



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0030202
(43) 공개일자 2023년03월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G16B 40/20 (2019.01) G16B 45/00 (2019.01)
G16B 5/00 (2019.01) G16H 50/50 (2018.01)
(52) CPC특허분류
G16B 40/20 (2019.02)
G16B 45/00 (2019.02)
(21) 출원번호 10-2021-0112136
(22) 출원일자 2021년08월25일
심사청구일자 2021년08월25일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암
동5가)
(72) 발명자
곽진태
서울특별시 송파구 오금로 87, 1102호(방이동, 잠
실리시온)
(74) 대리인
송인호, 윤형근, 최관락

전체 청구항 수 : 총 7 항

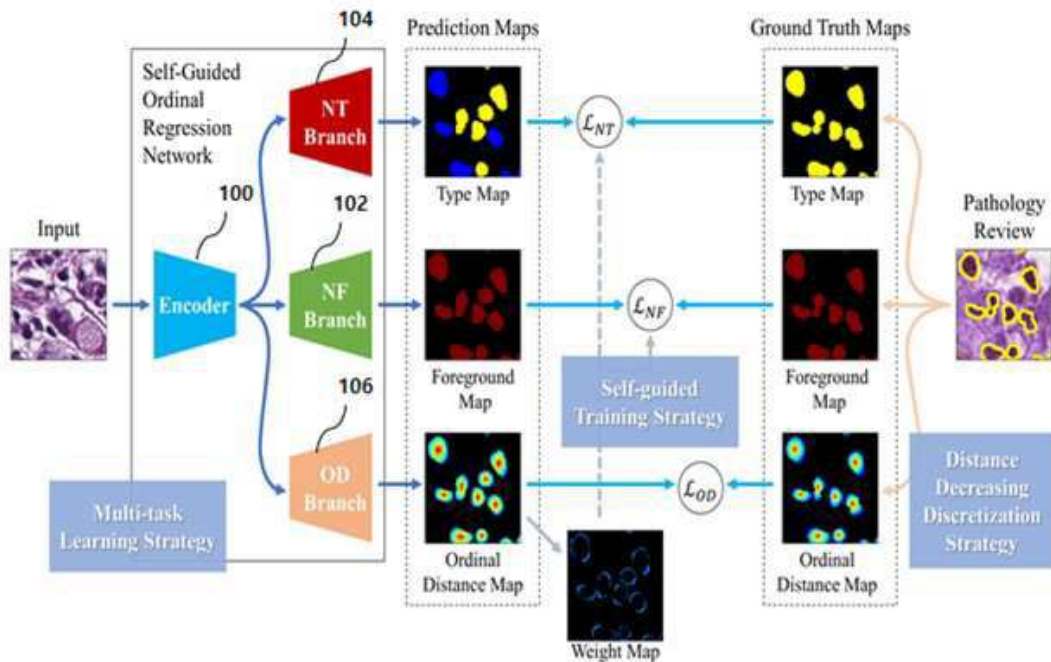
(54) 발명의 명칭 자가 학습식 순서형 회귀 네트워크를 이용한 세포핵 영역화 및 유형 분류 방법 및 장치

(57) 요약

본 발명은 자가 학습식 순서형 회귀 네트워크를 이용한 세포핵 영역화 및 유형 분류 방법 및 장치를 개시한다. 본 발명에 따르면, 프로세서; 및 상기 프로세서에 연결되는 메모리를 포함하되, 상기 메모리는, 병리 이미지를 입력 받고, 인코더를 통해 상기 병리 이미지로부터 특징 맵을 추출하고, 상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 전경

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지의 배경으로부터 세포핵에 상응하는 픽셀을 검출하는 세포핵 전경 예측 과정을 수행하고, 상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 유형 분류 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵의 유형을 픽셀 단위로 분류하는 세포핵 유형 분류 과정을 수행하고, 거리 기반 순서 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵을 중심점으로부터 경계선까지의 거리에 따라 복수의 계층으로 분할하고, 상기 분할된 복수의 계층에 순서 레이블을 부여하는 거리 기반 순서 예측 과정을 수행하고, 상기 거리 기반 순서 예측 과정에서 예측된 상기 세포핵의 경계선에 인접한 계층들을 통해 생성되는 가중치 맵을 상기 세포핵 전경 예측 디코더 및 세포핵 유형 분류 디코더에 적용하여 세포핵 영역화 및 세포핵 유형 분류를 수행하도록, 상기 프로세서에 의해 실행되는 프로그램 명령어들을 저장하는 세포핵 영역화 및 유형 분류가 제공된다.

