



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115482232 A

(43) 申请公布日 2022. 12. 16

(21) 申请号 202211192738.3

(22) 申请日 2022.09.28

(71) 申请人 复旦大学

地址 200433 上海市杨浦区邯郸路220号

(72) 发明人 骆潇原 宋志坚 王满宁

(74) 专利代理机构 北京盛询知识产权代理有限公司 11901

专利代理师 相黎超

(51) Int. Cl.

G06T 7/00 (2017.01)

G06V 10/764 (2022.01)

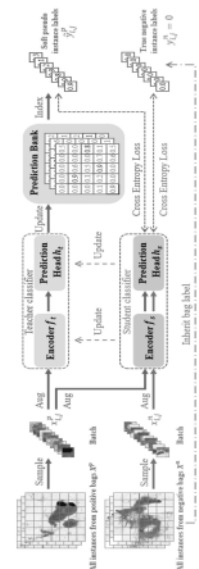
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法

(57) 摘要

本发明涉及一种负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,包括:对整张病理图像进行预处理,得到第一分类视图和第二分类视图;构建第一分类网络和第二分类网络,基于第一分类视图对第一分类网络进行自蒸馏学习训练,得到第一预测结果;通过第一预测结果和第二分类视图训练第二分类网络,分别得到第一损失函数和第二损失函数;基于第一损失函数和第二损失函数优化第二分类网络的参数,并同时更新第一分类网络的参数,得到训练好的第一分类网络和第二分类网络;通过训练好的第二分类网络,进行病理图像分析,得到分析结果。本发明方法与国际上现有方法相比有更好的准确率和模型可解释性,具备提高临床诊断效率和准确率的潜在价值。



1. 一种负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,包括:

对整张病理图像进行预处理,得到第一分类视图和第二分类视图;

构建第一分类网络和第二分类网络,基于所述第一分类视图对所述第一分类网络进行自蒸馏学习训练,得到第一预测结果;

通过所述第一预测结果和所述第二分类视图训练所述第二分类网络,分别得到第一损失函数和第二损失函数;

基于所述第一损失函数和所述第二损失函数优化所述第二分类网络的参数,并同时更新所述第一分类网络的参数,得到训练好的第一分类网络和第二分类网络;

通过所述训练好的第二分类网络,进行病理图像分析,得到分析结果。

2. 根据权利要求1所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,对所述整张病理图像进行预处理,包括:

将所述整张病理图像不重叠的切分为大小相等的若干图像块,计算所有所述图像块的信息熵,筛除掉所述信息熵小于预设阈值的背景图像块;然后分别对来自阳性病理图像的所有图像块和来自阴性病理图像的所有图像块进行混合。

3. 根据权利要求2所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,所述预处理还包括:

将采样得到的图像块进行数据增强,数据增强的方法包括,对图像块进行上下左右不同概率的翻转,并对图像块进行灰度变换,并对所述图像块独立地进行若干次随机数据增强,分别得到所述第一分类视图和所述第二分类视图。

4. 根据权利要求1所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,所述第一分类网络和所述第二分类网络分别包括一个编码器和一个分类头部网络,所述第一分类网络的参数与所述第二分类网络的参数不同。

5. 根据权利要求1所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,基于所述第一分类视图训练所述第一分类网络,包括:

将所述第一分类视图中的局部切片 $x_{i,j}^p$ 输入到所述第一分类网络中进行自蒸馏训练,输出所述第一预测结果 $\tilde{y}_{i,j}^p$,将所述第一预测结果 $\tilde{y}_{i,j}^p$ 作为所述局部切片 $x_{i,j}^p$ 的伪标签:

$$\tilde{y}_{i,j}^p = h_t \circ f_t \circ \varphi(x_{i,j}^p)$$

其中, φ 代表数据增强操作, $h_t \circ f_t$ 代表第一分类网络。

6. 根据权利要求5所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,所述第一分类网络中还包括Prediction Bank单元,所述Prediction Bank单元用于防止负样本引导后的自蒸馏学习陷入退化,得到所述第一预测结果后,将所述第一预测结果输入到所述Prediction Bank单元中,基于Sinkhorn-Knopp方法进行求解,对所述伪标签进行更新。

