의 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할하는 단계를 포함할 수 있다.

[0093] 단계(426)에서, 방법은 각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고 모든 비-조직 타일들을 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 다양한 방법으로 수행될 수 있다:

[0094] a. 임계치 기반 방법(예: 색상/강도 기반, 텍스처 기능 기반, Otsu의 방법, 등)에 이어 연결된 구성요소 알고리즘 실행

[0095] b. 분할 알고리즘(예: k-평균, 그래프 컷, 마스크 R-CNN, 등).

[0096] 단계(428)에서, 방법은 품질 점수를 출력하기 위해 블록에 대응하는 슬라이드의 각 세트에 훈련된 머신 러닝 모델을 실행하는 단계와, 품질 스토어를 각 블록에 대한 전자 저장소에 저장하는 단계를 포함할 수 있다.

[0097] 단계(430)에서, 방법은 후속 테스트를 위해 가장 높은 품질 점수를 가진 블록을 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 사용자에 의해 수동으로 수행되거나 슬라이드 분석 도구(101)에 의해 자동으로 수행될 수 있다.

[0098] 단계(432)에서, 방법은 블록이 테스트를 위해 준비된 추가 슬라이드를 가져야 하는지를 사용자에게 표시하는 단계를 포함할 수 있다. 선택한 블록의 최종 슬라이드가 적절한 품질을 가지고 있음을 확인하는 데 사용된다.

[0099] 도 5a 및 도 5b는 본 개시 내용의 예시적인 실시예에 따라 테스트를 위한 슬라이드 및 블록 품질을 확인하기 위한 예시적인 방법을 예시하는 순서도이다. 예를 들어, 도 5a에 도시된 예시적인 방법(500)(예를 들어, 단계 502-512) 또는 도 5b에 도시된 예시적인 방법(520)(예를 들어, 단계 522-534)이 슬라이드 분석 도구(101)에 의해 자동으로 또는 사용자로부터의 요청에 응답하여 수행될 수 있다.

[0100] 단계(502)에서, 방법은 디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션을 디지털 저장 장치(예를 들어, 하드 드라이브, 네트워크 드라이브, 클라우드 저장소, RAM, 등)로 수신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0101] 단계(504)에서, 방법은 각 FFPE 블록의 슬라이드 이미지가 테스트에 적합하거나 부적합한 FFPE 블록에 대한 것인지를 나타내는 이진 값을 수신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0102] 단계(506)에서, 방법은 각 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할하는 단계를 포함할 수 있다.

[0103] 단계(508)에서, 방법은 각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고 모든 비-조직 타일들을 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 다양한 방법으로 수행될 수 있다:

[0104] a. 임계치 기반 방법(예: 색상/강도 기반, 텍스처 기능 기반, Otsu의 방법, 등)에 이어 연결된 구성요소 알고리즘 실행

[0105] b. 분할 알고리즘(예: k-평균, 그래프 컷, 마스크 R-CNN, 등).

[0106] 단계(510)에서, 이 방법은, 제거된 위치를 제외한, 슬라이드 상의 모든 위치를 입력으로 취하여 슬라이드가 적절한지, 추가 테스트가 필요한지 또는 적절하지 않은지 추론하기 위해 머신 러닝 모델을 훈련하고, 각각의 관련 속성 또는 존재하는 관련 변수의 양에 대한 이미지를 출력하는 단계를 포함할 수 있다. 모델은 SVM, CNN, RNN, Transformer, Graph Neural Network, MLP, Relationship network, Semantic Segmentation network, Instance Segmentation 네트워크(가령, Mask R-CNN), 객체 검출 CNN(e.g., Faster R-CNN), 등일 수 있다. 시스템은 각

관련 속성에 대한 이미지(예: 괴사가 발견된 위치를 나타내는 이진 이미지)를 생성하도록 훈련될 수 있거나 존재하는 관련 변수의 양(예: 괴사 백분율을 나타내는 숫자, 종양 순도를 나타내는 다른 숫자, 등)을 직접 출력하도록 훈련될 수 있다.

[0107] 단계(512)에서, 방법은 훈련된 모델을 전자 저장소에 저장하는 단계를 포함할 수 있다.

[0108] 단계(522)에서, 방법은 디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션을 디지털 저장 장치(예를 들어, 하드 드라이브, 네트워크 드라이브, 클라우드 저장소, RAM, 등)로 수신하는 단계를 포함할 수 있다.

[0109] 단계(524)에서, 방법은 각각의 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할하는 단계를 포함할 수 있다.

[0110] 단계(526)에서, 방법은 각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고 모든 비-조직 타일들을 제거하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 다음을 포함하되 이에 국한되지 않는 다양한 방법으로 수행될 수 있다:

[0111] a. 임계치 기반 방법(예: 색상/강도 기반, 텍스처 기능 기반, Otsu의 방법, 등)에 이어 연결된 구성요소 알고리즘 실행

[0112] b. 분할 알고리즘(예: k-평균, 그래프 컷, 마스크 R-CNN, 등).

[0113] 단계(528)에서, 방법은 품질 점수를 출력하기 위해 블록에 대응하는 슬라이드의 각각의 세트에 훈련된 머신 러닝 모델을 실행하고, 품질 스토어를 각 블록에 대한 전자 저장소에 저장하는 단계를 포함할 수 있다.

[0114] 단계(530)에서, 이 방법은 슬라이드 세트의 품질이 충분히 낮은지(예를 들어, 사전 결정된 품질 미만)를 결정하고, 슬라이드 세트의 품질이 충분히 낮은 경우 테스트를 위해 새 블록을 준비해야 함을 사용자에게 표시하는 단계를 포함할 수 있다.