(52) CPC특허분류

G16B 5/00 (2019.02)

G16H 50/50 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711128258
과제번호	2021R1A2C2014557
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	고해상도 디지털 병리 영상 데이터를 위한 다중 스케일 다층 그래프 인공지능 기술

개발

기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교 산학협력단
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711121777
과제번호	2020K1A3A1A74114867
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	국가간협력기반조성(R&D)
연구과제명	이종 의료 데이터를 위한 비지도 학습 인공지능 기술개발
기 여 율	1/2
과제수행기관명	고려대학교 산학협력단
연구기간	2020.11.30 ~ 2021.11.29

명세서

청구범위

청구항 1

자가 학습식 순서형 회귀 네트워크를 이용한 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치로서,
프로세서; 및
상기 프로세서에 연결되는 메모리를 포함하되,
상기 메모리는,
병리 이미지를 입력 받고,
인코더를 통해 상기 병리 이미지로부터 특징 맵을 추출하고,
상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 전경 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지의 배경으로부터 세포핵에 상응하는 픽셀을 검출하는 세포핵 전경 예측 과정을 수행하고,
상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 유형 분류 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵의 유형을 픽셀 단위로 분류하는 세포핵 유형 분류 과정을 수행하고,
거리 기반 순서 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵을 중심점으로부터 경계선까지의 거리에 따라 복수의 계층으로 분할하고, 상기 분할된 복수의 계층에 순서 레이블을 부여하는 거리 기반 순서 예측 과정을 수행하고,
상기 거리 기반 순서 예측 과정에서 예측된 상기 세포핵의 경계선에 인접한 계층들을 통해 생성되는 가중치 맵을 상기 세포핵 전경 예측 디코더 및 세포핵 유형 분류 디코더에 적용하여 세포핵 영역화 및 세포핵 유형 분류를 수행하도록,
상기 프로세서에 의해 실행되는 프로그램 명령어들을 저장하는 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 거리 기반 순서 예측 디코더는, 거리 감소 이산화 방법을 통해 상기 복수의 계층 각각에 대한 문턱 값을 계산하고, 상기 계산된 문턱 값을 통해 상기 세포핵의 경계선으로부터 중심점까지의 서로 다른 구간 길이로 순서 레이블을 부여하는 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치.

청구항 3

제2항에 있어서,
상기 문턱 값은 상기 중심점에서 상기 경계선으로 갈수록 큰 값을 가지며, 상기 복수의 계층 각각의 구간은 0 내지 1 범위 중 하나의 값으로 정규화되는 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 세포핵 영역화를 위해 상기 세포핵 전경 예측 과정의 결과와 상기 세포핵의 복수의 계층 중 하나와의 교집합을 통해 세포핵 시드를 결정하고, maker-controlled watershed 방법을 적용하는 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치.

청구항 5

제1항에 있어서,
상기 세포핵의 복수의 계층은 상기 경계선에서 상기 중심점으로 제1 내지 제n 의 계층을 포함하며, 상기 가중치

맵은 상기 경계선에 인접한 제1 및 제2 계층에 가중치 계수를 부여하여 생성되는 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 제1 계층의 가중치 계수가 상기 제2 가중치 계수보다 크게 설정되는 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치.

청구항 7

프로세서 및 메모리를 포함하는 장치에서 세포핵 영역화 및 유형 분류를 수행하는 방법으로서,

병리 이미지를 입력 받는 단계;

인코더를 통해 상기 병리 이미지로부터 특징 맵을 추출하는 단계;

상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 전경 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지의 배경으로부터 세포핵에 상응하는 픽셀을 검출하는 세포핵 전경 예측 과정을 수행하는 단계;

상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 유형 분류 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵의 유형을 픽셀 단위로 분류하는 세포핵 유형 분류 과정을 수행하는 단계;

거리 기반 순서 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵을 중심점으로부터 경계선까지의 거리에 따라 복수의 계층으로 분할하고, 상기 분할된 복수의 계층에 순서 레이블을 부여하는 거리 기반 순서 예측 과정을 수행하는 단계; 및

상기 거리 기반 순서 예측 과정에서 예측된 상기 세포핵의 경계선에 인접한 계층들을 통해 생성되는 가중치 맵을 상기 세포핵 전경 예측 디코더 및 세포핵 유형 분류 디코더에 적용하여 세포핵 영역화 및 세포핵 유형 분류를 수행하는 단계를 포함하는 세포핵 영역화 및 유형 분류 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 자가 학습식 순서형 회귀 네트워크를 이용한 세포핵 영역화와 유형 분류 방법 및 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 환자에 대한 병리 이미지에서 세포핵의 영역화를 수행하고, 각 세포핵의 유형을 분류할 수 있는 모델에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 병리 진단은 질병 진단에서 가장 핵심적인 역할을 수행하는 의학 분야로서, 세포 조직에 대한 병리 전문의의 조직학적 분석을 통해 이루어진다.

[0003] 조직학적 분석에서 세포핵은 질병의 유무, 발생 기전 등 질병에 대한 다양하고 상세한 정보를 제공할 수 있다.

[0004] 하나의 병리 이미지에 수백, 수천 개 이상의 세포핵이 존재하기 때문에 이를 사람이 일일이 관찰하고 분석하는 것은 매우 비효율적이다.

[0005] 따라서 최근 컴퓨터를 이용한 자동화된 분석 기술이 제안되고 있고 이는 병리 진단의 효율을 높일 수 있는 최적의 방법이다.

[0006] 그러나, 종래의 세포핵 관련 연구는 병리 이미지에서 세포핵을 자동으로 검출하는 세포핵 영역화(segmentation)에만 집중되어 있다.

[0007] 세포핵 영역화는 개별 세포핵의 위치, 형태 정보 등을 제공할 수 있으나, 세포핵에는 매우 다양한 유형이 존재하며 서로 다른 유형의 세포핵은 질병 진단에서 다른 의미를 가진다.