7. 根据权利要求6所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,基于所述Sinkhorn-Knopp方法进行求解包括:

$$\min_{\tilde{Y}^p} CE(O^p, \tilde{Y}^p) \text{ subject to } \sum \tilde{Y}^p = K \cdot |X^p|$$

其中,中 $|X^p|$ 代表集合 X^p 的数量, K 代表预估的阳性局部图像块在阳性整张图像中的占比, $CE(\cdot)$ 代表交叉熵损失函数。

8.根据权利要求1所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,得到所述第一损失函数,包括:

将所述第一预测结果输入到所述第二分类网络中进行训练,获得第一输出结果,并计算所述第一输出结果与伪标签的交叉熵,得到第一损失函数 $L_{self-distillation}$:

$$L_{self-distillation} = CE(h_s \circ f_s \circ \varphi(x_{i,j}^p), \tilde{y}_{i,j}^p)$$

其中, $h_s \circ f_s$ 代表第二分类网络。

9.根据权利要求8所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,得到所述第二损失函数,包括:

将所述第二分类视图输入到所述第二分类网络中进行训练,获得第二输出结果,计算所述第二输出结果和所述第二分类视图的交叉熵,得到第二损失函数 $L_{guidance}$:

$$L_{guidance} = CE(h_s \circ f_s \circ \varphi(x_{i,j}^n), 0)$$

其中, $x_{i,j}^n$ 代表阴性的局部切片。

10.根据权利要求1所述的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,其特征在于,基于所述第一损失函数和所述第二损失函数优化所述第二分类网络的参数,包括:采用Adam优化算法进行优化,如下式:

$$\theta_s := \min_{\theta_s} L_{self-distillation} + L_{guidance}$$

其中, θ_s 为第二分类网络的参数;

通过动量更新法更新所述第一分类网络的参数,包括:

$$\theta_t \leftarrow \lambda \theta_t + (1-\lambda) \theta_s$$

其中, λ 为更新的权重, θ_t 为第一分类网络的参数。

一种负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法

技术领域

[0001] 本发明涉及图像处理及应用技术领域,特别是涉及一种负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法。

背景技术

[0002] 组织病理学是癌症诊断的金标准,通过全切片图像(WSI)扫描仪获得的数字组织病理学图像在临床决策中发挥着越来越重要的作用。开发用于自动分析组织病理学图像的计算机辅助诊断方法非常有价值。一方面,组织病理学图像非常大,病理学家对其进行分析非常费力,并且可能会引入主观判断偏差。另一方面,一些分类任务只能由计算机完成,而病理学家无法通过视觉检查做出决定,例如转移预测和生存预测。近年来,深度学习已广泛应用于组织病理学图像分析任务,如转移检测、癌症亚型分类和生存预测。因此开发一种能够显示建模数据分布的深度多实例方法用于病理全切片图像自动化诊断是目前亟需解决的问题。

[0003] 组织病理学图像的计算机辅助分析的主要挑战是整张病理图像的大小非常大。例如,典型的乳腺癌或结肠癌WSI的大小为 $40,000 \times 40,000$,比普通的自然图像要大得多,不可能将整个图像输入到深度学习模型中。因此,WSI通常被裁剪成当前计算机可以处理的许多图像块。但是,图像块不能简单地继承相应WSI的标签,因为在阳性WSI中只有一部分图像块是阳性的。同时,由于图像块数量巨大,通常无法对每个图像块进行标记。因此,WSI分类通常被视为弱监督多实例学习(MIL)问题,其中整张病理图像被视为包,而图像块被视为实例。与仅关注包分类的传统MIL问题不同,实例分类,也称为阳性区域定位,在WSI分析中也很重要。