[0115] 도 6은 블록 품질을 평가하기 위한 머신 러닝 모델의 예시적인 사용이다. 머신 러닝 모델(604)은 입력(602)을 가질 수 있다. 예시적인 도해에서, 입력(602)은 다수의 조직 블록으로 표현된다. 입력(602)은 변수(608)(예를 들어, 종양 함량 백분율, 종양 순도 및/또는 괴사 백분율)를 사용하여 머신 러닝 모델(604)에 의해 품질에 대해 분석되지만, 다른 수치의 변수가 사용될 수 있다. 품질 메트릭(610)은 변수(608)를 사용하는 분석으로부터 출력될 수 있고, 그 다음, 단계(612)에서 입력(602)(블록)을 소팅하는 데 사용될 수 있다. 출력(606)은 단계(612)에서 소팅된 블록일 수 있다.

[0116] **<u>침윤성 유방암에 대한 연속 재발 점수</u>**

[0117] 침윤성 유방암이 검출된 후, 추가 치료를 포기할지, 환자에게 내분비(호르몬) 요법을 제공할지, 환자에게 보조화학 요법을 제공할지, 또는 일부 다른 요법을 제공할지 여부를 결정하기 위해 종양의 게놈 분석을 수행할 수 있다. 이러한 테스트는 연속 점수 시스템을 사용하여 원발성 종양을 절제한 후 질병의 재발 및 전이 위험을 평가할 수 있다. 또한, 테스트는 증식, 침입, 전이, 간질 완전성 및 혈관 신생과 관련된 게놈 정보를 살펴볼 수 있다.

[0118] 예를 들어, EndoPredict(EPclin) 테스트는 12개 유전자의 리보핵산(RNA) 발현을 기반으로 하며, 이 게놈 정보를 추가 임상 특징과 결합하여 10년 원격 재발(DR) 비율을 예측한다. 1과 6 사이의 점수(6은 높은 위험을 나타내고 1은 낮은 위험을 나타냄)가 입력 조직에 할당될 수 있다. 또 다른 예시 테스트는 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 또는 신선한 조직을 사용하는 70개 유전자 분석인 MammaPrint이다. 종양 샘플의 RNA를 분리하여 연속 점수를 예측하는 데 사용하며, 0보다 큰 값은 암 재발 위험이 낮고, 0보다 작은 값은 재발 위험이 높으므로, 보조화학 요법이 필요할 수 있음을 나타낸다.

[0119] 다른 예시 테스트는 암 재발을 예측하기 위해 7개의 유전자를 분석하는 유방암 지수(BCI) 테스트이다. 두 가지 점수가 출력된다. BCI 예후 점수는 0~10의 연속 척도로 진단 후 5~10년 동안 암이 재발할 가능성을 추정하며, 5.1~10의 점수는 높은 재발 위험을 나타낸다. BCI 예측 점수는 내분비 요법을 총 10년 동안 추가로 5년 더 복용함으로써 이익을 얻을 가능성을 추정한다.

[0120] Oncotype DX Recurrence Score는 종양 내에서 21개 유전자의 발현을 조사하는 또 다른 분석법이다. 0에서 100 사이의 출력 숫자는 암 재발 위험을 나타내며, 31보다 큰 점수는 전이 위험이 높고 내분비 요법과 함께 보조 화학요법이 필요함을 나타내며, 점수 26~30은 내분비 요법과 함께 사용될 때 보조 화학요법에 대한 불확실한 이점을 나타내고, 26 미만의 점수는 내분비 요법만으로 수술 후 치료에 충분할 수 있음을 나타낸다.

[0121] Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay(즉, PAM50 유전자 시그니처)는 FFPE 샘플의 RNA를 사용하여 호르몬 수용체 양성 유방암에 대한 원격 재발 위험을 추정한다. 0에서 100까지의 연속 점수가 생성되며, 점수가 높을수록 치료 결정을 내리기 위해 재발 위험이 더 높다는 것을 나타낸다.

[0122] 이러한 모든 테스트는 적절한 블록의 선택, 해당 블록의 염색되지 않은 슬라이드에 적절한 종양 조직이 있는지 확인, 게놈 분석을 적용하기 전에 슬라이드에서 종양의 위치 결정을 요구할 수 있다. 현재 기술을 사용하면 이러한 단계는 수동적이고 시간이 많이 걸리며 오류가 발생하기 쉽다. 여기에 제시된 기술은 게놈 테스트를 위한 충분한 종양 함량을 가진 고품질 슬라이드를 선택하고 확인할 수 있다. 여기에 제시된 기술은 현재 기술보다 자동적이고 빠르고 보다 정확한 단계를 포함할 수 있다.

[0123] **비침습성 유방암 재발에 대한 연속 점수**

[0124] 비침습성 유방암 진단 후, 환자가 종괴절제술 또는 유방절제술을 받은 후 보조 치료가 필요할 수 있다. 이 치료에는 위험 재발을 줄이기 위한 내분비 요법 또는 방사선 치료가 포함될 수 있지만 이러한 치료에는 부정적인 부작용이 있다. 환자가 이러한 치료로부터 얻을 수 있는 이점을 결정하기 위해 게놈 분석이 개발되었다.

[0125] 비침습성 유방암의 가장 흔한 형태는 관내 암종(DCIS)이다. 현재 DCIS의 치료 옵션을 결정하기 위한 기본 게놈 테스트는 12개-패널 게놈 테스트인 Oncotype DX DCIS이다. 이 테스트는 유방암 재발 위험을 결정하기 위해 0에서 100까지의 연속 점수를 생성하며, 값이 높을수록 재발을 방지하기 위해 보조 치료가 더 많이 필요함을 나타낸다.