[0008] 즉, 병리 이미지 분석에서 세포핵 영역화와 더불어 세포핵 유형 분류가 매우 중요하나 아직까지 세포핵 유형 분

류는 연구가 미진한 부분이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 미국공개특허공보 2006-0127881

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 상기한 종래기술의 문제점을 해결하기 위해, 본 발명은 세포핵 영역화뿐만 아니라 세포핵 유형 분류 성능을 향상시킬 수 있는 자가 학습식 순서형 회귀 네트워크를 이용한 세포핵 영역화와 유형 분류 방법 및 장치를 제안하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기한 바와 같은 목적을 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 자가 학습식 순서형 회귀 네트워크를 이용한 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치로서, 프로세서; 및 상기 프로세서에 연결되는 메모리를 포함하되, 상기 메모리는, 병리 이미지를 입력 받고, 인코더를 통해 상기 병리 이미지로부터 특징 맵을 추출하고, 상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 전경 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지의 배경으로부터 세포핵에 상응하는 픽셀을 검출하는 세포핵 전경 예측 과정을 수행하고, 상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 유형 분류 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵의 유형을 픽셀 단위로 분류하는 세포핵 유형 분류 과정을 수행하고, 거리 기반 순서 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵을 중심점으로부터 경계선까지의 거리에 따라 복수의 계층으로 분할하고, 상기 분할된 복수의 계층에 순서 레이블을 부여하는 거리 기반 순서 예측 과정을 수행하고, 상기 거리 기반 순서 예측 과정에서 예측된 상기 세포핵의 경계선에 인접한 계층들을 통해 생성되는 가중치 맵을 상기 세포핵 전경 예측 디코더 및 세포핵 유형 분류 디코더에 적용하여 세포핵 영역화 및 세포핵 유형 분류를 수행하도록, 상기 프로세서에 의해 실행되는 프로그램 명령어들을 저장하는 세포핵 영역화 및 유형 분류 장치가 제공된다.

[0012] 상기 거리 기반 순서 예측 디코더는, 거리 감소 이산화 방법을 통해 상기 복수의 계층 각각에 대한 문턱 값을 계산하고, 상기 계산된 문턱 값을 통해 상기 세포핵의 경계선으로부터 중심점까지의 서로 다른 구간 길이로 순서 레이블을 부여할 수 있다.

[0013] 상기 문턱 값은 상기 중심점에서 상기 경계선으로 갈수록 큰 값을 가지며, 상기 복수의 계층 각각의 구간은 0 내지 1 범위 중 하나의 값으로 정규화될 수 있다.

[0014] 상기 세포핵 영역화를 위해 상기 세포핵 전경 예측 과정의 결과와 상기 세포핵의 복수의 계층 중 하나와의 교집합을 통해 세포핵 시드를 결정하고, maker-controlled watershed 방법을 적용할 수 있다.

[0015] 상기 세포핵의 복수의 계층은 상기 경계선에서 상기 중심점으로 제1 내지 제n의 계층을 포함하며, 상기 가중치 맵은 상기 경계선에 인접한 제1 및 제2 계층에 가중치 계수를 부여하여 생성될 수 있다.

[0016] 상기 제1 계층의 가중치 계수가 상기 제2 가중치 계수보다 크게 설정될 수 있다.

[0017] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 프로세서 및 메모리를 포함하는 장치에서 세포핵 영역화 및 유형 분류를 수행하는 방법으로서, 병리 이미지를 입력 받는 단계; 인코더를 통해 상기 병리 이미지로부터 특징 맵을 추출하는 단계; 상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 전경 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지의 배경으로부터 세포핵에 상응하는 픽셀을 검출하는 세포핵 전경 예측 과정을 수행하는 단계; 상기 특징 맵을 입력 받은 세포핵 유형 분류 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵의 유형을 픽셀 단위로 분류하는 세포핵 유형 분류 과정을 수행하는 단계; 거리 기반 순서 예측 디코더를 통해 상기 병리 이미지에 포함되는 세포핵을 중심점으로부터 경계선까지의 거리에 따라 복수의 계층으로 분할하고, 상기 분할된 복수의 계층에 순서 레이블을 부여하는 거리 기반 순서 예측 과정을 수행하는 단계; 및 상기 거리 기반 순서 예측 과정에서 예측된 상기 세포핵의 경계선에 인접한 계층들을 통해 생성되는 가중치 맵을 상기 세포핵 전경 예측 디코더 및 세포핵 유형 분류 디코더에 적용하여 세포핵 영역화 및 세포핵 유형 분류를 수행하는 단계를 포함하는 세포핵 영역화 및 유형 분류 방법이 제공

된다.

발명의 효과

[0018] 본 발명에 따르면, 세포핵의 특성을 반영한 세포핵 영역화와 세포핵 유형 분류 딥러닝 인공지능 모델 개발을 통해 보다 정확한 세포핵 영역화와 유형 분류를 수행할 수 있고, 세포핵 및 세포조직의 자동화된 처리 및 분석을 통해 이와 연관된 질병 진단 및 예후 예측에 활용할 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 본 발명에 따르면, 세포핵의 특성을 반영한 세포핵 영역화와 세포핵 유형 분류 딥러닝 인공지능 모델 개발을 통해 보다 정확한 세포핵 영역화와 유형 분류를 수행할 수 있고, 세포핵 및 세포조직의 자동화된 처리 및 분석을 통해 이와 연관된 질병 진단 및 예후 예측에 활용할 수 있는 장점이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 발명은 다양한 변형을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세하게 설명하고자 한다.