[0004] 大多数主流MIL方法都使用包分类的方法。他们首先提取实例特征并聚合包中实例的特征以获得包特征,然后使用包标签训练包分类器。这种方法有两个问题。首先,它的实例分类能力有限。包分类方法侧重于训练包分类器,实例的分类通常取决于网络学习到的注意力分数。由于损失函数建立在包分类结果的基础上,并且在每个包被正确分类后损失函数就达到最小化。即使网络可以正确分类所有包,也不能保证可以使用注意力分数区分所有实例。其次,包分类方法的泛化能力有限。由于得到的包分类器与最优分类器之间的差距,落入差距中的袋子可能被错误地分类。由于包分类方法的上述缺点,端到端地训练实例级分类器可能是更好的解决方案。然而,现有的实例级方法不如包分类方法,因为很难从弱包标签中找到足够的真阳性实例用于模型训练。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,实现整张病理图像的自动诊断和阳性区域定位,降低病理诊断的成本。

[0006] 为实现上述目的,本发明提供了如下方案:

[0007] 一种负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法,包括:

[0008] 对整张病理图像进行预处理,得到第一分类视图和第二分类视图;

[0009] 构建第一分类网络和第二分类网络,基于所述第一分类视图对所述第一分类网络进行自蒸馏学习训练,得到第一预测结果;

[0010] 通过所述第一预测结果和所述第二分类视图训练所述第二分类网络,分别得到第一损失函数和第二损失函数;

[0011] 基于所述第一损失函数和所述第二损失函数优化所述第二分类网络的参数,并同时更新所述第一分类网络的参数,得到训练好的第一分类网络和第二分类网络;

[0012] 通过所述训练好的第二分类网络,进行病理图像分析,得到分析结果。

[0013] 优选地,对所述整张病理图像进行预处理,包括:

[0014] 将所述整张病理图像不重叠的切分为大小相等的若干图像块,计算所有所述图像块的信息熵,筛除掉所述信息熵小于预设阈值的背景图像块;然后分别对来自阳性病理图像的所有图像块和来自阴性病理图像的所有图像块进行混合。

[0015] 优选地,所述预处理还包括:

[0016] 将采样得到的图像块进行数据增强,数据增强的方法包括,对图像块进行上下左右不同概率的翻转,并对图像块进行灰度变换,并对所述图像块独立地进行若干次随机数据增强,分别得到所述第一分类视图和所述第二分类视图。

[0017] 优选地,所述第一分类网络和所述第二分类网络分别包括一个编码器和一个分类头部网络,所述第一分类网络的参数与所述第二分类网络的参数不同。

[0018] 优选地,基于所述第一分类视图训练所述第一分类网络,包括:

[0019] 将所述第一分类视图中的局部切片 $x_{i,j}^p$ 输入到所述第一分类网络中进行自蒸馏训练,输出所述第一预测结果 $\tilde{y}_{i,j}^p$,将所述第一预测结果 $\tilde{y}_{i,j}^p$ 作为所述局部切片 $x_{i,j}^p$ 的伪标签:

$$[0020] \quad \tilde{y}_{i,j}^p = h_t \circ f_t \circ \varphi(x_{i,j}^p)$$

[0021] 其中, φ 代表数据增强操作, $h_t \circ f_t$ 代表第一分类网络。

[0022] 优选地,所述第一分类网络中还包括Prediction Bank单元,所述Prediction Bank单元用于防止负样本引导后的自蒸馏学习陷入退化,得到所述第一预测结果后,将所述第一预测结果输入到所述Prediction Bank单元中,基于Sinkhorn-Knopp方法进行求解,对所述伪标签进行更新。

[0023] 优选地,基于所述Sinkhorn-Knopp方法进行求解包括:

$$[0024] \quad \min_{\tilde{Y}^p} CE(O^p, \tilde{Y}^p) \text{ subject to } \sum \tilde{Y}^p = K \cdot |X^p|$$

[0025] 其中, $|X^p|$ 代表集合 X^p 的数量, K 代表预估的阳性局部图像块在阳性整张图像中的占比, $CE(\cdot)$ 代表交叉熵损失函数。

[0026] 优选地,得到所述第一损失函数,包括:

[0027] 将所述第一预测结果输入到所述第二分类网络中进行训练,获得第一输出结果,并计算所述第一输出结果与伪标签的交叉熵,得到第一损失函数 $L_{\text{self-distillation}}$:

$$[0028] \quad L_{\text{self-distillation}} = CE(h_s \circ f_s \circ \varphi(x_{i,j}^p), \tilde{y}_{i,j}^p)$$