[0126] 본 개시내용의 시스템 및 방법은 게놈 테스트를 위한 충분한 종양 함량을 갖는 고품질 슬라이드를 선택하고 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0127] **전립선암 치료 권장 사항에 대한 연속 점수 워크플로우**

[0128] 전립선암을 진단하기 위해 남성은 전립선 생검을 받을 수 있다. 생검 샘플은 질병의 존재와 중증도를 결정하기 위해 병리학자에 의해 처리되고 시각적으로 검토될 수 있다. 그러나 전립선암 치료(예: 전립선 제거, 호르몬 요법 및/또는 방사선 요법)는 남성의 삶의 질에 부정적인 영향을 미칠 수 있으며, 일부 환자는 적극적인 치료가 필요하지 않을 수 있다.

[0129] 전립선 조직 샘플의 병리학적 평가만을 사용하는 것에 대한 대안은 게놈 분석을 사용하여 종양 공격성을 예측하는 것이다. 예를 들어, Oncotype DX Genomic Prostate Score는 17개의 유전자를 조사하여 0에서 100까지의 연속 점수에서 전립선암의 공격성을 결정한다. 값이 0에 가까운 환자는 적극적인 감시를 권장할 수 있는 반면, 점수가 높은 환자는 즉각적이고 적극적인 치료를 받아, 불리한 결과(예: 사망 또는 전이)의 위험을 줄여야 한다. 또 다른 테스트는 게놈 평가를 다른 측정과 결합하여 연속 점수를 결정하는 Prolaris 분석으로서, 점수가 높을수록 암의 공격성을 나타낸다. 이 테스트는 남성이 적극적인 치료 대신 전립선암에 대한 적극적인 감시를 선택할 수 있는지 여부를 결정하는 데 도움이 될 수 있다.

[0130] 본 개시내용의 시스템 및 방법은 게놈 테스트를 위한 충분한 종양 함량을 갖는 고품질 슬라이드를 선택하고 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0131] **악성 가능성에 대한 연속 점수 워크플로우**

[0132] 종양은 양성 또는 악성일 수 있는 비정상적인 세포 덩어리이다. 양성 종양은 주변 조직을 전이하거나 침범하는 능력이 부족한 반면, 악성 종양은 그러한 능력을 가지고 있다. 일부 상황에서는 종양이 악성인지 양성인지를 결정하는 데 병리학적 평가가 충분하지 않다. 이러한 유형의 시나리오에서는 결정을 용이하게 하기 위해 연속 점수를 사용할 수 있다.

[0133] 예를 들어, Myriad myPath Melanoma 테스트는 세포 분화, 세포 신호 및 면역 반응 신호와 관련된 23개의 유전자를 측정하여, 대략 -16에서 10까지의 척도로 연속 점수를 생성하며, 0보다 큰 점수는 피부 종양이 악성일 가능성에 적극적인 치료가 필요함을 나타내고, -2 미만의 점수는 종양이 양성일 가능성을 나타낸다.

[0134] 본 개시내용의 시스템 및 방법은 게놈 테스트를 위한 충분한 종양 함량을 갖는 고품질 슬라이드를 선택하고 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0135] 도 7에 도시된 바와 같이, 장치(700)는 중앙 처리 장치(CPU)(720)를 포함할 수 있다. CPU(720)는 예를 들어 임의 유형의 특수 목적 또는 범용 마이크로프로세서 장치를 포함한, 임의 유형의 프로세서 장치일 수 있다. 당업자라면 알 수 있는 바와 같이, CPU(720)는 단독으로 작동하는 멀티코어/멀티프로세서 시스템 내의 단일 프로세

서일 수도 있고, 또는 클러스터 또는 서버 팜에서 작동하는 컴퓨팅 장치들의 클러스터 내의 단일 프로세서일 수 있다. CPU(720)는 데이터 통신 기반구조(710), 예를 들어 버스, 메시지 큐, 네트워크 또는 멀티코어 메시지 전달 방식에 연결될 수 있다.

[0136] 장치(700)는 또한 메인 메모리(740), 예를 들어 RAM(random access memory)을 포함할 수 있고, 또한 보조 메모리(730)를 포함할 수 있다. 보조 메모리(730), 가령, 읽기 전용 메모리(ROM)는 예를 들어 하드 디스크 드라이브 또는 이동식 저장 드라이브일 수 있다. 이러한 이동식 저장 드라이브는 예를 들어 플로피 디스크 드라이브, 자기 테이프 드라이브, 광학 디스크 드라이브, 플래시 메모리 등을 포함할 수 있다. 이 예에서 이동식 저장 드라이브는 잘 알려진 방식으로 이동식 저장 장치에서 읽기와 쓰기를 수행한다. 이동식 저장 장치는 플로피 디스크, 자기 테이프, 광학 디스크 등을 포함할 수 있으며, 이동식 저장 드라이브에 의해 판독 및 기록된다. 당업자라면 알 수 있는 바와 같이, 그러한 이동식 저장 장치는 일반적으로 컴퓨터 소프트웨어 및/또는 데이터가 저장되어 있는 컴퓨터 사용 가능 저장 매체를 포함한다.

[0137] 대안적인 구현에서, 2차 메모리(730)는 컴퓨터 프로그램 또는 다른 명령어가 장치(700)에 로드되도록 허용하는 유사한 수단을 포함할 수 있다. 이러한 수단의 예는 프로그램 카트리지 및 카트리지 인터페이스(예: 비디오 게임 장치에서 발견되는 것), 이동식 메모리 칩(예: EPROM 또는 PROM) 및 관련 소켓, 및 기타 이동식 저장 장치 및 인터페이스(소프트웨어 및 데이터를 이동식 저장 장치로부터 장치(700)로 전송할 수 있음)를 포함할 수 있다..