[0021] 그러나, 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변형, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0023] 도 1 내지 도 2는 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따른 세포핵 영역화 및 유형 분류 네트워크의 상세 구성을 도시한 도면이다.

[0024] 도 1 내지 도 2에 도시된 바와 같이, 본 실시예에 따른 네트워크는 자가 학습식 순서형 회귀 네트워크이며, 인코더(100) 및 복수의 디코더(102 내지 106)를 포함할 수 있다.

[0025] 인코더(100)는 병리 이미지를 입력으로 하여 세포핵 영역화(segmentation) 및 세포핵 분류(classification)와 관련하여 병리 이미지를 특성화할 수 있는 고차원적 특징을 추출한다.

[0026] 도 2에 도시된 바와 같이, 본 실시예에 따른 인코더(100)는 2개의 컨볼루션 블록(200, 214)과 6개의 모바일 역전 병목 컨볼루션 블록(mobile inverted bottleneck convolution, MB 컨볼루션 블록, 202 내지 212)으로 구성된다.

[0027] 인코더(100)에는 일련의 1×1 확장 포인트별 컨볼루션(expansion point-wise convolution), $k \times k$ 깊이별 구별가능 컨볼루션(depth-wise separable convolution), 1×1 프로젝트 포인트별 컨볼루션(project point-wise convolution)이 포함된다.

[0028] 첫 번째 컨볼루션 블록(200)은 입력된 병리 이미지의 컨텍스트 정보를 보존하기 위해 유효한 컨볼루션 대신 3×3 커널이 포함된 패딩 컨볼루션을 사용한다.

[0029] 후속하는 6개의 MB 컨볼루션 블록(202 내지 212)은 squeeze 및 excitation을 이용하여 채널별 독립성을 통합한다.

[0030] 제1 MB 컨볼루션 블록(202)은 1의 확장 비율과 3×3 깊이 구별가능 컨볼루션을 사용한다.

[0031] 나머지 MB 컨볼루션 블록(204 내지 212)은 6의 확장 비율을 사용한다.

[0032] 3×3 깊이 구별가능 컨볼루션은 각각 두 번째(204), 네 번째(208) 및 여섯 번째(212) MB 컨볼루션 블록에 적용되고, 5×5 깊이 구별가능 컨볼루션은 세 번째(206) 및 다섯 번째(210) MB 컨볼루션 블록에 적용된다.

[0033] 두 번째, 세 번째, 네 번째, 다섯 번째 MB 컨볼루션 블록은 각각 3, 2, 3, 7번 반복된다. 마지막 컨볼루션 블록(214)은 1×1 컨볼루션 연산을 수행하여 1024개의 채널을 갖는 특징 맵을 출력한다.

[0034] 본 실시예에 따른 인코더(100)은 3개의 디코더(102 내지 106)에 연결된다.

[0035] 본 실시예에 따른 디코더는 세포핵 전경(nuclear foreground, NF) 예측 디코더(102), 세포핵 유형(nuclear type, NT) 예측 디코더(104), 거리 기반 순서(ordinal distance regression, OD) 예측 디코더(106)를 포함하며, 이하에서는 상기한 디코더를 NF 브랜치, NT 브랜치 및 OD 브랜치로도 표기한다.

- [0036] 세포핵 전경 예측 디코더(102)는 병리 이미지의 배경으로부터 세포핵에 해당하는 픽셀을 검출한다.
- [0037] 세포핵 전경 예측 디코더(102)는 병리 이미지에서 세포핵에 해당하는 픽셀을 식별하며, 세포핵을 개별 인스턴스로 분리하지 않고, 그 유형을 결정하지도 않는다.
- [0038] 세포핵 유형 분류 디코더(104)는 각 픽셀 단위로 세포핵 유형 분류를 수행한다.
- [0039] 거리 기반 순서 예측 디코더(106)는 각 세포핵을 중심점으로부터 경계선까지의 거리에 따라 복수의 계층으로 나누고, 각 계층에 순서 레이블을 부여한다.
- [0040] 도 2에 도시된 바와 같이, 본 실시예에 따른 디코더(102 내지 106)은 동일한 구조를 갖는다.
- [0041] 도 2에 도시된 바와 같이, 본 실시예에 따른 디코더(102 내지 106)는 3개 세트의 업샘플링 블록(220), 멀티스케일 블록(222) 및 3×3 컨볼루션 블록(224)과, 한 세트의 5×5 컨볼루션 블록(226), 업샘플링 블록(220), 5×5 컨볼루션 블록(226) 및 1×1 컨볼루션 블록(228)을 포함한다.
- [0042] 업샘플링 블록(220)은 공간 크기를 두 배로 늘리고, 멀티스케일 블록(222)은 3×3 및 5×5 커널과 결합하여 확장 계수(dilation factor, D)가 1과 2인 확장(dilated) 컨볼루션을 통해 멀티스케일에 걸쳐 세포핵의 특징을 캡처한다.
- [0043] 멀티스케일 블록(222)을 제외한 모든 블록은 이미지 테두리 근처의 잘못된 예측을 방지하기 위해 유효(valid) 컨볼루션을 사용한다.
- [0044] 유효 컨볼루션으로 인해 입력된 병리 이미지 크기가 270×270 픽셀일 때 3개의 디코더(102 내지 106)로의 분기 출력의 공간 크기는 76×76 픽셀이다.
- [0045] 세포핵 전경 예측 디코더(102)의 출력은 배경용 채널과 세포핵 픽셀 또는 순서 레이블용 채널을 포함한다.
- [0046] 세포핵 유형 분류 디코더(104)의 출력은 C+1 채널로 구성되고, 여기서 C는 세포핵의 유형 수이다.
- [0047] 거리 기반 순서 예측 디코더(106)의 출력은 2K 채널을 포함하고, 여기서 K는 순서 레이블의 카디널리티(cardinality)이다.
- [0048] 전술한 바와 같이, 거리 기반 순서 예측 디코더(106)는 세포핵을 중심점으로부터 경계선까지의 거리에 따라 복수의 계층으로 나누고, 각 계층에 부여된 순서 레이블을 예측한다.
- [0049] 순서 레이블은 중심점에 가까울수록 높아지는 방식으로 부여되며, 거리 기반 순서 예측(순서형 회귀 학습)의 목적은 세포핵 픽셀당 각 계층에 해당하는 순서 레이블을 예측하는 것이다.
- [0050] 본 실시예에 따르면 세포핵을 계층화하고 순서 레이블을 부여하기 위해 거리 감소 이산화(Distance Decreasing Discretization) 방법을 제안한다.
- [0051] 거리 감소 이산화 방법은 세포핵의 중심점에서 경계선까지 서로 다른 구간으로 계층화하는 방법이다.
- [0052] 세포핵 중심점으로부터 경계선까지의 거리는 유클리드 거리 함수 등을 이용하여 결정된다.
- [0053] 순서 레이블 예측에서 계산된 거리는 0 내지 1 정규화를 통해 개별 세포핵에서 중심점으로부터 가장 먼 거리가 1이 된다.
- [0054] 본 실시예에 따르면, 거리 구간[0,1]을 K개의 구별되는 이산 하위 구간으로 양자화하여 중심점에 접근할 때 구간의 길이가 감소하도록 한다.
- [0055] 보다 상세하게, 아래의 수학적식을 통해 복수의 계층 분할을 위한 문턱 값을 계산한다.