[0029] 其中, $h_s \circ f_s$ 代表第二分类网络。

[0030] 优选地, 得到所述第二损失函数, 包括:

[0031] 将所述第二分类视图输入到所述第二分类网络中进行训练, 获得第二输出结果, 计算所述第二输出结果和所述第二分类视图的交叉熵, 得到第二损失函数 L_{guidance} :

$$[0032] \quad L_{\text{guidance}} = CE(h_s \circ f_s \circ \varphi(x_{i,j}^n), 0)$$

[0033] 其中, $x_{i,j}^n$ 代表阴性的局部切片。

[0034] 优选地, 基于所述第一损失函数和所述第二损失函数优化所述第二分类网络的参数, 包括: 采用Adam优化算法进行优化, 如下式:

$$[0035] \quad \theta_s := \min_{\theta_s} L_{\text{self-distillation}} + L_{\text{guidance}}$$

[0036] 其中, θ_s 为第二分类网络的参数;

[0037] 通过动量更新法更新所述第一分类网络的参数, 包括:

$$[0038] \quad \theta_t \leftarrow \lambda \theta_t + (1 - \lambda) \theta_s$$

[0039] 其中, λ 为更新的权重, θ_t 为第一分类网络的参数。

[0040] 本发明的有益效果为:

[0041] 本申请提供的负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法能够自动对整张病理图像进行分类, 并且能够预测出整张病理图像中的阳性区域, 国际上现有方法不能充分利用病理图像中的负样本信息, 因而分类结果较差, 尤其是对阳性区域的区分上准确率不足, 本申请提出的方法与国际上现有方法相比有更好的准确率和模型可解释性, 具备提高临床诊断效率和准确率的潜在价值。

附图说明

[0042] 为了更清楚地说明本发明实施例或现有技术中的技术方案, 下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍, 显而易见地, 下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例, 对于本领域普通技术人员来讲, 在不付出创造性劳动性的前提下, 还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0043] 图1为本发明实施例中负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法的流程图;

[0044] 图2为本发明实施例中Prediction Bank的流程图。

具体实施方式

[0045] 下面将结合本发明实施例中的附图, 对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述, 显然, 所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例, 而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例, 本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例, 都属于本发明保护的范围。

[0046] 为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂, 下面结合附图和具体实施方式对本发明作进一步详细的说明。

[0047] 本实施例提供负样本引导的自蒸馏病理图像分析方法。根据本申请, 能够实现整张病理图像的自动诊断和阳性区域定位。本申请提供的方法操作简单, 具有目前国际上最

高的精度和鲁棒性,自动化的检测可节省时间节约费用,大大降低病理诊断的成本。

[0048] 如图1-2所示为本申请提供的方法流程图,包括:

[0049] S1、对整张病理图像进行预处理,得到第一分类视图和第二分类视图;

[0050] 首先将整张病理图像不重叠的切分为大小为512x512的图像块,然后计算所有图像块的信息熵,筛除掉信息熵小于15的背景图像块。然后分别对来自阳性病理图像的图像块和来自阴性病理图像的图像块进行混合,并每次随机从中采样64个图像块进行后续的训练。

[0051] 对采样得到的图像块,采用随机的数据增强方法,包括概率为0.5的随机左右翻转,随机上下翻转和随机颜色扰动,概率为0.2的图像灰度变换,尺度为原图像大小80%~100%的图像尺寸裁剪。对同一副图像的图像块进行两次随机的数据增强后,得到两个不同的视图,即第一分类视图和第二分类视图。

[0052] S2、构建第一分类网络和第二分类网络,基于所述第一分类视图对所述第一分类网络进行自蒸馏学习训练,得到第一预测结果;

[0053] 第一分类网络为教师网络,第二分类网络为学生网络,教师网络采用ResNet18作为编码器,一个线性全连接层作为预测头网络,学生网络采用和教师网络完全相同的网络结构,但是网络参数和教师网络并不相同。