[0138] 장치(700)는 또한 통신 인터페이스("COM")(760)를 포함할 수 있다. 통신 인터페이스(760)는 소프트웨어 및 데이터가 장치(700)와 외부 장치 사이에서 전송될 수 있게 한다. 통신 인터페이스(760)는 모뎀, 네트워크 인터페이스(이더넷 카드와 같은), 통신 포트, PCMCIA 슬롯 및 카드, 등을 포함할 수 있다. 통신 인터페이스(760)를 통해 전송되는 소프트웨어 및 데이터는 전자, 전자기, 광학 또는 통신 인터페이스(760)에 의해 수신될 수 있는 다른 신호일 수 있는 신호의 형태일 수 있다. 이들 신호는 예를 들어 유선 또는 케이블, 광섬유, 전화선, 휴대폰 링크, RF 링크 또는 기타 통신 채널을 사용하여 구현될 수 있는, 장치(700)의 통신 경로를 통해 통신 인터페이스(760)에 제공될 수 있다.

[0139] 그러한 장비의 하드웨어 요소, 운영 체제 및 프로그래밍 언어는 본질적으로 종래의 것이며, 당업자는 이에 대해 충분히 친숙하다고 추정된다. 장치(700)는 또한 키보드, 마우스, 터치스크린, 모니터, 디스플레이, 등과 같은 입력 및 출력 장치와 연결하기 위한 입력 및 출력 포트(750)를 포함할 수 있다. 물론, 다양한 서버 기능들이 다수의 유사한 플랫폼 상에서 분산 방식으로 구현되어, 처리 부하를 분산시킬 수 있다. 또는 서버들이 하나의 컴퓨터 하드웨어 플랫폼의 적절한 프로그래밍으로 구현될 수 있다.

[0140] 본 명세서 전반에 걸쳐, 구성요소 또는 모듈에 대한 참조는 일반적으로, 하나의 기능 또는 관련 기능들의 그룹을 수행하기 위해 논리적으로 함께 그룹화될 수 있는 항목을 지칭한다. 유사한 참조 번호는 일반적으로 동일하거나 유사한 구성요소를 지칭하도록 의도된다. 구성 요소 및 모듈은 소프트웨어, 하드웨어 또는 소프트웨어와 하드웨어의 조합으로 구현될 수 있다.

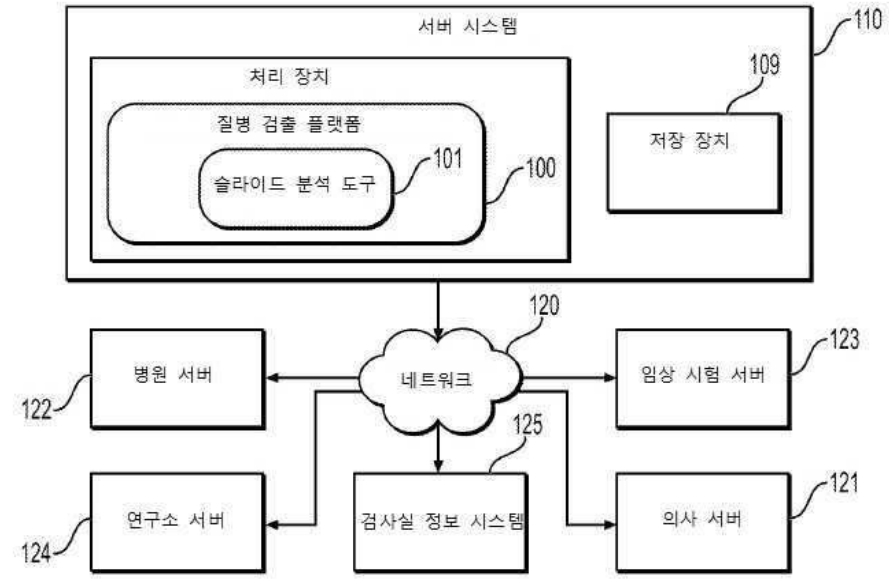
[0141] 위에서 설명한 도구, 모듈 및 기능은 하나 이상의 프로세서에 의해 수행될 수 있다. "저장소" 유형의 매체는 소프트웨어 프로그래밍을 위해 언제든지 비일시적 저장을 제공할 수 있는 다양한 반도체 메모리, 테이프 드라이브, 디스크 드라이브, 등과 같은, 컴퓨터, 프로세서, 등의 유형적 메모리 또는 관련 모듈의 일부 또는 전부를 포함할 수 있다.

[0142] 소프트웨어는 인터넷, 클라우드 서비스 공급자, 또는 기타 통신 네트워크를 통해 전달될 수 있다. 예를 들어 통신을 통해 한 컴퓨터나 프로세서에서 다른 컴퓨터나 프로세서로 소프트웨어를 로드할 수 있다. 여기에 사용된 바와 같이, 일시적이지 않은 유형적 "저장" 매체로 제한되지 않는 한, 컴퓨터 또는 기계 "판독 가능 매체"와 같은 용어는 실행을 위해 프로세서에 명령을 제공하는 데 참여하는 모든 매체를 의미한다.