수학식 1

$$t_i = e^{\lfloor \ln 2 * (1 - \frac{i}{K}) \rfloor} - 1, i = 0, 1, 2, \dots, K$$

- [0057] 또한, 계산된 문턱 값을 통해 아래와 같이 각 픽셀 x에 대해 순서 레이블을 부여한다.

수학식 2

$$y_j^o = o_i, \text{ if } t_i < d(x_j) \leq t_{i-1}$$

[0058]

즉, 경계선으로부터 중심점까지의 순서 레이블 $o_1, o_2, \dots, o_K$ 를 부여한다.

[0059]

여기서, x_j 와 y_j^o 는 j 번째 세포핵 픽셀과 정답(ground truth) 순서 레이블을 나타내고, $d(x_j)$ 는 세포핵의 중심점까지의 정규화된 유클리드 거리이다. 순서 레이블 $O = \{o_1, o_2, \dots, o_K\}$ 은 $o_K > o_{K-1} > \dots > o_1$ 으로 순서가 부여된다.

[0060]

도 3은 본 실시예에 따른 거리 감소 이산화 방법을 나타낸 도면이다.

[0061]

세포핵은 그 형태가 매우 다양하며, 다양한 형태적인 특성은 대개 세포핵의 외부 영역(경계선 인접 영역)에 의해 결정되고, 내부 영역(중심점 영역)은 대부분 비슷한 특성을 보인다.

[0062]

상기한 바와 같은 거리 감소 이산화 방법을 통해 세포핵을 계층화하면 세포핵의 내부는 계층화된 영역들이 원형의 형태를 가지게 되고, 세포핵의 불규칙한 형태는 외부 표면을 나타내는 제1 내지 제2 계층(o_1 내지 o_2)들에 의해 표현된다.

[0063]

따라서, 거리 감소 이산화 방법은 서로 다른 특성을 가진 세포핵의 영역들을 나누어서 처리할 수 있게 해준다. 또한 그 결과를 이용하여 세포핵 영역화와 유형 분류에 활용할 수 있다.

[0064]

본 실시예에 따르면, K 개의 구분된 순서 레이블을 갖는 순서형 회귀 문제를 간략화하기 위해 K 이진 분류 문제로 변환한다.

[0065]

각 순서 레이블 o_i 에 대해 세포핵 픽셀 x_j 가 o_i 보다 높은 순위를 갖는지 여부를 확인하기 위한 이진 분류기 b^{o_i} 를 구성한다.

[0066]

각 이진 분류기 b^{o_i} 에 대해, 세포핵 픽셀 x_j 마다 다음과 같이 정답 이진 분류 레이블을 생성한다.

[0067]

수학식 3

$$y_j^{o_i} = \begin{cases} 1, & \text{if } y_j^o > o_i \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

[0068]

추론 과정에서, 다음과 같이 이진 분류 결과의 누적을 통해 세포핵 픽셀 x'_j 의 순서 레이블을 예측한다.

[0069]

수학식 4

$$l_j^o = \sum_{i=1}^K l_j^{o_i}$$

[0070]

$$l_j^{o_i} = 1 [p_j^{o_i} \geq 0.5]$$

[0071]

여기서, l_j^o 는 x'_j 에 대한 예측된 순서 레이블이고, $p_j^{o_i}$ 는 x'_j 에 대한 이진 분류기 b^{o_i} 의 예측이고, $l_j^{o_i} \in \{0, 1\}$ 은 x'_j 에 대한 이진 분류기 b^{o_i} 의 이진 분류 결과이고, 1 은 인디케이터 함수이다.