[0054] 训练时,将整张病理图像的局部切片 $x_{i,j}^p$ 进行数据增强后输入到教师网络中,得到的第一预测结果作为该切片的伪标签,即:

$$[0055] \quad \tilde{y}_{i,j}^p = h_t \circ f_t \circ \varphi(x_{i,j}^p)$$

[0056] 其中, φ 代表数据增强操作, $h_t \circ f_t$ 代表第一分类网络。

[0057] 得到教师网络的输出后,将其输入到Prediction Bank单元中,Prediction Bank单元存入新的教师网络预测值后,利用Sinkhorn-Knopp算法求解最优传输问题,从而更新所有的伪标签:

$$[0058] \quad \min_{\tilde{Y}^p} CE(O^p, \tilde{Y}^p) \text{ subject to } \sum \tilde{Y}^p = K \cdot |X^p|$$

[0059] 其中, $|X^p|$ 代表集合 X^p 的数量,K代表预估的阳性局部图像块在阳性整张图像中的占比, $CE(\cdot)$ 代表交叉熵损失函数。

[0060] S3、通过所述第一预测结果和所述第二分类视图训练所述第二分类网络,分别得到第一损失函数和第二损失函数;

[0061] 通过第二分类视图训练学生网络,并利用第一分类网络预测出的伪标签和负样本的真实标签训练学生网络;

[0062] 针对来自阳性整张图像的图像块 $x_{i,j}^p$,其真实标签未知,所以需要第一网络生成其伪标签;而对于来自阴性整张图像的图像块 $x_{i,j}^n$,其真实标签已知且为阴性,所以不需要生成伪标签。

[0063] 在学生网络中对于来自阳性病理图像的图像块,计算输出和Prediction Bank中伪标签的交叉熵 $L_{\text{self-distillation}}$,即第一损失函数;而对于来自阴性图像的图像块,计算输出

和阴性类别的交叉熵 L_{guidance} ,即第二损失函数:

$$[0064] \quad L_{\text{self-distillation}} = CE(h_s \circ f_s \circ \varphi(x_{i,j}^p), \tilde{y}_{i,j}^p)$$

[0065] 其中, $h_s \circ f_s$ 代表第二分类网络; $x_{i,j}^p$ 代表来自阳性整张病理图像的图像块;

$$[0066] \quad L_{\text{guidance}} = CE(h_s \circ f_s \circ \varphi(x_{i,j}^n), 0)$$

[0067] 其中, $x_{i,j}^n$ 代表来自阴性整张病理图像的图像块。

[0068] S4、基于所述第一损失函数和所述第二损失函数优化所述第二分类网络的参数,并同时更新所述第一分类网络的参数,得到训练好的第一分类网络和第二分类网络;

[0069] 采用Adam优化算法优化学生网络的参数。在优化学生网络参数的同时,根据血栓网络参数采用动量更新优化教师网络的参数:

$$[0070] \quad \theta_s := \min_{\theta_s} L_{\text{self-distillation}} + L_{\text{guidance}}$$

[0071] 其中, θ_s 为第二分类网络的参数;

$$[0072] \quad \theta_t \leftarrow \lambda \theta_t + (1 - \lambda) \theta_s$$

[0073] 其中, λ 为更新的权重, θ_t 为第一分类网络的参数。

[0074] S5、通过所述训练好的第二分类网络,进行病理图像分析,得到分析结果。

[0075] 完成训练后,将需要预测的整张病理图像切片后输入到训练好的学生网络中,得到所有图像块的预测结果,概率高的图像块即为网络预测的阳性区域。将所有的图像块的预测结果通过池化操作聚合起来,即得到对整张病理图像是否为阳性的预测结果。

[0076] 本发明方法可以实现自动对病理图像进行整张病理图像分类以及整张图像中阳性区域的定位。本方法构造了两个结构相同的分类网络,分别为学生网络和教师网络,通过自蒸馏的方法训练教师和学生网络,再同时利用阴性整张病理图像中所有的图像块都是阴性的先验知识,引导这一自蒸馏的过程,从而实现端到端的训练了一个实例级别的分类器。得到的实例级别的分类器能够对整张病理图像中的局部图像块进行分类,再通过对所有图像块分类结果的池化即可得对整张病理图像进行分类。本发明方法在多个国际公开数据集上取得了领先的准确度,有潜力应用于临床领域,提高诊断效率和准确率。