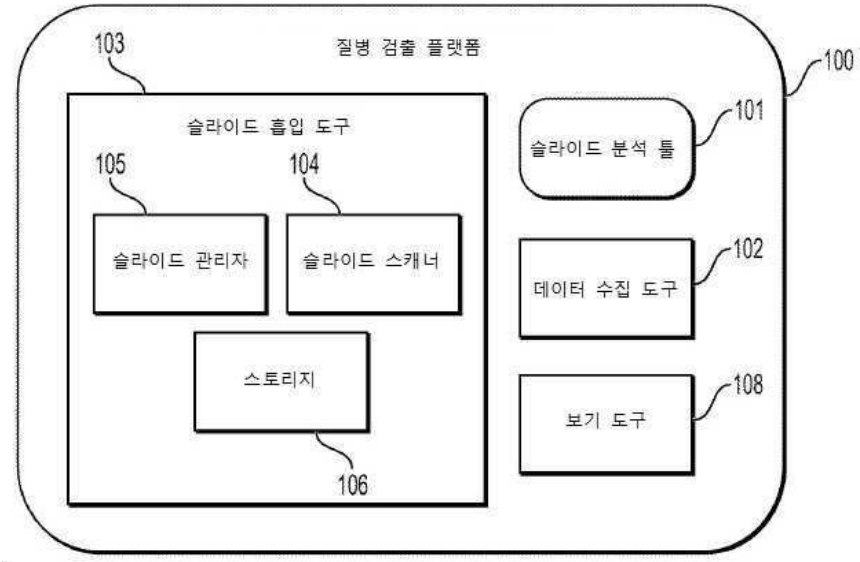
[0143] 전술한 일반적인 설명은 단지 예시적이고 설명을 위한 것이며 본 개시를 제한하지 않는다. 본 발명의 다른 실시예는 본 명세서에 개시된 본 발명의 명세서 및 실행을 고려하여 당업자에게 명백할 것이다. 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 간주되도록 의도된다.

도면

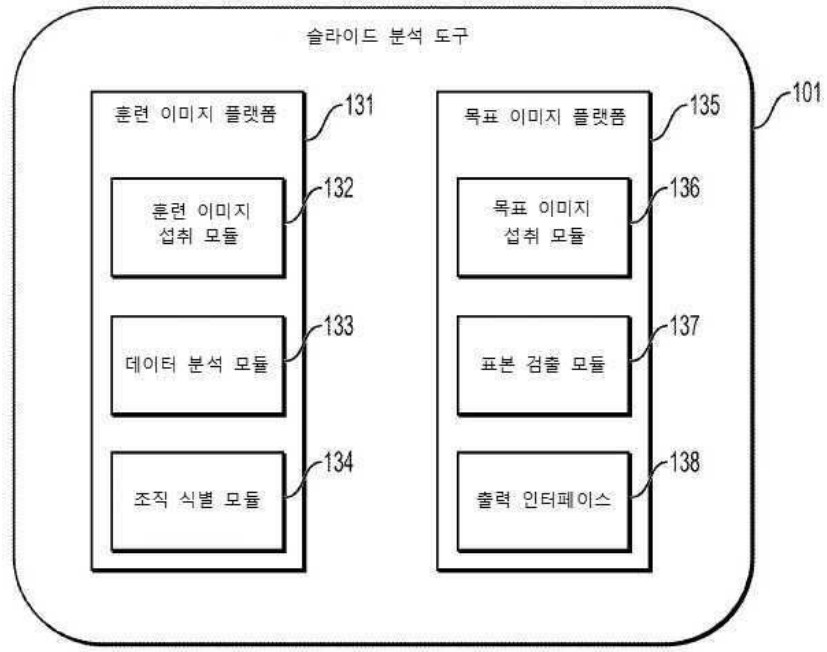
도면1a


서버 시스템
110
처리 장치
109
질병 검출 플랫폼
저장 장치
101
100
슬라이드 분석 도구
120
123
병원 서버
네트워크
임상 시험 서버
122
125
121
연구소 서버
검사실 정보 시스템
의사 서버
124

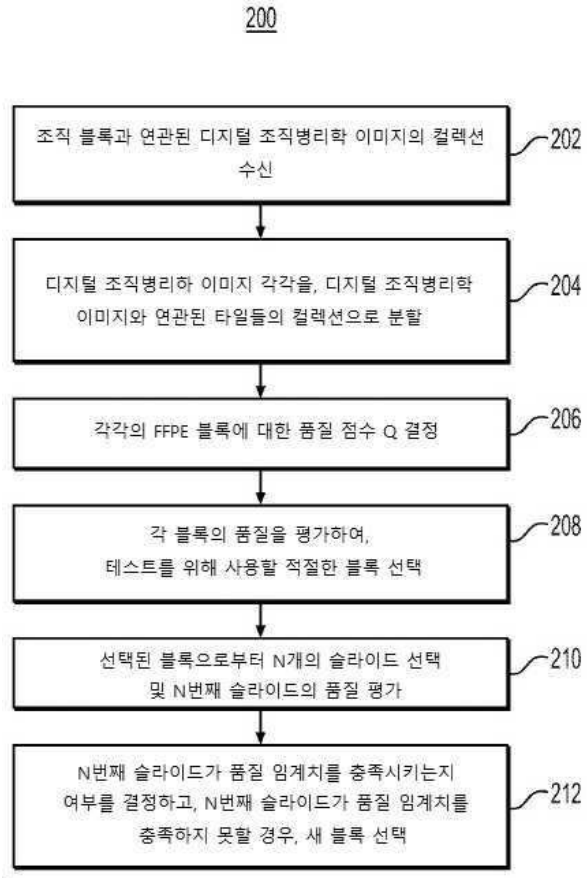
도면1b


103
질병 검출 플랫폼
100
슬라이드 흡입 도구
101
슬라이드 분석 툴
105
104
슬라이드 관리자
슬라이드 스캐너
102
데이터 수집 도구
스토리지
108
보기 도구
106