[0072]

[0073] 예를 들어, 세포핵 영역화를 위해 세포핵 전경 예측 결과와 세포핵 내부 계층(예를 들어, o_4)의 교집합을 통해 세포핵 시드(seed)를 확보하고, maker-controlled watershed 방법을 적용하여 세포핵 영역화(segmentation)를 수행한다.

[0074] 세포핵 영역화를 완료한 후, 각 세포핵에 대해 세포핵 유형 분류 디코더(104)의 출력 값으로부터 가장 빈번하게 예측된 세포핵 유형을 찾아내고, 이를 해당 세포핵에 대한 유형으로 확정한다.

[0075] 본 실시예에 따른 네트워크의 전체 손실 함수는 다음과 같다.

수학식 5

$$[0076] \mathcal{L} = \mathcal{L}_{NF} + \mathcal{L}_{OD} + \mathcal{L}_{NT}$$

[0077] 여기서, $\mathcal{L}_{NF}$, $\mathcal{L}_{OR}$, and $\mathcal{L}_{NT}$ 는 각각 NF, OD, and NT 브랜치들의 손실함수이다.

[0078] 여기서, (x, y) 를 이미지-정답 레이블 페어라 하고, 여기서, $x = \{x_j\}_{j=1}^N$ 는 N개의 픽셀들을 포함하고, $y = \{y^{NF}, y^{OD}, y^{NT}\}$ 3개의 브랜치에 대한 정답을 포함하고, $y^{OD} = \left\{ \left\{ y_j^{o_i} \right\}_{i=1}^K \right\}_{j=1}^N$ 이다.

[0079] 상기한 바와 같이 정답이 주어졌을 때, 각 브랜치에 대한 손실 함수가 계산된다.

[0080] OD 브랜치에 대해, 교차 엔트로피 손실로서의 $\mathcal{L}_{OD}$ 는 다음과 같이 정의된다.

수학식 6

$$[0081] \mathcal{L}_{OD} = -\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^K \lambda^{o_i} 1[l_j^{o_i} = y_j^{o_i}] \log(p_j^{o_i})$$

[0082] 여기서, λ^{o_i} 는 순서 레이블 o_i 에 대한 가중치 계수를 나타내고, λ^{o_i} 는 $i = 1$ 이면 3, 2이면 2로 그렇지 않으면 0으로 설정된다. 즉, 가중치 계수는 세포핵의 경계선에 인접한 계층인 제1 내지 제2 계층(o_1 내지 o_2)에서 높은 값을 갖는다.

[0083] 본 실시예에 따른 OD 브랜치 $\{o_i\}_{i=1}^K$ 의 역할은 $\mathcal{L}_{OD}$ 를 계산하는 것뿐만 아니라, NF 브랜치 및 NT 브랜치의 손실 함수 계산에도 도움을 주는 것이다.

[0084] 세포핵 경계선에 가까운 픽셀들은 각 학습 시점에서 가장 집중해야 하며, 처리하기 어려운 부분으로 간주할 수 있다.

[0085] 반복 t에서, OD 브랜치의 출력은 현재 네트워크에서 예측된 픽셀 중 경계선 인접한 픽셀(예를 들어, 세포핵의 경계선이 인접한 두 계층(o_1, o_2))을 나타낼 수 있다.

[0086] 세포핵 외부의 두 계층(o_1, o_2)은 세포핵 영역화와 세포핵 유형 분류 성능을 향상시키기 위한 자가 학습식 인공지능 모델 학습에 활용한다.

[0087] 자가 학습식 인공지능 모델 학습 방법은 거리 기반 순서 예측 디코더(106)의 출력 값을 인공지능 모델 학습에 활용하는 방법이다.

[0088] 본 실시예에 따르면, 예측된 세포핵 외부 두 계층(o_1, o_2)에 가중치 계수를 부여하고 이를 모델 학습에

활용한다.

[0089] NF 브랜치에 대한 손실 함수 $\mathcal{L}_{\text{NF}}$ 은 수정된 교차 엔트로피 손실 CE_{OD} 와 정답 레이블 및 세포핵 전경 예측 사이의 다이스 손실 DICE 를 포함한다. $\mathcal{L}_{\text{NF}} = \text{CE}_{\text{OD}} + \text{DICE}$ 로 주어질 때, CE_{OD} 를 다음과 같이 정의할 수 있다.

수학식 7

$$\text{CE}_{\text{OD}} = -\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sum_{c=0}^1 \sqrt{\frac{N_0}{N_c}} (1 + \omega_j^{\text{OD}}) y_{j,c}^{\text{NF}} \log p_{j,c}^{\text{NF}}$$

[0090]

[0091] 여기서, l 는 클래스 레이블을 나타내고 (여기서, $l = 0$ 는 배경, $l = 1$ 는 세포핵 전경), N_c 는 클래스 c 에 속하는 픽셀의 수이고, NF 브랜치에서 $y_{j,c}^{\text{NF}}$ 와 $p_{j,c}^{\text{NF}}$ 정답 레이블과 클래스 c 에 대한 예측이다.