[0077] 以上所述的实施例仅是对本发明优选方式进行的描述,并非对本发明的范围进行限定,在不脱离本发明设计精神的前提下,本领域普通技术人员对本发明的技术方案做出的各种变形和改进,均应落入本发明权利要求书确定的保护范围内。

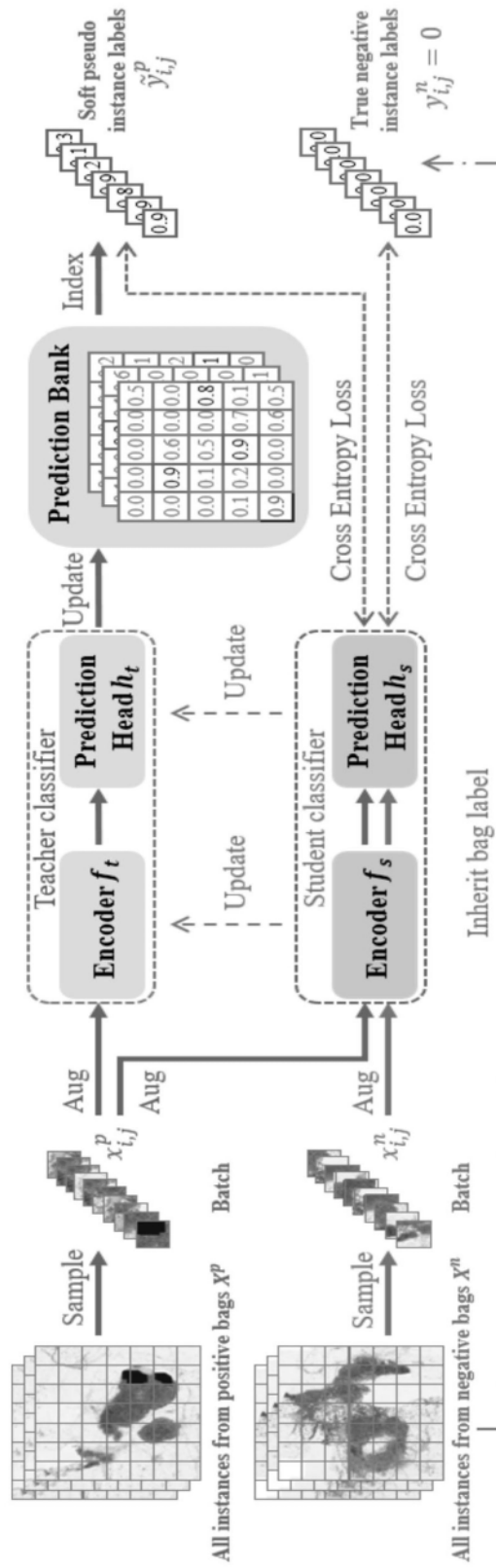


图1

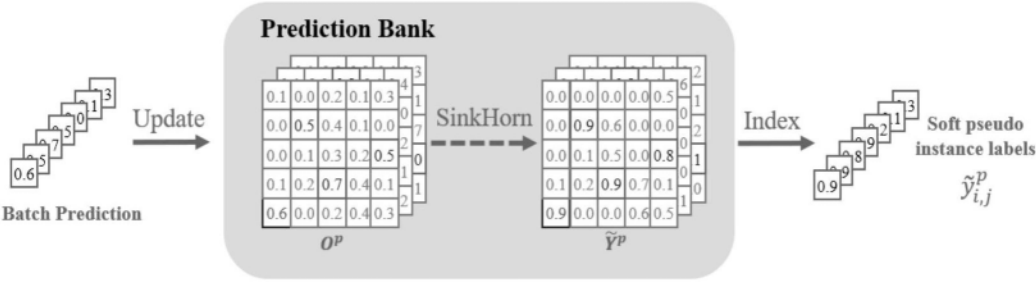


图2