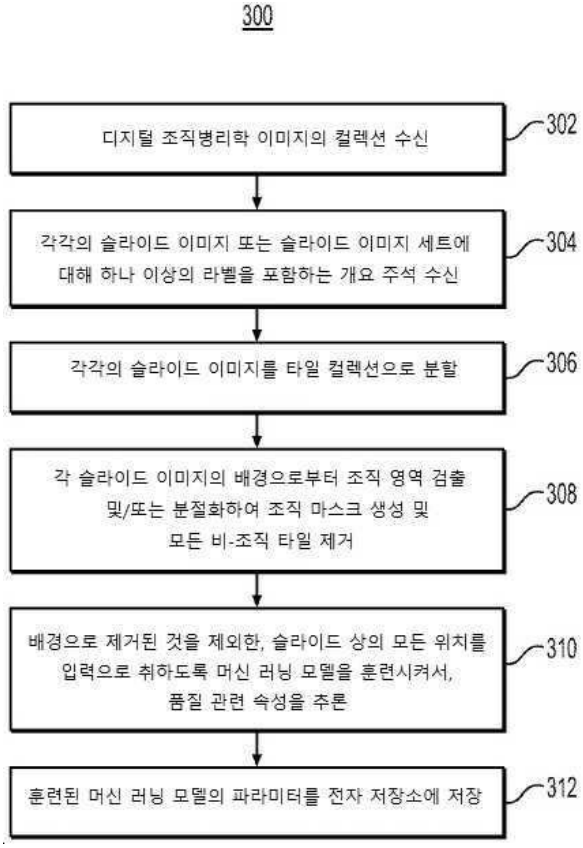
도면1c


슬라이드 분석 도구
훈련 이미지 플랫폼
131
훈련 이미지 섭취 모듈
132
데이터 분석 모듈
133
조직 식별 모듈
134
목표 이미지 플랫폼
135
목표 이미지 섭취 모듈
136
표본 검출 모듈
137
출력 인터페이스
138
101

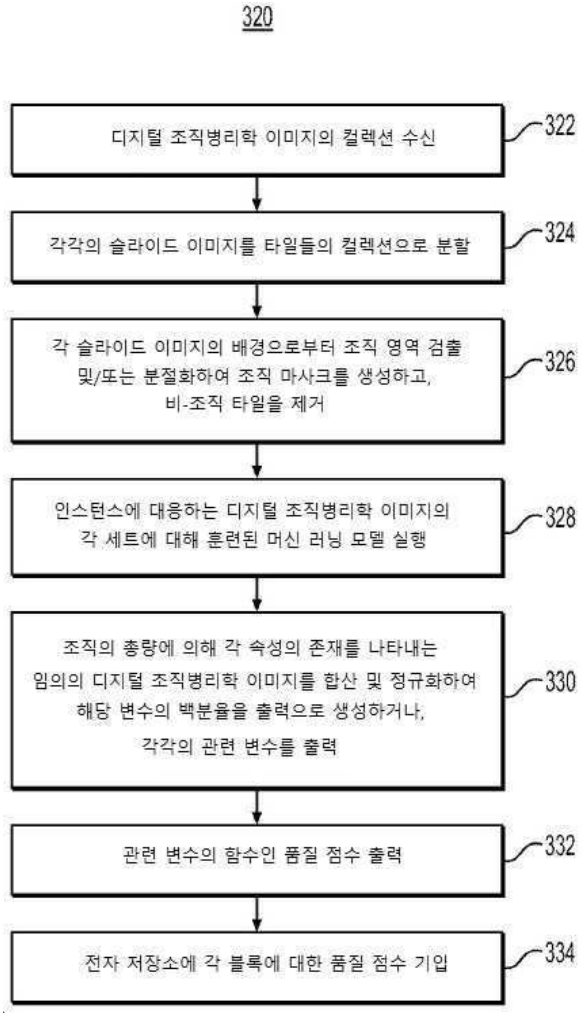
도면2


200
조직 블록과 연관된 디지털 조직병리학 이미지의 컬렉션 수신
202
디지털 조직병리하 이미지 각각을, 디지털 조직병리학 이미지와 연관된 타일들의 컬렉션으로 분할
204
각각의 FFPE 블록에 대한 품질 점수 Q 결정
206
각 블록의 품질을 평가하여, 테스트를 위해 사용할 적절한 블록 선택
208
선택된 블록으로부터 N개의 슬라이드 선택 및 N번째 슬라이드의 품질 평가
210
N번째 슬라이드가 품질 임계치를 충족시키는지 여부를 결정하고, N번째 슬라이드가 품질 임계치를 충족하지 못할 경우, 새 블록 선택
212