[0092] 가중치 계수 ω_j^{OD} OD 브랜치 출력으로 다음과 같이 결정된다.

수학식 8

$$\omega_j^{\text{OD}} = \begin{cases} 2, & l_j^o = o_1 \\ 1, & l_j^o = o_2 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

[0093]

[0094] DICE 는 다음과 같이 주어진다.

수학식 9

$$\text{DICE} = 1 - \frac{2 \times \sum_{j=1}^N (y_j^{\text{NF}} \times p_j^{\text{NF}}) + \varepsilon}{\sum_{j=1}^N y_j^{\text{NF}} + \sum_{i=1}^N p_j^{\text{NF}} + \varepsilon}$$

[0095]

[0096] l 는 평탄화 계수이다.

[0097] 유사하게, NT 브랜치에 대한 손실 함수 $\mathcal{L}_{\text{NT}}$ 는 다음과 같이 정의된다.

수학식 10

$$\mathcal{L}_{\text{NT}} = -\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sum_{c=0}^C \sqrt{\frac{N_0}{N_c}} (1 + \omega_j^{\text{OD}}) y_{j,c}^{\text{NT}} (1 - p_{j,c}^{\text{NT}})^y \log p_{j,c}^{\text{NT}}$$

[0098]

[0099] 여기서, C 는 세포핵 유형의 카디널리티 ($l = 0$ 는 배경, l 은 1로 설정되고, $y_{j,c}^{\text{NT}}$ 와 $p_{j,c}^{\text{NT}}$ 는 NT 브랜치에서 클래스 c 에 대한 정답 및 예측이다.

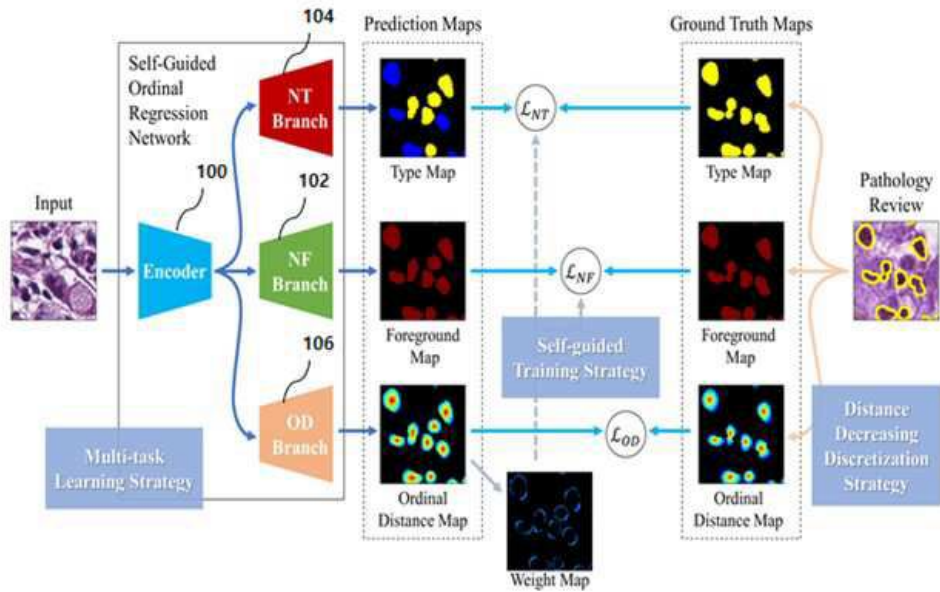
[0100] 본 실시예에 따른 세포핵 영역화 및 유형 분류를 위한 장치는 도 4에 도시된 바와 같이, 프로세서(400) 및 메모

리(402)를 포함할 수 있다.