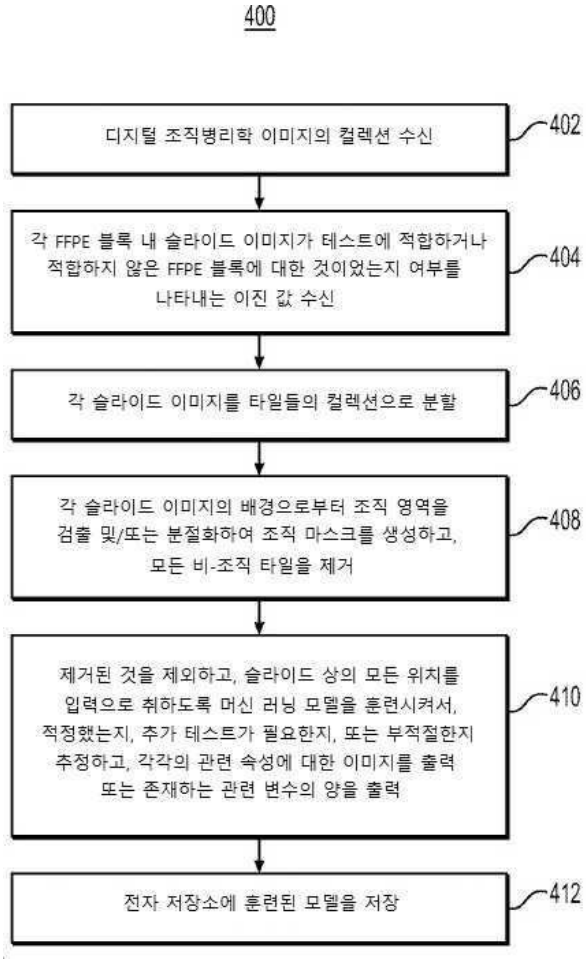
도면3a


300
디지털 조직병리학 이미지의 컬렉션 수신
302
각각의 슬라이드 이미지 또는 슬라이드 이미지 세트에 대해 하나 이상의 라벨을 포함하는 개요 주석 수신
304
각각의 슬라이드 이미지를 타일 컬렉션으로 분할
306
각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크 생성 및 모든 비-조직 타일 제거
308
배경으로 제거된 것을 제외한, 슬라이드 상의 모든 위치를 입력으로 취하도록 머신 러닝 모델을 훈련시켜서, 품질 관련 속성을 추론
310
훈련된 머신 러닝 모델의 파라미터를 전자 저장소에 저장
312

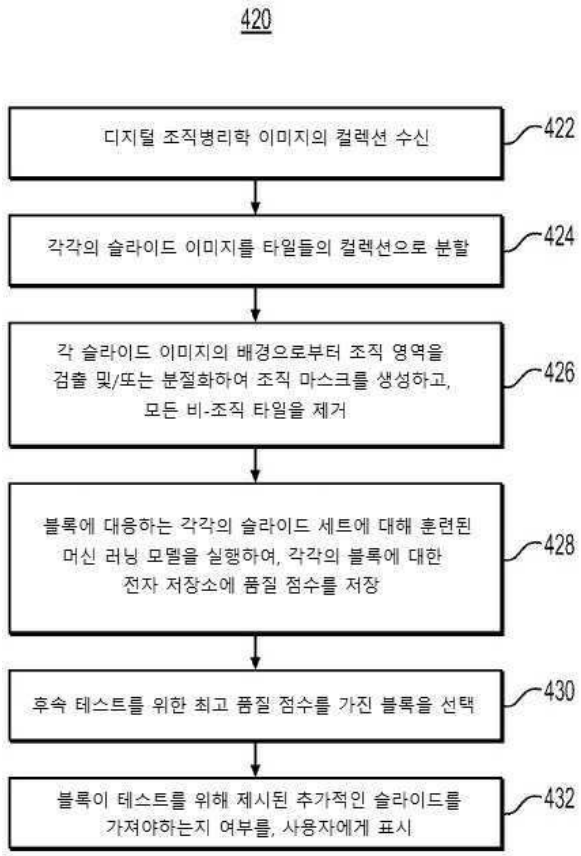
도면3b


320
디지털 조직병리학 이미지의 컬렉션 수신
322
각각의 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할
324
각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역 검출 및/또는 분절화하여 조직 마사크를 생성하고, 비-조직 타일을 제거
326
인스턴스에 대응하는 디지털 조직병리학 이미지의 각 세트에 대해 훈련된 머신 러닝 모델 실행
328
조직의 총량에 의해 각 속성의 존재를 나타내는 임의의 디지털 조직병리학 이미지를 합산 및 정규화하여 해당 변수의 백분율을 출력으로 생성하거나, 각각의 관련 변수를 출력
330
관련 변수의 함수인 품질 점수 출력
332
전자 저장소에 각 블록에 대한 품질 점수 기입
334

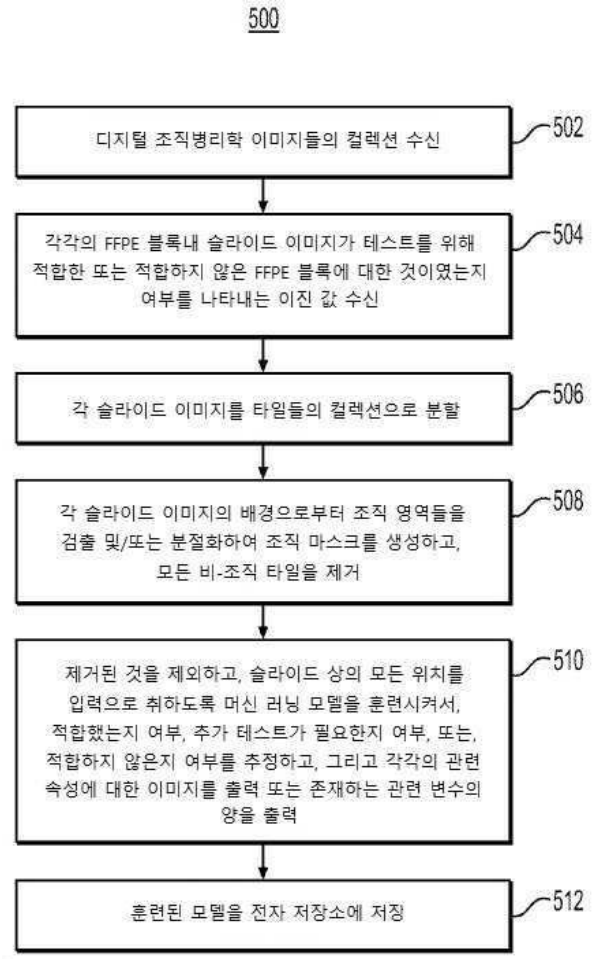
도면4a


400
디지털 조직병리학 이미지의 컬렉션 수신
402
각 FFPE 블록 내 슬라이드 이미지가 테스트에 적합하거나 적합하지 않은 FFPE 블록에 대한 것이었는지 여부를 나타내는 이진 값 수신
404
각 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할
406
각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고, 모든 비-조직 타일을 제거
408
제거된 것을 제외하고, 슬라이드 상의 모든 위치를 입력으로 취하도록 머신 러닝 모델을 훈련시켜서, 적정했는지, 추가 테스트가 필요한지, 또는 부적절한지 추정하고, 각각의 관련 속성에 대한 이미지를 출력 또는 존재하는 관련 변수의 양을 출력
410
전자 저장소에 훈련된 모델을 저장
412