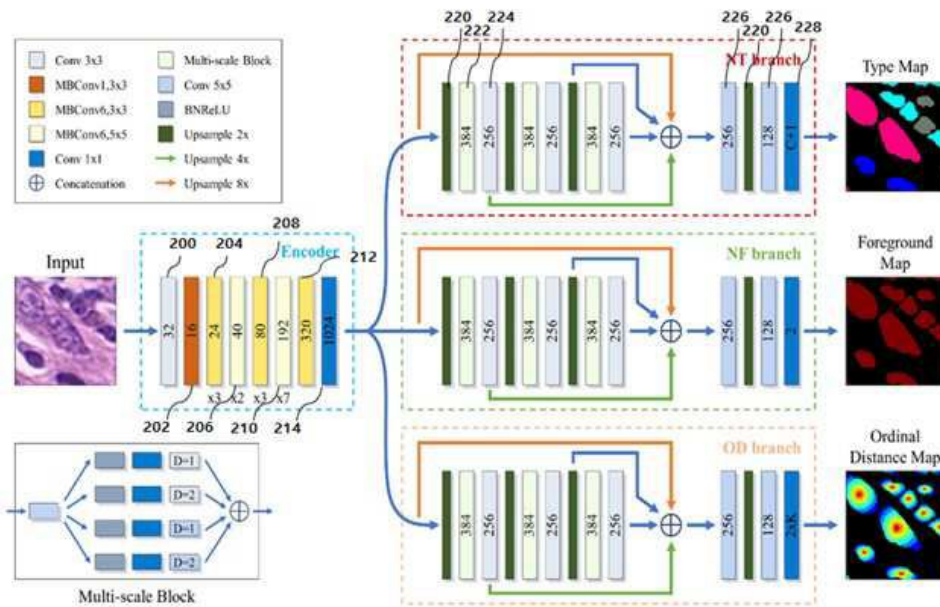
- [0101] 여기서, 프로세서(400)는 컴퓨터 프로그램을 실행할 수 있는 CPU(central processing unit)나 그밖에 가상 머신 등을 포함할 수 있다.
- [0102] 메모리(402)는 고정식 하드 드라이브나 착탈식 저장 장치와 같은 불휘발성 저장 장치를 포함할 수 있다. 착탈식 저장 장치는 콤팩트 플래시 유닛, USB 메모리 스틱 등을 포함할 수 있다. 메모리(402)는 각종 랜덤 액세스 메모리와 같은 휘발성 메모리도 포함할 수 있다.
- [0103] 이와 같은 메모리(402)에는 프로세서에 의해 실행 가능한 프로그램 명령어들이 저장된다.
- [0104] 본 실시예에 따른 프로그램 명령어들은, 자가 학습식 순서형 회귀 네트워크를 이용하여 세포핵 영역화 및 세포핵 유형을 분류한다.
- [0105] 보다 상세하게, 프로그램 명령어들은 병리 이미지를 입력 받고, 인코더를 통해 병리 이미지로부터 특징 맵을 추출하고, 세포핵 전경 예측 디코더를 통해 병리 이미지의 배경으로부터 세포핵에 상응하는 픽셀을 검출하고, 세포핵 유형 분류 디코더를 통해 병리 이미지에 포함되는 세포핵의 유형을 픽셀 단위로 분류하고, 거리 기반 순서 예측 디코더를 통해 병리 이미지에 포함되는 세포핵을 중심점으로부터 경계선까지의 거리에 따라 복수의 계층으로 분할하고, 분할된 복수의 계층에 대해 순서 레이블을 부여하고, 상기 거리 기반 순서 예측 디코더에 의해 상기 세포핵의 경계선에 인접한 하나 이상의 계층을 통해 생성되는 가중치 맵을 상기 세포핵 전경 예측 디코더 및 상기 세포핵 유형 분류 디코더에 적용하여 세포핵 유형화 및 유형 분류를 수행한다.
- [0106] 본 실시예에 따른 거리 기반 순서 예측 디코더는, 거리 감소 이산화 방법을 통해 상기 복수의 계층 각각에 대한 문턱 값을 계산하고, 상기 계산된 문턱 값을 통해 상기 세포핵의 경계선으로부터 중심점까지의 서로 다른 구간 길이로 순서 레이블을 부여하고, 상기한 문턱 값은 중심점에서 경계선으로 갈수록 큰 값을 가지며, 복수의 계층 각각의 구간은 0 내지 1 범위 중 하나의 값으로 정규화된다.
- [0107] 본 실시예에 따르면, 세포핵의 복수의 계층은 경계선에서 상기 중심점으로 제1 내지 제 n 의 계층을 포함하며, 가중치 맵은 상기 경계선에 인접한 제1 및 제2 계층에 가중치 계수를 부여하여 생성하기 때문에 거리 기반 순서 예측의 결과가 세포핵 전경 예측 및 세포핵 유형 분류에 반영되어 세포핵 영역화와 유형 분류의 정확도를 높일 수 있다.
- [0108] 상기한 본 발명의 실시예는 예시의 목적을 위해 개시된 것이고, 본 발명에 대한 통상의 지식을 가지는 당업자라면 본 발명의 사상과 범위 안에서 다양한 수정, 변경, 부가가 가능할 것이며, 이러한 수정, 변경 및 부가는 하기의 특허청구범위에 속하는 것으로 보아야 할 것이다.

도면

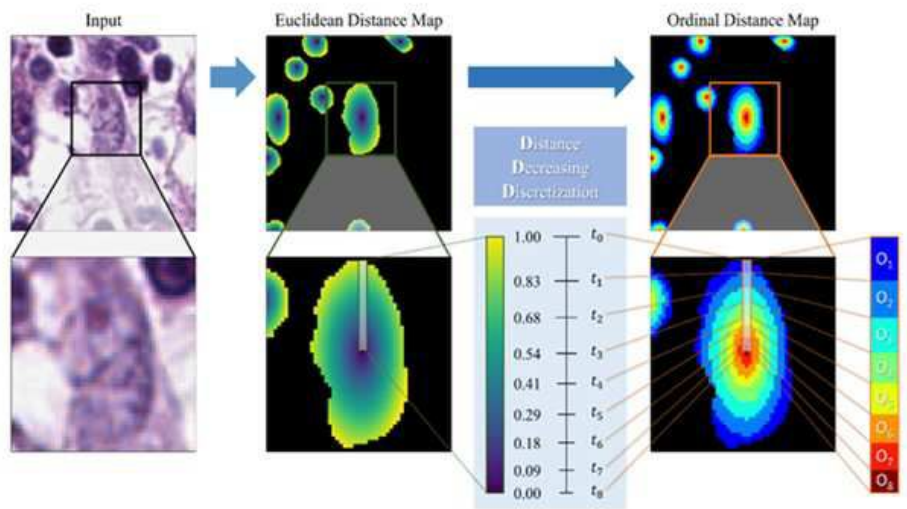
도면1



도면2



도면3



도면4