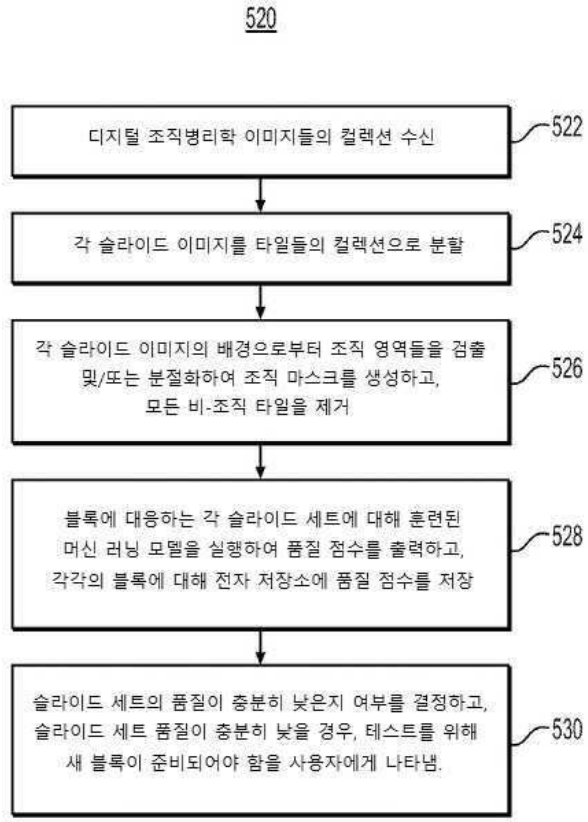
도면4b


420
디지털 조직병리학 이미지의 컬렉션 수신
422
각각의 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할
424
각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고, 모든 비-조직 타일을 제거
426
블록에 대응하는 각각의 슬라이드 세트에 대해 훈련된 머신 러닝 모델을 실행하여, 각각의 블록에 대한 전자 저장소에 품질 점수를 저장
428
후속 테스트를 위한 최고 품질 점수를 가진 블록을 선택
430
블록이 테스트를 위해 제시된 추가적인 슬라이드를 가져야하는지 여부를, 사용자에게 표시
432

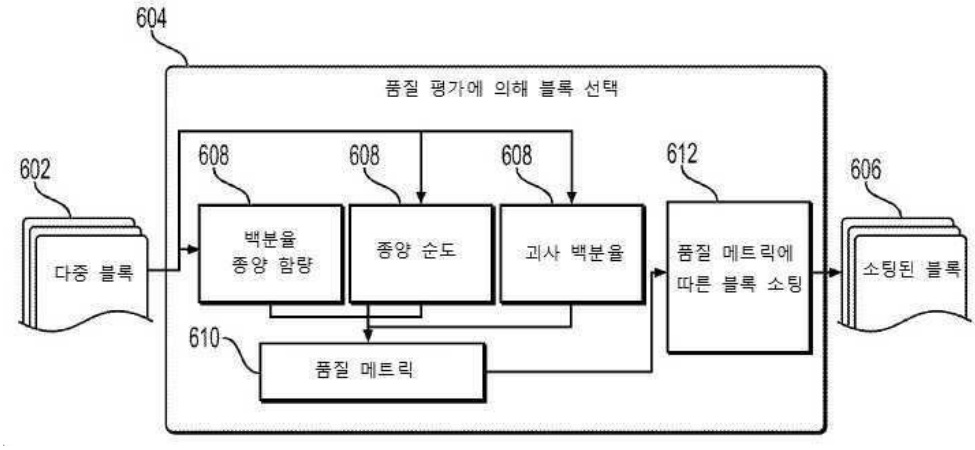
도면5a


500
디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션 수신
502
각각의 FFPE 블록내 슬라이드 이미지가 테스트를 위해 적합한 또는 적합하지 않은 FFPE 블록에 대한 것이였는지 여부를 나타내는 이진 값 수신
504
각 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할
506
각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역들을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고, 모든 비-조직 타일을 제거
508
제거된 것을 제외하고, 슬라이드 상의 모든 위치를 입력으로 취하도록 머신 러닝 모델을 훈련시켜서, 적합했는지 여부, 추가 테스트가 필요한지 여부, 또는, 적합하지 않은지 여부를 추정하고, 그리고 각각의 관련 속성에 대한 이미지를 출력 또는 존재하는 관련 변수의 양을 출력
510
훈련된 모델을 전자 저장소에 저장
512

도면5b


520
디지털 조직병리학 이미지들의 컬렉션 수신
522
각 슬라이드 이미지를 타일들의 컬렉션으로 분할
524
각 슬라이드 이미지의 배경으로부터 조직 영역들을 검출 및/또는 분절화하여 조직 마스크를 생성하고, 모든 비-조직 타일을 제거
526
블록에 대응하는 각 슬라이드 세트에 대해 훈련된 머신 러닝 모델을 실행하여 품질 점수를 출력하고, 각각의 블록에 대해 전자 저장소에 품질 점수를 저장
528
슬라이드 세트의 품질이 충분히 낮은지 여부를 결정하고, 슬라이드 세트 품질이 충분히 낮을 경우, 테스트를 위해 새 블록이 준비되어야 함을 사용자에게 나타냄.
530

도면6


604
품질 평가에 의해 블록 선택
602
다중 블록
608
백분율 종양 함량
608
종양 순도
608
괴사 백분율
612
품질 메트릭에 따른 블록 소팅
606
소팅된 블록
610
품질 메트릭

도면7

